



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**“Utilidad terapéutica del uso de probióticos en pacientes
de término y prematuros tardíos que cursan con
Hiperbilirrubinemia, del servicio de Neonatología en el
periodo de Enero a Diciembre de 2015”**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
PEDIATRA**

**P R E S E N T A :
DIEGO DE JESÚS VALENZUELA VALENCIA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. EDGAR REYNOSO ARGUETA.
NEONATÓLOGO PEDIATRA ADJUNTO AL
CURSO DE PEDIATRÍA DEL
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR.
EDUARDO LICEAGA”**

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MÉXICO, NOVIEMBRE 2017



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.

DR. LUIS PAULINO ISLAS DOMINGUEZ
TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DR.
EDUARDO LICEAGA.

DR. EDGAR REYNOSO ARGUETA
TUTOR DE TESIS, MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEONATOLOGIA EN
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO DR. EDUARDO LICEAGA.

DRA. MARÍA TERESA CHAVARRIA JIMENEZ
COORDINADORA DE ENSEÑANZA DE LA UNIDAD DE PEDIATRÍA HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO DR. EDUARDO LICEAGA.

DEDICATORIA:

A Dios, por ser mi escudo y mi fortaleza, por estar conmigo en cada momento y mostrarme el camino, por enseñarme el perdón, la justicia y el amor.

A mis padres, por su infinito amor, por ser mi más grande ejemplo, mi orgullo, y por cada palabra de consuelo en los momentos difíciles.

A Víctor, hermano gracias por enseñarme la palabra sabiduría, y a no ir hacia atrás ni para tomar impulso, por ser siempre mi motivación.

A mis tíos, por ser mi gran familia, por confiar en mí y recibirme al inicio de este sueño, cada día agradeceré su cariño y paciencia.

A Viviana, por caminar junto a mí cada paso, por darme la mano y mostrarme la dedicación y entrega hacia los niños, por llorar y reír siempre a mi lado, por ser mi más grande amor.

A mi tutor y maestro, el Dr. Edgar Reynoso, por su confianza, amistad, enseñanza e inspiración, por la medicina y la cultura.

A mis niños, por existir, por iluminar mi vida y permitirme aprender de cada uno, por ser guerreros y enfrentar cada obstáculo con una sonrisa.

GRACIAS

INDICE

Introducción.....	1
Marco teórico.....	3
Hiperbilirrubinemia en el recién nacido.....	4
Ictericia fisiológica.....	5
Hiperbilirrubinemia o Ictericia patológica.....	11
Hiperbilirrubinemia por incompatibilidad a grupo ABO.....	13
Fototerapia.....	20
Probióticos.....	22
Planteamiento del problema.....	27
Justificación.....	29
Hipótesis.....	31
Objetivos.....	33
Objetivo general.....	34
Objetivos específicos.....	35
Material y métodos.....	36
Diseño del estudio.....	37
Población en estudio.....	37
Tamaño de la muestra.....	37
Criterios de inclusión.....	37
Criterios de exclusión.....	38
Criterios de eliminación.....	38
Recursos, recolección y análisis de datos.....	38
Resultados.....	40
Discusión.....	45
Conclusiones.....	49
Anexos.....	52
Referencias bibliográficas.....	53

Introducción

La ictericia neonatal es el síndrome más frecuente de la Neonatología. Su incidencia tiene íntima relación con la edad gestacional, las patologías asociadas, el tipo de alimentación, raza y áreas geográficas. Se calcula que el 60 o 70% de los recién nacidos la presentan. (1, 2, 3)

Se manifiesta principalmente como la coloración amarillenta de las mucosas debido a hiperbilirrubinemia. La incidencia de ictericia neonatal sigue siendo alta debido a factores genéticos, infecciones y parto pretérmino. Sin un tratamiento oportuno, los recién nacidos que además presentan infecciones como neumonía o septicemia grave, puede poner en peligro el desarrollo neurológico normal o alteraciones en la audición, llegando a producir secuelas permanentes. Además de la fototerapia de luz azul (led), los probióticos también han sido utilizados para mejorar la inmunidad principalmente mediante la regulación de las colonias bacterianas. Pueden formar una barrera biológica específicamente atando a las células epiteliales intestinales a través ácido teicoico. (1) Por lo tanto, se ha prestado especial atención al uso de probióticos en el tratamiento de la ictericia neonatal. El objetivo de este estudio fue evaluar los efectos terapéuticos de los probióticos sobre la ictericia neonatal y la seguridad, proporcionando evidencia clínica para el tratamiento futuro.

Marco teórico

Hiperbilirrubinemia en el recién nacido

Definiciones

La ictericia es un signo clínico que puede corresponder a una gran variedad de enfermedades en el recién nacido con o sin otros signos acompañantes y puede ser la manifestación de la hiperbilirrubinemia. La ictericia se detecta en la exploración del recién nacido, generalmente cuando la bilirrubina sérica total excede los 5 mg/dL. ^(2, 3)

Incidencia

En los primeros tres días luego del nacimiento, la ictericia neonatal afecta al 60% de los niños nacidos a término y al 80% de los pretérmino. ^(3, 4, 5) Sin embargo, el desarrollo de medidas terapéuticas como la fototerapia y profilácticas como el uso de la globulina inmune anti-Rh para prevenir la sensibilización materna han provocado un importante descenso de la misma. ⁽⁶⁾

Factores de riesgo

La ictericia neonatal es un síndrome cuya presentación depende de la producción de bilirrubina, de las dificultades en su eliminación o de una combinación de ambos procesos, situaciones que se repiten en ciertos diagnósticos del recién nacido. ^(4, 5)

Los recién nacidos alimentados con lactancia materna tienen mayor riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia en comparación con aquellos recién nacidos alimentados con fórmula, sin embargo se reconoce que el riesgo de desarrollar encefalopatía hiperbilirrubinéica es bajo. El cefalohematoma y las equimosis favorecen la presencia de ictericia.

Ictericia fisiológica

Se caracteriza por la presencia de coloración amarilla de piel y mucosas de grado variable en las dos primeras semanas de vida, determinada por una concentración elevada de bilirrubina en su fracción indirecta en neonatos aparentemente sanos; es una condición no asociada con daño neurológico. ⁽²⁾

Los recién nacidos de término sanos, se caracterizan por tener un desarrollo hepático donde casi en su totalidad los niveles de bilirrubina sérica tienen un valor mayor a 1 mg/dl, lo que en cualquier momento de la vida de un individuo sano, denotaría una alteración hepática. El periodo neonatal precoz, es el único en que se considera normal, adquiriendo la denominación de ictericia fisiológica si se manifiesta después de las 24 horas de vida. Corresponde a un cuadro benigno y autolimitado, que desaparece generalmente antes del mes de edad.

La bilirrubina total sérica es la combinación de la bilirrubina conjugada y no conjugada, en los neonatos la bilirrubina total sérica está casi totalmente compuesta por bilirrubina indirecta o no conjugada y unida a proteínas de la sangre, particularmente a la albúmina. ^(7, 8)

La bilirrubina no conjugada entra al tejido encefálico como bilirrubina libre cuando se excede la capacidad fijadora de la sangre o bien por la competencia de otros compuestos por los sitios de unión: como algunos fármacos del tipo de las sulfonamidas. En algunos casos puede atravesar la barrera hemato-encefálica unida a la albúmina, o en condiciones de ruptura de dicha barrera por diversas circunstancias como en la prematuridad extrema, acidosis, sepsis, etc., favoreciendo la presencia de encefalopatía por hiperbilirrubinemia. ⁽⁷⁾

Los límites de la ictericia fisiológica resultan de considerar la concentración sérica de la bilirrubina (12-13 mg/dL o 206-223 mmol/L) y la edad de vida extrauterina (ascenso de la bilirrubina 7.5-8.0 mg/dL hacia el 4° día y descenso paulatino hasta <1.5 mg/dL al día 10).⁽²⁾

Edad (días de vida)	Valor de Bilirrubina sérica mg/dL
1	3.2 (1.0-3.5)
2	4.5 (1.5-7.0)
3	5.4 (1.0-6.5)
4	4.7 (1.0-12.0)
5	3.8 (0.8-12.0)
7	3.2 (0.7-11.0)
10	2.4 (0.7-8.0)

Tabla. Valores normales de bilirrubina indirecta de acuerdo a la edad postnatal ⁽²⁾

Zona de fijación	Concentración promedio de Bilirrubinas séricas (mg/dL o nmol/L)
I	5.8 (100)
II	8.7 (150)
III	11.6 (200)
IV	14.6 (250)
V	>14.5 (>250)

Cuadro. Zonas de fijación de Kramer ⁽²⁾

Las causas de esta condición transitoria del recién nacido, se asocian principalmente a:

a) Aumento de la oferta de bilirrubina:

Mayor producción: Produce el doble de bilirrubina que un adulto, esto se explica por una mayor masa globular y también por su disminución fisiológica en la primera

semana (por menor vida media del eritrocito fetal). Esto aumenta la oferta de bilirrubina al hígado por mayor destrucción eritrocitaria.

Circulación enterohepática: Reabsorbe gran parte de la bilirrubina debido a este mecanismo, esto se debe principalmente a que el intestino no ha instalado su flora, y a una mayor actividad de la enzima betaglucuronidasa.

b) Disminución en la eliminación de la bilirrubina:

Captación y transporte intracelular: es menor y logra alcanzar los niveles del adulto al 5° día de vida.

Conjugación: la enzima glucuroniltransferasa presenta una disminución de su actividad (no de su concentración) durante los primeros tres días de vida, aumentando luego hasta los niveles del adulto.

Excreción: en caso de producción excesiva hay una incapacidad relativa de eliminación.

Circulación hepática: el pinzamiento del cordón produce una detención brusca de la sangre oxigenada que recibía el hígado en la vida fetal, esto podría ocasionar una insuficiencia relativa y transitoria en los primeros días aunque esto aún está en discusión. También puede tener importancia la persistencia del conducto venoso, con el cortocircuito que produce el cual excluye parcialmente al hígado de la circulación y por lo tanto, su capacidad de aclaración de la bilirrubina. Esto no parece ser relevante luego del decimotercer día de vida.

La intensidad con que estos mecanismos actúan está relacionada de manera fundamental con el grado de madurez del recién nacido y pueden ser más activos

en condiciones como hipoxia, acidosis, hipotermia, hipoalbuminemia, etc. La ictericia aparece en sentido cefalocaudal, por lo que resultan útiles los criterios de Kramer, como una manera de establecer alguna correlación entre el grado de ictericia y la bilirrubinemia; también puede ser útil la bilirrubinometría transcutánea.

Antecedentes familiares

Enfermedad hemolítica

Aumento horario de bilirrubina > 0.5 mg/dL/hora

Palidez, hepatoesplenomegalia, coluria o acolia

Aumento rápido de la bilirrubina en las 24-48 horas de vida extrauterina

Datos clínicos diversos: periodos de apnea, letargo, inestabilidad térmica

Bilirrubina directa > 2.5 mg/dL

Ictericia persistente por más de una semana

Deshidratación

Cuadro. Factores a ser considerados en la evaluación de la ictericia neonatal. ⁽²⁾

Los estudios obligatorios en el recién nacido incluyen ABO/Rh, bilirrubinas totales y sus fracciones, y pruebas de enfermedad hemolítica.

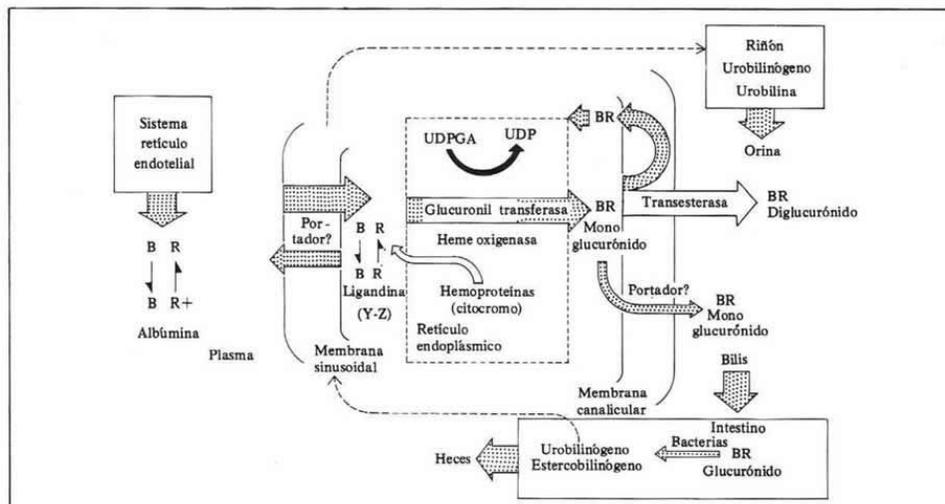


Figura. Etapas del metabolismo de la bilirrubina. NETTER F H. Colección Ciba de Ilustraciones Médicas. Sistema Digestivo: Hígado, vías biliares y páncreas.

Guías de tratamiento

Edad (horas)	Considere	Inicie	Exanguinotransfusión	
	Fototerapia	Fototerapia	Si la FT falla	Junto con FT intensiva
15-48	>12	>15	>20	>25
49-72	>15	>18	>25	>30
>72	>17	>18	>25	>25

Guía para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia en neonatos a término sanos. ⁽²⁾

Peso al nacer (g)	Nivel de bilirrubina total mg/dL (µmol/L)*	
	Fototerapia	Exanguinotransfusión
<1,500	5-8 (85-140)	13-16 (200-275)
1500-1999	8-12 (140-200)	16-18 (275-300)
2000-2499	11-14 (190-240)	18-20 (300-340)

Nota: las concentraciones de bilirrubinas deben usarse en los recién nacidos enfermos, por ejemplo, en presencia de sepsis, acidosis, hipoalbuminemia o que tengan enfermedad hemolítica.

Guía para el uso de fototerapia y exanguinotransfusión en recién nacidos con bajo peso al nacer basadas en peso al nacimiento. ⁽²⁾

Edad gestacional (semanas)	Fototerapia	Nivel de bilirrubina total mg/dL (µmol/L)	
		Exanguinotransfusión	
		Enfermo*	Sano
36	14.6 (250)	17.5 (300)	20.5 (350)
32	8.8 (150)	14.6 (250)	17.5 (300)
28	5.8 (100)	11.7 (200)	14.6 (250)
24	4.7 (80)	8.8 (150)	11.7 (200)

*Incompatibilidad Rh, asfixia, acidosis, hipercapnia.

Guía para el uso de fototerapia y exanguinotransfusión en recién nacidos prematuros basada en la edad gestacional. ⁽²⁾

Peso (g)	>1,250 g	1,250-1,499 g	1,500-1,999 g	2,000-2499 g
Riesgo estándar				
Bilirrubina total	13	15	17	18
Relación B/A	5.2	6.0	6.8	7.2
Alto riesgo*				
Bilirrubina total	10	13	15	17
Relación B/A	4.0	5.2	6.0	6.8

*Factores de riesgo: Apgar <3 a los 5 min; PaP₂ <40 mmHg después de 2 h; pH ≤7.15 ≥1 hora; peso al nacer < 1000 g; hemólisis; deterioro clínico o central del sistema nervioso, proteínas totales ≤4 g/dL o albúmina ≤ 2.5 g/dL
B/A = relación bilirrubina/albumina

Guía para exanguinotransfusión según el peso al nacimiento en recién nacidos con bajo peso al nacer con base en la bilirrubina sérica total (mg/dL) y la relación bilirrubina/albúmina (mg/dL) (lo que se suceda primero).⁽²⁾

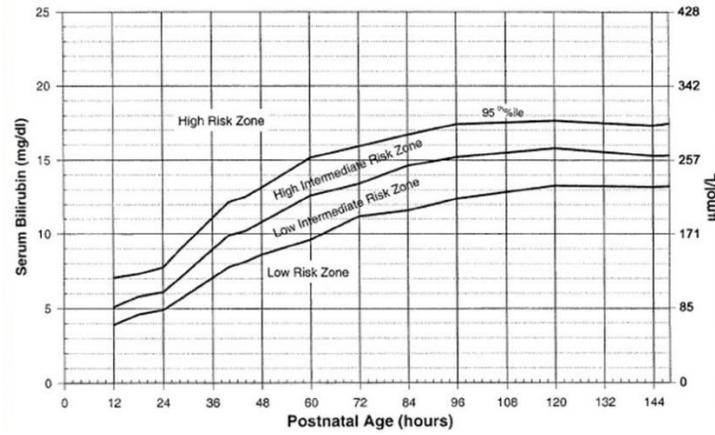


Figura. Nomograma para la designación de riesgo de hiperbilirrubinemia en recién nacido sanos. AAP, Clinical practice guideline. Management of hyperbilirubinemia.

Hiperbilirrubinemia o Ictericia patológica

Una ictericia será patológica (6% de recién nacidos) cuando se inicie en las primeras 24 horas, se acompañe de otros síntomas, la bilirrubina aumente más de 5 mg/dL diarios, sobrepase los límites definidos para ictericia fisiológica, la fracción directa sea superior a 2 mg/dL o dure más de una semana en el recién nacido a término (excepto si recibe lactancia materna, en cuyo caso puede durar tres semanas o más) o más de dos semanas en el pretérmino. ⁽⁹⁾

Etiología

Las causas más probables asociadas a una condición de hiperbilirrubinemia patológica son:

a) Aumento patológico de oferta de bilirrubina

Enfermedad Hemolítica: la gran mayoría causadas por incompatibilidad sanguínea materno-fetal (ABO o Rh). Otras causas son: Anomalías en la morfología del eritrocito: esferocitosis familiar, déficit enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G-6-PD), los cuales disminuyen la vida media de los eritrocitos. En infecciones severas (sepsis) existen hemólisis además de otros factores, como causa de ictericia.

Hematomas y hemorragias: un ejemplo de estos son los cefalohematomas, cuya reabsorción aumenta la oferta de bilirrubina.

Incremento en la reabsorción intestinal: en condiciones patológicas, la mayor actividad del circuito enterohepático produce un aumento de la oferta de bilirrubina al hígado, como sucede en el retraso en la alimentación por vía nasogástrica en hospitalizados, o la presencia de obstrucción intestinal total y parcial.

Policitemia: mayor volumen globular ocasiona una destrucción y producción aumentada de bilirrubina que llevaría a una hiperbilirrubinemia, generalmente entre el tercer y cuarto día de vida.

b) Disminución patológica de la eliminación

Defectos enzimáticos congénitos: déficit enzima G-6-PD: Síndrome de Crigler-Najjar: Tipo I: déficit total. Tipo II: déficit parcial, pronóstico menos severo.

Ictericia acolúrica familiar transitoria: (Síndrome de Lucey-Driscoll). Se presentan en RN cuyas madres son portadoras de un factor inhibitorio en el suero que impide la conjugación. Su pronóstico es bueno. ⁽⁸⁾

	1er día	2º-7º día	>8º día
Frecuentes	Hemolítica por isoimmunización ABO o Rh	Fisiológica Cursos anómalos de la fisiológica Lactancia materna Poliglobulia Hemolítica Infecciosa Aumento de la circulación enterohepática Hijo de diabética	Fisiológica Cursos anómalos de la fisiológica Lactancia materna Poliglobulia Hemolítica Infecciosa Aumento de la circulación enterohepática Hijo de diabética Tóxica Reabsorción hematomas
Poco frecuentes	Infección intrauterina	Tóxica Reabsorción hematomas Hijo de diabética	Otras causas y pseudobstruictivas Hepatopatías connatales Endocrinometabólicas Tóxicas

Tabla. Hiperbilirrubinemia en el recién nacido según el momento de aparición

Hiperbilirrubinemia por incompatibilidad a grupo ABO

Definición

Es la presencia de hiperbilirrubinemia neonatal asociada con el paso intrauterino de anticuerpos antieritrocitarios regulares y naturales de la clase IgG de origen materno, dirigidos contra los antígenos del sistema eritrocitario ABO (SABO) de neonatos con grupo sanguíneo A, B y AB. ⁽⁶⁾

En general 15 a 25% de los recién nacidos es ABO incompatible, no obstante sólo en 3 a 5% de los casos hay descenso significativo de hemoglobina y hematocrito, en la primera semana, sólo en cerca de 1% se presenta hemólisis intensa en el primer día de vida, y requiere exanguinotransfusión menos de 0.1%. ⁽⁶⁾

En esta incompatibilidad lo característico es la hiperbilirrubinemia sin anemia significativa, con microesferocitos en el frotis de sangre periférica; la ictericia tiende a abarcar con mayor intensidad la primera semana y rara vez produce colestasis. La presencia de Coombs directo positivo en sangre de cordón umbilical se ha asociado con mayor probabilidad de tener ictericia en las 72 horas de vida o bien con el desarrollo de anemia del lactante hacia los 2 a 3 meses de vida.

Manifestaciones clínicas

Ictericia: a menudo es la única manifestación de incompatibilidad ABO, y su inicio se da por lo general dentro de las primeras 24 horas de vida.

Anemia: existe un mecanismo compensador efectivo en este tipo de incompatibilidad, los índices eritrocitarios se mantienen dentro de un rango fisiológico. Los signos clínicos adicionales de enfermedad como hepatoesplenomegalia e *hidrops fetal*, son poco frecuentes.

Métodos diagnósticos

Estudios prenatales:

Determinación del grupo SABO materno.

Recién Nacido:

Muestras de sangre venosa: determinación del grupo SABO, Rh y prueba de antiglobulina de Coombs directo eluído; esta prueba señala el tipo de anticuerpo pegado al eritrocito.

Cuenta de reticulocitos: los valores aumentados apoyan el diagnóstico de anemia hemolítica. Las cifras normales para el recién nacido de término son de 4 a 5%; en la incompatibilidad ABO se reporta un porcentaje que oscila de 10 a 30%. ^(12, 13)

Parámetros de hemólisis: determinaciones seriadas de hematocrito: <40% o decremento $\geq 0.34\%$ kg/hora. Bilirrubinas totales (BT): incremento horario ≥ 0.75 mg/hora para el recién nacido pretérmino o de término. Reticulocitos: >6% con microesferocitosis en el frotis de sangre periférica.

Maternos:

Grupo sanguíneo ABO y Rh, título de anti-A inmune (título $\geq 1:512$) o anti-B inmune (título $\geq 1:512$).

Diagnóstico

Se establece en el neonato icterico con incompatibilidad ABO manifiesta y anticuerpos inmunitarios maternos específicos (según el grupo del neonato y la madre) con los títulos ya mencionados, además de la presencia de una prueba de Coombs positiva o bien al obtener la especificidad del anticuerpo eluído de los

glóbulos rojos; de no demostrarse lo anterior se deberá descartar hiperbilirrubinemia de otra causa.

Tratamiento

Deberá aplicarse al considerar las siguientes premisas: el incremento de bilirrubinas basado en las concentraciones esperadas en el recién nacido según su edad postnatal determina el manejo a seguir. La respuesta inicial a la fototerapia es mejor que en la ictericia de otros orígenes, por lo anterior la necesidad de exanguinotransfusión es menor, lo que permite una conducta conservadora en presencia de niveles altos de bilirrubina. El beneficio de la fototerapia continúa después de 72 horas de fotoexposición o de 5 días de vida es muy bajo, por lo que se recomienda antes de proceder a su retiro completo, esperar el efecto rebote de 8 a 12 horas sin ésta, o bien al lograrse valores esperados de bilirrubina según la edad postnatal. Para la exanguinotransfusión se debe emplear sangre total reconstituida. El grupo SABO/Rh de los glóbulos rojos debe ser igual al materno y el plasma con grupo sanguíneo similar al del neonato mediante la siguiente fórmula: *volumen sanguíneo (peso x 80) x 2.* ⁽²⁾

La gammaglobulina hiperinmunitaria ha demostrado el beneficio terapéutico como un agente inmunomodulador en el manejo de la enfermedad hemolítica por incompatibilidad ABO, por lo que no se debe retardar su uso. En el recién nacido la dosis utilizada es de 750 mg/kg/dosis intravenosa por tres dosis con intervalo de 24 horas entre cada una; esto reduce el número de exanguinotransfusiones y horas de fototerapia, sin embargo su uso está solo justificado en las siguientes condiciones: neonatos con incompatibilidad ABO y Coombs indirecto positivo sin manifestaciones

de ictericia, en los que deberá mantenerse vigilancia estrecha, pues en ellos aumenta la probabilidad de presentar descenso de los valores de hemoglobina y hematocrito en las primeras 8 semanas de vida.

Pronóstico

Por lo general en los recién nacidos con incompatibilidad ABO con un manejo adecuado el pronóstico es muy bueno.

Hiperbilirrubinemia por incompatibilidad al antígeno Rh (D)

Es la causa más frecuente de ictericia neonatal no fisiológica y en el 97% de los casos se debe a isosensibilización para el antígeno Rh (D). La administración profiláctica de inmunoglobulina Anti-D, ha disminuido sustancialmente los casos de mujeres isosensibilizadas y como consecuencia han disminuido los recién nacidos icterícos por esta causa.

Se ha demostrado que en muchas situaciones clínicas hay paso de eritrocitos Rh (+) fetales al torrente sanguíneo materno Rh (-). Esto ocasiona la producción de anticuerpos contra el antígeno D del Rh. Las IgG al atravesar la barrera placentaria, llegan al torrente sanguíneo fetal cubriendo al eritrocito Rh (+), con lo que se atraen macrófagos que se adhieren y causan hemólisis extravascular en el bazo.

Los productos de la hemólisis son derivados vía placentaria hacia la circulación materna, para ser metabolizados. Después del nacimiento ese aumento en la producción de bilirrubina, sumado a la inmadurez de los mecanismos hepáticos de transporte (ligandina Y) y de glucuronización, puede producir hiperbilirrubinemia de diversos grados de severidad, con el riesgo de Kernicterus. La ictericia suele

manifestarse en las primeras 24 horas de vida; a veces lo hace a las cuatro o cinco horas del nacimiento, con un pico máximo al tercero o cuarto día.

Tratamiento

Con el fin de orientar las necesidades de tratamiento los recién nacidos se han estratificado en tres grupos de acuerdo con los antecedentes perinatales y la valoración al nacimiento: I. Enfermedad hemolítica leve, II. Enfermedad hemolítica moderada, III. Enfermedad hemolítica grave: Subgrupo A. Recién nacido con hidropesía y sin transfusión intrauterina, Subgrupo B: recién nacido con hidropesía y con transfusión intrauterina, Subgrupo C: recién nacido sin hidropesía y sin transfusión intrauterina, Subgrupo D: recién nacido sin hidropesía y con transfusión intrauterina.

Los estudios básicos que se deben tomar a cada recién nacido de madre Rh (-) son: hematocrito urgente, biometría hemática completa, reticulocitos de sangre periférica, gasometría, bilirrubinas, Coombs directo, pruebas cruzadas, grupo y Rh. Cuando los recién nacidos presenten la forma grave se deben incluir: proteínas totales con albúmina, glucemia, electrolitos, y tiempos de coagulación; estos últimos productos se tomarán de la sangre del primer recambio de la exanguinotransfusión, para evitar incrementar de forma aguda la hipoxia secundaria a la anemia grave.

La exanguinotransfusión parcial con paquete globular Rh (-) a hematocrito calculado es un procedimiento de urgencia que tiene como fin elevar el hematocrito venoso del recién nacido 45% para lograr una rápida y mejor estabilización, y mantener en un balance neutro el volumen sanguíneo. La sangre debe ser lo más reciente posible, de preferencia no mayor de 72 horas de extraída, ya que el problema inicial

y grave en esta enfermedad es la anemia, lo que puede ocasionar hipoxia, insuficiencia cardíaca secundaria a Cor anémico y daño neurológico.

Para calcular el volumen de paquete globular a utilizar se aplica la fórmula: *volumen de recambio (ml) = (Hto ideal-Hto real) x volumen sanguíneo (peso x 85/80*)/Hto del donador (70%) – Hto real.* ⁽²⁾ La alícuota de cada recambio en este procedimiento es de 5 ml/kg; en el recién nacido hidrópico para la realización de los cálculos se tomará en cuenta el peso ideal en el percentil 50 para la edad gestacional, ya que al usar el peso real se podría ocasionar sobrecarga de volumen. El tiempo total aproximado del procedimiento es de 60 minutos, se tomarán estudios previos (primer recambio) y al finalizar (último recambio), que servirán de control para las decisiones posteriores; además se deberán realizar glucometría cada hora durante las 3 a 4 horas de iniciado el procedimiento, ya que las altas concentraciones de glucosa de la sangre del donador en relación con las del recién nacido pueden estimular la secreción de insulina y ocasionar hipoglucemia de rebote.

La fototerapia continua está indicada en la enfermedad hemolítica según los niveles de bilirrubina total; existen recomendaciones específicas para su manejo: a. Utilizar fototerapia doble; exposición de la misma sobre la mayor parte posible de la superficie corporal del recién nacido, b. Suspender la fototerapia con niveles a 2 mg/dL, c. Vigilar el rebote tardío de bilirrubina total 8 horas después de la fototerapia. Las exanguinotransfusiones subsecuentes se realizan según el incremento en las bilirrubinas y/o descenso en el hematocrito temprana (entre las 9 y 12 horas de vida extrauterina) o tardía (posterior a las 12 horas de vida extrauterina), que se efectúan a doble recambio isovolumétrico con sangre total del grupo O Rh (-) reconstituida con plasma compatible con el grupo; se calcula a 160 ml/kg. La alícuota utilizada en

cada recambio es proporcional al peso del neonato. El tiempo total del procedimiento es de 90 a 120 minutos, en el que se utiliza para cada recambio como un minuto de entrada y otro minuto de salida, a fin de evitar incrementar la hemólisis durante el mismo.

Fototerapia

Desde el inicio de los años 70 la ictericia neonatal se ha tratado con fototerapia. La fototerapia causa fotoisomerización de la bilirrubina en una forma soluble en agua que puede excretarse por el riñón y las heces. ^(10, 11) Es la terapia de elección y la más difundida para el tratamiento de la ictericia neonatal. Su administración redujo en gran medida el uso de la exanguinotransfusión y no se demostraron efectos adversos en la evolución alejada de los niños tratados.

Se utiliza una luz con longitud de onda entre 430 y 460 nm (luz azul), ello origina fotoconjugación de la bilirrubina que se encuentra en la piel y en los capilares dérmicos, apareciendo derivados conjugados que son solubles y se eliminan por riñón y tubo digestivo.

Mecanismo de acción

La acción estimuladora de la excreción de bilirrubina se produce por dos eventos principalmente:

- a) Fotooxidación: destrucción física de la bilirrubina, en productos más pequeños y polares para ser excretados (pirroles y dipirroles).
- b) Fotoisomerización: es la vía principal de excreción, en la que la bilirrubina permanece igual pero con distinta conformación espacial (Fotobilirrubina y Lumibilirrubina).

Cuando las moléculas de bilirrubina absorben la luz, ocurren reacciones fotoquímicas que producen que la bilirrubina natural se convierta en fotobilirrubina y lumibilirrubina. A diferencia de la bilirrubina natural, la fotobilirrubina puede ser excretada vía hepática sin pasar por el proceso de conjugación. Lumibilirrubina es

eliminada del suero mucho más rápidamente, y es probable que la formación de lumibilirrubina sea la principal responsable de la disminución sanguínea de la bilirrubina.

Al mismo tiempo, pequeñas cantidades de bilirrubina también son excretados de forma más fácil a través de los productos de la oxidación de la bilirrubina, que se convierten en monopirroles y dipirroles, que posteriormente son excretados en la orina.

Criterios para la suspensión de la fototerapia

Cuando el neonato recibe fototerapia continua, ésta se debe suspender cuando los niveles de bilirrubina sérica disminuyan a 14 a 15 mg/dL, según la edad postnatal, o de acuerdo a las gráficas establecidas para la edad gestacional.^(10, 11) En caso de fototerapia intermitente, si luego de una sesión de exposición los valores de bilirrubina sérica han disminuido a niveles aceptables ésta se debe suspender. Cuando se fundamente que se trata de ictericia asociada con lactancia materna es una práctica aconsejable no suspender la lactancia materna y se recomienda aumentar la frecuencia de lactancia. Sin embargo, este criterio podrá modificarse según el contexto clínico en que se desarrolló cada problema en particular. La suplementación con agua o solución glucosada no modifica los niveles de bilirrubina.

Probióticos

Historia y definiciones.

Hace un siglo, Elie Metchnikoff (un científico ruso galardonado con el premio Nobel, y profesor del Instituto Pasteur de París) postuló que las bacterias ácido lácticas (BAL) conferirían beneficios a la salud capaces de promover la longevidad. Sugería que la “autointoxicación intestinal” y el envejecimiento resultante podrían suprimirse modificando la flora intestinal y reemplazando los microbios proteolíticos tales como *Clostridium*—que producen sustancias tóxicas, entre las que se encuentran los fenoles, indoles y amoníaco a partir de la digestión de proteínas— por microbios útiles. Desarrolló una dieta con leche fermentada con la bacteria que denominó “*Bulgarian bacillus*”.

El primero en aislar una bífidobacteria fue Henry Tissier (del Instituto Pasteur), quien la obtuvo de un lactante alimentado con seno materno, y le dio el nombre de bacteria *Bacillus bifidus communis*. Tissier postulaba que las bífidobacterias desplazarían a las bacterias proteolíticas que provocan diarrea y recomendaba la administración de bífidobacterias a los lactantes que sufrían de estos síntomas.

El término “probióticos” fue introducido por primera vez en 1965 por Lilly y Stillwell; a diferencia de los antibióticos, los prebióticos fueron definidos como factores de origen microbiano que estimulan la proliferación de otros organismos (Cuadro 1). En 1989, Roy Fuller destacó el hecho que para considerarse probiótico, el microorganismo en cuestión debía estar presente en estado viable, e introdujo la idea de su efecto beneficioso sobre el huésped.⁽¹⁵⁾

Probióticos: Microorganismos vivos que confieren un beneficio a la salud del huésped cuando se los administra en cantidades adecuadas
Prebióticos: Ingredientes fermentados selectivamente que dan lugar a cambios específicos en la composición y/o actividad de la flora gastrointestinal, confiriendo así beneficios a la salud del huésped
Simbióticos: Productos que contienen tanto probióticos como prebióticos

Cuadro 1. Definiciones utilizadas por las asociaciones científicas para probióticos y prebióticos

Los probióticos son microbios vivos que pueden agregarse a la fórmula de muchos diferentes tipos de productos, incluyendo alimentos, medicamentos y suplementos dietéticos. Las especies de *Lactobacillus* y *Bifidobacterium* son las usadas más frecuentemente como probióticos, pero la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y algunas especies de *E. coli* y *Bacillus* también son utilizadas como probióticos. Las bacterias ácido lácticas, entre las que se incluye la especie *Lactobacillus* que ha sido utilizada para la conservación de alimentos por fermentación durante miles de años, pueden tener una doble función, actuando como agentes para la fermentación de alimentos y además potencialmente confiriendo beneficios a la salud. En términos estrictos, sin embargo, el término “probiótico” debería reservarse para los microbios vivos que en estudios controlados en humanos han demostrado conferir beneficios a la salud.

Varios meta-análisis de ensayos clínicos controlados publicados muestran resultados consistentes en revisiones sistemáticas, sugiriendo que los probióticos son seguros y eficaces. Los mecanismos de acción son específicos para cada cepa: existe evidencia para la eficacia de algunas cepas de lactobacilos (por ejemplo, *Lactobacillus casei* GG y *Lactobacillus reuteri* ATCC 55730) y para *Saccharomyces boulardii*. También es importante considerar la oportunidad de la administración.

Respuesta inmunológica

Existe evidencia que sugiere que varias cepas de probióticos y la oligofruktosa prebiótica resultan útiles para reforzar la respuesta inmunitaria. Se ha obtenido evidencia indirecta en estudios dirigidos a evitar la enfermedad infecciosa aguda (diarrea infantil nosocomial, episodios invernales de influenza) y estudios que analizaron las respuestas de anticuerpos a las vacunas. (18, 19)

Enterocolitis necrosante

Hay ensayos clínicos que muestran que la suplementación probiótica reduce el riesgo de enterocolitis necrosante de los recién nacidos prematuros. Las revisiones sistemáticas de los ensayos controlados aleatorizados también han demostrado una reducción del riesgo de muerte en grupos tratados con probióticos. Para impedir la muerte de un prematuro por cualquier causa, el número necesario a tratar (NNT) con probióticos es de 20. (8, 18, 19)

Mecanismos de acción

Los prebióticos afectan a las bacterias intestinales aumentando el número de bacterias anaerobias beneficiosas y disminuyendo la población de microorganismos potencialmente patógenos.

Los probióticos afectan al ecosistema intestinal estimulando los mecanismos inmunitarios de la mucosa y estimulando los mecanismos no inmunitarios a través de antagonismo y competencia con patógenos potenciales.

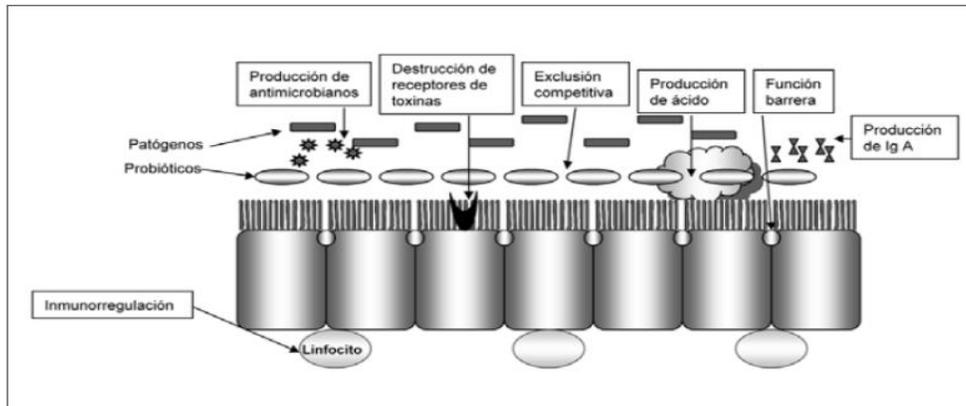


Figura. Mecanismos de acción de los probióticos.

Se piensa que estos fenómenos median la mayoría de los efectos beneficiosos, incluyendo la reducción de la incidencia y severidad de la diarrea, uno de los usos más ampliamente reconocidos de los probióticos. Los probióticos reducen el riesgo de cáncer de colon en modelos animales, probablemente debido a su capacidad de suprimir la actividad de ciertas enzimas bacterianas que pueden aumentar los niveles de pro carcinógenos, pero esto no ha sido probado en humanos.

Seguridad y contraindicaciones

Algunas especies de lactobacilos y bifidobacterias son residentes habituales o pasajeros comunes del sistema digestivo humano, y como tales no presentan infectividad ni toxicidad.

Las bacterias ácido lácticas tradicionales, durante mucho tiempo asociadas con la fermentación de alimentos, en general son consideradas como seguras para el consumo oral como parte de alimentos y suplementos para la población generalmente sana y a los niveles usados tradicionalmente.

En muchos países no existen regulaciones para los suplementos dietéticos, o si las hay son mucho menos estrictas que las que se aplican para medicamentos de receta.

Lactobacillus reuteri

Lactobacillus reuteri (*L. reuteri*) ejerce sus efectos en la salud a través de diversos mecanismos: sobrevive a lo largo de todo el aparato digestivo humano y puede adherirse a la mucosa del estómago y del intestino. Varios de los productos finales de la fermentación de carbohidratos por *L. reuteri* tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de microorganismos patógenos, en especial la sustancia antimicrobiana reuterina la cual es exclusiva del *L. reuteri*. Se ha demostrado también que es capaz de adherirse y reemplazar a los patógenos de los sitios de unión en las células epiteliales, a través de la llamada exclusión competitiva. La ingestión oral ejerce efectos sobre el sistema inmunológico innato, se han demostrado alteraciones en las citocinas antiinflamatorias en el calostro de mujeres después del parto y disminución en la incidencia del eccema asociado a la IgE en niños con riesgo hereditario de enfermedades alérgicas. Se han demostrado adicionales modos de acción potenciales sobre el sistema inmunológico en varios modelos in vitro y en animales.

Planteamiento del problema

Planteamiento del problema

La ictericia se presenta en países latinoamericanos, en aproximadamente 60 a 70% de los recién nacidos de término y más del 80% de los neonatos pretérmino. ^(3, 8) En la década de los noventa la frecuencia de la exanguinotransfusión disminuyó, sin embargo, recientemente se ha reportado un resurgimiento en los casos de *kernicterus* a pesar de los avances en la prevención y tratamiento de la hiperbilirrubinemia. ⁽¹⁾

La hiperbilirrubinemia severa es causa de encefalopatía aguda con neurotoxicidad causando complicaciones graves a largo plazo, como anomalías en el tono muscular, ataxia, trastornos motores, déficit cognoscitivo y alteraciones sensoriales, visuales y auditivas.

Justificación

Justificación

Alrededor del 25% de estos recién nacidos sanos, tienen alto riesgo de desarrollar ictericia patológica denominada hiperbilirrubinemia, lo cual es motivo de preocupación dado que cifras altas de bilirrubina, se han asociado a daño del sistema nervioso central, lo que ha generado que el enfoque actual de la ictericia neonatal, sea reducir la incidencia de hiperbilirrubinemia severa y de encefalopatía por bilirrubina.

La presencia de hiperbilirrubinemia en el periodo neonatal implica mayor estancia hospitalaria, además de que durante su aparición existe el riesgo de lesión neurológica. Esto se expresa con facilidad en neonatos con factores de riesgo, tanto maternos, como fetales. Por lo tanto, es importante establecer una estrategia para tener un mejor control en los niveles de bilirrubinas, tratando de reducir la incidencia y severidad de los casos de ictericia neonatal mediante una técnica fácilmente aplicable y reproducible, a un costo accesible y con el menor efecto secundario para el paciente lo cual repercute tanto en la salud como en el costo-beneficio a nivel hospitalario.

Hipótesis

Hipótesis

Los recién nacidos de término y prematuros tardíos con el diagnóstico de hiperbilirrubinemia, tratados solamente con fototerapia para disminuir los niveles de bilirrubinas, son propensos a presentar mayor estancia intrahospitalaria y consecuentemente mayor morbilidad que los pacientes con las mismas características que reciben tratamiento de manera conjunta con fototerapia y probióticos, esto producido mayormente mediante la disminución en la reabsorción de bilis a través del tracto digestivo.

Objetivos

Objetivo general

Analizar los efectos del uso de los probióticos aunados a la fototerapia, para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia, en función de los niveles de bilirrubina sérica y los días de estancia intrahospitalaria.

Objetivos específicos

1. Establecer los criterios para el diagnóstico de hiperbilirrubinemia y su clasificación en recién nacidos de ≥ 34 semanas de gestación hasta las 2 semanas de vida extrauterina.
2. Identificar las características clínicas o factores de riesgo presentados para realizar la cuantificación de bilirrubina sérica en los recién nacidos de ≥ 34 semanas de gestación hasta las 2 semanas de vida extrauterina.
3. Comparar cuáles son las medidas terapéuticas más eficaces (fototerapia contra fototerapia-probióticos) para el manejo de la hiperbilirrubinemia en los recién nacidos ≥ 34 semanas de gestación hasta las 2 semanas de vida extrauterina, en función de los niveles séricos de bilirrubina y los días de estancia hospitalaria.

Material y métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en el período comprendido entre los meses de enero a diciembre de 2015, en el servicio de Neonatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

Población en estudio

Se incluyeron a pacientes nacidos en el servicio de tococirugía unidad de Neonatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”, ingresados a los servicios de hospitalización en el periodo comprendido entre los meses de enero a diciembre de 2015, con el diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal.

Tamaño de la muestra.

Conformado por los pacientes que nacieron en el periodo comprendido de enero a diciembre de 2015 (2715 nacimientos), y fueron diagnosticados con hiperbilirrubinemia neonatal contando con los criterios de inclusión con un total de 138 pacientes incluidos en ambos grupos, grupo de casos (n 71) y controles (n 67).

Criterios de Inclusión.

Se incluyeron a pacientes nacidos en el periodo de enero a diciembre de 2015 en el Hospital General de México, con los diagnósticos de recién nacido de término o recién nacido pretérmino tardío (OMS), detectados con ictericia e hiperbilirrubinemia neonatal e ingresados a cualquier servicio de hospitalización de Neonatología.

Criterios de exclusión.

Se excluyeron a los pacientes nacidos fuera del periodo designado, a los pacientes que no requirieron hospitalización, o a pacientes ingresados con un diagnóstico diferente a hiperbilirrubinemia neonatal, y con edad gestacional al nacimiento <34 o ≥ 42 semanas de gestación por Capurro.

Criterios de eliminación.

Pacientes que, durante su estancia hospitalaria y periodo de estudio, se realiza diagnóstico diferente al de hiperbilirrubinemia neonatal, y que potencialmente influiría en los resultados (niveles de bilirrubinas y días de estancia hospitalaria), tales como sepsis neonatal complicada, o alteraciones en la formación de la vía biliar. En el presente estudio se descartaron a 3 pacientes quienes desarrollaron durante su estancia, datos de sepsis neonatal complicada por lo que fueron excluidos.

Recursos, recolección y análisis de datos.

Los recursos humanos necesarios para la elaboración de este trabajo, son representados por:

- Tutor del presente trabajo de tesis.
- Autor del trabajo de tesis.

Los recursos materiales necesarios, fueron:

- Expedientes Clínicos de pacientes expuestos en los criterios de inclusión.
- Laboratorio clínico donde se enviaron muestras sanguíneas seriadas de cada paciente para analizar niveles séricos de bilirrubina total, bilirrubina indirecta, bilirrubina directa, biometría hemática, proteína C reactiva (PCR), procalcitonina; además de estudios de gabinete como radiografías y ultrasonografía.
- Libreta de registro de nacimientos de la unidad tocoquirúrgica del Hospital General de México.
- Censos diarios de pacientes hospitalizados de los servicios de UCIN, UTIN, Cunero de crecimiento y desarrollo, durante el periodo mencionado.
- Material de papelería, fotocopias.
- Programas Excel y Word de Microsoft Office para recopilar los datos y realizar el análisis correspondiente.

Resultados

Resultados

Se incluyeron para el estudio un total de 138 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión previamente mencionados, de los cuales 63 fueron pacientes con edad gestacional a término, y 75 se diagnosticaron al nacer como prematuros tardíos (tabla resultados 1). La distribución por género fue de la siguiente manera, teniendo a 81 recién nacidos de género masculino y 57 femenino (tabla resultados 2).

Tabla 1. Edad gestacional	
Recién nacidos de término	63
Recién nacidos pretérmino tardío	75

Tabla 1. Edad gestacional al nacimiento

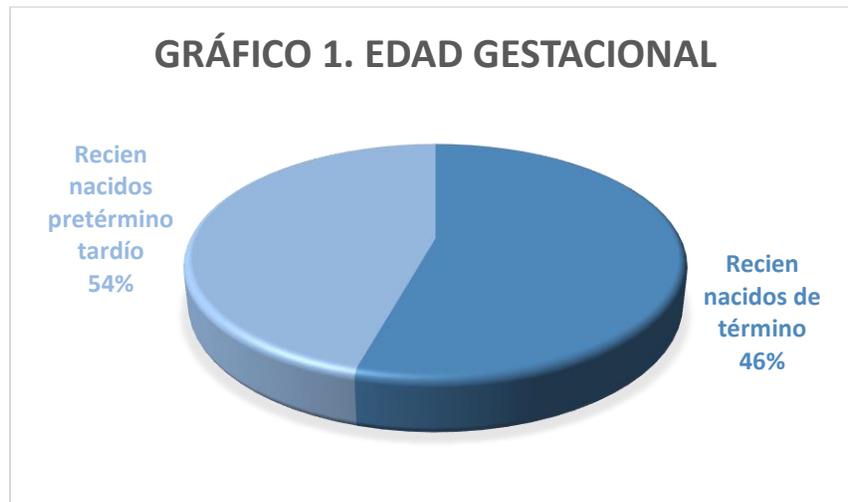


Gráfico 1. Edad gestacional al nacimiento

Tabla 2. Género	
Masculino	81
Femenino	57

Tabla 2. Distribución por género



Gráfico 2. Distribución por género

Se formaron 2 grupos, el número 1 de casos formado por los pacientes tratados con fototerapia y probióticos, y el número 2 de controles, tratados de manera habitual con fototerapia.

Tabla 3. Casos y controles	
Grupo 1 Casos (Fototerapia + Probióticos)	71
Grupo 2 Controles (Fototerapia)	67

Tabla 3. Casos y controles

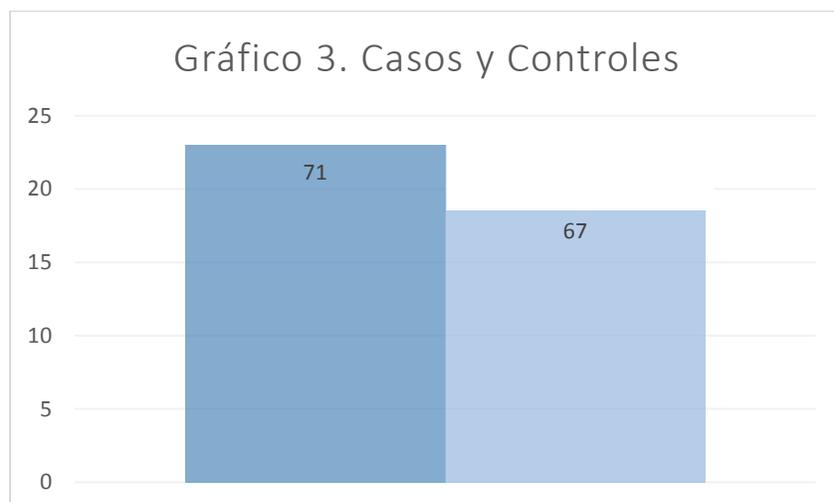


Gráfico 3. Casos y controles

En la tabla número 4 se muestran los grupos de estudio, comparando los niveles de bilirrubinas al momento del diagnóstico e inclusión a la investigación, y en el día 6 al concluir el tratamiento.

Tabla 4. Niveles de bilirrubinas		
	Día 1 (al diagnóstico)	Día 6 (al completar tratamiento)
Grupo 1 Casos (Fototerapia + Probióticos)	9.4	3.4
Grupo 2 Controles (Fototerapia)	10.35	6.45

Tabla 4. Niveles de bilirrubinas

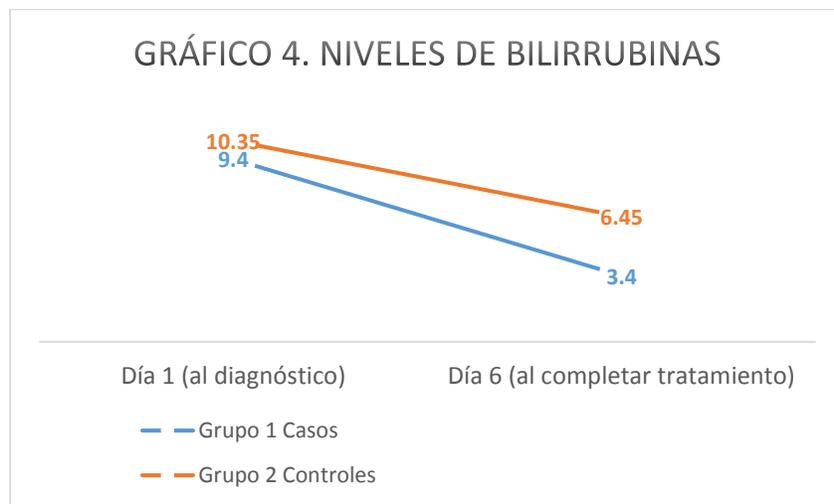


Gráfico 4. Niveles de bilirrubinas

En el gráfico 5 se muestra la cantidad de bilirrubinas en suero, que se disminuyó desde el momento del diagnóstico hasta el día 6 donde se concluyó la monitorización, esto en ambos grupos.

Tabla 5. Disminución en niveles de bilirrubinas	
Grupo 1 Casos (Fototerapia + Probióticos)	5.99
Grupo 2 Controles (Fototerapia)	3.9

Tabla 5. Disminución en niveles de bilirrubinas

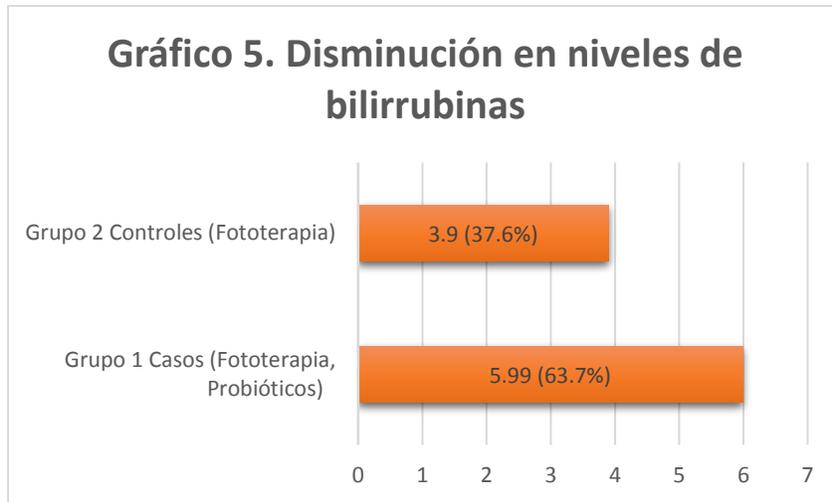


Gráfico 5. Disminución en niveles de bilirrubinas

En la tabla 6 se muestra la comparación de los días de estancia hospitalaria en los grupos manejados de manera estándar con fototerapia, contra los manejados con fototerapia y probióticos.

Tabla 6. Días estancia hospitalaria	
Grupo 1 Casos (Fototerapia + Probióticos)	10.3
Grupo 2 Controles (Fototerapia)	12.56

Tabla 6. Días de estancia hospitalaria

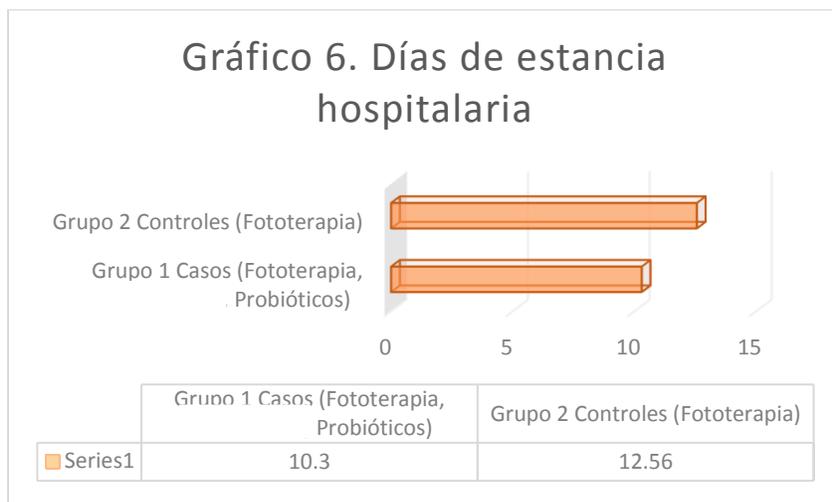


Gráfico 6. Días de estancia hospitalaria

Discusión

Discusión

La hiperbilirrubinemia neonatal es un fenómeno biológico que ocurre comúnmente en los recién nacidos, como resultado de un desequilibrio entre la producción y la eliminación de la bilirrubina. En 1963 se publica el primer estudio donde se demuestra la disminución de la mortalidad e incidencia de *kernicterus* en recién nacidos con enfermedad hemolítica, tratados con exanguinotransfusión.

En la actualidad, la publicación de la reaparición del *kernicterus* en recién nacidos de término incorrectamente controlados, nos replantea la necesidad de consensos, guías y diseños de investigaciones que nos permitan obtener evidencias reales, estrategias de detección, prevención, y tratamiento eficaces y de manera oportuna.

En el presente trabajo se incluyeron un total de 138 recién nacidos ubicados en 2 grupos, el primero de casos, los cuales fueron manejados con fototerapia, además de probióticos, y el segundo con tratamiento estándar a base de fototerapia. Encontramos que en el grupo 1 los niveles de bilirrubinas al momento del diagnóstico fue de 9.4 mg/dl, y en el grupo 2 de 10.35 mg/dl, con una disminución 6 días después del tratamiento hasta 3.4 y 6.45 mg/dl respectivamente, con un total de 5.99 mg/dl en el grupo de casos, lo cual representa una disminución del 63.7%, frente a una disminución de 3.9 mg/dl con un 37.6% respecto al inicio del tratamiento.

Se compararon así mismo los días de estancia hospitalaria, encontrando un total de días de internamiento para el grupo 1 de casos, con un promedio de 12.56 días de estancia, frente a 10.3 días en el grupo número 2 de controles, lo cual nos habla de

un total de 2.26 días menos de hospitalización en el grupo manejado con fototerapia y *Lactobacillus reuteri* como probiótico.

En la literatura encontramos una publicación en enero de 2013 en *Journal Maternal Fetal Neonatal Med*, llamado "Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants", por Demirel G, y cols. ⁽¹⁶⁾, donde evaluaron la eficacia de la administración oral de un probiótico en el manejo de la hiperbilirrubinemia, en cuanto a los días de tratamiento con fototerapia, encontrando que en el grupo de estudio fue de 1.9 vs 2.6 en el grupo estándar. En el presente trabajo se trató de evaluar tanto los días de estancia hospitalaria, como los niveles de bilirrubinas, no encontrando en la literatura científica actual en nuestro país alguna revisión con estas variables. Sin embargo, se puede decir que la hipótesis propuesta al inicio, se cumple en ambos puntos, tanto en la disminución en los niveles de bilirrubinas, y por consiguiente en los días de estancia hospitalaria, lo cual representa un enorme impacto para la estructura hospitalaria de nuestro país, pero sobre todo un gran avance en el manejo del paciente en la etapa neonatal, disminuyendo la morbilidad, lo cual además impacta directamente en la dinámica familiar de cada paciente.

En una publicación del año 2017 en el *Journal Iran Pediatrics* evaluaron el efecto del uso de probióticos en la hiperbilirrubinemia en cuanto a los días de hospitalización, en donde el grupo con probióticos tuvo una menor hospitalización en comparación con el grupo control. Sugiriendo que los probióticos pueden ser beneficiosos como tratamiento adjunto para recién nacidos con hiperbilirrubinemia reduciendo la duración de la hospitalización. ⁽⁵⁾

En otro estudio reciente en junio del presente año 2017 llamado *Probiotics Supplementation Therapy for Pathological Neonatal Jaundice*,⁽⁸⁾ realizan una revisión sistemática y meta-análisis en 13 publicaciones incluyendo a 1067 recién nacidos con ictericia neonatal a los que les administraron probióticos en conjunto con fototerapia para el manejo de la ictericia, donde encontraron y concluyeron que no sólo disminuyó el nivel de bilirrubina sérica total después de 3 días si no también menor tiempo de desaparición clínica de la ictericia, así como la duración de la fototerapia y días de hospitalización, sin informar alteraciones graves con tal uso, por lo que concluyen que este meta-análisis muestra que la terapia de suplementación de probióticos es un tratamiento eficaz y seguro para la ictericia neonatal patológica, datos que concuerdan con nuestro estudio, evaluando contra días de uso de fototerapia, días de hospitalización y por consecuencia menos uso de recursos hospitalarios de una manera a relativo bajo costo y con mínimos efectos adversos lo que representa una herramienta útil y accesible para el manejo de nuestros pacientes con ictericia neonatal.

Conclusiones

Conclusiones

En neonatología el enfoque actual de la hiperbilirrubinemia se orienta hacia la prevención por medio de sistemas de tamizaje para detectar a los recién nacidos con riesgo, y hacia la profilaxis en los pacientes que por sus antecedentes perinatales pueden presentar hiperbilirrubinemia grave, como ocurre con los prematuros extremos, en la enfermedad hemolítica, etcétera. Pero en ocasiones, a pesar de los avances en los diferentes programas de detección empleados en las unidades hospitalarias, se vuelve inevitable la progresión de la hiperbilirrubinemia, y es donde viene el reto de lograr una evolución favorable, disminuyendo el impacto que tiene esta patología en el neonato y su familia.

En el presente estudio, podemos concluir que el abordaje de manera integral, con el uso de fototerapia como medida estándar, y conjuntamente con el uso de un suplemento probiótico, entendiendo la fisiopatología del problema, se puede disminuir de manera drástica los niveles de bilirrubina sérica, lo cual se refleja así mismo en los días de estancia hospitalaria, evitar riesgos como infecciones asociadas al cuidado de la salud (asociadas al manejo de la salud), costos por hospitalización, alteraciones alimentarias, malnutrición, alteraciones metabólicas, hemodinámicas o hematológicas resultantes de las complicaciones de esta patología.

Recientemente se ha planteado una estrategia de terapéutica farmacológica de la ictericia neonatal que se basa en enfocar el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal, no cuando la bilirrubina ya está elevada mediante su transformación en lumibilirrubina, como realiza la fototerapia o su remoción de la circulación como en

el caso de exsanguinotransfusión, sino inhibiendo la producción de bilirrubina a través de un efecto competitivo sobre la hem-oxigenasa, enzima fundamental del catabolismo del hem. La mesoporfirina, fármaco aprobado por la FDA para investigación no ha sido aprobado aún para la comercialización lo cual obliga a establecer medidas alcanzables y totalmente disponibles para el manejo de esta frecuente patología neonatal.

Es por ello que en la actualidad la fototerapia sigue siendo la primer línea en el manejo del paciente con hiperbilirrubinemia neonatal, no obstante los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación, nos obliga a profundizar más en el estudio del paciente en la etapa neonatal, teniendo opciones tangibles como el uso preciso de y probióticos aunados al manejo con fototerapia, tratando de disminuir de manera puntual la morbilidad en esta etapa de la vida.

Es necesario realizar nuevos estudios que incluyan una mayor muestra que sea representativa y significativa estadísticamente, o alguna herramienta más en el abordaje del recién nacido con ictericia neonatal, tratando de constituir un algoritmo y guías precisas de manejo del recién nacido con hiperbilirrubinemia.

Anexos

Referencias bibliográficas

1. Liu W, Liu H, Wang T, Tang X. Therapeutic effects of probiotics on neonatal jaundice. *Pak J Med Sci* 2015;31(5):1172-1175. doi: <http://dx.doi.org/10.12669/pjms.315.7921>
2. Normas del Instituto Nacional de Perinatología 2015, cap. 10 Hematología, págs. 27 – 43
3. Campo A, Alonso RM, Amador R, et al. Comparación de dos métodos diagnósticos de ictericia neonatal. *Rev Cubana Ped* 2012; 84(1): 67-72
4. Moraes, M. & Bustos R. (2004). Ictericia grave en el recién nacido. *Archivos de Pediatría Uruguay*. 75(2):139-141. (Disponible el 19 de enero, 2012 desde http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000405842004000200006&lng=es&nrm=iso)
5. Torkaman M, Mottaghizadeh F, Khosravi MH, et al. The Effect of Probiotics on Reducing Hospitalization Duration in Infants With Hyperbilirubinemia, *Iran J Pediatr*. 2017 ;27(1):e5096. doi: 10.5812/ijp.5096.
6. Crowther CA. Administración de inmunoglobulina anti-D en el embarazo para la prevención de la aloinmunización Rh (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 4. Oxford: Update Software Ltd.
7. Serce O, Gursoy T, Ovali F, Karatekin G. Effects of *Saccharomyces boulardii* on neonatal hyperbilirubinemia: a randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2015;30(2):137–42. doi: 10.1055/s-0034-1376390.
8. Chen Z, Zhang L, Zeng L, et al. Probiotics Supplementation Therapy for Pathological Neonatal Jaundice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol*. 8:432. doi: 10.3389/fphar.2017.00432
9. Jayakumar Ch, Thomas PV, Anjana G. Treatment Effect of Probiotic *Bacillus Clausii* on Neonatal Jaundice in Late Preterm and Term Newborn Babies: An Experimental Study. Chandrasekhar et al., *Pediatr Ther* 2017, 7:3 DOI: 10.4172/2161-0665.1000326
10. P. Kumar, D. Chawla, A. Fototerapia con diodo emisor de luz para la hiperbilirrubinemia no conjugada en neonatos (Revisión Cochrane traducida) *Cochrane Database of Systematic Reviews*., 12 (2011), pp. CD007969 <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD007969.pub2>
11. Guías británicas hiperbilirrubinemia neonatal, Neonatal jaundice, National Collaborating Centre for Women's and Children's Health,

Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence, May 2010

12. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología: Probióticos y prebióticos, Octubre de 2011.

13. Peeters B, Geerts I, Van Mullem M, et al. Post-test probability for neonatal hyperbilirubinemia based on umbilical cord blood bilirubin, direct antiglobulin test, and ABO compatibility results. *Eur J Pediatr* DOI 10.1007/s00431-016-2690-1

14. Papazovska A, Krzelj V, Zafirovska-Ivanovska B, et al. Evaluation of Neonatal Hemolytic Jaundice: Clinical and Laboratory Parameters. *OA Maced J Med Sci.* 2015 Dec 15; 3(4):694-698. <http://dx.doi.org/10.3889/oamjms.2015.129>

15. Suganthi V, Gokul A. Role of *Saccharomyces Boulardii* in reduction of neonatal hyperbilirubinemia. *J Clinic Diagnost Resear* 2016 Nov, Vol-10(11): SC12-SC15.

16. Gamze D, Istemi HC, Omer E, et al. Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants. *J Mater-Fetal and Neonat Medic*, 2013; 26(2): 215–21

17. Carlo D, Simone P, Francesco R. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis. *Italian Journal of Pediatrics* (2015) 41:69

18. Armanian AM, Barekataan B, Hoseinzadeh M, et al. Prebiotics for the management of hyperbilirubinemia in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(18):3009–13.

19. Olsen R, Greisen G, Schrøder M. Prophylactic Probiotics for Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Neonatology* 2016;109:105–112 DOI: 10.1159/000441274

20. Chen Z, Zhang L, Zeng L, et al. Probiotics Supplementation Therapy for Pathological Neonatal Jaundice: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pharmacol.* 8:432. doi: 10.3389/fphar.2017.00432