



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11237
2ej
50

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA
HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL MEDIANTE
DIALISIS ENTERAL CON CARBON ACTIVADO

TRABAJO DE INVESTIGACION
QUE PRESENTAN:
DRA. GUADALUPE CORDERO GONZALEZ
DRA. BEATRIZ LOPEZ CARBAJAL
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE
ESPECIALISTAS EN PEDIATRIA



INP

MEXICO, D. F.

267 384

1998.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

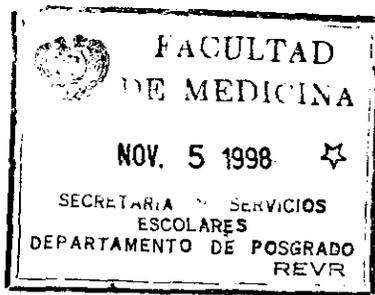


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

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.



**TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA
NEONATAL MEDIANTE DIALISIS ENTERAL CON CARBON ACTIVADO**

DR. PEDRO A. SANCHEZ MARQUEZ.
SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA.

DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI.
JEFE DEL DEPTO. DE ENSEÑANZA DE
PRE Y POSTGRADO.

DR. SILVESTRE FRENK FREUND.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE PEDIATRIA MEDICA.

DRA. BERTHA CANDELAS RAMIREZ.
JEFE DE SERVICIO DE CUIDADOS
INTENSIVOS NEONATALES.
TUTOR DE TESIS.

DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON.
TUTOR DE TESIS.



TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL MEDIANTE DIÁLISIS ENTERAL CON CARBÓN ACTIVADO.

RESUMEN

Antecedentes: El tratamiento convencional de la hiperbilirrubinemia no conjugada, mediante fototerapia y/o exsanguinotransfusión, requiere de hospitalización, es costoso y no está exento de riesgos. Una estrategia terapéutica puede ser la administración concomitante de fototerapia y diálisis enteral con carbón activado por vía oral, sustancia que fija pigmentos biliares formando kelatos, permitiendo que se excreten por evacuaciones, disminuyendo así el ciclo enterohepático de bilirrubinas. Si bien existen reportes sobre su eficacia, estos se realizaron en las primeras 24 hrs de vida y en la literatura revisada no hay reportada ninguna experiencia en recién nacidos con hiperbilirrubinemia patológica.

Objetivo : Evaluar la eficacia de la administración de carbón activado + fototerapia para la reducción de la hiperbilirrubinemia indirecta en el recién nacido.

Material y Métodos: Ensayo clínico, controlado, abierto, prospectivo, y longitudinal, experimental, efectuado en el Servicio de Neonatología del Instituto Nacional de Pediatría, del 01 de septiembre de 1996 al 28 de febrero de 1998. Se incluyeron un total de 45 recién nacidos, los cuales fueron asignados a dos modalidades de tratamiento. 14 con carbón + fototerapia (Modalidad 1) y 31 únicamente con fototerapia (Modalidad 2). Se determinaron los niveles séricos de bilirrubina indirecta al inicio de la modalidad de tratamiento y cada 8 horas durante las primeras 24 horas y posteriormente cada 24 horas hasta las 72 horas de iniciado el tratamiento, en total de 6 determinaciones. Se efectuó cálculo de medidas de tendencia central y dispersión de cada una de las variables captadas. Se efectuó comparación de las variables de entrada al estudio para asegurar comparabilidad entre grupos mediante prueba de t de Student o análisis categórico de chi cuadrada. Los valores seriados de bilirrubinas en cada grupo y entre cada grupo se compararon mediante ANOVA de muestras repetitivas con p significativa < 0.05.

Resultados: la edad gestacional, peso, días de VEU y niveles de bilirrubinas al ingreso fueron similares, en cuanto a la evolución se observaron valores similares de BNC en ambos grupos, excepto a las 16hrs de tratamiento, donde hay disminución en el grupo de fototerapia + carbón activado, diferencia estadísticamente significativa comprobada mediante un análisis de varianza intra y entre grupos donde se encontró una diferencia significativa en el descenso observado en cada grupo (F 197.9, p 0.0001). En el promedio de días bajo fototerapia en cada una de las modalidades no se observaron diferencias estadísticamente significativas a favor del ningún grupo. No se presentaron complicaciones asociadas al uso de carbón activado.

Conclusiones: la administración conjunta de fototerapia + carbón activado disminuye los niveles séricos de bilirrubina no conjugada dentro de las primeras 16 hr de tratamiento, posterior a lo cual sus niveles séricos descendieron de manera similar en ambos grupos. No hubo disminución en el número de días bajo fototerapia en la modalidad 1 de tratamiento.

Palabras clave: carbón activado, hiperbilirrubinemia indirecta.

ANTECEDENTES

La hiperbilirrubinemia no conjugada (HBNC) es un problema muy frecuente en la edad neonatal y en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales en particular. Se considera que el 70% de todos los recién nacidos la presentarán en algún momento en las dos primeras semanas de vida. La importancia del problema estriba en el hecho de que si la bilirubina no conjugada (BNC), un metabolito intermedio del ciclo de la hemoglobina, se acumula en cantidad suficiente puede rebasar las barreras hematoencefálica, de la membrana neuronal y mitocondrial y causar encefalopatía de gravedad variable, que da como resultado discapacidades como hipo o anacusia, parálisis cerebral con coreoatetosis, retraso mental y/o muerte (1,2,3,4,5).

El manejo de estos pacientes se ha enfocado a prevenir las causas que pueden dar origen a HBNC, como sucede al administrar Gamaglobulina Humana contra Rh a madres Rh negativas en el postparto inmediato de un hijo Rh positivo o al promover una atención adecuada del recién nacido para evitar acidosis, hipoxia, hipoglicemia y traumatismo del parto (equimosis, hematomas, hemorragias, etc.) que incrementan la producción de BNC y facilitan su acumulación. Sin embargo cuando nos enfrentamos al paciente con HBNC ya establecida, el objetivo es evitar concentraciones que puedan producir daño neurológico usando fototerapia y en caso necesario exsanguinotransfusión. Ambos procedimientos son muy costosos, requieren hospitalización, manejo por personal altamente capacitado y no están exentos de riesgo (la mortalidad por exsanguinotransfusión se reporta de 1:300 a 1:1000 según diferentes series). (1,2,3,4,5).

Desde los años sesentas se ha reportado el manejo farmacológico para la hiperbilirrubinemia no conjugada con aparentemente menos efectos secundarios. Son tres los grupos de fármacos que se han intentado para tratamiento de la HBNC, el mejor conocido y estudiado es el fenobarbital; sin embargo, a pesar de ser seguro, tiene como inconveniente el tiempo en que ocurre su efecto (6 a 7 días), la posibilidad de sedación, y que se ha demostrado que no existe sinergia

cuando se asocia a fototerapia .(1,6,7, 8,9).

Un segundo grupo lo comprenden las protoporfirinas ligadas a metales como la estaño-protoporfirina que a dosis tan bajas como 10 mcg/kg. ofrece un efecto inhibitor sobre la hemoxigenasa impidiendo la transformación del grupo hem de la hemoglobina a biliverdina y la consecuente formación de BNC; como efecto indeseable se encuentra la acumulación de grupos Hem y el aporte extra del metal asociado cuyos efectos fisiopatológicos no están bien estudiados. Su efectividad parece ser muy adecuada, pero es poco accesible y seguramente costosa cuando se comercialice (7,8).

Cuando se aplica fototerapia la concentración de la bilirrubina no conjugada cuantificada en duodeno se duplica cambiando de color amarillo a café oscuro. Lund y col. reportan aumento significativo en la concentración media de bilirrubina no conjugada, sin diferencia en la concentración de bilirrubinas totales. Además, la betaglucuronidasa de la pared intestinal desconjuga la bilirrubina, permitiendo así su reabsorción por vía de la circulación enterohepática el ciclo enterohepático lo que aumenta en forma significativa a la acumulación de BNC en el suero del recién nacido (1,2,6,10,11). Existen fármacos que se ligan a la bilirrubina que se excreta a la luz intestinal e interrumpen el ciclo enterohepático reduciendo en forma significativa la bilirrubina que se recircula por este mecanismo.

Uno de ellos es el Agar, polisacárido extraído de algas marinas, ampliamente conocido en los laboratorios de bacteriología como base para medios de cultivo, utilizado con éxito en recién nacidos de término para fijar BNC en la luz intestinal desde 1971 .Existen reportes contradictorios pero se refiere que el uso de agar se acompañó de concentraciones séricas de BNC significativamente más bajas y en otros tres más no se reportó diferencia entre el grupo de estudio y el control. (7,8, 16).

Otro fármaco de acción en la luz intestinal es el carbón activado de uso común en fábricas, laboratorios y desde hace más 50 años forma parte de la farmacopea médica. Es una resina de intercambio aniónico en forma de polvo negro, fino, insaboro e inodoro, derivado de material orgánico, activado mediante

el flujo de gas oxidante a altas temperaturas, con poro de aproximadamente 1 a 2 micras que lo hace óptimo para la adsorción de compuestos en la luz del tubo digestivo impidiendo así su reabsorción a la circulación sistémica. Es barato, no es tóxico y accesible en nuestro medio; no se absorbe y que aparentemente no tiene efecto farmacológico en la pared intestinal. Ha sido ampliamente usado en diálisis enteral para extracción de toxinas endógenas y exógenas con circulación enterohepática demostrando eficacia y seguridad aun en recién nacidos de peso bajo (14). Se ha usado en el manejo de intoxicaciones por su habilidad para ligarse a agentes tóxicos en el tubo digestivo y crear gradiente entre la luz del tubo digestivo y la circulación sistémica disminuyendo su concentración en sangre periférica. La dosis pediátrica inicial recomendada en intoxicaciones es de 1 gr x kg de peso corporal (hasta máximo de 60 gr) cada 4 a 6 horas o 0.25 gr x kg x hora a goteo continuo (14).

El carbón activado posee gran habilidad para decolorar las evacuaciones frescas de adulto, soluciones de bilirrubina conjugada humana y de soluciones alcalinas de bilirrubina no conjugada. Con el uso de bilirrubina-C marcada en el carbón-7 se determinó que las soluciones fueron decoloradas por adherencia del carbón 7 al carbón activado y no por reacción química con modificación de los cromógenos. El mismo fenómeno de ligadura fue demostrado in vitro en meconio y en evacuaciones de recién nacido a las que se han agregado bilirrubinas. (15, 19).

Ulstrom, Eisenklam en 1964 reportan concentraciones de bilirrubinas séricas significativamente menores en pacientes manejados con carbón activado vía oral en niños con bilirrubinas en límites fisiológicos, no isoimmunizados administrando 750 mg/día con su leche a partir de las primeras 4 hrs de vida que los de su grupo control.(15). Amitai, en su estudio de recién nacidos con hiperbilirrubinemia indirecta reporta disminución en los niveles séricos de bilirrubinas más rápido en pacientes manejados con fototerapia y carbón activado que en aquellos manejados con fototerapia sola.

El índice máximo de excreción de la bilirrubina no conjugada depende de la capacidad de conjugación hepática que está limitada en los recién nacidos. Ante

esta situación cambios en cualquiera de los otros factores que intervienen en la eliminación de los pigmentos biliares se reflejan sensiblemente en la concentración de BNC sérica. Dado que esta resina se une a la bilirrubina no conjugada en la luz intestinal, creando un compuesto carbón activado-bilirrubina que no es absorbido en la luz intestinal y, por lo tanto, es eliminado en las heces fecales, más el conocimiento de que la concentración de la BNC en la BNC duodenal es el doble en recién nacidos sometidos a fototerapia (10,11) nos hace pensar en que el uso de carbón activado por vía enteral asociado a fototerapia puede ser una estrategia terapéutica que aumente de manera significativa la eliminación de BNC por vía intestinal en pacientes con hiperbilirrubinemia no conjugada patológica disminuyendo tiempo de fototerapia y de hospitalización. (15, 17,18).

Por lo anterior, se propuso valorar la eficacia para reducir la bilirrubina sérica no conjugada de la asociación de fototerapia+carbón activado comparada con la fototerapia sola en un trabajo de investigación prospectivo, experimental, comparativo, longitudinal, clínico y ciego.

JUSTIFICACION

La hiperbilirrubinemia no conjugada se presenta hasta en el 70% de todos los recién nacidos. Si se acumula en cantidad suficiente puede provocar encefalopatía bilirubínica con secuelas neurológicas severas y hasta la muerte. Su tratamiento convencional a base de fototerapia y exsanguinotransfusión es costoso y no está exento de riesgo. Por lo que el tratamiento con Carbón Activado vía oral puede actuar de manera sinérgica con la fototerapia y ser una alternativa segura, barata y eficaz para reducir más rapido la concentración de BNC y por ende el tiempo de fototerapia y días de hospitalización.

OBJETIVO

Comparar la eficacia de la administración de Carbón Activado combinado con fototerapia vs administración únicamente de fototerapia para la reducción de las concentraciones séricas de BNC

HIPOTESIS

1. La asociación de carbón activado + fototerapia reduce con mayor rapidez y en forma significativa las concentraciones séricas de bilirrubina no conjugada en relación a la administración únicamente de fototerapia.

CLASIFICACION DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION

Ensayo clínico, controlado, prolectivo y longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

Población objetivo

Se estudiaron 45 niños recién nacidos con ictericia por bilirrubinemia no conjugada que ingresaron a la UTIN del INP asignándolos para ser manejados con fototerapia más carbón activado (modalidad 1) ó fototerapia sola (modalidad 2).

JUSTIFICACION

La hiperbilirrubinemia no conjugada se presenta hasta en el 70% de todos los recién nacidos. Si se acumula en cantidad suficiente puede provocar encefalopatía bilirrubínica con secuelas neurológicas severas y hasta la muerte. Su tratamiento convencional a base de fototerapia y exsanguinotransfusión es costoso y no está exento de riesgo. Por lo que el tratamiento con Carbón Activado vía oral puede actuar de manera sinérgica con la fototerapia y ser una alternativa segura, barata y eficaz para reducir más rapido la concentración de BNC y por ende el tiempo de fototerapia y días de hospitalización.

OBJETIVO

Comparar la eficacia de la administración de Carbón Activado combinado con fototerapia vs administración únicamente de fototerapia para la reducción de las concentraciones séricas de BNC

HIPOTESIS

1. La asociación de carbón activado + fototerapia reduce con mayor rapidez y en forma significativa las concentraciones séricas de bilirrubina no conjugada en relación a la administración únicamente de fototerapia.

CLASIFICACION DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION

Ensayo clínico, controlado, prolectivo y longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

Población objetivo

Se estudiaron 45 niños recién nacidos con ictericia por bilirrubinemia no conjugada que ingresaron a la UTIN del INP asignándolos para ser manejados con fototerapia más carbón activado (modalidad 1) ó fototerapia sola (modalidad 2).

JUSTIFICACION

La hiperbilirrubinemia no conjugada se presenta hasta en el 70% de todos los recién nacidos. Si se acumula en cantidad suficiente puede provocar encefalopatía bilirrubínica con secuelas neurológicas severas y hasta la muerte. Su tratamiento convencional a base de fototerapia y exsanguinotransfusión es costoso y no está exento de riesgo. Por lo que el tratamiento con Carbón Activado vía oral puede actuar de manera sinérgica con la fototerapia y ser una alternativa segura, barata y eficaz para reducir más rapido la concentración de BNC y por ende el tiempo de fototerapia y días de hospitalización.

OBJETIVO

Comparar la eficacia de la administración de Carbón Activado combinado con fototerapia vs administración únicamente de fototerapia para la reducción de las concentraciones séricas de BNC

HIPOTESIS

1. La asociación de carbón activado + fototerapia reduce con mayor rapidez y en forma significativa las concentraciones séricas de bilirrubina no conjugada en relación a la administración únicamente de fototerapia.

CLASIFICACION DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION

Ensayo clínico, controlado, prolectivo y longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

Población objetivo

Se estudiaron 45 niños recién nacidos con ictericia por bilirrubinemia no conjugada que ingresaron a la UTIN del INP asignándolos para ser manejados con fototerapia más carbón activado (modalidad 1) ó fototerapia sola (modalidad 2).

JUSTIFICACION

La hiperbilirrubinemia no conjugada se presenta hasta en el 70% de todos los recién nacidos. Si se acumula en cantidad suficiente puede provocar encefalopatía bilirrubínica con secuelas neurológicas severas y hasta la muerte. Su tratamiento convencional a base de fototerapia y exsanguinotransfusión es costoso y no está exento de riesgo. Por lo que el tratamiento con Carbón Activado vía oral puede actuar de manera sinérgica con la fototerapia y ser una alternativa segura, barata y eficaz para reducir más rápido la concentración de BNC y por ende el tiempo de fototerapia y días de hospitalización.

OBJETIVO

Comparar la eficacia de la administración de Carbón Activado combinado con fototerapia vs administración únicamente de fototerapia para la reducción de las concentraciones séricas de BNC

HIPOTESIS

1. La asociación de carbón activado + fototerapia reduce con mayor rapidez y en forma significativa las concentraciones séricas de bilirrubina no conjugada en relación a la administración únicamente de fototerapia.

CLASIFICACION DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION

Ensayo clínico, controlado, prolectivo y longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

Población objetivo

Se estudiaron 45 niños recién nacidos con ictericia por bilirrubinemia no conjugada que ingresaron a la UTIN del INP asignándolos para ser manejados con fototerapia más carbón activado (modalidad 1) ó fototerapia sola (modalidad 2).

JUSTIFICACION

La hiperbilirrubinemia no conjugada se presenta hasta en el 70% de todos los recién nacidos. Si se acumula en cantidad suficiente puede provocar encefalopatía bilirrubínica con secuelas neurológicas severas y hasta la muerte. Su tratamiento convencional a base de fototerapia y exsanguinotransfusión es costoso y no está exento de riesgo. Por lo que el tratamiento con Carbón Activado vía oral puede actuar de manera sinérgica con la fototerapia y ser una alternativa segura, barata y eficaz para reducir más rapido la concentración de BNC y por ende el tiempo de fototerapia y días de hospitalización.

OBJETIVO

Comparar la eficacia de la administración de Carbón Activado combinado con fototerapia vs administración únicamente de fototerapia para la reducción de las concentraciones séricas de BNC

HIPOTESIS

1. La asociación de carbón activado + fototerapia reduce con mayor rapidez y en forma significativa las concentraciones séricas de bilirrubina no conjugada en relación a la administración únicamente de fototerapia.

CLASIFICACION DEL PROTOCOLO DE INVESTIGACION

Ensayo clínico, controlado, prolectivo y longitudinal.

MATERIAL Y METODOS

Población objetivo

Se estudiaron 45 niños recién nacidos con ictericia por bilirrubinemia no conjugada que ingresaron a la UTIN del INP asignándolos para ser manejados con fototerapia más carbón activado (modalidad 1) ó fototerapia sola (modalidad 2).

Criterios de Inclusión

1. Menores de 28 días de vida extrauterina.
2. Cualquier sexo.
3. 35 a 42 semanas de edad gestacional según Capurro y/o fecha de última menstruación.
4. Hiperbilirrubinemia indirecta
5. Sin datos de isoimmunización al factor Rh, subgrupos del Rh y/o sistemas menores.
6. Capaces de ser alimentados por vía enteral

Criterios de exclusión

1. Inestabilidad hemodinámica
2. Compromiso de la circulación entero-hepática
3. Errores innatos del metabolismo
4. Síndrome diarreico con gasto fecal superior a 20 ml/Kg/día
5. Pacientes con niveles de bilirrubina no conjugada indicativos de exsanguineotransfusión (Gráficas de Diamond, modificadas por Sentiés).

Criterios de eliminación.

1. Necesidad de diálisis peritoneal.
2. Desarrollo de inestabilidad hemodinámica
3. Compromiso de la circulación entero-hepática
4. Incapacidad para utilizar la vía oral
5. Datos clínicos de intolerancia al carbón activado (Vómito y/o constipación)

Metodología.

Con la previa autorización de los Comités de Investigación y de Ética del Instituto Nacional de Pediatría.

1.El carbón activado se fraccionó en papeles o cápsulas de 500 mg y esterilizado una de las investigadoras del grupo.

2. Al ingreso del paciente a la Sala de Terapia Intensiva Neonatal del INP se solicitó el consentimiento informado por escrito (ver hoja de consentimiento) a los padres o tutores para el ingreso al estudio del paciente que cumplió con los criterios de inclusión.

3. Se recolectaron los datos en la hoja de recolección y se le asignó a cada paciente a un grupo en forma aleatoria (modalidad 1 y modalidad 2).

4. Se tomaron determinaciones de bilirrubinas séricas al ingreso al estudio.

5. Al grupo A se le colocó bajo fototerapia y se le administró carbón activado a dosis de 4g x kg x día fraccionado de acuerdo con el número de tetadas o en 6 dosis si era alimentado a goteo continuo, el carbón activado se diluyó en 5 ml de su fórmula para dosificación y se administró inicialmente para garantizar su ingesta completa.

6. Al grupo B se administró un volumen de agua destilada igual al ocupado por el polvo de carbón activado, y se agregó a la leche.

7. Se tomaron 0.5 ml de sangre de vena periférica para controles de bilirrubinas a las 8,16,24,48 y 72 hrs de tratamiento.

8. La medición de la concentración sérica de BNC se realizó con el Método de Ión Selectivo por una investigadora que ignoró el grupo al que fué asignado y la condición clínica del paciente.

DEFINICIONES OPERACIONALES

Recién nacido: menor de 28 días de vida extrauterina

Ictericia: coloración amarillo de piel y mucosas

Hiperbilirrubinemia no conjugada: concentración sérica de bilirrubinas no conjugadas > 12mg/dl.

Fototerapia: terapia que usa la energía fotoquímica para modificar estequiométricamente la estructura de la BNC, usando fuente de luz de 400 a 600 nm a 60 o 70 cm de distancia sobre la superficie total cutánea.

"Inestables desde el punto de vista hemodinámico": bradicardia < 100 x' sostenida, estado de choque y/o hipoxia tisular y/o acidosis severa y prolongada.

Compromiso de la circulación enterohepática: hipotensión sostenida, hipoxemia

prolongada, ileo paralítico de cualquier origen, enfermedad isquémica intestinal, gastroenteritis de gasto alto (mayor de 20 ml/kgd).

Errores innatos del metabolismo: tamiz neonatal y metabólico normal.

ANALISIS ESTADISTICO

Se efectuó cálculo de medidas de tendencia central y dispersión con obtención de media y desviación estándar para variables numéricas con distribución normal y mediante medianas variables categóricas y/o con distribución sesgada. Se compararon los datos generales de los pacientes asignados a cada una de las ramas de tratamiento, para asegurar comparación entre grupos mediante prueba de T de Student o chí cuadrada. Los valores de bilirrubinas a lo largo del estudio se compararon dentro de cada grupo y entre cada grupo, mediante ANOVA para muestras repetitivas con p significativa < 0.05.

CONSIDERACIONES ETICAS

Existen antecedentes en la literatura (16) de la utilidad y benevolencia del carbón activado para disminuir la hiperbilirrubinemia indirecta en los pacientes ictericos, siendo inocuo, de bajo costo y con la posibilidad de disminuir el tiempo de hospitalización, de exposición a fototerapia y en caso dado evitar exsanguineotransfusión. El control de la concentración de bilirrubinas es el desable en las condiciones ideales, incluso con mayor frecuencia. Por lo anterior el presente protocolo tiene las cualidades éticas suficientes para estar justificado.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 45 pacientes, 27 niños y 18 niñas. 14 bajo la modalidad de fototerapia + carbón activado y 31 en la modalidad de fototerapia sola.

Ningún recién nacido del grupo que se trató con carbón activado más fototerapia

prolongada, ileo paralítico de cualquier origen, enfermedad isquémica intestinal, gastroenteritis de gasto alto (mayor de 20 ml/kgd).

Errores innatos del metabolismo: tamiz neonatal y metabólico normal.

ANALISIS ESTADISTICO

Se efectuó cálculo de medidas de tendencia central y dispersión con obtención de media y desviación estándar para variables numéricas con distribución normal y mediante medianas variables categóricas y/o con distribución sesgada. Se compararon los datos generales de los pacientes asignados a cada una de las ramas de tratamiento, para asegurar comparación entre grupos mediante prueba de T de Student o chi cuadrada. Los valores de bilirrubinas a lo largo del estudio se compararon dentro de cada grupo y entre cada grupo, mediante ANOVA para muestras repetitivas con p significativa < 0.05.

CONSIDERACIONES ETICAS

Existen antecedentes en la literatura (16) de la utilidad y benevolencia del carbón activado para disminuir la hiperbilirrubinemia indirecta en los pacientes ictericos, siendo inocuo, de bajo costo y con la posibilidad de disminuir el tiempo de hospitalización, de exposición a fototerapia y en caso dado evitar exsanguineotransfusión. El control de la concentración de bilirrubinas es el desable en las condiciones ideales, incluso con mayor frecuencia. Por lo anterior el presente protocolo tiene las cualidades éticas suficientes para estar justificado.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 45 pacientes, 27 niños y 18 niñas. 14 bajo la modalidad de fototerapia + carbón activado y 31 en la modalidad de fototerapia sola.

Ningún recién nacido del grupo que se trató con carbón activado más fototerapia

prolongada, ileo paralítico de cualquier origen, enfermedad isquémica intestinal, gastroenteritis de gasto alto (mayor de 20 ml/kgd).

Errores innatos del metabolismo: tamiz neonatal y metabólico normal.

ANALISIS ESTADISTICO

Se efectuó cálculo de medidas de tendencia central y dispersión con obtención de media y desviación estándar para variables numéricas con distribución normal y mediante medianas variables categóricas y/o con distribución sesgada. Se compararon los datos generales de los pacientes asignados a cada una de las ramas de tratamiento, para asegurar comparación entre grupos mediante prueba de T de Student o chi cuadrada. Los valores de bilirrubinas a lo largo del estudio se compararon dentro de cada grupo y entre cada grupo, mediante ANOVA para muestras repetitivas con p significativa < 0.05.

CONSIDERACIONES ETICAS

Existen antecedentes en la literatura (16) de la utilidad y benevolencia del carbón activado para disminuir la hiperbilirrubinemia indirecta en los pacientes ictericos, siendo inocuo, de bajo costo y con la posibilidad de disminuir el tiempo de hospitalización, de exposición a fototerapia y en caso dado evitar exsanguineotransfusión. El control de la concentración de bilirrubinas es el desable en las condiciones ideales, incluso con mayor frecuencia. Por lo anterior el presente protocolo tiene las cualidades éticas suficientes para estar justificado.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 45 pacientes, 27 niños y 18 niñas. 14 bajo la modalidad de fototerapia + carbón activado y 31 en la modalidad de fototerapia sola.

Ningún recién nacido del grupo que se trató con carbón activado más fototerapia

prolongada, ileo paralítico de cualquier origen, enfermedad isquémica intestinal, gastroenteritis de gasto alto (mayor de 20 ml/kgd).

Errores innatos del metabolismo: tamiz neonatal y metabólico normal.

ANALISIS ESTADISTICO

Se efectuó cálculo de medidas de tendencia central y dispersión con obtención de media y desviación estándar para variables numéricas con distribución normal y mediante medianas variables categóricas y/o con distribución sesgada. Se compararon los datos generales de los pacientes asignados a cada una de las ramas de tratamiento, para asegurar comparación entre grupos mediante prueba de T de Student o chi cuadrada. Los valores de bilirrubinas a lo largo del estudio se compararon dentro de cada grupo y entre cada grupo, mediante ANOVA para muestras repetitivas con p significativa < 0.05.

CONSIDERACIONES ETICAS

Existen antecedentes en la literatura (16) de la utilidad y benevolencia del carbón activado para disminuir la hiperbilirrubinemia indirecta en los pacientes ictericos, siendo inocuo, de bajo costo y con la posibilidad de disminuir el tiempo de hospitalización, de exposición a fototerapia y en caso dado evitar exanguineotransfusión. El control de la concentración de bilirrubinas es el desable en las condiciones ideales, incluso con mayor frecuencia. Por lo anterior el presente protocolo tiene las cualidades éticas suficientes para estar justificado.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 45 pacientes, 27 niños y 18 niñas. 14 bajo la modalidad de fototerapia + carbón activado y 31 en la modalidad de fototerapia sola.

Ningún recién nacido del grupo que se trató con carbón activado más fototerapia

presentó complicaciones secundarias al uso de carbón activado y tampoco se reportaron complicaciones secundarias a la fototerapia.

La edad gestacional, el peso y los días de VEU fueron similares en ambos grupos de tratamiento (Tabla 1). Los niveles de bilirrubinas al ingreso y a las 72 hrs de vida, fueron similares en ambos grupos y la evolución de los valores se describe en la tabla 2. Observándose valores de BNC similares para ambos grupos en las diferentes mediciones, excepto a las 16 hrs de tratamiento, donde si hay disminución a favor del grupo de carbón activado + fototerapia, diferencia estadísticamente significativa comprobada mediante un análisis de varianza para muestras repetitivas, tanto para el análisis entre grupos (F 1661.1, p 0.0001) como para análisis intragrupos (F 197.9, p0.0001).

Finalmente, se comparó el promedio de días bajo fototerapia en cada una de las modalidades, sin encontrar diferencias estadísticamente significativa, ya que en ambos grupos la fototerapia se requirió más de 72 hrs.

Tabla 1. Comparación de variables de ingreso de acuerdo a la modalidad de tratamiento

VARIABLE	FOTO+CA (x ± D.S.)	FOTO SOLA (x ± D.S.)	P
EDAD GESTACIONAL (SEMANAS)	37.9 ± 2.4	38.3 ± 1.4	0.46
DIAS VEU (DIAS)	4.3 ± 2.2	5.4 ± 2.2	0.15
PESO (KG)	3.0 ± .61	3.4 ± 2.5	0.53

Tabla 2. Comparación intragrupo e intergrupo de los niveles de bilirrubina indirecta posterior al inicio del tratamiento

HORAS	Ingreso x ± d.s.	8 HRS x ± d.s.	16 HRS x ± d.s.	24 HRS x ± d.s.	48 HRS x ± d.s.	72 HRS x ± d.s.
FOTO+C A	18.1± 1.7	16.6±1.9	15.2±2.7	14±2.0	12.6±2.2	10.8±2.1
FOTO SOLA	19.2±3.2	17.9±3.2	17.0±3 *	15.2±2.7	12.7±2.9	10.4±1.1

* Análisis de ANOVA (Hotelling)

DISCUSION.

Desde la década de los 60's se sabe que es la bilirrubina conjugada la que se excreta casi exclusivamente junto con la bilis en el intestino y que la bilirrubina no conjugada rápidamente se reabsorbe del intestino hacia la circulación considerando este hecho como uno de los principales mecanismos etiopatogénicos para el desarrollo de la hiperbilirrubinemia indirecta en los recién nacidos, por lo que se ha trabajado con diferentes drogas (agar, fenobarbital, colestiramina y carbón activado) a fin de reducir la reabsorción a nivel intestinal y por lo tanto disminuir los niveles de bilirrubina no conjugada en suero.

El primer estudio en el que se administró carbón activado para disminuir los niveles de bilirrubina no conjugada en recién nacidos fue publicado en 1964 por Ulstrom et al; encontrando que la administración de dosis repetitivas de carbón activado disminuyeron los niveles de bilirrubina no conjugada cuando se administraron durante las primeras 4 hrs de vida, sin embargo no se encontró este efecto cuando se iniciaba la administración después de las 12 hrs de vida extrauterina, debido a la unión del carbón activado con la bilirrubina del meconio previniendo así su reabsorción hacia la circulación enterohepática. En nuestro estudio, al igual que en el de Ulstrom, se encontró disminución en los niveles de BNC cuando se trató a los recién nacidos con carbón activado más fototerapia; diferencia presente a pesar de que el tratamiento se inició después de las 12 hrs de vida extrauterina, y probablemente radique en el hecho de que Ulstrom estudió recién nacidos con rangos de BNC fisiológicos y los pacientes incluidos en este estudio tenían rangos de BNC patológicos (mayor de 12 mg/dl).

En el presente estudio, al igual que en el del Dr. Amitai, hubo disminución significativa de la BNC al administrar carbón activado y fototerapia en recién nacidos con hiperbilirrubinemia indirecta patológica mayores de 24 hrs de vida extrauterina. El Dr Amitai encontró este efecto hasta las 48 hrs de tratamiento y en nuestro estudio se mantuvo hasta las primeras 16 hrs de tratamiento. En el presente estudio no hubo disminución en los días de fototerapia, a diferencia de lo reportado por Amitai que si encontró disminución en los días de fototerapia

aunque no fue estadísticamente significativa. Posterior al pico máximo de disminución de BNC encontrado en ambos estudios los niveles de BNC fueron similares en ambos grupos de tratamiento en los dos reportes, por lo que podemos inferir que entre más temprano se inicie el tratamiento con carbón activado, su efectividad es mayor para la eliminación de BNC. En el estudio del Dr. Amitai ningún paciente requirió exsanguineotransfusión y a pesar de que en este estudio fue criterio de exclusión el hecho de que los niveles de BNC estuviesen en rangos de exsanguineotransfusión, durante la evolución y tratamiento, ninguno de nuestros pacientes requirió de dicho procedimiento.

CONCLUSIONES

La administración conjunta de carbón activado con fototerapia disminuye los niveles séricos de bilirrubina no conjugada dentro de las primeras 16 hrs de tratamiento, comparado con fototerapia sola, posterior a lo cual los niveles séricos de BNC descienden de manera similar en ambos grupos.

La administración conjunta de carbón activado con fototerapia, pudiera ser de mayor utilidad en las primeras 16 hrs de tratamiento.

No hubo disminución en el número de días bajo fototerapia en el grupo tratado con fototerapia + carbón activado.

La ausencia de efectos colaterales, nos permite recomendar la diálisis con carbón activado, como un procedimiento confiable.

En el presente estudio se encontró diferencia en cuanto a la disminución de los niveles séricos de BNC en las primeras 16 hrs de tratamiento a pesar de que el número de pacientes incluidos es muy pequeño, por lo que se deben planear estudios a futuro que incluyan mayor número de pacientes a fin de poder consolidar estos resultados.

Dada la disminución significativa de BNC a las 16 hrs de uso de fototerapia + carbón activado y la ausencia de efectos colaterales, deben planearse estudios para evaluar su eficacia en etapas tempranas en pacientes de alto riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia patológica.

ESTRATÉGIA DE LA BIBLIOTECA
NO DEBE

aunque no fue estadísticamente significativa. Posterior al pico máximo de disminución de BNC encontrado en ambos estudios los niveles de BNC fueron similares en ambos grupos de tratamiento en los dos reportes, por lo que podemos inferir que entre más temprano se inicie el tratamiento con carbón activado, su efectividad es mayor para la eliminación de BNC. En el estudio del Dr. Amitai ningún paciente requirió exsanguineotransfusión y a pesar de que en este estudio fue criterio de exclusión el hecho de que los niveles de BNC estuviesen en rangos de exsanguineotransfusión, durante la evolución y tratamiento, ninguno de nuestros pacientes requirió de dicho procedimiento.

CONCLUSIONES

La administración conjunta de carbón activado con fototerapia disminuye los niveles séricos de bilirrubina no conjugada dentro de las primeras 16 hrs de tratamiento, comparado con fototerapia sola, posterior a lo cual los niveles séricos de BNC descienden de manera similar en ambos grupos.

La administración conjunta de carbón activado con fototerapia, pudiera ser de mayor utilidad en las primeras 16 hrs de tratamiento.

No hubo disminución en el número de días bajo fototerapia en el grupo tratado con fototerapia + carbón activado.

La ausencia de efectos colaterales, nos permite recomendar la diálisis con carbón activado, como un procedimiento confiable.

En el presente estudio se encontró diferencia en cuanto a la disminución de los niveles séricos de BNC en las primeras 16 hrs de tratamiento a pesar de que el número de pacientes incluidos es muy pequeño, por lo que se deben planear estudios a futuro que incluyan mayor número de pacientes a fin de poder consolidar estos resultados.

Dada la disminución significativa de BNC a las 16 hrs de uso de fototerapia + carbón activado y la ausencia de efectos colaterales, deben planearse estudios para evaluar su eficacia en etapas tempranas en pacientes de alto riesgo para desarrollar hiperbilirubinemia patológica.

ESTÁ TESIS NO DEBE
CALR DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFÍA

1. Balistreri W. F.: Liver and Bilirubin Metabolism. In Poland, R. A. and Fox, W.W. eds. Fetal and Neonatal Physiology W.B. Saunders Company, E.U.A. 1992.
2. Newman, T. B. and Jeffry M.: Evaluation and Treatment of Jaundice in the Term Newborn: A Kinder, Gentler Approach. *Pediatrics* 1992, 88:809-18
3. Valaes, T.: Bilirubin toxicity: The problem was solved a generation ago. *Pediatrics* 1992, 88:819-820.
4. Wenneberg, R.P.: Bilirubin recommendations present problems: New guidelines simplistic and untested. *Pediatrics* 1992, 88:821-823.
5. Gartner, L. W.: Management of jaundice in the well baby. *Pediatrics* 1992, 88:826-827.
6. Maisels, M. J.: Ictericia Neonatal. En Avery, G.B. ed Neonatología. 3a ed. Ed Panamericana Buenos Aires, Argentina 27:544-617.
7. Vaisman, S. L. and Gartner, L. M.: Pharmacologic treatment of neonatal hiperbilirubinemia. *Clin Perinatol* 1975, 2:37-41.
8. Valaes, T.N. y Harvey-Wilkes K.: Tratamientos farmacológicos en la prevención y tratamiento de la hiperbilirubinemia neonatal. *Clin Ped N. Am* 1995, :257-285.
9. Valdes, O.S.; Maurer, H. M.; Shumway, C.N.: Controlled clinical trial of phenobarbital and/or lighth in reducing neonatal hiperbilirubinemia in a predominantly negro population. *J Pediatr* 1971, 79:1015-1018.
10. Lund, H.T.; and Jacobsen, J.: Influence of phototherapy, on the biliary bilirubin excretion pattern in newborn infants with hiperbilirubinemia. *J Ped* 1974, 85:262-267.
11. Lund, H.T.; and Jacobsen, J. : Influence of phototherapy on unconjugated bilirubin in the duodenal bile.
12. Reed M.D.: Envenenamiento: principios generales. En Blumer J.L. ed. Cuidados Intensivos en Pediatría 3 th ed. 1993 Mosby Co. Madrid. 100:660-670.
13. Ulstrom; R.A.; Eisenklam; E.: The enterohepatic shunting of bilirubin in tre

newborn infant. *J Ped* 1964, 65:27-37.

14. Windofer, A.; Kunzer, O.; Bolze, H.: Studies on the effect of orally administered agar on the serum bilirubin level of premature infants and mature newborns. *Acta Paediatr Scand* 1975, 64:699-672.
15. Odell, G.B.; Gutcher, G.R., Whittington, P.F.: Enteral administration of agar as an effective adjunct to phototherapy of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 1983, 17:810-814.
16. Orzalesi, M.; Savignori, P.G.; Nodari, S.: The effect of agar feeding on serum bilirubin levels of low birthweight infants. *Pediatr Res* 1983, 9:369-372.
17. Amitai, Y.; Regev, M.; Arad, I.: Treatment of neonatal hyperbilirubinemia with repetitive oral activated charcoal as an adjunct to phototherapy. *J Perinat Med*, 1983, 21:189-194.