



UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES
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. LORENA BEATRIZ ALFARO SERPAS

ASESOR DE TESIS: DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ

MEXICO, D.F. NOVIEMBRE 2008.

Registro Depto. Investigación 101.2007-2008



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. LORENA BEATRIZ ALFARO SERPAS
MEDICO RESIDENTE DE LA SUBESPECIALIDAD
EN NEONATOLOGIA

INDICE:	PAGINA
RESUMEN.	1
INTRODUCCIÓN.	2
JUSTIFICACIÓN.	8
HIPÓTESIS.	8
MATERIALY METODOS.	8
RESULTADOS.	11
DISCUSIÓN.	13
CONCLUSIONES.	14
BIBLIOGRAFÍA.	15
ANEXOS	19

RESUMEN.

INTRODUCCIÓN: La persistencia del conducto arterioso es una patología de alta incidencia en el pretermino. Para evitar su apertura en este tipo de pacientes se ha utilizado de forma profiláctica la indometacina. Fármaco que se ha asociado a alteraciones en el índice de resistencia y flujo sanguíneo de arterias cerebrales. El objetivo de este estudio es conocer los efectos de la indometacina en el flujo sanguíneo cerebral a través del índice de resistencia de la arteria cerebral media.

MATERIAL Y MÉTODOS: Mediante un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo y abierto, se estudiaron 40 prematuros nacidos entre el mes de Julio 2007 y Octubre del 2008 los cuales se distribuyeron en dos grupos: un grupo control y el grupo estudio el cual recibió indometacina profiláctica. En ambos se determinó el índice de resistencia de la arteria cerebral media. Los datos obtenidos se sometieron a análisis de estadística descriptiva así como contraste de hipótesis de t de student, t pareada y anova.

RESULTADOS: Fueron 22 pacientes en el grupo control y 18 en el grupo estudio. En el grupo control el peso promedio fue de 1274 g y una edad gestacional promedio de 31.3 semanas. En el grupo estudio el peso promedio fue 1131g y edad gestacional promedio de 29.8 semanas. No se encontraron diferencias significativas en el índice de resistencia de la arteria cerebral media con un valor de 0.90cm/seg en el grupo control y 0.94cm/seg en el grupo estudio, valor de p 0.20. No hubo diferencias significativas en las variables hemodinámicas.

CONCLUSIÓN: La indometacina no ocasiona cambios en el índice de resistencia de la arteria cerebral media en los pacientes a los cuales se les administra de forma profiláctica para prevenir apertura de conducto arterioso.

CLAVE: Perfusión cerebral, Doppler cerebral, indometacina.

INTRODUCCIÓN.

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. ⁽¹⁾

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%. ⁽²⁾

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 conducto 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 del conducto al disminuir la resistencia vascular periférica que se produce en los días sucesivos; y el cierre anatómico con remodelación del tejido ductal se produce más tardíamente. Sin embargo, el conducto arterioso puede permanecer abierto más tiempo en el recién nacido prematuro, en relación inversa con la edad gestacional.

⁽³⁾ 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 conducto es a cerrarse.

La imposibilidad del conducto arterioso 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 del conducto arterioso permeable se relacionan con el grado de desviación del flujo sanguíneo de izquierda a derecha a través de él. 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 desviación importante de izquierda a derecha a través del conducto puede aumentar el riesgo de hemorragia intraventricular, hemorragia pulmonar, enterocolitis necrozante, displasia broncopulmonar y muerte. ^(4,5)

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

Con respecto al tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterios se dispone actualmente de la indometacina, un inhibidor en la síntesis de prostaglandinas por medio de la vía ciclooxigenasa disminuyendo la producción de prostaciclina vasodilatadora. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas con los bloqueadores no selectivos de ciclooxigenasa 1 y 2 es efectiva para el cierre no quirúrgico del conducto arterioso hasta en un 88% de los casos en recién nacidos prematuros.

Otro uso de la indometacina es de forma profiláctica, para la prevención de apertura de conducto arterioso en pacientes prematuros de riesgo, como lo son aquellos con Síndrome de Distres Respiratorio sometidos a ventilación mecánica. 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)

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 él ultrasonido. ⁽¹¹⁾

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. ⁽¹²⁾

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 así como las velocidades sistólicas y diastólicas e índice de resistencia de arterias cerebrales.

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 anterior, 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 los recién nacidos. ^(13,14) Este estudio 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 está basada en la emisión de una señal pulsada a una frecuencia de 2 MHz 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. ⁽¹⁵⁾

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 más pequeñas de la arterial cerebral media y anterior también se puede conseguir en la mayoría de los prematuros normales y en los recién nacido de término, pero a menudo se requiere transductores vectoriales o sectoriales de frecuencia más alta (5-7 MHz) capaces de detectar velocidades y amplitud de señal más 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. ⁽¹⁶⁾ Mediante la medición de la velocidad pico sistólica y diastólica podemos calcular el índice de pulsatilidad y 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 comúnmente utilizadas en el Doppler espectral para la vigilancia hemodinámica intracraneal.

Estas medidas son las más 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. ⁽¹⁷⁾

La hemodinámica arterial en la circulación cerebral se ve afectada por los sucesos de maduración normales del recién nacido. El índice de resistencia de la arteria cerebral anterior disminuye desde una media de 0.78 cm/seg (rango de 0.5 a 1) en los neonatos prematuros hasta una media de 0.71 cm/seg (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 recién nacido de término, el índice de resistencia también puede cambiar en los primeros días de vida. ^(19,20)

De acuerdo a Cardoso y Machado el valor promedio de índice de resistencia para prematuros de 28 a 37 semanas la media es de 0.83 ± 0.07 cm/seg para la arteria cerebral media derecha y de 0.83 ± 0.07 cm/seg para la arteria cerebral media izquierda. Rhine reporta valores de 0.80 cm/seg (rango de 0.5 a 1.0). ^(17,21)

En un estudio realizado por D'Orey en 29 prematuros menores de 32 semanas de edad gestacional y menos 1500 gramos de peso reportando un índice de resistencia promedio 0.77 ± 0.07 cm/seg ⁽²²⁾ (Anexo Tabla 1)

JUSTIFICACIÓN.

Esta descrito en la literatura que uno de los efectos secundarios de la indometacina es la disminución del flujo sanguíneo en algunos territorios de la economía. En el neonato prematuros la indometacina es frecuentemente utilizada para evitar la apertura de conducto arterioso o para favorecer el cierre del mismo en aquellos que se ha abierto. Por lo que es importante conocer que cambios ocasiona a nivel de flujo sanguíneo cerebral.

HIPÓTESIS.

HI: La indometacina administrada en el recién nacido prematuro como profilaxis para evitar la apertura de conducto arterioso altera el índice de resistencia de la arteria cerebral media.

HO: La indometacina administrada en el recién nacido prematuro como profilaxis para evitar apertura de conducto arterioso no altera el índice de resistencia de la arteria cerebral media.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Mediante un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo y abierto. Incluimos a todos los recién nacidos pretermino de menos de 1500 g los cuales cumplieron con los criterios de inclusión, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre del 1 de Junio de 2007 a 15 de octubre de 2008.

Se les realizó Doppler transcraneal justamente antes de administrar el medicamento y posterior a éste.

Al grupo control se le realizó dentro de las primeras 24 horas de vida. El rastreo se realizó con un transductor 8.5 MHz y un ultrasonido marca Philips modelo MCMD02AA número 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 izquierda.

Se determinó velocidad sistólica y diastólica y se calculó el índice de resistencia de la arteria cerebral media, utilizando la siguiente fórmula:

$$IR = \frac{VS - VD}{VS}$$

IR= Índice de resistencia, VS= Velocidad sistólica, VD= Velocidad diastólica.

La dosis de indometacina utilizada fue de 0.2 mg/kg por vía intravenosa.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Grupo estudio: Ingresaron al estudio todos los recién nacidos pretermino menores de 1500 gramos que tuvieron riesgo para reapertura del conducto arterioso (Enfermedad de membrana hialina y bajo ventilación mecánica) hospitalizados la Unidad de Cuidado intensivos Neonatales.

Grupo control: Ingresaron al estudio todos los recién nacidos pretermino menores de 1500 gr, sin membrana hialina y sin ventilación mecánica convencional hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Grupo estudio: Se excluyeron todos los recién nacidos que presenten malformaciones congénitas mayores y aquellos en los que presentando riesgo para la reapertura del conducto arterioso este contraindicado el uso de indometacina por presentar: (BUN > 30mg, creatinina > 1.8, diuresis < 0.5 ml/kg/hr, diátesis hemorrágica, plaquetopenía (< 50,000), enterocolitis necrozante o Hemorragia cerebral. (Criterios de exclusión para el grupo con indometacina).

Grupo control: Se excluyeron todos aquellos recién nacidos pretermino con malformaciones congénitas mayores.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.- Se eliminaron aquellos que siendo candidatos técnicamente no fue posible hacer las determinaciones por ultrasonido Doppler y aquellos a los cuales durante la realización del estudio se les hiciera diagnóstico de cardiopatía congénita.

Los resultados se vertieron en una hoja de recolección de datos en programa Excel-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 error estándar y posteriormente se sometieron a contraste de hipótesis mediante el Test T de Student, t pareada y ANOVA.

OBJETIVOS.

GENERAL:

- Conocer los efectos de la indometacina en el flujo sanguíneo cerebral mediante el índice de resistencia de la arteria cerebral media.

ESPECÍFICOS:

- Comparar condiciones hemodinámicas a través de cifras de tensión arterial media y frecuencia cardiaca entre ambos grupos.
- Determinar la velocidad sistólica y diastólica de la arteria cerebral media por Doppler cerebral.
- Determinar el índice de resistencia de la arteria cerebral media.

RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio un total de 40 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 del 2007 al 15 de Octubre del 2008, 22 de ellos conformaron el grupo control y 18 el grupo estudio (con Indometacina).

En el grupo control 10 correspondieron al sexo masculino y 12 al sexo femenino En el grupo estudio 9 fueron de sexo masculino y 9 femenino. Las características clínicas tanto del grupo control como el grupo estudio se anexan en las tablas 2 y 3 respectivamente.

La edad gestacional promedio para el grupo control fue de 31.3 semanas con una DS \pm 2.01 y de 29.8 con DS \pm 2.1 para el grupo de estudio con un valor de p 0.07. (Anexo Tabla 4)

El peso promedio fue de 1274 g para el grupo control y de 1131 g para el grupo con indometacina con una p 0.08. (Anexo Tabla 5).

La edad promedio a la cual se realizó el ultrasonido Doppler en el grupo control fue de 12.3 horas de vida con una DS \pm 9.22. En el grupo estudio se realizó el control previo a la administración de indometacina a una edad promedio de 4.5 horas con una DS \pm 4.8, y el control post-indometacina se realizó a una edad promedio de 18.2 horas con una DS \pm 6.8.

Para definir la homogeneidad en cuanto a estabilidad hemodinámica se registraron los signos vitales durante el estudio: Tensiones arteriales sistólicas, diastólicas y medias y frecuencias cardiacas, no encontrando diferencias estadísticas entre el grupo estudio (pre y post indometacina) y el control. (Anexo tabla 6 y 7)

El promedio observado de las mediciones de las velocidades sistólicas, diastólicas y el índice de resistencia del grupo control fueron de 0.38 cm/seg, 0.03 cm/seg y 0.90 cm/seg respectivamente y en el grupo estudio de 0.32 cm/seg, 0.02 cm/seg y 0.94 cm/seg respectivamente, ambos grupos estadísticamente similares, con un valor de p 0.20 para el índice de resistencia.

Se realizó comparación de los valores del índice de resistencia en el grupo de estudio antes y después de la administración de indometacina y no encontramos diferencias estadísticamente significativas. (Anexo tabla 8, Gráfica 1)

DISCUSIÓN.

La persistencia de conducto arterioso en recién nacidos pretermino se asocia a una alta comorbilidad renal, intestinal y cerebral. Por lo que el uso profiláctico de la indometacina para evitar la apertura de conducto arterioso en este tipo de pacientes se ha vuelto una práctica común.

La vasculatura cerebral en los recién nacidos prematuros carece de mecanismos de autocontrol maduro. La indometacina inhibe la síntesis de prostaglandina por la vía ciclooxigenasa disminuyendo la producción de prostaciclina vasodilatadora, ocasionado un incremento en el índice de resistencia de las arterias cerebrales y por lo tanto una disminución del flujo sanguíneo cerebral. ^(6,7)

El ultrasonido Doppler cerebral constituye un método de diagnóstico de suma utilidad en neonatología ya que nos permite estudiar las características anatómicas del cerebro y a través de las variables de velocidades diastólicas y sistólicas así como el índice de resistencia arteriales nos permite conocer de forma indirecta los cambios agudos en la perfusión intracraneal.

De acuerdo a los resultados obtenidos del estudio realizado en nuestro hospital se observó que no existe alteración en el índice de resistencia de la arteria cerebral media, posterior a la administración de indometacina cuando se usa de forma profiláctica para evitar la apertura de conducto arterioso en el recién nacido pretermino. Esto cuando se administra en pacientes que se encuentran termodinámicamente estables.

CONCLUSIONES.

Por lo tanto concluimos que la indometacina no representa riesgo para los pacientes prematuros a nivel de perfusión cerebral cuando ésta se administra de forma profiláctica para evitar la reapertura de conducto arterioso.

Se necesitarán estudios aleatorizados doble ciego para evaluar la seguridad a corto y largo plazo de la indometacina como tratamiento profiláctico.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Tejera R., Suarez C. Ductus arterioso persistente en el prematuro. Protocolos Diagnostico en Cardiología Pediátrica. 2003; 3:1-8.2. Santamaría D. Persistencia. PAC Neonatología -1, Intersistemas.2004: 19-23.
2. Díaz G Gabriel F. Ductos arteriosus. Díaz G. Cardiología Pediatrica.3 ed. McGraw-Hill. Bogotá, Colombia.2003:296-312.
3. Álvarez D. Álvarez W. Indometacina vs ibuprofeno en el tratamiento del ductus arteriovenoso persistente en recién nacidos, Rev. Vía Cátedra de Medicina.2005; 154: 13-14.
4. Meera N., Clyman R. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the neonate. Neoreviews.2003; 4(8):215-219.
5. Clyman, R. Ibuprofen an patent ductus arteriosus, New England Journal of Medicine , 2000;343 (10):728-730.
6. 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.
7. 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.

8. 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.

9. 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.

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

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

12. 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

13.. Norton M.E, Merrill ,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.

- 14.** Rhine W.D., G, Francis. Cranial ultrasonography, Neoreviews; 2001:2 (1): 3-10.
- 15.** 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.
- 16.** 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.
- 17.** Wong S. Wilson . Tsuruda S. Jay , Color Doppler imaging of intracranial vessels in the neonate. American Roentgen Ry Society. 1989;152:1065-1068.
- 18.** Barr L. Lori, Neonatal Imaging, Radiologic Clinics of North America .1999; 37(6):1-30.
- 19.** Greisens Gorm, Autorregulation of cerebral blood flow, Neoreviews 2007; 8(1): 22-30.
- 20.** Osborn D. 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.
- 21.** D´Orey, 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 VALORES NORMALES DE VELOCIDAD SISTÓLICA, DIASTÓLICA E ÍNDICE DE RESISTENCIA.

Arteria	Velocidad pico sistólica (cm/s)	Velocidad telediastólica (cm/s)	Índice 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

Arch Dis Child Fetal and Neonatal 2003.

**TABLA 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS AL ESTUDIO
GRUPO CONTROL**

PACIENTE	SEXO	PESO (GR)	SEM. GEST.	APGAR	DIAGNÓSTICOS DE INGRESO
1	MASC	1286	33	8/9	RNPT, PBEG, Hijo de madre preclámptica.
2	MASC	1499	33	7/8	RNPT, PBEG, Hijo de madre preclámptica.
3	FEM	1290	33.4	5/8	RNPT, PBEG, Hijo de madre preclámptica y embarazo múltiple.
4	FEM	1340	32	6/8	RNPT, PBEG, Producto de embarazo múltiple.
5	FEM	1494	32	8/9	RNPT, PBEG, Producto de embarazo múltiple.
6	FEM	640	30	6/8	RNPT, RCIU, Sépsis Neonatal,.
7	MASC	1406	33.1	6/8	RNPT, PBEG, SAP, Riesgo de sépsis por RPM.
8	MASC	1198	31	5/7	RNPT, PBEG, Trauma obstétrico,
9	FEM	1412	32	9/9	RNPT, PBEG, SAP.
10	FEM	1428	33	8/9	RNPT, PBEG, SAP.
11	FEM	792	30	7/8	RNPT, RCIU, SAP, Hijo de madre preclámptica.
12	MASC	1290	31	6/8	RNPT, PBEG, Riesgo de sépsis por RPM.
13	MASC	1220	32	7/9	RNPT, PBEG, SAP, Choque séptico,
14	MASC	1460	35	6/7	RNPT, PBEG, SAP.
15	FEM	1468	31	6/8	RNPT, PBEG, Hijo de madre con DG, Producto de embarazo múltiple.
16	MASC	1495	33.4	6/8	RNPT, PBEG, Riesgo de sépsis por RPM.
17	MASC	1340	32.4	8/8	RNPT, PBEG, SAP, Riesgo de sépsis por RPM.
18	FEM	1470	28	8/9	RNPT, PAEG, Producto de embarazo múltiple.
19	FEM	1378	28	8/9	RNPT, PAEG, Producto de embarazo múltiple.
20	FEM	546	28	8/9	RNPT, RCIU, Producto de embarazo múltiple.
21	FEM	1250	30	8/9	RNPT, PBEG, SAP.
22	MASC	1429	30	8/9	RNPT, PAEG, SAP.

MASC: Masculino, FEM: Femenino, RNPT: Recién nacido pretérmino, PAEG: Peso adecuado para edad gestacional, PBEG: Peso bajo para edad gestacional, SAP: Síndrome de adaptación cardiopulmonar, RCIU: Retraso en el crecimiento intrauterino, RPM: Ruptura prematura de membranas,

**TABLA 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS AL ESTUDIO
GRUPO ESTUDIO**

PACIENTE	SEXO	PESO (GR)	SEM. GEST.	APGAR	DIAGNÓSTICOS
1	FEM	886	27.5	7/7	Prematurez extrema, EMH.
2	FEM	1293	32	8/9	RNPT, PBEG, EMH, Producto de embarazo múltiple.
3	FEM	937	30	6/8	RNPT, RCIU, Hijo de madre Sx. De Hellp, EMH.
4	MASC	1489	32.4	6/8	RNPT, PAEG, EMH, Riesgo de sépsis por RPM.
5	FEM	1435	30.2	6/9	RNPT, PBEG, EMH.
6	FEM	854	30.2	8/8	RNPT, RCIU, EMH.
7	FEM	1428	31.2	8/8	RNPT, PAEG, EMH, Producto de embarazo múltiple.
8	MASC	1490	31.2	5/7	RNPT, PAEG, EMH, Producto de embarazo múltiple.
9	MASC	1460	30	7/7	RNPT, PAEG, EMH, Isoinmunización,
10	MASC	923	26	8/9	Prematurez extrema, PAEG, EMH, Riesgo de sépsis por RPM.
11	FEM	1340	32	7/8	RNPT, PBEG, EMH,
12	MASC	952	32.1	7/8	RNPT, RCIU, EMH.
13	MASC	1124	30.4	7/7	RNPT, PBEG, EMH,
14	MASC	982	30.4	7/7	RNPT, PBEG, EMH,
15	FEM	1074	30.4	7/8	RNPT, PBEG, EMH, Neumotórax bilateral a tension.
16	FEM	990	30	7/8	RNPT, RCIU, EMH,
17	MASC	900	26	6/8	Prematurez extrema, EMH,
18	MASC	900	26	7/8	Pematurez extrema, EMH,

MASC: Masculino, FEM: Femenino, RNPT: Recién nacido pretérmino, PAEG: Peso adecuado para edad gestacional, PBEG: Peso bajo para edad gestacional, EMH: Enfermedad de Membrana Hialina, RCIU: Retraso en el crecimiento intrauterino, RPM: Ruptura prematura de membranas., Sx: Síndrome.

TABLA 4. EDAD GESTACIONAL

MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL
VALOR DE N	18	22
MEDIA	29.8	31.1
DS	2.11	2.01
ES	0.50	0.43
MEDIANA	30.3	32
RANGO MINIMO	26	28
RANGO MAXIMO	32.4	35

p 0.07

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

DS: Desviación estándar, ES: Error estándar, N=Muestra

TABLA 5. PESO

MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL	GRUPO ESTUDIO	GRUPO CONTROL
VALOR DE N	18	22
MEDIA	1131	1274
DS	237	271.7
ES	56	57.9
MEDIANA	1034	1340
RANGO MINIMO	854	546
RANGO MAXIMO	1489	1570

p 0.08

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

DS: Desviación estándar, ES: Error estándar, N=Muestra

TABLA 6. FRECUENCIA CARDIACA

MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL	GRUPO ESTUDIO PRE INDOMETACINA	GRUPO ESTUDIO POST INDOMETACINA	GRUPO CONTROL
VALOR DE N	18	18	22
MEDIA	151	149	147
DS	15.6	10.4	13.3
ES	68	2.47	2.85
MEDIANA	150	147	146
RANGO MINIMO	129	135	117
RANGO MAXIMO	177	166	175

p 0.6

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

DS: Desviación estándar, ES: Error estándar, N=Muestra

TABLA 7. TENSIONES ARTERIALES MEDIAS.

MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL	GRUPO ESTUDIO PRE INDOMETACINA	GRUPO ESTUDIO POST INDOMETACINA	GRUPO CONTROL
VALOR DE N	18	18	22
MEDIA	41	44.8	38.9
DS	5.96	8.67	8.07
ES	1.4	2.04	1.72
MEDIANA	41	43	39.5
RANGO MINIMO	28	34	27
RANGO MAXIMO	52	66	57

p 0.06

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

DS: Desviación estándar, ES: Error estándar, N=Muestra

TABLA 8. ÍNDICE DE RESISTENCIA GRUPO ESTUDIO

GRUPO ESTUDIO	N	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	ERROR ESTANDAR
PRE INDOMETACINA	18	0.94	0.01	0.00
POST INDOMETACINA	18	0.94	0.02	0.01

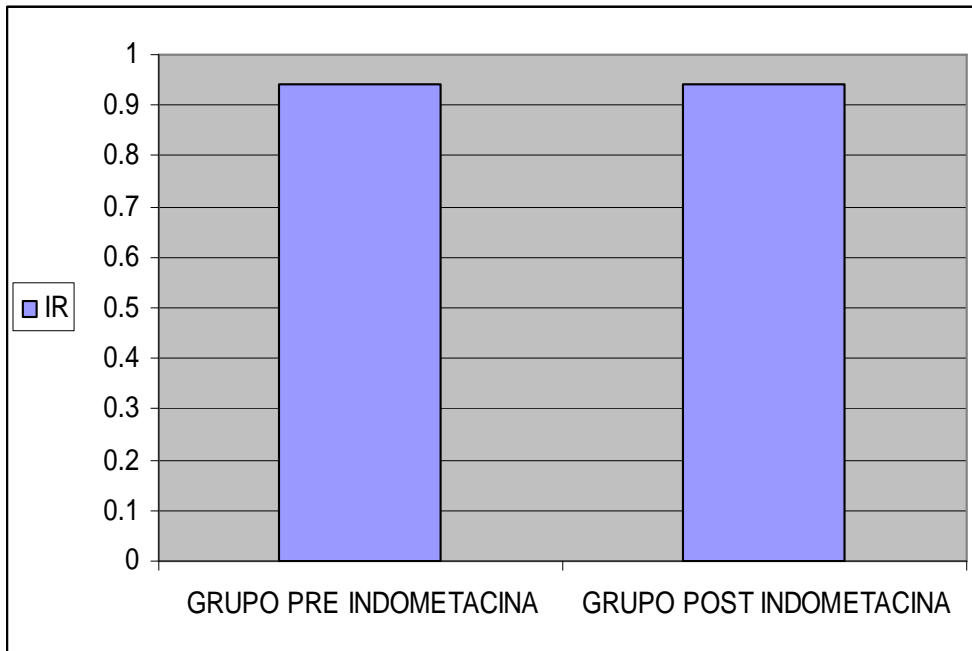
IC 95% (-0.01-0.02), t= 0.083, p 0.4

FUENTE: hoja de recolección de datos.

N= muestra

GRÁFICO 1. COMPARACIÓN DE INDICE DE RESISTENCIA

GRUPO ESTUDIO



IC 95% (-0.01-0.02), t= 0.083, p 0.4

IR= ÍNDICE DE RESISTENCIA

FUENTE: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS