



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO.

Instituto Nacional de Perinatología
Subdirección de Neonatología

FRECUENCIA DE COMPLICACIONES RENALES
ASOCIADAS AL USO DE INDOMETACINA EN
PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMOS EN
EL INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

T É S I S

Para obtener el Título de:

ESPECIALISTA EN NEONATOLOGIA

PRESENTA

DRA. ALEYDA ZAZUETA CHAVEZ

DR. LUIS A. FERNÁNDEZ CARROCERA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
NEONATOLOGÍA



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
TUTOR DE TESIS

MÉXICO, D. F.

SEPTIEMBRE 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



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

“DR. ISIDRO ESPINOZA DE LOS REYES”

AUTORIZACIÓN DE TESIS

FRECUENCIA DE COMPLICACIONES RENALES
ASOCIADAS AL USO DE INDOMETACINA EN
PREMATUROS MENORES DE 1500 GRAMOS EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGIA

DR. RICARDO GARCÍA CAVAZOS
Director de Enseñanza

DR. LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ CARROCERA
Profesor Titular del Curso de Neonatología

DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Directora de Tesis

DEDICATORIAS

A mi padre, que en paz descansa, por ser mi fuerza para realizar mis sueños.

A mi madre, por ser la mejor y mi apoyo incondicional.

A mi hermano y hermanas, por creer en mí y su ayuda para lograr mis objetivos.

AGRADECIMIENTOS

A mi tutora, Dra. Alejandra Coronado, gracias por dedicarme su tiempo, paciencia y enseñanza. Además de su buena voluntad y aliento para continuar.

Al Dr. Fernández Carrocera, Dr. Delgadillo y Dr. Salinas, gracias por su valioso apoyo durante mi formación profesional en el campo de la Neonatología.

A mis compañeros, por todos los momentos, sueños, lágrimas y amistad que hemos compartido.



ÍNDICE.

Hoja frontal	I
Autorización de Tesis	II
Índice	III
Dedicatorias	IV
Agradecimientos	V
Resumen	VI
Introducción	1
Material y método	3
Tipo de investigación, diseño y características del estudio	4
Resultados	5
Discusión	8
Conclusiones	10
Bibliografía	11
Anexos	13

I. Resumen.

Introducción: Se desconoce la frecuencia de alteraciones renales en prematuros menores a 1500 gramos que reciben indometacina para profilaxis de hemorragia intraventricular en el Instituto Nacional de Perinatología.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo. Se revisaron 243 expedientes clínicos de prematuros con peso menor a 1500 gramos nacidos entre el 1º de diciembre a 1º de diciembre de 2005 en el Instituto Nacional de Perinatología que tuvieron indicación de indometacina profiláctica para hemorragia intraventricular. Se revisaron indicadores clínicos y por laboratorio de afectación renal durante el uso del medicamento. Para fines del análisis se realizó estadística descriptiva con cálculo de promedios y porcentajes, utilizando el programa estadístico SPSS V.10.0 evaluando el comportamiento de la población en estudio.

Resultados: La frecuencia de alteraciones en creatinina sérica fue de 6.6%, para urea 21%, para elevación simultánea de azoados de 3.6% y 4.2% presentaron oliguria como complicación. En promedio hubo un descenso de 8.3% en el hematocrito en los pacientes que recibieron las 3 dosis completas de indometacina.

Conclusiones: Es necesario replantearse la necesidad de toma de muestras previo a la administración de cada una de las dosis de indometacina ya que las alteraciones que llegan a observarse no parecen justificar plenamente su monitorización.

ABSTRACT

Introduction: We do not know the frequency of renal anomalies in premature neonates < 1500 grams whom receive indomethacin for intraventricular hemorrhage prevention.

Material and methods: This was a retrospective, observational, descriptive protocol. Data was collected from 243 files of the premature neonates born from December 1st, 2004 to December 1st, 2005 in the National Institute of Perinatology whom received prophylactic indomethacin for intraventricular hemorrhage. The collected data included clinical and laboratorial markers for renal alterations during the use of the drug. Descriptive statistics and porcentaje were calculated for analysis, using de SPSS V 10.0 statistics program.

Results: The frequency of renal anomalies during prophylactic indomethacin was 6.6% for creatinine, 21% for urea, and 3.6% for simultaneous elevation of creatinine and urea. The mean lowering of hematocrit was 8.3% which seems to be clinically significant for the group that received the 3 doses.

Conclusions: Its is necessary to reevaluate the real utility of blood sampling previous to the administration of indomethacin, since it seems not to have relevant utility.

II. INTRODUCCIÓN

Los antiinflamatorios no esteroideos, especialmente la indometacina, se utilizan desde la década de los 70's en mujeres embarazadas y neonatos. Los objetivos fundamentales de su uso en la mujer embarazada son prevenir el parto prematuro o tratamiento del polihidramnios^{1,2}.

En el caso de los neonatos se ha demostrado que previene y promueve el cierre del conducto arterioso sintomático^{3,4,5} y utilizado de manera profiláctica reduce significativamente la tasa de las hemorragias intraventriculares más severas en los neonatos prematuros⁶.

En el Instituto Nacional de Perinatología se han realizado algunos estudios que han demostrado su efectividad en estas circunstancias⁷ por lo que en la actualidad el medicamento se aplica de manera profiláctica a fin de modificar la incidencia de hemorragias intraventriculares severas y en el cierre de conducto arterioso con repercusión hemodinámica⁸.

Su mecanismo de acción es la inhibición de las prostaglandinas. La prostaglandina PGE₂ se sintetiza en la pared del conducto arterioso y juega un papel importante en la preservación de la permeabilidad de dicho vaso durante la etapa fetal y vida extrauterina temprana. La indometacina bloquea la actividad de esta prostaglandina favoreciendo el cierre del conducto⁹. También se ha observado su efecto en el tono vascular de la circulación regional a varios niveles del organismo¹⁰ entre los que destacan el sistema nervioso central¹¹, mesentérico¹² y renal¹³. De ahí que su uso haya sido vinculado a efectos adversos como la disfunción renal, trastornos electrolíticos, enterocolitis necrosante, perforación intestinal, sangrado de tubo digestivo e hipoglucemia desde la época en que se comenzó a utilizar en la práctica clínica¹⁴.

Las prostaglandinas son el producto del metabolismo del ácido araquidónico regulado por ciclooxigenasas que genera 5 prostanoides bioactivos: prostaglandina E₂, prostaglandina F₂, prostaglandina D₂, prostaglandina I₂, y tromboxano A₂¹⁵. Estos prostanoides se sintetizan activamente en el riñón, en donde regulan el tono vascular. En infusiones intrarrenales de PGE₂, PG_{I2} y PGD₂ se presenta vasodilatación renal. Esto además de incrementar el flujo sanguíneo renal, aumenta la liberación de renina, excreción de sodio y depuración de agua libre. La presencia de prostaglandinas vasodilatadoras cobra particular importancia en un paciente de cualquier edad con perfusión general comprometida. En el caso del neonato de manera adicional existe una condición de presiones de perfusión sistémicas y renales disminuidas. El feto y el neonato presentan un mecanismo regulador muy frágil que mantiene el equilibrio entre las fuerzas vasodilatadoras de las arteriolas preglomerulares y las fuerzas vasoconstrictoras de las arteriolas post glomerulares. Las prostaglandinas constituyen las fuerzas vasodilatadoras fundamentales; aunque el péptido natriurético atrial, las bradisininas y el óxido nítrico también tienen participación¹⁶.

Los efectos clínicos más frecuentes derivados del uso de indometacina son un descenso en la tasa de filtración glomerular, disminución del flujo sanguíneo renal y el gasto urinario¹⁷. Existen diversos reportes en la literatura que mencionan la incidencia de alteraciones renales. Gersony y cols. reportan elevaciones transitorias de creatinina por arriba de 1.8mg/dL en pacientes con administración de indometacina para cierre de conducto arterioso hasta en un 31% de los pacientes tratados⁵. Itabashi y cols reportan alteraciones renales y electrolíticas del 40%¹⁸.

Actualmente como parte de los criterios para considerar contraindicación al uso de indometacina se encuentran los siguientes:

- Urea > 80 mg/dL
- Creatinina sérica > 1.8 mg/dL
- Gasto urinario total < 0.6ml/kg/h en las 8 horas precedentes
- Cuenta plaquetaria < 60,000/mm³
- Sangre en heces por tira reactiva > 3 + (moderada a amplia)
- Evidencia de tendencia hemorrágica
- Evidencia clínica de enterocolitis necrosante
- Evidencia clínica o no invasiva de hemorragia intracraneana en los 7 días previos⁵

Barrington¹⁷ ha comentado que estos criterios no cuentan con evidencia sólida en la literatura que los respalden y que de hecho parecen haber surgido de manera “arbitraria” a partir de una propuesta dentro del diseño metodológico del grupo de Gersony⁵. No obstante, estos criterios han prevalecido a lo largo del tiempo como elementos de evaluación previos al inicio de los esquemas de indometacina.

Si bien es cierto que la indometacina ha sido utilizada para tratar exitosamente el conducto arterioso sintomático y prevenir o limitar la hemorragia intraventricular en el periodo neonatal, existen efectos adversos derivados de su uso, particularmente una reducción en la perfusión de órganos y tejidos que pudieran interferir con sus beneficios clínicos, por lo que a la fecha continúan siendo necesarios estudios que evalúen su utilidad clínica. En el Instituto Nacional de Perinatología se administra de manera rutinaria la indometacina ya que en él se han realizado varios estudios vinculados fundamentalmente a la prevención de hemorragia intraventricular que demuestran su utilidad en este aspecto.^{7, 8} Sin embargo, dichos estudios no reportan efectos adversos derivados del uso del medicamento a nivel renal. Por lo tanto desconocemos la frecuencia de las complicaciones renales secundarias a uso de indometacina en el Instituto Nacional de Perinatología, y está calculado un promedio 300 pacientes prematuros por año que reciben este medicamento en nuestra institución; por lo que consideramos necesario ampliar nuestro conocimiento en torno a las implicaciones clínicas que tiene la indometacina en nuestros pacientes.

El objetivo de nuestro estudio fue identificar la frecuencia de complicaciones renales asociadas al uso de indometacina en prematuros menores a 1500 gramos

III. MATERIAL Y METODOS

Este es un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo. Se revisaron 243 expedientes clínicos de pacientes menores de 1500 g que nacieron en el Instituto Nacional de Perinatología entre el 1º de diciembre de 2004 al 1º de diciembre de 2005 y que ingresaron a las Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) y la Unidad de Cuidados Intermedios al Recién Nacido (UCIREN). De acuerdo a las normas del instituto todos los pacientes menores a 1,500 gramos son candidatos a recibir indometacina para profilaxis de hemorragia intraventricular en sus primeras horas de vida. Se excluyeron a pacientes con alteraciones genéticas, malformaciones congénitas mayores (cardiacas, neurológicas, músculoesqueléticas, renales e intestinales), así como a neonatos con diagnóstico de hidrops al nacimiento. Se eliminaron a los pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal establecido antes del tratamiento farmacológico y con datos incompletos en el expediente.

IV. TIPO DE INVESTIGACION, DISEÑO Y CARACTERISTICAS DEL ESTUDIO.

Observacional, retrospectivo, descriptivo.

V. RESULTADOS

El número total de casos incluidos en nuestro estudio fue de 243 casos, con eliminación de 42 por no encontrarse los expedientes completos. 134 correspondieron al género femenino (55.1%) y 109 al masculino (44.8%).

La distribución por rango de peso fue la siguiente: < 500 gramos 5 pacientes (2.05%), de 501-1000 gramos 89 casos (35.3%) y de 1001-1500 fueron un total de 152 casos (62.5%). Las edades gestacionales tuvieron la siguiente distribución: < 29 semanas 69 casos (28.3%); 29-30 semanas 66 casos (27.1%); > 30 semanas 108 casos (44.4%).

El 93.4% de los casos incluidos fueron obtenidos por cesárea. La patología predominante en las madres fue preeclampsia con 93 casos (38.2%), corioamnioitis 27 casos (11.1%), oligohidramnios 11 pacientes (4.5%), diabetes gestacional 6 casos (2.4%), nefropatía 4 casos (1.6%), enfermedad autoinmune 3 casos (1.2%) y sin patología 99 casos (40.7%).

Un total de 163 pacientes (67%) recibió surfactante profiláctico y 37 recibieron surfactante de rescate (15.2%). Requiritieron ventilación mecánica 188 pacientes (77.3%) vs. 55 que no la requirieron (22.6%). A 145 pacientes se les instaló catéter umbilical arterial (59.6%).

Un total de 100 pacientes (41.1%) recibieron 3 dosis de indometacina profiláctica, 21 recibieron 2 dosis (8.6%), 44 recibieron una sola dosis (18.1%); 78 casos no recibieron ninguna dosis (32%). Dentro de las causas que se identificaron para la no administración de indometacina 13 casos (16.6%) fueron por trombocitopenia, 1 (1.2%) por diuresis baja y en los 64 restantes (82.1%) no se encontró causa especificada en el expediente para la no aplicación.

En el grupo de 165 pacientes que iniciaron administración de indometacina, 100 (60.6%) completaron el esquema de 3 dosis; 22 (13.3%) recibieron 2 dosis y 43 (26%) recibieron una sola dosis. Los motivos de suspensión reportados en los expedientes revisados fueron los siguientes: trombocitopenia 21 casos (32.3%), defunción 15 casos (23%), elevación de creatinina 4 casos (4.1%), por hiperkalemia 3 casos (4.6%), traslado a otra institución 3 casos (4.6%), por falta de medicamento 1 caso (1.5%); hemorragia 1 paciente (1.5%), diuresis baja 1 paciente (1.5%).

Las pruebas de función renal se comportaron de la siguiente manera: en un total de 7 pacientes (4.2%) la creatinina sérica se cuantificó ≥ 1.8 posterior a la administración de la primera dosis, con un promedio 1.1mg/dl (± 0.266); la cifra de creatinina sérica posterior a la segunda dosis de indometacina fue de 1.1mg/dl (± 0.331) con un total de 7 pacientes (5.2%) con creatinina sérica ≥ 1.8 mg/dl. La cifra promedio de creatinina cuantificada posterior a la tercera dosis fue de 0.9 mg/dl (± 0.306) con solo dos pacientes (2%) con cifra superior a 1.8mg/dl.

Posterior a la primera dosis de indometacina 7 (4.2%) pacientes presentaron elevación de la urea sérica por arriba de 80mg/dl, con promedio de 43.8mg/dl (\pm 19.6). Posterior a la segunda dosis 19 presentaron elevación mayor a 80 mg/dl (11.5%) con un promedio de 57.1mg/dl (\pm 18.1). Posterior a la administración de la tercera dosis 31 pacientes (18.7%) presentaron elevación superior a 80mg/dl con un promedio de 54.7mg/dl (\pm 30.6). Es importante destacar que en ninguno de los casos revisado la elevación de urea sérica fue motivo de suspensión de indometacina, presentandose en rangos elevados en 19 pacientes (19%).

En cuanto a la alteración en la diuresis se encontraron 4 pacientes (1.8%) con diuresis menor a 0.6ml/kg/h con la administración de la primera dosis, con un promedio de diuresis para todo el grupo de 2.5ml/kg/h (\pm 1.1). Posterior a la segunda dosis solo 2 pacientes (1.2%) tuvieron diuresis disminuida y un promedio de diuresis de 2.8 ml/kg/h (\pm 1.1). Posterior a la administración de la tercera dosis solo un paciente (0.6%) presentó alteración en la diuresis, el promedio de diuresis fue de 2.9ml/kg/h (\pm 0.98)

El número de pacientes que presentaron elevaciones anormales de la cifra de creatinina sérica posterior a alguna dosis fue de 11 pacientes y de urea fueron 35. Sólo 6 pacientes presentaron elevación anormal simultánea de creatinina y urea. Si consideramos únicamente las cifras de creatinina sérica como indicadores de alteración renal nuestra frecuencia es de 6.6 pacientes por cada 100 que reciben indometacina (6.6%). Si consideramos las cifras de urea únicamente 21 pacientes por cada 100 que reciben el medicamento presentan alteración. Si consideramos al grupo que presenta ambas alteraciones de manera simultánea 3.6 pacientes por cada 100 que reciben medicamento presentarían esta alteración renal. Al cotejar la disminución de la diuresis solo en uno de los pacientes con disminución de diuresis anormal se encontró elevación de creatinina, en otro de urea y en otro con ambos azoados elevados. Es así que 0.6 pacientes por cada 100 que reciben indometacina presentan de manera simultánea alteración en diuresis horaria, elevación de creatinina y urea séricas.

El promedio de hematocrito posterior a la primera dosis de indometacina fue de 49.85 (\pm 7.05), con la segunda dosis fue de 49.4% (\pm 6.70) y con la tercera dosis de 41.5% (\pm 7.46) con lo que el promedio de descenso del hematocrito entre la primera y tercera dosis fue del 7.9%.

La hiponatremia se presentó en un total de 55 pacientes (33.3%), con un promedio de sodio sérico de 140.8 mEq/dl (\pm 6.22) posterior a recibir una dosis de indometacina, en la segunda dosis con 140.8 mEq/dl (\pm 6.81), con la tercera dosis 139.3 mEq/dl (\pm 6.72). No fue motivo de suspensión del medicamento en ningún paciente.

La hiperkalemia se presentó en un total de 58 pacientes (35%) con un promedio de potasio sérico de 5.03mEq/l (\pm 1.3) posterior a la primera dosis; 5.04 mEq/l (\pm 1.2) posterior a la segunda dosis y 5.03 (\pm 1.07) tras la tercera dosis de indometacina. Fue motivo de

suspensión en 3 pacientes (4.6%), solo uno de ellos, presentó elevación de urea, como alteración acompañante.

La frecuencia de hemorragia intraventricular GI-II fue de 27% y de 2% G III-IV en la población que recibió dosis completa de indometacina; con dosis incompleta 21.5% GI-II y 4.5% GIII-IV. Sin dosis de indometacina 19.1% presentaron hemorragia GI-II y 1.2% G III-IV.

El promedio del conteo plaquetario al recibir la primera dosis de indometacina fue de 188,000 (\pm 71.05), durante la segunda dosis 173,000 (\pm 91.78) y para la tercera dosis 170,000 (\pm 91.78). La trombocitopenia se presentó en un total de 35 pacientes (21.2%) de los que recibieron indometacina en algún momento, con la aplicación de 3 dosis, se presentó en 14 pacientes (8.4%). De los pacientes que no recibieron esquema de indometacina y que presentaron trombocitopenia fueron 13 pacientes (16.6%).

VI. DISCUSIÓN

Basados en reportes de la literatura como el de Gersony;Error! Marcador no definido. la frecuencia de alteraciones renales basados únicamente en la cifra de creatinina es bastante menor en nuestra población ya que ellos reportan hasta un 31% mientras que en nuestra población fue del 6.6%. Itabashi reporta 40% de pacientes con incremento de creatinina sérica > 1.7 mg/dl, BUN > 40mg/dl, potasio mayor a 7mEq/l ó sodio sérico < 125mEq/l en forma conjunta, sin hacer especificación en cuanto al porcentaje de cada una de sus variables;Error! Marcador no definido..

Si bien es cierto que la urea siempre ha estado vinculada a los trastornos renales, en prematuros este metabolito puede elevarse por causas no renales como por ejemplo deshidratación¹, catabolismo proteico y manejo nutricional² y en población con peso por debajo de 1000 gramos por razones aún no determinadas. Aún en el grupo que no recibió indometacina existió elevación de la urea hasta en un 6.4%. Por lo que considerar a la urea como uno de los criterios originales para la administración o no del medicamento tendría que ser replanteada. De hecho en la población estudiada a pesar de una prevalencia elevada de niveles de urea alterados, este dato no fue considerado como criterio para suspensión de indometacina en ningún momento.

Dentro de las posibles razones que expliquen que nuestra frecuencia de problemas renales sea menor a los reportados en la literatura está la forma de administrar la indometacina. En los estudios referidos con anterioridad la infusión de indometacina fue en un tiempo de 60 minutos, mientras que en nuestra institución se realiza una infusión continua de 12 horas cada 24 horas, factor que podría ser determinante. Sin embargo, nuestro diseño metodológico no permite verificar esta suposición.

Otro elemento importante por analizar es el hecho de que si bien es cierto que la indometacina puede provocar alteraciones renales, la significancia clínica de las mismas pudiera por si sola no ser relevante. Un estudio realizado por Ojala et al hizo seguimiento de 66 pacientes menores a 33 semanas de edad gestacional al nacimiento con exposición perinatal a indometacina comparándolo con un grupo similar sin dicha exposición. Las cifras de creatinina sérica se mantuvieron discretamente más elevadas en el grupo control. El sodio, el potasio, tasa de filtración glomerular no reportaron diferencias estadísticamente significativas. Los factores de riesgo para alteración renal más importantes fueron la ventilación mecánica y el uso de furosemide. Su conclusión es que la indometacina en el periodo perinatal no parece afectar a largo plazo el crecimiento, la estructura o la función renal en niños nacidos con menos de 33 semanas de edad gestacional.³

Hoy se considera que la extracción de muestras sanguíneas es el factor más importante en la incidencia de anemia en la población prematura⁴ y por tanto en los requerimientos de transfusiones sanguíneas en el mismo grupo⁵. Como ya se ha mencionado antes no existe en la literatura un sustento sólido para la monitorización de los parámetros que tradicionalmente se han cuantificado durante la administración de la indometacina;Error! Marcador no definido.. Es a partir de esta evidencia y nuestros resultados que consideramos necesario replantear si

verdaderamente es necesario ese número de muestras para la administración del medicamento, ya que como se ha hecho evidente en muchos de los casos revisados fueron pocas las ocasiones en que los resultados fueron realmente considerados para determinar la continuación o suspensión del fármaco; y sin embargo el número de venopunciones y muestras tomadas podrían estar incrementando el riesgo de anemia, transfusiones e incluso infecciones.

Varios estudios en nuestra institución han demostrado los beneficios de la indometacina profiláctica en nuestros pacientes prematuros, sin embargo es importante ampliar los conocimientos sobre los efectos de la misma para poder mejorar nuestra atención. La reducción de estudios de laboratorio que parece factible realizar de acuerdo a lo observado en nuestros datos, podría ser una forma de contribuir a la mejoría de la evolución clínica de nuestros pacientes.

VII. CONCLUSIONES

La frecuencia de alteraciones renales durante la utilización de la indometacina profiláctica en pacientes menores a 1500 gramos es baja y no justifica la toma de muestras previas a la administración de cada dosis para toma de decisiones.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Sawdy R, Slater D, Jones G. Use of a cyclooxygenase type-2-selective non-steroidal anti-inflammatory agent to prevent preterm delivery. *Lancet* 1997;350:265-66
- ² Cabrol D, Landesman R, Muller J. Treatment of polyhydramnios with prostaglandin synthetase inhibitor (indomethacin). *Am J Obstet Gynecol* 1987;157:422-6
- ³ Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976;295:526
- ⁴ Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976;295:530
- ⁵ Gersony WM, Pechham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983; 102:895-906
- ⁶ Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F464-6
- ⁷ Morales-Suarez M, Sanchez-Gil T, Lemus-Varela L. Estudio comparativo de dosis baja de indometacina profiláctica para hemorragia subependimaria/intraventricular en neonatos pretérmino con ventilación mecánica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994;51:389-94
- ⁸ Instituto Nacional de Perinatología. Normas y procedimientos en neonatología 2003. Capítulo 16 Farmacología pp 304
- ⁹ Guignard JP, Gouyon JB. Adverse effects of drug on the immature kidney. *Biol Neonate* 1988;53:243-52
- ¹⁰ Austin NC, Pairedeau PW, Haames TK, Hall M. Regional blood flow velocity changes after indomethacin infusion in preterm infants. *Arch dis Child* 1992;67:851-4
- ¹¹ Van Bel F, Van De Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Cerebral blood flow velocity changes in preterm infants after a single dose of indomethacin: duration of its effects. *Pediatrics* 1989;84:802-7
- ¹² Van Bel F, Van Zoeren D, Schipper J, Guit GL, Baan J. Effect of indomethacin on superior mesenteric artery blood flow velocity in preterm infants. *J Pediatr* 1990;116:965-70
- ¹³ Van Bel F, Guit GL, Schipper J, van de Bor M, Baan J. Indomethacin induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color doppler imaging. *J Pediatr* 1991;118:621-6
- ¹⁴ Halliday HL, Hirata T, Brady JP. Indomethacin therapy for large patent ductus arteriosus in the very low birth weight infant: results and complications. *Pediatrics* 1979;64:154-9
- ¹⁵ Smith W. Prostanoid biosynthesis and mechanisms of action. *Am J Physiol* 1992;263:F181-91
- ¹⁶ Guignard JP. The adverse renal effects of prostaglandin synthesis inhibitors in the newborn rabbit. *Semin Perinatol* 2002;26:398-403
- ¹⁷ Barrington KJ, Fox M. Predicting oliguria following indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus.
- ¹⁸ Itabashi K, Ohno T, Nishida H. Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treated with indomethacin. *J Pediatr* 2003;143:203-7
- ¹⁹ Teach SJ, Yates EW, Feld LG. Laboratory predictors of fluid deficit in acutely dehydrated children. *Clin Pediatr (Phila)* 1997;36:401-2
- ²⁰ Thureen PJ. Early aggressive nutrition in the neonate. *NeoReviews* 1999;e45-55

- ²¹ Ojala R, Ala-Houhala M, Ahonen S, Harmoinen A, Turjanmaa V, Ikonen S, Tammela O. Renal follow up of premature infants with and without perinatal indomethacin exposure. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001;84:F28-33
- ²² Madsen LP, Rasmussen MK, Bjerregaard LL, Nohr SB, Ebbesen F. Impact of blood sampling in very preterm infants. Scand J Clin Lab Invest 2000;60:125-32
- ²³ Rodríguez Fernández A, Solís Sánchez G, Ballesteros García S, Llaneza Ruiz J, Lagunilla Herrero L, Perez Mendez C. Blood sampling and transfusión therapy in the preterm infant. An Esp Pediatr 1998;49:55-9

IX. ANEXOS.

TABLAS.

I. Características de los recién nacidos.*

Características	N	%
Peso al nacer		
<500 g	5	2%
501-1000 g	89	35.3%
1001-1499 g	152	62.5%
Edad gestacional		
<29 semanas	69	28.3%
29-30 semanas	66	27.1%
>30 semanas	108	44.4%
Sexo		
Masculino	109	44.8%
Femenino	134	55.1%
Vía de nacimiento		
Cesárea	227	93.4%
Parto	16	6.6%

*Total de pacientes y porcentaje.

II. Patología materna*.

Diabetes	6	2.46%
Nefropatía	4	1.64%
Oligohidramnios	11	4.52%
Preeclampsia	93	38.27%
Enf. autoinmunes	3	1.23%
Corioamnioitis	27	11.11%
Ninguna	99	40.74%

*Total de pacientes y porcentaje

III. Alteraciones de la función renal con el uso de indometacina.*

Indometacina	1 Dosis	2 Dosis	3 Dosis
Creatinina >1.8 mg/dl	4.2% 1.1 (\pm 0.266)	4.2% 1.1 (\pm 0.331)	2% 0.9 (+ 0.306)
Urea >80 mg/dl	4.2% 43.8 (\pm 19.6)	11.5% 57.1 (\pm 18.1)	18.7% 54.7(\pm 30.6)
Diurésis media Horaria ml/kg/hr	1.8% 2.5 (\pm 1.1)	1.2% 2.8 (\pm 1.1)	0.6% 2.9 (\pm 0.98)

*Porcentaje, promedio, desviación estándar.

III. Alteraciones en sodio, potasio y plaquetas con el uso de indometacina.*

Indometacina	1 Dosis	2 Dosis	3 Dosis
Na mEq/L <135 mEq/L	25 (15.5%) 140.8 (\pm 6.22)	34 (20.6%) 140.8 (\pm 6.81)	44 (26.6%) 139.3 (\pm 6.72)
K mEq/L >5.6 mEq/L	41 (24.8%) 5.03 (\pm 1.07)	26 (15.7%) 5.04 (\pm 1.2)	31 (18.7%) 5.03 (\pm 1.07)
Plaquetas <80,000	14 (8.4%) 188,000 (\pm 71.05)	6 (3.6%) 173,000 (\pm 91.78)	15 (9%) 170,000 (\pm 91.78)

*Total de pacientes, porcentaje, promedio y desviación estándar.