



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA**  
**FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**



## **TESIS**

**Relación entre Ictericia Neonatal y Fármacos Administrados  
en el Tercer Trimestre de Embarazo a Gestantes en el  
Hospital Regional de Loreto, año 2016.**

**Presentado por:**

**BACH. PATRICIA MILAGROS RAYGADA RAMIREZ**

**BACH. LORELY RENGIFO OJAICURO**

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**ASESOR**

**M.C. CHARLES OCAMPO FALCÓN**

**IQUITOS – PERÚ**

**2018**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONÍA PERUANA  
FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA**

**“Relación entre Ictericia Neonatal y Fármacos Administrados  
en el Tercer Trimestre de Embarazo a Gestantes en el  
Hospital Regional de Loreto, año 2016”**

**TESIS**

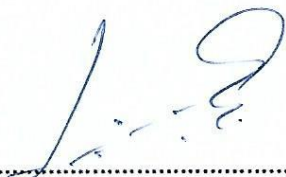
**PRESENTADO POR:**

**BACH. PATRICIA MILAGROS RAYGADA RAMIREZ  
BACH. LORELY RENGIFO OJAICURO**


**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE  
QUÍMICO FARMACÉUTICO**

**APROBADO POR EL JURADO REVISOR CONFORMADO POR:**

**PRESIDENTE:**

  
.....  
Q.F. LUIS DOMINGO NONATO RAMIREZ, Dr.

**PRIMER MIEMBRO:**

  
.....  
Q.F. WILFREDO OSWALDO GUTIERREZ ALVARADO

**SEGUNDO MIEMBRO :**

  
.....  
Q.F. HENRY VLADIMIR DELGADO WONG

**ASESOR:**

.....  
M.C. CHARLES OCAMPO FALCÓN



"Año del Diálogo y la Reconciliación Nacional"

Dirección: carretera Zungarococha – Nina Rumi, San Juan Bautista, Loreto - Perú

www.unapiquitos.edu.pe

### ACTA DE SUSTENTACIÓN

En el caserío de Nina Rumi, Distrito de San Juan Bautista, Departamento de Loreto, a los 20 días del mes de Abril del dos mil dieciocho, siendo las 11:20 horas, los Miembros del Jurado Calificador de Tesis designado según Resolución Decanal N° 125-FFB-UNAP-2017, integrados por los señores docentes que a continuación se detalla:

- Q.F. LUIS DOMINGO NONATO RAMIREZ, Dr. PRESIDENTE
- Q.F. WILFREDO OSWALDO GUTIÉRREZ ALVARADO MIEMBRO
- Q.F. HENRY VLADIMIR DELGADO WONG. MIEMBRO



Se constituyeron en las instalaciones de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, sala de docentes; para proceder a dar inicio al Acto Académico de Sustentación Pública de la Tesis Titulada "RELACIÓN ENTRE ICTERICIA NEONATAL Y FÁRMACOS ADMINISTRADOS EN EL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO A GESTANTES EN EL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO, AÑO 2016", presentado por las Bachilleres: PATRICIA MILAGROS RAYGADA RAMIREZ y LORELY RENGIFO OJAICURO, para optar el TÍTULO PROFESIONAL DE QUÍMICO FARMACÉUTICO, que otorga la UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA AMAZONIA PERUANA, de acuerdo a la Ley Universitaria N° 30220 y el Estatuto General de la UNAP vigente.

Luego de haber escuchado con atención la exposición de los sustentantes, y habiéndose formulado las preguntas respectivas, las cuales fueron respondidas:

Satisfactoriamente

Los miembros del Jurado Calificador llegaron a las siguientes conclusiones:

- 1.- La Tesis ha sido Aprobada por unanimidad
- 2.- Observaciones Ninguna



Siendo las 12:20 horas se dio por concluido el Acto Académico de Sustentación Pública de la Tesis, felicitándoles a los sustentantes por su Exposición

[Signature]  
Q.F. LUIS DOMINGO NONATO RAMIREZ, Dr.  
PRESIDENTE

[Signature]  
Q.F. WILFREDO OSWALDO GUTIÉRREZ ALVARADO  
Miembro

[Signature]  
Q.F. HENRY VLADIMIR DELGADO WONG.  
Miembro

## **Relación entre Ictericia Neonatal y Fármacos Administrados en el Tercer Trimestre de Embarazo a Gestantes en el Hospital Regional de Loreto, año 2016**

Patricia Milagros Raygada Ramirez y Lorely Rengifo Ojaicuro

### **RESUMEN**

**Introducción:** La Ictericia Neonatal se define como la coloración amarillenta de piel y mucosas, originada por concentraciones de bilirrubina sérica anormalmente altas. En la mayoría de las veces es ocasionada a expensas de bilirrubina indirecta.

**Objetivo:** Determinar la relación entre ictericia neonatal y fármacos administrados en el tercer trimestre de embarazo a gestantes en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.

**Materiales y métodos:** El tipo de estudio fue cuantitativo, transversal, retrospectivo y no experimental, no se manipularon las variables del estudio y los datos que se utilizaron para la investigación ocurrieron en un periodo de 12 meses. El tamaño de la muestra fue de 248 casos, los cuales fueron seleccionados en forma sistemática.

**Resultados:** La prevalencia de ictericia neonatal fue del 2,34%; la incidencia de ictericia fisiológica fue 69,8% y de ictericia patológica fue 30,2%; la prevalencia de ictericia neonatal según el sexo corresponde al sexo masculino con el 72,2% y el sexo femenino con el 27,8%. La mayor frecuencia de fármacos administrados durante el tercer trimestre de embarazo fue la oxitocina con el 50,8%; seguido de la ceftriaxona con el 41,5%; la mayor frecuencia de las patologías asociadas por las cuales las madres de los neonatos recibieron algún fármaco corresponden a infección del tracto urinario con el 57,7%, e inducción del trabajo de parto con el 47,2%; la mayor frecuencia de duración de fármacos administrados a las madres fue de 5 a 6 días con el 35,9%.

**Conclusiones:** Existe una asociación entre ictericia neonatal y fármacos administrados a las madres gestantes en el tercer trimestre de embarazo, donde existe 19 veces más el riesgo de presentar ictericia neonatal en aquellas madres a quienes se les administró metoclopramida, 18 veces más el riesgo cuando se administró diclofenaco, 16 veces más el riesgo cuando se administró ceftriaxona.

**PALABRAS CLAVES:** Ictericia neonatal, Bilirrubina sérica, Bilirrubina indirecta.

**Relationship between Neonatal Jaundice and Drugs Administered in the Third Trimester of Pregnancy to Pregnant Women at the Regional Hospital of Loreto, year 2016**

Patricia Milagros Raygada Ramirez y Lorely Rengifo Ojaicuro

**ABSTRACT**

**Introduction:** Neonatal jaundice is defined as the yellowing of the skin and mucous, caused by abnormally high serum bilirubin concentrations. In most cases it is caused at the expense of indirect bilirubin.

**Objective:** Determine the relationship between neonatal jaundice and drugs administered in the third trimester of pregnancy to pregnant women at the Regional Hospital of Loreto during the year 2016.

**Materials and methods:** The type of study was quantitative, cross-sectional, retrospective and non-experimental, the study variables were not manipulated and the data used for the investigation occurred in a period of 12 months. The sample size was 248 cases, which were selected systematically.

**Results:** The prevalence of neonatal jaundice was 2.34%; the incidence of physiological jaundice was 69.76% and pathological jaundice was 30.24%; the prevalence of neonatal jaundice according to sex corresponds to the male sex with 72.2% and the female sex with 27.8%. The highest frequency of drugs administered during the third trimester of pregnancy was oxytocin with 50.8%; followed by ceftriaxone with 41.5%; the higher frequency of associated pathologies for which the mothers of the neonates received some drug correspond to urinary tract infection with 57.7%, and induction of labor with 47.2%; the frequency of duration of drugs administered to the mothers were of 5 to 6 days with 35.9%.

**Conclusions:** There is an association between neonatal jaundice and drugs administered to pregnant women in the third trimester of pregnancy, where there is 19 times more risk of presenting neonatal jaundice in those mothers who were administered metoclopramide, 18 times more risk when was administered diclofenac, 16 times more risk when was administered ceftriaxone.

**KEY WORDS:** Neonatal jaundice, serum bilirubin, indirect bilirubin.

## DEDICATORIA

**A Dios**, por haber permitido que llegue hasta este punto, brindándome salud para lograr mis objetivos, por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio, además de su infinita bondad y amor.

**A mis padres Alan Raygada y Mariela Ramirez**, por ser los pilares fundamentales en todo lo que soy, por sus consejos, sus valores, por el ejemplo de perseverancia y motivación constante, pero más que nada, por el amor que me dan para hacer de mí una mejor persona.

**A mi hermano Oscar Raygada Ramirez**, por ser el ejemplo de un hermano mayor, por estar conmigo y apoyarme siempre, quien con su consejo me ha ayudado a afrontar los retos que se me han presentado a lo largo de mi vida, demostrándome que siempre podré contar con él.

**A mis familiares y amigos**, por haberme brindado su apoyo incondicional y por compartir conmigo buenos y malos momentos.

**Al Q.F. Wilfredo Gutiérrez**, por toda la colaboración brindada y conocimientos aportados en la presente investigación, haciendo de esta experiencia una de las más especiales y a todas aquellas personas que participaron directa o indirectamente en la elaboración de ésta tesis.

**Patricia Milagros Raygada Ramirez**

## DEDICATORIA

La presente tesis está dedicada a **Dios**, por guiarme y cuidarme, ya que gracias a él he logrado concluir mi carrera profesional.

A mis amados padres con todo amor y cariño **Sadith Ojaicuro y Leonardo Rengifo**, por sus consejos, comprensión, amor, sacrificios, esfuerzos, ayuda y apoyo incondicional en los momentos difíciles.

A mis queridos hermanos **Honny, Percy, Zulecy y Loily**, porque son la razón de sentirme orgullosa, gracias por confiar siempre en mí.

A mis queridos abuelitos **Leonardo Rengifo y Felícita Ríos**, que hoy viven en mi corazón, y que desde la eternidad velan cada uno de mis caminos y demás familiares por cada uno de sus buenos deseos.

Hay amores que son para siempre como el nuestro, llegaste a mi vida para mejorarlo, tu ayuda a sido fundamental, este proyecto no fue fácil, pero estuviste motivándome y apoyándome, gracias amor **Alejandro Villanueva**.

Al **Q.F. Wilfredo Gutiérrez** por la colaboración brindada en la presente investigación, y a todas aquellas personas que participaron directa o indirectamente en la elaboración de ésta tesis.

**Lorely Rengifo Ojaicuro**

## AGRADECIMIENTO

A nuestra alma mater, la **Universidad Nacional de la Amazonia Peruana** y a la **Facultad de Farmacia y Bioquímica**, por habernos formado como profesionales, de la cual orgullosamente llevaremos en alto su nombre.

Reconocimiento singular al **Mc. Charles Ocampo Falcón**, por facilitarnos las herramientas, soporte, sugerencias en el presente trabajo y por habernos dado la posibilidad de mejorarlo.

Al **Hospital Regional de Loreto** por habernos facilitado la ejecución de la tesis, al **Comité de Ética e Investigación** por las sugerencias y autorización para realizar la ejecución del presente trabajo.

A los docentes miembros del jurado; **Q.F. Luis Domingo Nonato Ramirez, Dr. Q.F. Wilfredo Oswaldo Gutiérrez Alvarado y Q.F. Henry Vladimir Delgado Wong**, agradecerles por su paciencia, por cada una de sus valiosas aportaciones y sugerencias en el desarrollo de la tesis.

A los docentes de la Facultad de Farmacia y Bioquímica por su conocimiento, experiencia y por sus consejos que nos han ayudado a afrontar los retos que se nos presenten a lo largo de nuestra vida; a los trabajadores administrativos por el apoyo brindado durante el proceso de realización de la tesis.

El presente trabajo de investigación es un esfuerzo en el cual directa o indirectamente participaron distintas personas contribuyendo en diferentes aspectos, con el único fin de concretarlo en forma satisfactoria; a todos ellos quedamos agradecidas infinitamente.

**Patricia Milagros Raygada Ramirez**

**Lorely Rengifo Ojaicuro**



## ÍNDICE DE CONTENIDO

<b>CONTENIDO.....</b>	<b>Pág.</b>
RESUMEN.....	iv
ABSTRACT.....	v
DEDICATORIA.....	vi
AGRADECIMIENTO.....	viii
ÍNDICE DE CONTENIDO.....	ix
ÍNDICE DE TABLAS.....	xiii
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	xv
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xvi
ÍNDICE DE FIGURAS.....	xvii

### CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN.....	02
1.2. OBJETIVOS.....	04
1.2.1. Objetivo general.....	04
1.2.2. Objetivos específicos.....	04

### CAPÍTULO II

2.1. ANTECEDENTES DE ESTUDIO.....	06
2.2. MARCO TEÓRICO CONCEPTUAL.....	10
2.3. Concepto de Ictericia Neonatal.....	10
2.4. Fisiopatología de Ictericia Neonatal.....	10
2.5. Presentación Clínica de la Ictericia Neonatal.....	14
2.6. Anamnesis y Exploración Física.....	15
2.7. Clasificación de la Ictericia Neonatal.....	16
2.7.1. De Acuerdo al Momento de Aparición de la Ictericia.....	16
2.7.1.1. Hiperbilirrubinemia severa temprana.....	16
2.7.1.2. Hiperbilirrubinemia severa tardía.....	16

2.7.2. De Acuerdo a la Etiología de la Ictericia.....	16
2.7.2.1. Ictericia fisiológica.....	16
2.7.2.2. Criterios para definir ictericia fisiológica.....	17
2.7.2.3. Factores de riesgo.....	18
2.7.2.4. Ictericia Patológica.....	18
2.7.2.5. Criterios para definir ictericia patológica.....	18
2.8. Causas de ictericia patológica.....	19
2.8.1. Aumento patológico de la oferta de bilirrubina.....	19
2.8.1.1. Enfermedad Hemolítica.....	19
2.8.1.2. Hematomas y hemorragias.....	19
2.8.1.3. Incremento en la reabsorción intestinal.....	19
2.8.1.4. Policitemia.....	19
2.8.2. Disminución patológica de la eliminación.....	19
2.8.2.1. Defectos enzimáticos congénitos.....	19
2.8.2.2. Ictericia acolúrica familiar transitoria.....	20
2.8.3. Dificultad o eliminación disminuida de bilirrubina.....	20
2.8.3.1. Infecciones.....	20
2.8.3.2. Obstrucción biliar.....	20
2.8.3.3. Problemas metabólicos.....	20
2.8.3.4. Anomalías cromosómicas.....	20
2.8.3.5. Drogas.....	20
2.8.4. Ictericia a la mala técnica de lactancia materna.....	20
2.8.5. Ictericia persistente.....	20
2.8.6. Hiperbilirrubinemia conjugada.....	21
2.8.7. Complicaciones de la ictericia patológica.....	22
2.8.8. Manifestaciones clínicas de la encefalopatía billirrubínica.....	22
2.8.8.1. Encefalopatía bilirrubina aguda.....	22
2.8.8.2. Encefalopatía bilirrubina crónica o kernícterus.....	22
2.8.8.3. Incidencia de kernícterus: 2014.....	22
2.8.8.4. Factores contribuyentes a la re-emergencia del kernícterus.....	23

2.9. Consideraciones para el manejo de la hiperbilirrubinemia .....	23
2.9.1. Tratamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal.....	24
2.9.1.1. Recomendación de la Academia Americana de Pediatría.....	25
2.9.2. Tratamiento específico.....	25
2.9.2.1. Luminoterapia LTP.....	26
2.9.2.2. Recomendaciones para una Luminoterapia efectiva.....	27
2.9.3. Tratamiento Farmacológico.....	28
2.9.3.1. Fenobarbital.....	28
2.9.3.2. Agar gel o carbón.....	28
2.9.3.3. Protoporfirinas.....	28
2.9.3.4. Gammaglobulina intravenosa.....	29
2.9.3.5. Ex-sanguíneo-transfusión.....	29
2.9.4. La Gestación.....	30
2.9.5. Cambios Fisiológicos de la Gestación.....	30
2.9.5.1. Absorción oral.....	30
2.9.5.2. Absorción pulmonar.....	31
2.9.5.3. Distribución.....	31
2.9.5.4. Metabolismo.....	32
2.9.5.5. Excreción.....	32
2.9.6. Riesgos potenciales del uso de fármacos en el Embarazo.....	32
2.9.7. Recomendaciones generales para el uso de fármacos durante el embarazo.....	35
2.9.7.1. Principales Patologías que se presentan durante la Gestación.....	36
2.9.8. HIPÓTESIS.....	41
2.9.9. VARIABLES.....	42
2.9.9.1. Variable Dependiente.....	42
2.9.9.2. Variables Independientes.....	42

### **CAPÍTULO III**

3.1. METODOLOGÍA.....	53
3.1.1. Tipo de Investigación.....	53
3.2. Diseño de la Investigación.....	53
3.3. Población y Muestra.....	54
3.3.1. Población.....	54
3.3.2. Muestra.....	54
3.3.3. Unidad de análisis.....	54
3.3.4. Criterios de Selección.....	54
3.4. Procedimiento para la Recolección de la Información.....	55
3.5. Técnica e Instrumentos de Recolección de Datos.....	56
3.5.1. Técnica.....	56
3.5.2. Instrumentos.....	56
3.6. Análisis e Interpretación.....	56
3.7. Protección de los Derechos Humanos.....	57
3.8. Recursos Humanos.....	57

### **CAPÍTULO IV**

4.1. RESULTADOS.....	59
4.2. DISCUSIÓN.....	77
4.3. CONCLUSIONES.....	83
4.4. RECOMENDACIONES.....	84
4.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	85
4.6. ANEXOS.....	89

## INDICE DE TABLAS

Pág.

<b>TABLA 1.</b>	Escala de Kramer Modificada.....	15
<b>TABLA 2.</b>	Diferencias principales entre la ictericia fisiológica y patológica.....	21
<b>TABLA 3.</b>	Seguridad de Fármacos en el Embarazo. Classification Food and Drugs Administration (FDA).....	34
<b>TABLA 4.</b>	Incidencia de ictericia neonatal en neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.....	59
<b>TABLA 5.</b>	Incidencia de tipos de ictericia neonatal en neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.....	60
<b>TABLA 6.</b>	Incidencia de ictericia neonatal según sexo de neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.....	61
<b>TABLA 7.</b>	Frecuencia de fármacos administrados durante el tercer trimestre de embarazo a las madres de los neonatos con ictericia neonatal en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.....	62
<b>TABLA 8.</b>	Frecuencia de patologías de las madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.....	65
<b>TABLA 9.</b>	Días de administración de fármacos a madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.....	67

<b>TABLA 10.</b> Tiempo de administración de fármacos a madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.....	69
<b>TABLA 11.</b> Asociación entre ictericia neonatal y fármacos administrados a madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.....	70
<b>TABLA 12.</b> Asociación entre ictericia neonatal y patologías de las madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.....	74
<b>TABLA 13.</b> Asociación entre ictericia neonatal y tiempo de administración de fármacos a las madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.....	76

## INDICE DE GRÁFICOS

Pág.

<b>GRÁFICO 1.</b>	Incidencia de ictericia neonatal en neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.....	59
<b>GRÁFICO 2.</b>	Incidencia de tipos de ictericia neonatal en neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 201.....	60
<b>GRÁFICO 3.</b>	Incidencia de ictericia neonatal según sexo de neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.....	61
<b>GRÁFICO 4.</b>	Frecuencia de patologías de las madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.....	66
<b>GRÁFICO 5.</b>	Días de administración de fármacos a madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.....	68
<b>GRÁFICO 6.</b>	Tiempo de administración de fármacos a madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.....	69

## INDICE DE ANEXOS

Pág.

<b>ANEXO 1.</b>	Carta de presentación de Proyecto de Investigación al Director del Hospital Regional de Loreto.....	90
<b>ANEXO 2.</b>	Ficha de Recolección de Datos.....	91
<b>ANEXO 3.</b>	Aprobación del Proyecto de Investigación por el Comité de Ética del Hospital Regional de Loreto.....	93
<b>ANEXO 4.</b>	Autorización del Proyecto de Investigación por el Comité de Ética del Hospital Regional de Loreto.....	94



## INDICE DE FIGURAS

Pág.

**FIGURA 1.** Escala de Kramer Modificada .....15

**FIGURA 2.** Fototerapia con luz azul.....27

# **CAPÍTULO I**

## 1.1. INTRODUCCIÓN

La Ictericia Neonatal se define como la coloración amarillenta de piel y mucosas, originada por concentraciones de bilirrubina sérica anormalmente altas. En la mayoría de las veces es ocasionada a expensas de bilirrubina indirecta. <sup>(1)</sup>

Según el reporte de la Organización Mundial de la Salud de marzo del 2014, cuatro millones de Recién Nacidos (RN) a término o pre término padecen de afecciones que ponen en riesgo su vida, como lesiones cerebrales relacionadas al parto, infecciones bacterianas graves e ictericia patológica, que producen trastornos para toda la vida. <sup>(2)</sup>

La solubilidad característica de la bilirrubina libre o no conjugada predominante en el RN, permite su difusión en membranas lipídicas intactas como la barrera hematoencefálica. La neurotoxicidad de la bilirrubina cuando los niveles superan los 20 mg/dL en RN cercanos a término, causa una patología neurológica crónica conocida como kernícterus. <sup>(3)</sup>

La Academia Americana de Pediatría, precisamente con la intención de reducir la incidencia de estas complicaciones, ha publicado una serie de recomendaciones para la atención de los recién nacidos mayores de 35 semanas de gestación con hiperbilirrubinemia, y señala que los menores de las 37 semanas tienen un riesgo elevado de padecerla en forma grave. <sup>(4)</sup>

Un estudio realizado por la OMS encontró que el 86% de las gestantes tomaba algún medicamento durante dicho periodo y que el promedio de fármacos consumidos era de 2,9% por gestante. Además, para aumentar la dimensión del problema, un porcentaje de ese consumo se realiza a través de automedicación sin control profesional. La incidencia de malformaciones congénitas de importancia acontece en el 2-5% de los embarazos siendo el origen genético el principal factor

causal y estando relacionadas con la toma de fármacos algo menos del 5% de las mismas. <sup>(5)</sup>

Muchos de los fármacos que son tomados por la madre durante el embarazo pueden atravesar la placenta y ser transferidos hacia el feto. Muchos factores están involucrados en la determinación de la cantidad del fármaco que es transferida y sus efectos potenciales hacia el feto, incluyendo no sólo la cantidad de fármaco que atraviesa la placenta sino también de la distribución, metabolismo y excreción del fármaco, por lo que pueden ser potencialmente dañinos para el feto desde el punto de vista de sus efectos farmacológicos, efectos colaterales o complicaciones. <sup>(6)</sup>

En el Perú la prevalencia de ictericia neonatal es de 4,2% de recién nacidos, siendo las principales causas de ictericia neonatal: la ictericia fisiológica, hipo alimentación, incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO y la frecuencia de ictericia según sexo fue masculino en 51,65% y según la edad gestacional fue a término en un 92,20%.<sup>(1)</sup>

Datos proporcionados por el Ministerio de Salud, indicaron que en el año 2016 en la región Loreto se atendieron 22,283 nacimientos <sup>(7)</sup>. La Oficina de Estadística e Informática del Hospital Regional de Loreto HRL, reportó que en el mismo año se atendieron 10,605 partos y nacimientos <sup>(8)</sup>. Así mismo, el Departamento de Neonatología del mismo Hospital Regional de Loreto indicó que el 7,73% de los neonatos que fueron atendidos en el año 2016 presentó algún tipo de complicaciones postnatales y el 2,3% presentó ictericia neonatal. <sup>(9)</sup>.

Nuestro estudio aportará datos útiles para la salud pública en nuestra realidad local y nacional, y permitirá tomar las medidas necesarias, ya que, por un lado exhortará a hacer un análisis racional sobre el uso de ciertos fármacos durante el embarazo y encaminar el tratamiento de las diversas patologías de las gestantes hacia nuevos enfoques terapéuticos y, por otro lado ayudará a disminuir la tasa de morbi-mortalidad neonatal en el Hospital Regional de Loreto y en nuestra región.

## **1.2. OBJETIVOS**

### **1.2.1. Objetivo General:**

Determinar la relación entre ictericia neonatal y fármacos administrados en el tercer trimestre de embarazo a gestantes en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.

### **1.2.2. Objetivos Específicos:**

- Determinar la incidencia de ictericia neonatal en neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.
- Determinar la incidencia del tipo de ictericia neonatal en neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.
- Determinar la incidencia de ictericia neonatal según el sexo de neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.
- Determinar la frecuencia de fármacos administrados durante el tercer trimestre de embarazo.
- Determinar la frecuencia de patologías de las madres en el tercer trimestre de embarazo.
- Determinar el tiempo de administración de fármacos a las madres en el tercer trimestre de embarazo.
- Determinar la asociación entre ictericia neonatal y fármacos administrados a las madres en el tercer trimestre de embarazo. Hospital Regional de Loreto 2016.
- Determinar la asociación entre ictericia neonatal y las patologías de las madres en el tercer trimestre de embarazo. Hospital Regional de Loreto 2016.
- Determinar la asociación entre ictericia neonatal y el tiempo de administración de fármacos a las madres en el tercer trimestre de embarazo. Hospital Regional de Loreto 2016.

# CAPÍTULO II

## 2.1. ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

**Moraes M, Bustos R. Uruguay, Montevideo. 2004:** En su estudio titulado “Ictericia grave en el recién nacido sano”. Consideraron que la alta previa a las 72 horas, la edad gestacional límite, la administración de oxitocina, entre otros, factores de riesgo para desarrollar ictericia. Debido a que se presenta luego del alta hospitalaria es una enfermedad ambulatoria, cuyos riesgos deben ser conocidos por los médicos de atención primaria.<sup>(10)</sup>

**Mazzi E, et al. Bolivia, La Paz. 2005:** En su estudio titulado “Hiperbilirrubinemia neonatal”. Determinaron los factores que predisponen la hiperbilirrubinemia neonatal por incremento en la producción de bilirrubina debido a hemólisis a: Incompatibilidad por factor Rh, ABO y grupos menores, defectos enzimáticos de los eritrocitos: deficiencia de la G6PD deficiencia de piruvato cinasa, porfiria eritropoyética, etc. Defectos estructurales de los eritrocitos: esferocitosis, eliptocitosis, etc. Administración de fármacos a la madre (oxitocina, nitrofurantoína, sulfonamidas, bupivacaína) o al niño (dosis alta de vitamina K3, penicilina).<sup>(11)</sup>

**Sahin HG, Kulusari A, et al. 2009:** En su estudio titulado “Efecto de la infusión de oxitocina y misoprostol en los niveles neonatales de bilirrubina para la inducción del trabajo de parto”. Los niveles de bilirrubina en el grupo de oxitocina fueron significativamente más altos que en el grupo de misoprostol, pero no fue de manera significativa [7,47 ± 0,63 mg / dl frente a 6,86 ± 0,65 mg / dl (p = 0.525)]. Concluyeron que: La inducción del parto con misoprostol y oxitocina parece no tener efectos nocivos sobre los niveles de bilirrubina en el neonato.<sup>(12)</sup>

**Campo A, Alonso R, et al. La Habana, Cuba. 2010:** En su estudio titulado “Hiperbilirrubinemia neonatal agravada”, el objetivo de ellos fue determinar el comportamiento de la hiperbilirrubinemia neonatal en el Hospital Docente Gineco-obstétrico de Guanabacoa en los años 2007 a 2009. Analizaron los factores de riesgo y encontraron predominio de la prematuridad (74%), el bajo peso (62%) y la plétora sanguínea (43%). En menor cuantía estuvo presente el cefalohematoma (39%), el uso de oxitocina (33%) y el síndrome de dificultad respiratoria (25%). En algunos recién nacidos encontraron dos o más factores; en otros no determinaron la causa.<sup>(13)</sup>

**Anita K, M Zaidi SST. Karachi, Pakistan. 2010:** En su estudio, estimaron la incidencia de la ictericia neonatal e hiperbilirrubinemia en una población urbana pobre comunidad en Karachi-Pakistan, donde el 70% de los nacimientos ocurren en el hogar, mediante la Escala de Kramer. Obtuvieron sangre de bilirrubina en plasma, con un estudio de cohorte obtuvieron resultados de nacimiento de 1690 niños pequeños durante el período de estudio, en 466 niños (27,6%) se observaron niveles > 20 mg / dl en 3,5/1000 nacidos vivos (IC 95% 0,4-5,5). La proporción de recién nacidos con la bilirrubina +/- 15 mg/dl fue significativamente mayor entre los que asignaron una puntuación Kramer de 5.4 en comparación con los que recibieron una puntuación de 1-3 (P-valor 0,00004). Concluyeron que: Se da una importante cifra de ictericia neonatal severa sin tratar, causando potencial daño neurológico.<sup>(14)</sup>

**Alvear D, Tenorio P. Cuenca, Ecuador. 2011:** En su estudio de tipo descriptivo retrospectivo titulado “Ictericia fisiológica en recién nacidos a término en la ciudad de Cuenca- Ecuador”. Obtuvieron como resultado que el 23.2% de su población presentó ictericia, a predominio del sexo masculino con el 57.1% y



el 42.9% en sexo femenino. La edad materna que predominó fue aquella que está en el intervalo de 20 a 25 años con 42.8% y 26 a 30 años con el mismo porcentaje (42.8%) y 14.4% en aquellas mayores de 30 años. El APGAR con puntaje de 8-9 presentó 46% y el 9-9 con 20%. En referencia a la edad gestacional, las 40 semanas tuvo 40% y las primigestas predominaron con 54% en su estudio. El tipo de parto eutócico fue mayor que las cesáreas con 60% y 40%, respectivamente. El tipo de sangre en neonatos fue O Rh (+) mayor con un valor de 71%.<sup>(15)</sup>

**Trotman H, Henny C. Yacarta, La India. 2012.** En su estudio titulado: “Factores asociados con hiperbilirrubinemia extrema en los recién nacidos en el Hospital Universitario del oeste de la India”. El (97, 57%) fueron recién nacidos a término y 103 (61%) eran hombres, recién nacidos amamantados exclusivamente (OR 2,6, IC 95% 0,01-0,6) y los recién nacidos cuyas madres recibieron oxitocina durante el parto (OR 2,7, IC 95%: 0,02 a 0,3) eran más propensos a tener hiperbilirrubinemia extrema. Concluyeron que la lactancia materna exclusiva, el uso de la oxitocina en la madre durante el trabajo de parto son factores asociados con hiperbilirrubinemia extrema.<sup>(16)</sup>

**Mera V, Román P. Manabi, Ecuador. 2012:** En su estudio titulado “Manejo del recién nacido con ictericia patológica y su relación con la estancia hospitalaria”. Concluyeron que: El tiempo de aparición de la ictericia fue en el 69% de los recién nacidos en un tiempo de aparición intermedia que corresponde de 24 horas a 10 días; el 25% tardía es decir, posterior a los 10 días y el 6% en un tiempo de aparición temprana antes de las 24 horas. De los cuales el tratamiento fue al 100% en los neonatos que recibieron fototerapia como único tratamiento.<sup>(17)</sup>

**Rodríguez C, Rojas S, et al. Carabobo, Venezuela. 2012:** Realizaron un estudio de tipo prospectivo titulado “Prevalencia de Ictericia Neonatal patológica en el servicio de neonatología en un Hospital en el estado de Carabobo – Venezuela”. Concluyeron que: La prevalencia fue de 9.17%; el 43.3% fueron en varones, el 66.7% fueron adecuados para la edad gestacional, el 80% fueron a término y el 50% presentó incompatibilidad ABO. <sup>(18)</sup>

**Hernández Ch, Schmidt C, et al. Medellín, Colombia. 2013:** Determinaron 5 casos de kernícterus en un periodo determinado. Concluyeron que: La ictericia neonatal que desarrollan kernícterus, es una enfermedad devastadora que aún está presente en la realidad nacional y es una causa de parálisis cerebral prevenible, por lo cual se necesita educar a los padres, población y equipo de salud para la detección precoz y tratamiento oportuno de la hiperbilirrubinemia neonatal. <sup>(19)</sup>

**Castro D, Dávalos C, Córdova F. Cuenca, Ecuador. 2014:** En su estudio de tipo descriptivo, retrospectivo titulado “Hiperbilirrubinemia neonatal en la ciudad de Cuenca- Ecuador”. Concluyeron que: Hubo una alta asociación al género masculino (53.1%), la edad materna 20-30 años (54.6%), multigesta (57.7%), cesárea (52.3%) y alimentación por leche materna (90.8%). <sup>(20)</sup>

**Donovan J. Buenos Aires, Argentina. 2015:** En su estudio titulado: “Fármacos utilizados en la gestación como factores de riesgo asociados a ictericia neonatal”, realizado en Buenos Aires, Argentina. Encontró que, todos los fármacos prescritos según los protocolos del Ministerio de Salud de Argentina, son factores de riesgo importantes en el desarrollo de ictericia neonatal. (OR: 1,8; IC: 95%: 0,01-0,6). <sup>(21)</sup>

## **2.2. MARCO TEÓRICO-CONCEPTUAL**

### **2.3. CONCEPTO DE ICTERICIA NEONATAL.** <sup>(22)</sup>

La ictericia es un concepto clínico que se aplica a la coloración amarillenta de piel, mucosas, esclerótica de los ojos, líquido cefalorraquídeo, lágrimas y saliva, ocasionada por el depósito de bilirrubina en neonatos hasta los 28 días de vida.

La hiperbilirrubinemia es un concepto bioquímico que indica una cifra de bilirrubina plasmática superior a 5 mg/dL. Puede detectarse presionando la piel mediante la digito-presión, lo que pone de manifiesto el color subyacente de la piel y el tejido celular subcutáneo. La hiperbilirrubinemia neonatal refleja un desequilibrio temporal entre la producción y la eliminación de bilirrubina.

La ictericia en la mayoría de los casos es benigna, pero por su potencial neurotoxicidad, debe ser monitorizada muy de cerca para identificar neonatos que pueden desarrollar Hiperbilirrubinemia severa y alteraciones neurológicas inducidas por la bilirrubina.

### **2.4. FISIOPATOLOGÍA DE ICTERICIA NEONATAL**

1. Al acercarse a sus 120 días de vida media en el adulto y 60 a 90 días en el neonato, el sistema metabólico del glóbulo rojo se vuelve progresivamente menos activo, esto incluye la disminución progresiva de la síntesis de la proteína espectrina hasta que finalmente la síntesis se detiene por completo. La espectrina es una proteína fibrilar presente en la cara interna de la membrana del glóbulo rojo. La espectrina proporciona al glóbulo rojo su gran capacidad de flexibilidad, lo cual le permite atravesar los capilares de menos calibre (3  $\mu\text{m}$  de diámetro) como los capilares pulmonares y los capilares de los órganos retículo-endoteliales (hígado, bazo y médula ósea roja). La ausencia de espectrina origina

que la membrana del glóbulo rojo pierda su flexibilidad y se fracture al pasar, por los capilares de la pulpa roja del parénquima del bazo. <sup>(23)</sup>

2. A continuación, se realiza la hemocatéresis, que consiste en la fagocitosis de los eritrocitos alterados (envejecidos o lesionados) por los macrófagos de los capilares de la pulpa roja del bazo. Como consecuencia de la hemocatéresis se libera la hemoglobina. <sup>(24)</sup>
3. El 80% de la bilirrubina deriva de la hemoglobina liberada a partir de la hemocatéresis esplénica y la hemoglobina generada de la fagocitosis de las células eritroides que no lograron alcanzar la maduración en la médula ósea roja. El 20% de la bilirrubina tiene su origen en otras hemoproteínas que también contienen grupo Hem. Estas hemoproteínas son sintetizadas principalmente por los hepatocitos y también por otros tejidos de la economía como la citocromo c peroxidasa, catalasa y la mioglobina que es sintetizada por las células musculares. <sup>(24)</sup>
4. El grupo Hem por la acción de la enzima hemo-oxigenasa se transforma en biliverdina, produciéndose además monóxido de carbono que se elimina por los pulmones y hierro libre que puede ser reutilizado para la síntesis de nuevas moléculas de hemoglobina. <sup>(24)</sup>
5. La biliverdina se convierte en bilirrubina por acción posterior de la biliverdina reductasa. Esta bilirrubina se denomina indirecta o no conjugada y es un anión hidrofóbico, ya que es liposoluble y tóxico en su estado libre para tejidos como el encéfalo. Un gramo de hemoglobina produce 35 mg de bilirrubina y aproximadamente se forman 8-10 mg de bilirrubina al día por cada kilogramo de peso corporal. <sup>(11)</sup>

6. La albúmina capta dos moléculas de bilirrubina indirecta. La primera se une fuertemente a la albúmina, pero la segunda tiene una unión lábil y puede liberarse fácilmente en presencia de factores clínicos (deshidratación, hipoxemia, acidosis), agentes terapéuticos (ácidos grasos procedentes de alimentación parenteral) y algunas drogas (estreptomina, ceftriaxona, cloranfenicol, alcohol benzílico, sulfisoxazol, ibuprofeno), que compiten con esta unión y liberan bilirrubina en forma libre a la circulación. Un gramo de albúmina puede unir hasta 8,2 mg de bilirrubina. La bilirrubina indirecta libre penetra fácilmente al tejido nervioso y puede causar encefalopatía bilirrubínica. <sup>(11)</sup>

7. Al llegar al hígado, la bilirrubina se desprende de la albúmina y es captada por receptores específicos de la membrana del hepatocito. Estos receptores son 2 proteínas o ligandinas: la glutatión S-transferasa B o ligandina Y, y la proteína Z. Durante los primeros 3 a 5 días de vida, el número de ligandinas es bajo. Las ligandinas transportan a la bilirrubina indirecta hasta los microsomas (fracciones del retículo endoplasmático liso) del citoplasma del hepatocito, donde se lleva a cabo la conjugación. <sup>(25, 26)</sup>

**Síndrome de Gilbert.** Déficit leve de la glucuronil-transferasa con herencia autosómica recesiva. Provoca una ictericia leve, intermitente con cifras < 6 mg/dl en relación con situaciones de ayuno, infecciones intercurrentes, estrés, etc. No precisa tratamiento. <sup>(25)</sup>

8. La conjugación o glucoronización de la bilirrubina indirecta se lleva a cabo tras su acoplamiento con dos moléculas de ácido glucorónico, esta reacción es catalizada por la enzima uridil-difosfato de glucoronil transferasa-UDPGT, la cual debe ser funcionalmente activa. El producto final es la bilirrubina directa o glucoronato de bilirrubina o bilirrubina conjugada (80% diglucoronido de bilirrubina y 20% monoglucoronido de bilirrubina). La bilirrubina directa o conjugada es un compuesto hidrosoluble (molécula de gran tamaño = > 1000 D) y no tóxico. <sup>(25, 26)</sup>

**Síndrome de Crigler Näjjar.** Se debe a la ausencia de la glucoronil-transferasa con herencia autosómica dominante. Provoca una ictericia precoz, intensa con niveles de bilirrubina indirecta > 25 mg/dl, con el consiguiente riesgo de kernícterus si no se realiza un tratamiento precoz y agresivo. No responde a fenobarbital. La conjugación también depende del aporte de glucosa o de las reservas de glucógeno. <sup>(25)</sup>

9. A continuación, la bilirrubina directa o conjugada es excretada activamente hacia el interior de los canalículos biliares, este proceso es mediado por el transportador MPR-2 presente en la membrana del hepatocito. <sup>(25, 26)</sup>

**Síndrome de Dubin Johnson.** Cuadro autosómico recesivo por defecto del transportador de 1ª bilirrubina conjugada. Las cifras de bilirrubina no suelen exceder de los 2-5 mg/dl con el resto de las pruebas hepáticas normales. No precisa tratamiento. <sup>(25)</sup>

10. Desde los canalículos biliares, la bilis y la bilirrubina (99% bilirrubina directa y 1% bilirrubina indirecta) contenida en ella, es transportada hasta el conducto hepático y desde ahí pasa a la vesícula biliar y/o el conducto colédoco y finalmente, es excretado en el duodeno. <sup>(25,26)</sup>

11. A continuación, en el duodeno las enzimas sintetizadas por las bacterias de la micro flora del íleon y del colon transforman a la bilirrubina indirecta contenida en la bilis en urobilinógeno y estercobilina, los cuales participan en la formación de las heces. Pero, simultáneamente los enterocitos del duodeno sintetizan la enzima beta-glucoronidasa. La enzima  $\beta$ -glucoronidasa desconjuga o separa a la bilirrubina directa de las 2 moléculas de ácido glucorónico. De esta manera la bilirrubina directa se convierte nuevamente en bilirrubina indirecta, la cual, al ser altamente liposoluble es reabsorbida por los enterocitos del duodeno regresando de nuevo hacia la sangre de la circulación porta-hepática. Este proceso se conoce como recirculación entero-hepática. <sup>(25, 26)</sup>

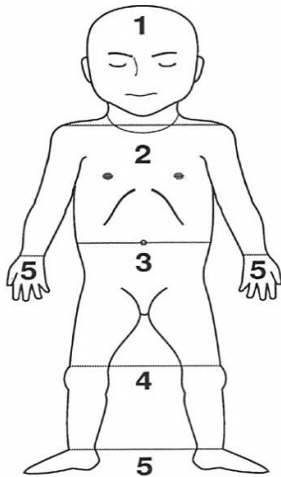
**El aporte insuficiente de leche materna y el tiempo prolongado para el aporte de leche al neonato,** reduce el peristaltismo del intestino, generando un mayor tiempo de permanencia de la leche materna en el intestino, esto genera a su vez, un mayor tiempo de excreción de bilis en el duodeno (para la digestión de las grasas contenidas en la leche), y con la bilis excretada se oferta una mayor cantidad de bilirrubina directa (contenida en la bilis) al duodeno, lo cual genera una mayor secreción y un mayor tiempo de actividad de la enzima  $\beta$ -glucoronidasa sintetizada por los enterocitos, aumentando el proceso de desconjugación de la bilirrubina directa de las 2 moléculas de ácido glucorónico por parte de la enzima  $\beta$ -glucoronidasa; además la escasa flora bacteriana del neonato limita la conversión de la bilirrubina directa en urobilinógeno y estercobilina, aumentando así, la oferta de bilirrubina directa para el proceso de desconjugación por la enzima  $\beta$ -glucoronidasa, de esta manera aumenta la fracción de bilirrubina indirecta, la cual, al ser altamente liposoluble es reabsorbida por los enterocitos del duodeno, regresando nuevamente hacia la sangre de la circulación porta-hepática, generándose como consecuencia, ictericia por hiperbilirrubinemia indirecta. <sup>(25)</sup>

## **2.5. PRESENTACIÓN CLÍNICA DE LA ICTERICIA NEONATAL <sup>(11)</sup>**

La bilirrubina es visible con niveles séricos superiores a 4 ó 5 mg/dL. Es necesario evaluar la ictericia neonatal con el niño completamente desnudo y en un ambiente bien iluminado, es difícil reconocerla en neonatos de piel oscura, por lo que se recomienda presionar la superficie cutánea.

La ictericia neonatal progresa en sentido céfalo-caudal y se puede estimar en forma aproximada y práctica, los niveles séricos de bilirrubina según las zonas corporales comprometidas siguiendo la escala de Kramer.

**Tabla 1 y Figura 1. Escala de Kramer Modificada.** <sup>(13)</sup>



Zonas	Región con Ictericia	Bilirrubina mg/dL
Zona 1	Cabeza y cuello	< 5
Zona 2	Tórax y espalda hasta el ombligo	5 a 12
Zona 3	Desde el ombligo hasta las rodillas	8 a 16
Zona 4	Desde las rodillas hasta los tobillos	10 a 18
Zona 5	Hasta palmas de las manos y plantas de los pies	> 15

## 2.6. ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA. <sup>(27)</sup>

Ante un caso de ictericia, se debe realizar una historia clínica adecuada y exploración física completa, pero la inspección ocular no es un indicador fiable de los niveles de bilirrubina.

**Anamnesis:** conjunto de datos que se recogen en la historia clínica de un paciente, edad materna, existencia de diabetes gestacional, medicaciones maternas (oxitocina), raza, edad gestacional, momento de aparición, antecedente de ictericia neonatal en hermanos, antecedentes neonatales (policitemia, riesgo infeccioso), tipo de alimentación, pérdida de peso. Antecedentes de hematomas (cefalohematomas o caput hemorrágico) o fracturas (callo de fractura en clavícula). Eliminación de meconio. Presencia de coluria/acolia.



**Exploración física:** coloración de piel y mucosas. Estado general, reactividad a estímulos y despistaje de signos de infección. Extravasación de sangre o callos de fractura. Existencia de masas abdominales o hepato-esplenomegalia, onfalitis.

## **2.7. CLASIFICACIÓN DE LA ICTERICIA NEONATAL:** <sup>(11)</sup>

### **2.7.1. DE ACUERDO AL MOMENTO DE APARICIÓN DE LA ICTERICIA**

**2.7.1.1. Hiperbilirrubinemia severa temprana,** generalmente asociada a una producción incrementada por problemas hemolíticos y presente antes de las 72 horas de vida. Los niveles séricos de bilirrubina se encuentran por encima del percentil 75 en el nomograma horario y representan un alto riesgo para el recién nacido.

**2.7.1.2. Hiperbilirrubinemia severa tardía,** generalmente asociada a una eliminación disminuida, que puede o no asociarse a incremento de su producción y presente luego de las 72 horas de vida. Generalmente se debe a problemas de lactancia o leche materna, estreñimiento, mayor circulación entero hepática, etc.

### **2.7.2. DE ACUERDO A LA ETIOLOGÍA DE LA ICTERICIA:**

**2.7.2.1. ICTERICIA FISIOLÓGICA.** Aparece después de las 24 horas de vida y se resuelve antes de los diez días; <sup>(28)</sup> es un proceso que ocurre en el 50 a 60% de los neonatos a término, que se origina como resultado de un desbalance entre la producción y la eliminación de la bilirrubina y se caracteriza por tener 2 fases: <sup>(29)</sup>

- a) Fase precoz** que ocurre en los primeros 5 a 7 días de vida y se caracteriza por aumento de la bilirrubina hasta 5 mg/dL y, clínicamente la aparición de ictericia entre el tercer y quinto día y, declinación de ambos a partir de la segunda semana de vida. <sup>(29)</sup>

**b) Fase tardía** en la cual, la ictericia persiste durante dos semanas en el neonato pre-término y durante tres semanas en el neonato a término. La bilirrubinemia es inferior a 13 mg/dL si recibe lactancia artificial o menor a 15 mg/dL si recibe lactancia materna, y de predominio indirecto. <sup>(29)</sup>

#### **2.7.2.2. CRITERIOS PARA DEFINIR ICTERICIA FISIOLÓGICA:** <sup>(27)</sup>

Se define como hiperbilirrubinemia fisiológica, cuando se comprueban los siguientes parámetros:

1. Aparición después de las 24 horas de vida.
2. Aumento de las cifras de bilirrubina por debajo de 0,5 mg/dl/hora o 5 mg/dl/día.
3. Duración inferior a una semana (dos semanas en el prematuro).
4. Cifras de bilirrubina directa menores a 1 mg/dl o inferiores al 20% de la bilirrubina total.
5. Ausencia de signos de enfermedad subyacente (vómitos, problemas de alimentación, pérdida de peso excesiva, taquipnea, signos de infección, etc.).

### **2.7.2.3. FACTORES DE RIESGO:** <sup>(30)</sup>

1. Alimentación a pecho.
2. Pérdida de peso mayor a 5% por día
3. Sexo masculino.
4. Edad gestacional < 35 semanas.
5. Diabetes materna.
6. Céfalohematoma.
7. Raza oriental.

**2.7.2.4. ICTERICIA PATOLÓGICA.** Se produce en las primeras 24 horas de vida, en presencia de un incremento superior a los 0,5 mg/dl/hora o los 5 mg/dl/día; o bien, en caso de que supere los 15 mg/dl o 10 mg/dl en neonatos a término y pretérmino respectivamente. <sup>(31)</sup>

### **2.7.2.5. CRITERIOS PARA DEFINIR ICTERICIA PATOLÓGICA:** <sup>(11)</sup>

Se define como hiperbilirrubinemia patológica, cuando se comprueban los siguientes parámetros:

1. Ictericia se presenta en las primeras 24 horas de vida.
2. Ictericia se presenta por más de 7 días en el neonato a término o más de 14 días en el prematuro.
3. Incremento de la bilirrubina sérica más de 5 mg/dl/día.
4. Bilirrubina directa mayor a 2 mg/dl o más del 20% de la bilirrubina sérica total (excepto si recibe lactancia materna, en cuyo caso puede durar tres semanas o más) o más de dos semanas en el pretérmino.
5. Bilirrubina total mayor de 15mg/dl en el neonato a término.

## **2.8. CAUSAS DE ICTERICIA PATOLÓGICA:** <sup>(30)</sup>

### **2.8.1. AUMENTO PATOLOGICO DE LA OFERTA DE BILIRRUBINA**

**2.8.1.1. Enfermedad Hemolítica:** la gran mayoría causadas por incompatibilidad sanguínea materno-fetal (ABO o Rh). Otras causas son: Anomalías en la morfología del eritrocito: esferocitosis familiar, déficit enzima glucosa-6-fosfatodeshidrogenasa (G-6-PD) los cuales disminuyen la vida media de los eritrocitos.

**2.8.1.2. Hematomas y Hemorragias:** un ejemplo de estos son los Céfalohematomas, cuya reabsorción aumenta la oferta de bilirrubina.

**2.8.1.3. Incremento en la Reabsorción Intestinal:** en condiciones patológicas, la mayor actividad del circuito entero hepático produce un aumento de la oferta de bilirrubina al hígado, como sucede en el retraso en la alimentación gástrica en RN enfermos o la presencia de obstrucción intestinal total y parcial.

**2.8.1.4. Policitemia:** por mayor volumen globular, esto ocasiona una destrucción y producción aumentada de bilirrubina que llevaría a una hiperbilirrubinemia, generalmente entre el 3er y 4to día.

### **2.8.2. DISMINUCION PATOLÓGICA DE LA ELIMINACIÓN**

**2.8.2.1. Defectos Enzimáticos Congénitos:** déficit de la enzima glucoronil-transferasa o Síndrome de Crigler-Nájjar:

- Tipo I: déficit total.
- Tipo II: déficit parcial, pronóstico menos severo que responde al tratamiento con Fenobarbital.

**2.8.2.2. Ictericia Acolúrica Familiar Transitoria:** (Síndrome de Lucey-Driscoll). Se presentan en RN cuyas madres son portadoras de un factor inhibitorio en el suero que impide la conjugación. Su pronóstico es bueno.

### **2.8.3. DIFICULTAD O ELIMINACIÓN DISMINUIDA DE BILIRRUBINA**

**2.8.3.1. Infecciones:** Sepsis, infección de vía urinaria, infecciones peri natales, etc.

**2.8.3.2. Obstrucción biliar:** Hepatitis neonatal, atresia biliar, quiste del colédoco, etc.

**2.8.3.3. Problemas metabólicos:** Enfermedad fibroquística, galactosemia, hipotiroidismo, etc.

**2.8.3.4. Anomalías cromosómicas:** Síndrome de Turner, síndrome de Down.

**2.8.3.5. Drogas:** Acetaminofén, alcohol, rifampicina, eritromicina, corticosteroides, etc.

**2.8.4. ICTERICIA SECUNDARIA A MALA TÉCNICA DE LACTANCIA MATERNA.** Es la más frecuente y temprana por mala técnica de lactancia, de privación calórica, frecuencia y volumen de alimentación disminuida, ayuno prolongado, que resultan en estreñimiento y deshidratación. Además de escasa flora intestinal y mayor actividad de  $\beta$ -glucuronidasa que incrementan la circulación entero hepática. Se debe implementar habitación compartida, lactancia frecuente y a demanda, evitando la ingesta de otros líquidos para disminuir su presentación. <sup>(11)</sup>

**2.8.5. ICTERICIA PERSISTENTE.** Es aquella hiperbilirrubinemia que persiste por más de dos semanas. La elevación de la bilirrubina indirecta generalmente sugiere hemolisis, galactosemia, ictericia secundaria por la leche materna, hipotiroidismo, obstrucción intestinal, como causas más frecuentes. <sup>(11)</sup>

**2.8.6. HIPERBILIRRUBINEMIA CONJUGADA.** La hiperbilirrubinemia directa  $\geq 2$  mg/dl o mayor al 20% de la bilirrubina sérica total, en cualquier momento de la vida, se considera patológica y necesita una evaluación completa. Las características clínicas sobresalientes son la ictericia, hipo/acolia y coluria. Generalmente se necesita recurrir a múltiples exámenes complementarios para su confirmación o exclusión. El tratamiento depende de la causa y será sencillo en ciertos casos y complicado en otros, recurriéndose incluso a la cirugía y trasplante de hígado. <sup>(11)</sup>

**Tabla 2. Diferencias principales entre la ictericia fisiológica y patológica**

Modificado de Donovan et al. 2012. <sup>(21)</sup>

<b>Parámetros</b>	<b>Ictericia fisiológica</b>	<b>Ictericia patológica</b>
<b>Aparición</b>	Después de 24 horas	Primer día de vida o después de una semana
<b>Intensidad</b>	Leve-moderada	Elevada
<b>Cifras de bilirrubina total (BT) (mg/dl)</b>	BT $\leq 13$ si lactancia artificial BT $\leq 15$ si pretérmino y lactancia artificial BT $\leq 17$ si lactancia materna	BT $> 13$ si lactancia artificial BT $> 15$ si pretérmino y lactancia artificial BT $> 17$ si lactancia materna
<b>Predominio</b>	Indirecta	Directa
<b>Velocidad de incremento</b>	$< 0,5$ mg/dl/hora	$> 0,5$ mg/dl/hora
<b>Desaparición</b>	Hacia 8º día (14º día si es prematuro)	Más de una semana o aumenta
<b>Otros síntomas</b>	Raro	Frecuente
<b>Patologías asociadas</b>	No	Frecuente

**2.8.7. COMPLICACIONES DE LA ICTERICIA PATOLÓGICA.** La encefalopatía bilirrubínica o toxicidad aguda y el *kernícterus* o toxicidad crónica se usan actualmente en forma intercambiable y se deben a la deposición de bilirrubina no conjugada en el cerebro. Cuando la cantidad de bilirrubina libre no conjugada sobrepasa la capacidad de unión de la albúmina, cruza la barrera hemato-encefálica y cuando ésta está dañada, complejos de bilirrubina unida a la albúmina también pasan libremente al cerebro. <sup>(11)</sup>

#### **2.8.8. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ENCEFALOPATÍA BILIRRUBÍNICA <sup>(11)</sup>**

##### **2.8.8.1. Encefalopatía bilirrubínica aguda:**

*Fase temprana:* Letargia, hipotonía, succión débil.

*Fase intermedia:* Irritabilidad, ligero estupor, hipertonía.

*Fase tardía:* Opistótonos, retrocolis, llanto débil, no succión, apnea, fiebre, coma, convulsiones, muerte.

##### **2.8.8.2. Encefalopatía crónica o Kernícterus:**

Parálisis atetoide cerebral, pérdida de audición, displasia del esmalte dentario, parálisis de la mirada, grado variable de retardo mental.

##### **2.8.8.3. INCIDENCIA DE KERNÍCTERUS: 2014 <sup>(11)</sup>**

- a. Estados Unidos de América 2,7 %
- b. Grecia 0,8%
- c. Dinamarca 0,5%
- d. Canadá 0,3%
- e. Japón 0,3%
- f. Reino Unido 0,3%
- g. Francia 0,2%

#### **2.8.8.4. FACTORES CONTRIBUYENTES A LA RE-EMERGENCIA DEL KERNICTERUS:<sup>(11)</sup>**

- Confianza exagerada en la evaluación visual.
- Apoyo insuficiente e incorrecto a la lactancia materna.
- Falta de seguimiento y evaluación apropiada.
- Desinterés del personal de salud.
- Información inadecuada a los padres y no respuesta a sus preguntas.
- Manejo de la ictericia neonatal considerada todavía como “rutina”.
- Restar importancia a la ictericia presente en las primeras 24 horas.
- No reconocer la ictericia clínica y documentar su severidad antes del alta.
- No evaluar los factores de riesgo.
- No diagnosticar las causas de Hiperbilirrubinemia.
- No aplicar estrategias preventivas para evitar la hiperbilirrubinemia severa.
- No ofrecer tratamiento agresivo de la hiperbilirrubinemia severa.

#### **2.9. CONSIDERACIONES PARA EL MANEJO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA <sup>(11)</sup>**

El manejo correcto de la hiperbilirrubinemia se basa en el reconocimiento de **factores de riesgo** y/o en los niveles de bilirrubina sérica total específica para la edad post natal del neonato.

##### **Factores de riesgo mayores.**

- Nivel de bilirrubina sérica total en la zona de riesgo alto del nomograma al alta.
- Ictericia en las primeras 24 horas de vida.
- Incompatibilidad sanguínea con prueba de Coombs positiva.
- Edad gestacional menor a 37 semanas.



- Céfalohematoma u otras hemorragias importantes.
- Lactancia materna exclusiva.
- Mala técnica de lactancia.
- Infecciones perinatales.
- Policitemia.

**Factores de riesgo menores:**

- Nivel de bilirrubina sérica total en la zona intermedia del nomograma al alta.
- Edad gestacional entre 37-38 semanas.
- Ictericia visible al alta.
- Historia de hermanos con ictericia.
- Macrosomía o neonato de madre diabética.
- Sexo masculino.
- Pre eclampsia materna.
- Administración de oxitocina durante el parto u otras drogas (cloranfenicol, sulfonamidas, antiinflamatorios no esteroideos, alfa-metildopa, sulfato de Magnesio, nifedipino, etc.).
- Ayuno, estreñimiento.

**2.9.1. TRATAMIENTO DE LA HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL**

El objetivo principal y de mayor importancia en el tratamiento de la ictericia neonatal es evitar la neurotoxicidad, la disfunción neurológica aguda que induce y su consecuencia neurológica tardía, el *kernícterus*. El recién nacido pre término es el más susceptible, pero cada vez hay más informe de *kernícterus* en recién nacidos a término o casi término. Todavía existe confusión acerca de los niveles de bilirrubina que producen el daño neurológico.

### **2.9.1.1. Recomendación de la Academia Americana de Pediatría:**

1. Fomentar lactancia materna exclusiva.
2. Establecer protocolos para identificar y evaluar la hiperbilirrubinemia.
3. Determinar nivel de bilirrubina en neonatos con ictericia en las primeras 24 horas de vida.
4. Reconocer la limitación de la evaluación visual, sobre todo en neonatos de piel oscura.
5. Interpretar los niveles de bilirrubina de acuerdo a la edad del paciente en horas (nomograma). Nivel de bilirrubina > 95 percentil, tiene el riesgo de producir daño cerebral.
6. Reconocer neonatos menores a las 38 semanas de gestación sobre todo con lactancia exclusiva, por tener gran riesgo de hiperbilirrubinemia.
7. Evaluar en forma sistemática a todo neonato previo al alta con riesgo de desarrollar hiperbilirrubinemia severa.
8. Asegurar seguimiento apropiado de acuerdo al tiempo del alta y de la evaluación de riesgo.
9. Educar en forma adecuada a los padres acerca de la ictericia neonatal.
10. Tratar cuando sea indicado, con fototerapia, recambio sanguíneo u otras modalidades aceptadas de tratamiento.

### **2.9.2. TRATAMIENTO ESPECÍFICO <sup>(11)</sup>**

Como principio general es importante mantener una hidratación adecuada, ya sea incrementando y estimulando la alimentación oral y/o canalizando una vena que permita la administración de fluidos. Los principales tratamientos comprenden a la Luminoterapia.

### 2.9.2.1. Luminoterapia LTP

Desde 1958 se viene utilizando la luminoterapia o fototerapia convencional e intensiva, utilizando luz blanca o azul fluorescente con excelentes resultados. Su efecto es local, actuando sobre la bilirrubina circulante a través de los capilares cutáneos, transformándola en isómeros no tóxicos e hidrosolubles (lumirrubina)

Existe una relación directa entre la intensidad de la luz, la superficie expuesta de la piel y su efecto terapéutico. Es importante cambiar de posición al paciente y tener la mayor superficie corporal desnuda expuesta a los efectos de la luminoterapia, con excepción de los ojos que deben estar cubiertos, para evitar posibles daños retinianos. La luminoterapia se utiliza en forma continua, aunque la forma intermitente es también efectiva. De esta manera no se limita el tiempo de contacto del niño con su madre y se mantiene la lactancia materna exclusiva a libre demanda. La dosis lumínica útil está entre 6-9 mw/cm<sup>2</sup>/nm, en la longitud de onda entre 420-500 nm.

Generalmente se utiliza luz blanca o azul fluorescente con un mínimo de seis tubos. La distancia paciente-luminoterapia aconsejada es de 20-30 cm, con una protección plástica (*plexiglás*) para evitar la irradiación infrarroja y los accidentes casuales. La vida media de los tubos de luz es de aproximadamente 2000 h u 80 días de uso continuo.

La luminoterapia es el método mayormente utilizado para el tratamiento y profilaxis de la ictericia neonatal indirecta. Disminuye los niveles de bilirrubinemia independientemente de la madurez del neonato, la presencia o no de hemólisis o el grado de ictericia cutánea y disminuye la necesidad de recambio sanguíneo. La efectividad de la

luminoterapia guarda una relación directa con los niveles de bilirrubina sérica, a mayores niveles mayor efectividad.

Se recomienda suspender la luminoterapia cuando se comprueba descenso de los niveles de bilirrubina en 4-5 mg/dl y por debajo de 14-15mg/dl. El efecto de rebote es menor a un mg/dl y es infrecuente.

### **2.9.2.2. Recomendaciones para una luminoterapia efectiva**

1. Colocar al paciente a 20-30 cm de la luminoterapia.
2. Mantener protección plástica o acrílica.
3. Contar como mínimo con seis focos.
4. Verificar que todos los focos funcionan.
5. Medir periódicamente la eficacia de los focos.
6. Exponer la mayor superficie corporal a la luz.
7. Continuar en lo posible la ingesta oral.
8. Proteger los ojos.



**Figura 2. Fototerapia con luz azul, 460 nm de intensidad.**

### 2.9.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO <sup>(11)</sup>

**2.9.3.1 Fenobarbital.** Es un potente inductor enzimático, especialmente de la glucuronil-transferasa mejorando la conjugación de la bilirrubina. Se aconseja administrar entre 2-5 mg/kg/día en tres dosis por 7-10 días. Su acción es tardía y se necesita 3-4 días para obtener niveles séricos terapéuticos. El tratamiento exclusivo con fenobarbital o asociado con luminoterapia adecuada utilizado en forma cautelosa y en circunstancias especiales, puede evitar el recambio sanguíneo.

**2.9.3.2. Agar gel o carbón.** Administrados por vía oral, son sustancias no absorbibles que se unen a la bilirrubina intestinal, facilitando su eliminación, disminuyendo el círculo entero-hepático.

**2.9.3.3. Protoporfirinas.** La protoporfirina-estaño (PPSn) y la mesoporfirina estaño (MPSn), han sido utilizadas recientemente en casos de hiperbilirrubinemia de diversas causas con resultados favorables. Estos compuestos se fijan a la hemo-oxigenasa más ávidamente que el propio grupo Hem, bloqueando de esta manera el acceso del sustrato natural al punto de fijación de la enzima inhibiendo la degradación del grupo Hem y por consiguiente la producción de bilirrubina. Como estos compuestos no contienen hierro y por lo tanto no pueden fijar el oxígeno, no pueden ser transformados oxidativamente en bilirrubina por la enzima hemo-oxigenasa, por lo que permanecen intactos hasta que se excretan. Los compuestos se presentan en viales para inyección intramuscular (20 umol/mL); la dosis recomendada es de 6 umol/kg IM en dosis única en las primeras 24 horas después del nacimiento.

**2.9.3.4. Gammaglobulina intravenosa.** Se recomienda para disminuir la hemólisis, sobre todo en casos de incompatibilidad de grupo en dosis de 0,5-1 g/kg administrada en dos horas, pudiendo repetirse si es necesario.

**2.9.3.5. Ex-sanguino-transfusión.** Este procedimiento se reserva para los casos refractarios a las medidas anteriores y para los de hemólisis severas, es muy efectivo para la remoción de anticuerpos antieritrocitarios y bilirrubina, así como para reponer hemoglobina, disminuir la anemia y mejorar el volumen plasmático. Mientras se prepara el recambio sanguíneo, se debe colocar al neonato bajo luminoterapia intensiva y realizar controles seriados de bilirrubina sérica total.

La tendencia actual es tratar de evitarla, puesto que es un procedimiento cruento que necesita espacio e instrumental estéril, costoso en tiempo y dinero y la utilización de sangre implica el riesgo de transmisión de múltiples enfermedades. En casos de prematuros, se sugiere evitar que el nivel de bilirrubina indirecta sobrepase el equivalente al 1% del peso del neonato, hasta los 2000 g de peso.

#### **2.9.4. LA GESTACIÓN <sup>(5)</sup>**

La gestación es una etapa especial y única de la vida por la confluencia de dos seres vivos, madre y feto, que conlleva importantes implicaciones médicas en general y terapéuticas en particular. Cualquier proceso intercurrente, incluso aquellos que en otra etapa son totalmente banales, pueden tener repercusiones importantes tanto para la gestante como para el feto. Además, los fármacos empleados para el control y/o curación de dichos procesos pueden provocar efectos adversos en muchos casos importantes sobre el feto.

#### **2.9.5. CAMBIOS FISIOLÓGICOS DE LA GESTACIÓN <sup>(5)</sup>**

Durante la etapa gestacional en la mujer se producen una serie de cambios fisiológicos adaptativos importantes (aumento del volumen plasmático, disminución de unión a proteínas, aumento del filtrado glomerular) que, además de influir en el curso y evolución de los procesos padecidos en dicho período, interfieren y modifican la farmacocinética de los medicamentos empleados, pudiendo influir tanto en su eficacia como en su seguridad. Los cambios fisiológicos modifican la farmacocinética en sus distintas fases, desde la absorción del fármaco hasta su eliminación. Los cambios se producen de forma gradual y son más intensos en el último trimestre del embarazo y desapareciendo pocas semanas después del parto.

**2.9.5.1. Absorción Oral:** La disminución de la motilidad gastrointestinal va a favorecer que exista un contacto durante más tiempo entre el medicamento y la mucosa gastrointestinal, lográndose una mayor tasa de absorción del fármaco, sobre todo en aquellas formas farmacéuticas de lenta disolución o liberación del principio activo. Así, en la mujer gestante se produce un aumento en la absorción de  $\text{Ca}^{+2}$  y  $\text{Fe}^{+2}$  por este mecanismo. Además, en la embarazada existe una disminución de la

producción de HCl, lo que va a producir un incremento relativo del pH (se hace más alcalino), con lo que los medicamentos ácidos se encontrarán principalmente ionizados y tendrán dificultad para atravesar la barrera intestinal (dificultad de absorción). Por el contrario, en pH alcalino, las bases se encontrarán no ionizadas y, por tanto, difundirán con mayor facilidad a través de la barrera intestinal (mayor absorción). También se produce disminución de la velocidad de vaciamiento gástrico.<sup>(32)</sup>

**2.9.5.2. Absorción Pulmonar:** En administración pulmonar (inhaladores) hay que esperar un aumento de la absorción del fármaco, motivado en parte por el aumento del flujo sanguíneo pulmonar y en otra por el estado de hiperventilación provocado por la taquipnea fisiológica.<sup>(32)</sup>

**2.9.5.3. Distribución:** La distribución del medicamento en el organismo de una mujer embarazada se ve influido por dos factores que van a producir efectos opuestos:<sup>(32)</sup>

- **Aumento del volumen plasmático circulante:** Al haber una mayor cantidad de plasma, habrá una menor concentración de fármaco por unidad de volumen tras la administración de una dosis fija de medicamento.
- **Proteinuria fisiológica** que conduce a una hipoproteinemia o disminución de la tasa de proteínas en plasma (principalmente albúmina): La disminución de los niveles de albúmina va a hacer que se incremente la fracción libre de los medicamentos, siendo especialmente importante en aquéllos con una elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas. Ya sabemos que la fracción de fármaco libre es la farmacológica y toxicológicamente activa, por ser la única que puede



atravesar membranas, ya sea para acceder a sus puntos de acción o para ser eliminada.

**2.9.5.4. Metabolismo:** El metabolismo hepático de primer paso no experimenta grandes cambios en la gestante. Lo que sí se puede esperar es que se produzca un aumento de los fenómenos de inducción enzimática de forma endógena, motivados fundamentalmente por el incremento de la tasa de progesterona en la gestante. La progesterona, como inductor enzimático, va a aumentar la tasa y la velocidad del metabolismo de fármacos que tienen un elevado índice de metabolismo hepático, generando a una disminución de su tiempo de vida media y, por consiguiente, de su acción. <sup>(32)</sup>

**2.9.5.5. Excreción:** En la embarazada, los cambios en la función renal condicionan el ritmo y la cantidad de fármaco excretado. El aumento del gasto cardíaco incrementa el flujo sanguíneo renal, y por consiguiente, la tasa de filtración glomerular. Por lo tanto, se produce un aumento de la cantidad de medicamento excretado, con la consiguiente disminución de su concentración plasmática y de su vida media. Sobre todo en fármacos con elevada tasa de eliminación renal, como digitálicos y antibióticos. <sup>(32)</sup>

## **2.9.6. RIESGOS POTENCIALES DEL USO DE FÁRMACOS EN EL EMBARAZO <sup>(5)</sup>**

Según los distintos datos publicados, la incidencia de malformaciones congénitas de importancia acontece en el 2-5% de los embarazos siendo el origen genético el principal factor causal y estando relacionadas con la toma de fármacos algo menos del 5% de las mismas.

Aunque el porcentaje de relación causal entre un fármaco y malformación es relativamente bajo, ello no deja de ser importante ya que se trata de una causa evitable en un alto porcentaje de los casos.

Se entiende como **fármaco teratógeno** aquel que administrado durante el periodo embrionario o fetal es capaz de producir, directa o indirectamente, una alteración morfológica o funcional (alteraciones bioquímicas, metabólicas, hormonales, inmunológicas, del crecimiento y del comportamiento) en el embrión, el feto o, incluso, en el niño después del nacimiento.

Para que la alteración se produzca es necesaria la confluencia de varias circunstancias: fármaco *per sé* potencialmente teratogénico, dosis, duración del tratamiento, feto susceptible y un periodo determinado del embarazo.

Las posibles consecuencias teratogénicas van a depender del momento de la gestación en que se produzca la toma del medicamento:

- a) 2 Semanas Iniciales (Periodo de Implantación):** Conocido por periodo “de todo o nada” porque se cree que el embrión no es susceptible al efecto teratogénico del fármaco y, o bien no se produce nada, o se produce la muerte del mismo y el aborto consiguiente.
  
- b) Periodo de la 2ª a la 10ª Semana (Período de Organogénesis):** Es la fase de mayor riesgo, ya que el efecto teratogénico en esta fase puede ocasionar anomalías estructurales que se traducen en malformaciones importantes que en muchos casos son incompatibles con el desarrollo fetal dando lugar a abortos o malformaciones fetales incompatibles con la vida una vez producido el nacimiento.
  
- c) Periodo Ulterior a la 10ª Semana (Periodo de Desarrollo):** Los fármacos consumidos en esta etapa pueden producir alteraciones en el crecimiento y desarrollo funcional del feto o alteraciones morfológicas que generalmente son de menor gravedad que las ocasionadas en la fase de organogénesis.

**Tabla 3. Seguridad de Fármacos en el Embarazo. Classification Food and Drugs Administration (FDA).<sup>(5)</sup>**

<b>CATEGORIA</b>	<b>SEGURIDAD</b>	<b>DESCRIPCION</b>
<b>A</b>	Estudios controlados en gestantes no han demostrado riesgo para el feto durante el primer trimestre.  Riesgo remoto de daño fetal.	Estudios controlados en embarazadas no han evidenciado riesgo para el feto durante el primer trimestre de gestación, ni existen evidencias durante el resto del embarazo.
<b>B</b>	No hay riesgos descritos en seres humanos.  Se acepta su uso durante el embarazo.	Estudios en animales no han evidenciado riesgo, pero no existen estudios adecuados en mujeres embarazadas, o existen estudios en animales en los que se detectan efectos adversos pero estos no han sido confirmados en mujeres embarazadas
<b>C</b>	No puede descartarse riesgo fetal.  Su utilización debe realizarse valorando el beneficio/riesgo	Estudios en animales han demostrado efectos adversos, pero no existen o no se dispone de estudios en embarazadas, ni en animales.
<b>D</b>	Existen indicios de riesgo fetal.  Usarse solo en casos de no existencia de otras alternativas.	Estudios en embarazadas han demostrado el riesgo de efectos adversos, pero existen ocasiones en las que los beneficios pueden superar estos riesgos.

<b>X</b>	Contraindicados en el embarazo	Estudios en embarazadas y en animales han demostrado que los riesgos potenciales superan claramente a los posibles beneficios
----------	--------------------------------	---

Sin embargo, la utilización de estas categorías es poco útil en la práctica clínica para realizar recomendaciones sobre el uso de medicamentos en las pacientes embarazadas puesto que cada letra engloba una amplia gama de posibilidades y es fácil caer en el error de atribuir un riesgo creciente a las letras. <sup>(5)</sup>

### **2.9.7. RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL USO DE FARMACOS DURANTE EL EMBARAZO.** <sup>(5)</sup>

1. Reevaluar los fármacos consumidos con anterioridad en caso de confirmación de embarazo.
2. Considerar a toda mujer en edad fértil como embarazada potencial en el momento de prescribir un fármaco.
3. Prescribir únicamente los fármacos absolutamente necesarios.
4. Restringir de forma rigurosa la prescripción de fármacos durante el primer trimestre de gestación.
5. Utilizar fármacos sobre los que existe experiencia constatada sobre su seguridad. En caso de no ser posible, utilizar la alternativa farmacológica de menos riesgo potencial.
6. Evitar la utilización de nuevos fármacos sobre los que exista menor experiencia sobre su seguridad.
7. Utilizar la menor dosis eficaz y durante la menor duración posible.
8. Evitar, siempre que sea posible, la poli-medicación.
9. Informar sobre los peligros de la automedicación en estas etapas.
10. Vigilar la aparición de posibles complicaciones cuando se pauten un fármaco.

### 2.9.7.1. PRINCIPALES PATOLOGÍAS QUE SE PRESENTAN DURANTE LA GESTACIÓN <sup>(5)</sup>

**a) Náuseas y/o vómitos. Hiperémesis gravídica:** La presencia de náuseas y/o vómitos, en ausencia de patología añadida que lo justifique, es una situación frecuente durante la gestación, y en especial durante los meses iniciales de la misma, y que se asocia con los niveles de gonadotropina coriónica.

Inicialmente se aconseja tratamiento no farmacológico (ajuste dietético, reposo postprandial). Cuando con estas medidas no funcionan se recurre al tratamiento farmacológico. La asociación doxilamina más piridoxina es más utilizada; Otras alternativas son metoclopramida, dimenhidrinato y meclozina.

**b) Pirosis y/o dispepsia:** El aumento de la presión intra-abdominal y el menor tono del esfínter esofágico son causa frecuente de reflujo gastroesofágico durante los últimos meses de la gestación. El tratamiento inicial debe ser, en general con medidas higiénico-dietéticas (realizar comidas ligeras y frecuentes, no comer en las horas previas al acostarse, elevar unos centímetros el cabecero de la cama, evitar las comidas grasas, las bebidas gaseosas y productos como el café, el té o el alcohol). Cuando estas medidas no consiguen el alivio deseado de los síntomas se utiliza fármacos como los antiácidos (sucralfato, almagato, hidróxidos de magnesio y aluminio) suelen ser la primera alternativa, aunque no se aconseja su empleo de forma prolongada ni en los meses iniciales. Los antihistamínicos H<sub>2</sub> también pueden emplearse y son de elección frente a los inhibidores de la bomba de protones.

**c) Estreñimiento:** Situación frecuente en los últimos meses de la gestación y motivada principalmente por el retraso del vaciado gástrico y la reducción de la motilidad gastrointestinal, pudiendo influir otros factores como la frecuente toma de suplementos de hierro. Su abordaje inicial incluye medidas higiénico-dietéticas: ingesta abundante de líquidos, dieta rica en residuos, ejercicio físico regular y siempre que sea posible evitando la toma de fármacos que puedan ocasionar estreñimiento.

**d) Fiebre y/o dolor:** El fármaco de elección general como analgésico y antipirético es el paracetamol, aunque no se aconseja su empleo en tratamientos prologados con dosis elevadas, por la posibilidad de alteración de la función renal fetal. El uso de ácido acetilsalicílico no se aconseja, y dado que la información existente respecto al uso de antiinflamatorios no esteroideos (ibuprofeno, naproxeno o diclofenaco) y metamizol es limitada, debe valorarse de forma individualizada su empleo en el embarazo.

**e) Infección del tracto respiratorio:** son las más frecuentes, pero un alto porcentaje de las mismas son de origen viral, precisando únicamente de un tratamiento sintomático para su control.

**f) Infección del tracto urinario:** supone la principal indicación de tratamiento antimicrobiano durante la gestación. Amoxicilina más ácido clavulánico es el tratamiento empírico de elección durante un periodo no inferior a 7 días. La bacteriuria asintomática durante la gestación, debe ser tratada, ya que existe un alto riesgo de evolución a pielonefritis.

También se recomienda ampicilina, y cefalosporinas (cefuroxima, cefalexina, cefadroxilo). Dentro del grupo de los macrólidos no se recomienda el uso de eritromicina estolato, por el mayor riesgo de hepato-toxicidad. No se aconseja el uso de aminoglucósidos, por riesgo de daño renal y ótico; tetraciclinas por el riesgo de retraso del crecimiento óseo y alteraciones dentales; ni de fluorquinolonas por riesgo de artropatías y malformaciones cartilaginosas.

**g) Trastornos del estado de ánimo:** Los trastornos del estado de ánimo son motivo frecuente de consulta, además, el embarazo supone una etapa de cambios que puede ocasionar un estrés emocional que puede ocasionar situaciones de ansiedad y/o depresión. El empleo de benzodiazepinas debe realizarse tras una valoración cuidadosa de riesgo-beneficio, ya que su empleo se asocia con malformaciones cardiovasculares y urogenitales. El diazepam, es la benzodiazepina con mayor experiencia en su uso.

Para el tratamiento de los cuadros depresivos puede valorarse el empleo de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (paroxetina, fluoxetina, sertralina, citalopram, venlafaxina) basado en el análisis riesgo-beneficio, ya que se han asociado a un aumento de malformaciones congénitas cardiovasculares (uso durante el primer trimestre). No se aconseja el empleo de antidepresivos tricíclicos ni inhibidores de la mono-amino-oxidasa (I-MAO).

**h) Hipertensión arterial:** Las cifras elevadas de presión arterial durante el embarazo pueden deberse a situaciones diversas: hipertensión preexistente, hipertensión gestacional (inducida por el embarazo) o a pre-eclampsia (hipertensión más proteinuria y edemas) o eclampsia (pre-eclampsia asociada a convulsiones). Su presencia, conlleva

aumento de la morbimortalidad tanto materna como fetal, por lo que requiere de un abordaje estricto, pero teniendo en cuenta que, descensos bruscos e intensos puede ocasionar problemas en el feto, por los cambios hemodinámicas producidos.

El fármaco de elección es la alfa-metildopa, pudiéndose utilizar como alternativa la hidralazina. El uso de calcio antagonistas, inhibidores de la enzima convertidor de angiotensina (IECA), y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA-II), está contraindicado en el embarazo (2do y 3er trimestre).

No se recomienda el uso de diuréticos, por el riesgo de alteraciones hidroelectrolíticas, especialmente en hipertensión inducida por el embarazo.

**i) Diabetes Mellitus:** La presencia de diabetes mellitus durante el embarazo, ya sea por una diabetes preexistente al mismo o por el desarrollo de una diabetes gestacional, se asocia a un aumento del riesgo de aborto, parto prematuro, macrosomía y de muerte fetal. En la diabetes gestacional el tratamiento farmacológico debe instaurarse cuando las medidas no farmacológicas son insuficientes, siendo la insulina la opción terapéutica de elección. Está contraindicado el uso de sulfonilúreas, metformina, glitazonas o meglitinidas, ya que la información disponible sobre su uso en el embarazo es limitada y su perfil de seguridad no está claramente establecido.

**j) Asma bronquial y patología alérgica:** Los procesos de tipo alérgico (polinosis, urticaria, asma) son cada vez más habituales en nuestro entorno. Los datos disponibles sobre antihistamínicos indican que no tienen efecto teratógeno en animales. Su uso en embarazadas debe



hacerse tras una valoración de riesgo-beneficio, evitándolos durante el primer trimestre.

El abordaje terapéutico del asma es similar al realizado fuera del embarazo, siendo aconsejable dar preferencia siempre que sea posible, a la administración por vía inhalatoria.

**k) Vacunas:** Pese a que no existe evidencia de alteraciones teratogénicas por el empleo durante la gestación de vacunas inactivadas en general, no se aconseja la vacunación durante el primer trimestre del embarazo. El empleo de vacunas formadas por gérmenes atenuados está contraindicado durante toda la gestación (aconsejándose además evitar el embarazo los tres meses siguientes a la administración de las mismas).

La vacuna antigripal, en su forma inactivada, y la vacuna combinada antitetánica y antidiftérica (vacuna Td), son las únicas vacunas con indicación específica en la mujer embarazada, aconsejándose la administración de vacuna antigripal cuando el período epidemiológico coincida con los dos últimos trimestres de gestación, o el período puerperal y la vacuna Td en las mismas condiciones que fuera del embarazo. En cuanto al uso de las inmunoglobulinas en el embarazo, aunque no existen estudios controlados, la amplia experiencia con el uso de la inmunoglobulina anti-D indica que no aumentan el riesgo de complicaciones durante el mismo, ni de efectos adversos en el feto o recién nacido.

### 2.9.8. HIPOTESIS

#### **General:**

**H<sub>0</sub>:** No existe asociación entre ictericia neonatal con fármacos administrados en el tercer trimestre del embarazo a gestantes, patologías de las gestantes y tiempo de administración de fármacos en el Hospital Regional de Loreto, año 2016.

**H<sub>1</sub>:** Existe asociación entre ictericia neonatal con fármacos administrados en el tercer trimestre del embarazo a gestantes, patologías de las gestantes y tiempo de administración de fármacos en el Hospital Regional de Loreto, año 2016.

#### **Específicas:**

- Existe asociación entre ictericia neonatal y fármacos administrados en el tercer trimestre del embarazo a gestantes en el Hospital Regional de Loreto, año 2016.
- Existe asociación entre ictericia neonatal y patologías de las gestantes en el tercer trimestre del embarazo en el Hospital Regional de Loreto, año 2016.
- Existe asociación entre ictericia neonatal y tiempo de administración de fármacos en el tercer trimestre del embarazo a gestantes en el Hospital Regional de Loreto, año 2016.

## 2.9.9. VARIABLES

### 2.9.9.1 VARIABLE DEPENDIENTE:

Ictericia Neonatal.

### 2.9.9.2. VARIABLES INDEPENDIENTES:

Sexo:

Masculino

Femenino

Farmacológicas:

Familia de fármacos

Variables	Sub variables
Antibióticos	Amoxicilina/ácido clavulánico
	Amikacina
	Ceftriaxona
	Cefalexina
	Gentamicina
Cefazolina	
AINEs	Naproxeno
	Ácido acetilsalicílico
	Metamizol
	Diclofenaco
	Ibuprofeno
Analgésico	Paracetamol
Hipotensores	Alfa-metildopa
	Nifedipino
	Sulfato de Magnesio
Benzodicepinas	Diazepam
	Midazolam
Tocolíticos	Hioscina
	Isoxuprina
Gastrocinético	Metoclopramida

Corticoides	Dexametasona Betametasona
Antimaláricos	Primaquina Quinina
Anestésicos	Fentanilo Halotano
Inductores del parto	Oxitocina Misoprostol

Patologías:

Infección del tracto urinario  
Pre-eclampsia  
Eclampsia  
Amenaza de parto pre-término  
Gastritis  
Inducción del trabajo de parto  
Malaria  
Anestésicos por cesárea

Tiempo de tratamiento farmacológico:

3 días  
4 días  
5 días  
6 días  
Más de 7 días

VARIABLE DEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	INDICE	TIPO DE VARIABLE
Ictericia Neonatal <sup>(1)</sup>	Es la coloración amarillenta de la piel y mucosas, originada por concentraciones de bilirrubina sérica anormalmente altas. En la mayoría de las veces es ocasionada a expensas de bilirrubina indirecta, y se presenta cuando la concentración plasmática de bilirrubina sobrepasa los 5 mg/dL.	Ictericia fisiológica, aquella que se presenta después de las 24 horas post nacimiento y desaparece a las 2 semanas.	Niveles séricos de bilirrubina	B.T: $\leq 13$ si lactancia es artificial. B.T: $\leq 15$ ; si pre término y lactancia artificial. B.T: $\leq 17$ ; si lactancia es materna.	Nominal
		Ictericia patológica, aquella que se presenta desde el primer día de vida o después de una semana en neonatos a término o los 14 días en neonatos pre términos.	Niveles séricos de bilirrubina	B.T: $> 13$ ; si lactancia es artificial. B.T: $> 15$ ; si pretérmino y lactancia artificial. B.T: $> 17$ ; si la lactancia es materna.	Nominal

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	INDICE	TIPO DE VARIABLE
Epidemiológico	Es el estudio de la morbilidad, la mortalidad y los factores de riesgo, teniendo en cuenta las características geográficas, la población y el tiempo.	Diferencia biológica entre hombres y mujeres, basada en sus caracteres sexuales.	•Sexo del Recién Nacido	Femenino Masculino	Cualitativa Nominal

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	INDICE	TIPO DE VARIABLE
Clínico	Miden el desenlace clínico. Responden a las perspectivas de los pacientes (dan cuenta de aspectos relevantes para el enfermo): alivio sintomático, sobrevida, calidad de vida, etc.	Ictericia, es la coloración amarillenta de piel, escleras y mucosas por aumento de la bilirrubina.	<b>Del Neonato:</b>  Diagnóstico de Ictericia	Si  No	Cuantitativa  De razón
		Ictericia fisiológica, aquella que se presenta después de las 24 horas post nacimiento y desaparece a las 2 semanas.	Ictericia Fisiológica	Si  No	Cuantitativa  De razón

		<p>Ictericia patológica, aquella que se presenta desde el primer día de vida o después de una semana en neonatos a término o a los 14 días en neonatos pre términos.</p>	<p>Ictericia Patológica</p> <p><b>De la Madre:</b></p>	<p>Si</p> <p>No</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>De razón</p>
		<p>Trastornos o patologías que se presentan durante la gestación.</p>	<p>Patologías en el Embarazo</p>	<p>Si</p> <p>No</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>De razón</p>
		<p>Infección del Tracto Urinario, es aquella infección bacteriana más frecuente en la población femenina.</p>	<p>ITU en el embarazo</p>	<p>Si</p> <p>No</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>De razón</p>



		<p>Inducción, es la estimulación de las contracciones antes del inicio espontaneo del trabajo de parto, con o sin rotura de membranas.</p>	Inducción del trabajo de parto	<p>Si</p> <p>No</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>De razón</p>
		<p>Pre-eclampsia, es la hipertensión de reciente comienzo con proteinuria después de las 20 semanas de gestación.</p>	Pre-eclampsia	<p>Si</p> <p>No</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>De razón</p>
		<p>Cesárea, se realiza en gestantes con patologías materna o fetal que contraindique un parto por vía vaginal.</p>	Cesárea	<p>Si</p> <p>No</p>	<p>Cuantitativa</p> <p>De razón</p>

		Eclampsia, es la presencia de convulsiones generalizadas inexplicables en pacientes con pre-eclampsia.	Eclampsia	Si No	Cuantitativa De razón
		Gastritis, trastorno inflamatorio crónico de la mucosa gástrica y duodenal.	Gastritis	Si No	Cuantitativa De razón
		Amenaza de parto pre-termino, presencia de dinámica uterina regular asociada a modificaciones cervicales progresivas desde las 22 hasta las 36 semanas de gestación.	Amenaza de parto pre-termino	Si No	Cuantitativa De razón

		Malaria, es una parasitosis febril aguda ocasionada por un parasito perteneciente al género Plasmodium.	Malaria	Si No	Cuantitativa De razón
--	--	---	---------	----------	--------------------------

VARIABLE INDEPENDIENTE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	INDICE	TIPO DE VARIABLE
Terapéutico	<p>Parte de la medicina que se ocupa de los medios empleados en el tratamiento de las enfermedades y de la forma de aplicarlos. Tratamiento que se emplea para la curación de un trastorno o una enfermedad</p>	<p>Tratamiento farmacológico, es el conjunto de medios farmacológicos, cuya finalidad es la curación o el alivio (paliación) de las enfermedades o síntomas.</p>	Tratamiento farmacológico	<p>Si No</p>	<p>Cuantitativa De razón</p>

# CAPÍTULO III

### **3.1. METODOLOGÍA**

#### **3.1.1. TIPO DE INVESTIGACION**

**Cuantitativo:** Porque planteamos un problema de estudio sobre la base de la literatura que deriva la hipótesis recolectando datos y realizando análisis estadísticos para obtener resultados en la investigación.

#### **3.2. DISEÑO DE LA INVESTIGACION**

**No experimental:** Porque no existió manipulación de las variables en estudio.

**Transversal:** Porque los datos que se utilizaron para el estudio de investigación ocurrieron durante un periodo de 12 meses, correspondientes al año 2016.

**Retrospectivo:** Porque los datos se recolectaron de historias clínicas del año 2016.

**Sesgo de Información del Diseño de Investigación:** Implica el estudio de la relación entre ictericia neonatal y fármacos administrados en el tercer trimestre de embarazo a gestantes, justifica por un lado lo descrito en el planteamiento del problema (la observación de una aparente mayor asociación entre neonatos con ictericia y sus madres que utilizaron algún fármaco durante su embarazo), y por otro lado la asociación entre determinados fármacos utilizados en el Hospital Regional de Loreto para tratar las patologías de las gestantes en el tercer trimestre de embarazo, durante el periodo considerado en la investigación. Estos dos puntos implican otra perspectiva en la investigación denominado fármaco-vigilancia, que es una de las ramas de estudio de las ciencias farmacéuticas.

### **3.3. POBLACIÓN Y MUESTRA**

#### **3.3.1. Población**

El universo poblacional estuvo constituido por todos los neonatos hasta los 28 días de vida nacidos en el Hospital Regional de Loreto desde el 01 de enero hasta el 31 de diciembre de 2016 y madres gestantes a quienes les administraron algún tipo de fármaco en el tercer trimestre de embarazo.

Por tratarse de un estudio tipo caso y control, se trabajó con dos poblaciones de la siguiente forma:

- 1) Casos: Todos los recién nacidos con diagnóstico de ictericia neonatal, siendo un total de 248 pacientes de los cuales todos cumplieron con los criterios de inclusión.
- 2) Controles: Todos los demás neonatos atendidos en el HRL, durante el periodo de estudio.

#### **3.3.2. Muestra**

El grupo de casos estuvo conformado por 248 neonatos donde se trabajó con la población total, basados en una relación de 1:2 con el número de casos control.

#### **3.3.3. Unidad de análisis**

Neonatos con ictericia neonatal nacidos de madres a quienes les administraron fármacos en el tercer trimestre de embarazo.

#### **3.3.4. Criterios de selección**

##### **Criterios de inclusión:**

- Neonato menor o igual a 28 días de nacido
- Neonato con diagnóstico de ictericia neonatal
- Neonato a término o pre-término.
- Neonato con ictericia cuya madre le administraron algún fármaco en el tercer trimestre de embarazo.

**Criterios de exclusión:**

- Neonato mayor de 28 días.
- Neonato con ictericia cuya madre le administraron algún fármaco en el primero o segundo trimestre de su gestación.
- Neonatos con ictericia que presentan otras patologías congénitas: enzimopatías o adquiridas: sepsis, coagulopatías, incompatibilidad ABO/Rh.

**3.4. PROCEDIMIENTO PARA LA RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN.**

Aprobado el Anteproyecto de Tesis por los miembros del jurado calificador se presentó una Carta al Director del Hospital Regional de Loreto para la presentación del Proyecto de Tesis con atención al Comité de Ética para la evaluación, aprobación, autorización y ejecución respectiva.

Luego de haberse aprobado y autorizado el Proyecto de Tesis por la Comisión de Ética, del Sistema de Datos Estadísticos de la Oficina de Estadística e Informática se obtuvo los números de las historias clínicas de las madres gestantes atendidas y de los neonatos nacidos que presentaron ictericia neonatal en el año 2016.

Se procedió a recolectar los datos de manera objetiva directamente de las historias clínicas, a través de la Ficha de Recolección de Datos (Anexo N° 02), garantizando en todo momento la absoluta reserva de la información.

Los datos recolectados fueron ingresados, ordenados y almacenados en una base de datos del programa estadístico IBM SPSS versión 22, donde obtuvimos los resultados de las variables a estudiar.



### **3.5. TÉCNICA E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS.**

#### **3.5.1. Técnica**

De registro, porque se recolectó la información de las historias clínicas de los neonatos que cumplieron con los criterios de inclusión en la Ficha de Recolección de Datos (Anexo n° 02), donde se consideraron los datos básicos y las variables de estudio.

#### **3.5.2. Instrumento**

Ficha de Recolección de Datos (Anexo N° 02)

### **3.6. ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN**

La información de la base de datos, así como la información de las Historias Clínicas, fueron transcritas a las fichas de recolección de datos las cuales se utilizaron para crear una base de datos, los datos fueron procesados y analizados utilizando el programa estadístico IBM SPSS versión 22, los resultados se presentaron mediante tablas de frecuencias y gráficos.

El análisis estadístico para las variables cualitativas se realizó con el Chi cuadrado, con un intervalo de confianza del 95%; si  $p < 0,05$  existirá asociación significativa. Se realizó el cálculo de Odds ratio por fármacos administrados, patologías y tiempo de administración de fármacos a las madres gestantes en el tercer trimestre de embarazo de los neonatos con ictericia neonatal, los cuales fueron dicotomizados.

### **3.7. PROTECCIÓN DE LOS DERECHOS HUMANOS.**

#### **Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial**

##### Principios básicos

1. El proyecto de tesis se basa en una minuciosa investigación de los riesgos y beneficios previsible tanto para las personas como para terceros. Donde salvaguardamos los intereses de las personas que debe prevalecer siempre sobre los intereses de la ciencia y la sociedad.
2. Respetamos siempre el derecho de las personas salvaguardando su integridad. Adoptamos todas las precauciones necesarias para respetar la intimidad de las personas y reducir al mínimo el impacto del estudio sobre su integridad física y mental y su personalidad.
3. En la publicación de los resultados de la investigación, estamos obligadas a preservar la exactitud de los resultados obtenidos. Los informes sobre experimentos que no estén en consonancia con los principios expuestos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación
4. El protocolo experimental incluye siempre una declaración de las consideraciones éticas implicadas e indicamos que se cumplan los principios enunciados en la presente Declaración.

### **3.8. RECURSOS HUMANOS**

02 Investigadores de la tesis y recolectores de la información (mismos autores).

01 Asesor.

01 Profesional para el cálculo estadístico.

# **CAPÍTULO IV**

#### 4.1. RESULTADOS

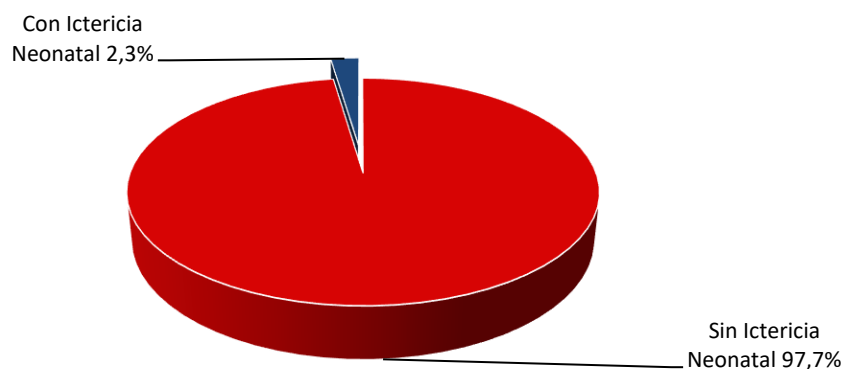
En el presente estudio de investigación el diagnóstico de ictericia neonatal fue determinado con exámenes de laboratorio de bilirrubina sérica que se encuentran descritos en las historias clínicas respectivas.

**Tabla 4:** Incidencia de ictericia neonatal en neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.

Ictericia Neonatal	Frecuencia	%
Sin Ictericia Neonatal	10357	97,66
Con Ictericia Neonatal	248	2,34
<b>Total Recién Nacidos</b>	<b>10605</b>	<b>100,00</b>

**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

**Gráfico 1:** Incidencia de ictericia neonatal en neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016



**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

Según los resultados mostrados podemos decir que en el año 2016 en el Hospital Regional de Loreto hubo una incidencia de ictericia neonatal del 2,34%. Esto significa que de cada 100 neonatos, aproximadamente 2 de ellos presentan ictericia neonatal.

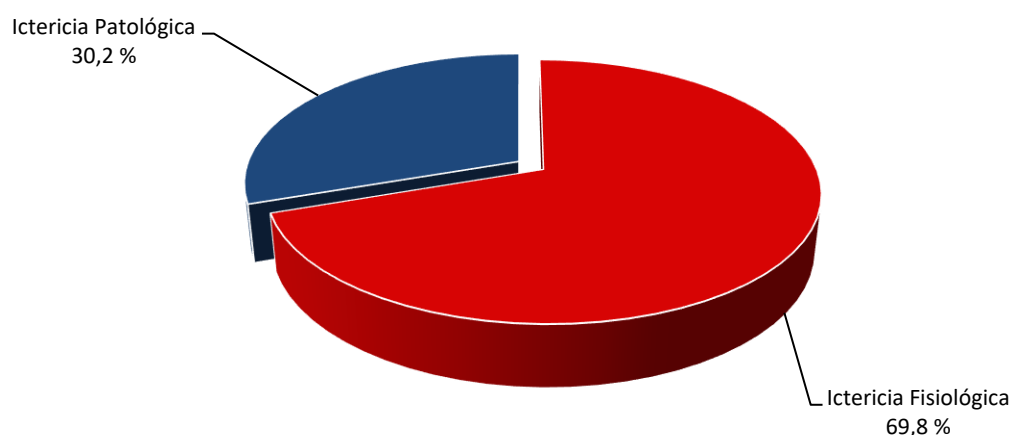
En la tabla 5 y gráfico 2 se muestra la incidencia del tipo de ictericia neonatal en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016 encontrando que, la mayor incidencia de ictericia fue la ictericia fisiológica con el 69,8% siendo que de cada 100 neonato con ictericia neonatal aproximadamente 70 de ellos presentan ictericia fisiológica y en segundo lugar la ictericia patológica con 30,2%, es decir que de cada 100 neonatos con ictericia neonatal 30 de ellos presentaron ictericia patológica.

**Tabla 5:** Incidencia de tipos de ictericia neonatal en neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.

Tipo de Ictericia Neonatal	Frecuencia	%
Fisiológica	173	69,8
Patológica	75	30,2
<b>Total Ictericia Neonatal</b>	<b>248</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

**Gráfico 2:** Incidencia de tipos de ictericia neonatal en neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.



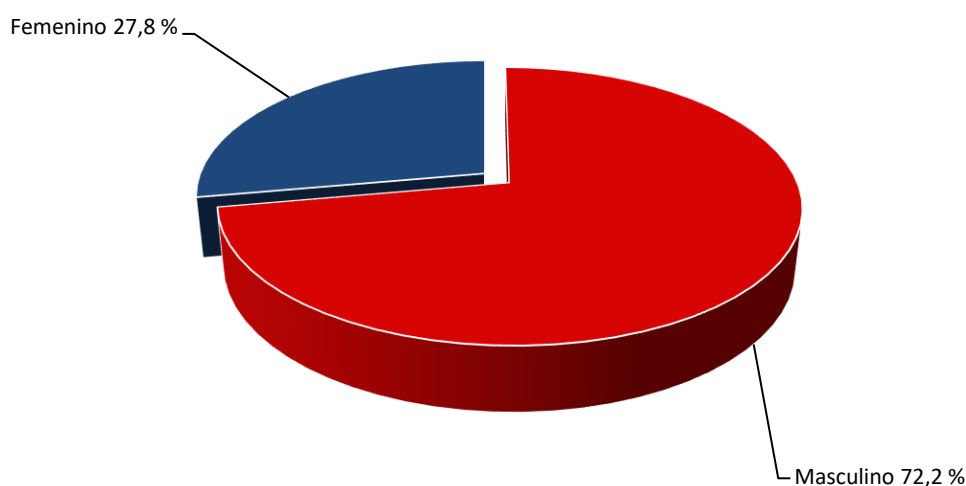
**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

**Tabla 6:** Incidencia de ictericia neonatal según sexo de neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.

Sexo	Frecuencia	%
Masculino	179	72,2
Femenino	69	27,8
<b>Total Ictericia Neonatal</b>	<b>248</b>	<b>100,0</b>

**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

**Gráfico 3:** Incidencia de ictericia neonatal según sexo de neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.



**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

En la tabla 6 y gráfico 3 se muestra la incidencia de ictericia neonatal según el sexo de neonatos nacidos en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016 encontrando lo siguiente; la mayor incidencia de ictericia según el sexo fue masculino con el 72,2% siendo que de cada 100 neonatos con ictericia neonatal aproximadamente 72 de ellos son del sexo masculino, mientras que el 27,8% son del sexo femenino, es decir que de cada 100 neonatos con ictericia neonatal 28 de ellos son del sexo femenino.

**Tabla 7:** Frecuencia de fármacos administrados durante el tercer trimestre de embarazo a las madres de los neonatos con ictericia neonatal en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016.

Clase de fármaco	Fármaco	Tipo de Ictericia neonatal			
		Fisiológica		Patológica	
		n°	%	n°	%
Antibióticos	Amoxicilina/ac. Clavulánico	66	26,6	12	4,8
	Amikacina	60	24,2	8	3,2
	Ceftriaxona	103	41,5	40	16,1
	Cefalexina	39	15,7	8	3,2
	Gentamicina	38	15,3	8	3,2
	Cefazolina	39	15,7	24	9,7
AINEs	Naproxeno	10	4,0	4	1,6
	Ácido acetilsalicílico	9	3,6	4	1,6
	Metamizol	47	19,0	12	4,8
	Diclofenaco	16	6,5	16	6,5
	Ibuprofeno	4	1,6	0	0,0
Analgésico	Paracetamol	52	21,0	32	12,9
Hipotensores	Alfa metildopa	16	6,5	8	3,2
	Nifedipino	45	18,1	32	12,9
	Sulfato de magnesio	46	18,5	11	4,4
Benzodiacepinas	Diazepam	53	21,4	7	2,8
	Midazolam	7	2,8	0	0,0
Tocolíticos	Hioscina	33	13,3	8	3,2
	Isoxuprina	15	6,0	0	0,0
Gastrocinético	Metoclopramida	41	16,5	24	9,7
Corticoides	Dexametasona	15	6,0	8	3,2
	Betametasona	8	3,2	4	1,6
Antimaláricos	Primaquina	0	0,0	8	3,2
	Quinina	0	0,0	0	0,0
Anestésico	Fentanilo	38	15,3	8	3,2
	Halotano	20	8,1	3	1,2
Inductores del parto	Oxitocina	126	50,8	40	16,1
	Misoprostol	71	28,6	35	14,1

**Fuente:** Historias Clínicas. Oficina Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

En la tabla 7 se muestra la frecuencia de las clases de fármacos administrados a las madres de los neonatos con ictericia neonatal en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016 encontrando lo siguiente:

De los antibióticos se tiene: que la mayor frecuencia corresponde a la ceftriaxona con el 41,5%, seguido de amoxicilina más ácido clavulánico con el 26,6%, amikacina con el 24,2%, cefalexina y cefazolina con el 15,7%, la gentamicina fue el fármaco con menor frecuencia con el 15,3%.

En cuanto a los AINEs se tiene: que la mayor frecuencia corresponde al metamizol con el 19,0%, diclofenaco con el 6,5%, naproxeno con el 4,0%, ácido acetilsalicílico con el 3,6%, el ibuprofeno fue el fármaco con menor frecuencia con el 1,6%.

Del analgésico se tiene: que la mayor frecuencia corresponde al paracetamol con el 21,0%.

Con respecto a los hipotensores se aprecia que: la mayor frecuencia corresponde al sulfato de magnesio con el 18,5%, seguido del nifedipino con el 18,1%, el alfa metildopa fue el fármaco con menor frecuencia con el 6,5%.

Sobre los benzodiazepinas se observa que: la mayor frecuencia corresponde al diazepam con el 21,4%, el midazolam fue el fármaco con menor frecuencia con el 2,8%.

Respecto a los tocolíticos se determina que: la mayor frecuencia corresponde a la hioscina con el 13,3%, la isoxuprina fue el fármaco con menor frecuencia con el 6,0%.

Del gastrocinético se aprecia que: la mayor frecuencia corresponde a la metoclopramida con el 16,5%.

Sobre los corticoides se tiene que: la mayor frecuencia corresponde a la dexametasona con el 6,0%, la betametasona fue el fármaco con menor frecuencia con el 3,2%.

Con respecto a los anestésicos se determina que: la mayor frecuencia corresponde fentanilo con el 15,3%, el halotano fue el fármaco con menor frecuencia con el 8,1%.



De los inductores de parto se observa que: la mayor frecuencia corresponde a la oxitocina con el 50,8%, el misoprostol fue el fármaco con menor frecuencia con el 28,6%.

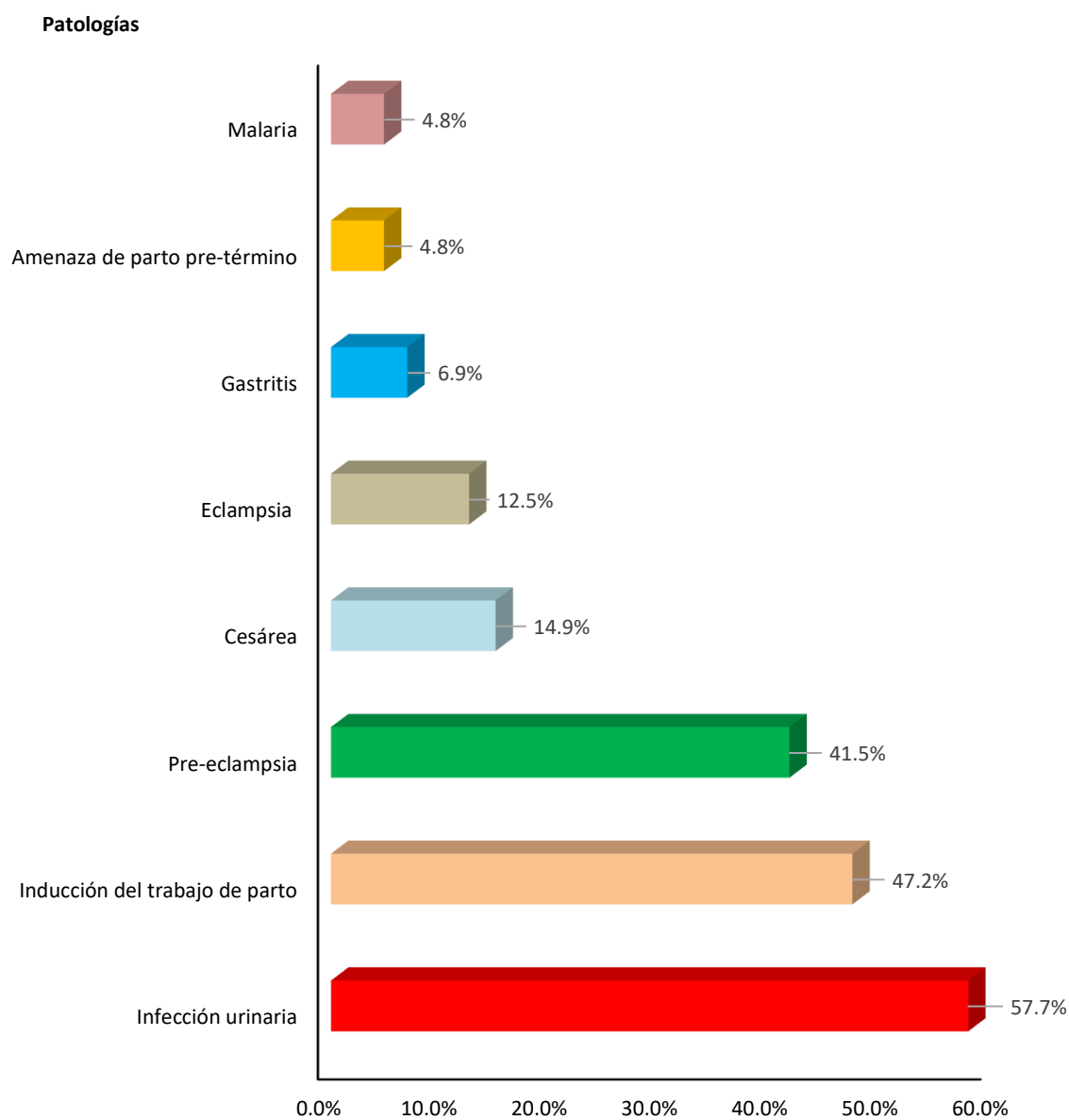
**Tabla 8:** Frecuencia de patologías de las madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal.  
Hospital Regional de Loreto 2016.

Patologías de la gestante	Frecuencia	%
Infección urinaria	143	57,7
Inducción del trabajo de parto	117	47,2
Pre-eclampsia	103	41,5
Cesárea	37	14,9
Eclampsia	31	12,5
Gastritis	17	6,9
Amenaza de parto pre-término	12	4,8
Malaria	12	4,8

**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

En la tabla 8 y grafico 4 se muestra la frecuencia de patologías de las madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016 encontrando que; la mayor frecuencia corresponde a infección urinaria con el 57,7%, seguido de inducción del trabajo de parto con el 47,2%, pre-eclampsia con el 41,5%, cesárea con el 14,9%, eclampsia con el 12,5%, gastritis con el 6,9%, y las patologías con menor frecuencia fueron amenaza de parto pre-termino y malaria con el 4,8%.

**Gráfico 4:** Frecuencia de patologías de las madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal.  
Hospital Regional de Loreto 2016.



**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

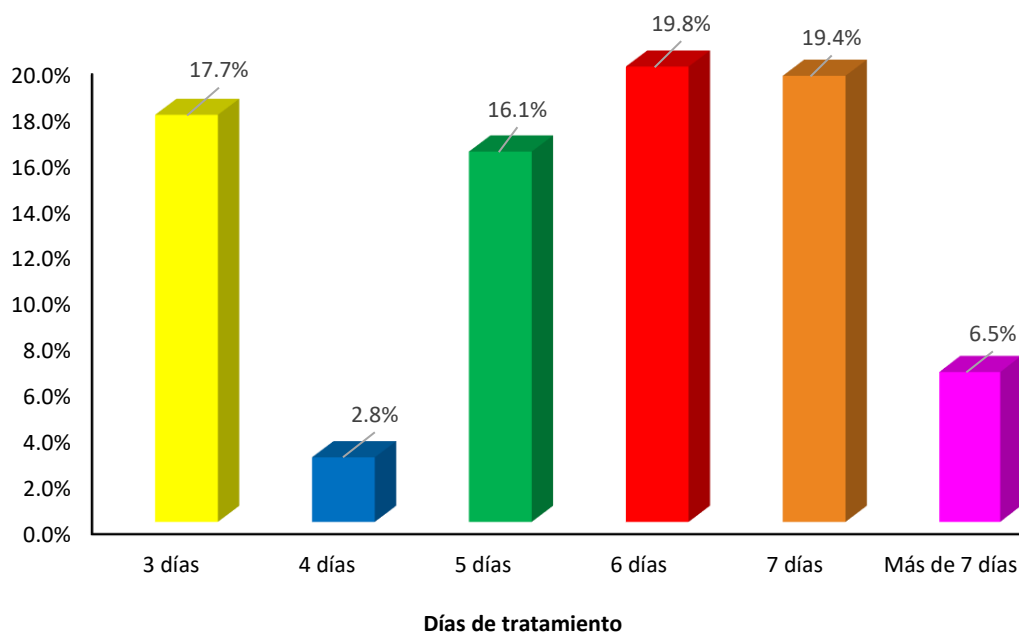
**Tabla 9:** Días de administración de fármacos a madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.

Días de Administración de fármacos	Frecuencia	%
3 días	44	17,7
4 días	7	2,8
5 días	40	16,1
6 días	49	19,8
7 días	48	19,4
Más de 7 días	16	6,5

**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

En la tabla 9 y grafico 5 se muestra la cantidad de días en la que se administraron fármacos a las madres en el tercer trimestre de su embarazo en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016, en donde visualizamos que; la mayor frecuencia corresponde al día 6 con el 19,8%, seguido del día 7 con el 19,4%, día 3 con el 17,7%, día 5 con el 16,1%, más de 7 días con el 6,5% y con menor frecuencia fue el día 4 con el 2,8%.

**Gráfico 5:** Días de administración de fármacos a madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.



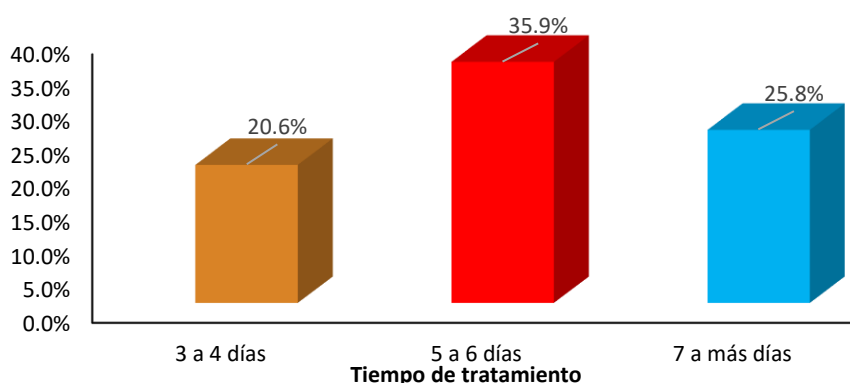
**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

**Tabla 10:** Tiempo de administración de fármacos a madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.

Tiempo de Administración de fármacos	Frecuencia	%
3 a 4 días	51	20,6
5 a 6 días	89	35,9
7 a más días	64	25,8

**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

**Gráfico 6:** Tiempo de administración de fármacos a madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.



**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

En la tabla 10 y gráfico 6 se muestra el tiempo de administración de fármacos a madres en el tercer trimestre de su embarazo en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016 de acuerdo a lo siguiente, la mayor frecuencia corresponde al tratamiento de 5 a 6 días con el 35,9%, seguido del tiempo de tratamiento de 7 a más días con el 25,8%, y el tratamiento de menor frecuencia fue de 3 a 4 días con el 20,6%.

**Tabla 11:** Asociación entre ictericia neonatal y fármacos administrados a madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.

Fármaco administrado	Ictericia Neonatal				p	OR	IC 95%
	Fisiológica		Patológica				
	n°	%	n°	%			
Amoxicilina/ac. clavulánico	78	10,5	170	22,8	0,000	5,23	3,44 – 7,96
Amikacina	68	9,1	180	24,2	0,000	4,98	3,20 – 7,75
Ceftriaxona	143	19,2	105	14,1	0,000	15,53	10,31 – 23,39
Cefalexina	47	6,3	201	27,0	0,000	3,08	1,93 – 4,92
Gentamicina	46	6,2	202	27,2	0,000	3,00	1,88 – 4,80
Cefazolina	63	8,5	185	24,9	0,000	4,49	2,87 – 7,01
Naproxeno	14	1,9	234	31,5	0,007	3,24	1,38 – 7,59
Ácido acetilsalicílico	13	1,7	235	31,6	0,008	3,37	1,38 – 8,25
Metamizol	59	7,9	189	25,4	0,000	16,89	8,21 – 34,75
Diclofenaco	32	4,3	216	29,0	0,000	18,22	6,37 – 52,16
Ibuprofeno	4	0,5	244	33,3	0,324	2,02	0,50 – 8,13
Paracetamol	84	11,3	164	22,0	0,000	9,26	5,76 – 14,88
Alfa metildopa	24	3,2	224	30,1	0,000	5,80	2,65 – 12,68
Nifedipino	77	10,3	171	23,0	0,000	11,96	6,96 – 20,56
Sulfato de magnesio	57	7,7	191	25,7	0,000	16,15	7,84 – 33,26
Diazepam	60	8,1	188	25,3	0,000	11,86	6,36 – 22,11
Midazolam	7	0,9	241	32,4			
Hioscina	41	5,5	207	27,8	0,000	7,99	4,11 – 15,51
Isoxuprina	15	2,0	233	31,3			
Metoclopramida	65	8,7	183	24,6	0,000	19,22	9,38 – 39,39
Dexametasona	23	3,1	225	32,3	0,000	5,53	2,52 – 12,15
Betametasona	12	1,6	236	31,7	0,084	2,05	0,91 – 4,63
Primaquina	8	1,1	240	60,3			
Quinina	0	0,0	248	33,3			
Fentanilo	46	6,2	202	27,2	0,007	1,79	1,17 – 2,73
Halotano	23	3,1	225	30,2	0,000	6,24	2,75 – 14,16
Oxitocina	166	22,3	82	11,0	0,000	15,91	10,84 – 23,35
Misoprostol	106	14,2	142	19,1	0,000	6,51	4,44 – 9,56

**Fuente:** Historias Clínicas. Oficina Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

La tabla 11 muestra la asociación significativa entre ictericia neonatal y fármacos administrados a madres en el tercer trimestre de su embarazo atendidas en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016 de acuerdo a lo siguiente,

**En cuanto a los Antibióticos:**

- Existe 5 veces más el riesgo (OR: 5,23; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró amoxicilina más ácido clavulánico con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 3,44 – 7,96.
- Existe 5 veces más el riesgo (OR: 4,98; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró amikacina con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 3,20 – 7,75.
- Existe 16 veces más el riesgo (OR: 15,53; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró ceftriaxona con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 10,31 – 23,39.
- Existe 3 veces más el riesgo (OR: 3,08; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró cefalexina con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 1,93 – 4,92.
- Existe 3 veces más el riesgo (OR: 3,00; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró gentamicina con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 1,88 – 4,80.
- Existe 4 veces más el riesgo (OR: 4,49; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró cefazolina con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 2,87 – 7,01.

**Con respecto a los AINEs:**

- Existe 3 veces más el riesgo (OR: 3,24; p: 0,007) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró naproxeno con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 1,38 – 7,59.
- Existe 3 veces más el riesgo (OR: 3,37; p: 0,008) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró ácido acetilsalicílico con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 1,38 – 8,25.



- Existe 17 veces más el riesgo (OR: 16,89; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró metamizol con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 8,21 – 34,75.
- Existe 18 veces más el riesgo (OR: 18,22; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró diclofenaco con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 6,37 – 52,16.
- Existe 2 veces más el riesgo (OR: 2,02; p: 0,324) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró ibuprofeno con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 0,50 – 8,13.

**Respecto al Analgésico:**

- Existe 9 veces más el riesgo (OR: 9,26; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró paracetamol con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 5,76 – 14,88.

**Sobre los Hipotensores:**

- Existe 6 veces más el riesgo (OR: 5,80; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró alfa metildopa con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 2,65 – 12,68.
- Existe 12 veces más el riesgo (OR: 11,96; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró nifedipino con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 6,96 – 20,56.
- Existe 16 veces más el riesgo (OR: 16,15; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró sulfato de magnesio con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 7,84 – 33,26.

**De las Benzodiacepinas:**

- Existe 12 veces más el riesgo (OR: 11,86; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró diazepam con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 6,36 – 22,11.

**Sobre los Tocolíticos:**

- Existe 8 veces más el riesgo (OR: 7,99; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró hioscina con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 4,11 – 15,51.

**En cuanto al Gastrocinético:**

- Existe 19 veces más el riesgo (OR: 19,22; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró metoclopramida con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 9,38 – 39,39.

**Con respecto a los Corticoides:**

- Existe 6 veces más el riesgo (OR: 5,53; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró dexametasona con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 2,52 – 12,15.
- Existe 2 veces más el riesgo (OR: 2,05; p: 0,084) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró betametasona con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 0,91 – 4,63.

**De los Anestésicos:**

- Existe 2 veces más el riesgo (OR: 1,79; p: 0,007) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró fentanilo con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 1,17 – 2,73.
- Existe 6 veces más el riesgo (OR: 6,24; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró halotano con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 2,75 – 14,16.

**En cuanto a los Inductores del parto:**

- Existe 16 veces más el riesgo (OR: 15,91; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró oxitocina con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 10,84 – 23,35.
- Existe 7 veces más el riesgo (OR: 6,51; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administró misoprostol con respecto a aquellas que no les fueron administradas con IC 95% 4,44 – 9,56.

**Tabla 12:** Asociación entre ictericia neonatal y patologías de las madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal.

Hospital Regional de Loreto 2016.

Patologías de las madres gestantes a quienes les administraron algún fármaco	Ictericia				p	OR	IC 95%
	Fisiológica		Patológica				
	n°	%	n°	%			
Infección urinaria	143	19,2	105	14,1	0,000	7,89	5,54 – 11,24
Pre-eclampsia	103	13,8	145	19,5	0,000	4,55	3,17 – 6,52
Gastritis	17	2,3	231	31,0	0,000	9,05	3,01 – 27,20
Cesárea	37	5,0	211	28,4	0,000	3,61	2,10 – 6,22
Inducción del trabajo de parto	117	15,7	131	17,6	0,000	9,91	6,61 – 14,87
Malaria	12	1,6	236	31,7			
Eclampsia	31	4,2	217	29,2	0,240	1,33	0,83 – 2,15
Amenaza de parto pre-término	12	1,6	236	31,7	0,908	2,05	0,91 – 4,63

**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática. Hospital Regional de Loreto.

En la tabla 12 se muestra la asociación entre ictericia neonatal y patologías de las madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016 de acuerdo a lo siguiente:

- Existe 8 veces más el riesgo (OR: 7,89; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres con infección urinaria con respecto a aquellas que no tuvieron con IC 95% 5,54 – 11,24.
- Existe 5 veces más el riesgo (OR: 4,55; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres con pre-eclampsia con respecto a aquellas que no tuvieron con IC 95% 3,17 – 6,52.
- Existe 9 veces más el riesgo (OR: 9,05; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres con gastritis con respecto a aquellas que no tuvieron con IC 95% 3,01 – 27,20.

- Existe 4 veces más el riesgo (OR: 3,61; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres con cesárea con respecto a aquellas que no tuvieron con IC 95% 2,10 – 6,22.
- Existe 10 veces más el riesgo (OR: 9,91; p: 0,000) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres con inducción del trabajo de parto con respecto a aquellas que no tuvieron con IC 95% 6,61 – 14,87.
- Existe 1 vez más el riesgo (OR: 1,33; p: 0,240) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres con eclampsia con respecto a aquellas que no tuvieron con IC 95% 0,83 – 2,15.
- Existe 2 veces más el riesgo (OR: 2,05; p: 0,908) de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres con amenaza de parto pre-termino con respecto a aquellas que no tuvieron con IC 95% 0,91 – 4,63.

**Tabla 13:** Asociación entre ictericia neonatal y tiempo de administración de fármacos a las madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal. Hospital Regional de Loreto 2016.

Tiempo de administración de fármacos a las madres	Ictericia				<i>p</i>	OR	IC 95%
	Fisiológica		Patológica				
	n°	%	n°	%			
De 3 a 4 días	40	19,6	11	5,4	0,100	1,87	0,89 – 3,95
De 5 a 6 días	61	29,9	28	13,7	0,875	0,95	0,52 – 1,73
De 7 a más días	40	19,6	24	11,8	0,168	0,64	0,34 – 1,20

**Fuente:** Historias Clínicas de la Oficina de Estadística e Informática, Hospital Regional de Loreto.

En la tabla 13 se muestra la asociación entre ictericia neonatal y tiempo de administración de fármacos a madres en el tercer trimestre de su embarazo de neonatos con ictericia neonatal en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016 de acuerdo a lo siguiente:

- Existe 2 veces más el riesgo (OR: 1,87; *p*: 0,100) que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres con días de tratamiento de 3 a 4 días con IC 95% 0,89 – 3,95 con respecto a aquellas que recibieron otro tiempo de tratamiento.

## 4.2. DISCUSIÓN

El presente estudio de investigación realizado en el Hospital Regional de Loreto, en el periodo de 12 meses, se encontró una incidencia de ictericia neonatal de 234/10000 Nacidos Vivos (2,34%); este resultado es menor a lo descrito por Ruelas M., quien en su estudio descriptivo-transversal titulado “Prevalencia y características materno perinatales de pacientes hospitalizados por ictericia neonatal tratados con fototerapia en el Hospital Carlos Monge Medrano - Juliaca en el periodo de enero a diciembre del 2016”, encontró que la prevalencia de ictericia neonatal fue de 4,3%.

Respecto a la incidencia de ictericia neonatal se encontró 248 nacidos con ictericia neonatal, de los cuales correspondieron a ictericia fisiológica 173 casos (69,8%) y correspondieron a ictericia patológica 75 casos (30,2%); estos resultados son similares a los descritos por Castro D. y Dávalos C., quienes en su estudio descriptivo-retrospectivo titulado “Incidencia de Hiperbilirrubinemia Neonatal” realizado por la Universidad de Azuay, Cuenca – Ecuador, entre los años 2011 al 2013 encontraron 130 recién nacidos con ictericia, de los cuales ictericia fisiológica fueron (n=89) del 68,5% y patológica (n=41) el 31,5%.

Respecto a la incidencia de ictericia neonatal según el sexo de los recién nacidos, de los cuales el sexo masculino fueron (n=179) el 72,2% y el sexo femenino fueron (n=69) el 27,8%, estos resultados son iguales a los de Moraes M, Iglesias M, et al, quienes en su estudio descriptivo-analítico titulado “Reingreso para fototerapia en recién nacidos con ictericia sin hemolisis” realizado en la Cooperativa Medica de Florida y en el Hospital Dr. Raúl Amorin Call, Florida – Uruguay, entre los años 2008 al 2009 encontraron que 13 recién nacidos fueron del sexo masculino (72,2%) y 5 del sexo femenino (27,8%).

En cuanto a la frecuencia de los fármacos administrados a las madres, se obtuvo que dentro los antibióticos el fármaco de mayor frecuencia corresponde a la ceftriaxona con el 41,5%, seguido de amoxicilina más ácido clavulánico con el 26,6%, y la gentamicina fue el fármaco con menor frecuencia con el 15,3%; en una publicación por el Centro de Atención Farmacéutica (CAF DIGEMID) indica que la ceftriaxona produce reacciones adversas raras como anemia hemolítica, problemas hepáticos y renales, discrasia sanguínea, convulsiones, necrosis epidérmicas.

De los AINEs, se tiene que el fármaco de mayor administración corresponde al metamizol con el 19,0%, seguido de diclofenaco con el 6,5% estos resultados se corroboran con lo mencionado en Golan D, et al “Principios de Farmacología” en donde indica que el diclofenaco es un AINE de amplio uso y cuando se administra en exceso, causa alrededor del 7% de los casos de ictericia neonatal.

Del Analgésico se tiene que el fármaco de mayor administración corresponde al paracetamol con el 21,0%, este resultado se corrobora con lo mencionado en Golan D, et al “Principios de Farmacología” en donde indica que el paracetamol es un analgésico y antipirético de amplio uso y cuando se toma en exceso, causa alrededor del 50% de los casos de insuficiencia hepática aguda.

Sobre los Hipotensores se tiene que los fármacos de mayor prescripción corresponden a sulfato de magnesio con el 18,5%, nifedipino con el 18,1% y alfa-metildopa con el 6,5%; estos resultados se corroboran con lo mencionado en Cano A, et al “Medicamentos causantes de hepato-toxicidad en el embarazo” en donde indican que fueron identificados 488 artículos y también fueron identificados 12 medicamentos dentro de ellos el alfa-metildopa indicando que este medicamento tiene la probabilidad de causar hepato-toxicidad en el embarazo presentando manifestaciones clínicas como ictericia.

En cuanto a las Benzodiacepinas se tiene que los fármacos administrados de mayor frecuencia corresponde al diazepam con el 21,4%, seguido de midazolam con el 2,8%; según Morón en “Farmacología Clínica”; refiere que el diazepam presenta riesgos en el embarazo y que en el segundo y tercer trimestre se ha descrito depresión respiratoria y nerviosa, atonía muscular, síndrome de abstinencia en el neonato y trastornos hepáticos.

Respecto a los Tocolíticos se tiene que los fármacos de mayor prescripción corresponde a la hioscina con el 13,3%, seguido de isoxuprina con el 6,0%; según Sempertegui J, et al en “Fármacos tocolíticos utilizados en la amenaza de parto pretérmino”, refiere que pueden inducir alteración en la función de neutrófilos y plaquetas, y alteración en la hemodinamia de arterias mesentéricas, produciendo sepsis, hemorragia intracraneal, alteración renal y se relaciona además con hiperbilirrubinemia neonatal.

De los Gastrocinéticos se aprecia que los fármacos de mayor administración corresponden a la metoclopramida con el 16,5%; según Laboratorio Vannier; “Metoclopramida”, refiere que existen casos raros de hepato-toxicidad como ictericia y alteraciones en el hepatograma, cuando se administra Metoclopramida asociada con otras drogas potencialmente hepatotóxicas.

Sobre los Corticoides se aprecia que los fármacos de mayor prescripción corresponden a la dexametasona con el 6,0%, betametasona con el 3,2%; en una publicación por el Centro de Atención Farmacéutica (CAF DIGEMID) indica que la dexametasona en el embarazo atraviesa la barrera placentaria y pueden aumentar el riesgo de ocasionar insuficiencia placentaria, disminución de peso en el recién nacido; también puede generar insuficiencia hepática con riesgo de toxicidad.



Con respecto a los Anestésicos se determina que los fármacos de mayor administración corresponden al fentanilo con el 15,3% y el halotano con el 8,1%; en una publicación por el Centro de Atención Farmacéutica (CAF DIGEMID) indica que el fentanilo en el embarazo cruza la barrera hematoencefálica; no se han demostrado estudios que demuestren teratogenicidad, está contraindicado en hipersensibilidad al fentanilo. El halotano está contraindicado en hipersensibilidad al halotano y otros anestésicos halogenados volátiles, historia de hipertermia maligna después de exposición previa. Ictericia u otros signos de daño hepático agudo tras la exposición previa al halotano. No se recomienda para el parto vaginal, a menos que se requiera relajación uterina.

De los Inductores del parto se observa que los fármacos de mayor prescripción corresponden a la oxitocina con el 50,8% y el misoprostol con el 28,6%; estos resultados son similares a los reportados por Trotman H, Henny C. Yacarta, La India. Año 2012. <sup>(16)</sup> En su estudio titulado “Factores asociados con hiperbilirrubinemia extrema en los recién nacidos en el Hospital Universitario del oeste de la India. El (97, 57%) fueron recién nacidos a término y 103 (61%) eran hombres, recién nacidos amamantados exclusivamente (OR 2,6, IC 95% 0,01-0,6) y los recién nacidos cuyas madres recibieron oxitocina durante el parto (OR 2,7, IC 95%: 0,02 a 0,3) eran más propensos a tener hiperbilirrubinemia extrema; así mismo los resultados reportados por Sahin HG, Kulusari A, et al. Año 2009. <sup>(12)</sup> En su estudio titulado “Efecto de la infusión de oxitocina y misoprostol en los niveles neonatales de bilirrubina para la inducción del trabajo de parto”. Los niveles de bilirrubina en el grupo de oxitocina fueron significativamente más altos que en el grupo de misoprostol, pero no fue de manera significativa [7,47 ± 0,63 mg / dl frente a 6,86 ± 0,65 mg / dl (p = 0.525)].

En cuanto a las patologías de las madres. La mayor frecuencia corresponde a infección urinaria con el 57,7%; este resultado es mayor a Arrieta, Ballestas, García, Jiménez y Medina, quienes efectuaron un estudio bajo el título “Prevalencia de infección urinaria en pacientes gestantes atendidas en el programa de control prenatal en el Hospital Materno Infantil de Soledad durante el año 2012”, donde muestran que en el tercer trimestre de embarazo la infección urinaria equivale a un 37 %.

En cuanto a la inducción del trabajo de parto se observa una frecuencia del 47,2%: este resultado difiere a Hernández A, quien en su estudio titulado “Inducción del trabajo de parto: resultados perinatales y modelos de predicción de riesgo de cesárea”. Albacete – España. 2014, donde refiere que la incidencia de la inducción del trabajo de parto se sitúa en el 20,2% cifra que se encuentra en los países latinoamericanos.

Respecto a Pre-eclampsia se observa una frecuencia del 41,5%; este resultado difiere a Pacheco J, Wagner P, Williams N, Sánchez S, quienes efectuaron un estudio bajo el título “Enfermedad hipertensiva de la gestación”, donde explican que en el Perú la incidencia de pre-eclampsia fluctúa entre 10 y 15% en la población hospitalaria.

En cuanto a los días de administración de fármacos a las madres, la mayor frecuencia corresponde al tiempo de administración de 6 días con el 19,8%, seguido de 7 días con 19,4%, 3 días con el 17,7%, 5 días con 16,1%, más de 7 días con 6,5% y el tiempo de administración de menor frecuencia fue 4 días con el 2,8%; mas no se encontró información con dicha asociación.

Respecto al tiempo de tratamiento de las madres, la mayor frecuencia corresponde al tiempo de administración de 5 a 6 días con el 35,9%, seguido de 7 a más días con 25,8%, y el tiempo de administración de menor frecuencia fue

de 3 a 4 días con el 20,6%; mas no se encontró información con dicha asociación.

Sobre la asociación entre ictericia neonatal y fármacos administrados a las madres gestantes en el tercer trimestre de embarazo encontramos que, existe 16 veces más el riesgo de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administro ceftriaxona; existe 17 veces más el riesgo de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administro metamizol; existe 16 veces más el riesgo de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administro sulfato de magnesio; existe 12 veces más el riesgo de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administro diazepam; existe 8 veces más el riesgo de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administro hioscina; existe 19 veces más el riesgo de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administro metoclopramida; existe 6 veces más el riesgo de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administro dexametasona; existe 6 veces más el riesgo de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administro halotano; existe 16 veces más el riesgo de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administro oxitocina.

Respecto a la asociación entre ictericia neonatal y tiempo de administración de fármacos a las madres gestantes en el tercer trimestre de embarazo encontramos que, existe 2 veces más el riesgo de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres con días de tratamiento de 3 a 4 días.

### 4.3. CONCLUSIONES

1. La prevalencia de Ictericia Neonatal en el Hospital Regional de Loreto durante el año 2016 fue de 234/10,000 (2,34%).
2. La prevalencia de ictericia neonatal fisiológica es de 69,8% y de ictericia neonatal patológica es de 30,2%, en cuanto al sexo la mayor prevalencia fue el sexo masculino con el 72,2% y el sexo femenino con el 27,8 del total de recién nacidos con ictericia neonatal
3. Existe una asociación entre ictericia neonatal y fármacos administrados a las madres gestantes en el tercer trimestre de embarazo.
4. En el Hospital Regional de Loreto existe 16 veces más el riesgo de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administro ceftriaxona, existe 17 veces más el riesgo de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administro metamizol y 19 veces más el riesgo de que el neonato presente ictericia neonatal en aquellas madres que se les administro metoclopramida.

#### **4.4. RECOMENDACIONES**

1. Se sugiere la realización de nuevos estudios para poder definir mejor ciertas asociaciones que han sido halladas en el presente estudio.
2. Además, se recomienda la farmacovigilancia activa en el uso de los tratamientos farmacológicos sobre diversas patologías en madres gestantes, ya que se evidenció una relación entre el uso de fármacos y el desarrollo de ictericia en los recién nacidos.
3. Realizar visitas constantes a los neonatos hospitalizados con ictericia monitorizando el tratamiento adecuado en todo momento para evitar mayores riesgos antes o después del alta.
4. También realizar un seguimiento oportuno y sistemático en el primer nivel de atención a los neonatos que fueron dados de alta con este diagnóstico proporcionando una información adecuada a los padres para evitar posibles complicaciones a futuro.

#### 4.5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baltazar T. Prevalencia y causas de ictericia neonatal en el Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé Huancayo en periodo. Huancayo 2014.
2. Organización Mundial de la Salud. OMS. Estudio de la seguridad de los fármacos durante el embarazo. Reuters Health; 31 de diciembre de 2014.
3. Hernández M, Schmidt I, Hate I. Encefalopatía por Kernícterus. Serie clínica. Revista Chilena Pediátrica. 2013; 84(6): 659 - 666
4. Gallegos D, Rodríguez B. Prevalencia y Factores de riesgo para Hiperbilirrubinemia Neonatal, Hospital Universitario - Revista Medicina Universitaria México. Noviembre 2009. pp. 226 - 230
5. Orueta R. Manejo de fármacos durante el embarazo. Información Terapéutica Sistema Nacional de Salud. 2011; 35(4): 107 - 113
6. Enrique M, Ostrea Jr., et al. Drugs that affect the fetus and newborn infant via the placenta or breast milk. 2004. pp. 539 - 579
7. Ministerio de Salud. Análisis de Situación de Salud de Loreto - DGE. 2016. pp. 1-8.
8. Hospital Regional de Loreto "Felipe Santiago Arriola Iglesias". Morbilidad general. Oficina de Estadística e Informática. Iquitos - Perú. 2016. pp. 9 - 16.
9. Hospital Regional de Loreto "Felipe Santiago Arriola Iglesias". Morbilidad de causas hospitalarias. Departamento de Neonatología. Iquitos – Perú. 2016. pp. 14.
10. Moraes M, Bustos R. Ictericia grave en el recién nacido sano. Archivos de Pediatría de Uruguay. 2004. Citado 2017 Jun 03; 75(2): 139 - 141  
Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttex](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttex)
11. Mazzi E, et al. Hiperbilirrubinemia neonatal. Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría. 2005. Citado 2017 Mayo 29; 44(1): 26 - 35  
Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttex](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttex)

12. Sahin HG, Kulusari A, et al. Efecto de la infusión de oxitocina y misoprostol en los niveles neonatales de bilirrubina para la inducción del trabajo de parto. Archivos de Ginecología y Obstetricia. 2010. Citado 2017 Jun 03; 281(1): 11 - 14  
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19326137>
13. Campo A, Alonso R, et al. Hiperbilirrubinemia neonatal agravada. Revista Cubana. 2010. Citado 2017 Jun 03; 82(3): 13 - 19  
Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext)
14. Anita K, M Zaidi SST. Incidence of neonatal hyperbilirubinemia: a population based prospective study in Pakistan. TMIH 2010. Citado 2017 Mayo 29; 15(5): 502 - 507
15. Alvear D, Tenorio P. Estudio de ictericia fisiológica en recién nacidos a término. Fundación "Pablo Jaramillo Crespo" Febrero – Agosto 2011. Tesis para optar el título de médico cirujano. Universidad del Azuay. Ecuador. 2011. pp. 1 - 61
16. Trotman H. Determinación de los factores asociados con hiperbilirrubinemia extrema en los recién nacidos en el Hospital Universitario del oeste de la India. Pediatría y salud infantil internacional. 2012. Citado 2017 Jun 03; 32(2): 97 - 101  
Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22595218>
17. Mera V, Román P. Manejo del Recién Nacido con Ictericia Patológica y su relación con la estancia Hospitalaria. Manabi - Ecuador. 2013. pp. 1 - 8
18. Rodríguez C, Rojas S, et al. Prevalencia de Ictericia neonatal patológica en el servicio de neonatología del Hospital Universitario Dr. Ángel Larralde, Valencia estado de Carabobo - Venezuela. Febrero – Abril. 2012
19. Hernández M, Schmidt C, et al. Kernicterus (bilirubin encephalopathy): case reports. Revista chilena de pediatría. 2013. Citado 2017 Jun 03; 84(6): 659 - 666
20. Castro D, et al. Incidencia de hiperbilirrubinemia neonatal. Tesis para optar el título de médico cirujano. Universidad del Azuay. Ecuador. 2014. pp. 1 - 17
21. Donovan J. Fármacos utilizados en la gestación como factores de riesgo asociados a ictericia neonatal. 2014. pp. 1 - 22
22. Rodríguez J, Figueras J. Ictericia Neonatal. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. 2008. pp. 372 - 383.

23. Palomo I, Orizola S, et al. Glóbulos Rojos y Hemoglobina. Hematología, Fisiopatología y Diagnóstico. Universidad de Talca. Chile. 2009. pp. 82 - 83
24. Palomo I, Orizola S, et al. Alteraciones del Metabolismo del Hierro y de la Síntesis del Grupo Hem. Hematología, Fisiopatología y Diagnóstico. Universidad de Talca. Chile. 2009. pp. 134 - 148
25. Pinto I. Ictericia: Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Urgencias Pediátricas SEUP-AEP. Servicio de Pediatría. Hospital Severo Ochoa. Leganés. pp. 115 - 119
26. Lopez-Velasquez J. Bilirrubina. Artículo de revisión. Revista de Investigación Médica Sur de México, Octubre – Diciembre 2012. pp. 228 - 234
27. Omeñaca F, González M. Ictericia Neonatal. Pediatría Integral. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Madrid. 2014. pp. 367 - 374
28. Graef J. Manual de Terapéutica Pediátrica. 5ta Edición. Barcelona, España. 1995. pp. 180 -188
29. Kliegman R, Stanton B, et al. Nelson Tratado de Pediatría. Ictericia e Hiperbilirrubinemia en el recién nacido. 19a Edición. Barcelona, España. 2013. Citado 2017 Mayo 29; (1): 632 - 649
30. Parodi J, Meana J, Ramos J. Médica Neonatóloga. Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina. 2005; (151): 9 - 16
31. Melton K., Akinbi H. Neonatal jaundice. Strategies to reduce bilirubin-induced complications. Post graduate Medicine 2000; 106(6): 167 - 178
32. Cuellar S, Núñez M, Raposo C. Administración de Medicamentos en circunstancias especiales. Uso de medicamentos en el embarazo. Conceptos generales en Farmacología. 2015. pp. 102 – 142.
33. Ruelas M. Prevalencia y características maternas perinatales de pacientes hospitalizados por ictericia neonatal tratados con fototerapia en el Hospital Carlos Monge Medrano – Juliaca. Enero a Diciembre del 2016. Perú. pp. 1 – 90.
34. Arrieta N, Ballestas M, et al. Prevalencia de infección urinaria en pacientes gestantes atendidas en el programa de control prenatal en el Hospital Materno Infantil de Soledad durante el año 2012. pp. 1 – 7.



35. Sempertegui J, Peralta F. Fármacos tocolíticos utilizados en la amenaza de parto pre termino. pp 1 – 6.

Disponible en: <http://www.ilustrados.com/tema/11788/Farmacos-tocoliticos-utilizados-amenaza-parto-pretermino.html>

36. Vanier. Industria Argentina. Metoclopramida. pp 1 -2.

Disponible en: <http://www.vannier.com.ar/assets/metoclopramida.pdf>

37. Centro de Atención Farmacéutica (CAF DIGEMID). Dexametasona. Riesgo en el embarazo equivalente a la categoría FDA: C.

Disponible en:

<http://www.digemid.minsa.gob.pe/UpLoad/UpLoaded/PDF/Dexametasona.pdf>

# **ANEXOS**

**Anexo N° 01**

**Carta de presentación de Proyecto de Investigación al Director del Hospital  
Regional de Loreto**

Iquitos, 13 de Junio del 2017.

Señor.

**Dr. Percy Antonio Rojas Ferreyra.**

Director del Hospital Regional de Loreto.

**Atención: Comité de Ética en Investigación**

Presente.-

Asunto: Presentación de Proyecto de Investigación.

Nos es grato dirigirnos a Usted con la finalidad de expresarle nuestro cordial saludo y al mismo tiempo hacerle llegar el proyecto de investigación titulado **“RELACIÓN ENTRE ICTERICIA NEONATAL Y FÁRMACOS ADMINISTRADOS EN EL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO A GESTANTES EN EL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO, AÑO 2016”** del cual somos investigadores; para su evaluación y aprobación por parte del comité de ética. Y así poder realizar la ejecución respectiva.

Sin otro particular, nos suscribimos de Usted, reiterando las muestras de nuestra especial consideración y estima personal.

Atentamente,

.....  
Int. F y Bq. Raygada Ramirez Patricia M.  
Investigadora  
DNI: 70555308

.....  
Int. F y Bq. Rengifo Ojaicuro Lorely  
Investigadora  
DNI: 46079918

Adjunto les remito la documentación respectiva:

- Recibo de pago
- Resolución Decanal N° 125 –FFB-UNAP-2017
- Carta del Asesor
- 01 Ejemplar del Anteproyecto
- 01 CD con Anteproyecto en archivo Word
- Carta de compromiso de entrega de informe final de la investigación

**Anexo N° 02**  
**Ficha de Recolección de Datos**

**“Relación entre Ictericia Neonatal y Fármacos Administrados en el Tercer Trimestre de embarazo a Gestantes en el Hospital Regional de Loreto, año 2016”**

N° de Ficha: \_\_\_\_\_ N° de H.C: \_\_\_\_\_ Fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

**1. Del Recién Nacido:**

- Sexo: Masculino  Femenino
- Diagnostico de Ictericia Neonatal: Sí  No 
  - Ictericia Fisiológica: Si  No
  - Ictericia Patológica: Si  No

**2. Administración de alguna clase de fármaco a gestantes en el tercer trimestre de embarazo:**

Si  No

**Clase de Fármacos:**

**Antibióticos:**

Amoxicilina/Ác.Clavulánico	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	Amikacina	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Ceftriaxona	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	Gentamicina	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Cefazolina	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	Cefalexina	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>

**Anti-inflamatorios No Esteroides (AINEs):**

Naproxeno	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	Ácido acetilsalicílico	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Metamizol	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	Ibuprofeno	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Diclofenaco	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>					

**Analgésico**

Paracetamol Si  No

**Hipotensores:**

Alfa-metildopa	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>	Nifedipino	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
Sulfato de Magnesio	Si	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>					

**Benzodicepinas:**

Diazepam Si  No  Midazolam Si  No

**Tocolíticos:**

Hioscina Si  No  Isoxuprina Si  No

**Gastrocinético:**

Metoclopramida Si  No

**Corticoides:**

Dexametasona Si  No  Betametasona Si  No

**Antimaláricos:**

Primaquina Si  No  Quinina Si  No

**Anestésicos:**

Fentanilo Si  No  Halotano Si  No

**Inductores del parto:**

Oxitocina Si  No  Misoprostol Si  No

**3. Patologías por las cuales le administraron fármacos en el tercer trimestre de su gestación a la madre del neonato con ictericia:**

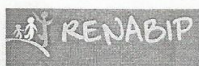
Infección urinaria	<input type="checkbox"/>	Pre-eclampsia	<input type="checkbox"/>
Eclampsia	<input type="checkbox"/>	Amenaza de parto pre-término	<input type="checkbox"/>
Gastritis	<input type="checkbox"/>	Inducción del trabajo de parto	<input type="checkbox"/>
Malaria	<input type="checkbox"/>	Cesárea	<input type="checkbox"/>

**4. Tiempo o período de tratamiento del fármaco administrado a la madre del neonato con ictericia:**

3 días  4 días  5 días  6 días  7 días   
Más de 7 días

## Anexo N° 03

### Aprobación del Proyecto de Investigación por el Comité de Ética del Hospital Regional de Loreto



HOSPITAL REGIONAL DE LORETO "Felipe Arriola Iglesias"

OFICINA DEL COMITÉ INSTITUCIONAL DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

#### CONSTANCIA N° 038 - CIEI- HRL-2017

El Presidente del Comité Institucional de Ética en Investigación (CIEI) del Hospital Regional de Loreto certifica que el proyecto de investigación, señalado a continuación fue APROBADO, siendo catalogado como: **ESTUDIO CON RIESGO MÍNIMO**, se detalla a continuación los siguientes datos de proyectos:

**Título del Proyecto** : "RELACIÓN ENTRE ICTERICIA NEONATAL Y FARMACOS ADMINISTRADOS EN EL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO A GESTANTES EN EL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO, AÑO 2016".

**Código de inscripción** : ID 035 – CIEI - 2017

**Modalidad de investigación** : PRE GRADO

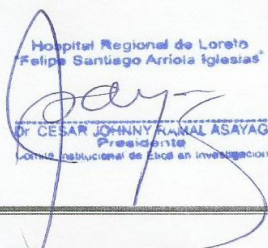
**Investigador (es)** : Bach. Q. F. Patricia Milagros Raygada Ramírez.  
Bach. Q. F. Lorely Rengifo Ojaicuro.

La **APROBACIÓN** considera el cumplimiento de los estándares del Instituto Nacional de Salud, las Prioridades Regionales de Investigación, el balance riesgo/beneficio, y la confidencialidad de los datos, entre otros.

Cualquier enmienda, desviaciones, eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. El investigador alcanzara un informe semestral y un informe final al término de este. La aprobación de la ampliación y modificaciones tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el **06 de Enero de 2018**. Los trámites para su renovación deberán iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Punchana, 06 de Julio de 2017.

Hospital Regional de Loreto  
Felipe Santiago Arriola Iglesias





Dr. CESAR JOHNNY RIVAL ASAYAG  
Presidente  
Comité Institucional de Ética en Investigación

Email: comiteihrl@hotmail.com  
Av. 28 de Julio S/N - Punchana - Loreto

Página 2

Anexo N° 04

**Autorización del Proyecto de Investigación por el Comité de Ética del Hospital Regional de Loreto**

  
"Felipe Arriola Iglesias"  
Te Sirve con 

**Hospital Regional de Loreto**  
**Oficina de Estadísticas e Informática**  
Recibido por... *Planca*  
Fecha: *10-7-17*  
Hora: *7:55*

“AÑO DEL BUEN SERVICIO AL CIDADANO”

MEMORANDO MULT. N° 1506 - 2017 - GRL - DRS - L / 30.50

A : Dr. Juan Raúl Seminario Vilca.  
Jefe Del Departamento De Pediatría.

Dr. Jaime Marin García  
Jefe del Departamento de Gineco-Obstetricia

Dr. CARLOS VICENTE MANRIQUE DE LARA ESTRADA.  
Jefe de la Oficina de Estadística e Informática.

ASUNTO : AUTORIZACIÓN

FECHA : Punchana, 06 de Julio de 2017

Por el presente, comunico a Usted que el Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional de Loreto, (CIEI) luego de la revisión del Protocolo de Investigación titulada: “RELACIÓN ENTRE ICTERICIA NEONATAL Y FARMACOS ADMINISTRADOS EN EL TERCER TRIMESTRE DE EMBARAZO A GESTANTES EN EL HOSPITAL REGIONAL DE LORETO, AÑO 2016”; presento al Investigador:

- Bach. Q. F. Patricia Milagros Raygada Ramírez.
- Bach. Q. F. Lorely Rengifo Ojaicuro.


Quien se encargaran de recolectar datos estadísticos de su Departamento Departamento y de la Oficina de Estadística, el Comité Institucional de Ética en Investigación, lo califica como investigación de “riesgo riesgo”, por lo que se autoriza su ejecución.

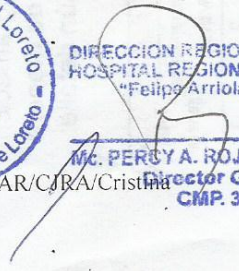
Atentamente,

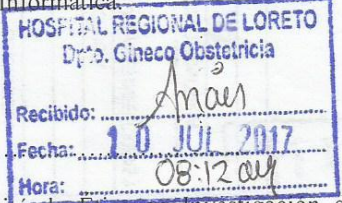
C. c:

- OADel
- Unid. Investigación
- CIEI
- Interesado
- Archivo

PARF/JRM/LL/KV/RELD/MAR/CJRA/Cristina

  
DIRECCION REGIONAL DE SALUD  
HOSPITAL REGIONAL DE LORETO  
"Felipe Arriola Iglesias"  
Dirección General

  
M<sup>c</sup>. PERCY A. ROJAS FERREYRA  
Director General  
CMP. 3087

  
HOSPITAL REGIONAL DE LORETO  
Dpto. Gineco Obstetricia  
Recibido: *Man*  
Fecha: *10 JUL 2017*  
Hora: *08:12 AM*

www.minsa.gob.pe  
Av. Arequipa 810 4to piso  
Jesus Maria. Lima 11, Perú  
T (511) 623-0001  
Anexo: 301

*OPTO-PED*  
*10-07-17*  
*8:00 AM*