



Efecto del clofibrato asociado a fototerapia sobre la concentración de bilirrubina en niños recién nacidos

Bonifacio Caballero-Nogués,* Silvia Hernández Peralta,** Eduardo Rodríguez Bucheli Jiménez,** Mario Quiróz Maldonado,*** Irma Flores Colín***

RESUMEN

Objetivo. Probar la efectividad del clofibrato para tratar neonatos con hiperbilirrubinemia indirecta no hemolítica.

Material y métodos. Se seleccionaron 30 recién nacidos dentro de la primera semana de vida extrauterina, que tenían hiperbilirrubinemia indirecta no hemolítica. Se formaron al azar tres grupos constituidos de la siguiente manera: grupo I ($n = 9$) al cual se le administró fenobarbital; grupo II ($n = 12$) con clofibrato; grupo III, ($n = 9$) que recibió placebo. Los grupos recibieron fototerapia. Se les midió la bilirrubina total y la indirecta al inicio del estudio y a las 24, 48 y 72 horas.

Resultados. El grupo con clofibrato y el que recibió fenobarbital mostraron una significancia estadística con una $p < 0.05$ y $p < 0.01$, respectivamente, a las 48 y 72 horas, con respecto al grupo que recibió el placebo. Los grupos I y II no mostraron diferencias significativas durante el tiempo que duró el estudio.

Conclusiones. El clofibrato mostró ser un inductor enzimático tan bueno como el fenobarbital, sin los efectos de tipo sedativo de este último medicamento. No se observaron efectos secundarios atribuibles a su empleo.

Palabras clave: Hiperbilirrubinemia, clofibrato, fenobarbital.

La hiperbilirrubinemia indirecta que se presenta en los niños recién nacidos es causa frecuente de hospitalización; su incidencia varía, algunos autores citan que ocurre hasta en 50% de los neonatos vivos¹ y su tratamiento en los niños pretérmino con peso bajo plantea serios desafíos para el clínico, por lo que es necesario tomar medidas de prevención y manejo.

SUMMARY

Objective. To prove the effectiveness of the oral clofibrate in the treatment of hyperbilirubinemia, non hemolytic, in neonates.

Material and methods. 30 newborns, in the first week of life, with unconjugated bilirubin were select. They were integrated in three random, groups in the following way: group I, which received phenobarbital; group II, clofibrate; and group III, placebo. All received phototherapy. Serum total and indirect bilirubin levels were measured at the beginning, 24, 48 and 72 hours, respectively.

Results. The clofibrate and phenobarbital had significant $p < 0.05$ and $p < 0.01$ at the 48 and 72 hours respectively, in relation to the group which received the placebo. There was not statistics significant among the groups I and II during the study.

Conclusions. The clofibrate showed to be such a good enzymatic inductor as the phenobarbital, without the effects of sedative type of this last one, in those born recently needed to be handled with phototherapy. Attributable secondary effects were not shown to their use.

Key words: Neonates, hyperbilirubinemia, enzymatic inductor, oral clofibrate.

Es sabido que la bilirrubina es un pigmento producto del catabolismo de la hemoglobina y de algunas enzimas de la cadena respiratoria. La oxidación y apertura de dicho anillo de la hemoglobina, en su puente alfa metano, después de varios procesos enzimáticos da lugar a la bilirrubina IX-alfa o sea la bilirrubina indirecta (BI); cabe recordar que los isómeros IX-beta, IX-gamma, IX-delta, parecen no mostrar toxicidad sobre el sistema nervioso central.

Algunos factores que pueden también incrementar la concentración de la BI en los niños y requerir de su manejo con (ET) son enfermedades infecciosas, alteraciones cardiorrespiratorias, medicamentos (tanto de la madre como del neonato) y anomalías metabólicas.

El mecanismo que induce la síntesis de las enzimas que favorecen el proceso de conjugación por el empleo de fármacos, ocurre a nivel del retículo endoplasmico

* Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Pediátrico Peralvillo, Secretaría de Salud del D.F. México, D.F. México.

** Servicio de Recién Nacidos, Hospital Pediátrico Peralvillo, Secretaría de Salud del Distrito Federal, México, D.F., México.

*** Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM, México, D.F. México.

del hepatocito,¹ aunque cabe señalar que los inductores enzimáticos difieren en potencia y espectro, en las síntesis de las enzimas que estimulan.²

En el tratamiento de estos niños se han empleado inductores de tipo farmacológico de distinto tipo; entre ellos la glutetimida y el fenobarbital.³⁻⁵ Es en este sentido que se han realizado estudios con clofibrato, sobre todo en Europa, para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal; su acción como inductor enzimático a nivel hepático es parecida al del fenobarbital, sólo que tiene una acción más rápida. Se ha observado que su eficacia es tres veces mayor que el fenobarbital.^{6,7} Por esta razón se pensó en llevar a cabo un estudio, con el propósito de evaluar su uso en combinación con la fototerapia, en el tratamiento del recién nacido con hiperbilirrubinemia.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudiaron 30 recién nacidos mayores a 28 semanas de edad gestacional (por fecha de la última menstruación) en su primera semana de vida extrauterina. Todos habían registrado un Apgar igual o mayor a 7 en el primer minuto, sin considerar su peso al nacer.

Los neonatos con problemas del tracto digestivo, con alteraciones eritrocitarias, con incompatibilidad a los grupos ABO o Rh, con trauma obstétrica, con sepsis, con poliglobulia, con malformaciones congénitas evidentes o los hijos de madre diabética, con el antecedente de que sus madres hubieran recibido algún fármaco durante los 14 días previos a su nacimiento, se excluyeron del estudio.

Se obtuvo el consentimiento por escrito, de uno o ambos padres antes del ingreso de los niños al estudio y el protocolo fue aprobado por los comités de ética y de investigación. Los neonatos fueron sometidos a fototerapia continua, desde el inicio hasta el término de la investigación. Las unidades de fototerapia (Medipréma, Coulomb, Francia) consistieron en 6 lámparas fluorescentes de luz blanca, colocadas a una distancia de 50 cm del neonato. Durante la fototerapia, los ojos de los recién nacidos fueron cubiertos con antifaces opacos y las góndolas fueron protegidas con pañales desechables.

Los neonatos se dividieron en tres grupos. Los del grupo I recibieron 5 mg/kg/día de fenobarbital diluido en agua destilada a razón de 5 mg por 1 mL (frasco 1); este medicamento se administró cada 24 horas por vía bucal. Los niños del grupo II, recibieron por vía oral clofibrato de etilo, en una toma, a la dosis de 100 mg/kg/día; éste fue disuelto en agua destilada de tal forma que en 1 mL se encontraban 100 mg del compuesto (frasco 2). A los neonatos del grupo III se les dio agua destilada a dosis de 1 mL/kg/día (frasco 3). De esta manera fueron constituidos los siguientes grupos de estudio: grupo I fe-

nobarbital más fototerapia; grupo II clofibrato más fototerapia; grupo III placebo más fototerapia.

Los medicamentos y el placebo fueron suministrados entre las 8:00 y 9:00 am. Las tres soluciones fueron preparadas y depositadas en frascos de color ámbar de aspecto idéntico y fueron etiquetados por uno de los investigadores. La elección del frasco utilizado en cada recién nacido se hizo por números aleatorios. Las soluciones fueron administradas a través de una sonda orgánica instalada con la técnica ordinariamente aceptada. El contenido de los frascos era desconocido tanto por el médico tratante como por el personal de enfermería. Las muestras de sangre para la medición de la concentración de bilirrubina total, directa e indirecta fue tomada entre 9:00 y 10:00 a.m.

Para determinar la fracción indirecta de bilirrubina se empleó el método de Jendrassiki, mediante el espectrofotómetro 550 EXPRESS (Ciba Corning, Tokio, Japón). Las mediciones se hicieron al ingreso al estudio, y a las 24, 48 y 72 horas. Las muestras se procesaron por duplicado, por el mismo químico de cada unidad y con el mismo método; previamente se determinó el error previsible. Diariamente los neonatos eran pesados, y se informaba de las características y número de las heces. En el análisis estadístico se usó la varianza unidireccional (one way) para comparar las mediciones de los tres grupos de estudio. Para las variables nominales se empleó la prueba de ji cuadrada y la prueba de Fisher. Se consideró un nivel de significancia estadística menor de 5%. Si la razón de F fue significativa, se usó la prueba de Student-Newman-Keuls para determinar el valor de t, mediante el paquete estadístico SPSS versión 8.0.

RESULTADOS

El peso promedio de los neonatos fue de $2,403 \pm 0.660$ g; los valores extremos fueron de 1,200 a 3,700 g. El promedio inicial de la bilirrubina indirecta fue de 16.03 ± 2.89 mg/dL (rango de 9.2 a 23.4 mg/dL). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos, respecto a la edad gestacional, el peso, los días de vida extrauterina y la bilirrubina total e indirecta (*Cuadro 1*).

Durante el experimento la BI de los grupos I y II mostró una disminución significativa por abajo de 10 mg/dL mediante el análisis de varianza ($p < 0.05$). A las 24 horas de haber iniciado el estudio, la fracción indirecta, no mostró una diferencia estadísticamente significativa en ninguno de los 3 grupos ($p = 0.1$). Sin embargo, entre el grupo I y III la diferencia fue significativa. De igual manera, entre los grupos II y III, tanto a las 48 ($p < 0.05$) como a las 72 horas ($p < 0.01$), la diferencia fue significativa.

El porcentaje de los neonatos en los que la BI a las 48 horas, en el grupo I fue de 62.5% en tanto que en el gru-

Cuadro 1. Peso, edad de gestación y descenso de la bilirrubina en los tres grupos de neonatos con hiperbilirrubinemia que recibieron fenobarbital (grupo I), clofibrato (grupo II) y placebo (grupo III).

Variables	Grupo I (n = 9)	Grupo II (n = 12)	Grupo III (n = 9)	p
Sexo (Hombres/mujeres)	(6/3)	(8/4)	(7/2)	ns
Peso (g)	2403 ± 0.66	2341 ± 0.69	2454 ± 0.65	ns
Edad gestacional (semanas)	36.2 ± 1.9	35.5 ± 3.1	36.0 ± 2.1	ns
Edad de ingreso al estudio	3.7 ± 1.5	4.7 ± 1.9	4.2 ± 1.7	ns
Valor de bilirrubina al inicio (mg/dL)	12.9 ± 5.04	18.6 ± 3.7	16.6 ± 4.1	ns
Bilirrubina indirecta*				
– A las 48 horas (%)	62.5	83.3	27.5	< 0.05
– A las 72 horas (%)	75.0	90.1	40.7	< 0.01

* Porcentaje de decremento.

po II fue de 83.3%; a las 72 horas el porcentaje de niños con disminución de la BI fue de 90.1% para el grupo II, mientras que en el grupo I fue de 75.0%. Entre los grupos que recibieron fenobarbital más fototerapia y clofibrato más fototerapia, no hubo ninguna diferencia estadísticamente significativa. No obstante se apreció un mayor descenso en el grupo II a las 48 horas ($p = 0.23$), que se mantuvo hasta el fin del estudio a las 72 horas ($p = 0.14$). La diferencia entre estos dos grupos con respecto al que recibí el placebo más fototerapia fue altamente significativa al térmico del estudio ($p < 0.01$).

No hubo complicaciones clínicas observables con ninguna de las modalidades de tratamiento. El empleo del clofibrato no dio lugar a ningún efecto secundario con la dosis administrada. En todos los casos hubo una disminución en la consistencia de las evacuaciones; sin embargo, en ninguno de los tres grupos hubo niños que presentaran un aumento en el número de \'estas. Tampoco se observaron cifras elevadas de bilirrubina directa. En ningún caso fue necesario realizar exanguinotransfusión.

DISCUSIÓN

El uso de la fototerapia en el tratamiento de los niños con hiperbilirrubinemia indirecta es el tratamiento más ampliamente utilizado en los neonatos. Sin embargo, la excreción de estos fotois  mberos (4Z, 15E), generados por la fototerapia, es lenta y se vuelven a convertir rápidamente en bilirrubina no conjugada, la cual es reabsorbida en el intestino a través de la circulación enterohepática.

Otra alternativa en el tratamiento de los neonatos con hiperbilirrubinemia en el empleo de inductores de la bilirubin-glucuronil-transferasa. En la literatura existen estudios relacionados con el empleo de estos compuestos, pero muchos de ellos tienen objeciones metod  gicas; por ejemplo, en algunos no se cuenta con grupos

control.⁸⁻¹⁰ En otros se incluyen niños con hemolisi  s secundaria a incompatibilidad tanto para el grupo ABO como a Rh;^{10,11} otros tienen muestras aún más pequeñas que en el presente trabajo.^{9,12} La administración de una dosis diaria de fenobarbital a la madre, por ocho días, antes del parto ha mostrado ser efectiva para disminuir la concentración de bilirrubina, a dosis de 5 a 8 mg por kilogramo de peso, induce a las enzimas microsómicas que favorecen la conjugación y excreción de la bilirrubina indirecta, a la vez que aumenta el flujo biliar.¹³⁻¹⁵

Algunos autores no observaron efectos secundarios, pero con estas dosis cabe la posibilidad de que haya cierta acción sedativa.¹⁶⁻¹⁸ El fenobarbital también ha sido objeto de diferentes trabajos cuyos resultados han sido contradictorios ya que encuentran que su eficacia es discutible y en ocasiones menos eficaz que la fototerapia.¹⁹⁻²²

El clofibrato es también un poderoso inductor de la actividad de la enzima bilirrubin-glucuronil-transferasa y de la síntesis de una de las dos proteínas transportadoras intrahepáticas (Z).²⁴ Estos dos efectos se han relacionado con aumento en el aclaramiento hepático para la BI; Roberts y Plaa²⁵ encontraron que este aclaramiento llegaba a ser de hasta tres veces.²⁵ Algo importante de resaltar es que el acido clofibrato (compuesto activo del clofibrato) se fija a las proteínas séricas, sin desplazar a la BI unidad albúmina.

En los adultos el clofibrato es actualmente usado como hipolipemiant; sin embargo, en individuos portadores de la enfermedad de Gilbert su administración permitió observar una baja significativa en concentración de bilirrubina.²⁶

Lindenbaum et al,²⁷ emplearon una emulsión acuosa de clofibrato de 100 mg por kilogramo de peso, con lo que lograron en 24 horas una concentración adecuada de acido clofibrato en 90% de los casos. Al térmico del estudio se encontr   que, aproximadamente, 33% de los niños

niños prematuros tenían una concentración sérica de \'acido clofibrato a las 24 o 48 horas, en tanto que sólo el 66% de los recién nacidos de térmico no tenía.

En el presente estudio se encontr   que el descenso de la BI fueron de mayor significación tanto en los grupos I y II, con respecto al grupo III, pero entre los grupos I y II no hubo ninguna diferencia significativa. Los resultados muestran que tanto el empleo de fenobarbital como de clofibrato favorecen la disminución de la BI, sobre todo a partir de las 24 horas de su administración.

No se encontr   que el clofibrato fuese superior al fenobarbital cuando estos medicamentos se administran en pacientes sometidos a fototerapia, tal como ha sido observado por otros autores.²⁸ La fototerapia sólo mostró menor utilidad en comparación con el empleo del clofibrato más fototerapia y fenobarbital más fototerapia.

El efecto del fenobarbital como inductor enzimático es ampliamente conocido, por lo que puede inferirse que el empleo de clofibrato resulta igualmente efectivo.²⁹⁻³² Por tal motivo la inducción enzimática mediante fármacos del tipo del clofibrato administrados desde las primeras horas de vida extrauterina, junto a la terapia profiláctica con luz, podrán influir en forma drástica sobre la concentración de la BI.^{33,34}

El clofibrato puede evitar el desarrollo de hiperbilirrubinemia en neonatos a riesgo, sobre todo en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, disminuye los días de fototerapia en los niños, así como el lapso de hospitalización y la necesidad de exanguinotransfusión. No se puede afirmar que el empleo del clofibrato sea completamente seguro, aunque durante el tipo de este estudio no se encontraron efectos secundarios atribuibles a su empleo. Este aspecto deberá de ser investigado si se decide administrarlo por mayor tiempo. Los trabajos que hay en la literatura relacionados con el empleo del clofibrato en la etapa neonatal, no han informado efectos tóxicos, como en el presente reporte.

De ninguna manera se considera que la terapia profiláctica con inductores enzimáticos de tipo farmacológico más la fototerapia, sustituye a la exanguinotransfusión, cuando este procedimiento est   plenamente indicado en aquellos recién nacidos, tanto prematuros como de térmico.

Se puede concluir que el clofibrato debe ser considerado como una alternativa en el tratamiento de aquellos recién nacidos que cursen preferentemente con hiperbilirrubinemia indirecta no hemolítica.

REFERENCIAS

1. Rammer H, Merker HJ. Drug induced changes in the liver endoplasmic reticulum. Association with drug metabolizing enzymes. *Science* 1963; 142: 1657.
2. Conney AH. Pharmacological implication of microsomal enzyme induction. *Pharmacol Rev* 1967; 19: 317-19.
3. Blaschke TF, Berk PD, Rodkey FL. Drugs and the liver, effects of glutethimide and phenobarbital on hepatic bilirubin clearance, plasma bilirubin turnover and carbon monoxide production in man. *Biochem Pharmacol* 1974; 23: 2795-99.
4. Black M, Sherlock S. Treatment of Gilbert's syndrome with phenobarbitone. *Lancet* 1970; 1: 1359-63.
5. Hunter J, Thompson RPH, Rake MO. Controlled trial of phenobarbital a nonhypnotic barbiturate in conjugated hyperbilirubinemia. *Br Med J* 1971; 1: 497-99.
6. Gabilan JC, Benattar C, Lindenbaum A. Clofibrate treatment of neonatal jaundice. Letter to editor. *Pediatrics* 1990; 86: 648-9.
7. Kappas A, Drummond GS, Manola T. The use of Sn-Protoporphyrin in the management of hyperbilirubinemia in newborn infants with direct Coombs positive ABO-incompatibility. *Pediatrics* 1988; 81: 485-87.
8. Odell GB, Gutcher GR, Whitington PF. Enteral administration of agar as an effective adjunct to phototherapy of neonatal hyperbilirubinemia. *Pediatr Res* 1983; 17: 810-14.
9. Windorfer A, Kunzer W, 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: 699-702.
10. Moller J. Agar ingestion and bilirubin values in newborn infant. *Acta Obstet Scand* 1974; 53: 61-3.
11. Ebbesen F, Moller J. Agar ingestion combined with phototherapy in jaundiced newborn infants. *Biol Neonate* 1977; 31: 7-9.
12. Poland RL, Odell GB. Physiologic jaundice: the enterohepatic circulation of bilirubin. *N Engl J Med* 1971; 284: 1-6.
13. Maurer HM, Wolff JA, Glinster M, Poppess PJ, Pantrick E, Kuntzman R et al. Reduction in concentration of total serum bilirubin in offspring of women treated with phenobarbitone during pregnancy. *Lancet* 1968; 2: 122-4.
14. Valaas T, Kipourous K, Petmezaki S, Solman M, Doxiadis SA. Effectiveness and safety of prenatal phenobarbital for the prevention of neonatal jaundice. *Pediatr Res* 1980; 14: 947-52.
15. Trolle D. Decrease of total serum-bilirubin concentration in newborn infants after phenobarbital treatment. *Lancet* 1968; 2: 705-8.
16. Salle B, Pasquier P, Desebbe CI, Rouzioux JM, Barouty B. Phenobarbital in prophylaxis of neonatal jaundice. *Helv Paediatr Acta* 1977; 32: 221-6.
17. Royer RJ, Vert P, Mur JM, Pladys JC, Humbert F, Royer-Morrot MJ. Données pharmacocinétiques sur le phénobarbital. Etude de l'influence de l'âge gestationnel et de la dysmaturit  . *Arch Fr Pediatr* 1976; 33: 905-13.
18. Wallin A, Jalling B, Boreus LO. Plasma concentration of phenobarbital in the neonate during prophylaxis for neonatal hyperbilirubinemia. *J Pediatr* 1974; 85: 135-9.
19. Stern L, Khanna NN, Levy G, Yaffe SJ. Effect of phenobarbital on hyperbilirubinemia and glucuronide formation in newborns. *Am J Dis Child* 1970; 120: 26-31.
20. Cunningham MD, Mace JW, Peters ER. Clinical experience with phenobarbitone in icterus neonatorum. *Lancet* 1969; 1: 550-1.
21. Levin GE, McMullin GP, Mobarak AN. Controlled trial of phenobarbitone in neonatal jaundice. *Arch Dis Child* 1970; 45: 93-5.
22. Ramboer C, Thompson RPH, Williams R. Controlled trials of phenobarbitone therapy in neonatal jaundice. *Lancet* 1969; 1: 966-8.
23. Foliot A, Drocourt JL, Etienne JP, Housset E, Fiessinger JN, Christoforov B. Increase in the glucuronidation and clearance of bilirubin in clofibrate treated rats. *Biochem Pharmacol* 1977; 26: 547-9.

24. Jean F, Foliot A, Celier C, Housset E. Influence du clofibrate sur le transport hépatique de la bilirubine et de la excretion sulfonephat  t  ne chez le rat. *Biol Gastroenterol* 1976; 9: 342-3.
25. Roberts RJ, Plaa GL. Effect of phenobarbital on the excretion of an exogenous bilirubin load. *Biochem Pharmacol* 1967; 18: 827-35.
26. Kutz K, Loffler A, Kaudler H, Fevery J. Clofibrate: a potent serum bilirubin lowering agent in subjects with Gilbert's syndrome. *Digestion* 1975; 12: 255.
27. Lindenbaum A, Hernandorena K, Vial M, Benattar C, Janaud M, Dehan M et al. Traitement curatif de l'ictère du nouveau-n   à terme par le clofibrate. Essai thérapeutique contrôle en double aveugle. *Arch Fr Pediatr* 1981; 38: 867-73.
28. Lindenbaum A, Delaporte B, Benattar C, Dehan M, Magny JF, Gerbet D et al. Traitement préventif de l'ictère du nouveau-n   prématuré par le clofibrate. Essai thérapeutique contrôle en double aveugle. *Arch Fr Pediatr* 1985; 42: 759-63.
29. Hunter J, Thompson RPH, Rake MO. Controlled trial of phenobarbital a nonhypnotic barbiturate in conjugated hyperbilirubinemia. *Br Med J* 1971; 1: 497-99.
30. Anwar M, Valdivieso J, Hiatt IM, Hegyi T. The course of hyperbilirubinemia in the very low birth weight infant treated with phenobarbital. *J Perinatal* 1987; 2: 145-8.
31. Black M, Fevery J, Parker D. Effect of phenobarbitone on plasma C-bilirubin clearance in patients with unconjugated hyperbilirubinemia. *Clin Scin Med* 1974; 46: 1-4.
32. Roberts RJ, Plaa GL. Effect of phenobarbital on the excretion of an exogenous bilirubin load. *Biochem Pharmacol* 1967; 16: 827-30.
33. Blackburn MG, Orzalesi MM, Pigram P. The combined effect of phototherapy and phenobarbital on serum bilirubin levels of premature infants. *Pediatrics* 1972; 49: 110-13.
34. Valdes OS, Maurer HM, Shumway CN. Controlled clinical trial of phenobarbital and/or lithg in reducing neonatal hyperbilirubinemia in a predominantly niger population. *J Pediat* 1971; 79: 1015-18.

Correspondencia:

Dr. Bonifacio Caballero-Nogu  z
José Ma. Parras No. 223,
Col. Juan Escutia C.P. 09100
México, D.F.
E-mail: CANB610430@ocelote.zaragoza.unam.mx