



---

**CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE  
I.S.S.S.T.E**

**EFFECTOS DE LA INDOMETACINA EN LA PERFUSION CEREBRAL DEL  
RECIEN NACIDO PREMATURO**

**TESIS**

**OPCION DEL GRADO:**

**OBTENER EL TITULO EN NEONATOLOGIA**

**PRESENTA**

**DRA.SUSANA RODRIGUEZ ESPINO**

**ASESOR DE TESIS: DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ**

**MEXICO, D.F. OCTUBRE 2007.**

**Registro Depto. Investigación 101.2007**



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.

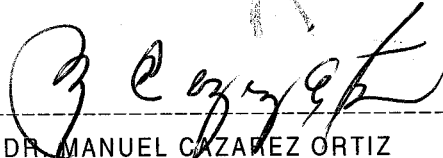
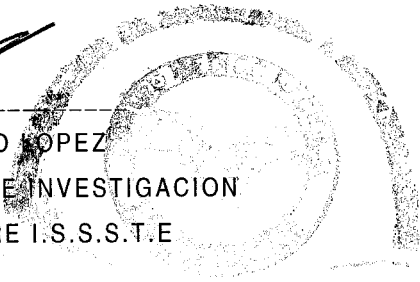
AUTORIZACION



---

DR. MAURICIO DISILVIO LOPEZ

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION  
DEL C.M.N 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E

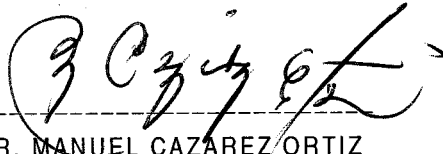


---

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGIA

ASESOR DE TESIS



---

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ



---

DRA. SUSANA RODRIGUEZ ESPINO  
MEDICO RESIDENTE DE LA SUBESPECIALIDAD  
EN NEONATOLOGIA



<b>INDICE:</b>	<b>PAGINA</b>
RESUMEN.....	4
SUMMARY.....	5
INTRODUCCION.....	6
MATERIAL Y METODOS.....	12
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	16
CONCLUSIONES.....	17
BIBLIOGRAFIA.....	18
ANEXOS.....	21

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCION:**

Existe en la literatura el argumento de que la vasculatura cerebral en los recién nacidos prematuros carecen de mecanismos de autocontrol maduros lo que ante cambios de presión generados por hipoxia, volumen o medicamentos pueden provocar cambios dramáticos en la presión de perfusión cerebral. Su exceso puede ser la causa de una hemorragia y su déficit de zonas de infarto por isquemia. La persistencia de conducto arterioso y la indometacina como parte de manejo tiene efectos en el flujo cerebral que ha ameritado su estudio.

### **MATERIAL Y METODOS:**

Mediante un estudio prospectivo, comparativo y longitudinal se estudiaron 17 prematuros nacidos entre el mes de Julio y Octubre del 2007 que se distribuyeron en dos grupos: uno con pacientes que no requirieron indometacina (grupo control) y otro al que si se le administró (grupo de estudio). En ambos grupos se realizó ultrasonido doppler transfontanelar para evaluar el flujo sanguíneo cerebral basal, pero además en el último se realizó antes y después de administrar indometacina.

### **RESULTADOS:**

De los 17 pacientes estudiados, 7 conformaron el grupo de estudio y 10 el control; el peso promedio para el primero fue de 1185 gramos y para el segundo 1269 gramos; la edad gestacional fue de 31.9 semanas para el primero y 30.5 semanas para el segundo. Ambos grupos fueron homogéneos en cuanto su estabilidad hemodinámica y gasométrica y no se encontraron diferencias estadísticas entre las velocidades sistólicas, diastólicas y el índice de resistencia de la arteria cerebral media entre el grupo control y el tratado con indometacina.

### **DISCUSION:**

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestro estudio observamos que no hay diferencias en el flujo sanguíneo cerebral cuando comparamos recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria sometidos a ventilación mecánica y que requirieran de indometacina, con recién nacidos prematuros sin ventilación mecánica siempre y cuando hemodinámica y gasométricamente estuviesen estables y que incluso cuando los pacientes se les administre indometacina intravenosa de manera profiláctica su flujo cerebral no cambia se le mantiene en condiciones de estabilidad. Esto ya ha sido demostrado por otros autores con procedimientos diferentes (espectroscopia infrarroja).<sup>(9)</sup>

**PALABRES CLAVE:** perfusión cerebral, doppler cerebral, indometacina

## **SUMMARY**

## **INTRODUCTION:**

Previous literature have suggested that cerebral autoregulation mechanisms might not be fully developed in preterm newborns, and changes in cerebral blood flow may happen in the presence of hypoxia, volume excess or drugs. Elevated blood flow can cause cerebral hemorrhage, and lower blood pressure ischemia of the immature brain. Indomethacin as part of the management of patent ductus arteriosus may have adverse effects on cerebral blood flow which has been reason of research.

## **MATERIALS AND METHODS:**

Seventeen preterm infants were evaluated by a prospective, comparative and longitudinal study. Enroll in the month of July to October of 2007, they were divided into two groups: one with patients who did not require indomethacin (control group) and other who received indomethacin (study group). In both groups cerebral doppler ultrasound was performed to evaluate cerebral blood flow, but also the control group was done before and after the indomethacin.

## **RESULTS:**

Of the 17 patients studied, 7 formed the study group and 10 de control group; the average weight for the first group was 1185 grams and 1269 grams for the second group; the average age was for the first group 31.9 weeks gestation and 30.5 weeks for the second one. Both groups were homogeneous in terms of hemodynamic stability they were not significantly different. No modifications on systolic velocity, diastolic velocity, and index resistance were observed between the control and the study group.

## **DISCUSSION:**

According to the results observed in this study there is no difference in cerebral blood flow between preterm infants with respiratory distress syndrome and mechanical ventilation requiring indomethacin and those hemodynamic stable without mechanical ventilation. Inclusive when they received prophylactic indomethacin treatment cerebral blood flow when maintained stable. This has been already demonstrated by other authors with different procedures (infrared spectroscopy).<sup>(9)</sup>

**KEY WORDS:** cerebral perfusion, cerebral doppler, indomethacin

## **INTRODUCCION**

El conducto arterioso es un pequeño vaso que comunica la aorta con la arteria pulmonar favoreciendo un corto circuito pulmonar –sistémico en la vida fetal. <sup>(1)</sup>

La persistencia del conducto arterioso (DAP) constituye un 10-15% del total de las cardiopatías congénitas; se considera una frecuencia global de 8/1,000 nacidos vivos, en niños con peso menor a 1750 g se ha estimado que se presenta en el 45% de los casos, en menores de 1,200 g en 80% y si hay dificultad respiratoria en más del 90%. <sup>(2)</sup>

La permeabilidad del conducto arterioso depende del balance entre sustancias vasodilatadoras como la prostaglandina E2 y el óxido nítrico y estímulos vasoconstrictores, como el oxígeno o el tono muscular intrínseco del tejido ductal. Se ha comprobado que existe un cierre funcional del ductus en un 50% de los recién nacidos de término en las primeras 24 horas de vida y prácticamente del 100% a las 72. Este cierre funcional relacionado con el aumento en la saturación de oxígeno, la disminución del flujo ductal al disminuir la resistencia vascular periférica se produce en los días sucesivos y el cierre anatómico con remodelación del tejido ductal se produce más tardíamente, sin embargo, el ductus arterioso puede permanecer abierto más tiempo en el recién nacido prematuro, en relación inversa con la edad gestacional. <sup>(3)</sup>

Un conducto arterioso permeable complica el curso clínico en los recién nacidos prematuros con o sin síndrome de dificultad respiratoria. Tras el nacimiento, disminuyen los niveles de prostaglandinas ( $PGE_2$ ,  $PGI_2$ ,  $PGF\alpha_2$ ) y la tendencia natural del ductus es a cerrarse. La imposibilidad del conducto arterioso permeable a cerrarse después del nacimiento se debe a que los recién nacidos prematuros poseen un tono intrínseco más bajo, tienen menos fibras musculares ductales y menos almohadillas subendoteliales en comparación con el recién de término.

Las consecuencias clínicas de conducto arterioso permeable se relacionan con el grado de derivación del flujo sanguíneo de izquierda a derecha a través del conducto. A pesar de la capacidad del ventrículo izquierdo en recién nacidos prematuros de aumentar su gasto frente a una desviación de izquierda a derecha, la distribución del flujo sanguíneo a los órganos vitales se ve alterado debido a la disminución de la presión diastólica y a la vasoconstricción localizada. Una derivación importante de izquierda a derecha a través del conducto



puede aumentar el riesgo de hemorragia intraventricular, hemorragia pulmonar, enterocolitis necrosante, displasia broncopulmonar y muerte. (4,5)

La confirmación diagnóstica del ductus arterioso se realiza por ecocardiografía, que permite ver y medir el tamaño del ductus arterioso y valorar la severidad del cortocircuito de izquierda a derecha.

Con respecto al tratamiento farmacológico se dispone actualmente de la indometacina un inhibidor de la producción de prostaglandinas. La inhibición de la síntesis de prostaglandina con los bloqueantes no selectivos de ciclooxigenasa 1 y 2 es efectiva para el cierre no quirúrgico del conducto arterioso. La indometacina intravenosa es el tratamiento farmacológico estándar para promover el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros y se ha utilizado desde 1976 con una eficacia entre el 66% al el 80%.

Sin embargo el uso puede producir efectos secundarios como la disminución del flujo renal y como consecuencia oliguria o insuficiencia renal transitoria. En el sistema nervioso central el flujo sanguíneo cerebral es controlado en parte por la síntesis de prostaglandinas; en la microvasculatura cerebral por lo tanto se puede producir una disminución del flujo sanguíneo cerebral y como consecuencia un aporte deficiente de oxígeno al cerebro. (6,7)

Según Patel y Mosca quienes evaluaron los efectos de la indometacina en la perfusión cerebral mediante espectroscopia infrarroja y medición de concentración de citocromo oxidasa concluyeron no haber encontrado efectos adversos en el flujo sanguíneo cerebral. (8,9)

La indometacina inibibe la síntesis de prostaglandina por la vía ciclooxigenasa disminuyendo la producción de prostaciclina vasodilatadora causando una disminución en el flujo sanguíneo cerebral y una reducción en la fluctuación sobre la presión arterial sistémica acelerando por otro lado la maduración de la microvasculatura de la matriz germinal y por ende el riesgo de hemorragia intracraneana.(10)

Los primeros intentos de realizar una ecografía cerebral tranfontanelar datan del año 1945 cuando los hermanos Dussik, en Austria intentaron estudiar el cerebro del recién nacido a través de los ultrasonidos. <sup>(11)</sup>

En 1979 Henrietta Bada utilizó el efecto doppler para estudiar las características del flujo sanguíneo cerebral de los recién nacidos con asfixia perinatal y hemorragia intracraneana. <sup>(12)</sup>

En la actualidad el doppler color cerebral constituye un método de diagnóstico por imágenes de suma utilidad en neonatología ya que nos permite estudiar las características anatómicas del cerebro y el flujo sanguíneo de las arterias o venas intracraneanas.

Aunque la ecografía Doppler craneal no se utiliza como parte de la exploración rutinaria o como tamizaje en los recién nacidos prematuros asintomáticos, podría realizarse de forma rutinaria, ya que representa una herramienta diagnóstica en una gran variedad de situaciones clínicas. .

Hay tres abordajes de exploración diferentes que han funcionado bien, cada uno con sus propias ventajas. El abordaje por la fontanela anterior es el más fácil y el utilizado comúnmente. Se pueden visualizar de forma rutinaria en cortes sagitales cerca de la línea media las arterias basilar, carótida interna y cerebral anteriores, así como las venas cerebrales internas, la vena de Galeno y los senos recto y sagital superior.

Una desventaja importante del plano coronal es el ángulo casi perpendicular entre la arteria cerebral media y el haz de ultrasonido de modo que las medidas de los cambios de frecuencia de flujo de las células sanguíneas se aproximan a cero.

El abordaje por el hueso temporal es el mejor para la arterial cerebral media, porque es paralelo al flujo. El transductor se coloca en orientación axial aproximadamente 1 cm. anterior y superior al cartílago trago de la oreja. Utilizando el fino hueso temporal como ventana acústica, se puede conseguir una penetración adecuada para la imagen y los estudios Doppler en la mayoría de recién nacidos. <sup>(13,14)</sup>

El doppler transcraneano se basa en el efecto Doppler, según el cual se produce un cambio en la frecuencia de una onda (longitud de onda),

provocada por el movimiento relativo entre la fuente y el receptor del sonido de manera que la frecuencia disminuye si el objeto insonado se aleja y aumenta si se acerca.

La técnica diagnóstica esta basada en la emisión de una señal pulsada a una frecuencia de 2MHz por medio de un transductor, el que a su vez funciona como receptor de reflejo de la señal enviada a un objeto en movimiento (glóbulos rojos). La información otorgada por el equipo corresponde a velocidades pico sistólica y diastólica. <sup>(15)</sup>

Para una visualización mejor del sistema vascular intracraneal, la imagen debe ser ampliada electrónicamente y la región de color de interés restringida para realzar la sensibilidad del color y la frecuencia de imágenes. La visualización de las ramas arteriales mas pequeñas de la arterial cerebral media y anterior también se puede conseguir en la mayoría de los prematuros normales y recién nacido de término, pero a menudo se requiere transductores vectoriales o sectoriales de frecuencia mas alta (5-7 MHz) capaces de detectar velocidades y amplitud de señal mas baja. Se recomienda la utilización de Doppler en modo dúplex o espectral con onda pulsada para la valoración hemodinámica intracraneal tanto en sistemas arteriales como venoso. <sup>(16)</sup>

Mediante la medición de la velocidad pico sistólica y diastólica podemos calcular el índice de pulsatilidad o de resistencia el cual nos refleja la impedancia al flujo producido por el lecho microvascular distal al sitio de medición, por lo tanto a mayor índice de resistencia mayor la resistencia al flujo sanguíneo del territorio irrigado.

El índice de resistencia (IR), las velocidades instantáneas pico sistólica y tele diastólica y la velocidad media del flujo sanguíneo en el tiempo (velocidad media en el tiempo) son las medidas más comunes utilizadas en el Doppler espectral para la vigilancia hemodinámica intracraneal. Las medidas de pulsatilidad son las mas fáciles y reproducibles. Son relativamente insensibles a la diferencias del ángulo de incidencia y se correlacionan bien con los cambios agudos en la presión de perfusión intracraneal. <sup>(17)</sup>

En los recién nacidos con conducto arterioso permeable la resistencia al flujo en el lecho vascular cerebral es mas alta que en el lecho vascular pulmonar. Esto resulta en una derivación de sangre fuera del cerebro durante la diástole y en un IR intracraneal elevado. (18)

La hemodinámica arterial en la circulación cerebral se ve afectada por los sucesos madurativos normales del recién nacido. El IR de la arteria cerebral anterior disminuye desde una media de 0.78 cm/s (rango de 0.5 a 1) en los lactantes prematuros hasta una media de 0.71 cm/s (rango de 0.6 a 1) en los recién nacidos de término. Esta tendencia se asocia con un aumento en las velocidades de flujo diastólicas y puede estar relacionado con cambios periféricos en la resistencia cerebrovascular o cambios proximales al lugar de registro con un conducto arterioso que se está cerrando o un corto circuito de izquierda a derecha que está disminuyendo. En los lactantes a término, el IR también puede cambiar en los primeros días de vida. (19,20)

De acuerdo a Cardoso y Machado el valor promedio de IR para pretérminos de 28- 37 semanas la media es de  $0.83 \pm 0.07$  cm/s para la arteria cerebral media derecha y de  $0.83 \pm 0.07$  cm/s para la arteria cerebral media izquierda. Rhine reporta valores de 0.80 cm/s (promedio de 0.5 a 1.0). (17,21)

Correspondiendo a las mediciones realizadas por D'Orey en 29 prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y menos 1500 gramos de peso reportándose un índice de resistencia promedio  $0.77 \pm 0.07$  cm/s. (22) Se anexa tabla 1.

## MATERIAL Y METODOS

Se ingresaron 17 pacientes prematuros los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del CMN 20 de Noviembre, 7 recibieron indometacina y 10 fueron tomados como grupo control. Se les realizó doppler transcraneano justamente antes de administrar el medicamento y posteriormente al terminar manejo. El rastreo se realizó con un transductor 8.5 MHz y un ultrasonido marca Philips modelo MCMD02AA numero 4535 611 6991. El abordaje se hizo tomando como referencia el hueso temporal para localizar la arteria cerebral media, colocándose el transductor en orientación axial, aproximadamente 1 cm. anterior y superior al cartílago trago de la oreja. Se determinó velocidad sistólica y diastólica y a partir de estas dos determinaciones se calculó el índice de resistencia de la arteria cerebral media. Utilizando la siguiente fórmula:

$$\text{Indice de resistencia} = \frac{\text{velocidad sistólica} - \text{velocidad diastolica}}{\text{velocidad sistólica}}$$

En el grupo control el monitoreo ultrasonográfico transfontanelar se realizó a las 20 horas de vida horas de vida.

En el grupo con indometacina el primer monitoreo ultrasonográfico trasfontanelar se realizo a las 10 horas de vida con el control post indometacina a las 24 horas de su administración. La dosis de indometacina utilizada fue de 0.1 mg/kg/dosis vía intravenosa.

Criterios de inclusión.- Recién nacidos prematuros que tengan riesgo para reapertura del conducto arterioso (prematuros de muy bajo peso

con enfermedad de membrana hialina que fueran tratados con surfactante artificial exógeno) y que por protocolo se les fuera a administrar indometacina.

Criterios de exclusión.- Se eliminaran los recién nacidos que presentando riesgo para la reapertura del conducto arterioso no se les fuera administrar indometacina por tener contraindicaciones:(BUN > 30mg, creatinina > 1.8, diuresis < 0.5 mlkghr, diátesis hemorrágica, plaquetopenia (< 50,000), ECN, Hemorragia cerebral o EHI. (criterios de exclusión para el grupo con indometacina )

Criterios de eliminación.-Se eliminaran los neonatos que siendo candidatos a recibir indometacina tuvieran malformaciones congénitas; que cursaran con alteraciones hemodinámicas (hipotensión hipertensión, choque) y aquellos que siendo candidatos técnicamente no sea posible hacer las determinaciones.

Los resultados se vertieron en una hoja de recolección de datos con posterior creación de una base de datos en el programa Excel de Office 2003.

A partir de los datos obtenidos de las mediciones con el doppler transcraneal se utilizaron procedimientos de estadística descriptiva como: promedios, desviaciones estándar y errores estándar y posteriormente se sometieron a contraste de hipótesis mediante el test T de Student. .

## RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 17 recién nacidos prematuros con peso menor a 1500 gramos nacidos en el C.M. N 20 de noviembre del ISSSTE durante el período comprendido del 1º de Junio al 15 de Octubre del 2007, 10 pacientes conformaron el grupo control y 7 el grupo con indometacina.

De los 17 pacientes que se analizaron 11/17 correspondieron al sexo masculino y 7/17 al femenino.

El promedio para la edad fue de 31.9 semanas de gestación para el grupo control y 30.5 semanas de gestación para el grupo tratado con indometacina. ( $p=0.09$ )

El peso promedio fue de 1269 gramos para el grupo control y de 1185 gramos para el grupo con indometacina. ( $p=0.39$ )

Para definir la homogeneidad en cuanto a estabilidad hemodinámica se registraron los signos vitales durante el estudio: Tensión arterial media y frecuencia cardiaca, no encontrando diferencias entre el grupo control y el grupo con indometacina. El promedio de la frecuencia cardiaca fue de 142 latidos por minuto y la tensión arterial media 40 mmHg, (grupo control) contra una frecuencia cardiaca de 145 latidos por minuto y 39 mmHg de tensión arterial media en el grupo de estudio.

El promedio observado en las medición de velocidad sistólica, velocidad diastólica e índice de resistencia entre el grupo control fueron 0.25 m/s, 0.02 m/s y 0.93 m/s y en el grupo con indometacina de 0.24 m/s, 0.01 m/s y 0.95 respectivamente, ambos grupos estadísticamente muy similares.

No se observaron diferencias entre la velocidad sistólica, diastólica e índice de resistencia antes y después de la administración de indometacina. (ver grafica 1-4).



## DISCUSION

De acuerdo a los resultados obtenidos del estudio realizado en nuestro hospital se observó que no existe alteración en el flujo sanguíneo cerebral, posterior a la administración de indometacina para el tratamiento farmacológico del cierre del conducto arterioso.

Mediante la evaluación de la velocidad sistólica, diastólica e índice de resistencia a nivel cerebral, no encontramos diferencia entre los pacientes que reciben indometacina, lo cual también se ha documentado por otros autores mediante espectroscopia infrarroja. <sup>(9)</sup>

Por el contrario si no se administra indometacina en este grupo de pacientes prematuros de riesgo con peso menor de 1500 gramos se puede presentar repercusión clínica a nivel renal, mesentérico y cerebral a consecuencia de la permeabilidad del ductus e incrementar el riesgo de morbi-mortalidad.

Se comprobó que el doppler cerebral constituye un método de diagnóstico de suma utilidad en neonatología ya que nos permite estudiar las características anatómicas del cerebro y el flujo sanguíneo de las arterias sin invadir a nuestros pacientes y el poder realizarlo en la cabecera del paciente sin tener que desplazarlo a otras salas de neuroimagen.

Actualmente según estudios disponibles existe evidencia de que la indometacina intravenosa no altera el flujo sanguíneo cerebral y es eficaz para el cierre del ductus arterioso, así mismo favorece la maduración de la microvasculatura subependimaria previniendo por otro lado la hemorragia intracraneana en menores de 32 semanas de edad gestacional. <sup>(10,14)</sup>

## **CONCLUSIONES**

Por lo tanto concluimos que en vista de evidencia existente la indometacina no representa riesgo para nuestros pacientes prematuros a nivel de perfusión cerebral, sigue siendo la droga de elección para pacientes con ductus arteriovenoso.

Considerando que el ductus arterioso aumenta la morbilidad neonatal en niños prematuros ventilados el tratamiento con indometacina a dosis recomendadas no representa mayores efectos adversos a nivel cerebral comprobado por doppler cerebral e inclusive evita la morbilidad generada por un conducto que no se ha cerrado oportunamente.

Se necesitaran nuevos estudios que evalúen la seguridad a largo plazo de la indometacina como tratamiento profiláctico y terapéutico.

## **BIBLIOGRAFIA.**

1. Tejera R., Suarez C. Ductus arterioso persistente en el prematuro. *Protocolos Diagnostico en Cardiología Pediatrica*. 2003; 3:1-8.
2. Santamaría D. Persistencia. *PAC Neonatología* -1, Intersistemas. 2004: 19-23.
3. Díaz G Gabriel F. Ductus arteriosus. Díaz G. *Cardiología Pediatrica*. 3 ed. McGraw-Hill. Bogotá, Colombia. 2003:296-312.
4. Alvarez D. Álvarez W. Indometacina vs ibuprofeno en el tratamiento del ductus arteriovenoso persistente en recién nacidos, *Rev. Via Cátedra de Medicina*. 2005; 154: 13-14.
5. Meera N., Clyman R. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the neonate. *Neoreviews*. 2003; 4(8):215-219.
6. Clyman, R. Ibuprofen an patent ductus arteriosus, *New England Journal of Medicine* , 2000;343 (10):728-730.
7. Osborn D. A , Enans N., Kluckow M. Effect of early targeted indomethacin on the ductus arteriosus and blood flow to the upper body and brain in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal and Neonatal* 2003; 88:477-482.
8. Patel J., Roberts I, Azzopardi D., Hamilton P, Edward.D. Randomized double-blind controlled trials comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamic in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatric Research* 2000; 47(1):36-46.
9. - Mosca, F., Bray, M., Lattanzio, M., Fumagalli, M., Tosseto, C., Comparative evaluation of effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Journal of Pediatrics* 1997; 4:549-554.

10. Salinas R. Vicente .Prevención de la hemorragia periventricular e intraventricular del recién nacido. Ahued, Ahued J.R. Prematurez.1ª edición. Editores de texto mexicanos.Mexico.2004:256-265.

11. Yllescas Me, Fernández CL, San Miguel CA. Indometacina intravenosa en la prevención de la hemorragia intraventricular. Perinatol Repro Hum 2001; 15:176-180.

12. Rumack Wilson Charboneau.Diagnostico por Ecografia.3Ed.Ed Marban. 2004:1443-1525.

13. Vries N. K., Farley K.J, Anneke S. J, Nynke J. E, Arend F.B, Continuous indomethacin may be less effective than bolus infusions for ductal closure in very low birth weight infants. American Journal of Perinatology 2005; 22(02): 71-75

14.Norton M.E, Merril ,J, Cooper B.A, Kuller J.A, Clyman R.I, Neonatal complications after the admistration of indomethacin for preterm labor. New England of Journal Medicine 2003; 329(2): 1602-1607.

15. Rhine W.D., G, Francis. Cranial ultrasonography, Neoreviews; 2001:2 (1): 3-10.

16. Cardoso De Assis M, Machado H.R.,. Intracranial blood flow velocities evaluated by color Doppler (duplex) in preterm infants. Arq Neuropsiquiatr 2004; 62(1):68-74.

17. Horgan J.G, Rumack C.M, Hay T, Manco. Absolute Intracranial Blood Flow Velocities Evaluated by Duplex Doppler Sonography in Asymptomatic Preterm and Term Neonates. Pediatric Radiology 1989; 152:1059-1064.

18. Wong S. Wilson . Tsuruda S. Jay , Color Doppler imaging of intracranial vessels in the neonate. American Roentgen Ry Society. 1989;152:1065-1068.

19. Barr L. Lori , Neonatal Imaging , Radiologia Clinics of North America .1999;37(6):1-30.

20..Greisen Gorm , Autorregulation of cerebral blood flow , Neoreviews 2007; 8(1): 22-30.

21. Osborn D. A , Enans N., Kluckow M., . Effec of Early Targeted Indomethacin on the Ductus Arteriosus and Blood Flow to the Upper Body and Brain in the Preterm Infant. Arch Dis Child Fetal and Neonatal 2003; 88:477-482.

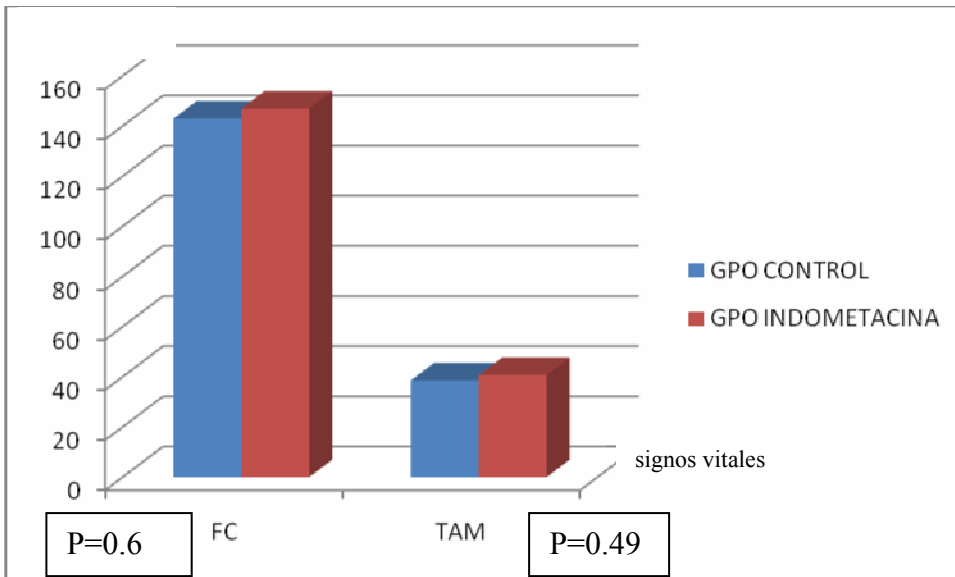
22. D´Orey C., Matues M., Guimaraes H., Neonatal cerebral Doppler : arterial and venous flow velocity measurements using color and pulses Doppler system. J.Perinat Med,1999;27:352 -361.

## ANEXOS

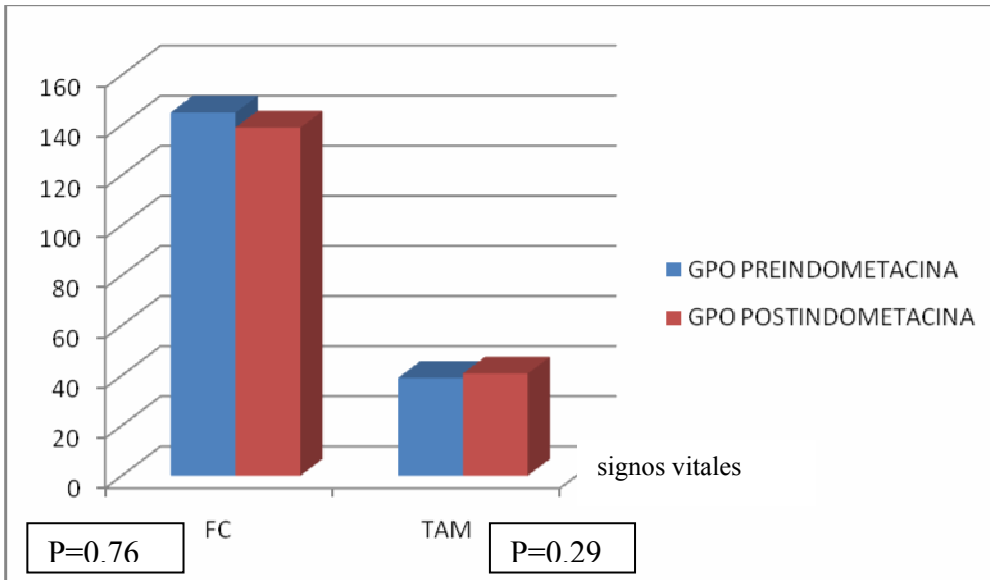
TABLA 1

Arteria	Velocidad pico sistólica (cm/s)	Velocidad telediastólica (cm/s)	Indice de Resistencia (cm/s)
Carótida interna	12-80	3-20	0.5-0.8
Basilar	30-80	5-20	0.6-0.8
Cerebral media	20-70	8-20	0.6-0.8
Cerebral anterior	12-35	6-20	0.6-0.8
Cerebral posterior	20-60	8-25	0.6-0.8

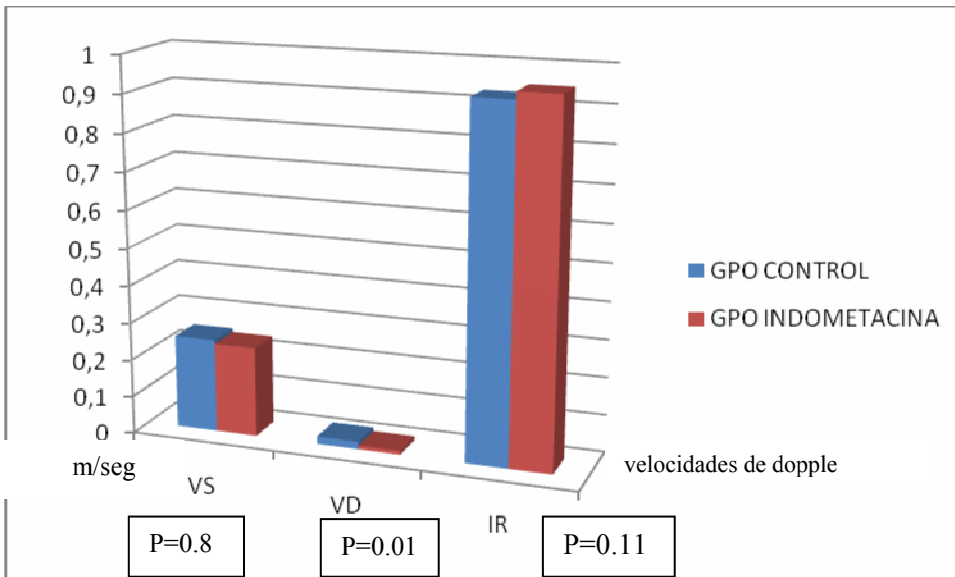
**GRAFICA 1. – Muestra el promedio registrado en ambos grupos con respecto a la tensión arterial media y frecuencia cardiaca.**



**GRAFICA 2.-** Muestra el promedio registrado con respecto a la frecuencia cardiaca y tensión arterial media antes y después de la administración de indometacina.



**GRAFICA 3.-** Muestra las mediciones obtenidas entre el grupo control y grupo con indometacina con respecto a la velocidad sistólica, diastólica e índice de resistencia.



**GRAFICA 4.-** Muestra los promedios obtenidos antes y después de la administración de indometacina con respecto a la velocidad sistólica, diastólica e índice de resistencia.

