



---

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POST GRADO  
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

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

NEONATOLOGIA

PRESENTA

DR. CESAR PAOLO PALAFOX GRAJALES

ASESOR DE TESIS: DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ

MEXICO, D.F. DICIEMBRE 2009.



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 LÓPEZ  
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

ASESOR DE TESIS

---

DR. MANUEL CAZAREZ ORTIZ

---

DR. CESAR PAOLO PALAFOX GRAJALES  
MÉDICO RESIDENTE DE LA SUBESPECIALIDAD  
EN NEONATOLOGÍA

<b>INDICE:</b>	<b>PAGINA</b>
RESUMEN	1
SUMMARY	2
INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVOS	9
MATERIALY METODOS	10
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	15
CONCLUSIÓN	16
BIBLIOGRAFIA	17
ANEXOS	20

## **RESUMEN.**

**INTRODUCCIÓN:** El conducto arterioso permeable es una de las principales patologías en el recién nacido prematuro. Se utiliza la indometacina como parte del tratamiento. Este fármaco se ha asociado a alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral. El objetivo de este estudio es conocer los efectos de la indometacina en este flujo a partir del cálculo del índice de resistencia de la arteria cerebral media.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio observacional, longitudinal, prospectivo, comparativo y abierto. Se estudiaron 53 prematuros nacidos entre Julio del 2007 y Noviembre del 2009, los cuales se distribuyeron en grupo control y grupo de estudio. Este último recibió dosis única de indometacina intravenosa 0.2 mg/kg. En ambos se determinó el índice de resistencia de la arteria cerebral media y en el grupo de estudio dentro de las primeras 24 horas posterior a la administración. Los datos obtenidos se sometieron a análisis de estadística descriptiva así como contraste de hipótesis de t de Student y Anova.

**RESULTADOS:** Incluimos 28 pacientes en el grupo control y 25 en el grupo de estudio. En el grupo control el peso promedio al nacimiento fue de 1254 g y la edad gestacional promedio de 31.3 semanas. En el grupo de estudio el peso promedio al nacimiento fue 1105 g y la edad gestacional promedio de 29.6 semanas. No se encontraron diferencias significativas en el índice de resistencia de la arteria cerebral media con un valor de 0.91 m/seg en el grupo control y 0.94 m/seg en el grupo de estudio.

**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.

**CLAVES:** Perfusión cerebral, indometacina, recién nacido prematuro.

## **SUMMARY.**

**INTRODUCTION:** The patent ductus arteriosus is one of the principal diseases in the preterm newborn. Indomethacin is used as a part of the treatment. This drug has been associated with alterations in the cerebral blood flow. The objective of this study is to know the effects of the indomethacin in this flow following the measurement of the resistance index of the medial cerebral artery.

**MATERIAL AND METHODS:** Observational, Longitudinal, Prospective, Comparative and open study. Included 53 preterm newborns studied between July 2007 and November 2009, distributed in a control group and a study group which received a dose of intravenous indomethacin of 0.2 mg/kg. In both groups it was determined the resistance index of the medial cerebral artery and in the study group in the first 24 hours posterior to the indomethacin. Data obtained was studied with statistical descriptive analysis using t Student and Anova.

**RESULTS:** There were 28 patients in the control group and 25 in the study group. In the control group median weight was 1254 g and median gestational age was 31.3 weeks. In the study group the median weight was 1105 g and median gestational age was 29.6 weeks. There were no significant difference in the resistance index of the medial cerebral artery with a value of 0.91 m/second in the control group and 0.94 m/second in the study group.

**CONCLUSION:** Indomethacin does not make changes in the resistance index of the medial cerebral artery in patients in which it is used as prophylaxis.

**KEY WORDS:** Cerebral perfusion, indomethacin, premature newborn.

## 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. <sup>(1)</sup>

La persistencia del conducto arterioso (PDA) 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 E<sub>2</sub> 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 se relaciona con el aumento en la saturación de oxígeno y la disminución del flujo sanguíneo a través del conducto al bajar las resistencias vasculares periféricas en los días sucesivos. El cierre anatómico con remodelación del tejido ductal se produce más tarde. Sin embargo, el conducto 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<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGFα<sub>2</sub>) 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 nacido de término. (3)

Las consecuencias clínicas del conducto arterioso permeable se relacionan con el grado de desviación del flujo sanguíneo de izquierda a derecha a través del mismo. A pesar de la capacidad del ventrículo izquierdo de incrementar su gasto frente a una desviación de izquierda a derecha en recién nacidos prematuros, 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 necrosante, displasia broncopulmonar y muerte. (4,5)

La confirmación diagnóstica del conducto arterioso se realiza por ecocardiografía, la cual permite observar 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 arterioso, se dispone actualmente de la indometacina, un agente antiinflamatorio no esteroideo que inhibe la síntesis de prostaglandinas. La vida media es sumamente variable en recién nacidos prematuros de acuerdo al peso y la edad gestacional. En un estudio de 28 neonatos en aquellos menores de siete días de vida extrauterina la vida media promedio fue de 20 horas (rango 3-60 horas n=18). En aquellos mayores a siete días de vida extrauterina la vida media fue de 12 horas (rango 4-38 horas, n=10). De acuerdo al peso la vida media en



aquellos menores de 1000 gramos fue de 21 horas (rango 9-60 n=10). En aquellos neonatos que pesaron más de 1000 gramos la vida media fue de 15 horas (rango 3-52, n=18).

Posterior a la administración intravenosa la indometacina es eliminada por vía renal y biliar. No se ha estudiado el porcentaje de fijación a proteínas en recién nacidos prematuros. En ensayos clínicos controlados no existe evidencia de desplazamiento de la bilirrubina e incremento en la incidencia de kernicterus.

Se ha propuesto el uso de la indometacina en la prevención de reapertura de conducto arterioso de forma profiláctica en pacientes prematuros de riesgo, como lo son aquellos con Enfermedad de membrana hialina sometidos a ventilación mecánica.

Sin embargo su uso puede producir efectos secundarios como la disminución del flujo sanguíneo renal y como consecuencia oliguria y/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 la concentración de citocromo oxidasa, no existen efectos adversos en el flujo sanguíneo cerebral. (8,9,10)

Los primeros intentos de realizar una ecografía cerebral transfontanelar datan del año 1945 cuando los hermanos Dussik, en Austria intentaron estudiar el cerebro del recién nacido a través de el ultrasonido. <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 permite estudiar las características anatómicas del cerebro así como las velocidades sistólicas y diastólicas e índice de resistencia de las 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, debería realizarse en 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 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 más adecuado para la arterial cerebral media, ya que 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)

El efecto Doppler, utilizando el sonido 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 mejor visualización 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 de 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 venosos. (16) Mediante la medición de la velocidad pico sistólica y diastólica podemos calcular el índice 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. (16)

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, 18)

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 del índice de resistencia para prematuros de 28 a 37 semanas es de una media de  $0.83 \pm 0.07$  m/seg para las arterias cerebrales medias de ambos lados. Rhine reporta valores de 0.80 m/seg (rango de 0.5 a 1.0). <sup>(17,21)</sup>

## **OBJETIVOS.**

GENERAL: Conocer los efectos de la indometacina en el flujo sanguíneo cerebral en el recién nacido prematuro a través del cálculo del índice de resistencia de la arteria cerebral media.

## **ESPECIFICOS.**

- a) Comparar cifras de tensión arterial media y frecuencia cardiaca entre ambos grupos.
- b) Determinar la velocidad sistólica y diastólica de la arteria cerebral media por Ultrasonido Doppler Transcraneal.
- c) Determinar el Índice de Resistencia de la arteria cerebral media antes y después de la indometacina.

## **MATERIAL Y MÉTODOS.**

Mediante un estudio observacional, longitudinal, prospectivo, descriptivo y abierto se incluyeron todos los recién nacidos pretérmino de menos de 1500 g al nacimiento ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del CMN 20 de Noviembre que cumplieron los criterios de inclusión, en el período comprendido del 1 de junio de 2007 al 30 de noviembre del 2009.

A todos los pacientes se les realizó Ultrasonido Doppler transcraneal a su ingreso en el transcurso de las primeras 24 horas de vida extrauterina. Al grupo de estudio se le repitió dentro de las primeras 24 horas posterior a la administración de 0.2 mg/kg de Indometacina intravenosa.

El rastreo se realizó con un transductor de 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 del pabellón auricular izquierdo.

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.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.**

Grupo estudio: Ingresaron al estudio todos los recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos que tuvieron riesgo para reapertura del conducto arterioso (Enfermedad de membrana hialina y aquellos sometidos a ventilación mecánica asistida) hospitalizados en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales.

Grupo control: Ingresaron al estudio todos los recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos, sin datos de dificultad respiratoria y sin necesidad de ventilación mecánica asistida, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

Grupo estudio: Se excluyeron todos los recién nacidos que presentaron malformaciones congénitas mayores y aquellos en los que, presentando riesgo para la reapertura del conducto arterioso, se contraindicó el uso de indometacina por presentar: (BUN > 30 mg/dl, creatinina > 1.8 mg/dl, uresis media < 0.5 ml/kg/hora, diátesis hemorrágica, plaquetopenia (<60,000), enterocolitis necrosante. (Criterios de exclusión para el grupo con indometacina).

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

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.**

Se eliminaron aquellos pacientes 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 encontró 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 errores estándar y posteriormente se sometieron a contraste de hipótesis mediante el Test T de Student y ANOVA.

## RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio un total de 53 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 1° de Junio del 2007 al 30 de noviembre del 2009. 28 de ellos conformaron el grupo control y 25 el grupo de estudio con indometacina. Ningún paciente se eliminó del estudio.

En el grupo control, 15 correspondieron al género masculino y 13 al género femenino. En el grupo estudio, 13 fueron de género masculino y 12 género femenino. Las características clínicas tanto del grupo control como del grupo de estudio se anexan en las tablas 1 y 2 respectivamente.

La edad gestacional promedio para el grupo control fue de 31.3 semanas con una DS  $\pm$  1.83 y de 29.6 con DS  $\pm$  2.05 para el grupo de estudio con un valor de p 0.07. (Anexo Tabla 3)

El peso promedio fue de 1254 g para el grupo control y de 1105 g para el grupo con indometacina con una p 0.04. (Anexo Tabla 4).

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 de 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 así como frecuencias cardiacas, no encontrando diferencias estadísticas entre el grupo estudio (pre y post indometacina) y el control. (Anexo tabla 5 y 6)

El promedio observado de las mediciones de las velocidades sistólicas, diastólicas y el índice de resistencia del grupo control fueron de 0.32 m/seg, 0.02 m/seg y 0.91 m/seg respectivamente y en el grupo de estudio de 0.32 m/seg, 0.02 m/seg y 0.94 m/seg respectivamente, ambos grupos estadísticamente similares.

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 7, Gráfica 1)

## DISCUSIÓN.

La persistencia del conducto arterioso en recién nacidos pretérmino se asocia a una alta comorbilidad renal, intestinal y cerebral por lo que el uso profiláctico de la indometacina para evitar la reapertura del 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 prostaglandinas 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. <sup>(6,7)</sup>

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

Los valores del índice de resistencia encontrados en nuestros pacientes varían en relación a los reportados en la literatura, teniendo nuestros pacientes valores más altos, lo cual puede ser secundario a diferencias en la edad gestacional, antecedentes perinatales y patologías asociadas.

De acuerdo a los resultados obtenidos en el 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 del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino.

## **CONCLUSION.**

La indometacina no representa riesgo para los pacientes prematuros a nivel de la perfusión cerebral cuando ésta se administra de forma profiláctica para evitar la reapertura del 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, 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: 1602-1607.
14. Rhine W.D. Cranial ultrasonography, *Neoreviews*; 2001:2: 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; 62:68-74.

- 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; 37:1-30.
- 19.** Greisens Gorm, Autorregulation of cerebral blood flow, *Neoreviews* 2007; 8: 22-30.
- 20.** Osborn D. 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.
- 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.



**TABLA 1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS AL ESTUDIO  
GRUPO CONTROL**

	GENERO	PESO (GR)	SDG	APGAR	DIAGNÓSTICOS DE INGRESO
1	M	1286	33	8/9	RNPT, PBEG, Hijo de madre pre-eclámptica.
2	M	1499	33	7/8	RNPT, PBEG, Hijo de madre pre-eclámptica.
3	F	1290	33.4	5/8	RNPT, PBEG, Hijo de madre pre-eclámptica y Producto de Gestación múltiple.
4	F	1340	32	6/8	RNPT, PBEG, Producto de Gestación múltiple.
5	F	1494	32	8/9	RNPT, PBEG, Producto de Gestación múltiple.
6	F	640	30	6/8	RNPT, RCIU, Sepsis Neonatal
7	M	1406	33.1	6/8	RNPT, PBEG, SAP, Riesgo de sepsis por RPM.
8	M	1198	31	5/7	RNPT, PBEG, Trauma obstétrico
9	F	1412	32	9/9	RNPT, PBEG, SAP
10	F	1428	33	8/9	RNPT, PBEG, SAP
11	F	792	30	7/8	RNPT, RCIU, SAP, Hijo de madre pre-eclámptica.
12	M	1290	31	6/8	RNPT, PBEG, Riesgo de sepsis por RPM.
13	M	1220	32	7/9	RNPT, PBEG, SAP, Choque séptico,
14	M	1460	35	6/7	RNPT, PBEG, SAP.
15	F	1468	31	6/8	RNPT, PBEG, Hijo de madre diabética, Producto de Gestación múltiple.
16	M	1495	33.4	6/8	RNPT, PBEG, Riesgo de sepsis por RPM.
17	M	1340	32.4	8/8	RNPT, PBEG, SAP, Riesgo de sepsis por RPM.
18	F	1470	28	8/9	RNPT, PAEG, Producto de Gestación múltiple.
19	F	1378	28	8/9	RNPT, PAEG, Producto de Gestación múltiple.
20	F	546	28	8/9	RNPT, RCIU, Producto de Gestación múltiple.
21	F	1250	30	8/9	RNPT, PBEG, SAP.
22	M	1429	30	8/9	RNPT, PAEG, SAP.
23	M	950	28	8/9	RNPT, PAEG, SAP
24	M	1397	33.1	8/9	RNPT, PBEG, SAP
25	M	1255	32	8/9	RNPT, PBEG, Producto de Gestación Múltiple
26	M	1432	32	7/8	RNPT, PBEG, Producto de Gestación Múltiple
27	M	1328	32	8/9	RNPT, PBEG, Producto de Gestación Múltiple
28	F	620	32	8/9	RNPT, PBEG, Producto de Gestación Gemelar

M: Masculino, F: Femenino, SDG. Semanas de Gestación. 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 2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES INCLUIDOS AL ESTUDIO  
GRUPO ESTUDIO**

	<b>GENERO</b>	<b>PESO (GR)</b>	<b>SDG</b>	<b>APGAR</b>	<b>DIAGNÓSTICOS</b>
1	F	886	27.5	7/7	Prematurez extrema, EMH.
2	F	1293	32	8/9	RNPT, PBEG, EMH, Producto de embarazo múltiple.
3	F	937	30	6/8	RNPT, RCIU, Hijo de madre Sx. De Hellp, EMH.
4	M	1489	32.4	6/8	RNPT, PAEG, EMH, Riesgo de sépsis por RPM.
5	F	1435	30.2	6/9	RNPT, PBEG, EMH.
6	F	854	30.2	8/8	RNPT, RCIU, EMH.
7	F	1428	31.2	8/8	RNPT, PAEG, EMH, Producto de embarazo múltiple.
8	M	1490	31.2	5/7	RNPT, PAEG, EMH, Producto de embarazo múltiple.
9	M	1460	30	7/7	RNPT, PAEG, EMH, Isoinmunización,
10	M	923	26	8/9	Prematurez extrema, PAEG, EMH, Sepsis
11	F	1340	32	7/8	RNPT, PBEG, EMH,
12	M	952	32.1	7/8	RNPT, RCIU, EMH.
13	M	1124	30.4	7/7	RNPT, PBEG, EMH,
14	M	982	30.4	7/7	RNPT, PBEG, EMH,
15	F	1074	30.4	7/8	RNPT, PBEG, EMH, Neumotórax bilateral a tension.
16	F	990	30	7/8	RNPT, RCIU, EMH,
17	M	900	26	6/8	Prematurez extrema, EMH,
18	M	900	26	7/8	Pematurez extrema, EMH
19	M	1230	29	7/8	RNPT, PBEG, EMH
20	F	1470	32	7/9	RNPT, PBEG, EMH, PCA
21	M	980	28	6/8	RNPT, PBEG, EMH
22	M	1323	32	6/8	RNPT, PBEG, EMH, Sepsis Neonatal Temprana
23	F	750	28	5/8	Prematurez Extrema, EMH, Producto de Gestación Múltiple
24	F	728	28	6/8	Prematurez Extrema, EMH, Producto de Gestación Múltiple
25	M	778	28	5/8	Prematurez Extrema. EMH, Producto de Gestación Múltiple

M: Masculino, F: Femenino, SDG. Semanas de Gestación. 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 3. EDAD GESTACIONAL**

<b>MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>GRUPO DE ESTUDIO</b>
MUESTRA	28	25
MEDIA	31.3	29.6
DS	1.83	2.05
ES	0.35	0.41
MEDIANA	32	30.3
RANGO MINIMO	28	26
RANGO MAXIMO	35	32.6

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS  
DS: Desviación estandar, ES: Error estandar

**TABLA 4. PESO**

<b>MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>GRUPO DE ESTUDIO</b>
MUESTRA	28	25
MEDIA	1254	1105
DS	278.9	255
ES	52.7	51
MEDIANA	1340	990
RANGO MINIMO	546	728
RANGO MAXIMO	1499	1489

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS  
DS: Desviación estandar, ES: Error estandar

**TABLA 5. FRECUENCIA CARDIACA**

<b>MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>GRUPO PRE INDOMETACINA</b>	<b>GRUPO POST INDOMETACINA</b>
MUESTRA	28	25	25
MEDIA	146	151	148
DS	15	14	12
ES	2.8	3	2.4
MEDIANA	146	152	147
RANGO MINIMO	112	129	122
RANGO MAXIMO	175	177	166

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS  
DS: Desviación estandar, ES: Error estandar

**TABLA 6. CIFRAS TENSIONALES MEDIAS**

<b>MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>GRUPO PRE INDOMETACINA</b>	<b>GRUPO POST INDOMETACINA</b>
MUESTRA	28	25	25
MEDIA	40	40.3	43.6
DS	9.1	5	8
ES	2	1	1.6
MEDIANA	40.5	39	42
RANGO MINIMO	27	28	33
RANGO MAXIMO	67	52	66

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS  
DS: Desviación estandar, ES: Error estandar

**TABLA 7. VELOCIDAD SISTOLICA**

<b>MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>GRUPO PRE INDOMETACINA</b>	<b>GRUPO POST INDOMETACINA</b>
MUESTRA	28	25	25
MEDIA	0.32	0.28	0.30
DS	0.16	0.07	0.09
ES	0.03	0.01	0.02
MEDIANA	0.32	0.24	0.28
RANGO MINIMO	0.02	0.19	0.18
RANGO MAXIMO	0.9	0.44	0.55

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS  
DS: Desviación estandar, ES: Error estandar

**TABLA 8. VELOCIDAD DIASTOLICA**

<b>MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL</b>	<b>GRUPO CONTROL</b>	<b>GRUPO PRE INDOMETACINA</b>	<b>GRUPO POST INDOMETACINA</b>
MUESTRA	28	25	25
MEDIA	0.02	0.02	0.02
DS	0.03	0.01	0.01
ES	0.00	0.00	0.00
MEDIANA	0.02	0.02	0.02
R.MINIMO	0.0	0.01	0.01
R. MAXIMO	0.14	0.03	0.03

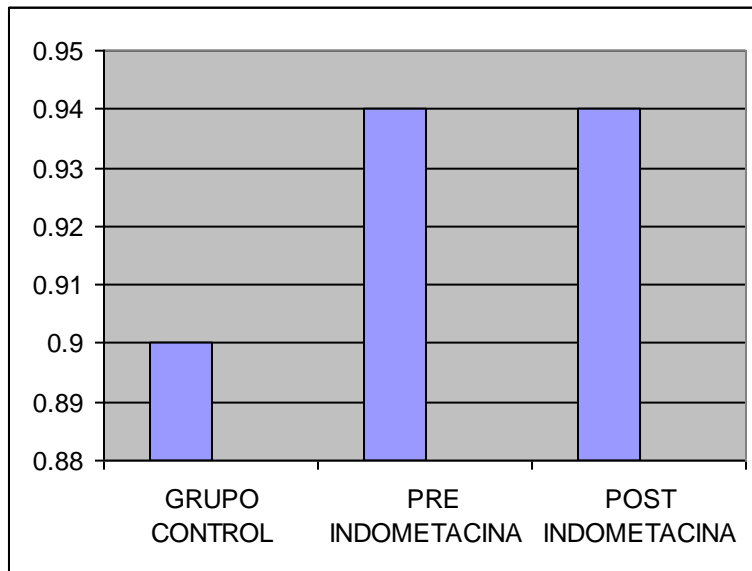
FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS  
DS: Desviación estandar, ES: Error estandar

**TABLA 9. INDICE DE RESISTENCIA**

MEDIDA DE TENDENCIA CENTRAL	GRUPO CONTROL	GRUPO PRE INDOMETACINA	GRUPO POST INDOMETACINA
MUESTRA	28	25	25
MEDIA	0.91	0.94	0.93
DS	0.01	0.03	0.02
ES	0.02	0.01	0.02
MEDIANA	0.94	0.94	0.93
R.MINIMO	0.40	0.91	0.88
R. MAXIMO	0.98	0.96	0.97

FUENTE: HOJA DE RECOLECCION DE DATOS  
 DS: Desviación estandar, ES: Error estandar

**GRAFICO 1. INDICE DE RESISTENCIA**



F=1.65 p=0.20

**TABLA 10, COMPARATIVAS DEL INDICE DE RESISTENCIA.**

<b>GRUPO</b>	<b>N</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACION ESTANDAR</b>	<b>ERROR ESTANDAR</b>
<b>PRE INDOMETACINA</b>	25	0.94	0.03	0.01
<b>POST INDOMETACINA</b>	25	0.93	0.02	0.01

**IC 95% (-0.01-0.02), t = 0.3 p 0.2**

FUENTE: hoja de recolección de datos.

N= muestra

<b>GRUPO</b>	<b>N</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACION ESTANDAR</b>	<b>ERROR ESTANDAR</b>
<b>PRE INDOMETACINA</b>	25	0.94	0.03	0.01
<b>GRUPO CONTROL</b>	28	0.91	0.01	0.02

**IC 95% (-0.01-0.02), t = 1.32, p 0.2**

FUENTE: hoja de recolección de datos.

N= muestra

<b>GRUPO</b>	<b>N</b>	<b>MEDIA</b>	<b>DESVIACION ESTANDAR</b>	<b>ERROR ESTANDAR</b>
<b>GRUPO CONTROL</b>	28	0.91	0.01	0.02
<b>POST INDOMETACINA</b>	25	0.93	0.02	0.01

**IC 95% (-0.01-0.02), t = 0.895, p 0.4**

FUENTE: hoja de recolección de datos.

N= muestra