



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado**



CIUDAD DE MEXICO
DDF SECRETARIA DE SALUD

DIRECCION GENERAL DE SERVICIOS DE SALUD DEL D.D.F.,
DIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA
DEPARTAMENTO DE POSGRADO

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIDAD EN
PEDIATRIA MEDICA

MANEJO DE HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA
EN RECIEN NACIDOS CON FOTOTERAPIA COMPARADO
CON ASOCIACION DE FENOBARBITAL

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

P R E S E N T A :

DR. EUGENIO ARELLANO FLORES

PARA OBTENER EL GRADO DE

ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA

Director de Tesis Dr. Clemente Lara Abad



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.



Vo. Bo.

**DR. MARGARITO FRANCISCO GUTIERREZ GUZMAN.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO PEDIATRIA MEDICA
DE LA D.G.S.S.D.D.F.**



Vo. Bo.

**DR. JOSE DE J. VILLALPANDO CASAS.
DIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
DE LA D.G.S.S.D.D.F.**



DIREC. GRAL. SERV. DE SALUD
DEL DEPARTAMENTO DEL D.F.
DIRECCION DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

DEDICATORIAS

A MIS PADRES:

Gracias por su apoyo incondicional, actitud ejemplar y motivación para la superación personal.

A CECILIA:

Compañera en los momentos felices de mi vida y en tiempos difíciles de mi profesión.

JOANNY Y CRISTHIAN:

Los momentos más gratos de mi existencia que son el empuje en mi desempeño y la verdad de mis convicciones.

A MIS HERMANOS: GUADALUPE, PATRICIA, MARCO ANTONIO, MIGUEL ANGEL Y BENJAMIN.

Por ser partícipes de mi vida y compañeros en mi formación , humana y moral.

A todos ellos quienes de una u otra forma han contribuido a mi formación, MAESTROS, AMIGOS, COMPAÑEROS Y FAMILIARES.

INDICE

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCION.....	2
III. MARCO TEORICO.....	3
IV. MATERIAL Y METODOS.....	10
V. RESULTADOS.....	11
VI. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	12
VII. BIBLIOGRAFIA.....	13
IX. ANEXOS.....	16

RESUMEN

El objetivo de éste estudio, experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y analítico, fué comparar el efecto de la fototerapia asociada al fenobarbital en el manejo de la HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA en recién nacidos de menos de 7 días de vida extrauterina.

Realizado en el HOSPITAL PEDIATRICO XOCHIMILCO de los SERVICIOS DE SALUD DEL DEPARTAMENTO DEL DISTRITO FEDERAL, en un periodo de 8 meses comprendido de JUNIO de 1994, a ENERO de 1995, con un total de 54 pacientes, divididos en 2 grupos, el primero manejado con fototerapia unicamente y el segundo con asociación de fenobarbital.

En mayores de 32 semanas de gestación y menores de 43, con un peso mayor de 1,500 kgrs y en ambos sexos, con el diagnóstico de HIPERBILIRRUBINEMIA, con detección de bilirubinas séricas en la unidad.

Los resultados obtenidos fueron: No se encontró diferencia estadística en cuanto a peso para el primer grupo; promedio 2.645grs, desviación estandar 225grs, para el segundo grupo; promedio 2.860 grs, desviación estandar 235gr, el 70% comprendió a recién nacidos de término y el 63% fué masculino; al comparar los valores del grupo I, con el grupo II, encontramos una disminución en las determinaciones de bilirubina sérica del segundo ($P < 0.05$) y no significativa para el grupo I de ($P = 0.05$).

Concluimos que el uso del fenobarbital, en la hiperbilirrubinemia indirecta en el recién nacido, de menos de 7 días de vida extrauterina, produce una disminución de los niveles séricos de bilirubina, y puede ser una opción en el manejo, sin mayor riesgo, al no utilizar dosis altas de éste fármaco, y por lo tanto evitar su efectos adversos.

INTRODUCCION.

La HIPERIBILURRIBINEMIA INDIRECTA es la principal causa de Ictericia, que se encuentra presente en el 80% de los recién nacidos, en los primeros 7 días de vida extrauterina²⁶, y ocupa el primer lugar, como motivo de ingreso a NEONATOLOGIA del hospital PEDIATRICO XOCHIMILCO, de los S.S.D.D.F. en 1993.³³ Puede provocar encefalopatía irreversible y aún la muerte; Prevenibles con diversas medidas terapéuticas efectivas: luminoterapia, exanguinotransfusión y farmacológicamente.^{2,5,7,8,9.}

Ante los diferentes inconvenientes de manejo en la HIPERBILIRRUBINEMIA, de métodos ampliamente confirmados como efectivos, (no contar con luminoterapia o considerarse inadecuada, así como la exanguinotransfusión, no realizable en cualquier lugar y con altos riesgos).

En la búsqueda de opciones alternas en el manejo; resurge el fenobarbital, fármaco conocido por su efecto en la conjugación, captación y excreción de la bilirubina; sin embargo a dosis altas es peligroso, motivó por el cual se abandono su uso para el manejo de la hiperbilirubinemia.^{26,33} El conocer si realmente se necesitan dosis altas para lograr un efecto benéfico, como se reporta en la literatura,^{26,33} nos motiva a replantear su uso a dosis menores; esperando un mismo efecto sobre la disminución de la bilirubina sérica; empleando un fármaco utilizado frecuentemente en los recién nacidos; con relativa facilidad en cuanto a su medición sérica y dualidad en su vía de administración.

Haciendonos la siguiente pregunta ¿realmente el fenobarbital asociado a la fototerapia en el manejo de la hiperbilirubinemia puede lograr un la disminución de los niveles séricos de bilirubina? y por lo tanto evitar el daño secundario a elevaciones de éste pigmento y su paso al Sistema Nerviso Central.

El objetivo principal es comparar el efecto de la fototerapia, en el manejo de la HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA, en los recién nacidos, de menos de 7 días de vida extrauterina, en y su asociación con fenobarbital, para disminuir los niveles séricos de bilirubina.

MARCO TEORICO.

El desarrollo de la fototerapia tuvo como base la observación de la desaparición gradual de la bilirrubina, de una muestra de suero dejada expuesta a la luz solar .¹

Cuando la bilirrubina absorbe un fotón de luz, se produce una de tres reacciones químicas: fotooxidación, isomerización configuracional e isomerización estructural.^{1,2,4,6,18}

La concentración elevada de bilirrubina puede ocasionar daño encefálico irreversible y aún la muerte (KERNICTERUS).^{2,4,6} Como resultado del tratamiento agresivo de la hiperbilirrubinemia, sea mecánico (es decir exanguintransfusión).^{4,11,16,18,21,22,41} o fotoquímicamente (o sea, fototerapia), el KERNICTERUS es poco común en la actualidad.^{1,2,10,18,23,32} Sin embargo actualmente es común el daño auditivo secundario a hiperbilirrubinemia .^{3,6,9,23.}

En el lactante la luz debe penetrar la piel para alcanzar la bilirrubina, la velocidad a la cual la luz penetra en la piel del neonato depende del color o longitud de onda de la luz, mientras más grande sea la longitud de onda, mayor es la penetración.^{1,10} La luz azul aproximadamente 450nm es la que tiene mayor probabilidad de absorberse; en tanto que la luz verde es mucho menor.^{1,10.}

La bilirrubina se conjuga a ácido glucorónico por el hígado y se excreta en la bilis. los fetos no conjugan la bilis y por tanto es depurada en la placenta y excretada por la madre. En el periodo neonatal inmediato la capacidad de conjugación del hígado no son suficientes para la eliminación del pigmento.¹

La fototerapia interviene en vías alternas de disposición, de bilirrubina directamente en la fotoisomerización y excreción de la bilirrubina.^{4,17}

Cuando se presenta la hiperbilirrubinemia es recomendable mantener las concentraciones séricas de bilirrubina por debajo de 20mgrs/100 ml (342mcmol/L), mediante la utilización de fototerapia y practicando la exanguinotransfusión si esta falla. Los efectos tóxicos de la bilirrubina son raros en el recién nacido de término sin hemólisis.^{5,6,18,22.}

El curso de la hiperbilirrubinemia neonatal puede ser modificado por agentes farmacológicos que afecten cualquiera de las etapas principales del metabolismo de la bilirrubina.⁵

El transporte hepático de la bilirrubina se puede acelerar mediante la inducción de enzimas del retículo endoplásmico con fenobarbital .^{4,5,6.}

La fototerapia ha logrado alcanzar una aceptación general, su eficacia y seguridad se establecieron firmemente^{7,9,10,17,18.} disminuyendo en esta forma la necesidad de tratamiento de la ictericia neonatal con medicamentos. La ictericia es una expresión de un retraso transitorio en la transición del patrón de eliminación intrauterino a extrauterino de la bilirrubin.⁵

En algunas ocasiones el tratamiento es encaminado a la misma hiperbilirrubinemia como en el caso de la hemólisis por isoimmunización materna (Rhesus, ABO, etc.) por la deficiencia congénita de la membrana o enzimáticas (esferocitosis, deficiencia de deshidrogenasa 6 fosfato (G6PD) del eritrocito.¹

La hiperbilirrubinemia puede provocar encefalopatía la cual se puede prevenir; en cambio, no puede revertirse una vez que se ha producido. Con el uso de la exanguinotransfusión se disminuyó el riesgo de encefalopatía por hiperbilirrubinemia y por lo tanto el uso de tratamiento farmacológico y luminoterapia .^{5,7,8,9,17,18,22,23,25.}

Los argumentos en favor del tratamiento farmacológico de la ictericia neonatal(lo mismo luminoterapia) se redujeron a los datos de que este tratamiento disminuía la complejidad y costos, sin aumentar la morbilidad inmediata o secuelas a largo plazo.^{5,11,14,16,20,21,25}

Las concentraciones de bilirrubina a las cuales se recomienda que la fototerapia debe de iniciarse en lactantes a término es cuando menos de 5 mgrs/dl por debajo de las correspondientes a la exanguinotransfusión y en el caso de lactantes prematuros de alto riesgo a 50% del valor con respecto al peso al nacer, al cual se considera la exanguinotransfusión.^{5,18,22.}

Como sucede con la exanguinotransfusión, la fototerapia se ha incluido en los protocolos de las experiencias clínicas con tratamiento medicamentoso de la ictericia neonatal. Esto ha producido como resultado que las diferencias entre los valores de bilirrubina entre los grupos control y experimental sean menos notables o aún se eliminen.^{5,9,17,22.}

Si la concentración en la cual se inicia la fototerapia es relativamente baja y la energía radiante es lo suficientemente intensa para controlar cualquier incremento adicional en las concentraciones de bilirrubina la eficacia del tratamiento con medicamentos puede ser enmascarada totalmente.^{4,5,10,11,14.}

La administración de fenobarbital aumenta la concentración de ligandinas y provee más sitios de fijación intracelular para la bilirrubina.^{11,12,14,16,21,25.}

La elección entre la obligación moral de no poner al grupo experimental los beneficios comprobados de la fototerapia y la necesidad de diseñar un protocolo que tenga probabilidad de mostrar el efecto del tratamiento nuevo se ha vuelto difícil.^{5,11,16,20,21,23.}

La diversidad de causas de hiperbilirrubinemia aunado a la exanguinotransfusión y fototerapia hacen extremadamente difícil la evaluación de la eficacia clínica del tratamiento medicamentoso en ictericia neonatal y pocos estudios pasaran la prueba considerados adecuados.^{11,13,14,16,18,20,21,25.}

No es sorprendente que después de más de 20 años de esfuerzo y estudio no se haya completado aún para el primer agente prometedor el fenobarbital.^{5,11,14,16,20,21,25.}

El fenobarbital interviene en la captación de la bilirrubina al igual que la nictotinamida; interviene así mismo en la conjugación de la bilirrubina y en la excreción de la bilirrubina conjugada, además participa en tres procesos: conjugación, captación y excreción.^{5,11,14,16,20,21,25}

La fototerapia interviene en las tres vías alternas de disposición de la bilirrubina en la fotoisomerización y excreción de bilirrubina. El tratamiento combinado con agentes que actúan en la misma etapa metabólica, por ejemplo la fototerapia y el fenobarbital que afectan ambos la disposición de bilirrubina tienen menor probabilidad de presentar un efecto aditivo, sin embargo, aún no ha sido del todo dilucidado.^{5,9,14,17}

La capacidad de los neonatos para eliminar la bilirrubina esta limitada en grado variable y este es un factor importante en la patogenia de la hiperbilirrubinemia no conjugada neonatal. La exposición a concentraciones elevadas de bilirrubina in utero acelera la maduración del mecanismo de conjugación de la bilirrubina, y la bilirrubina por sí sola, es el agente endógeno inductor neonatal, es lógico el reemplazo del agente endógeno inductor por uno farmacológico.^{5,11,14,16,20,21,25}

La inducción farmacológica del transporte hepático de bilirrubina es una expresión del fenómeno de inducción más general de las enzimas del retículo endoplásmico hepático que se encuentran envueltos en el metabolismo de muchas sustancias endógenas y exógenas. Los inductores estudiados al momento actual, carecen de especificidad, afectando otros sistemas enzimáticos hepáticos aparte del transporte de la bilirrubina y hacen surgir el potencial de efectos adversos.^{4,5,11,14,15,16,20,21,25}

La introducción del fenobarbital en el embarazo y desde el periodo neonatal proporciona alguna garantía sobre su seguridad.^{4,5,16,17}

La primera aplicación de la inducción del mecanismo de transporte hepático de bilirrubina realizados con éxito, fue proporcionada por pacientes con defectos congénitos (genéticos), en la conjugación de la bilirrubina.^{4,5,7,11,14,19,20,21,25} Existen algunos defectos con el **CN-HOH tipo II moderado** y **CN-HOH leve Sx. de Gilbert** que responden al fenobarbital con reducción en la concentración de bilirrubinas.^{4,5,7,11,19,20,21,22,23,28}

Los barbitúricos deprimen reversiblemente la actividad de todos los tejidos excitables. No todos los tejidos se afectan con la misma dosis y concentraciones; el SNC es exquisitamente sensible, y cuando se dan barbitúricos a dosis sedantes o hipnóticas, hay muy poco efecto sobre el músculo esquelético cardíaco o liso, si se prolonga en cuanto a duración de uso produce serio déficit de las funciones cardiovasculares y otras periféricas.^{11,16,20,21,29.}

El ácido barbitúrico es **2,4,6 trioxohexahidropirimidina**, El compuesto no tiene actividad depresiva central, pero la presencia de grupos alquilo o arilo en la posición de 5 le confiere actividad **hipnótico-sedante** y a veces otras.^{16,29.}

Como los barbitúricos aumentan en el hígado la **glucuroniltransferasa** y la **proteína Y** que liga bilirrubina, el fenobarbital se ha usado con éxito para tratar la **hiperbilirrubinemia** y **kernicterus** (ictericia nuclear) en el recién nacido; el fracaso total de éste tratamiento puede atribuirse probablemente a la suspensión prematura de la droga. Puede mejorar el transporte hepático de bilirrubina en pacientes con **ictericia hemolítica**.^{11,16,21,25,29.}

La glutetimida y el fetarbital un barbitúrico no hipnótico se encontraron igualmente eficaces que el fenobarbital.^{4,5,21,22,23.}

La excreción urinaria de ácido glucárico fue paralela a la disminución en los valores de bilirrubina lo que se traduce en un incremento de la conjugación, la aceleración de la separación de bilirrubina marcada indicó un aumento en el transporte hepático general de la bilirrubina.^{4,5,11,19,20,21,25,30.}

El fenobarbital acelera la depuración de la bilirrubina afectando las tres etapas de transporte hepático a través de :

1) **Captación** aumentando el contenido de **proteína Y** (ligandina o transferasa de glutatión S).^{4,5,11,15,21,25.}

2). **Conjugación** elevando la actividad de **UDP-6 T**.^{4,5,11,20,21,27.}

3) **Excreción de bilirubina conjugada**.^{4,5,11,21,27.}

El uso de fenobarbital para la disminución de la hiperbilirrubinemia neonatal se generó después del estudio retrospectivo de **TROLLE**.^{4,5,11,21,39.}

Se refiere una disminución en la frecuencia de ictericia neonatal entre los vástagos de mujeres epilépticas y preeclámpticas tratadas durante sus embarazos. Las pocas comunicaciones de casos negativos pueden observarse con base en un tratamiento inadecuado, grupos o puntos terminales inapropiados, o bases estadísticas insuficientes.^{4,5,11,27,42.}

Una dosis diaria de 60-100mgrs por más de 10 días antes del parto redujo, hacia el 4to. día de vida, la concentración media de bilirubina en lactantes a término sin hemólisis del recién nacido en aproximadamente un 50%.^{4,5,9.}

El impacto práctico de la profilaxis prenatal con fenobarbital, sobre la ictericia neonatal, fue estudiado en neonatos griegos, población caracterizada por una elevada incidencia de ictericia y kernicterus en grados muy manifiestos.^{4,5,14,19}

El análisis de costo beneficio favoreció con mucho la prevención de la hiperbilirrubinemia neonatal, con el tratamiento prenatal con fenobarbital.^{5,21,25.}

El advenimiento de la fototerapia eliminó la presión en la prevención de la ictericia neonatal y por lo tanto el interés en el fenobarbital prenatal se debilitó.^{1,9,11,16,17,20,21.}

El uso postnatal ofreció la ventaja de enfocar el tratamiento hacia grupos de alto riesgo fácilmente identificables y sobre todo a lactantes prematuros que no fueron cubiertos por los esquemas de profilaxis prenatal. Una desventaja en el tiempo que transcurre entre la administración del fenobarbital y la expresión de su efecto sobre la eliminación de la bilirubina.^{1,9,11,16,20,21.}

En contraste la fototerapia acelera de inmediato la eliminación de bilirrubina y por esta razón tiene ventajas prácticas sobre la inducción de la depuración de bilirrubina por medio de fenobarbital u otros agentes,^{1,4,11,27} y no había efecto aditivo combinado con fenobarbital con fototerapia.^{4,5,11,14,16,20,21,27}

INICIO DE FOTOTERAPIA EN BASE A NIVELES SERICOS DE BILIRRUBINA.¹⁰

peso al nacer (kgrs)	niveles séricos de bilirrubina (mg/dl)
menos de 1.0	5
1.0 - 1.2	6
1.2 - 1.4	7
1.4 - 1.6	8
1.6 - 1.8	10
1.8 - 2.2	12
2.2 - 2.5	12 - 15

MATERIAL Y METODOS.

Se estudian 54 recién nacidos en un estudio experimental, prospectivo, longitudinal, comparativo y analítico; realizado en la sala de NEONATOLOGIA del HOSPITAL PEDIATRICO XOCHIMILCO de los SERVICIOS DE SALUD DEL DEPARTAMENTO DEL DISTRITO FEDERAL del primero de Junio de 1994 al 30 de Enero de 1995, que tuvieron diagnóstico de HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA, con determinaciones dentro de la unidad, y edad extrauterina de menos de 7 días, integrandose dos grupos de 27 pacientes cada uno el primero manejado con fototerapia y el segundo con asociación de fenobarbital a dosis de 3.5 a 9.5 mgrs/kg/día en 3 dosis, durante un mínimo de 24 hrs (3 dosis) y un máximo de 72hrs (9 dosis), previo conocimiento de los padres y autorización por el comité de bioética de la unidad.

Con un porcentaje mayor al 90% de grado de confiabilidad para la elección de la muestra. Los criterios de inclusión fueron Recién nacidos mayores de 32 semanas de gestación y menores de 43 por fecha de última menstruación y valoración por el método de nuevo BALLARD, con necesidad de manejo con fototerapia en base a niveles séricos de bilirrubina¹⁰ con dos determinaciones por paciente como mínimo.

Las variables generales fueron: sexo, edad gestacional, peso, grupo sanguíneo.

Las unidades de observación fueron: dosis de fenobarbital, niveles séricos de bilirrubina indirecta.

Se determinó t de Student, chi cuadrada con corrección de Yates, se demostró en gráfica de puntos; complementandose las variables generales en gráficas de barras y pastel.

Se manejaron las siguientes hipótesis:

Hipótesis Alterna: Existe efecto directo en la disminución de los niveles séricos de bilirrubina, en el manejo de fototerapia con asociación de fenobarbital en recién nacidos con HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA.

Hipótesis Nula: No existe ninguna disminución de los niveles séricos de bilirrubina en los recién nacidos con HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA manejados con fototerapia asociada a fenobarbital.

RESULTADOS.

Los resultados obtenidos fueron: Disminución de las determinaciones de bilirrubina sérica no significativa estadísticamente para el grupo I de ($P=0.05$), y significativa para el grupo II ($P<0.05$).^{anexo I.}

El promedio de fenobarbital utilizado por peso; fué de 4.6 mgrs/kg/día.^{anexo II}

El 63% de la población fué masculino,^{anexo III} el promedio de peso para el primer grupo de 2.645kgrs, con una desviación estandar de 225grs Vs. promedio de 2.860kgrs y desviación estandar de 235grs para el segundo grupo, con un promedio para ambos grupos de 2.750kgrs^{anexo IV} el 70% comprendió a recién nacidos de término, el 26% pretermino, y sólo el 4% para posttermino. Con un promedio de días de vida extrauterina a su ingreso de 2.7 días.^{anexo V}

Se revisaron 54 pacientes recién nacidos de menos de 7 días de vida extrauterina, en el período de estudio de Junio de 1994 a Enero de 1995, los cuales cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, formándose dos grupos de 27 pacientes cada uno, el mayor número de pacientes con HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA se presentó en Agosto con 12, seguidos de 11 en los meses de Noviembre y Enero cada uno.

El promedio del primer grupo, manejados con fototerapia, en la determinación de bilirrubina indirecta fué de 13.94, con una mediana de 13.8 y una determinación bimodal de 12.1 y 13.4; y en el segundo grupo, manejado con asociación de fenobarbital; fué de 10.11, mediana de 9.6 y determinación trimodal de 9.4, 10.2 y 12.6.

Con varianza de 10.24, desviación estandar de 3.2 y coeficiente de variación de 22.95 para el primer grupo y varianza de 15.08, desviación estandar de 3.88 y coeficiente de variación de 38.8 para el segundo grupo.

En base a semanas de gestación el 49% fué de 38 -39 semanas, el 24% 40 -41 semanas, el 13% 36-37 semanas, el 6% 42 -43 semanas, el 6% 34 -35 semanas, y el 2% 32 -33 semanas^{anexo VI}

Se encontró el mayor número de pacientes con grupo sanguíneo O RH+ 64% (35 casos), A RH+ 17% (9 casos), B RH+ 17% (9 casos), y el 2% con un sólo caso grupo O RH-.^{anexo VII}

CONCLUSIONES

Concluimos que el uso del fenobarbital en la hiperbilirrubinemia indirecta en el recién nacido de menos de 7 días de vida extrauterina produce una disminución de niveles séricos de bilirrubina y puede ser una opción en el manejo sin riesgo significativo, al no utilizar dosis altas de éste fármaco. El promedio de dosis de fenobarbital utilizado fue de 4.6mgrs/kg/día; obteniéndose resultados favorables comprobándose la hipótesis propuesta y descartándose la de nulidad, obteniéndose una $P < 0.05$ improbable y por lo tanto se rechaza la hipótesis de nulidad, resultando diferencias significativas estadísticamente, evitándose el error tipo I y controlando el error tipo II con el tamaño de la muestra estando ésta dentro del 90% de confiabilidad.

Las variables fueron analizadas mediante las pruebas de t de Student, los valores significativos fueron representados en los resultados (gráficas). De acuerdo al análisis estadístico se encontró significancia estadística en los resultados. Y al menos en nuestro grupo de estudio no se encontraron efectos indeseables en relación al empleo de fenobarbital. No se encontró diferencia significativa estadística en cuanto al peso.

La literatura médica establece que son necesarias las dosis sedantes de fenobarbital, para lograr un efecto beneficioso en relación a la bilirrubina, al facilitar su conjugación, captación y excreción, utilizado como inductor exógeno; sin embargo en el presente estudio las dosis de fenobarbital fueron menores a las recomendadas y el efecto fue significativamente importante disminuyendo de una manera pronta los niveles de bilirrubina en el grupo en el que se empleó el fármaco ofreciendo una opción de manejo en una patología frecuente en las áreas encargadas de la atención del recién nacido.

Puedo decir que se logró realizar el objetivo general del estudio, y que es conveniente contemplar mayores estudios, para utilizar el fármaco, por hoy, con mayores efectos demostrados en favor del manejo de la hiperbilirrubinemia y que debido a la eficacia de la fototerapia y la exanguinotransfusión ha caído en desuso y que aquí se demostró puede también jugar un papel importante en el manejo de éstos pacientes cuando no contamos con los métodos habituales de manejo ampliamente confiables.

BIBLIOGRAFIA.

- 1). Ennever J.F, PhD, MD. Luz azul, luz verde, luz blanca, más luz: tratamiento de la ictericia neonatal; Clin.Perinatol. Ed. Interamericana, vol 2/1990. Pág. 481-494.
- 2). Dominguez Ortega, Zarza M,M, y cols; Aspectos cuantitativos de la apertura osmótica de la barrera hematoencefálica en hiperbilirrubinemia experimental. An. Es. Pediatr.,39,6(493-497),1993.
- 3). Vhor BR, Lester B, Rapisardi G, et al: Abnormal brain'stem function (brain-stem auditory evoked respons) correlates with acoustic cry features in term infants with hyperbilirubinemia.J. Pediatr. 115:303-308, 1989.
- 4). Timos N. Valaes,MD y Karen Harvey-Wilkes,MD, Tratamientos farmacológicos en la prevención y tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal.Clin.Perinatol. Ed. Interamericana, vol.2/1990. Pág:257-286.
- 5). Newman TB,Jeffrey Maisels M, Evaluación y tratamiento de la ictericia en el recién nacido a término Pediatrics, may 1992, vol;33(5)Pág.242-252.
- 6). Johnson L.Yet another expert opinion on bilirubin toxicity! Pediatrics.1992;89:829-831.
- 7). National Institute of Child Health and Human Development; Randomized, controlled trial of phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia. Pediatrics 75(suppl):348,1985.
- 8). Scheidt PC,Bryla DA, Nelson HB, et al:Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia; Six year follow - up of the NICHD trial. Pediatrics (in press),1990,85:455-463.
- 9). Newman TB, Maisels JM, Evaluation and tratment of jaundice in the term newborn: a kinder, gentler approach. Pediatrics.1992;89:809-818.
- 10). Holtrop,PC; Kathleen Ruedisuelsi et al.Double versus single Phototherapy in low Birth Weight Newborns Pediatrics Vol.90 No.5 Nov.1992,(674-676).
- 11). Wallin A, Boreus LO:Phenobarbital prophylaxis for hyperbilirubinemia in preterm infants.Acta Peadiatr Scand 73:488-497,1984.
- 12). Inper Vol.5 No.4 Oct-Dic.1991,Pág.171-175.
- 13). Kemper K.Horwitz RE, Mc Carthy: Decreased neonatal serum bilirubin whit plain agar: A meta analysis.Pediatrics 82:631,1988.
- 14). Experence and reason, Briefly Recorded. Pediatrics Vol. 49,No.1 January,1972.

- 15). Creastell T:Regulation of drug-metabolizing enzymes during the perinatal period in rat and human liver, *Bioessays* 7:120,1987.
- 16). Kuban K Leviton AL, Brown ER, et al:Respiratory complications in low birth weight infants who received phenobarbital. *Am J Dis Child* 1987;141:996-999.
- 17). Newman TB, MD,MPH and Klebanoff MA, Neonatal Hyperbilirubinemia and long-term Outcome: another Look at collaborative perinatal project. *Articles by the American Academy of Pediatrics* may,1993, (651-657).
- 18). Scheidt PC, Graubard BI, et al. Intelligence at six years inRelation to neonatal Bilirubin Level: Follow-up of the National Institute of Child Health and Human Development Clinical Trial of Phototherapy. *Pediatrics* Vol.87;No.6 Jun.1991 ,Pág.797-805.
- 19). Rubaltelli FF, Guerrini P, Reddi E, Jori G. Tin-protoporphyrin in the manegment of Crigler- Najjar disease. *Pediatrics*, 1989;84:728-731.
- 20). Anwar M,Valdivieso J,Hiatt IM et al:Course of Hyperbilirubinemia in the very Low birth Weight infant treated with phenobarbital.*J Perinatol* 1987;7:145-148.
- 21). Valaes T, Kepouros K, Petmezzki S, et al: Effectiveness and safety of neonatal phenobarbital for the prevention of neonatal jaundice. *Pediatrics* 1980;65:942-952.
- 22). Charles E, Ahlfors MD; Criteria for ExchangeTransfusion in Jaundiced Newborns.*Pediatrics* Vol.93. No.3 Mar. 1994.
- 23). Watchko JF,Osby FA, Kernicterus in preterm newborns:past, present, and future.*Pediatrics*.1992; 1992;90:707-715.
- 24). JL.Ballard,MD, JC Khoury, Wedig K, et al;New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants; *The J.of Pediatrics* Sep,1991;417-423.
- 25). Epstein MF, Leviton A, Karl C,K,Kuban et al; Billrubin, intraventricular Hemorrhage, and Phenobarbital in Very Low Birth Weight Babies; *Pediatrics*;82:(3)Sep.1988;350-354.
- 26). Cloherty JP, Stark R,Manual de Cuidados Neonatales,1989;Pág:19-22.
- 27). Robertson A, Karp W, and Brodersen R. Bilirubina Displacing Effect of drugs Used in Neonatology, *Acta Pediatr Scand* 80:1119-1127,1991.

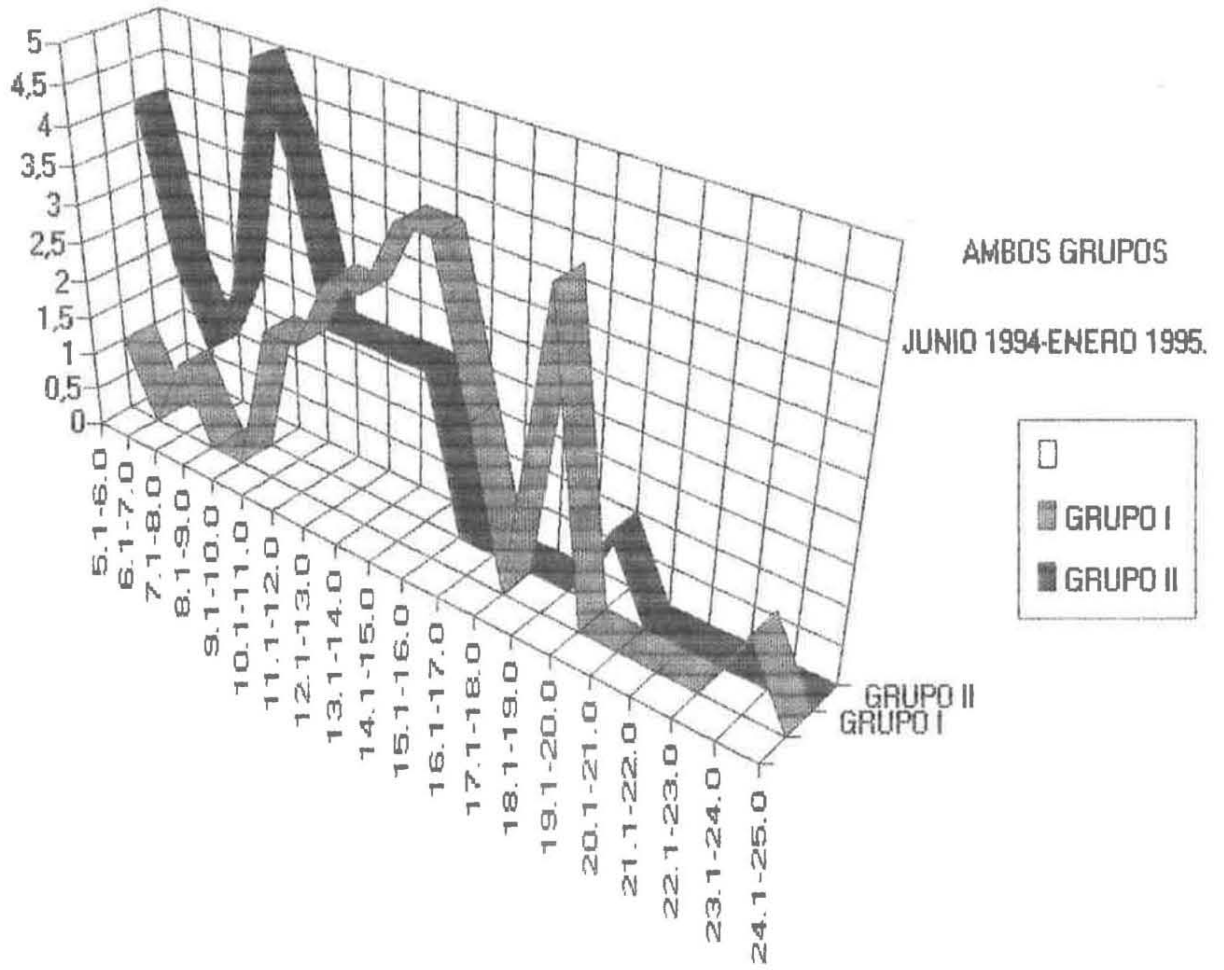
- 28). Valaes T, Petmezaki S, Henschke C, et al; Control of jaundice in preterm Newborn by an inhibitor of Bilirubin Production: Studies With Tin-Mesoporphyrin. *Pediatrics*, Vol;93, No:1: January 1994; Pág:1-11.
- 29). Goodman y Gilman; las bases farmacológicas de la Terapéutica; 6ta Edición, Ed Panamericana 1982, Pág: 354-365.
- 30). Slusher TM, Vreman HJ, Mc Laren DW, Stevenson DK; Carboxyhemoglobin predict bilirubin- related morbidity mortality in infants. *Clin Res*. 1993;41:50A.
- 31). Stern L, Metabolismo de la bilirubina y su relación con la ictericia nuclear, *Ann Nestlé*; 1984;42:30-36.
- 32). Perlman M, Frank JW. Bilirubin, Beyond the blood-brain barrier. *Pediatrics*. 1988;81:304-315.
- 33). Becerra Camacho J: A Morbimortalidad en la sala de Neonatología del Hospital Pediátrico Xochimilco, Tesis de Pediatría Médica; 1994, 30 pp.
- 34). Garcia Collado C, *Criterios Pediátricos INP*, Vol 5; No.21,22,23 Nov. 15-30 Dic, 15 1989.
- 35). Mendoza HS, Normas para los autores de la revista de Salud del D,F; Vol:1, No:2 Oct-Nov:1992; Pág:60-62.
- 36). Rea Castañeda R, Gutierrez García JN, Díaz Mejía, y col; estructuración de los capítulos del protocolo de Investigación según el tipo de estudio. *Rev, Med Distr Fed. Méx* Vol;4:jul-Sep, 1987; Pa'g 137-150.
- 37). Balseiro Almario L, *Investigación en enfermería* Ed. Acuario; 1991; 29pp.
- 38). Trölle D; Decrease of total serum bilirubin concentration in newborn infants after phenobarbitone treatment. *Lancet* 2:705, 1968.
- 39). Trölle D. Phenobarbitone and Neonatal Icterus. *Lancet* 1:251, 1968.
- 40). Méndez Ramírez, Guerrero M, y col. *El Protocolo de Investigación* Ed. Trillas; Agosto 1993; 33pp.
- 41). Guemez Sandoval JC, Morales Betanzo RA, Gamboa de Buen A y col; *Investigación y Bioestadística Básica; Manual de Introducción a la Investigación Médica*; UNAM; 1990, Pág:66-120.
- 42). Powell S, Waterhouse S, Culley P et al: Effect of phenobarbitone and pre-eclamptic toxæmia on neonatal jaundice. *Lancet* 2:802, 1969.

MANEJO DE HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA EN RECIEN NACIDOS

COMPARACION GRUPO CON FOTOTERAPIA Y GRUPO CON ASOCIACION DE FENOBARBITAL.

anexo I

PACIENTES



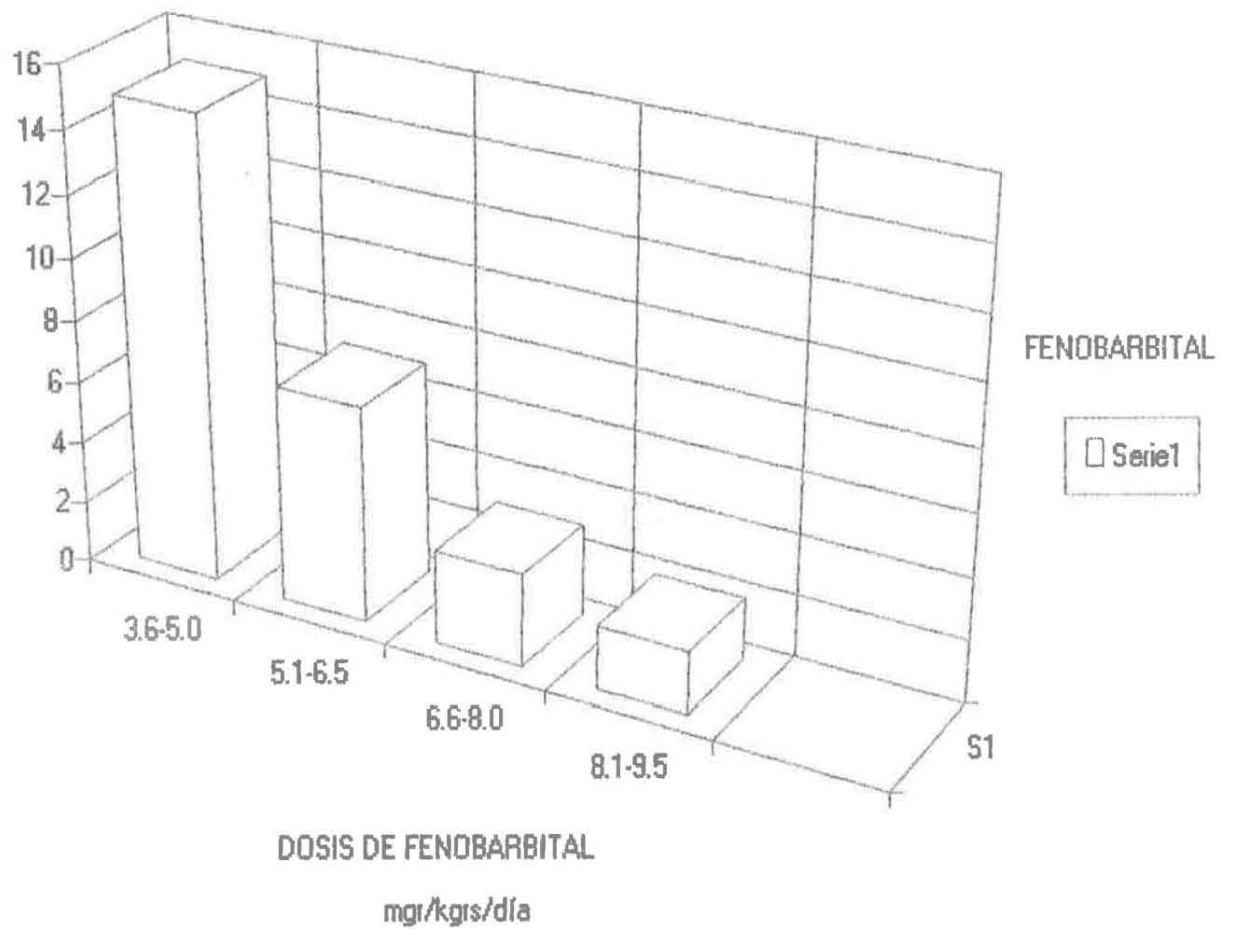
NIVELES SERICOS DE BILIRRUBINA INDIRECTA mgrs/dl.

MANEJO DE HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA

RECIEN NACIDOS MANEJADOS CON FENOBARBITAL

ANEXO II

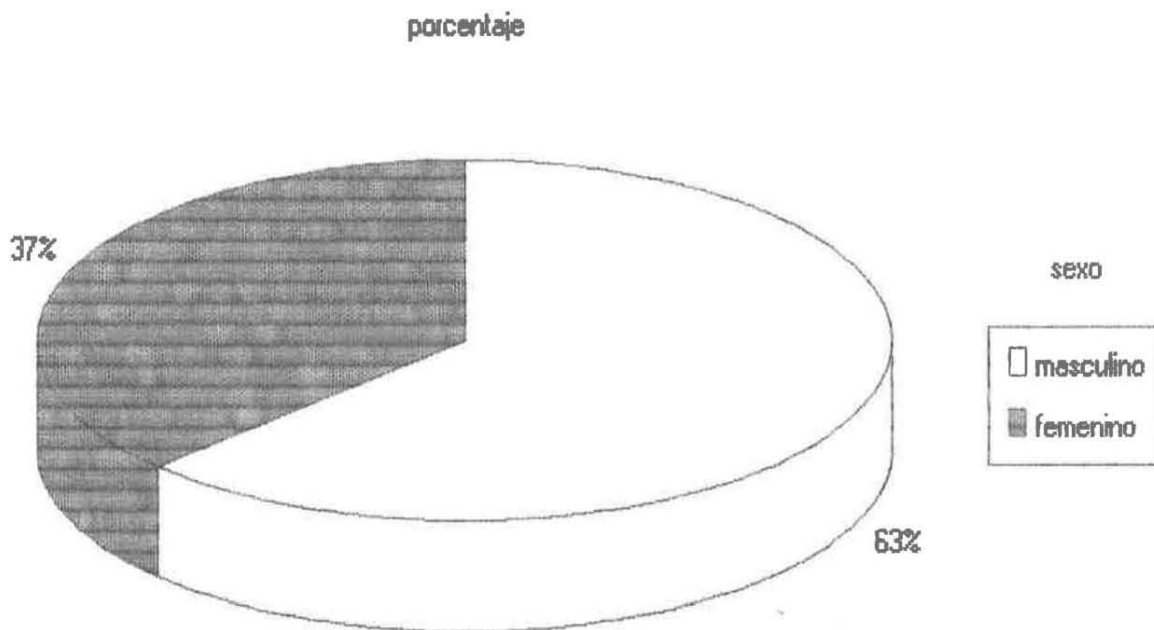
PACIENTES



MANEJO DE HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA EN RECIEN NACIDOS

DISTRIBUCION POR SEXOS

ANEXO III

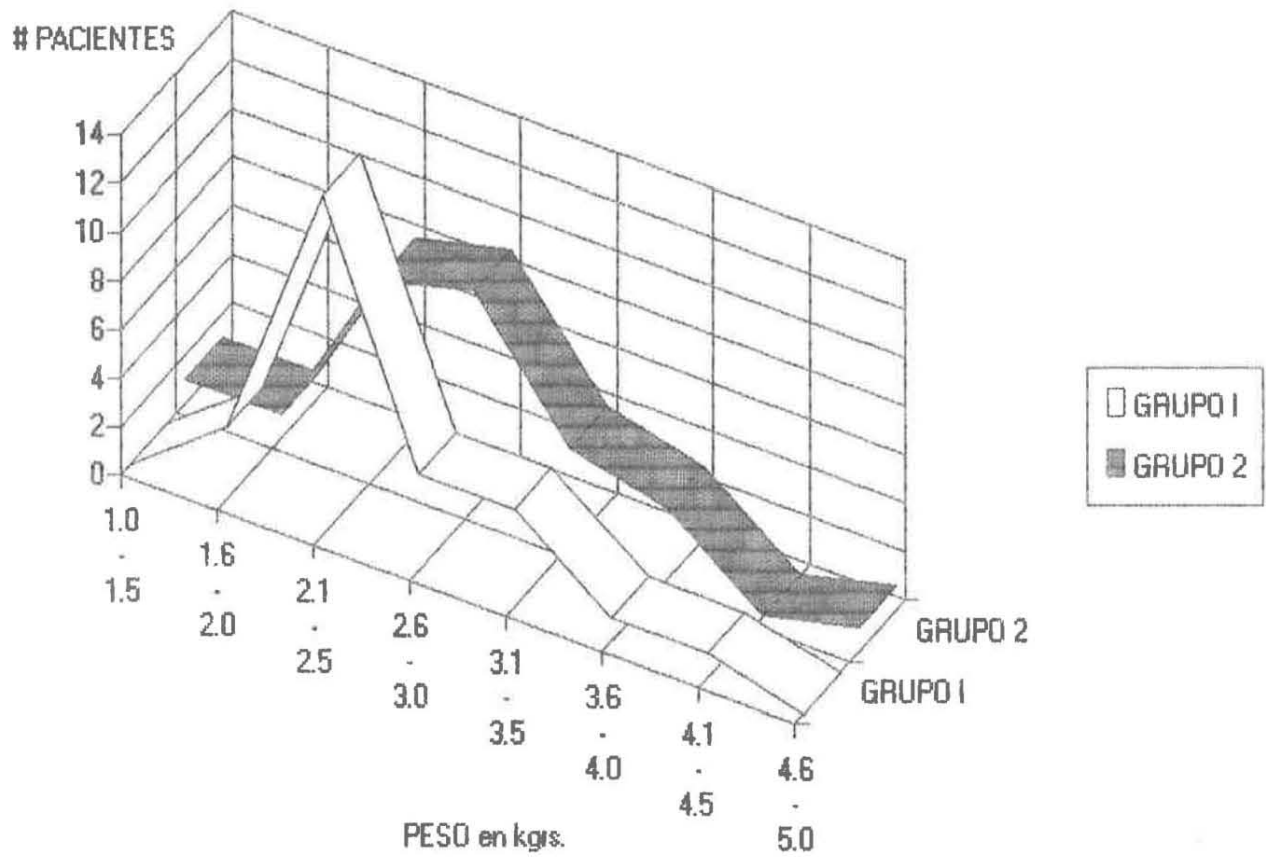


Fuente: archivo del Hosp.Ped.Xoch.1994-1995.

MANEJO DE HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA EN RECIEN NACIDOS

DISTRIBUCION POR PESO

ANEXO IV

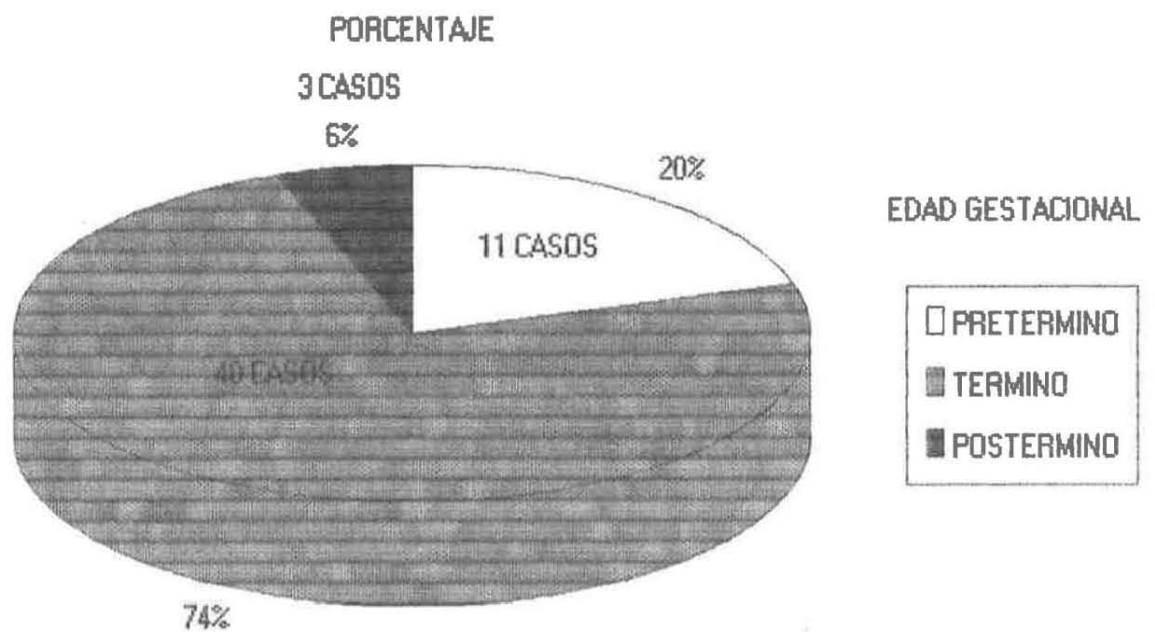


Fuente: Archivo del Hosp. Ped. Xoch. 1994-1995

MANEJO DE HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA EN RECIEN NACIDOS

DISTRIBUCION POR GRUPO GESTACIONAL

ANEXO V

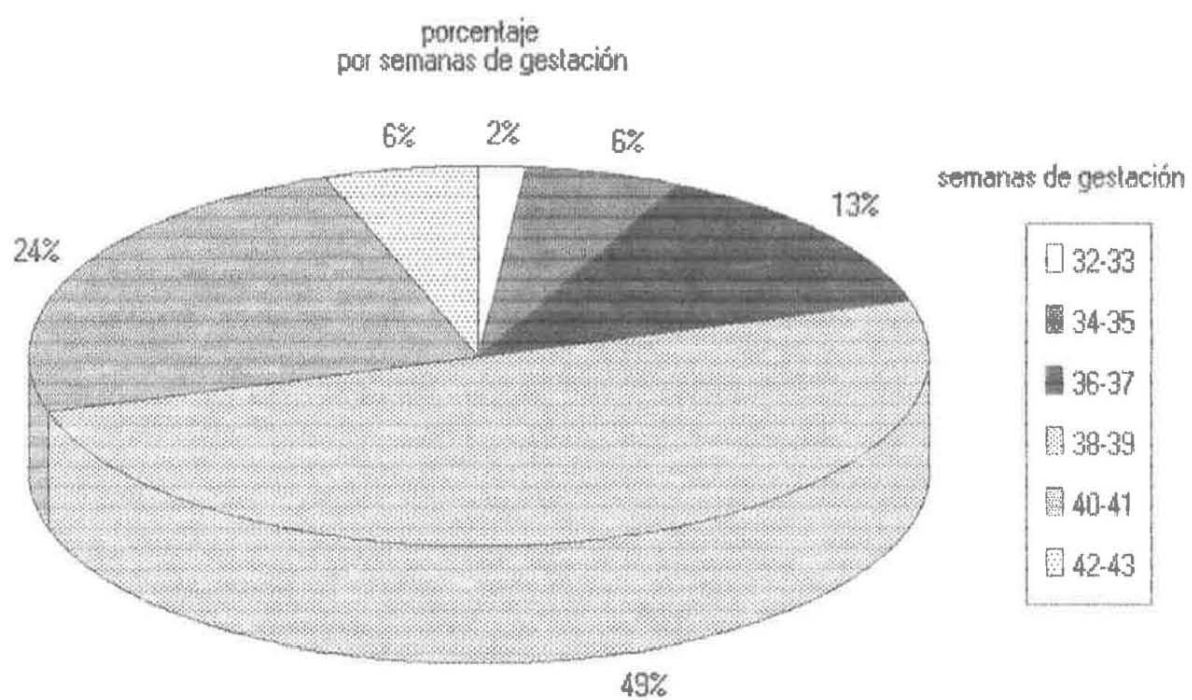


Fuente: ARCHIVO DEL HOSP. PED. UCH. 1994-1995.

MANEJO DE HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA EN RECIEN NACIDOS

DISTRIBUCION POR SEMANAS DE GESTACION

ANEXO VI

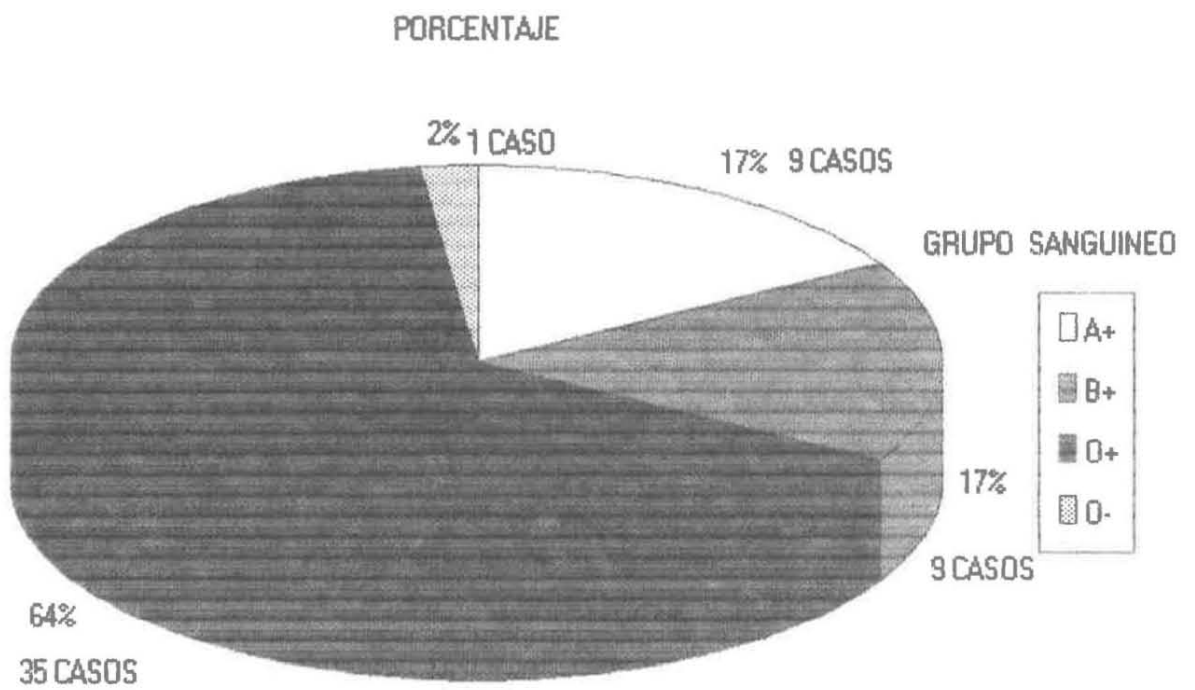


Fuente: Archivo del Hosp. Ped. Xoch. 1994-1995

MANEJO DE HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA EN RECIEN NACIDOS

DISTRIBUCION POR GRUPO SANGUINEO

ANEXO VII



Fuente: Archivo clínico Hosp. Ped. Xoch. 1994-1995.