

23



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

**INDOMETACINA PROFILACTICA EN LA
PREVENCION DE HEMORRAGIA
INTRAVENTRICULAR**

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA



Handwritten signature

T E S I S
DIRECCION DE ENSEÑANZA
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN:
NEONATOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. ARMIN SAN MIGUEL CADENA

ASESORES:

DR. EUCARIO YLESCAS MEDRANO
DRA. BEATRIZ VELASQUEZ VALASSI



INPer

MEXICO, D.F.

2001



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

DIRECCIÓN DE NEONATOLOGÍA

**INDOMETACINA PROFILÁCTICA EN LA PREVENCIÓN DE HEMORRAGIA
INTRAVENTRICULAR**

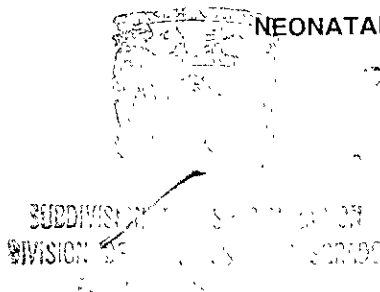
FIRMAS DE AUTORIZACIÓN



DR. LUISA FERNANDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
DE NEONATOLOGÍA.



DR EUCARIO YLLESCAS MEDRANO
MEDICO ADSCRITO UNIDAD DE
CUIDADOS INTENSIVOS
NEONATALES.



INDICE

| | |
|---------------------------------|----|
| ❖ Introducción..... | 2 |
| ❖ Marco teórico..... | 3 |
| ❖ Planteamiento problema..... | 9 |
| ❖ Justificación..... | 10 |
| ❖ Hipótesis..... | 11 |
| ❖ Objetivos..... | 12 |
| ❖ Material y métodos..... | 13 |
| ❖ Grupos de estudio..... | 15 |
| ❖ Criterios de inclusión..... | 16 |
| ❖ Criterios de eliminación..... | 17 |
| ❖ Diseño de estudio..... | 18 |
| ❖ Variables de estudio..... | 19 |
| ❖ Resultados..... | 20 |
| ❖ Graficas y Tablas..... | 24 |
| ❖ Discusión..... | 44 |
| ❖ Conclusiones..... | 47 |
| ❖ Bibliografía..... | 48 |
| ❖ Anexos..... | 53 |

INTRODUCCION

La incidencia de la hemorragia intraventricular ha disminuido en años recientes, los mecanismos de acción de muchas medidas terapéuticas no se conocen en forma completa, como el uso prenatal de tocolíticos, fenobarbital, surfactante, ventilación de alta frecuencia e indometacina en los que se considera, puedan tener efectos importantes en la hemodinámica cerebral, modificando los factores de riesgo para la hemorragia intraventricular.

El objetivo de este trabajo es demostrar que el uso de la indometacina previene la hemorragia intraventricular, en recién nacidos menores de 1750 g. y de 26 a 34 semanas en ventilación mecánica que recibieron surfactante y dosis bajas de indometacina (200/100/100) en infusión para 12hs cada 24 hs. Comparándolos con casos controles anteriores. Por lo que se aplicó indometacina sódica trihidratada por vía endovenosa a todos los pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales, del primero de julio del 2000 al 30 de junio del 2001 con peso menor a 1750gr y que requirieron ventilación mecánica; la dosis fue de 200 mcg x Kg. x día, el primer día en infusión para 12 horas, el segundo y tercer día a 100 mcg x Kg. x día también en infusión para 12 horas. Realizando ultrasonido transfontanelar al séptimo día, empleando la clasificación de Papile y col. Y se comparó con casos históricos, de 26 a 34 semanas de gestación en Fase III la ventilación mecánica se realizó con ventiladores neonatales ciclados por tiempo y limitados por presión tratados con surfactante y que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

MARCO TEORICO:

La mayor supervivencia de los recién nacidos muy prematuros puede considerarse la demostración más importante de los principales avances en la medicina perinatal en los últimos dos decenios. Por lo que ha dado como resultado una supervivencia de más del 85% de los recién nacidos entre 700 y 1500 gr (8).

La hemorragia intraventricular debe de considerarse como un trastorno heterogéneo(4). Los antecedentes y factores de riesgo para hemorragia intraventricular, identificados antes de las 12 horas de edad, difieren mucho de los vinculados con la hemorragia de inicio tardío(5). La patogenia es multifactorial el 25-70% ocurre entre las 6 hr. posterior al nacimiento. Deben considerarse las intervenciones prenatales y postnatales tempranas para prevenir este trastorno.

Los factores de riesgo intravasculares son sobre todo las alteraciones (sean fluctuaciones, aumentos o decrementos) significativos en las circulaciones sistémica y cerebral que causan rotura y hemorragia dentro de la microvasculatura frágil de la matriz germinal en recién nacidos con enfermedad de membrana hialina, que requieren ventilación mecánica; Otros factores serían hipercapnia, expansión rápida de volumen, maniobras sistémicas de atención, persistencia de conducto arterioso, concentraciones altas de oxígeno inspiradas, neumotórax, convulsiones, fluctuaciones de la tensión arterial, alteraciones de la PVC, anemia, hipoglucemia, factores hemodinámicas cerebrales, trastornos de la función plaquetaria-capilar y de la coagulación (6,7,8) Los factores de riesgo vasculares se relacionan con la fragilidad de la microvasculatura de la matriz germinal en involución. Revestida de

endotelio, inmadura, además del alto metabolismo oxidativo dentro de esta red capilar y su localización en una zona limítrofe vascular entre el tálamo y las arterias estriadas (8). Los factores extravasculares incluyen un sostén deficiente y mayor actividad fibrinolítica dentro de la matriz germinal, que puede permitir que las alteraciones capilares menores se extiendan hasta una gran hemorragia intraventricular (8).

No existe ningún sistema universalmente aceptado para clasificar las hemorragias según su grado, aunque el más empleado es el de Papile y Levene. (18).

De acuerdo con la clasificación de Papile existen cuatro grados:

- Grado I Matriz germinal.
- Grado II Intraventricular sin dilatación.
- Grado III Intraventricular con dilatación.
- Grado IV Intraparenquimatosa.

Varios medicamentos han sido utilizados con el propósito de disminuir la incidencia de hemorragia intraventricular entre los medicamentos que se destacan en la prevención es la indometacina a dosis bajas, la cual, probablemente a las grandes diferencias en las poblaciones estudiadas ha demostrado resultados farmacocinéticas muy variables. Sin embargo ha mostrado en algunos estudios que disminuye la incidencia de hemorragia intraventricular, independientemente de su efecto sobre el conducto arterioso (9,10).

La indometacina fue el producto de la búsqueda de una droga con propiedades antiinflamatorias, esta se introdujo en 1963 para el tratamiento de la Artritis reumatoide y trastornos afines.

La indometacina es un potente inhibidor de la formación de las prostaglandinas secundario a la disminución de la actividad de la enzima ciclooxigenasa.

La vida media plasmática de la indometacina varía de 11 a 90 horas, dicha vida media se relaciona a la inmadurez del recién nacido, la vida media fue 17.2 horas en recién nacidos menores de 32 semanas de gestación y 12.5 horas en aquellos mayores de 32 semanas de gestación; a la vía de administración oral fue de 16 horas, y después de la administración endovenosa de 16.2 horas. Con la administración oral, la biodisponibilidad fue entre un 10% y un 20% y las concentraciones séricas pico solo fueron alcanzadas dentro de las 3 – 4 horas después de la administración mas del doble del tiempo de lo que lleva en adultos.

Se encontró que el 99% de la indometacina se une a las proteínas y que el volumen de distribución de la indometacina es $0.36 \times \text{Kg}$ probablemente como un reflejo del metabolismo hepático disminuido, ya que solo una muy escasa cantidad es excretada sin modificaciones en la orina.

Las complicaciones potenciales han sugerido una serie de criterios estrictos para la administración de indometacina. Inicialmente debido a que la indometacina parece desplazar a la bilirrubina de la albúmina, se consideró como una contraindicación para administrar esta droga.

Actualmente se ha demostrado que una concentración de bilirrubina mayor de 10 mg / dl no es importante y la hiperbilirrubinemia en si misma no es considerada como una contraindicación.

Ya que la indometacina inhibe la función plaquetaria no se ha utilizado en los casos que hay signos de diátesis hemorrágica franca.

Se ha demostrado que la utilización de indometacina no ocasiona extensión de hemorragias intracraneales que existían previo al tratamiento. Este estudio sugirió que la presencia de hemorragia intracraneal no es una contraindicación para el uso de la indometacina.

En el más reciente metanálisis en el año 2000 por el sistema de revisión Cochrane donde se utilizó literatura de enero 1980 a octubre 1994 de la base de datos Medline, Embase, y pruebas perinatales de Oxford; Se obtuvo un metanálisis para la prevención de hemorragia intraventricular en pacientes de muy bajo peso (menor a 1750gr), morbilidad, mortalidad, sobre la base del tratamiento de indometacina en la prevención o limitación de la hemorragia intraventricular en período neonatal, donde se reporta que el uso de la indometacina profiláctica 3 dosis (0.2; 0.1; 0.1 mg- Kg) reduce la incidencia de hemorragia intraventricular grado III y IV en neonatos tratados RR = 0.60 (0.43 a 0.83) concluyendo que el tratamiento profiláctico con indometacina, tiene efectos inmediatos beneficios; En particular reducción de la hemorragia intraventricular severa(11,25).

En otro estudio se estableció la hipótesis de administrar en forma temprana dosis bajas de indometacina; En donde al total de los pacientes se dividieron en 2 grupos, unos tratados con indometacina y otro con placebo, encontrándose que recién nacidos prematuros no hay asociación con disfunción en el neurodesarrollo en pacientes a los 4.5 años de edad corregida (12,24). Ment LR y col. Concluyen que neonatos con peso extremadamente bajo (600-1250g) con hemorragia intraventricular con grado bajo, en las primeras 6hs y 11hs

postnatal tratados con indometacina profiláctica (0.2; 0.1; 0.1 mg/kg.) favorece el cierre del conducto arterioso y no se asocia con efectos adversos, y se vio que su uso disminuye significativamente la incidencia y severidad de la hemorragia intraventricular particularmente la forma severa (grado IV) (13,14).

En otros estudios relacionados con el neurodesarrollo se refiere que la presencia de hemorragia intraventricular en forma temprana, condiciona un alto riesgo de presentar limitaciones cognitivas o motoras en los primeros tres años de vida (15), también en varios se refiere que la administración de indometacina en las primeras 6 –12 horas de vida como profilaxis no condiciona resultados adversos en el desarrollo cognoscitivo o motor (16).

En la literatura donde se evaluó la incidencia de complicaciones neonatales, en recién nacidos expuestos a tratamiento con indometacina prenatal y postnatal (combinado) con edad gestacional de entre 23 y 32 semanas de gestación, se analizó en forma retrospectiva, el tratamiento de 2 días, con dosis acumuladas de 150 mg concluyendo que los recién nacidos pretérmino con exposición antenatal podrían incrementar riesgo de HIV grado I y II así como en el tratamiento postnatal incrementan riesgo de enterocolitis necrotizante y sepsis (17).

También se cuenta con reportes donde la hipótesis manejada fue: que el tratamiento con indometacina profiláctica no produce cambios en la velocidad del flujo de cerebral o mesentérico así como en la función cardiaca en pacientes con muy bajo peso al nacer (775 a 1245 g) de 24 – 31 semanas de edad gestacional, estos pacientes fueron estudiaron antes y después del tratamiento con indometacina (0.1 mg. / Kg) administrándose a las 6 – 30 - 54 horas de vida y se concluyo que la indometacina profiláctica:

. -Reduce la cantidad del flujo sanguíneo cerebral y mesentérico sin afección en la función cardíaca.

. -Incrementa la resistencia vascular cerebral mas que la mesentérica.

. -No previene incremento postprandial en la velocidad del flujo mesentérico.

Los autores reportan que el incremento en la resistencia vascular cerebral relativa es un efecto benéfico que contribuye en la prevención de la hemorragia intraventricular (19)

La indometacina postnatal inhibe la formación de radicales libres estabilizando la microvasculatura cerebral y disminuyendo su permeabilidad y tal vez acelerando la maduración de la microvasculatura de la matriz germinal.

Por otra parte en los reportes de literatura acerca del uso de indometacina como tocolítico no se asocia con un incremento del riesgo para complicaciones neonatales en recién nacidos entre 24 - 31 semanas de gestación (20). Otros estudios indican también que el uso de tocolíticos (sulfato magnesio) diferentes a la indometacina pueden incrementar el riesgo de hemorragia intraventricular grado III y IV (21).

En nuestro instituto existen dos estudios de indometacina en la prevención de la hemorragia intraventricular en neonatos pretérmino con ventilación mecánica, donde se concluye en ambos que no se previene la hemorragia intracraneana utilizando dosis de indometacina 100mcg-100mcg-100mcg., a pasar en 15 y 30 minutos respectivamente (26,27).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mayor sobrevida de los recién nacidos extremadamente prematuros puede considerarse como la demostración más importante del avance de la medicina perinatal de los últimos 2 decenios. No obstante continua la gran preocupación de que exista aun un alto riesgo de lesiones cerebrales mayores. La incidencia de la hemorragia intraventricular varía entre 18 y 50% en neonatos menores de 1500g. de peso al nacer según diversos autores (1,2,3).

Si bien es alentador que la incidencia de la hemorragia intraventricular ha disminuido en años recientes, los mecanismos de acción de muchas medidas terapéuticas no se conocen en forma completa, como el uso de la indometacina la cual se considera que pueden tener efectos importantes en la hemodinámica cerebral, modificando los factores de riesgo para la hemorragia intraventricular.

¿Sobre la base de los conocimientos previos, la indometacina profiláctica reduce la incidencia de hemorragia intraventricular en neonatos ventilados con peso de 500 a 1750 gr y de 26 a 34 semanas de edad gestacional y tratados con Surfactante en el Instituto Nacional de Perinatología en el período comprendido 1 julio 2000 a 30 junio 2001?

JUSTIFICACIÓN

Hasta el momento actual por lo menos nueve estudios aleatorizados, sobre la administración de indometacina postnatal en el primer día de vida son muy alentadores, señalan una disminución en la incidencia de la hemorragia intraventricular en forma general y sobre todo en las formas graves sin aumentar la tasa de mortalidad, excepto en recién nacidos muy prematuros con peso inferior a 1000 g (22,23). No obstante existe preocupación en cuanto al posible riesgo de lesión isquémica cerebral vinculada con la disminución del riego sanguíneo. La comprobación de la eficacia de indometacina *profiláctica en este grupo de pacientes resulta fundamental en el establecimiento de recomendaciones de uso postnatal, específicamente para la prevención de hemorragia intraventricular.*

Así mismo en el INPer no se cuenta con una norma que justifique el uso en forma convencional por lo que se hace necesario demostrar la eficacia de la Indometacina en población de nuestro medio y como es un tratamiento ya aceptado y recomendado en el mundo, es conveniente compararlo con un control histórico pareando algunas variables

HIPÓTESIS

La indometacina profiláctica disminuye la incidencia de la hemorragia intraventricular en un 60% en recién nacidos pretérmino de 26 a 34 SDG con ventilación asistida y con un peso de 500 a 1750 gr en una población como la nuestra y en comparación con controles históricos con las mismas características a las que no se les administro indometacina en el Instituto Nacional de Perinatología.

HIPÓTESIS NULA

La indometacina profiláctica NO disminuye la incidencia de la hemorragia intraventricular 60% en recién nacidos pretérmino con ventilación asistida con peso de 500 a 1750gr en una población como la nuestra y en comparación con controles históricos con las mismas características a la que no se les administro indometacina en el Instituto Nacional de Perinatología.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Demostrar que el uso de indometacina profiláctica en niños de 500 a 1750 gr de peso y de 26 a 34 semanas de edad gestacional al nacer con ventilación mecánica y que recibieron tratamiento con Surfactante sí disminuye la incidencia y la severidad de la hemorragia intraventricular en comparación a controles históricos en nuestra institución.

OBJETIVO ESPECIFICO:

La indometacina profiláctica disminuye la presencia de hemorragia intraventricular.

MATERIAL Y METODOS

El presente estudio prospectivo retroelectivo se realizo en la Unidad de Cuidados Intensivos del Instituto Nacional de Perinatología, donde se incluyeron recién nacidos pretérmino de ambos sexos, nacidos en el Instituto, los que requirieron ventilación asistida. *Se captaron pacientes a partir de 1 julio 2000 a 30 junio 2001 que cumplieron con criterios de inclusión y se compararon con controles históricos.*

En ambos grupos se realizo ultrasonido transfontanelar al 7 día y para evaluar la magnitud de la hemorragia intracraneana se utilizo la clasificación de Papile.

Se utilizo indometacina sódica tri-hidratada (indocin) frasco ampula con contenido granulado para constituir 1mg/ml. A cada paciente se le administraron 3 dosis de indometacina a 200 /100/100 microgramos por kilogramo dosis cada 24h, la primera dosis se administro dentro de las primeras 12hs de vida extrauterina por vía endovenosa a pasar en 12 h cada 24 hs.

Los recién nacidos fueron atendidos en la Unidad Tococirugia, a todos se les intubo tempranamente y se trasladaron en incubadora de transporte neonatal a la Unidad de Cuidados Intensivos donde se continuo la asistencia con ventiladores ciclados por tiempo y limitados por presión. Se les manejo en incubadora de calor radiante y se les proporciono líquidos parenterales a razón de 70, 80 y 90 ml /kg /día a las 24, 48 y 72h respectivamente, ajustándose líquidos de acuerdo a balance de líquidos y densidad urinaria

Para la confrontación de datos se realizó análisis descriptivo, análisis exploratorio, análisis estadístico pruebas de Chi-cuadrado.

El médico responsable del proyecto en conjunto con los médicos del servicio determinarán que cumplan con los criterios de inclusión.

ASPECTOS ÉTICOS.

- I. Investigación sin riesgo. XXX
- II. Investigación con riesgo mínimo.
- III. Investigación con riesgo mayor al mínimo.

GRUPO DE ESTUDIO

Recién nacido pretérmino con peso de 500 a 1750gr de 26 a 34 semanas de edad gestacional en fase III ventilación tratados con Surfactante y dosis bajas de indometacina (200mcg/100mcg/100mcg) que ingresaron a la UCIN.

LUGAR Y DURACIÓN

Instituto Nacional de Perinatología en la Unidad de cuidados intensivos neonatales durante el periodo comprendido 1 julio 2000 a 30 junio 2001.

UNIDAD DE OBSERVACIÓN:

Recién nacidos pretérminos con peso de 500 a 1750gr en fase III de ventilación de 26 a 34 semanas de edad gestacional que cumplan criterios de inclusión.

MÉTODO DE MUESTREO: NO PROBABILISTICO DE CASOS CONSECUTIVOS.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- 1) Recién nacidos en el INPer
- 2) Recién nacido de 26 a 34 semanas de gestación por FUM o capurro.
- 3) Peso igual o < menor de 1750 g.
- 4) Pacientes en la Unidad de cuidados intensivos neonatales.
- 5) En ventilación mecánica
- 6) Tratados con surfactante.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- 1) Recién nacidos malformaciones congénitas mayores.
- 2) Alteraciones hemodinámicas graves (hipotensión, bradicardia, oliguria.
- 3) Hipotermia
- 4) Asfixia grave al nacimiento.
- 5) Trombocitopenia menor o igual a 50 000 plaquetas-mm³
- 6) Evidencia clínica de sangrado a cualquier nivel

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- 1) Paciente a los cuales no se completo esquema de tratamiento con indometacina.
- 2) Pacientes fallecidos antes de la toma ultrasonido transfontanelar (7° día).
- 3) Expedientes con información incompleta.

DISEÑO DE ESTUDIO

EXPERIMENTAL

CUASI-EXPERIMENTAL

OBSERVACIONAL XXX

TIPOS DE ESTUDIO

EXPERIMENTO O ENSAYO CLÍNICO

ESTUDIO DE COHORTE XXX

ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

ESTUDIO TRANSVERSAL

CARACTERÍSTICAS DEL ESTUDIO.

| | | |
|--------------|-----|-------------------|
| ANALÍTICO | XXX | DESCRIPTIVO |
| LONGITUDINAL | XXX | TRANSVERSAL |
| PROSPECTIVO | XXX | RETROELECTIVO XXX |

VARIABLES EN ESTUDIO

VARIABLES DEPENDIENTES:

- 1) Recién nacido pretérmino 26-34 SDG por FUM o Capurro.
- 2) Peso de 500 a 1750gr.
- 3) Tratados con surfactante.
- 4) En Ventilación mecánica.

VARIABLES INDEPENDIENTES:

- 1) Sexo.
- 2) Patología agregada (pulmonar, infecciosa)
- 3) Patología materna.

RESULTADOS

En el Instituto Nacional de Perinatología del 1 de julio 2000 al 30 junio 2001 nacieron vivos un total de 5013 recién nacidos de los cuales ingresaron al servicio de UCIN 216 pacientes de estos se estudiaron 37 pacientes (17.1%) como casos en el grupo de indometacina profiláctica comparándose con 106 neonatos a los que se considero como controles históricos (Departamento de estadística INPer).

El total de neonatos estudiados fue de 143 pacientes de los cuales, 59 fueron femeninos (41.3%) y 84 masculinos (58.7%) con características diversas, como un promedio de peso al nacer de 1.076gr SD .24 con un mínimo de 500gr y 1750gr. Una edad gestacional promedio de 28.9 +/- 1.93 semanas de edad gestacional SD . con un mínimo de 24.6 semanas y un máximo de 34 .5 semanas.

En este estudio observamos 86 pacientes (60.1%) sin indometacina que es nuestro control histórico, y con aplicación de indometacina 57 pacientes(39.9%)

Al comparar los casos con indometacina y los controles históricos observamos que en el grupo con indometacina existieron en el rango de 500gr a 750gr un solo caso de HIV grado I (2.7%) en tanto que en el control histórico en este rango de edad existieron 2 neonatos grado I (1.8%) ; 5 grado II (4.7%) del control histórico así como 1 en el grado IIb de 106 controles históricos (0.9%) llamando la atención que en el rango de peso de 751 a 1000gr solo tenemos un paciente afectado (2.7%) en los tratados con indometacina; a diferencia de los controles históricos donde obtuvimos, 18 pacientes con HIV grado II (16.9%); 5 con grado IIb (4.7%); y 3 HIV grado III (2.8%) . en el rango 1001gr a 1250gr en los casos con indometacina existió un caso en el grado IIb y grado III respectivamente (2.7%) en tanto que en los controles históricos encontramos un pacientes tanto en el grado I (0.9%), grado IIb y grado IV respectivamente, 9 grado II (8.4%) y 5 grado III (4.7%). En el rango 1251gr a 1500gr encontramos un solo caso en los tratados con indometacina (2.7%) obteniendo en los controles históricos 2 grado I (1.8%) 5 grado II (4.7%); 1 grado IIb (.9%), 3 grado III (2.8%) y un paciente grado IV (.9%) existe un

o caso en el rango de 1500gr a 1750gr del grado I que corresponde al grupo de los controles históricos.

En los 37 casos tratados con indometacina, 31 pacientes (83.7%) tuvieron ultrasonido fontanelar normal al séptimo día y los pacientes del grupo de los controles históricos fueron 106 de los cuales 41 (38.6%) fueron igualmente valorados por USTF al séptimo día.

No existieron diferencias significativas entre los rangos de peso y la valoración ultrasonográfica al obtener para los casos una χ^2 de 13.941 con $p = .948$ en tanto los controles históricos la χ^2 resultó 34.28 con una $p = .270$, lo que permite comparar ambos grupos.

En relación a los rangos de edad en los casos manejados con indometacina el mayor porcentaje fue en el de 27 a 28 semanas en cada uno de los grupos estudiados: casos con indometacina 14 (13.2%). En el control histórico 44 pacientes donde no se administró indometacina (41.5%) y en el control histórico con indometacina se manejaron 12 pacientes (11.3%).

Al relacionar los rangos de edad con el grado de HIV encontramos solo en los controles históricos un caso HIV grado I en el rango de 24-26 semanas. En tanto que de 27-28 semanas existieron 2 pacientes con HIV grado II (5.45%) en casos tratados con indometacina, siendo evidente en el grupo de controles históricos, la mayor frecuencia de pacientes se encontró en el grado II con 21 pacientes (19.7%), consecutivo a este grupo se encontró HIV grado II, en el rango de 29-30, 14 pacientes (13.2%). El grado III en el rango de 27 - 28 semanas el resultado fue de 7 pacientes (6.6%), observando en este mismo rango un paciente (9%) con HIV grado IV.

En cuanto al grado de hemorragia de los 37 pacientes tratados con indometacina 2 pacientes (5.4%) presentaron HIV grado I, 2 pacientes grado II (5.4%) y un paciente presentó GIIb y GIII correspondiendo a (2.7%) respectivamente observando que no hubo hemorragias grado IV. En los controles históricos sin indometacina obtuvo la mayor frecuencia en el grado II con 30 pacientes (28.3%), consecutivo a ello el grado III con 11 (10.3%) y grado II bilateral 8 (7.5%) si existiendo en grupo 2 neonatos (1.8%) con grado III. Donde el estadístico de prueba de Chi-cuadrada nos indica un nivel de confianza del 95% con una $p < .053$ por lo que la institución de indometacina en la prevención de la

hemorragia intraventricular puede ser útil como fármaco profiláctico en neonatos de bajo peso.

Al analizar los casos manejados con surfactante observamos 2 (1.8%) grado I, 2 (1.8%) grado II y 1 (0.9%) grado III y grado II bilateral respectivamente sin existir caso alguno de hemorragia intraventricular por diagnóstico de ultrasonido grado IV. Pero existen 6 casos (19.8%) en el control histórico donde no se les aplicó surfactante que evolucionaron a grado I; 11 (10.3%) a grado III, 5 (4.7%) a grado II bilateral existiendo un solo caso de grado IV.

En relación al Apgar al minuto la media fue de 4.43 con un SD de 2.27 con un mínimo de 3 y un máximo de 9 dentro del Apgar al minuto se identifica el mayor número de casos de Apgar de 3 con 22 casos (15.4%). Apgar de 4 con 21 casos (14.7%) así como con Apgar de 5, 21 casos (14.7%), observando con Apgar de 1, 16 casos que ocupan el (11.2%).

Al observar los resultados del Apgar a los 5 minutos obtuvimos con puntuación de 8 a 45 casos (31.5%), con 9 a 35 casos (24.5%) y Apgar de 7 a 32 pacientes (24.4%), existiendo 2 casos con 2 y 3 de Apgar, que corresponden al 1.4 y 2.1% respectivamente.

Al comparar el Apgar al minuto entre los pacientes neonatos con indometacina y sin indometacina no encontramos diferencias significativas al obtener una prueba estadística de Chi-cuadrado con razón de verosimilitud de .113.

En el caso de los niños con indometacina y sin esta el Apgar a los 5 minutos fue de .067 que señala ciertas diferencias entre los grupos pero con una p de .031 que nos puede apoyar la continuidad del estudio para comparar ambos grupos.

Los pacientes del grupo de casos con indometacina presentaron Apgar al minuto: un caso en cada uno de los siguientes casos del Apgar, de 1 (grado I), 4 (grado II), 6 (grado II b), y 8 (grado I, II, III) que totalizan 6 casos. Así mismo en el Apgar a los 5 minutos observamos 1 solo caso en cada uno de los siguientes grupos como son: en el Apgar 7 tuvimos tanto de grado I como grado II; en el Apgar 8, 1 de grado I y otro de grado II b; en tanto con el Apgar 9

observamos 1 con el grado II y otro en el grado III.. En los controles históricos observamos de los casos de mayor riesgo tenían en relación a los grados de hemorragia intraventricular que presentaban los neonatos al 7 día encontramos en nuestra población estudiada 72 casos normales(50.3%). 39 casos (27.3) HIV grado II, 12 casos (8.4%) con HIV grado III, 10 casos (7%) HIV grado II bilateral, 8 casos(5.6%) con HIV grado I, y 2 casos (1.4%) con HIV grado IV .

GRAFICAS Y TABLAS

| INDICADORES | MEDIA | DESV.ESTANDAR | MAXIMO | MEDIA |
|------------------|--------|---------------|--------|-------|
| APGAR 1 | 4.43 | 2.278 | 9 | 0 |
| APGAR 5 | 7.30 | 1.67 | 9 | 1 |
| PESO AL NACER | 1.0767 | 0.241 | 1.75 | 0.50 |
| EDAD GESTACIONAL | 29.2 | 1.93 | 34.5 | 24.6 |

INPer 2000-1
UCIN: Servicio Neonatología
Archivo Clínico 1989-1999.

CARACTERISTICAS DE LOS GRUPOS

CASOS DE INDOMETACINA Y CONTROLES HISTORICOS

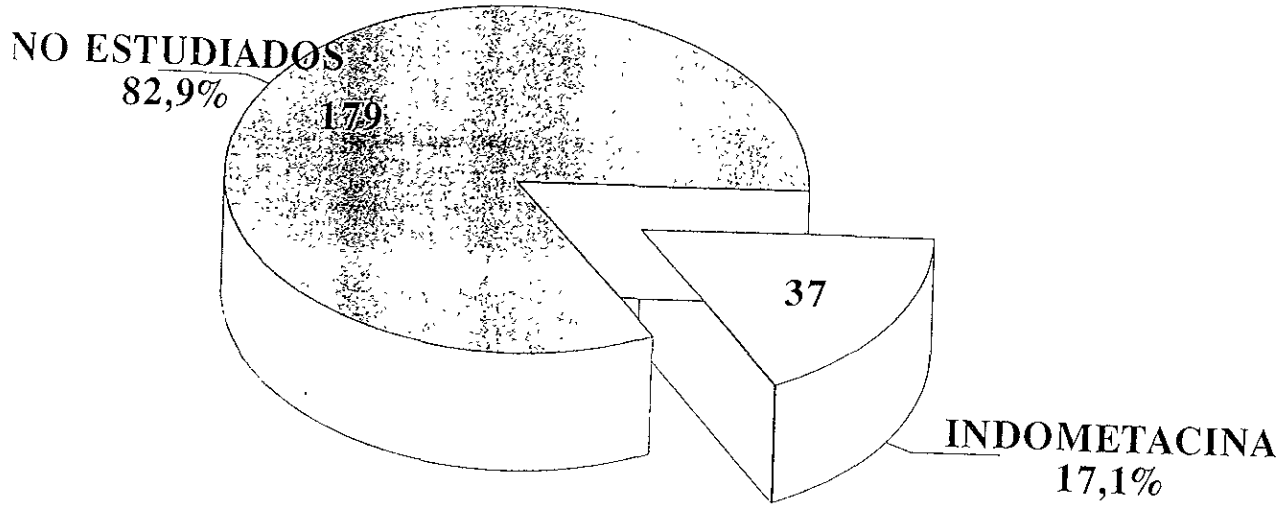
PESO AL NACER

| GRADO DE LESION | Media | N | Desv. típ. |
|-----------------|--------|-----|------------|
| SI | 1.0521 | 71 | .23193 |
| NO | 1.1009 | 72 | .24990 |
| Total | 1.0767 | 143 | .24154 |

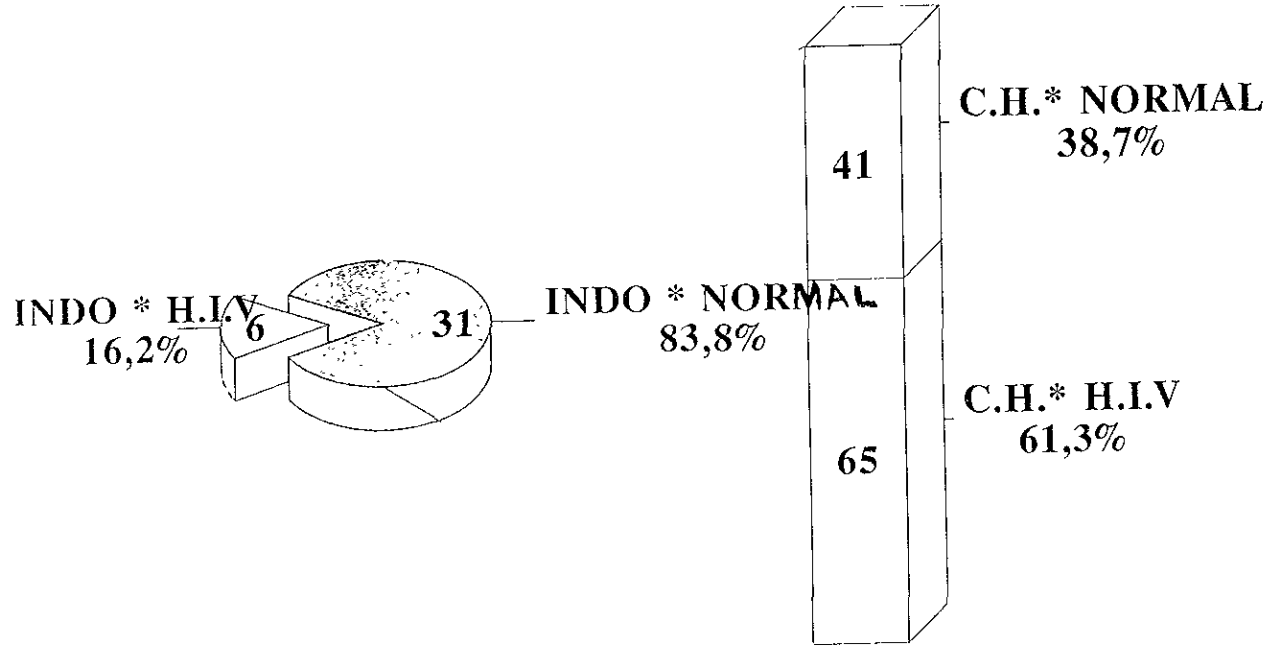
| SEXO DEL BEBE | | APGAR 1 MINUTO | APGAR 5 MINUTO |
|---------------|------------|----------------|----------------|
| F | Media | 4.46 | 7.20 |
| | N | 59 | 59 |
| | Desv. típ. | 2.231 | 1.730 |
| M | Media | 4.40 | 7.37 |
| | N | 84 | 84 |
| | Desv. típ. | 2.324 | 1.649 |
| Total | Media | 4.43 | 7.30 |
| | N | 143 | 143 |
| | Desv. típ. | 2.278 | 1.679 |

| varcaso | | APGAR 1 MINUTO | APGAR 5 MINUTO | PESO AL NACER | rangos peso | rango edad |
|-------------------|------------|----------------|----------------|---------------|-------------|------------|
| caso | Media | 5.19 | 8.19 | 1.1488 | 1.0000 | 29.32 |
| | N | 37 | 37 | 37 | 37 | 37 |
| | Desv. típ. | 2.493 | 1.101 | .26631 | 21082 | 2.369 |
| control historico | Media | 4.16 | 6.99 | 1.0515 | .9377 | 28.84 |
| | N | 106 | 106 | 106 | 106 | 106 |
| | Desv. típ. | 2.148 | 1.738 | .22828 | .16181 | 1.752 |
| Total | Media | 4.43 | 7.30 | 1.0767 | .9538 | 28.97 |
| | N | 143 | 143 | 143 | 143 | 143 |
| | Desv. típ. | 2.278 | 1.679 | .24154 | .17713 | 1.933 |

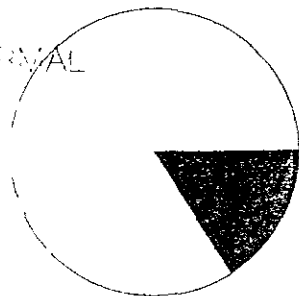
INDOMETACINA EN LA PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR
PACIENTES DE UCIN ESTUDIADOS



INDOMETACINA EN LA PREVENCIÓN DE LA HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR
PACIENTES ESTUDIADOS



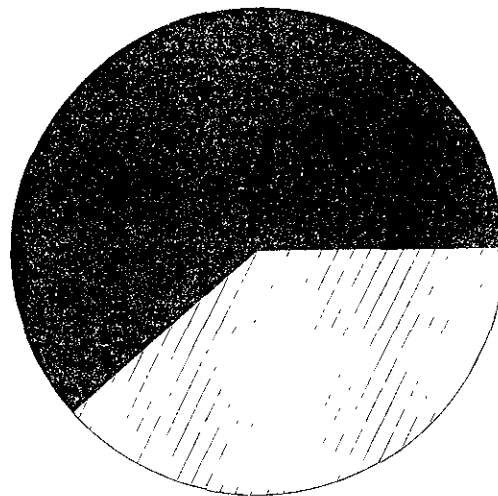
C.H. = NORMAL
64%



INDOM + HIV
16%

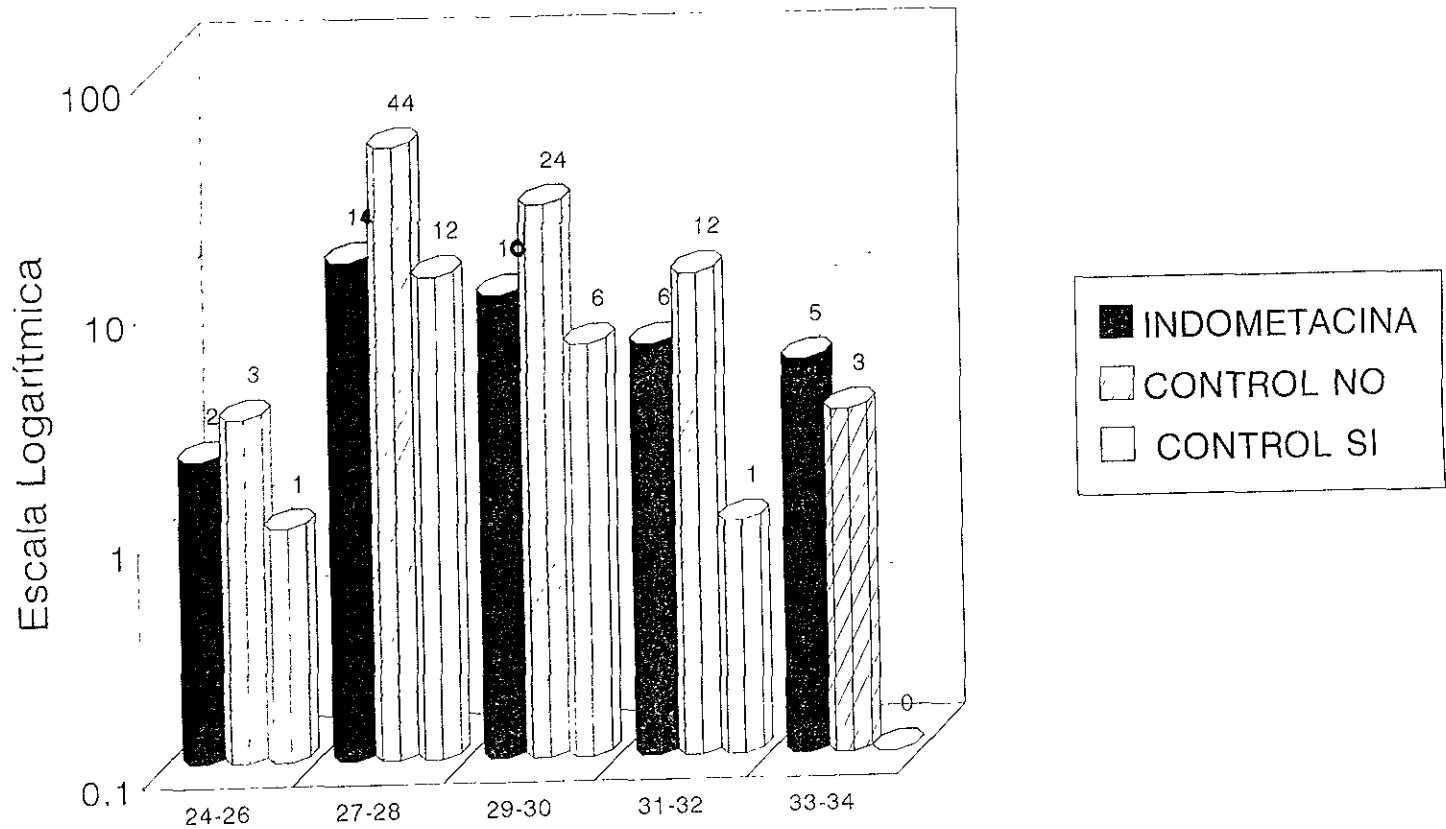
CASOS CON INDOMETACINA 37

C.H. + HIV
61%

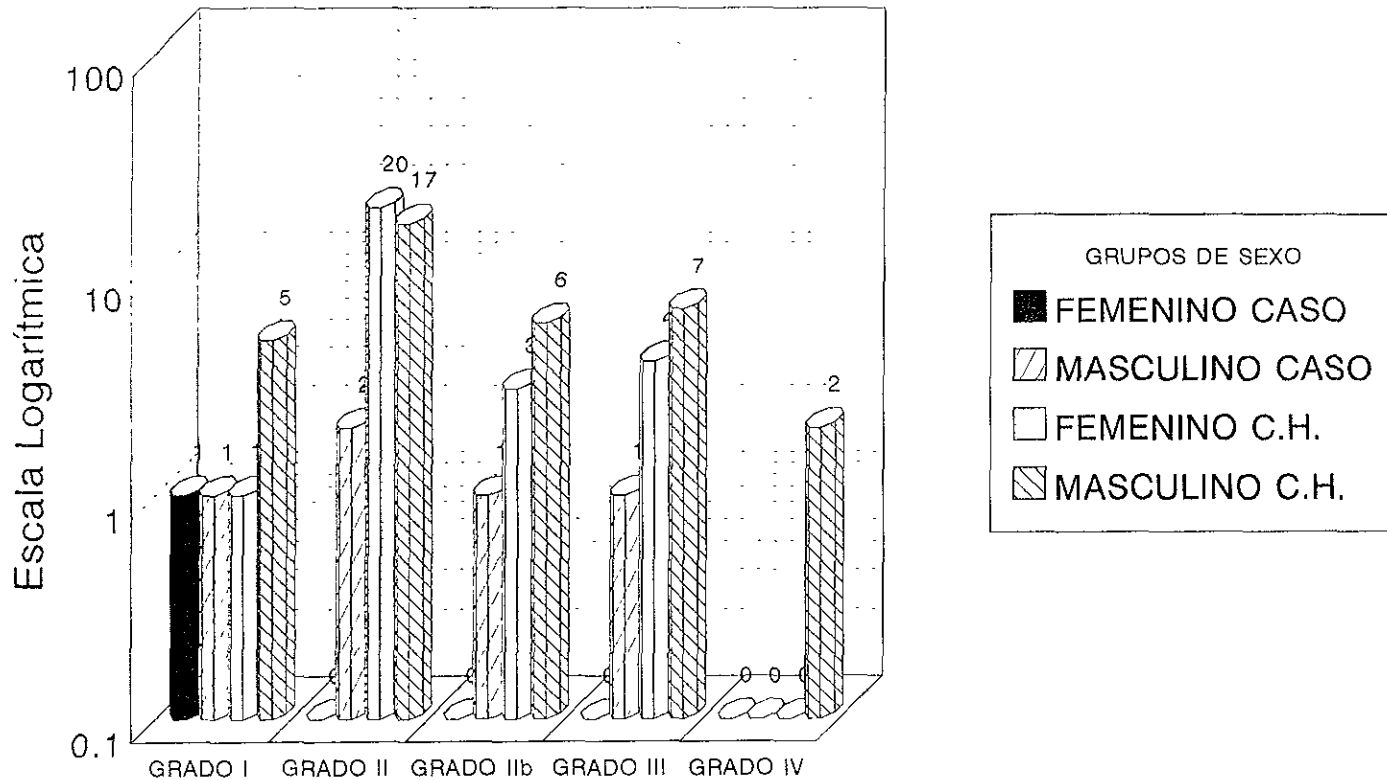


C.H. + NORMALES
39%

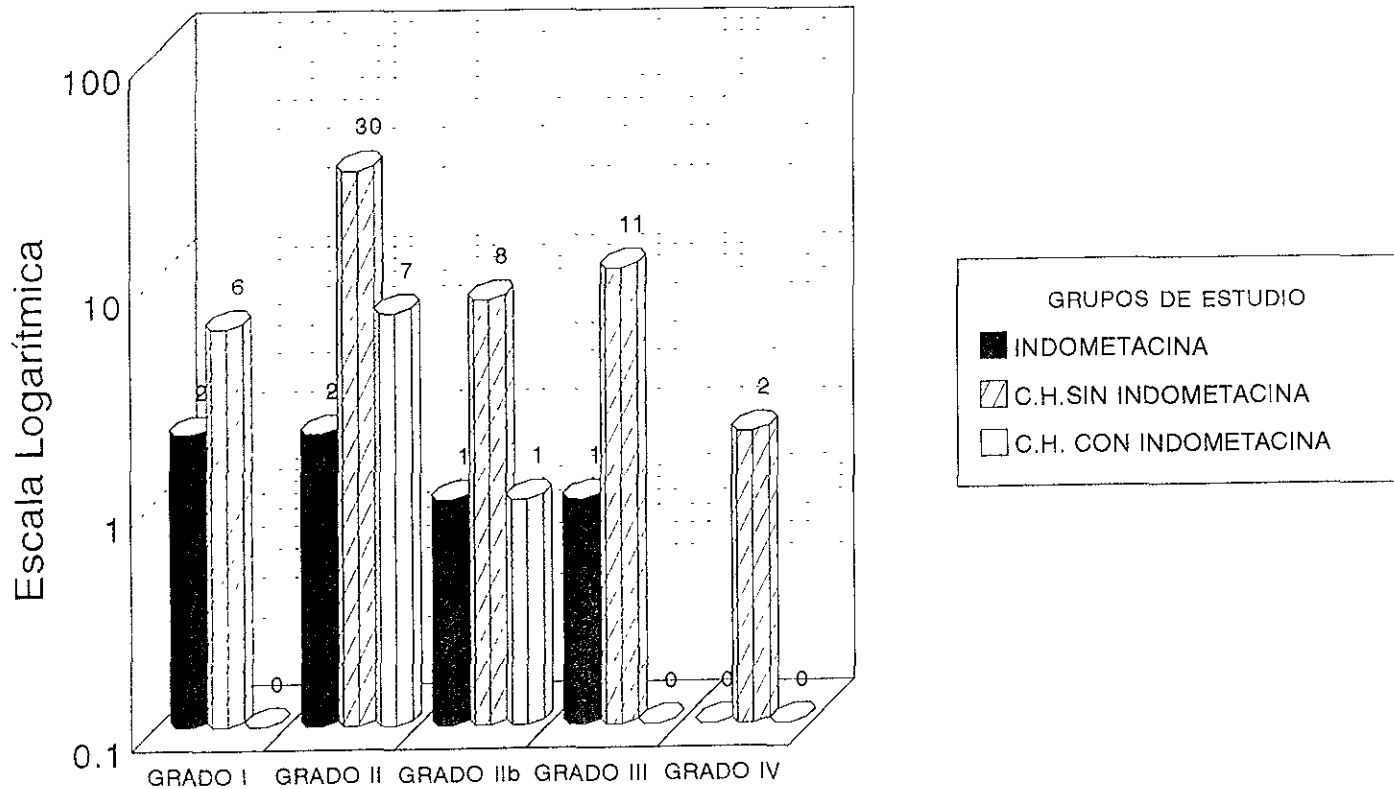
CONTROL HISTORICO DE 106



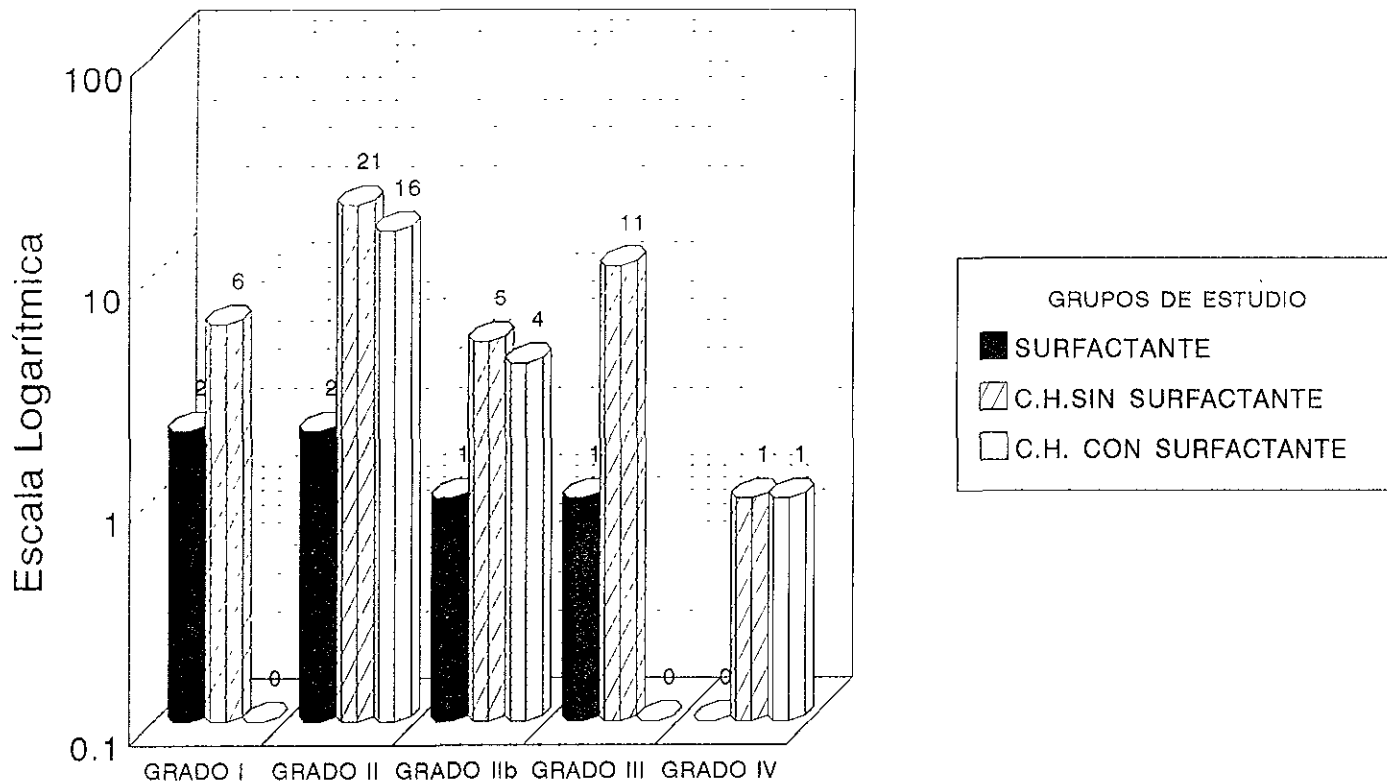
Instituto Nacional de Perinatología 2001
 Archivo:Control Histórico 1989-99
 Serv. Neonatología 2000-1



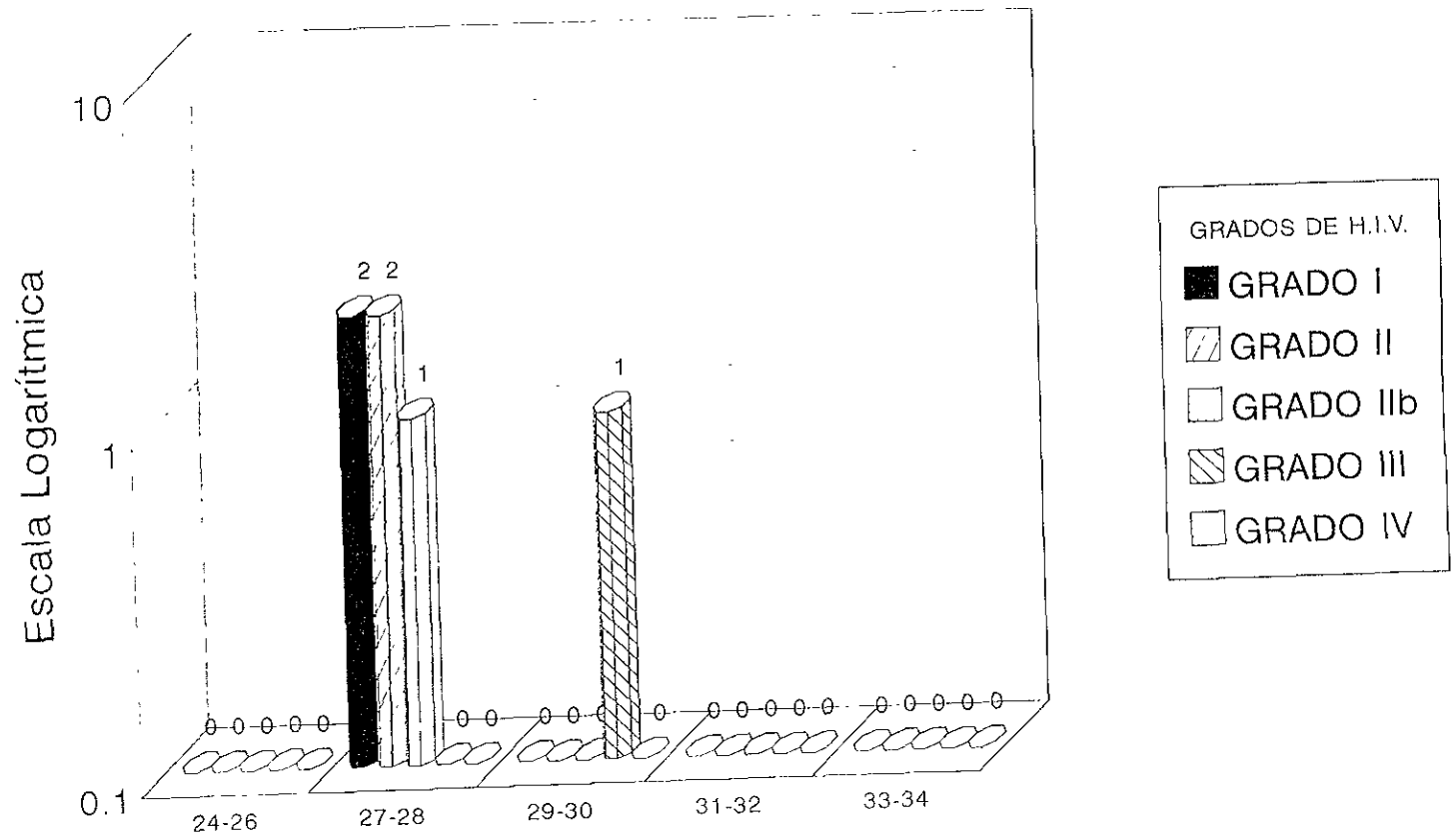
Instituto Nacional de Perinatología 2001
 Archivo Clínico: C.Histórico 1989-99
 Serv Neonatología p .256



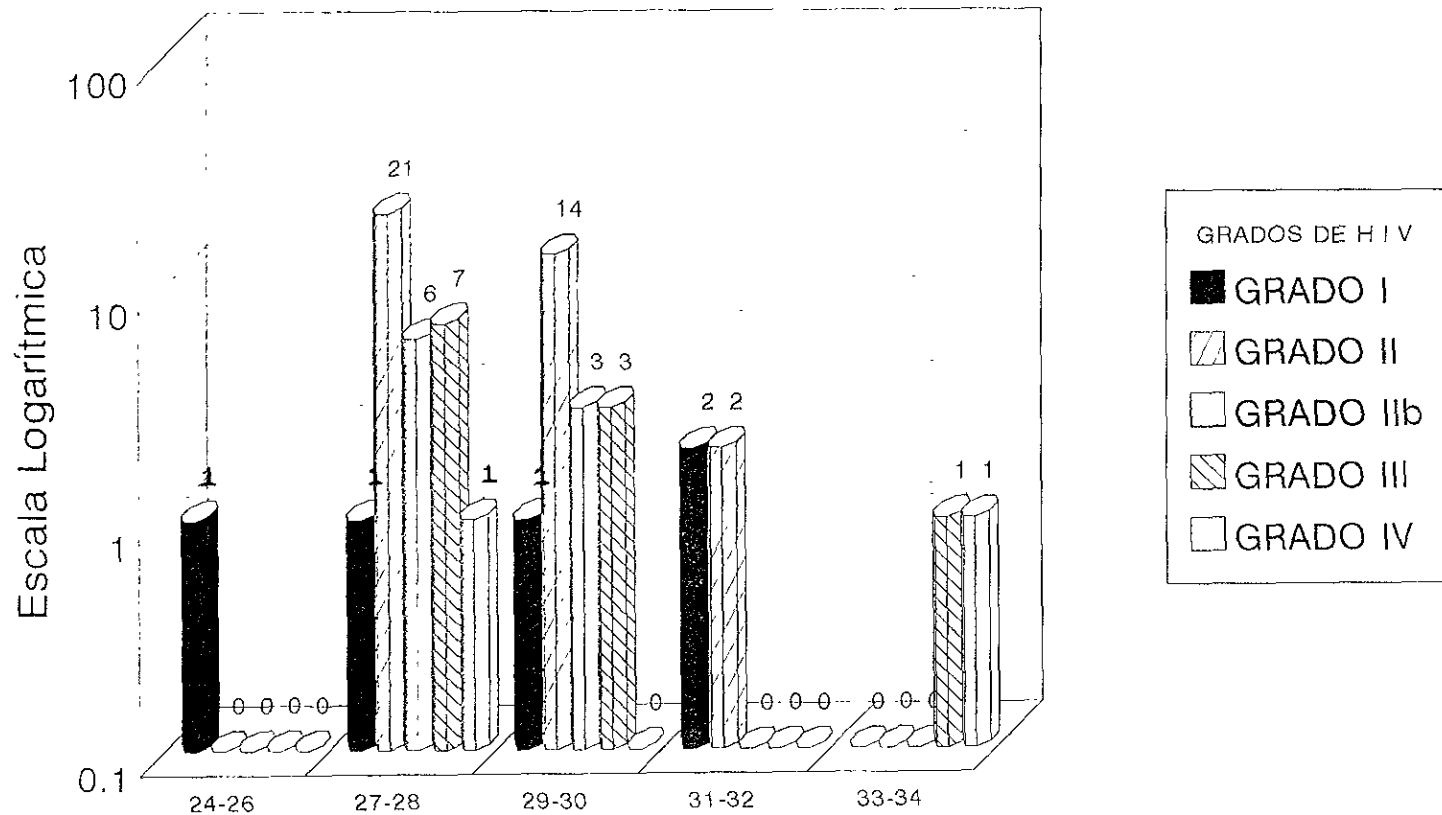
Instituto Nacional de Perinatología 2001
 Archivo Clínico: C.Histórico 1989-99
 Serv Neonatología p .053



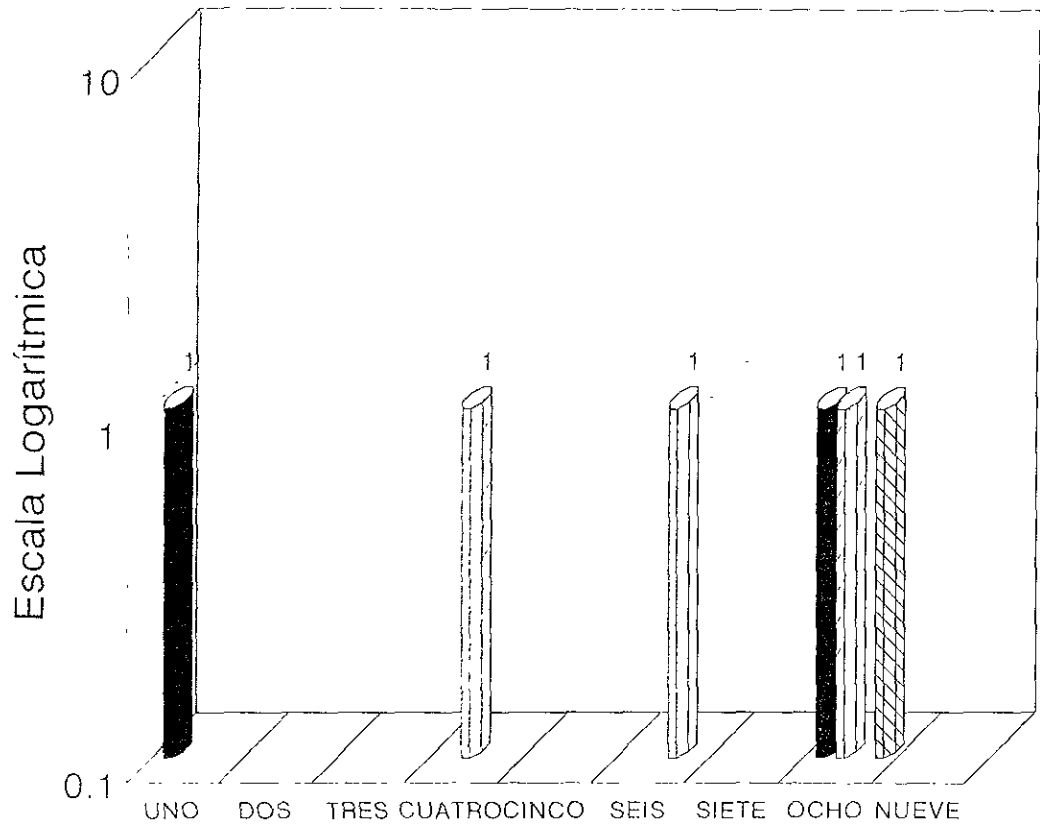
Instituto Nacional de Perinatología 2001
 Archivo Clínico: C.Histórico 1989-99
 Serv Neonatología p .003



Instituto Nacional de Perinatología 2001
 Serv Neonatología 2000-1
 UCIN CASOS CON INDOMETACINA



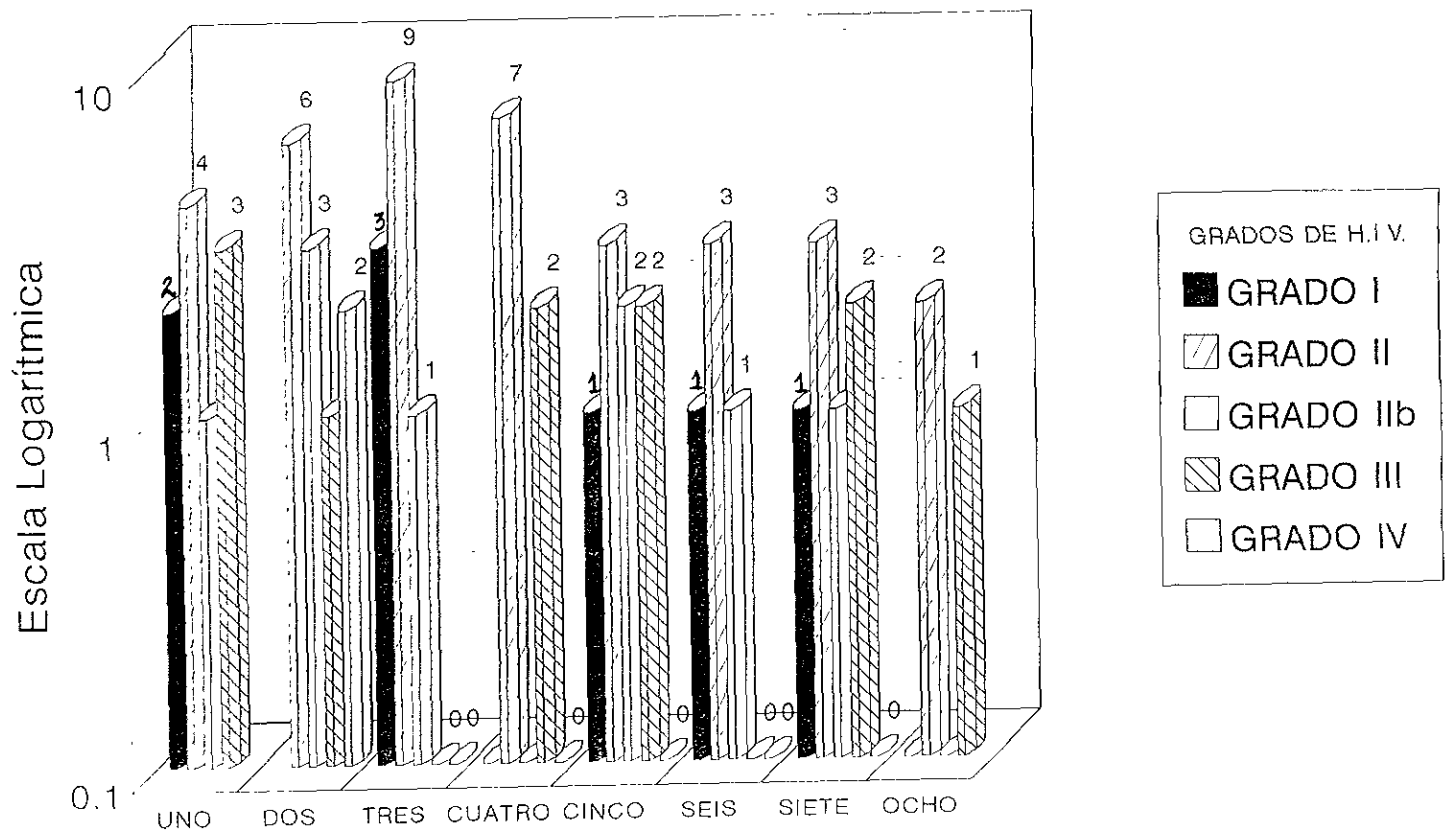
Instituto Nacional de Perinatología 2001
 Archivo: 1989-1999
 CONTROL HISTORICO



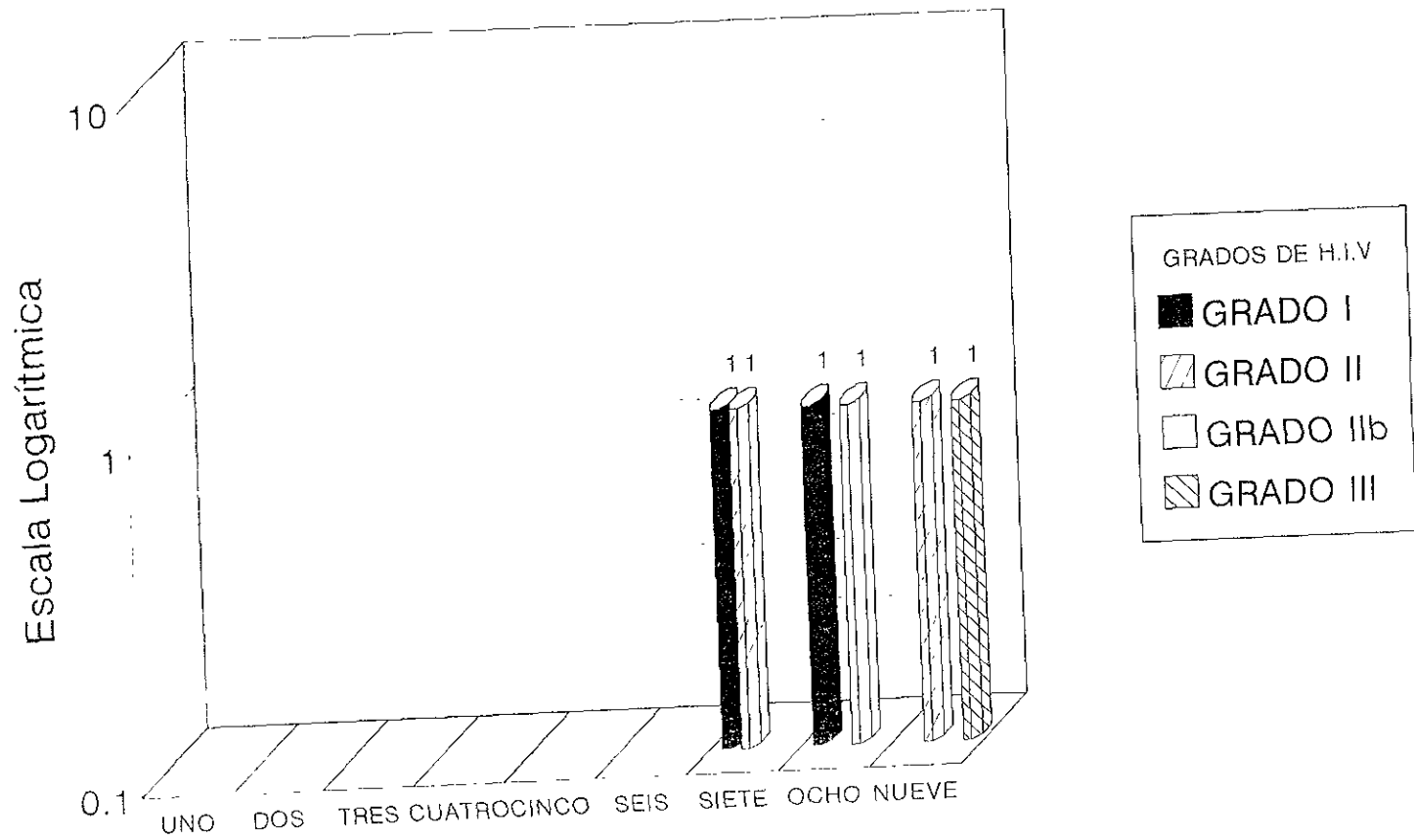
GRADOS DE H.I.V

- GRADO I
- ▨ GRADO II
- GRADO IIb
- ▩ GRADO III

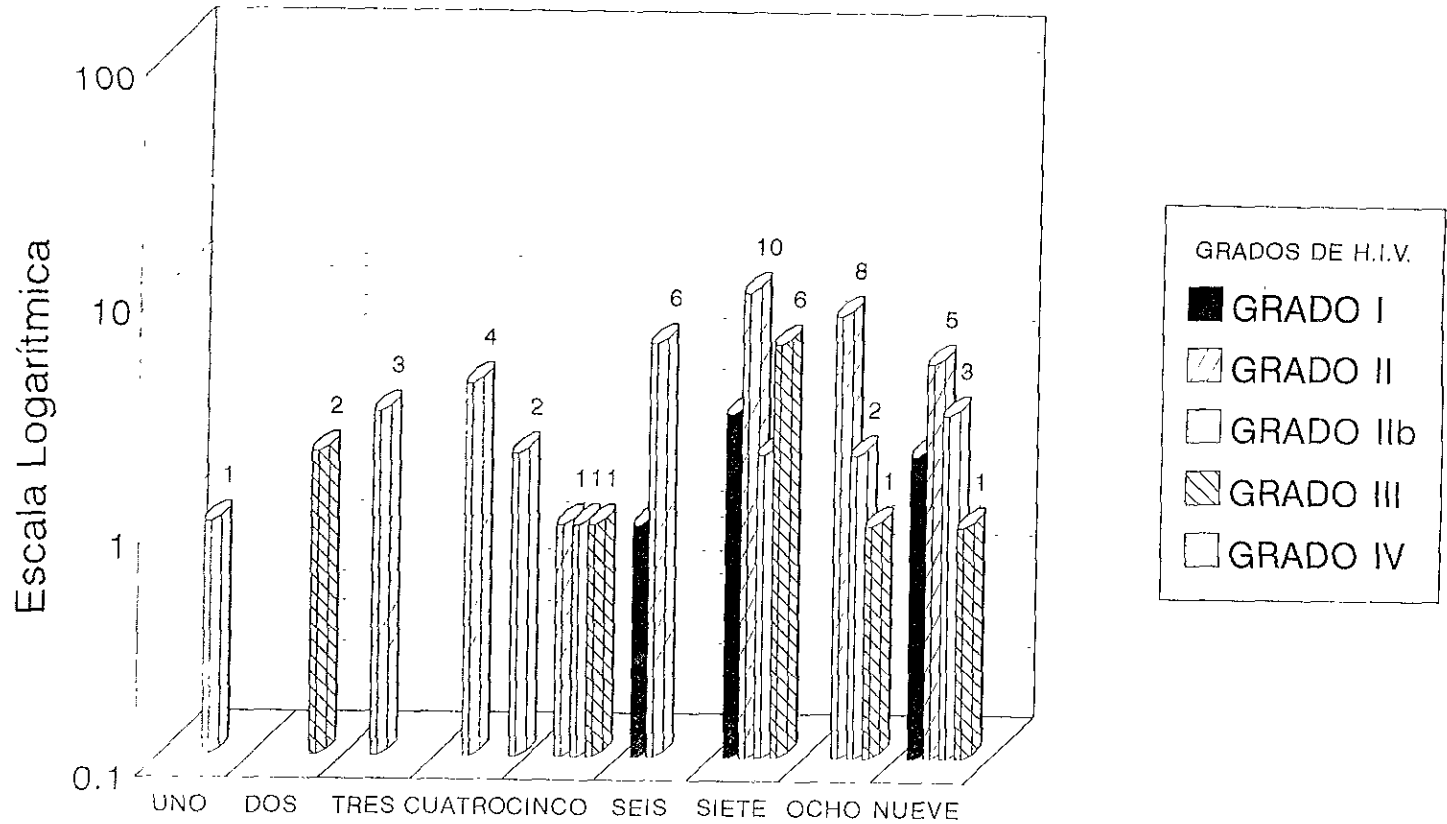
INPer. 2000-1
 UCIN·Serv. Neonatología



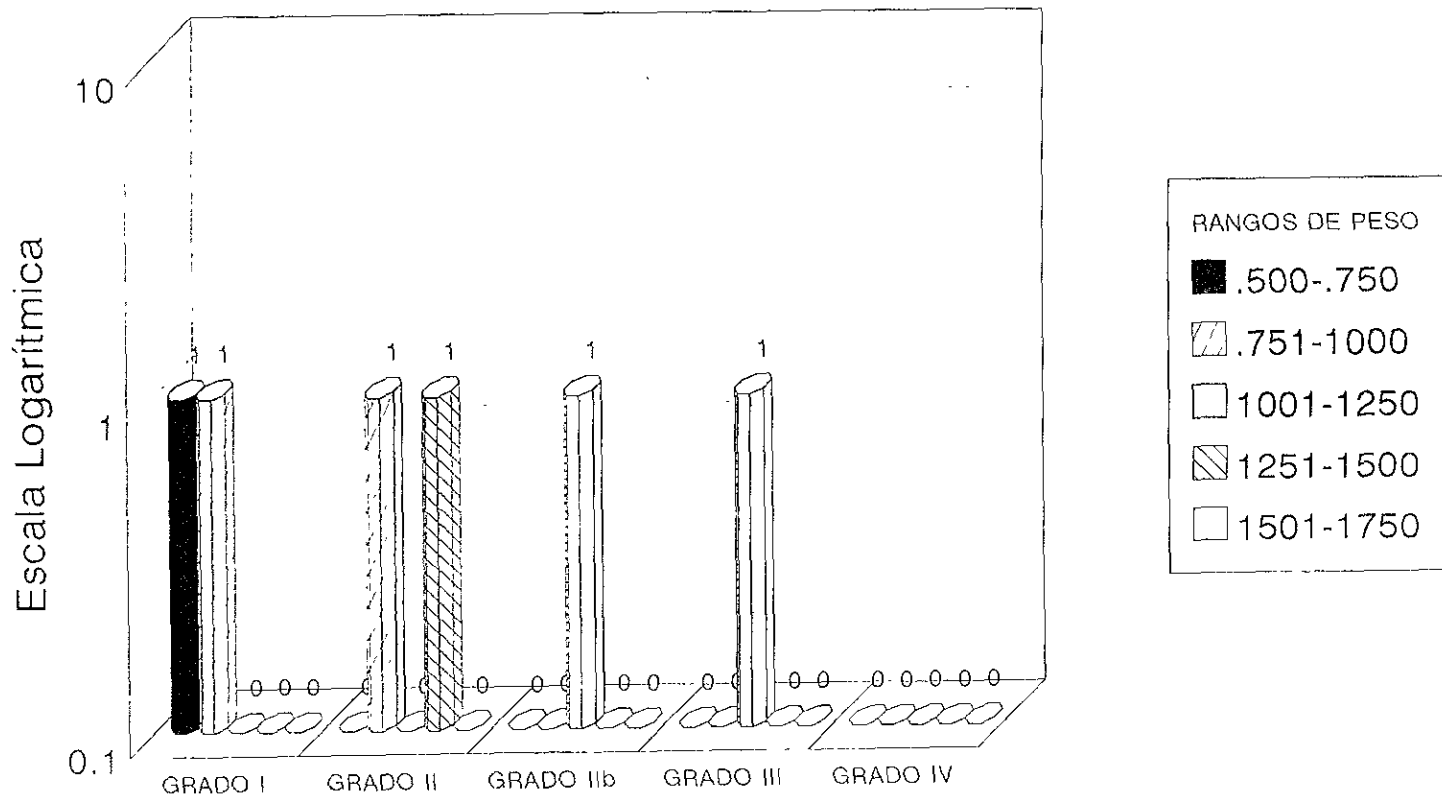
INPer. 2000-1
 Archivo Clínico :1989-1999.



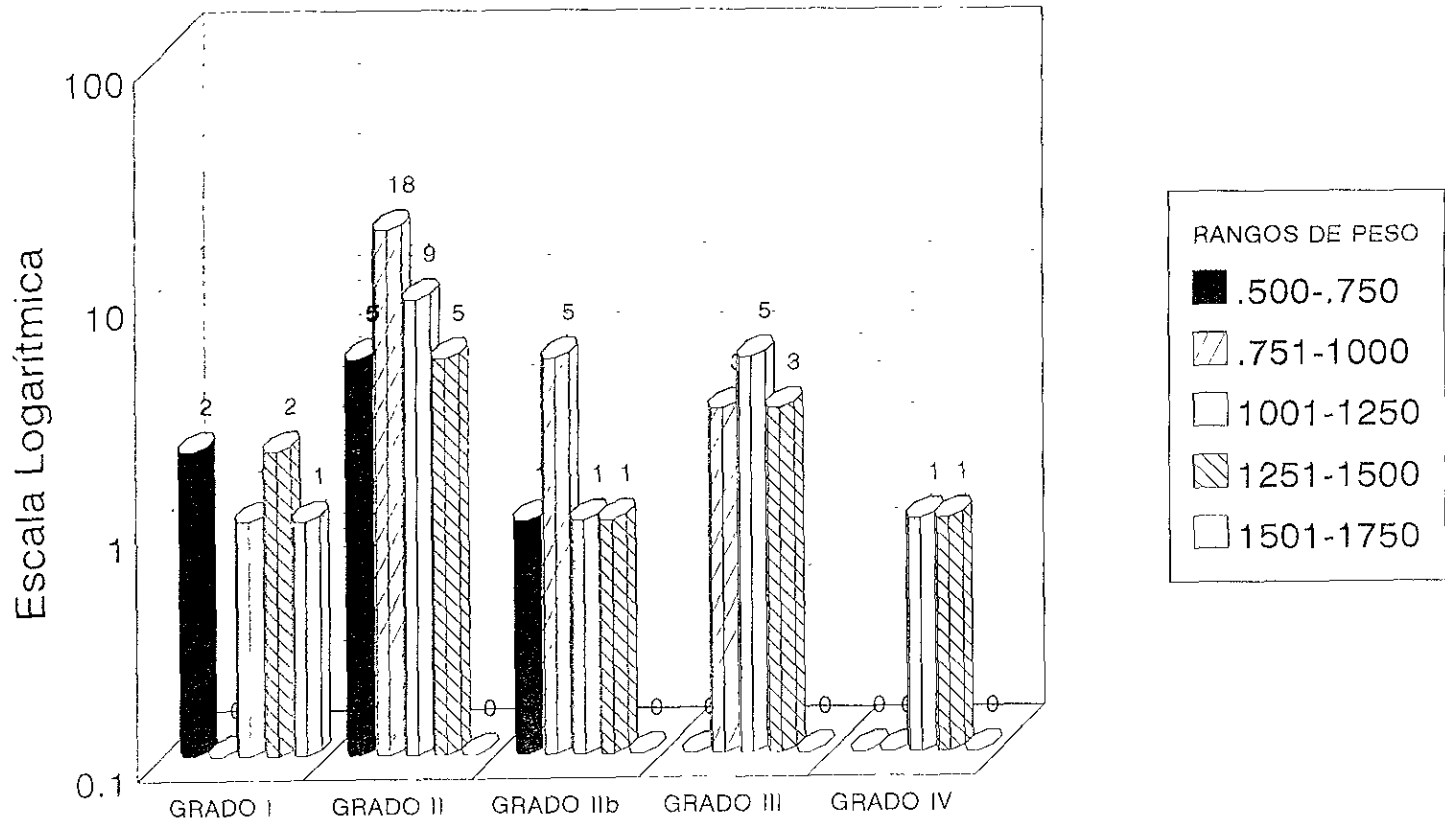
INPer. 2000-1
UCIN.Serv. Neonatología



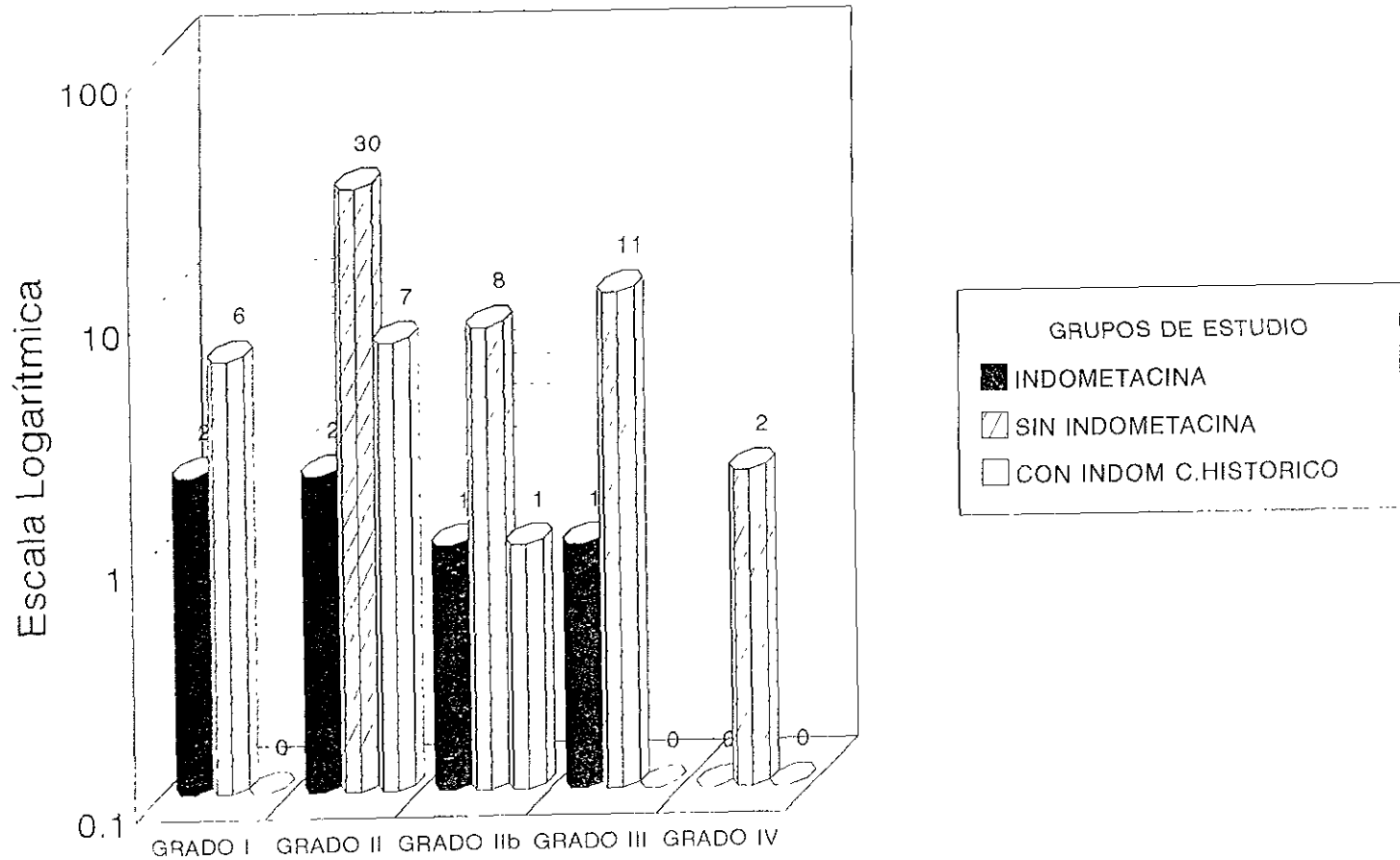
INPer. 2000-1
 Archivo Clínico :1989-1999.

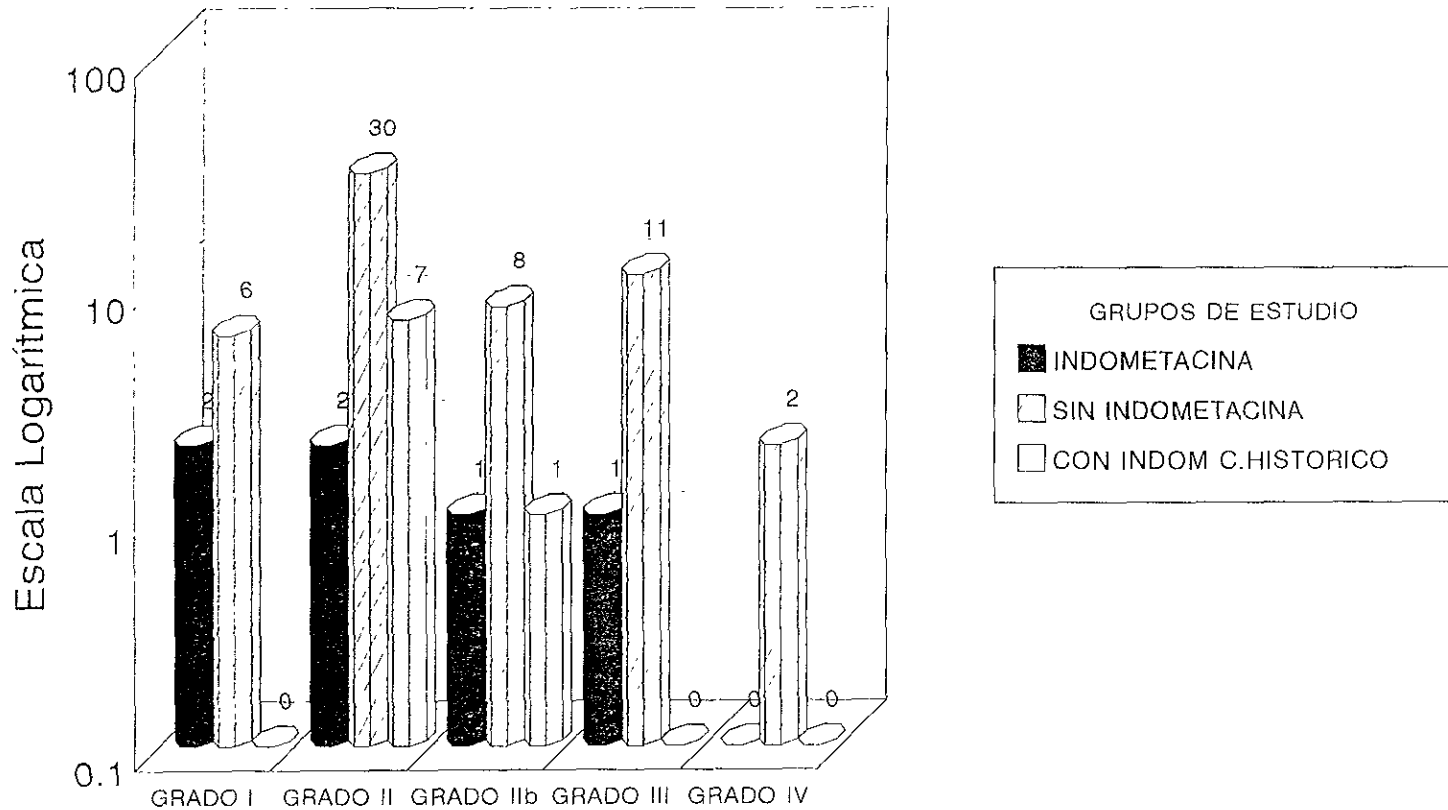


Instituto Nacional de Perinatología 2001
 UCIN: Serv. Neonatología.
 Serv Neonatología



Instituto Nacional de Perinatología 2001
 Arch Clínico 1989-1999





Instituto Nacional de Perinatología 2001
 UCIN 2000-1
 Archivo Clínico 1989-1999

DISCUSIÓN

Ambos grupos estudiados resultaron ser muy homogéneos tanto en sexo, edad gestacional, y peso al nacer lo que permitió comparar a los grupos, los casos con uso de indometacina profiláctica vs. Controles históricos.

Encontramos que con el uso de la indometacina endovenosa a dosis de 200/100/100 en infusión intravenosa para 12 hs. cada 24hs se observó una disminución en la incidencia de la hemorragia intraventricular de estos pacientes así como una disminución en la severidad de la misma con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Morales Suárez y Col. afirman que la etiología en la hemorragia intraventricular es multifactorial se ha visto una relación significativa entre la apertura del conducto arterioso y la hemorragia, secundaria al proceso dinámico del cortocircuito que repercute en fluctuaciones del flujo cerebral, con daño capilar de la matriz germinal y desarrollo de hemorragia o incremento de la ya existente. Observamos en nuestro grupo de estudio que actualmente son atendido en UCIN neonatos con edad gestacionales más bajos, como es el rango entre 24 y 26 en los casos con indometacina a diferencia del rango de 26 a 28 de los controles históricos así mismo en el peso al nacer donde tenemos una mínima de 525 en los casos con indometacina a diferencia de 625 gramos de los controles históricos. Morales Suárez indica que para el año 1987 solo existían buenos resultados de 1000 a 1500gramos así como Haniganw y col. Así mismo indica que en su población estudiada que el empleo de indometacina endovenosa no reduce la frecuencia de HIV aunque si hubo

una tendencia no significativa de la misma en relación a la severidad de Hemorragia.

En nuestro estudio pudimos observar que existen diferencias significativas entre los casos con indometacina vs. Controles históricos porque tan solo 6 pacientes (16%) de los casos con indometacina tuvieron diferentes grados de hemorragia sin llegar al grado IV a diferencia de los controles históricos donde 65 pacientes (61%) de 106 pacientes tuvieron diversos grados de hemorragia pero existiendo mayor frecuencia y en la severidad de la misma como lo es la presencia de 11 grado III y 2 grado IV. Morales Suárez y Col. estudiaron pacientes que recibieron indometacina la cual se aplico en bolo durante 15 minutos donde la frecuencia de PCA fue menor (4/16) lo que indica que su estudio tuvo otros indicadores asociados a la a la hemorragia intraventricular de diferentes grados y severidad clínica, que debemos considerar al compararlo con nuestro estudio.

Fowlie PW de la Universidad de Dundee indica que el uso profiláctico de indometacina en neonatos de muy bajo peso determina beneficios a corto plazo con una disminución en la sintomatología de PCA y en la reducción de la incidencia de HIV incluyendo el grado III y IV pero no se puede señalar que exista una significancia estadística en la reducción de la muerte neonatal así como en los efectos adversos en la reducción de flujo urinario y en ocasiones un posible aumento en la enterocolitis necrozante y en la retinopatía del prematuro. Seria importante considerar a futuro el realizar un estudio tomando en cuenta los diferentes factores de riesgo del neonato, como: surfactante, PCA, Hipercapnia, expansión rápida de volumen, maniobras sistémicas de atención, concentraciones altas de oxígeno inspiradas, neumotórax, convulsiones, fluctuaciones de la tensión arterial.

alteraciones de la PVC, anemia, hipoglucemia, factores hemodinámicos cerebrales, y trastornos de la función plaquetaria-capilar y de la coagulación; lo que resultaría trascendente para establecer el orden de importancia en estos factores.

CONCLUSIONES

La aplicación de indometacina profiláctica reduce la severidad de hemorragia intraventricular en niños de muy bajo peso al nacer cuando se aplica antes de 12 hs ya que la indometacina impide la producción de prostaglandinas vasodilatadoras evitando cambios morfológicos y de permeabilidad en la microvasculatura cerebral, con un efecto protector en el caso de pacientes con pesos de 500 gramos a 1750 gramos como los estudiados.

Así mismo se establece que la indometacina en pacientes con edades gestacionales en un rango de 24 a 36 semanas de edad gestacional también pueden ser protegidos en frecuencia y severidad en grado de hemorragia.

Cabe considerar que al comparar sexo de neonatos existió cierta tendencia en que la mayor frecuencia y severidad de casos fuera en el sexo masculino.

La aplicación de surfactante permite disminuir la frecuencia de los grados de severidad de hemorragia intraventricular grado III y GIV por lo que es útil su asociación en el manejo de neonato de alto riesgo.

IMPRESA
1980

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Papile LA, Burstein J, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage; a study of infants with birth weight less than 1.500g. *J Pediatric* 1978,92:529-534.
- 2.- Ment LR, Duncan CC, Ehrenkraz RA. Intraventricular hemorrhage of the preterm neonate. *Sem perinatol* 1987 11: 131-141.
- 3.- Manzur AY, Lupton BA, Roland EH, et al: Incidence and management of posthemorrhagic hydrocephalus in premature newborns, *Ann neurol* 36: 489,1994.
- 4.- Allan WC. The IVH Complex of lesions: Cerebrovascular injury in the preterm infant *Neurol Clin* 8: 529,1990.
- 5.- Leviton A, Pagano M, Kuban KCK: The etiologic heterogeneity of intracranial hemorrhages in preterm newborns. *Pediatr Neurol* 4:274, 1988.
- 6.- Pryds O: Control of cerebral circulation in the high-risk neonate. *Ann Neurol* 30: 321, 1991.

1.- Pryds O, Greisen G, Lou H, et al : Heterogeneity of cerebral vasoreactivity in preterm infants supported by mechanical ventilation. J Pediatr 115:638, 1989.

2.-Volpe JJ: Intracranial hemorrhage: Germinal matrix-intraventricular hemorrhage of the premature infant. In Neurology of the Newborn,ed 3. Philadelphia, WB Saunders, 1995.

3.- Ment LR, Ehrenkratz RS, Duncan CC. Intraventricular hemorrhage of the preterm neonate: prevention studies.Semin Perinatol 1988; 4: 359-372.

4.- Mirro R, Leffler CW, Armstead DG,Indomethacin restricts cerebral blood flow during pressure ventilation on newborn pig. Pediatr Res 1988; 24:59-62

5.- Fowlie PW.Intravenous indometacin for preventing mortality and morbidity in very low birth weight infants.Cochrane Database Syst. Rev 2000.(2).CD000174

6.- Ment LR, Vohr b, Allan W, Westerveld M, Sparrow SS, Schneider KC, Katz KH, Duncan CC, Makuch RW. Outcome of children in the indometacin intraventricular hemorrhage prevention trial. Pediatrics 2000 :105(3 Pt 1) :485-9

7.-Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Phillip AG, Vohr B, Allan W, Makuch RW, Taylor KJ, Schneider KC, Katz KH et al. Low-dose indomethacin therapy and extension of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. J Pediatr 1994 ;124(6):951-5.

- 4.- Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Phillip AG, Vohr B, Allan W, Duncan CC, Scott DT, Taylor KJ, Katz KH, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994 ;93(4):543-50.
- 5.- Vohr B, Allan WC, Scott DT, Katz, Schneider KC, Makuch RW, Ment LR. Early-onset intraventricular hemorrhage in preterm neonates: incidence of neurodevelopmental handicap. *Semin Perinatol* 1999 Jun, 23(3): 212-7.
- 6.- Vohr B, Allan WC, Scott DT, Katz KH, Schneider KC, Makuch RW, Ment LR. Early-onset intraventricular hemorrhage in preterm neonates: incidence of neurodevelopmental handicap. *Semin Perinatol* 1999;23(3): 212-7.
- 7.- Ojala R, Ikonen S, Tammela O. Perinatal indomethacin treatment and neonatal complications in preterm infants. *Eur. J Pediatr* 2000; 159(3): 153-5
- 8.- Papile, L.A. Burstein I, Koffler H. Incidencia and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage; a study of infants with weight less than 1500g. *Pediatr.* 1980;92:529-534.
- 9.- Yanowitz TD, Yao AC, Werner JC, Pettigrew KD, Oh W, Stonestreet BS. Effects of prophylactic low-dose indomethacin on hemodynamics in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1998 ,132(1) :28-34

0.- Gardner MO, Owen J, Skelly S, Hauth JC. Preterm delivery after indomethacin. A risk factor for neonatal complications?. J Reprod Med 1996; 41(12):903-6

1.- Iannucc TA, Besinger RE, Fisher SG, Gianopoulos JG, Tomich PG. Effect of dual cyclo-oxygenase inhibition on the incidence of severe intraventricular hemorrhage among extremely low-birth-weight infants Am J Obstet Gynecol 1996 ;175(4 Pt 1):1043-6.

2.- Lam KC, Reynolds MS. Indomethacin for prevention of neonatal intraventricular hemorrhage. DICP 1991 ;25(12):1344'

3.- Horbar JD: Prevention of periventricular-intraventricular hemorrhage. In Sinclair JC, Hackman MB (eds):Effective Care of the Newborn Infant. New York: Oxford University Press,1992,p 562.

4.- Ment LR, Vohr B, Oh W, Scott DT, Allan WC, Westerveld M, Duncan CC, Ehrenkranz RA, Katz KH, Schneider KC, Makuch RW. Neurodevelopmental outcome at 36 months' corrected age of preterm infants in the Multicenter Indometacin Intraventricular Hemorrhage Prevention Trial. Pediatrics 1996;98 (4 Pt 1):714-8.

5.- Fowlie PW. Prophylactic indomethacin: systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1996 ;74(2):F81-7

6.- Moisés Morales-Suárez, Lourdes Lemus-Varela, Enrique Udaeta-Mora, Lino Cardiel-Marmolejo, Isaías Rodríguez-Balderrama, Raúl Eguía Liz-Cedillo Indometacina en la prevención de la hemorragia subependimaria-intraventricular del recién nacido pretérmino con ventilación mecánica convencional. Bol Med Hosp. Infant Mex. Volumen 49-Número 1.1992.

7.- Moisés Morales-Suárez, Teresa de Jesús Sánchez-Gil, Lourdes Lemus-Varela, Enrique Udaeta-Mora. Estudio comparativo de dosis baja de indometacina profiláctica para la hemorragia subependimaria-intraventricular en neonatos pretérmino con ventilación mecánica. Bol Med Hosp. Infant Mex Volumen 51-Numero 6 1994.

8.- Ment LR. Duncan CC Ehrenkraz R. Randomized indometacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants J.Pediatr 1985; 107: 937-943.

9.-Leffler CW. Busija DW. Fletcher AM. Beasley DG. Hessler JR. Green RS. Effects of indomethacin upon cerebral hemodynamics of newborn pigs. Pediatr Res 1985; 19: 1160-1164.

ANEXOS

Tabla de frecuencia

INDOMETACINA

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | NO | 86 | 60.1 | 60.1 | 60.1 |
| | SI | 57 | 39.9 | 39.9 | 100.0 |
| | Total | 143 | 100.0 | 100.0 | |

ULTSON 7o. DIA.

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | GI | 8 | 5.6 | 5.6 | 5.6 |
| | GII | 39 | 27.3 | 27.3 | 32.9 |
| | GIIb | 10 | 7.0 | 7.0 | 39.9 |
| | GIII | 12 | 8.4 | 8.4 | 48.3 |
| | GIV | 2 | 1.4 | 1.4 | 49.7 |
| | NL | 72 | 50.3 | 50.3 | 100.0 |
| | Total | 143 | 100.0 | 100.0 | |

APGAR 1 MINUTO

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | 0 | 1 | .7 | .7 | .7 |
| | 1 | 16 | 11.2 | 11.2 | 11.9 |
| | 2 | 17 | 11.9 | 11.9 | 23.8 |
| | 3 | 22 | 15.4 | 15.4 | 39.2 |
| | 4 | 21 | 14.7 | 14.7 | 53.8 |
| | 5 | 15 | 10.5 | 10.5 | 64.3 |
| | 6 | 15 | 10.5 | 10.5 | 74.8 |
| | 7 | 21 | 14.7 | 14.7 | 89.5 |
| | 8 | 14 | 9.8 | 9.8 | 99.3 |
| | 9 | 1 | .7 | .7 | 100.0 |
| | Total | 143 | 100.0 | 100.0 | |

APGAR 5 MINUTO

| | | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje válido | Porcentaje acumulado |
|---------|-------|------------|------------|-------------------|----------------------|
| Válidos | 1 | 1 | .7 | .7 | .7 |
| | 2 | 2 | 1.4 | 1.4 | 2.1 |
| | 3 | 3 | 2.1 | 2.1 | 4.2 |
| | 4 | 6 | 4.2 | 4.2 | 8.4 |
| | 5 | 7 | 4.9 | 4.9 | 13.3 |
| | 6 | 12 | 8.4 | 8.4 | 21.7 |
| | 7 | 32 | 22.4 | 22.4 | 44.1 |
| | 8 | 15 | 10.5 | 10.5 | 54.6 |
| | 9 | 35 | 24.5 | 24.5 | 79.1 |
| | Total | 143 | 100.0 | 100.0 | |

SEXO DEL BEBE

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | | | | |
| F | 1 | .7 | .7 | 7 |
| M | 58 | 40.6 | 40.6 | 41.3 |
| Total | 84 | 58.7 | 58.7 | 100.0 |
| | 143 | 100.0 | 100.0 | |

SURFACTANTE

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|---------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid N | 68 | 47.6 | 47.6 | 47.6 |
| SI | 75 | 52.4 | 52.4 | 100.0 |
| Total | 143 | 100.0 | 100.0 | |

rango edad

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|----------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid 24 | 1 | .7 | .7 | .7 |
| 26 | 5 | 3.5 | 3.5 | 4.2 |
| 27 | 22 | 15.4 | 15.4 | 19.6 |
| 28 | 48 | 33.6 | 33.6 | 53.1 |
| 29 | 20 | 14.0 | 14.0 | 67.1 |
| 30 | 20 | 14.0 | 14.0 | 81.1 |
| 31 | 6 | 4.2 | 4.2 | 85.3 |
| 32 | 13 | 9.1 | 9.1 | 94.4 |
| 33 | 4 | 2.8 | 2.8 | 97.2 |
| 34 | 4 | 2.8 | 2.8 | 100.0 |
| Total | 143 | 100.0 | 100.0 | |

rangos peso

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|-----------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid .50 | 2 | 1.4 | 1.4 | 1.4 |
| .60 | 5 | 3.5 | 3.5 | 4.9 |
| .70 | 7 | 4.9 | 4.9 | 9.8 |
| .80 | 14 | 9.8 | 9.8 | 19.6 |
| .90 | 27 | 18.9 | 18.9 | 38.5 |
| 1.00 | 80 | 55.9 | 55.9 | 94.4 |
| 1.50 | 8 | 5.6 | 5.6 | 100.0 |
| Total | 143 | 100.0 | 100.0 | |

RA.EDAD

| | Frequency | Percent | Valid Percent | Cumulative Percent |
|--------|-----------|---------|---------------|--------------------|
| Valid | 1 | .7 | .7 | .7 |
| 24-28 | 75 | 52.4 | 52.4 | 53.1 |
| 11 | 1 | .7 | .7 | 53.8 |
| 29-32 | 58 | 40.6 | 40.6 | 94.4 |
| 33 -34 | 8 | 5.6 | 5.6 | 100.0 |
| Total | 143 | 100.0 | 100.0 | |

Estadísticos descriptivos

| | N | Mínimo | Máximo | Media | Desv. típ |
|------------------------|-----|--------|----------|-----------|-----------|
| REGISTRO DEL NINO | 142 | 1234 | 18143234 | 240504 15 | 1517268.3 |
| APGAR 1 MINUTO | 143 | 0 | 9 | 4.43 | 2.278 |
| APGAR 5 MINUTO | 143 | 1 | 9 | 7.30 | 1.679 |
| PESO AL NACER | 143 | 50 | 1.75 | 1.0767 | 24154 |
| FECHA NACIMIENTO | 139 | ***** | 19.04.01 | 21 05 96 | ***** |
| EDAD GESTACIONAL | 143 | 24 6 | 34.5 | 29 2 | 1.93 |
| rango edad | 143 | 24 | 34 | 28 97 | 1.933 |
| rangos peso | 143 | 50 | 1.50 | 9538 | 17713 |
| N válido (según lista) | 139 | | | | |

Tabla de contingencia APGAR 5 MINUTO * ULTSON 7o. DIA. * varcaso

Recuento

| varcaso | | ULTSON | | |
|-------------------|---------|--------|-------|----|
| | | NL | Total | |
| caso | APGAR 5 | 5 | 2 | 2 |
| | MINUTO | 6 | 1 | 1 |
| | | 7 | 2 | 4 |
| | | 8 | 9 | 11 |
| | | 9 | 17 | 19 |
| | Total | | 31 | 37 |
| control historico | APGAR 5 | 1 | | 1 |
| | MINUTO | 2 | | 2 |
| | | 3 | | 3 |
| | | 4 | | 6 |
| | | 5 | 2 | 5 |
| | | 6 | 4 | 11 |
| | | 7 | 7 | 28 |
| | | 8 | 23 | 34 |
| | Total | 9 | 5 | 16 |
| | | 41 | 106 | |

Pruebas de chi-cuadrado

| varcaso | | Valor | gl | Sig. asintótica (bilateral) |
|-------------------|-------------------------|----------------------|----|--------------------------------|
| caso | Chi-cuadrado de Pearson | 11,934 ^a | 16 | .749 |
| | Razón de verosimilitud | 11,675 | 16 | .766 |
| | N de casos válidos | 37 | | |
| control historico | Chi-cuadrado de Pearson | 100,238 ^b | 40 | .000 |
| | Razón de verosimilitud | 70,099 | 40 | .002 |
| | N de casos válidos | 106 | | |

OMETACINA * ULTSON 7o. DIA.

Tabla de contingencia

uento

| | | ULTSON 7o. DIA | | | | | | Total |
|-----------|----|----------------|-----|------|------|-----|----|-------|
| | | GI | GII | GIII | GIIb | GIV | NL | |
| OMETACINA | NO | 6 | 30 | 11 | 8 | 2 | 29 | 86 |
| | SI | 2 | 9 | 1 | 2 | | 43 | 57 |
| total | | 8 | 39 | 12 | 10 | 2 | 72 | 143 |

Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Sig. asintótica (bilateral) |
|-------------------------|---------------------|----|-----------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 25.115 ^a | 5 | .000 |
| Razón de verosimilitud | 27.219 | 5 | .000 |
| N de casos válidos | 143 | | |

Tabla de contingencia

uento

| | | ULTSON 7o. DIA | | | | | | Total |
|------------|----|----------------|-----|------|------|-----|----|-------|
| | | GI | GII | GIII | GIIb | GIV | NL | |
| URFACTANTE | N | 6 | 21 | 11 | 5 | 1 | 24 | 68 |
| | SI | 2 | 18 | 1 | 5 | 1 | 48 | 75 |
| total | | 8 | 39 | 12 | 10 | 2 | 72 | 143 |

Pruebas de chi-cuadrado

| | Valor | gl | Sig asintótica (bilateral) |
|-------------------------|---------------------|----|----------------------------|
| Chi-cuadrado de Pearson | 18.265 ^a | 5 | .003 |
| Razón de verosimilitud | 19.888 | 5 | .001 |
| N de casos válidos | 143 | | |

Tabla de contingencia INDOMETACINA * ULTSON 7o. DIA. * varcaso

Recuento

| varcaso | | | ULTSON 7o. DIA. | | Total |
|-------------------|--------------|----|-----------------|----|-------|
| | | | GIV | NL | |
| INDOMETACINA | | | | | 3 |
| Total | | | | | 3 |
| caso | INDOMETACINA | SI | | 31 | 37 |
| | Total | | | 31 | 37 |
| control historico | INDOMETACINA | NO | 2 | 29 | 86 |
| | | SI | | 12 | 20 |
| | Total | | | 2 | 41 |

Pruebas de chi-cuadrado

| varcaso | | Valor | gl | Sig. asintótica (bilateral) |
|-------------------|-------------------------|--------------------|----|-----------------------------|
| | Chi-cuadrado de Pearson | . ^a | | |
| | N de casos válidos | 3 | | |
| caso | Chi-cuadrado de Pearson | . ^b | | |
| | N de casos válidos | 37 | | |
| control historico | Chi-cuadrado de Pearson | 7.670 ^c | 5 | .175 |
| | Razón de verosimilitud | 10.928 | 5 | .053 |
| | N de casos válidos | 106 | | |

Tabla de contingencia

Recuento

| varcaso | | | ULTSON 7o. DIA. | | Total |
|-------------------|--------------|----|-----------------|----|-------|
| | | | GIV | NL | |
| INDOMETACINA | | | | | 3 |
| Total | | | | | 3 |
| caso | INDOMETACINA | SI | | 31 | 37 |
| | Total | | | 31 | 37 |
| control historico | INDOMETACINA | NO | 2 | 29 | 86 |
| | | SI | | 12 | 20 |
| | Total | | | 2 | 41 |

Pruebas de chi-cuadrado

| varcaso | | Valor | gl | Sig. asintótica (bilateral) |
|-------------------|-------------------------|--------------------|----|-----------------------------|
| | Chi-cuadrado de Pearson | . ^a | | |
| | N de casos válidos | 3 | | |
| caso | Chi-cuadrado de Pearson | . ^b | | |
| | N de casos válidos | 37 | | |
| control historico | Chi-cuadrado de Pearson | 7.670 ^c | 5 | .175 |
| | Razón de verosimilitud | 10.928 | 5 | .053 |
| | N de casos válidos | 106 | | |

Tabla de contingencia

Recuento

| varcaso | | ULTSON 7o. DIA. | | Total |
|-------------------|-----------------|-----------------|----|-------|
| | | GIV | NL | |
| | SEXO DEL BEBE | | | 3 |
| | Total | | | 3 |
| caso | SEXO DEL BEBE F | | 13 | 14 |
| | M | | 18 | 23 |
| | Total | | 31 | 37 |
| control historico | SEXO DEL BEBE F | | 17 | 45 |
| | M | 2 | 24 | 61 |
| | Total | 2 | 41 | 106 |

Pruebas de chi-cuadrado

| varcaso | | Valor | gi | Sig. asintótica (bilateral) |
|-------------------|-------------------------|--------------------|----|-----------------------------|
| | Chi-cuadrado de Pearson | . ^a | | |
| | N de casos válidos | 3 | | |
| caso | Chi-cuadrado de Pearson | 2.782 ^b | 4 | .595 |
| | Razón de verosimilitud | 4.144 | 4 | .387 |
| | N de casos válidos | 37 | | |
| control historico | Chi-cuadrado de Pearson | 5.637 ^c | 5 | .343 |
| | Razón de verosimilitud | 6.552 | 5 | .256 |
| | N de casos válidos | 106 | | |