

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CHIHUAHUA
FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS BIOMÉDICAS
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE
CHIHUAHUA

**“Efectividad de la terapia combinada de fototerapia y probióticos
en comparación con la fototerapia sola para el tratamiento de la
hiperbilirrubinemia indirecta en recién nacidos”**

POR:

GABRIELA SALVATIERRA MÉNDEZ

TESIS PRESENTADA COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA MÉDICA

CHIHUAHUA, CHIH., MÉXICO

AGOSTO DE 2025



Universidad Autónoma de Chihuahua
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Secretaría de Investigación y Posgrado.



La tesis **"EFECTIVIDAD DE LA TERAPIA COMBINADA DE FOTOTERAPIA Y PROBIÓTICOS EN COMPARACIÓN CON LA FOTOTERAPIA SOLA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA EN RECIÉN NACIDOS"** que presenta Gabriela Salvatierra Méndez, como requisito parcial para obtener el grado de: Especialidad en pediatría médica ha sido revisada y aprobada por la Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas

DR. SAID ALEJANDRO DE LA CRUZ REY
Secretario de Investigación y Posgrado
Facultad de Medicina y Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Chihuahua

DRA. ROSA EMMA MARTÍNEZ SANDOVAL
Jefe de Enseñanza
Hospital General de Chihuahua
"Dr. Salvador Zubirán Anchondo"

DR. LORENZO MORGAN AVENDAÑO
Profesor Titular de la Especialidad Pediatría Médica
Hospital General de Chihuahua
"Dr. Salvador Zubirán Anchondo"

DR. REY JESÚS HERNÁNDEZ ZÚÑIGA
Director de Tesis
Hospital General de Chihuahua
"Dr. Salvador Zubirán Anchondo"

Se certifica, bajo protesta de decir verdad, que las firmas consignadas al pie del presente documento son de carácter original y auténtico, correspondiendo de manera inequívoca a los responsables de las labores de dirección, seguimiento, asesoría y evaluación, en estricta conformidad con lo dispuesto en la normativa vigente de esta institución universitaria.

RESUMEN

La hiperbilirrubinemia neonatal, es una condición con alta incidencia y puede provocar complicaciones neurológicas graves si no se trata oportunamente. El tratamiento estándar es la fototerapia, pero estudios recientes sugieren que la combinación con probióticos podría potenciar su eficacia. El objetivo de esta investigación fue comparar la efectividad de la terapia combinada de fototerapia y probióticos frente a la fototerapia como único tratamiento en neonatos con hiperbilirrubinemia indirecta. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado en el Hospital General de Chihuahua, incluyendo neonatos a partir de 32 semanas de gestación con diagnóstico de hiperbilirrubinemia indirecta. Los participantes se dividieron en dos grupos: uno recibió fototerapia más probióticos y el otro sólo fototerapia. Se evaluaron los niveles séricos de bilirrubina, duración de la fototerapia, días de estancia hospitalaria, así como las complicaciones presentadas. Los resultados mostraron que el grupo con terapia combinada presentó una reducción significativamente mayor en los niveles de bilirrubina y menor tiempo de exposición a fototerapia, además de disminuir el repunte de las cifras de bilirrubina una vez corregida, en comparación con el grupo control. La discusión sugiere que los probióticos, al modular la microbiota intestinal y reducir la circulación enterohepática de bilirrubina, potencian el efecto de la fototerapia. En conclusión, la combinación de fototerapia y probióticos es más efectiva que la fototerapia sola para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia indirecta neonatal.

Palabras clave: Ictericia, circulación enterohepática, microbiota intestinal, reabsorción intestinal, complicaciones, ensayo clínico aleatorizado.

ABSTRACT

Neonatal hyperbilirubinemia is a condition with a high incidence and can cause severe neurological complications if not treated promptly. The standard treatment is phototherapy, but recent studies suggest that combining it with probiotics could enhance its effectiveness. The objective of this research was to compare the effectiveness of combined phototherapy and probiotics versus phototherapy alone as the sole treatment in neonates with indirect hyperbilirubinemia. A randomized clinical trial was conducted at the General Hospital of Chihuahua, including neonates from 32 weeks of gestation diagnosed with indirect hyperbilirubinemia. Participants were divided into two groups: one received phototherapy plus probiotics and the other only phototherapy. Serum bilirubin levels, duration of phototherapy, days of hospital stay, and complications presented were evaluated. The results showed that the combined therapy group had a significantly greater reduction in bilirubin levels and shorter phototherapy exposure time, as well as a decrease in the rebound of bilirubin levels once corrected, compared to the control group. The discussion suggests that probiotics, by modulating the intestinal microbiota and reducing the enterohepatic circulation of bilirubin, enhance the effect of phototherapy. In conclusion, the combination of phototherapy and probiotics is more effective than phototherapy alone for the treatment of neonatal indirect hyperbilirubinemia.

Keywords: Jaundice, enterohepatic circulation, gut microbiota, intestinal reabsorption, complications, randomized clinical trial.

HOSPITAL GENERAL "DR. SALVADOR ZUBIRÁN ANCHONDO"
DIRECCIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CONBIOETICA-08-CEI-001-20170517

Chihuahua, Chih. a

13 MAY 2025

Oficio No. CEI-AR-0020-2025

APROBACIÓN DE RESULTADOS DE INVESTIGACIÓN

REUNIÓN ORDINARIA

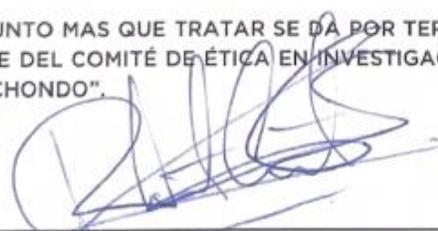
EN LA CIUDAD DE CHIHUAHUA, CHIH., SIENDO LAS 10:30 HORAS DEL DÍA MARTES 13 DE MAYO DEL 2025 EN EL LUGAR QUE OCUPA LA SALA DE JUNTAS DE LA SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DE ESTE HOSPITAL GENERAL DR. SALVADOR ZUBIRÁN ANCHONDO, UBICADO EN AVE. CRISTOBAL COLÓN #510 COL. BARRIO EL BAJO, SE REUNIERON LOS INTEGRANTES DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN CON EL FIN DE DAR RESPUESTA A LA PRESENTACIÓN DE RESULTADOS DE LA TESIS CON NÚMERO DE REGISTRO 0363 Y FECHA DE APROBACIÓN 21 DE AGOSTO DEL 2024: **EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA COMBINADA DE FOTOTERAPIA Y PROBIÓTICOS EN COMPARACIÓN CON LA FOTOTERAPIA SOLA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA EN RECIÉN NACIDOS.** QUE PRESENTA EL C.

DRA. GABRIELA SALVATIERRA MENDEZ
MÉDICO EGRESADO DE LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA MÉDICA

----- OBSERVACIONES -----

- QUEDA ACEPTADO PARA LOS TRÁMITES DE TITULACIÓN
- SE LE SUGIERE PUBLICAR LOS RESULTADOS DE SU INVESTIGACIÓN EN PLAZO MÁXIMO DE 6 MESES A PARTIR DE LA FECHA DE PRESENTACIÓN.

NO HABIENDO OTRO ASUNTO MAS QUE TRATAR SE DA POR TERMINADA LA PRESENTE, FIRMANDO AL CALCE EL PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL "DR. SALVADOR ZUBIRÁN ANCHONDO".



DR. CARLOS ROBERTO CERVANTES SÁNCHEZ
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



CHIHUAHUA
ESTADO LIBRE Y SOBERANO



HOSPITAL GENERAL
"Dr. Salvador Zubirán Anchondo"
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Ave. Cristóbal Colón No. 510,
Col. Barrio El Bajo, Chihuahua, Chih.
Teléfono (614) 429-3300 Ext.17421

[www.chihuahua.gob.mx/
secretariadesalud](http://www.chihuahua.gob.mx/secretariadesalud)



ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	2
2. MARCO TEÓRICO	4
3. ANTECEDENTES	19
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
5. PREGUNTA DE INVESTIGACION	27
6. JUSTIFICACIÓN	27
7. HIPÓTESIS	28
8. OBJETIVOS	29
8.1. Objetivos generales	29
8.2. Objetivos específicos	29
9. MATERIALES Y MÉTODOS	29
9.1. Tipo de estudio	29
9.2. Población de Estudio	30
9.3. Tamaño de la Muestra y Técnica de Muestreo	30
9.4. Técnica de Muestreo	30
9.5. Criterios de Selección	31
9.6. Definición de variables, definición operacional de variables	32
9.7. Reclutamiento	34
9.8. Recolección de la Información	34
9.9 Plan de análisis estadístico	35
10. CONSIDERACIONES ETICAS	35
11. CRONOGRAMA	39
12. RECURSOS	40
13. RESULTADOS	41
14. DISCUSION	52
15. CONCLUSIONES	53
16. REFERENCIAS	55
17. ANEXOS	57



1. INTRODUCCIÓN

La hiperbilirrubinemia del recién nacido, denominada comúnmente en la práctica clínica como ‘ictericia neonatal’ (si bien la ictericia no es una entidad nosológica en sí misma, sino un síndrome clínico) es una condición que se presenta frecuentemente en el ejercicio de la pediatría. Dicho padecimiento tiene una incidencia aproximada del 60% en los recién nacidos a término y del 80% en recién nacidos pretérmino. Además, se estima que de todos los nacidos vivos a término, cerca del 5% requerirá estancia en una unidad de cuidados intensivos neonatales debido a la presencia de hiperbilirrubinemia en las primeras 48 horas de vida, y esta estimación escala hasta poco más del 10% de todos los recién nacidos prematuros (1).

Esto último muestra que la prematuridad funge como un factor de riesgo importante para el desarrollo de esta patología, tal como se verá más adelante. No obstante, lo genuinamente relevante con respecto al abordaje de este padecimiento no radica sólo en la frecuencia de su aparición, sino en el hecho de que en caso de no tratarse adecuadamente, los pacientes que inicialmente cursaron con un cuadro de ictericia neonatal, pueden complicarse al adquirir por ejemplo, una encefalopatía hiperbilirrubinémica (también conocida como *kernícterus*), la cual y de manera casi universal cursará con resultados devastadores para el niño y su contexto familiar, los cuales pueden incluir trastornos del lenguaje, de la audición, la parálisis cerebral infantil y el subsecuente retraso en el neurodesarrollo y el desarrollo psicomotor que todo esto conlleva; de aquí la importancia de que el clínico se encuentre firmemente familiarizado con el abordaje de un estado de hiperbilirrubinemia en el período neonatal.



En este contexto, la piedra angular del tratamiento para los neonatos con hiperbilirrubinemia continúa siendo la fototerapia (debido principalmente a su alta efectividad, alta practicidad y no invasiva). No obstante, algunos estudios clínicos sugieren que la administración de ciertas clases de probióticos por vía oral de manera concomitante con la terapia lumínica puede aumentar la actividad de esta última, obteniendo como resultado una reducción tanto en el tiempo necesario de exposición a la fototerapia, como en los días de hospitalización y en la presentación de complicaciones. En este punto es conveniente reseñar que, los probióticos intervienen principalmente al modificar la fase enterohepática del metabolismo de la bilirrubina, sobre todo mediante la reducción de la reabsorción del urobilinógeno a nivel enteral, limitando la cantidad de compuesto que es incorporado de vuelta al hígado a través del sistema venoso portal. En resumen, estos probióticos (en la forma de xenobióticos preparados farmacéuticamente para su uso enteral; vide infra) han demostrado ser una nueva área de oportunidad para complementar la terapia lumínica.

En el año 2016, la tasa de mortalidad por hiperbilirrubinemia en el mundo fue de cerca de 8 por cada 100,000 niños menores de cinco años, constituyendo así la decimosexta causa más importante de mortalidad en este grupo de edad. La mayoría de las muertes derivadas de esta patología ocurren en el período neonatal temprano, es decir del 1° al 6° día de vida (2), por lo tanto, identificar precozmente este cuadro clínico (principalmente mediante la exploración física continua del recién nacido en los primeros días de vida y el conteo de bilirrubinas totales por laboratorio) e instaurar oportunamente un tratamiento adecuado es de suma importancia para cualquier médico en ejercicio de la pediatría, no sólo en este país, sino en el mundo entero. En adición a esto, si además existe un método clínico, sencillo,



accesible y eficaz, que logre reducir los días de hospitalización y la tasa de complicaciones, es prácticamente imperativo prestar atención y que el personal de salud infantil del segundo y tercer nivel de atención se encuentre familiarizado (como ya se mencionó) con las formas óptimas de tratar una enfermedad que puede desencadenar secuelas importantes, especialmente en países en vías de desarrollo.

El hospital sede de esta investigación, el Hospital General de Chihuahua ‘Dr. Salvador Zubirán Anchondo’ es un centro médico público de segundo nivel de atención que, durante el curso de la presente investigación, cuenta en el área de neonatología con trece camas habilitadas (seis en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales y siete camas habilitadas en la Unidad de Terapia Intermedia Neonatal). Tal como será palpable más adelante, la practicidad del protocolo clínico que se llevará a cabo, permitirá (incluso con las limitaciones presentes en el sistema de salud pública mexicano para los centros médicos de primer y segundo nivel) que muchos pacientes, y por lo tanto muchas familias puedan ser beneficiadas, debido a la disminución en la morbilidad de esta condición, todo esto suponiendo que los hallazgos reproducidos en este protocolo, sean similares a los encontrados por otros equipos de investigación en diferentes partes del mundo en sus correspondientes estudios clínicos.

2. MARCO TEÓRICO

Metabolismo de la bilirrubina:

Es importante comenzar definiendo los aspectos centrales del metabolismo en dónde la bilirrubina tiene protagonismo. La bilirrubina es el producto final del catabolismo del hemo, un proceso que involucra reacciones de oxidación-reducción y que es indispensable



para conservar las reservas de hierro del cuerpo a lo largo de la vida. Aunque la bilirrubina proviene principalmente de la hemoglobina (en un 80 a 85%), lo cierto es que también existen otras moléculas que contienen hemo (como la mioglobina, algunos citocromos, peroxidasas y catalasas). El metabolismo del hemo ocurre principalmente en los sistemas fagocíticos mononucleares del hígado y el bazo. De hecho, la producción hepática de hemo contribuye entre 13-23% a la producción total de bilirrubina en el cuerpo.

La primera etapa de la degradación del hemo es catalizada por la enzima hemo-oxigenasa, que rompe el anillo estructural de esta molécula. Este proceso produce primeramente biliverdina, hierro libre y monóxido de carbono. La hemo-oxigenasa es por lo tanto una enzima clave, y su actividad es alta en el hígado y el bazo (como es de esperar, según lo que se indicó anteriormente). Posteriormente, la biliverdina es convertida en bilirrubina por la enzima biliverdina-reductasa. Este paso también es crucial, ya que transforma la biliverdina, que es más polar, en bilirrubina, que es menos polar y más lipofílica. Además, la bilirrubina se presenta en varias formas isoméricas, siendo la forma predominante la bilirrubina-IX α , que se encuentra en la bilis fetal y es la que se acumula en el organismo (3).

La bilirrubina no conjugada, es lipofílica y se transporta unida a la albúmina en la sangre para llegar al hígado (en caso de que la primera fase se haya llevado a cabo en el bazo, por ejemplo). En este punto, la bilirrubina se disocia de la albúmina y se difunde hacia los hepatocitos. Una vez en el hígado, la bilirrubina es captada por éstos a través de transportadores específicos en la membrana celular (3).



La conjugación de la bilirrubina se lleva a cabo en el retículo endoplásmico de los hepatocitos. Este proceso es catalizado por la enzima bilirrubina-UDP-glucuronosiltransferasa (UGT1A1). La enzima añade uno o dos grupos glucurónidos (ácido glucurónico) a la bilirrubina, convirtiéndola en bilirrubina monoglucurónido o diglucurónido, respectivamente. Esta modificación aumenta la solubilidad en agua de la bilirrubina, facilitando su excreción ulterior (3).

La transformación de bilirrubina no conjugada en su forma conjugada permite que sea eliminada eficientemente del cuerpo, evitando la acumulación que puede llevar a condiciones como la ictericia. La bilirrubina no conjugada puede ser neurotóxica, especialmente en recién nacidos (cuyo sistema nervioso es sumamente inmaduro) ya que puede cruzar la barrera hematoencefálica y acumularse en el cerebro, donde puede causar daño neuronal de manera directa. La conjugación reduce este riesgo al hacer que la bilirrubina sea 'menos tóxica' y más fácil de eliminar. Este fenómeno es particularmente preocupante en los recién nacidos, quienes además de inmadurez neural, tienen un sistema inmune y metabólico que tampoco se encuentra completamente desarrollado, lo que aumenta su vulnerabilidad a los efectos tóxicos de la bilirrubina.

La bilirrubina conjugada es transportada al sistema biliar y se excreta en la bilis. Desde el hígado, la bilirrubina conjugada se almacena en la vesícula biliar y se libera en el intestino delgado durante el proceso de digestión. En el intestino, la bilirrubina conjugada puede ser convertida por la microbiota intestinal en urobilinógeno y estercobilina, que son productos finales que se eliminan en las heces y la orina, respectivamente (3). Parte del urobilinógeno



puede ser reabsorbido y regresar al hígado a través del sistema portal, donde puede ser reciclado o excretado nuevamente en la bilis.

Hiperbilirrubinemia y sus implicaciones en los recién nacidos:

Para fines de esta investigación, la hiperbilirrubinemia es definida como tal, cuando los niveles de bilirrubina total superan los 1.2 mg/dL en adultos y 5 mg/dL en recién nacidos. En los recién nacidos, la hiperbilirrubinemia no conjugada es común y puede ser fisiológica, especialmente durante la primera semana de vida, debido a la inmadurez del metabolismo hepático, la cual generalmente se resuelve espontáneamente entre el décimo y el decimocuarto día. Sin embargo, en un 8-11% de los casos, los niveles de bilirrubina pueden aumentar más allá del percentil 95 (fuera del umbral de normalidad), lo que requiere evaluación y tratamiento. Ahora bien, si los niveles de bilirrubina no conjugada exceden los 20 mg/dL, se considera que existe un riesgo significativo de toxicidad cerebral, lo que puede llevar finalmente a condiciones como el kernícterus (5). Este último, es una forma grave de encefalopatía y se caracteriza por la acumulación de bilirrubina en los ganglios basales y otras áreas del encéfalo, lo que puede llevar a problemas neurológicos permanentes, como la parálisis cerebral infantil, problemas auditivos y discapacidades cognitivas (1). La estructura y conformación de la bilirrubina, particularmente el isómero predominante 4Z,15Z, puede facilitar su entrada al cerebro y contribuir a la neurotoxicidad. La barrera hematoencefálica (BHE) en los recién nacidos es inmadura al momento del nacimiento y continúa desarrollándose en las primeras semanas de vida. Se sabe que la BHE comienza a cerrarse y madurar en torno a las 2 a 4 semanas de vida. Durante este período, la BHE se vuelve más efectiva en regular el paso de sustancias entre la sangre y el cerebro, lo que es crucial para proteger al sistema nervioso central de toxinas, incluyendo la bilirrubina.



La hiperbilirrubinemia es la causa más común de hospitalización en la infancia, especialmente durante la primera semana después del nacimiento. Se caracteriza por una pigmentación amarillenta de la piel, mucosas y escleras, cuando los niveles de bilirrubina sérica rebasan los 5 mg/dL y en este contexto de edad es comúnmente conocida como ‘ictericia neonatal’ (6). La ictericia se puede clasificar en fisiológica y patológica. La denominada fisiológica, es común y generalmente no es motivo de preocupación clínica, mientras que la ictericia patológica (por ejemplo cuando aparece en otros grupos de edad) puede indicar problemas subyacentes que requieren intervención médica, a veces de urgencia (5).

En resumen, la exposición elevada a bilirrubina no conjugada durante el período neonatal puede causar daño cerebral irreversible. Además, la bilirrubina se acumula especialmente en áreas como los ganglios basales y todo esto ocurre debido a que el contexto neurometabólico en el cual se encuentra embebido el recién nacido promueve (por ejemplo, debido a que la barrera hematoencefálica posee una alta permeabilidad en esta etapa o a que el hígado aún no posee una capacidad satisfactoria para conjugar la bilirrubina) la neurotoxicidad por bilirrubina, comparado con otros grupos de edad.

Métodos para la medición de bilirrubina en suero:

En humanos sanos, la producción de bilirrubina se estima en 3.5-4.0 mg/kg de peso corporal por día. En recién nacidos es el doble: 8.5 ± 2.3 mg/kg de peso corporal. Los valores normales de bilirrubina en suero dependen de la edad fisiológica del paciente en cuestión, pero son aproximadamente los siguientes:

- Bilirrubina total: 0.3 a 1.2 mg/dL (5.1 a 20.5 μ mol/L).



- Bilirrubina conjugada: 0 a 0.3 mg/dL (0 a 5.1 $\mu\text{mol/L}$).
- Bilirrubina no conjugada: 0.2 a 0.8 mg/dL (3.4 a 13.6 $\mu\text{mol/L}$).

Para poder determinar estos valores, la medición invasiva de bilirrubina en suero es el estándar de oro. Existen nuevos métodos de medición de bilirrubina en el punto de atención (POC), como BiliSpec® y Bilistick®, que beneficiarían a muchos recién nacidos, especialmente en países de ingresos bajos y medianos, en donde el acceso a costosos instrumentos de diagnóstico invasivos es limitado. El denominado Bilistick® *System 1.0* ha mostrado ser una alternativa confiable y de uso clínico apropiado para medir la bilirrubina total en suero (TSB), con un valor predictivo positivo de 92.5% y un valor predictivo negativo de 92.8% para identificar hiperbilirrubinemia neonatal severa (SNH) (4).

Los métodos POC proporcionan resultados en minutos, lo que es crucial para la identificación y manejo rápido de la hiperbilirrubinemia neonatal. Esto contrasta con los métodos de laboratorio que pueden tardar horas en ofrecer resultados, además requieren volúmenes de sangre menores para realizar las mediciones, lo que es especialmente importante en neonatos, donde la cantidad de sangre disponible es limitada (4).

Factores de riesgo para el desarrollo de hiperbilirrubinemia en el recién nacido:

El 60% de los recién nacidos a término desarrollan ictericia al tercer día y hasta 80% de los recién nacidos pretérmino la desarrollan al quinto día. Dicha ictericia es causada por un incremento de la bilirrubina a causa de la menor vida media de los eritrocitos y a la inmadurez hepática que ocasiona una menor excreción de la bilirrubina debido a una deficiencia en la cantidad de la enzima *glucuronil-2-transferasa*. Existen variaciones



genéticas que pueden afectar la capacidad del hígado para procesar la bilirrubina, aumentando el riesgo de hiperbilirrubinemia y por ende, de toxicidad (3).

En cuanto a los factores de riesgo para desarrollar hiperbilirrubinemia neonatal, estos pueden dividirse en los propios del recién nacido y en los maternos. Dentro de los primeros encontramos principalmente los siguientes: la edad gestacional menor a 37 semanas (principal factor de riesgo) y la alimentación con lactancia materna exclusiva. En cambio, en los factores de riesgo maternos se encuentran la presencia de comorbilidades que compliquen el embarazo, como la diabetes mellitus materna o los trastornos hipertensivos del embarazo (hipertensión crónica, hipertensión gestacional, preeclampsia o eclampsia), edad materna mayor a 25 años, ruptura prematura de membranas. Además, algunos aspectos del contexto sociocultural que rodean a la madre pueden impactar en la incidencia de hiperbilirrubinemia en el recién nacido. Por ejemplo, la presencia de algunas creencias maternas y/o la preferencia por el uso de remedios tradicionales en lugar de buscar atención médica en una unidad de salud (5), en caso de que su hijo comience a desarrollar un síndrome clínico de ictericia en los primeros días de vida.

Fototerapia y su papel en el manejo de la ictericia neonatal:

Para tratar la hiperbilirrubinemia existe como tratamiento principal la fototerapia. Esta, constituye una forma de tratamiento efectiva y segura para reducir los niveles de bilirrubina indirecta. Utiliza luz azul y blanca con una longitud de onda de entre 420-450, que al entrar en contacto con la bilirrubina del plasma (de manera transcutánea), convierte a ésta en un isómero hidrosoluble fácil de excretar (6). Dicho con otras palabras, la exposición a fototerapia produce una fotoisomerización de la bilirrubina indirecta hidrofóbica a isómeros polares que pueden ser excretados en la bilis sin necesidad de la conjugación con ácido



glucurónico. La luz también puede oxidar la bilirrubina a compuestos más polares como lumirrubina y otros fotoproductos; todos ellos pudiendo ser excretados más fácilmente en la bilis y la orina (7). Por otro lado, y pesar de ser un tratamiento seguro, la terapia lumínica presenta varias limitaciones, tales como la prolongada estancia intrahospitalaria del recién nacido, lo que representa un costo adicional y un impacto en el contexto familiar que rodea al niño y algunos efectos adversos como inestabilidad de la temperatura corporal, aumentar la pérdida de líquidos corporales y promover un estado de deshidratación o un desequilibrio hidroelectrolítico.

Esto se traduce a menudo en el hecho de que el bebé sea separado de la madre, lo que puede interferir con la lactancia y tener, por ejemplo, un impacto emocional en ambos. De la misma manera la eficacia de la fototerapia puede depender de factores como la intensidad de la luz, la distancia entre la fuente de luz y el bebé, y la superficie expuesta, lo que puede variar entre diferentes entornos clínicos (7).

Además de esto, la fototerapia cuenta con contraindicaciones relativas y absolutas. Por ejemplo para una hiperbilirrubinemia conjugada, la fototerapia es ineficaz para disminuir las cifras de bilirrubina en el suero, ya que este tipo de bilirrubina no se reduce significativamente con la exposición a la luz (3). También, en condiciones dermatológicas como la erupciones, quemaduras o infecciones activas en la piel, pueden ser impedir la exposición a la luz ultravioleta ya que ésta puede agravar dichos padecimientos (3). Finalmente, algunos medicamentos o condiciones médicas pueden hacer que la piel del recién nacido sea más sensible a la luz, aumentando el riesgo de reacciones adversas (3).



Los probióticos, como una nueva área de interés para la neonatología:

Debido a estas limitaciones, se han investigado alternativas como tratamiento adyuvante a la fototerapia para reducir los niveles de bilirrubina en neonatos con hiperbilirrubinemia, pero algunas presentan efectos secundarios y no se recomiendan para uso rutinario, entre estas se encuentran:

- Las metaloporfirinas son compuestos que inhiben la actividad de la enzima hemo oxigenasa, reduciendo así la producción de bilirrubina.
- El clorofibrato que es un agonista del receptor activado por proliferadores de peroxisomas (PPAR) que aumenta la excreción de bilirrubina.
- Las inmunoglobulinas por vía intravenosa y a dosis altas, se han utilizado para tratar la hiperbilirrubinemia inmune (al ‘neutralizar’ los anticuerpos maternos), con resultados modestos.
- El carbón activado y los agentes de intercambio iónico como la colestiramina se han probado para interrumpir la circulación enterohepática de bilirrubina.

Finalmente (y separados de las demás opciones) encontramos a los probióticos. Éstos pueden ser una terapia adyuvante efectiva para reducir los niveles de bilirrubina en neonatos con hiperbilirrubinemia, modulando la microbiota intestinal, inhibiendo la producción de bilirrubina, aumentando su excreción y ejerciendo efectos antiinflamatorios (7).

Los probióticos se definen como microorganismos vivos que, cuando se administran en cantidades adecuadas (y utilizando las especies microbianas adecuadas), confieren un beneficio de salud al huésped. Éstos son principalmente bacterias y levaduras, que deben



estar vivos cuando se administran para ejercer sus efectos beneficiosos (1). La elección del tipo de probiótico debe considerar lo siguiente: debe ser un microorganismo que tenga un origen humano, lo que aumenta la probabilidad de que sea bien tolerado por el cuerpo del huésped; debe ser no patogénico, es decir que no debe causar enfermedades en el hospedador (En situaciones de inmunocompetencia); debe ser resistente a la destrucción por procesos técnicos y secreciones del tracto gastrointestinal (TGI), lo que le permite sobrevivir y llegar al intestino; debe ser capaz de colonizar el TGI, lo que significa que puede establecerse y multiplicarse en el intestino; también debe tener la capacidad de producir sustancias que inhiban el crecimiento de microorganismos patógenos, contribuyendo así a la salud intestinal; finalmente es preferible que el microorganismo tenga una baja probabilidad de desarrollar resistencia a los antibióticos comúnmente utilizados (8).

Los probióticos utilizados comúnmente son considerados como seguros y bien tolerados, aunque en algunos casos pueden causar efectos adversos leves, tales como hinchazón o molestias gastrointestinales moderadas (1). Está demostrada su aplicación y efectividad en los siguientes casos: diarrea aguda adquirida en la comunidad y diarrea asociada a antibióticos (incluyendo la diarrea por *C. difficile*) reduciendo la duración y la frecuencia de la diarrea, así como el riesgo de complicaciones asociadas; la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), para mantener la remisión en colitis ulcerosa y en la reducción de los síntomas y en la enterocolitis necrosante (9). La evidencia científica actual sugiere que los probióticos pueden ser efectivos en la prevención de estas condiciones, especialmente en aquellos lactantes que no reciben alimentación con leche humana, quienes tienen un mayor riesgo de desarrollar ECN (8). Sin embargo, su uso en casos de hiperbilirrubinemia necesita más evidencia para su implementación rutinaria en la práctica clínica.



Estos xenobióticos, al ser administrados por vía oral, se alojan principalmente en el intestino delgado y el colon. En el intestino delgado, los probióticos se encuentran en el duodeno y el yeyuno, donde interactúan con el contenido intestinal y las células del epitelio intestinal. La adhesión de los probióticos a las células epiteliales intestinales es un proceso crucial para su efectividad. Este proceso implica varios mecanismos:

- **Interacción con la mucosa intestinal:** Los probióticos tienen estructuras en su superficie, como adhesinas y fimbrias, que les permiten unirse a los receptores específicos en las células epiteliales. Esta adhesión es fundamental para que los probióticos colonicen el intestino y ejerzan sus efectos beneficiosos.

- **Pili:** Otra forma de adhesión empleada por las bacterias es el Pili, estructura presente principalmente en bacterias Gram negativas. Este es un organelo con forma de pelo que sobresale en la superficie bacteriana cuya función principal es brindarle la capacidad a la bacteria de unirse a una superficie. Está formado principalmente por cientos de copias de la proteína Pilin y posee varios factores bacterianos con propiedades adhesivas, lo que le permite reconocer varias clases de moléculas del huésped, entre las cuales se encuentran las proteínas transmembranales, como cadherinas e integrinas y las proteínas de la matriz extracelular, como el colágeno y la fibronectina, asegurando de esta forma la unión del microorganismo a las células del huésped.

- **Competencia con bacterias patógenas:** Al adherirse a las células intestinales, los probióticos pueden ocupar los sitios de unión que de otro modo estarían disponibles para las bacterias patógenas. Esto ayuda a prevenir la colonización de microorganismos nocivos.



- Producción de metabolitos: Algunos probióticos producen ácidos orgánicos y otras sustancias que pueden modificar el entorno intestinal, favoreciendo su propia adhesión y la de otras bacterias beneficiosas (10).

Los probióticos pueden contribuir a la reducción de la bilirrubina indirecta a través de varios mecanismos propuestos. Por ejemplo, pueden ayudar a equilibrar el microbiota intestinal, lo que puede influir en la absorción y metabolismo de la bilirrubina, producen ácidos láctico y acético, que pueden alterar el pH intestinal y favorecer un ambiente menos propenso a la proliferación de bacterias patógenas que podrían interferir con el metabolismo de la bilirrubina. Además, al mejorar la respuesta inmunológica, los lactobacilos pueden ayudar a prevenir infecciones que podrían agravar la ictericia neonatal, incluso aumentan la excreción de bilirrubina al estimular la motilidad intestinal y reducir el tiempo de tránsito del material intestinal. Los probióticos tienen propiedades antiinflamatorias que pueden ayudar a reducir el estrés oxidativo asociado con la hiperbilirrubinemia (7).

Algunas especies microbianas potencialmente benéficas, se encuentran de forma natural en la leche materna, por lo que debemos resaltar que la leche materna no es un fluido estéril, sino que contiene una diversidad significativa de microorganismos, incluidos bacterias, virus y hongos, que conforman la microbiota de la leche humana. Esta microbiota se origina tanto de la circulación enteromamaria como de la transferencia retrograda de microorganismos desde la piel y la cavidad bucal del lactante y puede variar por diferentes factores (11). La variabilidad de la comunidad bacteriana en el microbioma de la leche materna está influenciada por una serie de factores que pueden ser clasificados en dos categorías principales: factores maternos y factores infantiles; entre los factores maternos se incluye el modo de parto: ya que la forma en que se lleva a cabo el parto tiene un impacto



significativo en la composición del microbioma de la leche materna. Las madres que dan a luz por cesárea tienden a tener una menor abundancia de ciertos géneros bacterianos, como *Lactobacillus* y *Bifidobacterium*, en comparación con aquellas que dan a luz vaginalmente. Esto se debe a que el parto vaginal permite la transferencia de microorganismos del canal de parto al recién nacido, lo que puede influir en el microbioma de la madre y, por ende, en la leche que produce. También influye el estado de salud materno ya que la salud general de la madre, incluyendo la presencia de condiciones patológicas o el uso de antibióticos, puede alterar la composición bacteriana. Las infecciones o enfermedades pueden afectar la microbiota de la madre, lo que a su vez puede reflejarse en la leche materna. La alimentación de la madre también juega un papel crucial. Una dieta rica en fibra y prebióticos puede promover un microbioma más diverso y saludable, que se puede transferir a la leche materna. Por último los cambios hormonales durante el embarazo y la lactancia pueden influir en la composición del microbioma, afectando la forma en que las bacterias se desarrollan y se mantienen en la leche materna (11).

Entre los factores propios del infante, se encuentra la edad del lactante ya que la composición del microbioma de la leche materna puede cambiar con la edad del lactante. A medida que el bebé crece, sus necesidades nutricionales y su microbiota intestinal también evolucionan, lo que puede influir en la leche que produce la madre. El método de alimentación, si el lactante es alimentado exclusivamente con leche materna o si se introducen otros alimentos puede afectar la composición del microbioma. La introducción de alimentos sólidos puede modificar la microbiota intestinal del bebé, lo que puede tener efectos en la leche materna. También la interacción con el entorno debido a que la exposición del lactante a diferentes ambientes y personas también puede influir en su microbiota, lo que



a su vez puede afectar la composición de la leche materna a través de la retroalimentación de microorganismos durante la lactancia (11).

Los principales tipos microbianos presentes en la leche materna son: *Lactobacillus gasseri*, *Lactobacillus fermentum*, *Lactobacillus reuteri*, *Bifidobacterium spp.*, *Saccharomyces spp.* y *Bacillus spp.* Estas bacterias del ácido láctico son de interés clínico, por su capacidad para limitar el crecimiento de organismos patógenos en el tracto gastrointestinal, contribuyendo así a la salud del lactante. Además, se identificaron otros géneros bacterianos mediante técnicas de secuenciación, incluyendo los géneros *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Serratia*, y *Corynebacterium*, que también forman parte de la microbiota de la leche materna (11).

En este punto, es fundamental destacar, la importancia de *Lactobacillus Reuteri* en la salud intestinal y su capacidad para contribuir al microbiota del lactante, la cual suele estar subdesarrollada en los recién nacidos. Un microbiota saludable es importante para regular el metabolismo de la bilirrubina y reducir su circulación enterohepática. Este especie bacteriana es conocido por sus beneficios en la regulación de la microbiota intestinal y en la mejora de la salud digestiva (11). *L. reuteri* (además de muchos de los beneficios ya citados para los probióticos en general) puede contribuir a la formación de *biofilms*, las cuales facilitan la colonización del tracto gastrointestinal, y la modulación del microbiota intestinal (en comparación con otras especies que nos las producen). La disminución de la abundancia de *L. reuteri* en humanos puede estar relacionada con el aumento de enfermedades inflamatorias. La suplementación con *L. reuteri* como probiótico ha mostrado resultados prometedores en diversos estudios clínicos y en varios contextos clínicos (7).



La administración de probióticos en recién nacidos prematuros y a término es un tema de creciente interés en la comunidad médica, dado su potencial para prevenir complicaciones graves como la enterocolitis necrosante (ECN), sepsis neonatal y mortalidad general de los neonatos. A pesar de los beneficios potenciales, la seguridad de los probióticos en este grupo vulnerable aún es objeto de debate. Se han documentado casos de sepsis en lactantes prematuros a causa de bacterias consideradas probióticas, lo que subraya la necesidad de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios antes de su administración (8).

Respecto a lo anterior, cabe señalar que en el 2023 la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos (FDA) emitió una advertencia tras un caso trágico donde un lactante prematuro desarrolló sepsis y falleció después de recibir el probiótico *Bifidobacterium longum subsp. infantis* EVC001. Este incidente ha generado un debate en la comunidad científica sobre la seguridad y eficacia de los probióticos en esta población vulnerable, sin embargo, la posición actual de la ESPGHAN (Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica) respecto a la advertencia de la FDA sobre el uso de probióticos en neonatos prematuros es de apoyo a un enfoque más matizado y fundamentado. En su declaración, la ESPGHAN aboga por el uso de ciertos probióticos, enfatizando que los beneficios potenciales superan los riesgos asociados (12).

Además, la ESPGHAN destaca que la evidencia disponible sugiere que el número de eventos adversos relacionados con los probióticos es significativamente menor en comparación con la reducción en la incidencia de enterocolitis necrotizante (NEC) que se puede lograr mediante el uso de probióticos eficaces y de manera sistemática. Por lo tanto, se aconseja el uso de probióticos que cumplan con buenas prácticas de manufactura, asegurando la identidad y pureza de las cepas. También se desaconseja el uso de cepas que



produzcan D-lactato y aquellas que contengan genes de resistencia a antibióticos transferibles (12).

3. ANTECEDENTES

Varios protocolos clínicos previamente realizados durante el último lustro han ofrecido resultados alentadores, con respecto al uso de probióticos en relación con algunos contextos clínicos dentro de la neonatología; específicamente (a fines de esta investigación) para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal. Se ha observado y replicado, el hecho de que los probióticos *pueden* reducir significativamente la duración de la fototerapia y los días de hospitalización en bebés con niveles elevados de bilirrubina, por ejemplo, mediante el uso de la levadura *Saccharomyces boulardii*. Esto debido a que se reduce la degradación de la bilirrubina, se disminuye la circulación enterohepática, se estimulan el peristaltismo intestinal y todo esto en conjunto, ayuda en la excreción de bilirrubina (6). Además conviene mencionar, que al disminuir los días de hospitalización totales, de manera indirecta se cree que los probióticos pueden ayudar a reducir el riesgo de infecciones nosocomiales al disminuir el tiempo de resolución del cuadro clínico icterico (13).

Un ensayo aleatorio controlado comparó el efecto de la fototerapia estándar de manera concomitante con administración de probióticos por vía enteral *versus* el uso de fototerapia sola en neonatos con ictericia. Con un tamaño de muestra de 75 neonatos en cada grupo, el grupo con la terapia combinada recibió diez gotas por vía oral al día de un preparado farmacéutico denominado Pedilact®, el cual contiene *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus rhamnosus* y *Bifidobacterium infantis*. Se realizaron mediciones de los niveles séricos de bilirrubina al inicio del tratamiento, a las 24, 48 y 72 horas posteriores, y se dio seguimiento a los 2 días después del alta hospitalaria. Los resultados del estudio mostraron que el uso de



probióticos como tratamiento adyuvante con fototerapia en neonatos con ictericia redujo la duración de la estancia hospitalaria un promedio de 0.4 días y la duración de la fototerapia en un promedio de 5.2 horas, en comparación con la fototerapia sola (14).

Otro ensayo controlado aleatorizado, fue realizado en el Hospital Universitario de Lahore, Pakistán, contando con una muestra de 72 pacientes y también comparó la eficacia de la fototerapia sola *versus* la fototerapia más probióticos (en este caso con la administración de 125 miligramos de *Saccharomyces boulardii*, dos veces al día por vía oral) para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia indirecta en neonatos prematuros. Se realizaron controles con bilirrubina sérica total, hematocrito y recuento de reticulocitos, entre otros, y la fototerapia se detuvo cuando los niveles de bilirrubina disminuyeron por debajo de 2 mg/dL. El grupo que recibió fototerapia junto con probióticos tuvo una duración media de fototerapia significativamente menor (24.61 horas) en comparación con el grupo que recibió solo fototerapia. Asimismo, la duración media de la hospitalización fue significativamente menor en el Grupo B (33.13 horas) en comparación con el Grupo A (47.36 horas) (6). Al disminuir la duración de la fototerapia y la hospitalización, el uso de probióticos puede ayudar de manera indirecta, a reducir el riesgo de infecciones nosocomiales en estos pacientes (13).

Una investigación, que intentó demostrar la utilidad terapéutica de los probióticos en el tratamiento de la ictericia neonatal se llevó a cabo en el Departamento de Neonatología del Instituto de Ciencias Médicas de Pakistán (PIMS), desde octubre de 2018 hasta marzo de 2019. En dicha investigación, se incluyeron un total de 60 neonatos que fueron divididos aleatoriamente en dos grupos, el grupo A (grupo de control). Recibió fototerapia y un placebo (el cual no contenía ninguna especie microbiana). El grupo B (grupo de intervención



recibieron fototerapia y la administración de un preparado farmacéutico que contenía *Lactobacillus reuteri*, durante tres días (1).

Los niveles de bilirrubina sérica total se registraron en intervalos de 0, 24 y 72 horas para ambos grupos. En el estudio, se observó una reducción significativa en la bilirrubina total media a las 72 horas en el grupo B en comparación con el grupo A. Los niveles de bilirrubina total en el grupo B fueron 10.75 ± 2.23 mg/dl a las 72 horas, mientras que en el grupo A fueron 12.31 ± 2.29 mg/dl en el mismo período de tiempo. Sin embargo, los resultados no fueron significativos a las 24 horas de terapia, lo que sugiere (en este caso) un régimen de tratamiento más prolongado con probióticos para la hiperbilirrubinemia, contrarrestando parte de las ventajas encontradas con los protocolos anteriormente mencionados (1).

En otro protocolo clínico se utilizaron 92 pacientes, los criterios de inclusión incluyeron tener una edad gestacional de más de 35 semanas, un peso al nacer de más de 2,500 gramos, niveles de bilirrubina total en suero de más de 15 mg/dL y niveles de bilirrubina directa de menos de 1.5 mg/dL. Los pacientes fueron divididos en dos grupos, uno recibió probióticos y el otro placebo; ambos recibieron fototerapia. El grupo que recibió probióticos, Prokid ® (que contenía *Bifidobacterium lactis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacterium bifidum* y *Lactobacillus rhamnosus*), fue administrado una vez al día antes de la lactancia (15).

El primer día del estudio (antes de la intervención), los 92 bebés tenían un nivel medio de bilirrubina de 16.70 ± 3.07 mg/dL, con una media de 16.46 ± 2.33 mg/dL en el grupo de control y 16.95 ± 2.67 mg/dL en el grupo de probióticos ($P = 0.35$). El día después de la intervención, el grupo de probióticos tenía un nivel de bilirrubina significativamente más bajo ($P = 0.001$). La disminución media del nivel de bilirrubina fue de 4.80 ± 1.76 en el grupo



de probióticos y 2.76 ± 1.29 en el grupo de control el día después de la intervención ($P < 0.001$). La mayoría de los bebés (84.7%) en el grupo de probióticos fueron dados de alta dos días después de la intervención, pero 32 de los bebés (69.5%) en el grupo de control aún estaban bajo tratamiento en el tercer día. En el momento del alta, los bebés tenían un nivel medio de bilirrubina de 9.72 ± 0.96 mg/dL en el grupo de probióticos y 9.38 ± 0.71 mg/dL en el grupo de control ($P = 0.053$) (15).

La duración promedio de la hospitalización fue de 3.34 ± 0.70 días en general, con un promedio de 3.55 ± 0.74 días para el grupo de control y 3.13 ± 0.70 días para el grupo de probióticos. El grupo de probióticos tuvo una estancia hospitalaria significativamente menor en comparación con el grupo de control ($P < 0.001$, [IC = 95%, -1.31 a -0.64]). Las pacientes femeninas tuvieron en promedio una duración de hospitalización significativamente menor en comparación con los pacientes masculinos ($P = 0.005$). No se encontró una asociación significativa entre el peso al nacer o la edad y la duración de la hospitalización ($P > 0.05$) (15).

También en el 2019, el *Egyptian Journal of Hospital Medicine*, investigó por su parte el efecto de los probióticos como tratamiento complementario en la hiperbilirrubinemia neonatal, el objetivo principal del estudio fue evaluar si la administración de probióticos junto con la fototerapia podría reducir la duración de la hospitalización en infantes con hiperbilirrubinemia. Se realizó un ensayo clínico controlado y aleatorizado con 92 recién nacidos que cumplían con los criterios de inclusión, asignándolos aleatoriamente a dos grupos: uno que recibió probióticos y otro que recibió un placebo, además de ambos grupos recibiendo fototerapia estándar. Los resultados mostraron que el grupo que recibió probióticos tuvo una duración de hospitalización significativamente menor (3.13 días) en



comparación con el grupo de control (3.55 días), con un valor de $P < 0.001$. Además, los niveles de bilirrubina disminuyeron más en el grupo de probióticos en el primer y segundo día después de la intervención, sugiriendo que los probióticos pueden tener un efecto positivo en la reducción de los niveles de bilirrubina y, por ende, en la duración de la hospitalización (15).

En un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, se administró *S. boulardii* a una dosis de 250 mg/día a un grupo de estudio, mientras que el grupo control recibió fototerapia sin suplementación probiótica. Los resultados mostraron que la duración de la fototerapia fue significativamente más corta en el grupo que recibió *S. boulardii* en comparación con el grupo control (1.9 ± 0.86 vs 2.6 ± 0.9 días, $p = 0.000$). Además, la intolerancia alimentaria fue significativamente menor en el grupo de estudio (20.9% vs 47.9%, $p = 0.00$). Los autores sugieren que *S. boulardii* mejora la intolerancia alimentaria, aumenta el tránsito intestinal y suprime la reabsorción de bilirrubina en la circulación enterohepática, lo que contribuye a una menor duración de la fototerapia. No se observaron efectos adversos relacionados con la cepa probiótica durante el estudio (16).

Por otro lado, el departamento de Pediatría del *Government Medical College en Kottayam*, en la India, evaluó el efecto del tratamiento profiláctico con *Bacillus Clausii* (en comparación a otras especies utilizadas por otros protocolos) en la necesidad y duración de la fototerapia en recién nacidos de más de 35 semanas de gestación. Se llevó a cabo un ensayo clínico abierto donde se reclutaron 1,043 bebés, divididos en dos grupos: uno que recibió el probiótico y otro que no. Los resultados mostraron que solo el 3.3% de los bebés en el grupo de probióticos necesitó fototerapia, en comparación con el 6% en el grupo de control, lo que representa una reducción significativa del 44% en la necesidad de fototerapia ($p=0.04$).

Además, la duración media de la fototerapia fue de 18 horas en el grupo de probióticos frente a 24 horas en el grupo control, también con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.027$) (17).

En otro proceso de investigación que utilizó otra especie microbiana, llevado a cabo en el Hospital de Niños de la Universidad Médica de China, se evaluó si la administración del probiótico *Bifidobacterium animalis* (subespecie *Lactis* CP-9) podría mejorar la reducción de los niveles de bilirrubina en comparación con la fototerapia sola. Se planteó la hipótesis de que el probiótico podría inhibir el crecimiento de *Escherichia coli*, (un componente de la microbiota intestinal que contribuye a la elevación de los niveles de bilirrubina).

Se realizó un ensayo clínico aleatorio y doble ciego con 83 recién nacidos a término diagnosticados con hiperbilirrubinemia (indirecta) neonatal, donde se dividieron en dos grupos: uno que recibió fototerapia combinada con el probiótico y otro que recibió fototerapia con un placebo. Se midieron los niveles de bilirrubina en suero y la duración total de la fototerapia. Los resultados mostraron que el grupo experimental presentó una tasa de disminución de bilirrubina significativamente mejorada (-0.16 mg/dL/h) y una reducción en la duración total de la fototerapia (44.82 horas), comparado con el grupo control. En particular, los beneficios fueron más evidentes en el subgrupo de recién nacidos a término de bajo riesgo (18).

Un protocolo distinto, realizado en los hospitales universitarios Al-Hussein y Bab-El Sharia en El Cairo, Egipto en 2017, evaluó la eficacia y seguridad de los probióticos como terapia adjunta a la fototerapia en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal. Se incluyeron 100 neonatos a término con hiperbilirrubinemia patológica, divididos aleatoriamente en dos grupos, el grupo A ($n=50$) recibió fototerapia en combinación con



probióticos (*Lactobacillus* 5 billones divididos en 3 dosis diarias durante 7 días) y el grupo B (n=50): Recibió solo fototerapia (grupo control). Se midieron los niveles séricos de bilirrubina antes del tratamiento y al 1º, 4º y 7º día después del inicio. Los resultados demostraron que no hubo diferencia significativa en los niveles de bilirrubina entre los grupos antes del tratamiento. Después del tratamiento, los niveles de bilirrubina disminuyeron significativamente en el 4to y 7mo día en el grupo A en comparación con el grupo B ($p < 0.05$). En el grupo A, la terapia mostró efecto a los 2.7 ± 0.8 días y la ictericia se resolvió a los 4.8 ± 0.9 días, mientras que en el grupo B a los 3.9 ± 1.7 y 5.9 ± 1.8 días respectivamente ($p = 0.007$ y 0.002) (19).

Finalmente, un estudio llevado a cabo en Japón, específicamente en la *Sakurada Maternity Clinic*, entre enero de 2017 y diciembre de 2019 que examinó el efecto de los probióticos (específicamente *Bifidobacterium*) sobre los niveles de bilirrubina en 153 neonatos sanos, a término y nacidos por cesárea. Los neonatos se dividieron en un grupo que recibió probióticos (54 infantes) y un grupo que no recibió probióticos (99 infantes). Ninguno de los grupos poseía niveles peligrosos de hiperbilirrubinemia y ninguno de los grupos se expuso a fototerapia, ya que la finalidad de este estudio era la de observar el efecto ‘virgen’, que confería la administración de especies microbianas sin exponer a los neonatos a terapia lumínica. Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas en los niveles de bilirrubina entre los dos grupos durante los primeros cinco días de vida. Sin embargo, el grupo que recibió *Bifidobacterium*, experimentó un aumento significativo en el aumento de peso (36.09 gramos/día) en comparación con el grupo no probiótico (32.86 gramos/día), y no se reportaron efectos adversos en ninguno de los grupos. El estudio concluyó que los



probióticos no redujeron significativamente los niveles de bilirrubina, pero tuvieron un impacto positivo en el aumento de peso en infantes sanos a término (20).

Así pues, tras reseñar todos estos antecedentes, es seguro decir que, los hallazgos encontrados en todos estos protocolos clínicos a lo largo de los últimos años, en relación con el uso de probióticos para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal, sugieren la presencia de una interesante área de oportunidad para la neonatología. Ya que la replicación de estos resultados respaldaría lo encontrado en la evidencia, en canto a la suposición de que los probióticos administrados por vía oral, pueden impactar en el curso de una hiperbilirrubinemia en los recién nacidos, en especial en los prematuros (quiénes son los más vulnerables a desarrollar esta condición).

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiperbilirrubinemia en el recién nacido como ya se estableció puede tener consecuencias potencialmente devastadoras para el paciente en caso de que (por cualquier motivo) no se instaure un tratamiento adecuado. La fototerapia fue y continúa siendo la forma de tratamiento preferida en la amplia mayoría de los pacientes, debido a su efectividad, no invasiva y su buen perfil de seguridad. No obstante, incluso la fototerapia posee ciertas limitaciones y existen ciertas condiciones que pueden modificar su eficiencia. Por ejemplo, la potencia lumínica presente en los aparatos, la calidad y estado de estos, la distancia entre el paciente y la fuente de luz, la necesidad de utilizar protección ocular, la posibilidad de pérdida aumentada de líquidos en el neonato y un consiguiente desequilibrio hidroelectrolítico como resultado de la exposición al calor, entre otros. Por estos motivos es que la presencia de un tratamiento combinado de fototerapia y probióticos por vía enteral



plantea una posibilidad interesante y esperanzadora que promete aumentar aún más la efectividad de la fototerapia y disminuir o aprovechar mejor el tiempo de exposición a la luz ultravioleta en los recién nacidos tratados para así impactar en la morbimortalidad de la población de recién nacidos.

Tras todo lo anterior dicho es que finalmente se puede entender y describir el meollo de esta investigación; es decir, demostrar el impacto que puede tener la instauración de una terapia combinada para la hiperbilirrubinemia (es decir, de fototerapia más probióticos) en comparación con un régimen estándar único de fototerapia en la duración de la hiperbilirrubinemia, la estancia hospitalaria y la tasa de mortalidad por esta condición en la población del Hospital General de Chihuahua ‘Dr. Salvador Zubirán Anchondo’ en los meses de septiembre-diciembre del 2024.

5. PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cuál es la efectividad de la terapia combinada de fototerapia y probióticos de tipo *L. reuteri* en comparación con la fototerapia sola para reducir la duración de la fototerapia y la estancia hospitalaria en recién nacidos prematuros con hiperbilirrubinemia indirecta?

6. JUSTIFICACIÓN

La hiperbilirrubinemia neonatal grave que progresa a encefalopatía hiperbilirrubinémica o kernícterus puede tener consecuencias devastadoras para los recién nacidos. Puede causar parálisis cerebral, trastornos del lenguaje, sordera y retraso del neurodesarrollo a largo plazo. Estas consecuencias pueden tener un impacto devastador en la salud y el neurodesarrollo de los pacientes que la padecen, con una mortalidad significativa a nivel mundial, especialmente en países en desarrollo. El diagnóstico y tratamiento



oportunos son cruciales para prevenir estas complicaciones graves. Aunque estas complicaciones son raras en países desarrollados, su prevención es crucial. Los probióticos contienen especies microbianas beneficiosas que pueden ayudar a metabolizar y reducir la absorción de bilirrubina. Varios estudios previos han encontrado que el uso conjunto de fototerapia y probióticos por vía enteral puede mejorar los resultados en recién nacidos con hiperbilirrubinemia.

Según antecedentes clínicos en este contexto, se espera obtener beneficios de la terapia combinada de probióticos y fototerapia para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal tales como una mayor eficacia en el control de los niveles de bilirrubina en comparación con la fototerapia sola, acortar el tiempo de tratamiento para alcanzar niveles seguros de bilirrubina, prevenir disminuir la incidencia de complicaciones como el *kernícterus* (encefalopatía hiperbilirrubinémica), reducir la duración total de la fototerapia necesaria, disminuir la tasa de uso de métodos invasivos como la exanguinotransfusión.

Por lo tanto, la terapia combinada de fototerapia y probióticos podría ser más efectiva que la fototerapia sola para manejar la hiperbilirrubinemia neonatal de manera más rápida y segura, evitando así posibles complicaciones neurológicas a largo plazo.

7. HIPÓTESIS

El uso de la terapia combinada de fototerapia y probióticos es más efectiva que la fototerapia sola para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal, acortando el tiempo de uso de fototerapia, estancia intrahospitalaria y reduciendo las complicaciones asociadas a la enfermedad.



8. OBJETIVOS

8.1. Objetivos generales

Determinar la efectividad de la fototerapia con y sin probióticos en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia indirecta en neonatos.

8.2. Objetivos específicos

- Comparar el tiempo necesario para alcanzar niveles seguros de bilirrubina entre el grupo que recibe terapia combinada (fototerapia y probióticos de tipo *l. reuteri*) y el grupo que recibe solo fototerapia.
- Evaluar la duración de la fototerapia y la estancia hospitalaria en neonatos prematuros con hiperbilirrubinemia indirecta tratados con probióticos en combinación con fototerapia.
- Comparar la tasa de complicaciones (como kernicterus, exanguinotransfusión, etc.) entre el grupo que recibe terapia combinada y el grupo que recibe solo fototerapia.
- Determinar si la adición de probióticos de tipo *l. reuteri* al tratamiento con fototerapia reduce el tiempo de tratamiento y previene complicaciones en neonatos con hiperbilirrubinemia, de acuerdo con lo sugerido por estudios previos.

9. MATERIALES Y MÉTODOS

9.1. Tipo de estudio

Ensayo clínico aleatorizado

9.1.1. Asignación de los Pacientes

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos:



- **Grupo de Fototerapia:** Recibirán fototerapia convencional.

- **Grupo de Terapia Combinada:** Recibirán fototerapia más suplementos de probióticos de tipo *L. reuteri*.

9.2. Población de Estudio

Recién nacidos en el Hospital General de Chihuahua o trasladados de otra unidad hospitalaria que hayan sido ingresados a la UCIN o UTIN con diagnóstico de hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina no conjugada en rangos que ameriten inicio de fototerapia.

9.3. Tamaño de la Muestra y Técnica de Muestreo

Con un nivel de confianza ajustado al 95%, con una frecuencia esperada de hiperbilirrubinemia no conjugada a su ingreso o durante su estadía en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la unidad nosocomial sede estimada al 60%, se estimó un tamaño mínimo de muestra de 24 pacientes totales, con un rango de pérdida del 20%, se infiere un total de 28 pacientes totales necesarios para la realización de este estudio.

9.3.1. Tipo de Muestreo.

Probabilístico, aleatorio simple.

9.4. Técnica de Muestreo

- a) Identificar claramente la población de estudio, que fueron recién nacidos con hiperbilirrubinemia que cumplan con los criterios de inclusión.



- b) Obtener un listado completo de todos los recién nacidos elegibles durante el período de reclutamiento.
- c) Asignar un número único a cada recién nacido en la lista.
- d) Utilizar una tabla de números aleatorios o un generador de números aleatorios (app) para seleccionar a los participantes hasta alcanzar el tamaño de muestra deseado.
- e) Verificar que los recién nacidos seleccionados cumplan con los criterios de inclusión y obtener el consentimiento informado.

9.5. Criterios de Selección

9.5.1. Criterios de Inclusión.

- Recién nacidos a término o pretérmino (≥ 32 semanas de gestación) que presenten hiperbilirrubinemia a expensas de bilirrubina indirecta de inicio temprano (en las primeras 24-48 horas) o tardío (después de las 72 horas) en rangos que ameriten el inicio de fototerapia.
- Edad neonatal de 0 a 28 días de vida.
- Estar ingresados en la UCIN o UTIN del Hospital General de Chihuahua.

9.5.2. Criterios de Exclusión.

- Recién nacidos con hiperbilirrubinemia conjugada.
- Recién nacidos con enfermedades hepáticas o gastrointestinales concomitantes.
- Recién nacidos con malformaciones congénitas mayores.
- Recién nacidos con sepsis neonatal confirmada.
- Recién nacidos con incompatibilidad sanguínea materno-fetal (Rh, ABO, etc.).
- Recién nacidos con antecedente de asfixia perinatal.
- Recién nacidos con historia familiar de trastornos metabólicos.

- Recién nacidos cuyas madres hayan consumido medicamentos asociados a hiperbilirrubinemia durante el embarazo.

- Pacientes cuyo tutor legal no acepte su participación en el protocolo.

9.5.3. Criterios de Eliminación.

- Pacientes que fallezcan durante la hospitalización.

- Pacientes que tengan contraindicada la vía oral.

- Neonatos cuyo tutor legal decida retirar el consentimiento informado en cualquier momento del estudio.

9.6. Definición de variables, definición operacional de variables

9.6.1. Variable independiente

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Grupo de estudio	Uso o no de probióticos como terapia coadyuvante de la fototerapia como tratamiento de la hiperbilirrubinemia	Cualitativa	Dicotómica	1. Grupo con probióticos 2. Grupo sin Probióticos

9.6.2. Variables dependientes

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Duración de Fototerapia	Tiempo total que un neonato permanece bajo tratamiento de fototerapia	Cuantitativa	Razón discontinua	Días
Tiempo estancia intrahospitalaria	Tiempo total que un neonato permanece hospitalizado	Cuantitativa	Razón discontinua	Días
Complicaciones	Patologías concomitantes presentadas durante la estancia hospitalaria, que no estaban presentes al momento del ingreso	Cualitativa	Nominal	Complicación presentada

9.6.3 Variables de control

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	INDICADOR
Semanas de gestación	Semanas de gestación al momento del nacimiento	Cualitativa	Dicotómica	1. Prematuro < 37 SDG 2. A término ≥ 37 SDG
Vía de nacimiento	Canal por el cual un recién nacido pasa durante el proceso de parto	Cualitativa	Dicotómica	1. Abdominal 2. Vaginal.
Sexo	Características físicas y fisiológicas que diferencian a los seres humanos y otros organismos en machos y hembras.	Cualitativa	Nominal	1. Masculino 2. Femenino
Peso al nacimiento		Cualitativa	Nominal	1. Peso adecuado al nacimiento 2. Peso no adecuado al nacimiento
Días de vida extrauterina al presentar hiperbilirrubinemia	Días de vida extrauterina al momento de presentar la hiperbilirrubinemia	Cuantitativa	Razón discontinua	Días
Pinzamiento tardío del cordón umbilical	Práctica médica que implica esperar entre 30 segundos y varios minutos después del nacimiento para pinzar el cordón umbilical. Esto permite que continúe el flujo sanguíneo entre la placenta y el recién nacido.	Cualitativa	Dicotómica	1. Si 2. No



9.7. Reclutamiento

Se identificaron a los recién nacidos con hiperbilirrubinemia que cumplan con los criterios de inclusión al momento de su ingreso a la unidad neonatal. Se obtuvo el consentimiento informado de los padres o tutores legales para la participación en el estudio. Posteriormente, los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de los siguientes grupos:

- **Grupo de Fototerapia:** Recibirán fototerapia convencional.
- **Grupo de Terapia Combinada:** Recibirán fototerapia más suplementos de probióticos, se brindará *lactobacillus reuteri* en sobre vía oral de 0.3 gramos una vez al día por un mínimo de 3 días, disuelto en la fórmula o leche materna.

Se midieron los siguientes desenlaces:

- Tiempo hasta alcanzar niveles seguros de bilirrubina.
- Duración total de la fototerapia.
- Tasa de complicaciones (kernicterus, exanguinotransfusión, etc.).

9.8. Recolección de la Información

Se registraron los datos demográficos y clínicos relevantes de cada participante, incluyendo edad gestacional, peso al nacer, sexo, factores de riesgo, entre otros.

- **Medición de Niveles de Bilirrubina:** Los niveles de bilirrubina sérica total se midieron al inicio del tratamiento, cada 6-12 horas durante la fototerapia, y hasta que se alcancen niveles seguros.



- **Duración de la Fototerapia:** Se registró la duración total de la fototerapia.

- **Complicaciones:** Se documentó cualquier complicación que ocurra durante el tratamiento.

- **Grupo de Terapia Combinada:** En este grupo, se registró la dosis y duración de la suplementación con probióticos.

9.9 Plan de análisis estadístico

Se utilizó la prueba de chi-cuadrada es un enfoque estadístico adecuado para analizar la efectividad de la terapia combinada de fototerapia más probióticos en comparación con la fototerapia sola en el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal, especialmente cuando se trata de variables categóricas relacionadas con los resultados del tratamiento. Esto permite obtener conclusiones sobre la eficacia de las intervenciones de manera clara y fundamentada.

Si el valor p resultante de la prueba es menor que 0.05, se puede concluir que existe una asociación significativa entre el tipo de tratamiento y el resultado, apoyando la hipótesis de que la terapia combinada es más efectiva que la fototerapia sola.

10. CONSIDERACIONES ETICAS

Este estudio supone un riesgo adicional al paciente además de los ya asociados al ingreso hospitalario y a la fototerapia, ya que, aunque los probióticos son generalmente seguros, pueden causar efectos secundarios en algunos neonatos, como malestar gastrointestinal o infecciones en casos raros, especialmente en aquellos con sistemas inmunitarios comprometidos.



La investigación se apeg a las recomendaciones de la declaración de Helsinki para la investigación en humanos y carta de Belmont.

- En la investigación médica, es deber del médico protegerla vida, la salud, la dignidad, la integridad, el derecho a la autodeterminación, la intimidad y la confidencialidad de la información personal de las personas que participan en investigación

- La investigación médica en seres humanos debe conformarse con los principios científicos generalmente aceptados y debe apoyarse en un profundo conocimiento de la bibliografía científica, en otras fuentes de información pertinentes, así como en experimentos de laboratorio correctamente realizados y en animales, cuando sea oportuno. Se debe cuidar también del bienestar de los animales utilizados en los experimentos.

- El proyecto y el método de todo estudio en seres humanos debe describirse claramente en un protocolo de investigación. Éste debe hacer referencia siempre a las consideraciones éticas que fueran del caso y debe indicar cómo se han considerado los principios enunciados en esta Declaración. El protocolo debe incluir información sobre financiamiento, patrocinadores, afiliaciones institucionales, otros posibles conflictos de interés e incentivos para las personas del estudio y estipulaciones para tratar o compensar a las personas que han sufrido daños como consecuencia de su participación en la investigación. El protocolo debe describir los arreglos para el acceso después del ensayo a intervenciones identificadas como beneficiosas en el estudio o el acceso a otra atención o beneficios apropiados.

- La investigación médica en seres humanos debe ser llevada a cabo sólo por personas con la formación y calificaciones científicas apropiadas. La investigación en



pacientes o voluntarios sanos necesita la supervisión de un médico u otro profesional de la salud competente y calificado apropiadamente. La responsabilidad de la protección de las personas que toman parte en la investigación debe recaer siempre en un médico u otro profesional de la salud y nunca en los participantes en la investigación, aunque hayan otorgado su consentimiento.

- Todo proyecto de investigación médica en seres humanos debe ser precedido de una cuidadosa comparación de los riesgos y los costos para las personas y las comunidades que participan en la investigación, en comparación con los beneficios previsibles para ellos y para otras personas o comunidades afectadas por la enfermedad que se investiga.

- Los médicos no deben participar en estudios de investigación en seres humanos a menos de que estén seguros de que los riesgos inherentes han sido adecuadamente evaluados y de que es posible hacerles frente de manera satisfactoria. Deben suspender inmediatamente el experimento en marcha si observan que los riesgos que implican son más importantes que los beneficios esperados o si existen pruebas concluyentes de resultados positivos o beneficiosos.

- Deben tomarse toda clase de precauciones para resguardar la intimidad de la persona que participa en la investigación y la confidencialidad de su información personal y para reducir al mínimo las consecuencias de la investigación sobre su integridad física, mental y social.

- En la investigación médica en seres humanos competentes, cada individuo potencial debe recibir información adecuada acerca de los objetivos, métodos, fuentes de financiamiento, posibles conflictos de intereses, afiliaciones institucionales del investigador,



beneficios calculados, riesgos previsibles e incomodidades derivadas del experimento y todo otro aspecto pertinente de la investigación. La persona potencial debe ser informada del derecho de participar o no en la investigación y de retirar su consentimiento en cualquier momento, sin exponerse a represalias. Se debe prestar especial atención a las necesidades específicas de información de cada individuo potencial, como también a los métodos utilizados para entregar la información. Después de asegurarse de que el individuo ha comprendido la información, el médico u otra persona calificada apropiadamente, debe pedir entonces, preferiblemente por escrito, el consentimiento informado y voluntario de la persona. Si el consentimiento no se puede otorgar por escrito el proceso para lograrlo debe ser documentado y atestiguado formalmente.

- Los autores, directores y editores tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación de los resultados de su investigación. Los autores tienen el deber de tener a la disposición del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos, como los positivos, o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación (21).

11. CRONOGRAMA

ACTIVIDADES	JULIO 2024	AGO 2024	SEPT 2024	OCT 2024	NOV 2024	DIC 2024	ENERO 2025	FEB 2025
Inicio de anteproyecto	X							
1ª revisión		X						
Corrección final					X			
Entrega al comité de investigación local		X					X	
Inicio real del estudio			X					
Recolección de datos			X	X	X	X		
Captura de datos			X	X	X	X		
Análisis de datos							X	X
Resultados preliminares							X	X
Conclusiones y recomendaciones								X
Informe final								X
Presentación en eventos académicos								X



12. RECURSOS

12.1 Humanos

- Médicos adscritos del departamento de Neonatología
- Médicos residentes del departamento de Pediatría
- Médicos Internos de Pregrado rotantes en el servicio de Pediatría
- Personal de enfermería del departamento de Neonatología

12.2 Físicos

- Área de UCIN, UTIN y Crecimiento y desarrollo
- Laboratorio
- Computadora
- Hojas de máquina

12.3 Materiales

- Jeringa para toma de muestra
- Agujas hipodérmicas 21 y 22 G
- Toallitas con alcohol o algodón con alcohol
- Lámparas de fototerapia neonatal
- Probióticos L. Reuteri, vía oral caja con 15 sobre de 0.3 gramos cada uno

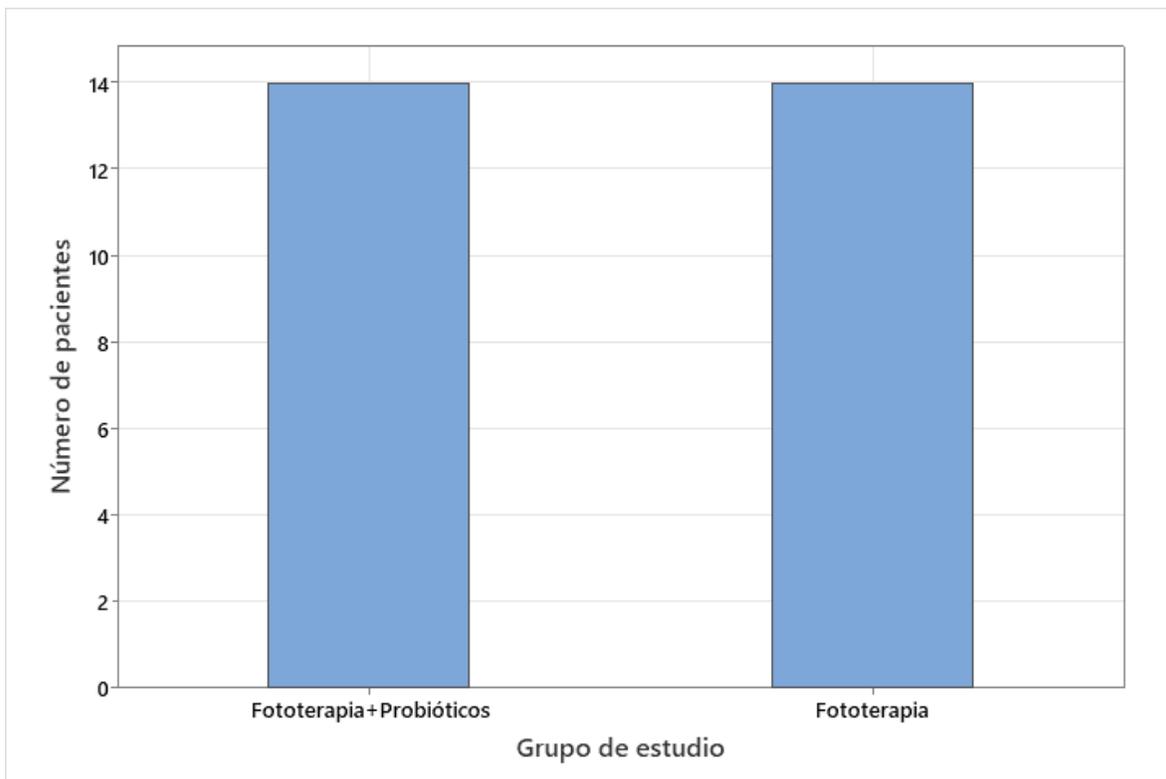
13. RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, se incluyeron un total de 28 pacientes, divididos en los dos grupos de estudio: pacientes que recibieron Fototerapia más la administración de Probióticos y pacientes que únicamente recibieron la fototerapia. Tabla 1 y Gráfica 1.

Tabla 1. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio

Grupo de estudio	Frecuencia	Porcentaje
Fototerapia + Probióticos	14	50.00%
Fototerapia	14	50.00%
Total	28	100.00%

Gráfica 1. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio

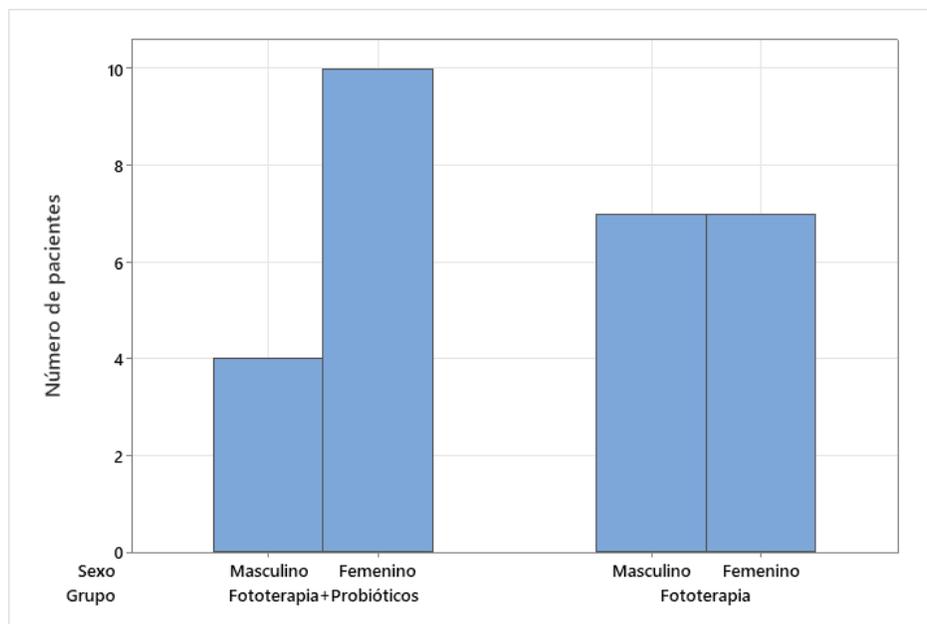


Respecto al sexo, se observó que el grupo de pacientes que recibieron fototerapia y probióticos, el 71% fueron niñas, en comparación con el grupo que únicamente recibió fototerapia, en donde el 50% fueron niñas. Sin embargo, no existió diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo de estudio y el sexo ($X^2=1.29$, $p=0.25$). Tabla 2 y Gráfica 2.

Tabla 2. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y el sexo

Sexo	Grupo de estudio			
	Fototerapia + Probióticos		Fototerapia	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Masculino	4	28.57%	7	50.00%
Femenino	10	71.43%	7	50.00%
Total	14	100.00%	14	100.00%
Prueba de hipótesis y valor p	$X^2=1.29$, $p=0.25$			

Gráfica 2. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y el sexo

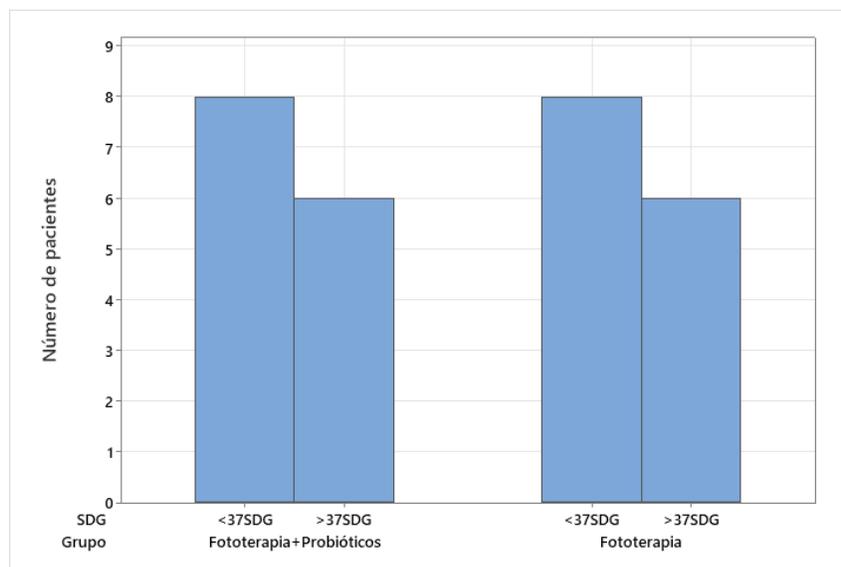


De acuerdo con las semanas de gestación, se observó que el grupo de pacientes que recibieron fototerapia y probióticos y el grupo que únicamente recibió fototerapia son equivalentes por lo que no existió diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo de estudio y la semanas de gestación ($X^2=0.00$ $p=1$). Tabla 3 y Gráfica 3.

Tabla 3. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y las semanas de gestación

Sexo	Grupo de estudio			
	Fototerapia + Probióticos		Fototerapia	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Prematuro <37 SDG	8	57.14%	8	57.14%
Término >37 SDG	6	42.86%	6	42.86%
Total	14	100.00%	14	100.00%
Prueba de hipótesis y valor p	$X^2=0.00$, $p=1$			

Gráfica 3. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y las semanas de gestación

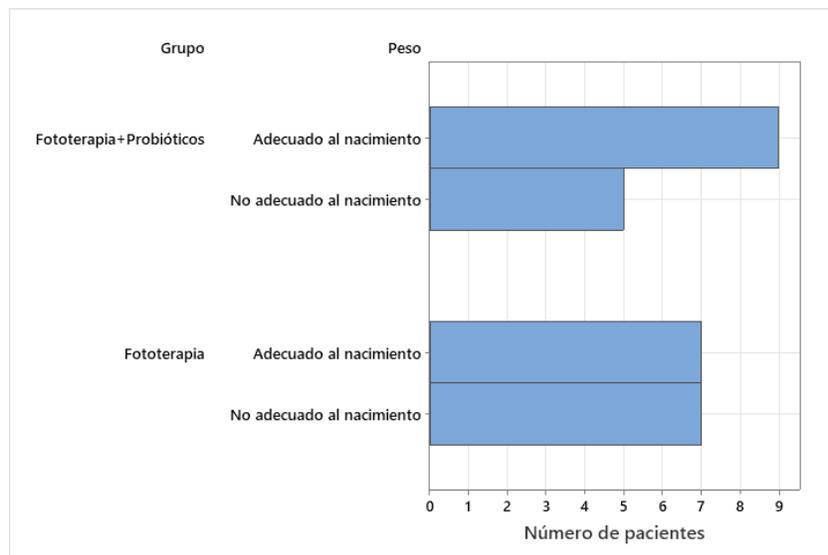


Al evaluar el peso al nacimiento, se observó que el grupo de pacientes que recibieron fototerapia y probióticos, el 64.29% tenía un peso adecuado al nacimiento, en comparación con el grupo que únicamente recibió fototerapia, en donde el 50% tenía peso adecuado al nacimiento. Sin embargo, no existió diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo de estudio y el peso al nacimiento ($X^2=0.56$, $p=0.45$). Tabla 4 y Gráfica 4.

Tabla 4. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y el peso al nacimiento

Sexo	Grupo de estudio			
	Fototerapia + Probióticos		Fototerapia	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Peso adecuado al nacimiento	9	64.29%	7	50.00%
Peso no adecuado al nacimiento	5	35.71%	7	50.00%
Total	14	100.00%	14	100.00%
Prueba de hipótesis y valor p	$X^2=0.56$, $p=0.45$			

Gráfica 4. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y el peso al nacimiento

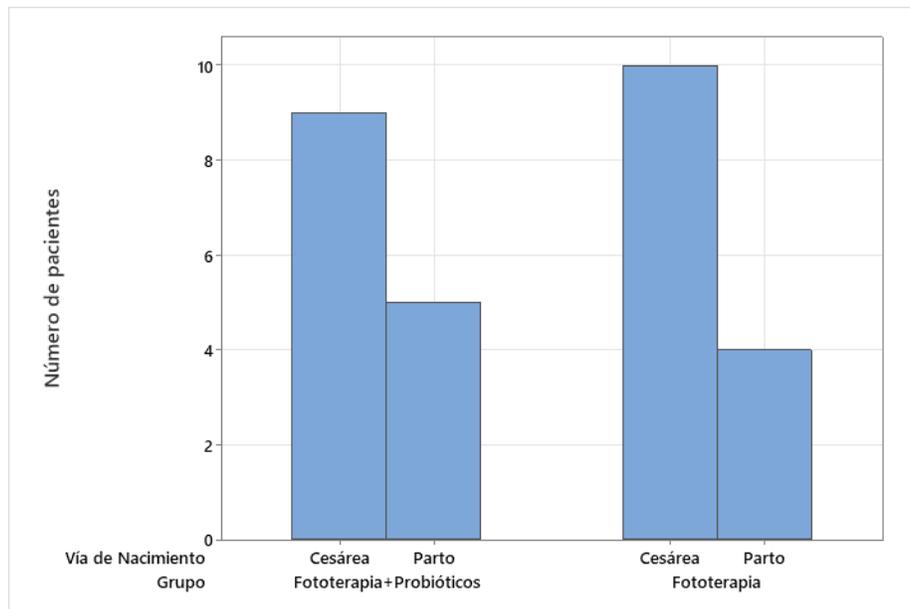


De acuerdo con la vía de nacimiento, se observó que el grupo de pacientes que recibieron fototerapia y probióticos, el 64.29% fue abdominal, en comparación con el grupo que únicamente recibió fototerapia, en donde el 71.43% fue abdominal. Sin embargo, no existió diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo de estudio y la vía de nacimiento ($X^2=0.15$, $p=0.69$). Tabla 5 y Gráfica 5.

Tabla 5. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y la vía de nacimiento

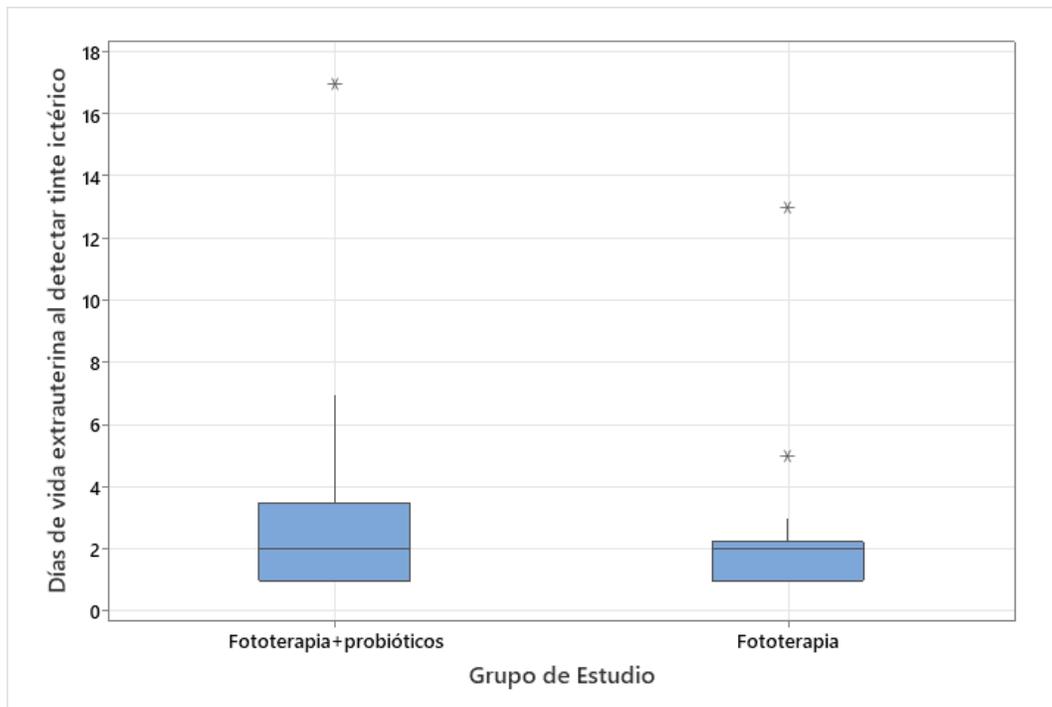
Sexo	Grupo de estudio			
	Fototerapia + Probióticos		Fototerapia	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Abdominal	9	64.29%	10	71.43%
Vaginal	5	35.71%	4	28.57%
Total	14	100.00%	14	100.00%
Prueba de hipótesis y valor p	$X^2=0.15$, $p=0.69$			

Gráfica 5. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y la vía de nacimiento



Al analizar la información obtenida respecto a los días de vida extrauterina al presentar tinte icterico los resultados indican que el grupo tratado con fototerapia más probióticos presentó un promedio de 3 ± 4 días de vida extrauterina al momento de presentar tinte icterico, mientras que el grupo que solo recibió fototerapia tuvo un promedio de 3 ± 3.3 días. A pesar de la diferencia observada en los promedios, el análisis estadístico no mostró una diferencia significativa entre los grupos ($t = 0.46$, $p = 0.6522$). Gráfica 6.

Gráfica 6. Distribución de días de vida extrauterina al momento de presentar tinte icterico por grupo de estudio

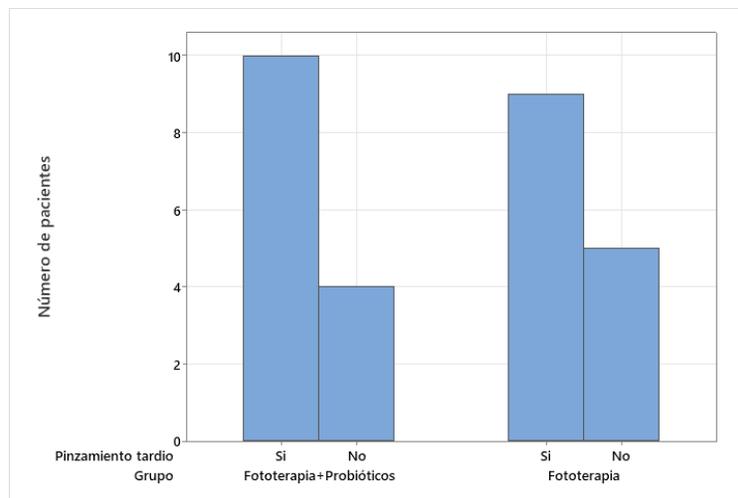


De acuerdo con el pinzamiento tardío, se observó que el grupo de pacientes que recibieron fototerapia y probióticos, el 71.43% recibieron pinzamiento tardío, en comparación con el grupo que únicamente recibió fototerapia, en donde el 64.29% recibieron pinzamiento tardío. Sin embargo, no existió diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo de estudio y el pinzamiento tardío ($X^2=0.15$, $p=0.69$). Tabla 6 y Gráfica 7.

Tabla 6. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y el pinzamiento de cordón umbilical

Sexo	Grupo de estudio			
	Fototerapia + Probióticos		Fototerapia	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Pinzamiento tardío	10	71.43%	9	64.29%
Pinzamiento temprano	4	28.57%	5	35.71%
Total	14	100.00%	14	100.00%
Prueba de hipótesis y valor p	$X^2=0.15, p=0.69$			

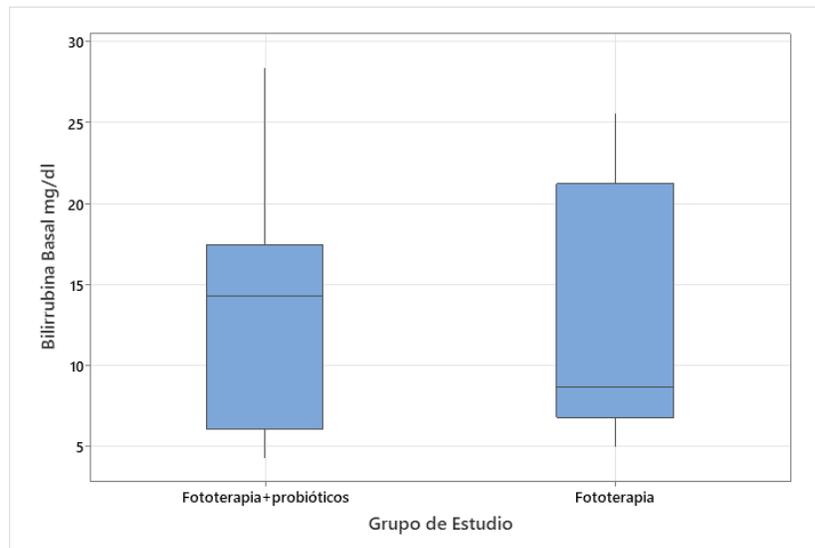
Gráfica 7. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y el pinzamiento del cordón umbilical



De acuerdo con la información obtenida respecto a la bilirrubina basal al inicio de la fototerapia los resultados indican que el grupo tratado con fototerapia más probióticos presentó un promedio de 13.4 mg/dl con una desviación estándar de 7.6 mg/dl mientras que el grupo que solo recibió fototerapia tuvo un promedio de 12.5 mg/dl con una desviación estándar de 7.4 mg/dl. A pesar de la diferencia observada en los promedios, el análisis estadístico no mostró una diferencia significativa entre los grupos ($t = 0.32, p = 0.7550$).

Gráfica 8.

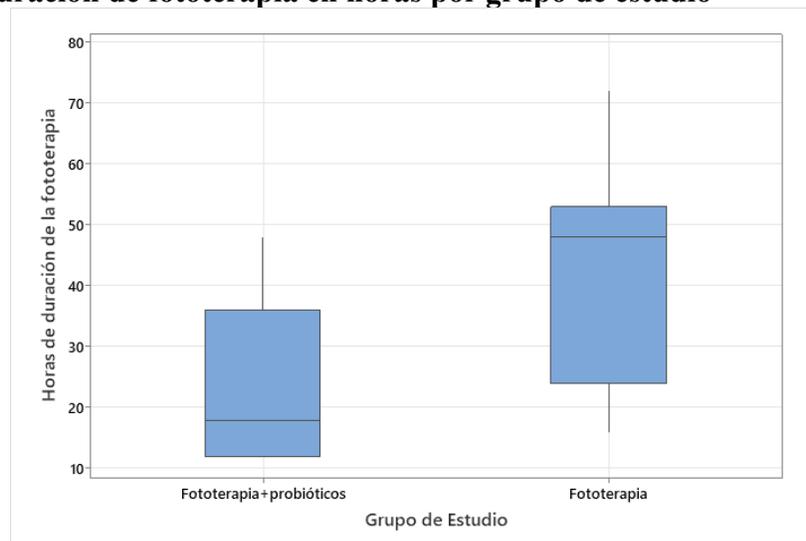
Grafica 8. Bilirrubina basal al inicio de la fototerapia por grupo de estudio



Sobre la duración de la fototerapia en horas los resultados indican que el grupo tratado con fototerapia más probióticos presentó un promedio de 23.14 horas con una desviación estándar de 13.6 horas mientras que el grupo que solo recibió fototerapia tuvo un promedio de 42.7 horas con una desviación estándar de 17.6 horas. De acuerdo con el análisis estadístico, la diferencia observada si es significativa entre los grupos ($t = -3.28$, $p = 0.003$).

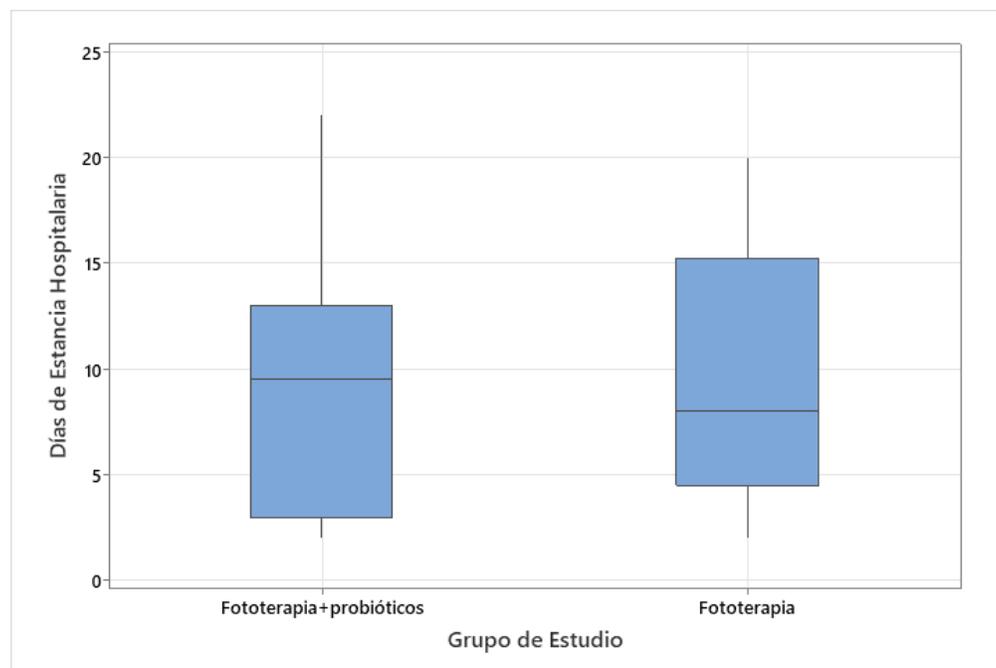
Gráfica 9.

Grafica 9. Duración de fototerapia en horas por grupo de estudio



De acuerdo con la información obtenida respecto los días de estancia intrahospitalaria los resultados indican que el grupo tratado con fototerapia más probióticos presentó un promedio de 8.78 días con una desviación estándar de 5.69 días mientras que el grupo que solo recibió fototerapia tuvo un promedio de 9.28 días con una desviación estándar de 5.97 días. A pesar de la diferencia observada en los promedios, el análisis estadístico no mostró una diferencia significativa entre los grupos ($t = -0.23$, $p = 0.8226$). Gráfica 10.

Gráfica 10. Días de estancia intrahospitalaria por grupo de estudio

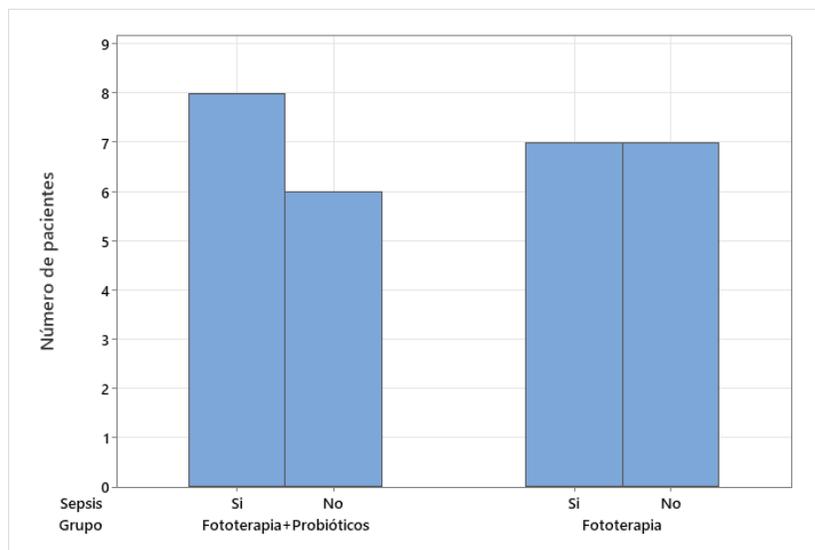


De acuerdo la sepsis como complicación presentada durante la hospitalización, se observó que el grupo de pacientes que recibieron fototerapia y probióticos, el 57.14% si presentaron sepsis durante la hospitalización, en comparación con el grupo que únicamente recibió fototerapia, en donde el 50% presentó sepsis durante la hospitalización. Sin embargo, no existió diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo de estudio y la presentación de la sepsis ($X^2=0.13$, $p=0.70$). Tabla 7 y Gráfica 11.

Tabla 7. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y la presentación de sepsis como complicación

Sexo	Grupo de estudio			
	Fototerapia + Probióticos		Fototerapia	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Si presentaron sepsis	8	57.14%	7	50.00%
No presentaron sepsis	6	42.86%	7	50.00%
Total	14	100.00%	14	100.00%
Prueba de hipótesis y valor p	$X^2=0.13, p=0.70$			

Gráfica 11. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y la presentación de sepsis como complicación



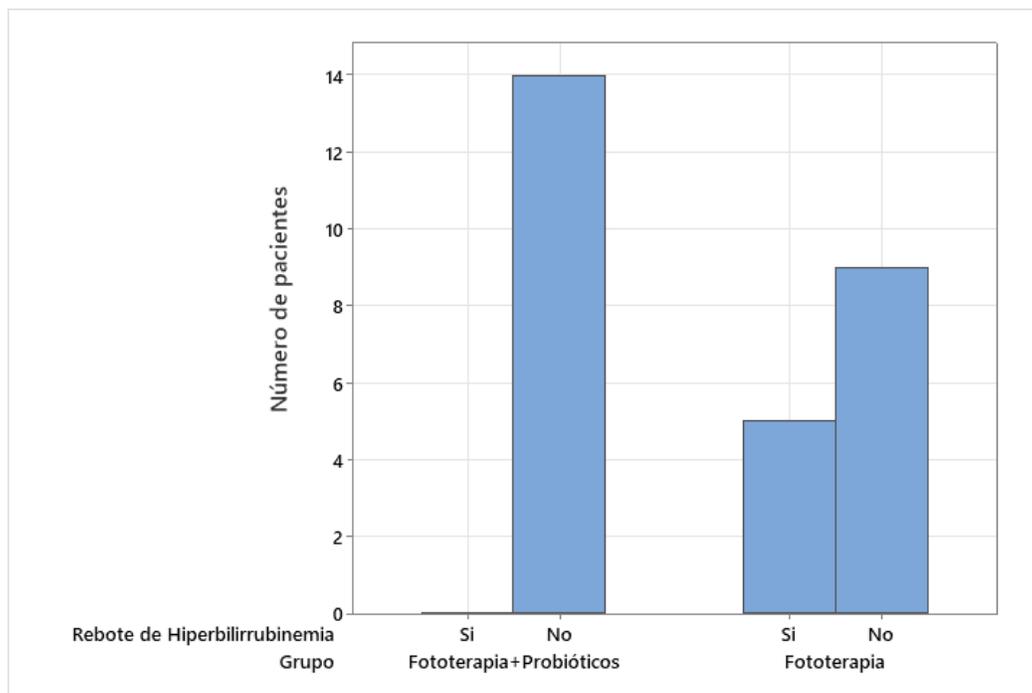
De acuerdo el rebote de bilirrubinas como complicación presentada durante la hospitalización, se observó que el grupo de pacientes que recibieron fototerapia y probióticos, el 0% presentó rebote de bilirrubinas, en comparación con el grupo que únicamente recibió

fototerapia, en donde el 35.71% presentó rebote de bilirrubinas. Esta diferencia si es estadísticamente significativa, entre el grupo de estudio y el rebote de bilirrubinas ($X^2=5.86$, $p=0.0154$). Tabla 8 y Gráfica 12.

Tabla 8. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y la presentación de rebote de bilirrubinas como complicación

Sexo	Grupo de estudio			
	Fototerapia + Probióticos		Fototerapia	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
Si presentaron rebote	0	0.00%	5	35.71%
No presentaron rebote	14	100.00%	9	64.29%
Total	14	100.00%	14	100.00%
Prueba de hipótesis y valor p	$X^2=5.86$, $p=0.0154$			

Gráfica 12. Distribución de pacientes de acuerdo con el grupo de estudio y la presentación de rebote de bilirrubinas como complicación





14. DISCUSIÓN

Los hallazgos de este estudio indican que la terapia combinada de fototerapia y probióticos reduce significativamente la duración de la fototerapia, lo que coincide con estudios recientes que han documentado los beneficios de los probióticos en la eliminación más rápida de la bilirrubina. La combinación de ambas estrategias optimiza el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal al facilitar la excreción de la bilirrubina a través de la fototerapia y reducir su reabsorción mediante la modulación del microbioma intestinal por los probióticos. Estos efectos han sido reportados en investigaciones previas, que destacan el papel de los probióticos en la disminución del tiempo de uso de terapias convencionales y en la prevención del rebote de bilirrubinas.

En este estudio, la ausencia de rebote de bilirrubina en el grupo que recibió probióticos respalda su efecto en la regulación de la circulación enterohepática. Diversos estudios han sugerido que los probióticos influyen en la absorción y metabolismo de la bilirrubina al equilibrar la microbiota intestinal, producir ácidos láctico y acético que modifican el pH intestinal y generar un ambiente menos propenso a la proliferación de bacterias patógenas que podrían interferir con el metabolismo de la bilirrubina. Además, la evidencia indica que los probióticos estimulan la motilidad intestinal, reducen el tiempo de tránsito del material intestinal y poseen propiedades antiinflamatorias que podrían disminuir el estrés oxidativo asociado con la hiperbilirrubinemia. En términos de seguridad, los resultados no mostraron un aumento en el riesgo de sepsis en el grupo que recibió probióticos, lo que contrasta con alertas iniciales sobre su uso en neonatos y refuerza la postura de la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica (ESPGHAN), que avala la seguridad de ciertas cepas probióticas en esta población. La ausencia de diferencias significativas en la



incidencia de complicaciones neonatales respalda su uso como una terapia coadyuvante segura. Sin embargo, no se observaron diferencias en la duración de la estancia hospitalaria, lo que sugiere que otros factores como protocolos institucionales y la presencia de comorbilidades podrían influir en este resultado. De manera similar, la homogeneidad entre los grupos en variables como peso al nacer, vía de parto y edad postnatal refuerza la validez de la comparación entre ambas intervenciones.

Estos hallazgos respaldan la creciente evidencia sobre los beneficios de los probióticos en el manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal y sugieren que su integración a los esquemas terapéuticos podría optimizar el tiempo de tratamiento sin comprometer la seguridad del neonato. Futuros estudios con un diseño multicéntrico y mayor tamaño muestral permitirán confirmar estos hallazgos y definir con mayor precisión el papel de los probióticos en este contexto clínico.

15. CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio evidencian que la administración de probióticos como terapia adyuvante a la fototerapia reduce en un 45.8% la duración del tratamiento, lo que no solo optimiza el uso de recursos hospitalarios, sino que también podría contribuir a disminuir la estancia hospitalaria y la carga asistencial en unidades neonatales.

Además, la eliminación del rebote de bilirrubinas sugiere un efecto estabilizador de los probióticos en el metabolismo de la bilirrubina, probablemente mediado por la modulación de la microbiota intestinal, la reducción de la circulación enterohepática de la bilirrubina y la estimulación de la motilidad intestinal. Estos mecanismos pueden tener un impacto positivo



en la prevención de la hiperbilirrubinemia prolongada y en la reducción de la necesidad de tratamientos adicionales.

En términos de seguridad, el perfil observado fue comparable al tratamiento estándar, sin un aumento en la incidencia de sepsis u otras complicaciones neonatales, lo que refuerza la evidencia de que ciertos probióticos pueden utilizarse de manera segura en recién nacidos. Esto es consistente con las recomendaciones de organismos internacionales como la ESPGHAN, que avalan el uso de cepas probióticas específicas en esta población.

Estos hallazgos respaldan la inclusión de los probióticos en protocolos de manejo de la hiperbilirrubinemia neonatal como una estrategia coadyuvante eficaz y segura. La creciente evidencia, sumada a revisiones sistemáticas recientes, posiciona esta terapia combinada como una alternativa viable frente al enfoque tradicional. Sin embargo, se requieren estudios multicéntricos con muestras más amplias y seguimientos a largo plazo para evaluar el impacto de esta intervención en desenlaces clínicos adicionales y en la salud neonatal a largo plazo.

16. REFERENCIAS

1. Ayesha Waheed, Haider Shirazi, Asma Mustafa, Waheed Y. Therapeutic Effects of Probiotics In The Reduction of Neonatal Hyperbilirubinemia. *Pak Armed Forces Med J.* 28 de febrero de 2024;74(1):113-6.
2. Amos RC, Jacob H, Leith W. Jaundice in newborn babies under 28 days: NICE guideline 2016 (CG98). *Arch Dis Child - Educ Pract Ed.* agosto de 2017;102(4):207-9.
3. Hansen TWR, Wong RJ, Stevenson DK. Molecular Physiology and Pathophysiology of Bilirubin Handling by the Blood, Liver, Intestine, and Brain in the Newborn. *Physiol Rev.* 1 de julio de 2020;100(3):1291-346.
4. Hulzebos CV, Vitek L, Coda Zabetta CD, Dvořák A, Schenk P, Van Der Hagen EAE, et al. Diagnostic methods for neonatal hyperbilirubinemia: benefits, limitations, requirements, and novel developments. *Pediatr Res.* agosto de 2021;90(2):277-83.
5. Boskabadi H, Rakhshanizadeh F, Zakerihamidi M. Evaluation of Maternal Risk Factors in Neonatal Hyperbilirubinemia. *Arch Iran Med.* 2020;23(2).
6. Nasief H, Alaifan MA, Tamur S, Khadawardi K, Bahauddin AA, Ahmed A, et al. Effectiveness of phototherapy with and without probiotics for the treatment of indirect hyperbilirubinaemia in preterm neonates: a randomised controlled trial. *Paediatr Int Child Health.* 2 de enero de 2024;44(1):24-9.
7. Rezki DA, Firmansyah I, Darussalam D, Yusuf S, Sovira N, Bakhtiar B. The effectiveness of *Lactobacillus reuteri* on serum bilirubin levels in neonatal hyperbilirubinemia with phototherapy. *Paediatr Indones.* 31 de julio de 2023;63(4):219-25.
8. Elisa GM, Eusebio AC, Arturo CRS, Guadalupe LVM, Danae LA, Isabel RGA. Eficacia y seguridad de los probióticos en el recién nacido pretérmino.
9. Guillermo Álvarez-Calatayud JPM Mar Tolín y César Sánchez. APLICACIONES CLÍNICAS DEL EMPLEO DE PROBIÓTICOS EN PEDIATRÍA. *Nutr Hosp.* 1 de mayo de 2013;(3):564-74.
10. Camacho-Cruz J, Castañeda-Gutierrez LD, Mongui-Gutierrez D, Martin-Ramirez A, Espinosa Orozco AM, Castillo Chiquiza JS, et al. Probióticos: una mirada al mecanismo de acción y aplicaciones clínicas en Pediatría. *Salud Uninorte.* 5 de diciembre de 2022;38(03):891-918.
11. González-Rodríguez RI, Jiménez-Escobar I, Gutiérrez-Castrellón P. Microbiota de la leche humana y su impacto en la salud humana. *Gac Médica México.* 28 de marzo de 2023;156(93):5582.
12. Van Den Akker CHP, Embleton ND, Lapillonne A, Mihatsch WA, Salvatore S, Canani RB, et al. Reevaluating the FDA's warning against the use of probiotics in preterm



- neonates: A societal statement by ESPGHAN and EFCNI. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* junio de 2024;78(6):1403-8.
13. Jenabi E, Eghbalian F, Sabzehei MK, Reisi R, Talesh ST. The effect of probiotics and phototherapy combined application in comparison with phototherapy alone on bilirubin reduction in term neonates: A Randomized Controlled Trial [Internet]. 2022 [citado 24 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.researchsquare.com/article/rs-1387582/v1>
 14. Afzal T, Butt N, Munir S, Zia N. Effect of Addition of Probiotics to Standard Treatment on Neonatal Jaundice. *Ann PIMS-Shaheed Zulfiqar Ali Bhutto Med Univ.* 19 de mayo de 2021;17(2):199-203.
 15. Torkaman M, Mottaghizadeh F, Khosravi MH, Najafian B, Amirsalari S, Afsharpaiman S. The Effect of Probiotics on Reducing Hospitalization Duration in Infants With Hyperbilirubinemia. *Iran J Pediatr* [Internet]. 21 de agosto de 2016 [citado 24 de julio de 2024];In Press(In Press). Disponible en: <https://brieflands.com/articles/ijp-5096.html>
 16. Demirel G, Celik IH, Erdev O, Dilmen U. Impact of probiotics on the course of indirect hyperbilirubinemia and phototherapy duration in very low birth weight infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* enero de 2013;26(2):215-8.
 17. Chandrasekhar J, Varghese TP, Gopi A, Raj M, Sudevan R, Jayakumar H. Treatment Effect of Probiotic *Bacillus Clausii* on Neonatal Jaundice in Late Preterm and Term Newborn Babies: An Experimental Study. *Pediatr Ther* [Internet]. 2017 [citado 24 de julio de 2024];07(03). Disponible en: <https://www.omicsonline.org/open-access/treatment-effect-of-probiotic-bacillus-clausii-on-neonatal-jaundice-inlate-preterm-and-term-newborn-babies-an-experimental-study-2161-0665-1000326.php?aid=91330>
 18. Tsai ML, Lin WY, Chen YT, Lin HY, Ho HH, Kuo YW, et al. Adjuvant probiotic *Bifidobacterium animalis* subsp. *lactis* CP-9 improve phototherapeutic treatment outcomes in neonatal jaundice among full-term newborns: A randomized double-blind clinical study. *Medicine (Baltimore).* 11 de noviembre de 2022;101(45):e31030.
 19. Pasha YZ, Ahmadpour-kacho M, Jazi AA. Effect of Probiotics on Serum Bilirubin Level in Term Neonates with Jaundice: A Randomized Clinical Trial. 2017.
 20. Santosa I, Shoji H, Itoh S, Shimizu T. Roles of Probiotics in Reduction of Neonatal Jaundice in Term Newborns. *Juntendo Med J.* 2022;68(2):140-6.
 21. Manzini JL. DECLARACIÓN DE HELSINKI: PRINCIPIOS ÉTICOS PARA LA INVESTIGACIÓN MÉDICA SOBRE SUJETOS HUMANOS. *Acta Bioethica* [Internet]. diciembre de 2000 [citado 7 de agosto de 2024];6(2). Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2000000200010&lng=en&nrm=iso&tlng=en

17. ANEXOS

CARTA DE APROBACIÓN POR EL COMITÉ DE BIOÉTICA HOSPITALARIO



HOSPITAL GENERAL "DR. SALVADOR ZUBIRÁN ANCHONDO"
DIRECCIÓN
COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN
CONBIOETICA-08-CEI-001-20170517

Chihuahua, Chih. 13 AGO 2024
Oficio No. CEI-AP-0008-2024

DICTAMEN

DRA. GABRIELA SALVATIERRA MENDEZ
MÉDICO RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA MÉDICA
PRESENTE.-

En atención a su presentación ante este Comité de Ética en Investigación el día Martes 13 DE AGOSTO DEL 2024, para someter a consideración su Protocolo de Investigación:

EFFECTIVIDAD DE LA TERAPIA COMBINADA DE FOTOTERAPIA Y PROBIÓTICOS EN COMPARACIÓN CON LA FOTOTERAPIA SOLA PARA EL TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA INDIRECTA EN RECIÉN NACIDOS.

Los integrantes del Comité evaluaron la calidad metodológica y los aspectos éticos de la investigación, determinando en consenso, lo siguiente:

<input checked="" type="checkbox"/>	APROBADO	Cumple con los requisitos establecidos y se determina procedente su realización, con una vigencia de 1 año a partir de la presente fecha.
<input type="checkbox"/>	PENDIENTE DE APROBACIÓN	Requiere modificaciones mayores y deberá ser evaluado por el Comité en pleno cuando se realicen dichas modificaciones, en un plazo que no exceda los 30 días naturales a partir de del día de hoy.
<input type="checkbox"/>	NO APROBADO	Protocolo rechazado por razones éticas que ameritan una reestructuración mayor y el inicio de todo el procedimiento, como un nuevo protocolo.

De ser **APROBADO** se registra en el libro *Registro de Protocolos de Investigación, Tomo IV del Hospital General "Dr. Salvador Zubirán Anchondo"* con el Folio No. 0363 el cual tendrá una vigencia de 1 (uno) año, y se le solicita entregar a este Comité el formato de *Informe de Seguimiento de Protocolos Aprobados* en los siguientes meses: **NOVIEMBRE 2024, FEBRERO 2025, MAYO 2025 y JULIO 2025**

Por último, se le informa que deberá presentar sus resultados al finalizar su investigación, y se invita a realizar la publicación, de no hacerlo en un plazo máximo de 6 (seis) meses, el Comité tendrá la facultad de realizar dicha publicación. Se anexa formato de *Evaluación de Protocolos de Investigación*, donde se detallan las observaciones y/o recomendaciones de los integrantes del Comité.

ATENTAMENTE
"SUFRAGIO EFECTIVO NO REELECCIÓN"
PRESIDENTE DEL COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

DR. CARLOS ROBERTO CERVANTES SÁNCHEZ



"2024, Año del Bicentenario de fundación del estado de Chihuahua"

Av. Cristóbal Colón No. 510, Col. Barrio El Bajo, C.P. 31000,
Chihuahua, Chih.
Teléfono (614) 429-3300 Ext. 17421, 17423
www.chihuahua.gob.mx/secretariadesalud



CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con la NOM 004-SSA3-2012 del expediente clínico, de su apartado 4.2 Cartas de consentimiento informado y 10.1, así como la NOM 012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

Chihuahua, Chih. a _____ de _____ del 20__

Yo _____ declaro libre y voluntariamente la decisión de que el menor de edad _____ participe en el estudio “Efectividad de la terapia combinada de fototerapia y probióticos en comparación con la fototerapia sola para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia indirecta en recién nacidos”, que se realizará en el Hospital General de Chihuahua, cuyos objetivos consisten demostrar la efectividad de la terapia combinada sobre la terapia simple en la hiperbilirrubinemia neonatal, al brindar de manera aleatoria probióticos de tipo *l. reuteri* por vía oral a un grupo de pacientes que recibirá fototerapia y en el otro grupo administrando solo fototerapia sola,

He sido informado sobre el diagnóstico de hiperbilirrubinemia neonatal de mi hijo/hija y soy consciente de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos del estudio. Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios: menor tiempo de uso de fototerapia, menor tiempo de estancia intrahospitalaria. Los riesgos asociados son: efectos adversos a los probióticos, interacciones medicamentosas, infecciones. Es de mi conocimiento que el menor de edad bajo mi tutoría puede retirarse de la presente investigación en el momento que yo así lo desee. También puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio. En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta Institución no se vería afectada. Se me ha informado y garantizado e informado a detalle la confidencialidad de la información personal de mi persona y será protegida para que no sea divulgada sin mi consentimiento. Esta información solo será accesible ante la solicitud de mi persona. El comité de Ética e Investigación vigilará que se cumplan las condiciones necesarias para que la información se mantenga segura y se utilizarán códigos especiales de identificación, en lugar de utilizar mi nombre y apellidos. Las bases de datos que contienen mi información estarán protegidas por contraseñas, y los registros de papel se mantienen en



un lugar cerrado y protegido por el investigador. Si mi confidencialidad es violada, lo podré reportar al Comité de Ética e Investigación de esta institución.

Nombre del participante _____

Dirección _____ Teléfono _____

Firma del Participante _____ Fecha _____

Testigo 1

Nombre _____

Dirección _____ Teléfono _____

Firma del testigo _____ Fecha _____

Testigo 2

Nombre _____

Dirección _____ Teléfono _____

Firma del testigo _____ Fecha _____



INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Hoja de recolección de datos: Efectividad de la fototerapia asociada al uso de probióticos contra fototerapia sola para el tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal

Fecha ___ / ___ / ____ Hora: ___ : ___

Datos del paciente:

Nombre: _____

Sexo: F () M () Edad gestacional: _____

Fecha de ingreso: _____

Fecha de egreso: _____

Pinzamiento tardío: _____

Peso al nacimiento: _____

Vía de nacimiento: _____

Días de vida extrauterina: _____

MEDICION DE BILIRRUBINAS				
AL DETECTAR TINTE ICTERICO	A LAS 12 HORAS	A LAS 24 HORAS	A LAS 36 HORAS	A LAS 48 HORAS

Horas totales con fototerapia: _____

Días de estancia intrahospitalaria: _____

Complicaciones presentadas durante la hospitalización _____