



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES  
CENTRO MÉDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE  
I.S.S.S.T.E

**“Profilaxis con Indometacina para evitar reapertura del conducto arterioso en prematuros con Enfermedad de Membrana Hialina tratados con surfactante exógeno”**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEONATOLOGIA

PRESENTA

DRA. SUGEILY VALDELAMAR MENDOZA

ASESOR DE TESIS: DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ



MEXICO, D.F. FEBRERO DE 2011.

Registro Departamento de Investigación 476.2010



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

---

DRA. AURA ERAZO VALLE.  
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
DEL C.M.N 20 DE NOVIEMBRE I.S.S.S.T.E

---

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGÍA

---

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ  
ASESOR DE TESIS

---

DRA. SUGEILY VALDELAMAR MENDOZA  
MÉDICO RESIDENTE DE LA SUBESPECIALIDAD  
EN NEONATOLOGÍA

## *Agradecimientos*

*A DIOS por darme la vida, por estar conmigo una vez más y permitirme llegar al punto en el cual veo culminado otro de mis sueños.*

*A mis PADRES por su amor, por su apoyo incondicional, todo su esfuerzo y sacrificio representa lo que ahora soy, los quiero con todo mi corazón.*

*A mis HERMANOS Laura y Néstor, por formar parte de este sueño, por su apoyo, por todo su cariño, por los momentos compartidos que me han hecho valorar aun más lo que tengo.*

*A MIGUEL por estar conmigo en esta etapa tan importante, por formar parte de mi vida y enseñarme que nada es producto de la casualidad, te quiero.*

*A mis MAESTROS, por todo lo aprendido, por su tiempo, sus consejos, por esa palabra de aliento que se necesita para salir adelante aun en los momentos más difíciles.*

*A mis PEQUEÑOS PACIENTES por ser un libro abierto al conocimiento, gracias por hacer de la residencia uno de los momentos más especiales de mi vida, con toda seguridad puedo decir que no hay nada más gratificante que trabajar con, por y para los niños.*

*Sugeify*

## INDICE

Resumen.....	1
Summary.....	2
Introducción.....	3
Hipótesis.....	4
Objetivos.....	9
Material y métodos.....	10
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	11
Resultados.....	13
Discusión.....	15
Conclusión.....	17
Bibliografía.....	18
Anexos.....	20

## RESUMEN

**INTRODUCCIÓN:** La persistencia de conducto arterioso (PCA) tiene una incidencia elevada en recién nacidos prematuros siendo inversamente proporcional a su peso. Algunos factores pueden impedir su cierre como hipoxemia, Síndrome dificultad respiratoria (SDR), uso de ventilación mecánica, y aplicación de surfactante exógeno. Diversas investigaciones recomiendan su tratamiento con inhibidores de prostaglandinas (indometacina).

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Se trata de un estudio ambilectivo que incluyó a los pacientes nacidos de enero del 2004 a noviembre del 2010 en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Se incluyeron prematuros menores de 35 semanas con SDR que requirieron de ventilación mecánica, surfactante exógeno e indometacina. Se realizó, vigilancia clínica, monitoreo radiológico diario y ecocardiográfico antes de la primera y después de la última dosis. Se emplearon técnicas de estadística descriptiva, Chi cuadrada ( $\chi^2$ ) y t de Student..

**RESULTADOS:** Se incluyeron un total de 28 pacientes cuyo peso promedio al nacimiento fue 1,178 g y de 30.1 semanas de edad gestacional. 13 pacientes presentaron una relación AI/Ao  $>1.2$  después de la primera dosis de indometacina a 200 mcg/kg por lo que se administraron 2 dosis más, permaneciendo alterada la relación y con clínica de PCA en 4 neonatos que se sometieron a cierre quirúrgico.

**CONCLUSIÓN:** La administración profiláctica de indometacina en pacientes con riesgo para PCA disminuye la incidencia de éste constituyendo una alternativa para evitar a corto plazo los efectos clínicos deletéreos y evitar en lo posible su abordaje quirúrgico.

**PALABRAS CLAVE:** Persistencia de conducto arterioso, surfactante, indometacina.

## **SUMMARY**

**INTRODUCTION:** The ductus arteriosus (PDA) has a high incidence in premature infants is inversely proportional to their weight. Recognized factors obstruct its closure that hypoxemia, Respiratory distress syndrome (RDS), mechanical ventilation and exogenous surfactant. Scientific research recommend treatment with prostaglandin inhibitors (indomethacin).

**MATERIAL AND METHODS:** This is a ambilectivo study that included patients in january 2004 to november 2010. We included preterm infants under 35 weeks with DSR and mechanical ventilation, exogenous surfactant and indomethacin administration. The report was carried out clinical surveillance, radiological monitoring and echocardiographic day before the first dose and after the last dose. By Chi-square (x<sup>2</sup>), Student t test.

**RESULTS:** A total of 28 patients. The mean birth weight was 1,178 g and gestational age of 30.1 weeks. 13 patients had a ratio AI/Ao >1.2 after first dose of indomethacin, 4 required surgical management.

**CONCLUSION:** Correct prophylactic administration of indomethacyn is useful for decrease the indicence of patent ductus arteriosus, is an alternative to avoid short-term surgical management and associated complications.

**KEYWORDS:** Persistence of patent ductus arteriosus, surfactant, indomethacin

## INTRODUCCIÓN.

El conducto arterioso es una estructura vascular indispensable en la circulación fetal; funciona como cortocircuito desviando la sangre del tronco de la arteria pulmonar hacia la aorta descendente. Embriológicamente es la resultante de la persistencia de la porción terminal del 6° arco aórtico izquierdo, que en condiciones normales inicialmente presenta un cierre funcional y posteriormente se oblitera para permanecer como un ligamento arterioso<sup>1, 2</sup>. Cuando no sucede esto se produce un cortocircuito de izquierda a derecha con aumento del flujo al circuito pulmonar y aumento del volumen del ventrículo izquierdo.

La incidencia global en recién nacidos prematuros es de 50 a 70% y es más frecuente cuanto menor es la edad gestacional. Se ha estimado que ocurre en el 53% de los recién nacidos de menos de 34 semanas de gestación ( SDG ) y en más de 65% de recién nacidos de menos de 26 <sup>2</sup>.

Afecta aproximadamente el 80% de los recién nacidos prematuros de peso extremadamente bajo (<1000gr), alrededor del 45% en menores de 1750gr y sólo a 1 de cada 5000 recién nacidos a término.

Existen factores que favorecen el cierre del conducto posterior al nacimiento como el incremento de oxígeno, el calcio sérico y la respuesta a la endotelina-1 <sup>3</sup>, en cambio otros factores impiden su cierre como son la hipoxia, el uso de la ventilación mecánica para el tratamiento del SDR <sup>4</sup>, sobrecarga hídrica <sup>5,6</sup>, falta de remodelación endotelial<sup>7</sup>, niveles bajos de prostaglandinas vasoconstrictoras así como las alteraciones hemodinámicas en niños con sepsis.<sup>1-6</sup>



Las manifestaciones clínicas son diversas, tales como: soplo sistólico, soplo continuo, taquicardia, taquipnea, edema y en ocasiones hepatomegalia, intolerancia a la vía oral y apneas. <sup>1-3</sup>, Debemos sospechar la presencia de conducto arterioso persistente ante el empeoramiento del estado respiratorio, imposibilidad para el decremento del aporte de oxígeno, dependencia ventilatoria y acidosis metabólica persistente, aunque la ausencia de muchos de ellos no lo descarta.

El diagnóstico se corrobora realizando radiografía de tórax donde se observa cardiomegalia con un índice cardio-torácico ICT > 0.6 y datos de hiperflujo pulmonar. Mediante ecocardiografía modo M se determina la relación aurícula izquierda/aorta (Ai/Ao) que si es mayor a 1.2 existe una alta sospecha, pudiéndose confirmar con ecocardiografía de tiempo real y doppler para verificar el tamaño del conducto y la turbulencia generada por el mismo.<sup>1-4</sup>.

Fisiopatológicamente se observa un incremento del flujo sanguíneo pulmonar, que favorece el edema y reduce la compliance, incrementando la resistencia de la vía aérea, y disminuyendo el volumen pulmonar y la capacidad funcional residual, alterándose el intercambio gaseoso, y prolongándose el tiempo de ventilación mecánica y la necesidad de suplementación de oxígeno aumentando el riesgo para BDP ( displasia broncopulmonar ).

Aún en los casos en los que el conducto arterioso persistente no resulte hemodinámicamente significativo, su presencia conlleva un riesgo asociado de infección endovascular y de tromboembolia. Los niños prematuros en quienes se prolonga más de 2 semanas ganan menos peso, tardan más en alcanzar una nutrición enteral completa y requieren más días de ventilación mecánica.

La disminución del flujo sanguíneo conlleva a insuficiencia renal<sup>5</sup>, incremento en el riesgo para enterocolitis necrotizante (ECN) por la hipoperfusión mesentérica<sup>9</sup>, y hemorragia intraventricular (HIV) debida a las variaciones del flujo sanguíneo<sup>8</sup>.

El tratamiento se puede dividir en medidas generales y específicas: Las medidas generales incluyen restricción hídrica: se encontraron resultados de un metanálisis de la colaboración Cochrane en la cual la estrategia consistió en restringir el aporte hídrico en prematuros, lo cual disminuye razonablemente el peso con respecto al del nacimiento y con ello desciende el riesgo de PCA, ECN y muerte<sup>10, 11</sup>. En el consenso de manejo de PCA el objetivo es lograr un equilibrio hídrico neutro o negativo con un descenso del peso del 2-3% por día ( con un descenso final entre 10-15% en los primeros 5-7 días), ajustando el aporte de líquidos según evolución y necesidad de cada paciente<sup>3</sup>: sopORTE ventilatorio ( para corregir hipoxemia o hipercapnea): diuréticos con furosemide 1mg/k/día, esto último recomendado por algunos autores para reducir los efectos adversos de la indometacina sobre el riñón siendo aún controversial<sup>11-13</sup>.

El tratamiento específico es con ibuprofeno o indometacina, este último se recomienda administrar profilácticamente a neonatos prematuros menores de 28 semanas, independientemente de su estado respiratorio, y en todos los neonatos con peso < 1000 g que presenten SDR y que requieran VMA.

La primera dosis es de 200 mcg/kg/do recomendada en las primeras 15 hrs de vida y la segunda y tercera dosis de 100mcg/k/do en las siguientes 24 a 48 hrs <sup>1, 3,6</sup>. La velocidad de la administración en infusión lenta en promedio 30min ya que los periodos más cortos pueden decrementar el flujo sanguíneo cerebral y renal<sup>9</sup>, y los más largos disminuir la respuesta del conducto para un cierre óptimo. Su uso se contraindica con BUN > 30mg, creatinina sérica > 1.8mg, diuresis < 0.6ml/k/h, plaquetas < 25,000/mm<sup>3</sup>, HIV grado III y IV activa y ECN <sup>1,2</sup>

El tratamiento precoz se refiere al tratamiento al inicio de la sintomatología o el encontrarse asintomática la PCA en neonatos con las características arriba señaladas dirigido al tratamiento presintomático. Se sugiere realizar un ecocardiograma en las primeras 6 h de vida a todo recién nacido < 28 semanas y de 28-30 semanas con factores de riesgo (como ausencia de esteroides prenatales, SDR y asfixia perinatal) e iniciar tratamiento si el diámetro de la PCA es > 2,0 mm.

El tratamiento precoz con indometacina reporta una mejor respuesta del cierre del ductus, sin causar diferencias en la necesidad de ligadura quirúrgica o del soporte respiratorio, sin embargo produjo significativamente más efectos adversos (menor diuresis e incremento de la creatinina) que el tratamiento tardío <sup>11</sup>. Un metanálisis sobre los ensayos clínicos acerca del tratamiento precoz (presintomático) del ducto arterioso persistente con indometacina incluyó tres estudios <sup>19-20</sup> con un total de 97 pacientes no mostró un incremento en la mortalidad ni en la incidencia de HIV. Con respecto al tratamiento tardío se cuenta con varios estudios <sup>13</sup> que demuestran que hay más PCA (56-60 %) cuanto más tardío es el inicio del tratamiento médico. Este grupo de consenso se inclina por el tratamiento precoz de la PCA pero no puede recomendar el uso profiláctico indiscriminado de inhibidores de la ciclooxigenasa para disminuir su incidencia, ya que esto podría exponer a muchos recién nacidos a fármacos no necesarios. <sup>2,13</sup>.

La PCA aumenta la morbi-mortalidad neonatal especialmente en prematuros extremos. Desde 1976, la indometacina ha sido el tratamiento estándar para el cierre del ductus <sup>9</sup> con una eficacia del 66-80%. <sup>11</sup>. El uso de indometacina profiláctica en prematuros ha demostrado ser una terapia efectiva en disminuir el cierre quirúrgico del conducto, sin asociarse con efectos secundarios significativos<sup>1, 2</sup>.

La administración profiláctica en una revisión de la colaboración Cochrane sobre 19 estudios con 2,872 recién nacidos tratados con indometacina, durante las primeras 24 hrs de vida, se demostró que la incidencia de PCA disminuye significativamente, así como la necesidad de tratamiento quirúrgico. La hemorragia pulmonar grave se redujo en un 35 %. <sup>11,12</sup>, y cuando se administró dentro de las primeras 6-24 h de vida, se logró una reducción de la HIV grado 3-4.<sup>13</sup>.

Algunos autores pueden sostener que la indometacina profiláctica es segura, al haberse encontrado que no aumenta la incidencia de alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo. <sup>15-18</sup> . Un porcentaje variable de recién nacidos no responde y son candidatos a intervención quirúrgica. También se realizará cirugía cuando existan contraindicaciones para el tratamiento médico.

El cierre quirúrgico varía entre el 8-14%, <sup>3</sup> se realiza en caso de ser fallido el manejo médico. <sup>2,6,14</sup> .Algunas publicaciones refieren que después de 3 semanas de exposición a PCA puede producirse insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, deterioro de la función pulmonar, disminución del crecimiento alveolar, mayor riesgo de DBP y mayor mortalidad <sup>1,2,12</sup>

## **HIPOTESIS**

HI -La administración profiláctica de indometacina disminuye la incidencia de conducto arterioso en neonatos prematuros con SDR, tratados con surfactante exógeno y bajo ventilación asistida.

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL:**

Conocer la incidencia de PCA en neonatos prematuros extremos con SDR que son tratados con surfactante e indometacina profiláctica.

### **ESPECÍFICOS:**

Conocer la incidencia de PCA en neonatos prematuros son SDR tratados con surfactante

Valorar la efectividad del uso de la indometacina

Documentar las complicaciones de su uso profiláctico.

Valorar las necesidades de tratamiento quirúrgico cuando hubo falla farmacológica.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Se trata de un estudio ambilectivo que incluyó a los pacientes nacidos durante el periodo comprendido de enero del 2004 a noviembre del 2010 en el Centro Medico Nacional 20 de Noviembre del ISSSTE. Se llevó un registro en una hoja de recolección de datos, la edad materna, el número de embarazos previos, la evolución del embarazo y los medicamentos administradas a la madre durante el mismo, la vía de nacimiento, género, peso y edad gestacional. Todos los pacientes incluidos eran portadores de SDR, habían sido intubados para apoyo ventilatorio y se les administró surfactante exógeno.

Se registraron las constantes vitales incluyendo saturación transcutánea de oxígeno y presión arterial no invasiva. Se realizó registro ecocardiográfico antes de aplicar la indometacina para descartar alguna cardiopatía congénita que contraindicara su administración y se midió en el eje paraesternal largo, el diámetro auricular izquierdo, el aórtico y se obtuvo la relación  $A_i/A_o$ .

Después de la primera dosis se realizó nuevo control ecocardiográfico para verificar el valor de la relación  $A_i/A_o$ . Si su valor era menor a 1.2 no se administró ninguna dosis más, si era mayor se solicitó valoración al Servicio de Cardiología Pediátrica para continuar el manejo con Indometacina con dos dosis más una cada 12 horas entre 100 a 200 mcg por kg de peso y realizar nuevo control ecocardiográfico.

Dentro del protocolo de vigilancia se tomaron radiografías portátiles de tórax para evaluar los cambios del SDR y el tamaño de la silueta cardíaca. Las variables estudiadas se sometieron a pruebas de estadística descriptiva como: frecuencias, promedios, desviaciones, y errores estándar, y los cambios ecocardiográficos se sometieron a contraste de hipótesis mediante las pruebas estadísticas de t de Student y  $\chi^2$ .

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Se incluyeron a los recién nacidos prematuros menores de 35 semanas de gestación y peso menor de 2000 g nacidos en el CMN 20 de Noviembre, con SDR, tratados con surfactante exógeno e Indometacina profiláctica.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Se excluyeron los recién nacidos prematuros que aunque hubiesen nacido de en el CMN 20 de Noviembre y ser portadores de SDR no hubiesen recibido surfactante ni Indometacina. Además de aquellos recién nacidos prematuros con SDR pero que fueran portadores de malformaciones congénitas mayores.

### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

Los recién nacidos prematuros que habiendo reunido los criterios de inclusión hubiesen fallecido durante el período de estudio.



Los datos obtenidos se transcribieron en una hoja de recolección de datos de Microsoft Excel y se obtuvieron promedios, desviaciones estándar, errores estándar de las variables cuantitativas; y se comparó la respuesta mediante  $\chi^2$  con SPSS for Windows, y primer Biostatistics Version 3.0.

## RESULTADOS

Durante el período de estudio nacieron en esta institución un total de 679 neonatos de los cuales, 426 fueron considerados como prematuros de acuerdo con su edad gestacional y de ellos 28 pacientes fueron seleccionados por cumplir con los criterios de inclusión. De los 28 pacientes 19 correspondieron al género masculino (68%) y 9 al género femenino (32%). (cuadro1).

La edad gestacional promedio fue de 30.1 semanas con  $DS \pm 2.74$ ,  $ES \pm 0.52$ , la mediana de 30 semanas y los rangos mayor y menor de 36 y 26 semanas respectivamente. (cuadro 2). El peso promedio ( $\bar{X}$ ) de la población seleccionada fue de 1,178 g  $DS \pm 393$  y  $ES \pm 74.3$ ; con una mediana de 1,039 g, y rangos mayor y menor de 2,214g. y 577 g respectivamente. (cuadro 3)

Todos los pacientes estudiados fueron obtenidos por vía cesárea, 8/28 de ellos cursaron con asfisia perinatal( perfil biofísico, registro cardiotocográfico, flujometría de las arterias umbilicales, gasometrías del cordón umbilical, Apgar y enzimas de escape), y todos recibieron esteroides antenatales, 24 de ellos más de un esquema y 4 un esquema incompleto. Se compararon las mediciones de la aurícula izquierda y de la aorta así como su relación ( $R_{Ai/Ao}$ ) antes y después de la administración de la primera dosis de indometacina, encontrándose un valor pre-indometacina de  $0.86 \pm 0.13$  y un valor post-indometacina de  $1.15 \pm 0.21$  para una diferencia de 0.56 con  $27^\circ$  de libertad y un valor de  $P=1$ , con lo que

fundamentamos su beneficio ya que de acuerdo al criterio diagnóstico ecocardiográfico de normalidad de una relación  $A_i/A_o$  menor a 1.2 y en ausencia de datos clínicos de PCA, no obstante la mejora abrupta del SDR con caída de las resistencias pulmonares no se evidenció una PCA. Tras una sola dosis de Indometacina 13/28 tuvieron una relación  $A_i/A_o$  mayor a 1.2 por lo que se completó el esquema ( 3 dosis ) y a pesar de ello en 4pacientes la relación permaneció mayor a 1.2 (  $x= 1.45 \pm 0.12$ ) y con manifestaciones clínicas de PCA requiriendo manejo quirúrgico.

Las patologías asociadas en nuestro grupo de estudio fueron: sepsis neonatal, hiperbilirrubinemia multifactorial, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrozante. (cuadro 4). En relación a los efectos secundarios dela Indometacina observamos que ninguno de los neonatos tuvo incrementos de la cifra de creatinina con una primera dosis, en cambio tras la segunda dosis 35 % presentaron oliguria e incremento de azoados ( creatinina  $X = 2.3 \pm 0.5$  mg/dl ) (cuadro 5) de ellos el 80 % recuperaron cifras normales entre las 4 y 8 semanas siguientes.

## DISCUSIÓN

Un porcentaje importante de prematuros con SDR tras la mejora, luego del uso de ventilación mecánica y soporte con surfactante exógeno, tienen una caída abrupta de las resistencias vasculares pulmonares que se manifiesta clínicamente por la imposibilidad para el destete ventilatorio e inclusive por la necesidad de mayores demandas ventilatorias ( mayores presiones medias y mayores concentraciones de O<sub>2</sub> ) y los efectos de la misma a largo plazo como son la enfermedad pulmonar crónica y la retinopatía por prematuridad lo que coincide con otras publicaciones (Cuadro 4). Tras el uso de la indometacina para el cierre farmacológico de un conducto persistente se observan varios beneficios para estos niños, ya que se evita el sometimiento a un estrés quirúrgico y disminuye el tiempo de estancia intrahospitalaria.

Los esteroides antenatales han demostrado beneficiar a la población de recién nacidos prematuros ya que al disminuir el riesgo de SDR también disminuye la posibilidad de que desarrollen complicaciones tardías, como lo observamos en nuestra población de 426 recién nacidos prematuros, desafortunadamente no es una práctica común una vigilancia estrecha de las pacientes con riesgo de tener neonatos pretérmino como tampoco lo es el uso generalizado de esteroides antenatales por lo que en instituciones donde no existe un adecuado control prenatal la morbimortalidad derivada de este rubro continua siendo muy alta. 22

A pesar de que el riesgo para la insuficiencia renal en nuestra población de prematuros tratados con indometacina es alto, se puede consignar que su beneficio es alentador dado que solamente 13 pacientes no respondieron con 1 sola dosis teniendo que completar el esquema de 3 dosis y todavía más,; se redujo la necesidad de un cierre quirúrgico a solo 4 pacientes.

Aunque el proyecto se diseñó para verificar los riesgos del uso profiláctico por subgrupos de peso y de edad gestacional, consideramos que la muestra es muy pequeña por el momento, razón por lo que se planea continuar la investigación para cumplir con este objetivo.

## CONCLUSIONES

El uso profiláctico de Indometacina en niños prematuros en quienes se administra surfactante exógeno y que sufren de una caída brusca de las resistencias arteriales pulmonares con el consiguiente riesgo para hemorragia cerebral y pulmonar, ha demostrado mediante este estudio y otras publicaciones que es seguro y eficaz. El control clínico y ultrasonográfico mediante Ecocardiografía de tiempo real doppler y Modo M es necesario para decidir si el paciente debe recibir más de una dosis de Indometacina. Inclusive si después de una tercera o cuarta dosis el ductus continúa manifestándose el paciente deberá ser valorado para el cierre quirúrgico de su PCA. El uso profiláctico de la indometacina en pacientes con riesgo para PCA de manera temprana los constituye en buenos candidatos para recibir esta medicación, ya que es raro encontrar durante el primer día de vida las complicaciones que contraindica su uso.

El efecto secundario más frecuente fue la retención de azoados pero en todos es observo una recuperación funcional en las siguientes semanas. No se consideró en nuestro estudio el uso de otros inhibidores de las prostaglandinas, aunque existen publicaciones que señalan buenos resultados con Ibuprofeno con la diferencia que en éstos la estancia hospitalaria y la dependencia de oxígeno es mayor.

## **BIBLIOGRAFÍA.**

1. Clyman, R, Goldsmit, G. Ductus Arterioso Permeable. Sola, A., Rogido, M. Cuidados Especiales del Feto y el Recién nacido, Ed. Científica Interamericana, Argentina, 2001, pp. 1254-1267.
2. Golombek, S.G, Sola, A., Baquero, D. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductos arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69:454-81.
3. Santamaría, H. Persistencia de conducto arterioso. Vargas, A. Villagrán, V. Sánchez, J, et al. Cortes Gallo, G. Programa de Actualización Continua en Neonatología-1 Libro 1. Editores Intersistemas, Academia Mexicana de Certificación en Pediatría, Sección Neonatología, AC. Méx. 2004, pp. 19-23.
4. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clint Prenatal* 1995; 22: 457-79.
5. Brook M, Heymann M. Patent ductus arteriosus. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, editor(s). *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult*. Williams & Wilkins, 1995:746-764
6. Charles, D. Fraser Jr., MD. Aortopulmonary Septal Defects and Patent Ductus Arteriosus. Nichols, D. *Critical Heart Disease in Infants and Children, USA*. 2006, Ed. Mosby-Elsevier, pp. 668-673.
7. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008; (1):CD000503.
8. Brion LP, Campbell DE. Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus. *Cochrane Database* 2003.
9. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;(3):CD000174.
10. Bancalari E, Claire N, Gonzalez A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate*. 2005;88:192-201.
11. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004213.

12. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol.*2003; 8: 425.
13. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in pre-term infants. *Cochrane Database* 2003.
- 14- Tammela O, Ojala R, Iivainen T, Lautamatti L, Pokela M, Janas M. et al. Short versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 1999; 134:552-557.
15. Edwards WJ, Richardson C, Potter A, Cope M, Delpy DT, Reynolds EO. Effects of indomethacin on cerebral hemodynamics in very preterm infants. *Lancet.* 1990; 335:1491-5.
16. Osborn DA, Evans 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,* 2006; 267-69.
18. Dumas de la Roque BF, Demarquez JL, Pedespan L. Minimal effective dose of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Biol Neonate.* 2002; 81:91-4.
19. Evans N. Patent ductus arteriosus in the neonate. *Cur Pediatr.* 2005; 15:381-9.
20. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh M, et al. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* 2007;92;244-247.
21. Hammerman C, Strates E, Komar K, Bui K. Failure of prophylactic indomethacin to improve the outcome of the very low birth weight infant. *Dev Pharmacol Ther.* 1987; 10:393-404
22. Cázarez M, Romero E, Escobedo F. Impacto del uso de los esteroides antenatales sobre morbilidad y mortalidad de neonatos prematuros eutróficos, *Ginecol. obstet. Méx,* 2000; ;68(7):296-300.



## ANEXOS

### Cuadro 1. CEDULA DE RECOLECCION DE DATOS:

*“Profilaxis con indometacina para evitar reapertura del conducto arterioso en prematuros con Enfermedad de membrana Hialina tratados con surfactante exógeno”*

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_ CEDULA: \_\_\_\_\_  
SEXO: \_\_\_\_\_ FECHA NAC: \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_\_  
GESTACIONAL \_\_\_\_\_ VIA DEL NACIMIENTO: \_\_\_\_\_ APGAR: \_\_\_\_\_  
SILVERMAN \_\_\_\_\_ ASFIXIA AL NACER: SI ( ) NO ( ) DIAGNOSTICADO MEDIANTE \_\_\_\_\_  
ANTECEDENTES PERINATALES: \_\_\_\_\_  
ALTERACIONES MATERNAS DURANTE EL EMBARAZO: \_\_\_\_\_ ESTEROIDES ANTENATALES SI ( ) NO ( ) ESQUEMAS: INCOMPLETOS ( ) COMPLETOS ( ) TIPO DE ESTEROIDE: \_\_\_\_\_  
SDR: SI ( ) NO ( ) DIAGNOSTICADO POR: \_\_\_\_\_  
TIPO: \_\_\_\_\_ MANEJO VENTILATORIO: SI ( ) NO ( )  
FASE: \_\_\_\_\_ MANEJO CON SURFACTANTE: SI ( ) NO ( ) No. DOSIS: ( )  
VALORACION **PRE-INDOMETACINA**: INDICE C/T ( ) RELACION Ai/Ao ( )  
SEGUIMIENTO: EDAD AL MOMENTO DEL DX CLINICO: \_\_\_\_\_ EDAD AL MOMENTO DEL DX POR ECO \_\_\_\_\_ APOORTE DE LIQUIDO: -----  
-----  
MANIFESTACIONES CLINICAS. \_\_\_\_\_  
INDOMETACINA: **PROFILACTICA** SI ( ) NO ( ) No. DOSIS ( ) EDAD AL MOMENTO DE LA ADM ( ) EFECTOS SECUNDARIOS \_\_\_\_\_  
ABRIO CONDUCTO: SI ( ) NO ( )  
PATOLOGIA ASOCIADA: \_\_\_\_\_  
DX ANTES, DURANTE O DESPUES DE LA REAPERTURA: \_\_\_\_\_  
DEMANDA DE MAYORES PARAMETROS VENTILATORIOS DURANTE EL CUADRO CLINICO: SI ( ) NO ( )  
VIVIO: SI ( ) NO ( ). EN CASO DE FALLECER ANOTAR LA CAUSA: \_\_\_\_\_  
DIAS EN VMI ( ) OTRAS COMPLICACIONES: IRA SI ( ) NO ( ) DBP SI ( ) NO ( )

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ  
DRA. SUGEILY VALDELAMAR MENDOZA

**Cuadro 1. Distribución por sexo**

	Número	Porcentaje
Masculino	19	68%
Femenino	9	32%
<b>Total:</b>	<b>28</b>	<b>100%</b>

Fuente: Hoja de recolección de datos

**Cuadro 2. Distribución por edad gestacional**

N: 28 pacientes	$\bar{X}$	DS	ES	Mediana	Mínima	Máxima
Edad gestacional	30.2sem	2.74sem	0.52sem	30 sem	26sem	35sem
X: promedio, DS: desviación estándar, EE: error estándar.						

Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Cuadro 3. Distribución por peso**

N: 28 pacientes	$\bar{X}$	DS	ES	Mediana	Mínima	Máxima
Peso	1,178gr	393.0gr	74.3gr	1,039.5gr	577gr	2,214gr
X: promedio, DS: desviación estándar, EE: error estándar.						

Fuente: Hoja de recolección de datos.

**Cuadro 4. Patologías y complicaciones asociadas**

<b>Patología</b>	<b>Numero de pacientes</b>
Sepsis	17
DBP	12
hiperbilirrubinemia	12
IRA	10
Neumonía	9
Anemia	8
Retinopatía de la prematurez	6
Enterocolitis necrozante	4
CID	3
Choque	
hipovolemico	2

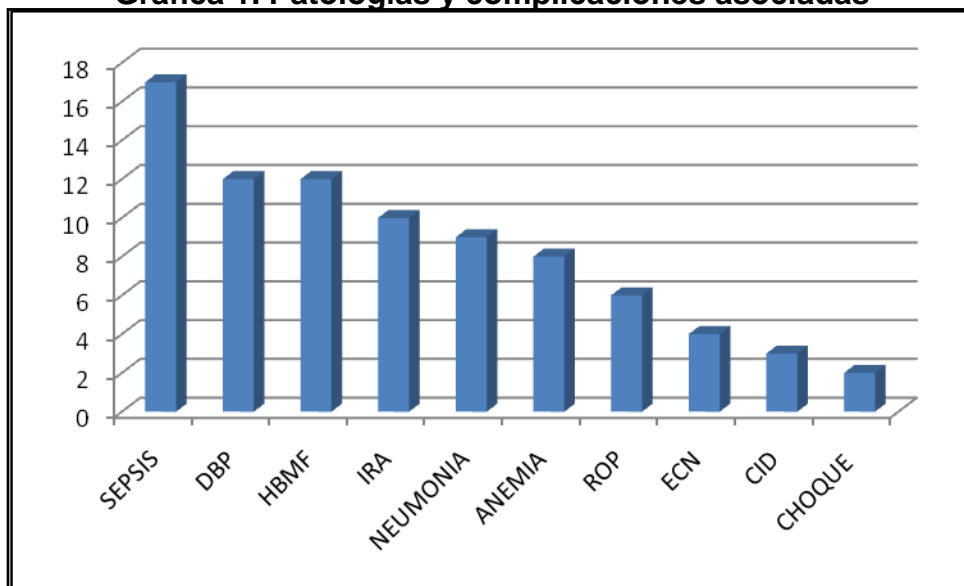
Fuente: Hoja de recolección de datos

**Cuadro 5. Niveles de creatinina pre y posterior a administración de Indometacina**

Paciente	Nivel de creatinina	
	Pre Indometacina	Post Indometacina
1	1.03	0.86
2	0.99	0.94
3	1.26	0.67
4	1.06	1.01
5	1.26	0.92
6	0.80	0.78
7	0.96	0.84
8	1.32	0.92
9	1.27	1.06
10	1.03	0.92
11	1.39	0.78
12	1.46	0.99
13	1.29	1.01
14	0.94	0.64
15	1.34	0.87
16	1.62	0.70
17	0.78	0.63
18	1.27	0.97
19	1.34	0.90
20	1.18	0.82
21	1.09	0.69
22	1.32	0.84
23	1.00	1.03
24	1.06	0.91
25	0.87	0.78
26	1.39	0.97
27	0.97	0.69
28	1.00	1.06

Fuente: Hoja de recolección de datos

**Grafica 1. Patologías y complicaciones asociadas**



Fuente: Hoja de recolección de datos

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
PARA PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN**

*“Profilaxis con indometacina para evitar reapertura del conducto arterioso en prematuros con Enfermedad de membrana Hialina tratados con surfactante exógeno”*

Solicitamos su autorización para la participación del paciente: \_\_\_\_\_ en un estudio de investigación que tiene como objetivo prevenir la reapertura de Conducto Arterioso mediante el empleo de indometacina.

Por haber nacido de manera prematura su bebé ha desarrollado una enfermedad respiratoria por inmadurez de sus pulmones y requiere de un equipo llamado ventilador que le ayuda a respirar. Como consecuencia de esta enfermedad, existe la posibilidad de que no cierre o si se cierra, vuelva a abrirse un conducto arterial lo que complicaría al bebé. Al suministrar de manera temprana la medicina que proponemos, tenemos altas posibilidades de mantener cerrado este conducto y dar un paso más en la recuperación de su bebé. En general es un medicamento con un alto rango de seguridad y eficacia.

Sin embargo, como todo medicamento, también tiene reacciones adversas, a saber: elevación de la presión arterial, disminución de la función de hígado y riñones y disminución de las plaquetas. Cuando se presentan estas reacciones, suelen desaparecer en las siguientes horas después de suspenderse la medicina. Para tratar de evitarlas, se hacen estudios de laboratorio antes de cada dosis de la medicina para tratar de asegurarnos que su bebé va a tolerar la siguiente administración, hasta un total de tres dosis máximo.

De cualquier forma el servicio de Cuidados Intensivos neonatales está capacitado para poder resolver estas reacciones adversas en la gran mayoría de los casos compromiso que adquirimos con Usted en caso de aceptar la participación del bebé.

En el caso de no contar con su autorización para dicho estudio, o si decide que se suspenda después de iniciado, le aseguramos que no se afectará el derecho ni la calidad en la atención del paciente. Si por el contrario autoriza esa participación, garantizamos la privacidad de su bebé manteniendo el anonimato. Su participación es muy importante tanto como posible beneficio directo en su enfermedad, como en poder demostrar los beneficios de este tratamiento para la futura atención de otros bebés prematuros.

En cualquier momento usted puede acercarse a los investigadores o al presidente del comité de ética del hospital, para cualquier aclaración de toda índole.

México DF a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Nombre y firma del familiar responsable  
o representante legal

\_\_\_\_\_  
Testigo  
Nombre y firma

\_\_\_\_\_  
Testigo  
Nombre y firma

Investigador principal: Dr. Manuel Cázarez Ortiz.  
Medico Adscrito de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. CMN 20 de Noviembre Ext. 14331

Investigador asociado: Dra. Sugeily Valdelamar Mendoza.  
Residente 5to año Neonatología. CMN 20 de Noviembre Ext. 14331

Dr. Abel Archundia García.  
Presidente del Comité de Ética.  
CMN 20 de Noviembre. Extensión 14629

## ABREVIATURAS

SDR	Síndrome de Dificultad Respiratoria
ROP	Retinopatía del prematuro
CID	Coagulopatía intravascular diseminada
STDA	Sangrado de Tubo Digestivo Alto
LPV	Leucomalacia Periventricular
HIV-SP	Hemorragia Intraventricular subependimaria
DBP	Displasia Broncopulmonar
HBMF	Hiperbilirrubinemia multifactorial
RPM	Ruptura Prematura de membranas
PCA	Persistencia de conducto arterioso
DS o DE	Desviación estándar
ECN	Enterocolitis necrotizante
IRA	Insuficiencia renal aguda