

11249

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA
SUBDIRECCION DE NEONATOLOGIA**



**“EFECTIVIDAD DEL ACIDO URSODESOXICOLICO
Y FENOBARBITAL EN EL TRATAMIENTO
DE COLESTASIS NEONATAL.
ENSAYO CLINICO CRUZADO”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA**

**P R E S E N T A :
DRA. NOEMI CARITINA GODINEZ TELLEZ**

PROFESOR TITULAR: DR. LUIS A. FERNANDEZ CARROCERA

DIRECTORA DE TESIS: DRA. SILVIA ROMERO MALDONADO

MEXICO, D.F.

2005

m351932





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.

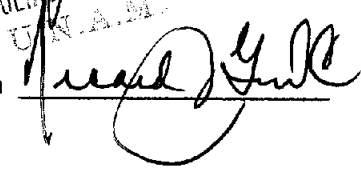
Autorización de tesis

Director de Enseñanza

Dr. Ricardo García Cavazos

SUBDIVISION DE INVESTIGACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Firma



Profesor titular del curso

Dr. Luis Alberto Fernández Carrocera

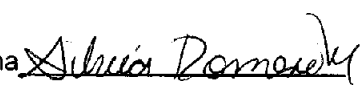
Firma



Director de Tesis

Dra. Silvia Romero Maldonado

Firma



INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

INDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	1
MARCO TEORICO.....	2
PLANTAMIENTO DEL PROBLEMA.....	6
JUSTIFICACION.....	7
HIPOTESIS.....	7
OBJETIVOS.....	7
MATERIAL Y METODOS.....	8
DESCRIPCION DEL ESTUDIO.....	10
ANALISIS ESTADISTICO.....	10
RESULTADOS.....	11
DISCUSION.....	13
CONCLUSIONES.....	15
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	16

TABLAS

TABLA 1. DESCRIPCION DE LA POBLACION.....	17
TABLA 2. ESTADISTICA DE EFECTOS DE INTERVENCIONES.....	18
TABLA 3. EFECTO DE LAS INTERVENCIONES.....	18

GRAFICAS.

FIGURA 1.....	9
FIGURA 2.....	20

ANEXOS.

CUADRO 1 Causas de colestasis.....	21
CUADRO 2 Mecanismos de acción, dosis y efectos Secundarios de fenobarbital y ácido Urosodesoxi- cólico.....	22
CUADRO 3 Fenobarbital y ácido ursodesoxicólico	23
FLUJOGRAMA 1 Estructura básica del diseño cru- Zado.....	25

"EFECTIVIDAD DEL ÁCIDO URSODESOXICÓLICO Y FENOBARBITAL EN EL TRATAMIENTO DE COLESTASIS NEONATAL. ENSAYO CLÍNICO CRUZADO"

RESUMEN

La prevalencia de colestasis neonatal en el INPer es del 25 %. Dentro del tratamiento se han utilizado medicamentos con efecto colerético, como el fenobarbital el cual ha sido aceptado, y múltiples publicaciones respaldan su efectividad, otro de los medicamentos es el ácido ursodesoxicólico, se refiere que este medicamento es efectivo, no encontrando suficientes trabajos en la literatura en la etapa neonatal, este último medicamento puede ser una alternativa igualmente efectiva que el fenobarbital en la disminución de colestasis pero con menos efectos secundarios.

OBJETIVO: Demostrar que el tratamiento fenobarbital y Ácido ursodesoxicólico son igualmente efectivos para el tratamiento de colestasis neonatal.

MATERIAL Y METODOS: Mediante un ensayo clínico aleatorizado cruzado, se incluyeron 11 pacientes, se aleatorizaron formando 2 grupos, cada sujeto actúa como su propio control. Cada individuo recibió al azar una de las dos intervenciones al ingresar al estudio por 7 días, posteriormente una semana de lavado para que el paciente vuelva a su estado inicial. Al inicio y al final de la administración de cada medicamento se determinaron niveles de bilirrubina. Análisis estadístico: Para la descripción de la población se realizó análisis univariado: Se realizaron medidas de tendencia central y de dispersión para las variables demográficas. Para las variables cuantitativas continuas con distribución normal: Media, desviación estándar. Para las nominales porcentajes. Para la diferencia entre grupos se realizará prueba de t pareada para variables cuantitativas.

RESULTADOS: Las características demográficas de la población fueron similares en los dos grupos, considerando que se trata de un estudio cruzado no requiere realizar alguna prueba estadística para la comparación entre grupos, debido a que el paciente es su mismo control. Los resultados obtenidos de la maniobra de tratamiento, indican que con fenobarbital a dosis de 3 mg/kg/día administrado cada 24 hrs. Durante una semana no tienen ningún efecto para reducir las cifras de bilirrubina directa, y por consiguiente para manejo de colestasis. Con el ácido ursodesoxicólico, a dosis de 10 mg/kg/día dividido en 2 dosis redujo las cifras séricas de bilirrubina con una diferencia estadística significativa, un valor de $p \leq 0.01$.

CONCLUSIONES: De acuerdo a la hipótesis propuesta el ácido ursodesoxicólico resultó ser eficaz en la reducción de la bilirrubina directa de 2mg/dL por semana. Con respecto a la administración de fenobarbital no se obtuvo ningún efecto sobre la reducción de bilirrubina. El ácido ursodesoxicólico resultó tener una diferencia estadística significativa, un valor de $p \leq 0.01$. No se reportaron efectos secundarios en los pacientes tratados con ambos medicamentos. El ácido ursodesoxicólico es una buena alternativa en el tratamiento de colestasis neonatal.

MARCO TEORICO

La colestasis se define fisiológicamente como un proceso en el que existe disminución del flujo biliar, evidencia histológica de depósito de pigmentos biliares en los hepatocitos y conductos biliares, y aumento de la concentración sérica de los productos excretados, y aumento de las concentraciones sérica de los productos excretados en la bilis, bilirrubinas, ácidos biliares, colesterol. ¹ Otra manera de definirla la presencia de bilirrubina directa mayor de 2mg/dL⁵

Hablamos de colestasis neonatal cuando se presenta en los primeros tres meses de vida. Existen múltiples causas de colestasis en las etapas tempranas de la vida relacionadas con exógenos o condiciones patológicas específicas.² Se muestran en el **cuadro 1**

Hay muchas formas de clasificar las causas de colestasis neonatal, Como en muchos casos la etiología es desconocida, Para fines prácticos las podemos dividir en categorías. ⁹

Los distintos desórdenes que presentan con el colestasis, puede ser mayor en el periodo del neonatal que en cualquier otro momento de vida, La inmadurez de la función excretora del neonato, genera un terreno susceptible para la afección futura de la excreción biliar por infecciones o daños metabólicos.¹

La incidencia acumulada de todos los procesos que causan colestasis oscila entre 1/2.500 y 1/5.000 nacidos vivos, aunque la frecuencia de cada trastorno individual varía según raza, género y etnia. La frecuencia de las principales causas de colestasis son: hepatitis neonatal idiopática: 1/4.800-9.000; atresia de vías biliares extrahepáticas: 1/8.000-18.000; escasez de conductos biliares intrahepáticos: 1/70.000; déficit de α -1-antitripsina con colestasis neonatal: 1/10.000-20.000; enfermedad de Byler: 1/50.000-100.000 y quiste de colédoco: 1/13.000-2.000.000.²

La incidencia global de la enfermedad hepática neonatal que se manifiesta como evidencia clínica o bioquímica de colestasis es de aproximadamente de 1 en 2500 nacidos vivos. La causa más común es la atresia biliar y hepatitis idiopática³

En el Instituto Nacional de Perinatología se estima una incidencia en pacientes que recibieron nutrición parenteral por mas de 7 días del 21 % y los que la recibieron por mas de 15 días es del 31 % ⁴

La colestasis neonatal es un síndrome ocasionado por múltiples etiologías. La formación de la bilis es un complejo proceso fisiopatológico y eventos metabólicos, un fracaso en cualquiera de estos eventos podría reducir el flujo de la bilis.⁵

El hígado del recién nacido tiene la desventaja debido a que el volumen de ácidos biliares y la expresión de los transportadores hepatobiliares están disminuidos en comparación con niños mayores y adultos e probablemente la principal razón por la que el hígado del recién nacido parece ser mas vulnerable a agresiones.⁹

La colestasis ocasiona una reducción del flujo biliar y lleva consigo: a) menor concentración de sales biliares en el intestino proximal, lo que da lugar a una mala absorción de grasa, calcio y vitaminas liposolubles; b) retención de sustancias normalmente eliminadas por la bilis como ácidos biliares y colesterol; c) daño hepático progresivo con cirrosis biliar, hipertensión portal y fallo hepático. Se ha descrito una resistencia a la acción de la hormona de crecimiento (GH) con niveles altos de GH y bajos de IGF-1. Como consecuencia de estos mecanismos fisiopatológicos, los pacientes pueden presentar malnutrición, retraso de crecimiento, prurito, osteopenia, déficit de vitamínicos e hiperlipemia.⁸

El cuadro clínico, con independencia de la causa, se manifiesta por ictericia, coluria, e hipocolia o acolia el clínico debe comprobar estos datos. Debe descartarse una colestasis, mediante determinación de la cifra de bilirrubina directa, en todo recién nacido con ictericia prolongada (más de 15 días).⁶

La colestasis usualmente tiene una iniciación insidiosa y asintomática. La detección con rapidez de la causa de colestasis en el recién nacido es un desafío, el diagnóstico se realiza con el siguiente cuadro clínico, presencia de ictericia, acompañada de coluria. Auxiliándose de estudios de laboratorio en los que la determinación de bilirrubina directa esta debe de ser mayor a 2mg/dL. La sociedad Norteamericana de Gastroenterología Pediátrica, establece guías para la evaluación de colestasis en neonatos.⁷

El tratamiento de soporte de estos pacientes depende de la extensión de la disfunción hepatocelular y de la gravedad de la colestasis. La disfunción hepatocelular predispone al paciente a sufrir complicaciones tales como hemorragia, encefalopatía y síndrome hepatorenal, mientras que el déficit de sales biliares puede dar lugar a déficit de vitaminas liposolubles, raquitismo, hipocalcemia (déficit de vitamina D), hemorragia (déficit de vitamina K) y neuropatías periférica (déficit de vitamina E). La retención de sales biliares puede producir prurito.^{8,9 12}

El manejo de colestasis lo podemos dividir en tres categorías:

- I. Tratamiento específico. Sólo es posible en un pequeño número de enfermedades (p. ej., restricción de la ingesta de galactosa en la galactosemia).
- II. Tratamiento quirúrgico. Puede ser curativo (coledocolitiasis, trasplante hepático en el déficit de α_1 -antitripsina) o paliativo (hepato-porto-enteroestomía en la atresia biliar)
- III. Tratamiento inespecífico médico y nutricional. Es un tratamiento sintomático orientado a mejorar el flujo biliar y a prevenir o tratar las consecuencias médicas o nutricionales de la colestasis crónica. La mayoría de los pacientes con colestasis se benefician de este tratamiento sea cual sea la enfermedad causal⁸

La detección precoz de una hapatopatía colestásica es todo un reto para el clínico, ya que un tratamiento oportuno condiciona de gran manera el futuro de estos niños, tomando en cuenta que existen varios trastornos hepáticos neonatales potencialmente mortales cuya manifestación principal es la colestasis.⁹

La evaluación de los mecanismos potenciales de daño celular que la bilis induce a lesión, ha permitido el desarrollo de tratamiento de colestasis y estrategias terapéuticas.

Dentro de estas estrategias terapéuticas se mencionan medicamentos coleréticos como el fenobarbital (Inductor enzimático) y ácido ursodesoxicólico (inductor del flujo biliar) cuyos mecanismos de acción, dosis y efectos colaterales se detallan en el cuadro 2.

La relación de que el uso de ácido ursodesoxicólico (ADCA) en enfermedad hepática está basada en la hipótesis que la acumulación de toxinas endógenas de ácidos biliares ocasiona el daño celular.

Antecedentes en 1957 en Japón se utilizó un purificado de ácido ursodesoxicólico como terapéutica en diferentes tipos de enfermedad hepática. Recientemente ha surgido el interés de este compuesto utilizándose en el manejo de colestasis hepática. Se sugiere que tienen efecto citoprotector inhibiendo los ácidos biliares en los conductos hepáticos, tejido y alteración de la circulación enterohepática de los ácidos biliares. UDCA es un ácido biliar natural con concentraciones normales en estudios de 1 a 2 % de los ácidos biliares en la bilis humana. El UDCA es relativamente ácido (pH 5) el mecanismo de acción de UDCA presenta un efecto citoprotector: por incorporación de la membrana celular, esta terapéutica estabiliza y protege la membrana celular, Efecto colerético: provee el flujo biliar induce excreción de ácidos biliares, Induce reabsorción de ácidos biliares en la luz intestinal, disminuye la concentración intracelular de los ácidos biliares tóxicos.

El UDCA es un ácido biliar hidrofílico tiene un efecto significativo colerético, sobre todo en la colestasis secundaria a la nutrición parenteral,

enfermedad hepática por fibrosis del cístico, errores innatos del metabolismo ,colestasis intrahepática y atresia de vías biliares, recientemente se ha utilizado en ictericia obstructiva en eritroblastosis fetal. Esta droga se considera segura y con pocos efectos colaterales, el tratamiento con UDCA puede ser tolerado en bebés y puede tener un significativo efecto en la disminución de niveles de bilirrubina directa.^{12,19}

Parece ser el uso ursodesoxicólico una alternativa para disminuir los niveles de bilirrubina directa con escasos efectos colaterales. En el **cuadro 3**. Se mencionan algunos estudios en los que los resultados del uso de este medicamento son favorables.

Se menciona los efectos del fenobarbital en colestasis en un estudio que realizó en 15 pacientes con colestasis de diversas etiologías, de edad de 1 mes a 15 meses reportó que el fenobarbital disminuye las cifras de bilirrubina y controla el prurito.

Hay diversas publicaciones en las que se reporta que el fenobarbital disminuye los niveles séricos de bilirrubina directa¹⁶. **Cuadro 3**.

El uso de fenobarbital tiene algunas limitantes en el periodo neonatal ya que se trata de un medicamento controlado y eso dificulta en ocasiones la adquisición del medicamento en pacientes tratados de manera extrahospitalaria, dentro de sus efectos secundarios provoca sedación en el recién nacido lo que trae como consecuencia dificultades para alimentación debido al estado de somnolencia, es un medicamento que requiere de monitoreo para la determinación de niveles séricos en sangre ya que a altas concentraciones resulta ser tóxico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

En el periodo neonatal la mayoría de las enfermedades hepáticas se presentan como colestasis. La cual se define como la presencia de bilirrubina directa mayor a 2mg/dL. Se considera un síndrome de disfunción hepática con alteraciones del flujo biliar. Su etiología es diversa y algunas de ellas son susceptibles de un tratamiento, en ocasiones pueden tener una evolución tórpida ocasionando disfunción hepática crónica.

La presentación clínica es similar independientemente de su etiología; el signo principal es la ictericia y el síntoma principal el cual es ocasionado por la disminución del flujo biliar se refleja clínicamente con grados variables de ictericia.

El tratamiento se enfoca a la etiología que ocasionó el problema, con la finalidad de iniciar una terapia apropiada que pueda prevenir el daño futuro al hígado y o revertir el daño existente. La disminución de bilirrubinas reduce el daño hepático y las complicaciones que trae consigo.

La utilización de medicamentos coleréticos como el fenobarbital y el ácido ursodesoxicólico reducen los niveles de bilirrubinas. De este último la bibliografía existente son en reportes enfocados a la población pediátrica.

El ácido ursodesoxicólico puede ser una terapéutica opcional o aunada al uso de fenobarbital para el tratamiento de colestasis; sin embargo no existen estudios con adecuada metodología en recién nacidos. La bibliografía existente solamente reporta estudios en pacientes pediátricos con buenos resultados.

El fenobarbital demuestra ser eficaz para esta patología pero su efecto sedante podría ser la limitante para su uso en pacientes al momento de su egreso por su efecto sedante, además de tratarse de un medicamento controlado que dificulta su accesibilidad de ahí el interés de buscar un medicamento con la misma efectividad, o cercana a esta.

HIPÓTESIS

HIPOTESIS GENERAL

El uso de ácido ursodesoxicólico resulta igual de eficaz que el fenobarbital con una reducción de la bilirrubina directa de 2. mg/dL por semana.

JUSTIFICACION

La colestasis neonatal es un padecimiento frecuente en el INPer se presenta en un 25 % en pacientes no QX.

La importancia del padecimiento radica en las complicaciones que se presentan por la disfunción hepatocelular secundaria a la colestasis, como hemorragia, encefalopatía etc.

No existe evidencia en la literatura de si el ácido ursodesoxicólico pueda reducir la bilirrubina directa en la misma magnitud que el fenobarbital, de ser así se obtendría una opción más para la colestasis, sin los efectos secundarios del fenobarbital.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

1. Demostrar que el tratamiento fenobarbital y Ácido ursodesoxicólico son igualmente de efectivos para el tratamiento de colestasis neonatal.

OBJETIVOS PARTICULARES

1.- Determinar efectos secundarios del uso de ácido ursodesoxicólico y fenobarbital en el tratamiento de colestasis neonatal en pacientes con peso \leq a 2500g.

MATERIAL Y METODOS

LUGAR Y DURACIÓN

El estudio se realizo en el Instituto Nacional de Perinatología. Unidad de cuidados intensivos e intermedios del recién nacido.

Duración: El periodo que durará la investigación será de 1 año. 01-07-2004 al 0107-2005

UNIVERSO.

Todos los recién nacidos pretérmino menores de 2500 gramos con cifras de bilirrubina directa mayor de 2mgdl, hospitalizados en el servicio de UCIN y UCIREN previa autorización por consentimiento informado.

UNIDADES DE OBSERVACION.

Todos los recién nacidos pretérmino menores de 2500 gramos con diagnostico de colestasis y que cumplieron con los criterios de inclusión.

METODO DE MUESTREO.

Muestreo aleatorizado cruzado.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

El calculo de la muestra se realizo con base a la formula de bioequivalencias

$$N = \frac{\sigma^2 (\alpha Z_\alpha + \beta Z_\beta)^2}{d^2}$$

Tomando en cuenta la desviación estándar de la efectividad del tratamiento y la diferencia a buscar fue del 10 %.

N= El tamaño de la muestra para cada grupo del tratamiento.

σ = Desviación estándar de la efectividad del tratamiento.

$Z_\alpha=1.64, \beta=1.28$

d= Es la diferencia entre los efectos del tratamiento normales y nuevos tratamiento que se considera clínicamente significativa.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

CRITERION DE INCLUSIÓN.

- Recién nacido pretérmino nacidos en el INPer
- Recién nacidos con niveles de bilirrubinas directa mayor de 2 mg /dl
- Recién nacidos con peso > de 2500 grs.
- Recién nacidos que no estén recibiendo algún tipo de medicamento que modifique los niveles de bilirrubinas
- Sin malformaciones congénitas
- Consentimiento informado del familiar.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Se excluirá al paciente el cual por decisión del familiar, no desee continuar en el protocolo
- Pacientes que se trasladen a otra institución.
- Pacientes que fallezcan durante el tiempo de la duración del tratamiento.
- Pacientes que presenten crisis convulsivas durante el tiempo del tratamiento

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- RNPT con malformaciones congénitas mayores.

VARIABLES EN ESTUDIO.

VARIABLE INDEPENDIENTE.

- Tratamiento con ácido ursodesoxicólico.
- Tratamiento con fenobarbital.

VARIABLE DEPENDIENTE

- Disminución de colestasis.
- Disminución de los niveles de bilirrubina directa (2mg/dL por semana)

ASPECTOS ETICOS.

Se trata de una investigación con riesgo mínimo. Se solicitó la participación del padre o familiar responsable mediante una carta de consentimiento informado. Riesgo beneficioso. Se hizo conocimiento del padre o tutor responsable de los riesgos conocidos o potenciales frente a los beneficios.

DESCRIPCION DEL ESTUDIO

Una vez seleccionado la paciente y con previa autorización del familiar responsable, al realizarse el diagnóstico de colestasis. (Ver flujograma 1).

Se trata de un ensayo clínico cruzado en el que cada sujeto actúa como su propio control, cada individuo recibe al azar una de las dos intervenciones al ingresar al estudio por 7 días y en un segundo periodo la otra intervención por 7 días, ambos periodos están separados por una fase de blanqueo durante 7 días para permitir que el paciente vuelva a su estado inicial. Al inicio y al final de la administración de cada medicamento se tomarán determinación de niveles de bilirrubina.

Se relazaron intervenciones la intervención 1 el medicamento utilizado fue el fenobarbital a dosis de 3 mg/kg/día administrado cada 24 hrs, durante una semana .La segunda intervención el medicamento utilizado fue el ácido ursodesoxicólico, a dosis de 10 mg/kg/día dividido en 2 dosis.

Se realizó la comparación de los resultados obtenidos con los medicamentos administrados comparando el descenso de los niveles de bilirrubina ya que se tomaron niveles de bilirrubina al inicio y al final de cada intervención.

Se documentan los efectos secundarios con el uso de ambos medicamentos.

ANÁLISIS ESTADISTICO

Para la descripción de la población se realizara análisis univariado:

- Se realizarán medidas de tendencia central y de dispersión para las variables demográficas.
- Para las variables cuantitativas continuas con distribución normal: Media , desviación estándar.
- Para las nominales. porcentajes.
- Para la diferencia entre grupos se realizará prueba de t pareada para variables cuantitativas

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en el presente trabajo, indican que existe reducción significativa en las cifras de bilirrubina utilizando el ácido ursodesoxicólico en comparación con fenobarbital con una diferencia estadística significativa, un valor de $p \leq 0.01$.

No encontramos reportes donde se comparen a estos dos medicamentos sin embargo existe evidencia en la literatura que ambos medicamentos presentan resultados favorables en el tratamiento de colestasis, los trabajos que se presentan se enfocan a la etapa pediátrica. Es importante mencionar que hay carencia de estudios de medicamentos coleréticos en la etapa neonatal.

Chien-Yi menciona que en pacientes que reciben ácido ursodesoxicólico a dosis de 10-30mg/kg/día tiene un tiempo mas corto en la duración de colestasis en la etapa neonatal (62.8 vs 94 días , P 0.006).William¹⁹ en su publicación detalla los mecanismos de acción del ácido ursodesoxicólico en los que destaca su efecto citoprotector, por incorporación de la membrana celular, esta terapéutica estabiliza y protege la membrana celular), Efecto colerético: provee el flujo biliar induce excreción de ácidos biliares, Induce reabsorción de ácidos biliares en la luz intestinal, disminuye la concentración intracelular de los ácidos biliares tóxicos.

En el presenta estudio el resultado con Acido ursodesoxicólico resulto ser mas efectivo que el fenobarbital, esto podría deberse a tiene mayores efectos coleréticos.No se reportaron efectos secundarios con el uso de ambos medicamentos.

Con el uso de fenobarbital no se encuentro disminución de los niveles de bilirrubinas la dosis que utilizamos fue de 3 mg/k/dosis. Existe evidencia bibliografica que el fenobarbital es un medicamento el cual reduce los niveles de bilirrubinas , en el presente estudio no se tuvo éxito al administrar este medicamento, la dosis utilizada fue de 3 mg/k/dosis que fue la dosis mínima, Joseph¹³.Refiere haber utilizado dosis de 3-5mg/kg/dosis encontró reducción de los niveles d e bilirrubina. La limitante al utilizar dosis elevadas es su efecto sedante. Se tomaron niveles de fenobarbital reportándose de 9-12 mcg/ml encontrándolos por debajo del nivel terapéutico , tal vez para obtener efectos favorables se requiera utilizar dosis elevadas de fenobarbital, pero con los efectos secundarios que trae consigo.

Con la administración de ácido ursodesoxicólico obtuvimos resultados favorables en al disminución de colestasis, no se reportaron efectos secundarios en los pacientes y correlacionado con la literatura que reporta que es un medicamento eficaz con nulos efectos secundarios por lo que

consideramos que este medicamento se puede utilizar de manera segura en la etapa neonatal.

RESULTADOS.

Se incluyeron 11 pacientes de los cuales cumplieron con el criterio de colestasis se eliminaron 4 pacientes (2 presentaron crisis convulsivas, 1 presento complicaciones abdominales , 1 fue dado de alta).

El grupo quedo conformado por 7 pacientes, quienes recibieron ambos medicamentos en diferentes tiempos, en la primera intervención 4 pacientes recibieron fenobarbital y 3 pacientes acido ursodesoxicólico durante una semana, seguido de una semana de blanqueamiento, en la segunda intervención, los 4 pacientes que iniciaron con fenobarbital, recibieron ahora acido ursodesoxicólico y los otros 3 que habían recibido éste, ahora recibieron fenobarbital. Flujiograma 2

Las características demográficas de la población se muestran en la tabla I. Considerando que se trata de un estudio cruzado no requiere realizar alguna prueba estadística para la comparación entre grupos, debido a que el paciente es su mismo control.

Con respecto al peso se tuvo un promedio de 1335 gramos con una desviación estándar (DE), semanas de gestación (SG) un promedio de 33.2 con una $DS \pm 2.53$.

En el momento de inicio de tratamiento 2 pacientes que iniciar con fenobarbital estaban en tratamiento para sepsis nosocomial y 1 del grupo de ACU, posterior al periodo de lavado e inicio del segundo tratamiento ninguno curso con infección.

Los resultados obtenidos de la maniobra de tratamiento, indican que con fenobarbital a dosis de 3 mg/kg/día administrado cada 24 hrs, durante una semana no tienen ningún efecto para reducir las cifras de bilirrubina directa, y por consiguiente para manejo de colestasis.

Con el ácido ursodesoxicólico, a dosis de 10 mg/kg/día dividido en 2 dosis redujo las cifras séricas de bilirrubina con una diferencia estadística significativa, un valor de $p \leq 0.01$.

Para la diferencia entre grupos se realizará prueba de t pareada para variables cuantitativas en la tabla II se muestran los resultados.

Se realiza el análisis del efecto de las intervenciones fenobarbital y acido ursodesoxicólico en la tabla III se muestran los resultados siendo significativa la ventaja de acido urosodesoxicólico vs. Fenobarbital.

En la figura 1 y 2. Ejemplificamos los niveles de bilirrubinas tomados al inicio y al final en ambas intervenciones, observado el la figura 1. No hubo reducción de los niveles de bilirrubina al administrar fenobarbital al contrario de lo observado en la figura 2 en donde se observa una clara reducción de los niveles de bilirrubina al administrar ácido ursodesoxicólico.

CONCLUSIONES

1. De acuerdo a la hipótesis propuesta el ácido ursodesoxicólico resulto ser eficaz en la reducción de la bilirrubina directa de 2mg/dL por semana.
2. Con respecto a la administración de fenobarbital no se obtuvo ningún efecto sobre la reducción de bilirrubina.
3. Se Observo que con la utilización por una semana de acido ursodesoxicólico reduce las cifras bilirrubina , efecto que no se obtiene con el fenobarbital administrado durante una semana , tal vez este requiera tiempo mas prolongado para obtener resultados benéficos.
4. El ácido ursodesoxicólico resulto tener una diferencia estadística significativa, un valor de $p \leq 0.01$.
5. No se reportaron efectos secundarios en los pacientes tratados con ambos medicamentos.
6. El ácido ursodesoxicólico es una buena alternativa en el tratamiento de colestasis neonatal.

REFERENCIAS

- 1 Woroba B.L. ,García A. J. Colestasis neonatal ,Boletín Hospital Infantil de México, Vol. 60, Mayo –junio 2003 pp334-347
2. Manzanares L. Medina E. Colestasis en el recién nacido y lactante.Orientación Diagnostica Anales de Pediatría.febrero 2003; Vol. 58. No. 02. pp162-167
3. Suchy F. Neonatal Cholestasis. Pediatrics in Review Vol 25, No. 11 Noviembre 2004.
- 4 Romero M.S. Teisis INper. Incidencia de Colestasis neonatal. 2002
- 5 Polin and Fox . Fetal and neonatal physiology. Pathogenes of Nonatal Cholestasis. Vol. 4. Edit. Edición pp 1144-1153.
- 6 Venigalla S. Glourley G. Neonatal Colestasis. Seminars in Permatology 28., 348-355
7. Klaus Fanaroff Cuidados del recién nacido .colestasis del lactante.5ta Edición, edt. Mc Graw Hill. México D. F. 2002. 419-426.
8. Carbajal Feneira , Manzanares López. Medical treatment and nutricional suport in patients with chronic cholestasis disease. An Pediatr 2003; 58:174-180.
9. kapen S. Update on the etiologies and management of neonatal cholestasis. Clinics in perinatology 29: 2002.
- 10 Young Thoma E. Manual de drogas neonatológicas , 14 edición, editorial Panamericana, Neofax.2002.
11. Gordon B. Avery. Neonatología Fisiología y manejo del recién nacido . quinta edición, editorial panamericana . Argentina 2001.
- 12Paumgartner G. Mechanims of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease. Clin Liver Dis 8 (2004) 67-81
13. Joseph R. Bloomer. James L. Boyer. Phenobarbital effects in Cholestatic Liver Disease. Annals of Internal Medicine 82:310-317.1975.
- 14 Kimura A. Comprovar la efectividad de fenobarbital en el síndrome de Dubin-Johnson.Sem Hop Ther 52 (39) 185-187.1976.
- 15 Massoud Majd. Efec of phenobarbital on TC (99)IDA Scintigraphy in the Evalucion of Neonatal Jaudice. Seminars in Nuclear Medicine , Vol. XI, No.3 (july) 1981
16. Yasushi Matsuzaki , et al .Improvement of Biliary Enzyme Levels and Itching as Resulto f Long-Term administration of Ursodeoxycholic Acid in Primary Biliary cirrosis. The American Journal OF Gastroenterology Vol. 85. No. 1 1990.
- 17.Immacalata M. Ursodeoxycholic acid for treatment of Cholestasis in Children on Long-term Total Parenteral Nutricion: A Pilot Study. Gastroenterology 1996;111:716-719.
18. William F. Bailisteri . Bile acid therapy in Pediatric Hepatobiliary Disease: The Role of Ursodexychoic Acid. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 24, No 5, 1997
- 19.Pegev RH .Tratamiento de colestasis neonatal en el Síndrome de Dubin Jonson.Rev. Esp.<Enfermedades, Jan 96(1) 60-73.2004.
20. Chien-Ya. Ursodexychoic acid therapy in very-low birth-weight infants with parenteral nutrition associated cholestasis. J.Pediatrics 2004, 145: 317-21.

TABLA 1. DESCRIPCION DE LA POBLACIÓN

GÉNERO (SEXO)	
Masculino	4
Femenino	3
Total	7
PESO	
Promedio	1687.1
Ds	476.6
EDAD GESTACIONAL	
Promedio	32.8
DIAS DE AYUNO	
Promedio	10.57
DIAS DE NPT	
	21.43
BILIRRUBINAS	
	4.82

TABLA 2. ESTADÍSTICA DE LA PRUEBA t PAREADA

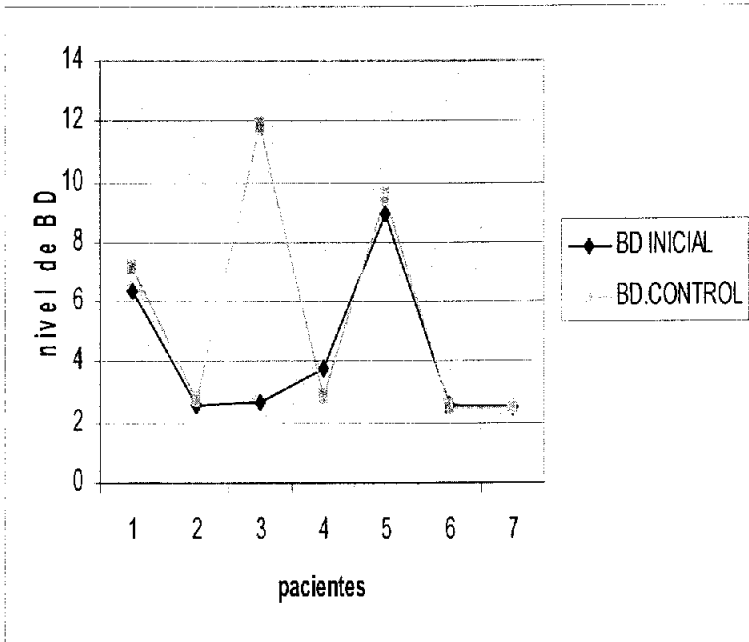
INTERVENCION	MEDIA	DS	VALOR
GRUPO 1			
— INTERVENCION A	4.43	2.63	0.38
— INTERVENCION B	6.65	3.28	0.01
GRUPO 2			
— INTERVENCION B	4.36	2.50	0.01
— INTERVENCION A	6.11	3.99	0.3

A. fenobarbital B Ac. Ursodesoxicólico

TABLA 3. EFECTO DE LAS INTERVENCIONES

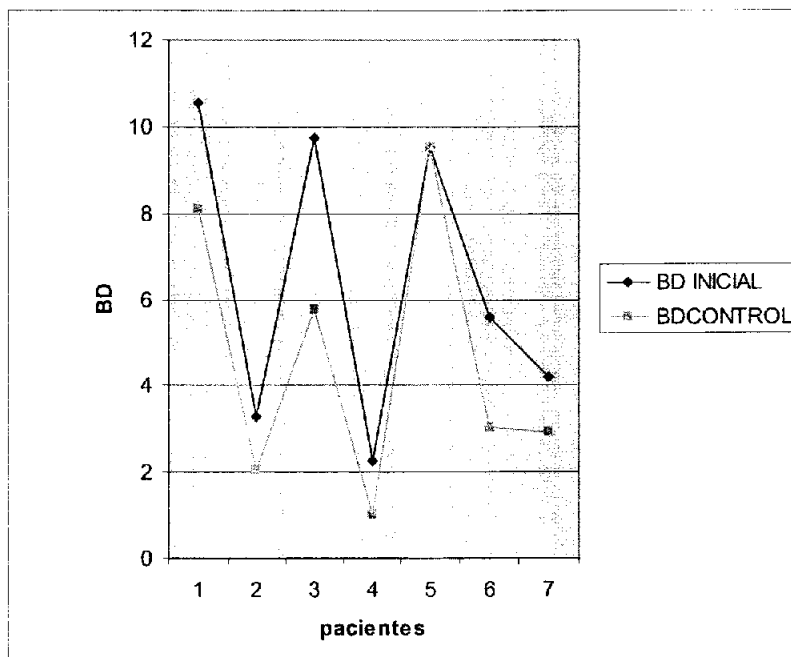
INTERVENCION	MEDIA	DS	SIGNIFICANCIA
FENOBARBITAL vs. FENOBARBITAL	-1.67	3.70	.387
AC.URSOD vs.AC.URSOD.	2.29	1.13	.010

FIGURA 1. NIVELES DE BILIRUBINA AL INICIO Y AL FINAL DE LA INTERVENCION CON FENOBARBITAL.



Se observa claramente que los pacientes claramente que no hubo reducción de los niveles de Bilirrubina.

FIGURA 2 NIVELES DE BILIRUBINA AL INICIO Y AL FINAL DE LA INTERVENCION CON ACIDO URSODESOXICOLICO.



Se observa claramente que los pacientes presentaron reducción de los niveles de bilirubina

ANEXOS

Cuadro. 1 Causas de colestasis

CAUSAS DE COLESTASIS

• ANORMALIDADES ANATOMICAS

1.-Extrahepaticas

Atrésia de vías biliares

Quiste de coledoco

2.-Intrahepaticas

Síndrome de Alagille

Hepatitis neonatal idiopática

B) DESORDENES METABOLICOS

Deficiencia de alfa antitripsina

Tirosemia

Galactosemia

Intolerancia hereditaria a la fructosa.

Glucogenosis tipo IV

Fibrosis quística

C) HEPATITIS

1.-Infecciones

Citomegalovirus

Hepatitis B

Rubéola

Herpes virus

Echovirus

Toxoplasmosis

Sifilis

2.-Tóxicos

Nutrición parenteral total

Sepsis

D) GENETICOS

Síndrome de Down

Tirosemia

E) MISELANIAS

Histiocitosis X

Obstrucción intestinal

Cuadro 2. Mecanismos de acción , dosis y efectos secundarios del fenobarbital y acido ursodesoxicólico en la colestasis neonatal.

MEDICAMENTO	FENOBARBITAL	ACIDO URODESOXICÓLICO
MECANISMO DE ACCIÓN	<ul style="list-style-type: none"> -Inductor enzimático -Es inductor de los enzimas microsomales hepáticos y tiene una acción colerética al aumentar el flujo biliar independiente de las sales biliares. Su capacidad para reducir el prurito no se sabe si se debe a su acción sobre el flujo biliar o a su efecto sedante. 	<ul style="list-style-type: none"> -Efecto citoprotector: por incorporación de la membrana celular, estabiliza y protege la membrana celular). -Efecto colerético: provee el flujo biliar induce excreción de ácidos biliares. -Induce reabsorción de ácidos biliares en la luz intestinal, disminuye la concentración intracelular de los ácidos biliares tóxicos. -Induce una coleresis rica en bicarbonato. -Reduce la reabsorción iestnal de ácidos biliares. -Inductor del flujo nbiliar. -Efecto antipruriginoso.
DOSIS	3-5 mg/kg/día repartida en dos tomas VO	10-15 mg/kg/día. Repartida en dos tomas. VO
EFFECTOS SECUNDARIOS	Sedación y la alteración del metabolismo de la vitamina D.	Diarrea ,Nauseas, vómito, dolor abdominal, constipación, y flatulencia.

Cuadro 3 Fenobarbital y ácido ursodesoxicólico en el tratamiento de la colestasis

ESTUDIO	PUBLICACION	PARTICIPANTES	MEDICAMENTO	RESULTADOS
Joseph R. 1975 13	Efectos del fenobarbital en colestasis	15 pacientes con colestasis de diversas etiologías de 1 a 15 meses	Fenobarbital 3-5mg/kg/dosis	Se reporta que disminuye las cifras de bilirrubina y controla el prurito, el uso de fenobarbital resultó benéfico
Kimura A. 1976 14	Comprobar la efectividad de fenobarbital En el Síndrome de Dubin -Johnson	Reporte de un caso	Fenobarbital	Disminución de niveles de bilirrubina y ácidos biliares en el suero.
Majd M. 1981 15	Efecto de fenobarbital en la SCINTIGRAFIA Hepatobiliar con derivado ^{99m} Tc.IDA, se evaluaron 40 neonatos	40 neonatos, de estos 14 presentaron atresia biliar, 26 pacientes con Dx de colestasis interhepática. 16 de los 40 pacientes tenían dos exámenes, uno antes y después de 3 ^o 7 días de terapia con fenobarbital. Y en 8 pacientes los estudios se realizaron un día antes y un día después de iniciada la terapia con fenobarbital	Fenobarbital	Administración de fenobarbital en una dosis de 5 mg/kg/día para por lo menos 5 días prior de los días al examen refuerza y acelera excreción biliar de compuestos de IDA y por eso significativamente aumenta la exactitud del estudio diferenciando la atresia biliar intrahepática de las hepatitis neonatales.

Cuadro 3 Fenobarbital y acido ursodesoxicólico en el tratamiento colestasis

ESTUDIO	PUBLICACION	PARTICIPANTES	MEDICAMENTO	RESULTADOS
Yasushi Matsuzaki. 1990 16	Mejoria de los niveles de enzimas biliares un resultado a largo plazo con la administración de acido ursodesoxicólico En cirrosis biliar	Se administro a 10 pacientes . se realizo un estudio alateorizado, doble ciego.	Acido ursodesoxicólico	Se considero un tratamiento eficaz para mejorar los niveles de enzimas biliares y reducir el prurito.
William F . Balistreri. 1997 18	Rol de acido ursodesoxicólico en la enfermedad hepatobiliar en niños	Articulo de revisión bibliografica	Acido ursodesoxicólico	Reporte sobre farmacología del medicamento y uso en diferentes patologías que causan colestasis siendo benéfico.
Regev RH 2002 19	Tratamiento de colestasis neonatal en el SD de Dubin-Johnson .	Reporte de un caso	Acido ursodesoxicólico	Se informa de un caso de un neonato con Sd de Dubin-Johnson con hiperbilirrubinemia severa que no respondió al tratamiento con fenobarbital .se administró ac. Ursodesoxicólico se observo disminución de los niveles de bilirrubina
CHIEN-YI 2004 20	usodeoxicolic acid therapy in very-low-birth-weight infant with parenteral nutrition associates cholestassis	Estudio retrospectivo. 30 pacientes,12 grupo que recibió Tx y 18 fueron el grupo control	Acido ursodesoxicólico	Los paciente que recibieron tratamiento con ADCA a dosis de 10 a 30mhlk/ dia tienen a mostrar disminución en la duración de colestasis en comparación con el grupo control 62.8 VS 92,4 días P 0.06..

FLUJOGRAMA 1. Estructura básica del diseño cruzado.

