

11237
2e
53

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios Superiores
Hospital General Centro Médico
"LA RAZA" I. M. S. S.



**EFFECTO FUROSEMIDA - PROSTAGLANDINAS EN LA
PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN
RECEN NACIDOS PRETERMINO**

**TESIS DE POSTGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DR. JOSE LUIS FABELA LOZADA**

Mexico, D. F.

1982-1985

FALLA DE ORIGEN



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 está 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.

I N D I C E

PAG.

I.- DATOS GENERALES DEL PROYECTO:

| | |
|-------------------------|---|
| Título y Objetivos..... | 1 |
| Abreviaturas..... | 2 |

II.- DISEÑO DE LA INVESTIGACION:

| | |
|---------------------------------|----|
| Antecedentes históricos..... | 3 |
| Planteamiento del Problema..... | 13 |
| Hipótesis..... | 14 |
| Material y métodos..... | 15 |
| Resultados..... | 20 |
| Discusión..... | 33 |
| Conclusiones..... | 37 |
| Bibliografía..... | 38 |

I - DATOS GENERALES DEL PROYECTO

TITULO:

EFFECTO FUROSEMIDA-PROSTAGLANDINAS EN
LA PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIO
SO EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO.

OBJETIVO:

EVALUAR LOS EFECTOS DE LA FUROSEMIDA
EN LA EXCRECION URINARIA DE PROSTA--
GLANDINAS E2 Y PERMEABILIDAD DEL CON
DUCTO ARTERIOSO EN RECIEN NACIDOS -
PRETERMINO MENORES DE 36 SEMANAS.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

PCA: Persistencia del conducto arterioso.

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria.

PG: Prostaglandinas.

PI2: Prostaciclina.

PGE2: Prostaglandina E2.

PGF2 alfa: Prostaglandina F2 alfa.

A.A.: Ácido araquidónico.

PGDH: Deshidrogenasa de 15-hidroxi prostaglandina.

II.- DISEÑO DE LA INVESTIGACION.

1.- ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

En 1981 Green y colaboradores, reportan por primera ocasión la asociación entre administración de furosamida a niños pretérmino y manifestaciones de persistencia del conducto arterioso (PCA), sugieren que dicha relación podía ser debida a aumento en la síntesis de prostaglandinas (1).

La PCA se encuentra asociada a varias condiciones, entre las que se destacan: insuficiencia cardiaca congestiva, síndrome de dificultad respiratoria, hipoxia, sobrecarga de líquidos y anemia. Es muy importante la asociación que existe entre peso bajo al nacer o duración disminuída de la gestación y la PCA. Dicha asociación puede ser indirecta, ya que los niños denominados pretérmino tienen con mayor frecuencia alguna de las condiciones mencionadas como causas de la persistencia del conducto arterioso.

Por otra parte, la PCA en la mayoría de los casos tiene como consecuencias una perturbación hemodinámica severa caracterizada por corto circuito de izquierda a derecha con sobrecarga del circuito menor e insuficiencia respiratoria que puede caer dentro de la clasificac

ción del Síndrome de Dificultad Respiratoria (2).

En algunas especies animales se ha demostrado que la PCA se presenta asociada a manifestaciones cardio-circulatorias semejantes a las de la especie humana y, en forma muy interesante, se acompaña de producción elevada de prostaglandinas (2).

Cocconi y colaboradores demostraron la producción de prostaglandinas E2 (PGE2), endoperóxidos y tromboxano A2 en el conducto arterioso del feto del cordero, quienes sugieren que la PGE2 es responsable de la actividad vasodilatadora que mantiene permeable el conducto hasta el nacimiento (3).

Más recientemente se ha demostrado que la prostaciclina (PGI 2) es la principal prostaglandina formada por los vasos sanguíneos y la más potente en cuanto a sus actividades vasodilatadoras e inhibidora de la agregación plaquetaria, de tal manera que la permeabilidad del conducto arterioso podría depender más de esta última sustancia que de las prostaglandinas estables como la E2.

Por tanto, en situaciones clínicas en las cuales el riesgo sanguíneo probablemente esté disminuido, las concentraciones elevadas de PGE2 en plasma circulante pueden contribuir a la patogenia del conducto arterio-

so permeable por su efecto vasodilatador adicional sobre el mismo (2).

El tratamiento del PCA consiste en: restricción de líquidos, administración de digital y/o diurético, preservación del hematocrito y ventilación asistida. Desafortunadamente un gran número de infantes no responde a este manejo, consecuentemente presentan descompensación cardiopulmonar importante (2). Actualmente se utiliza con buenos resultados el cierre farmacológico con indometacina como inhibidor de la síntesis de prostaglandinas (2), (4), (5). Por lo anterior, se infiere el rol importante de las prostaglandinas en la patogenia del conducto arterioso permeable; especialmente las PGE₂ que influyen tanto en la vida intrauterina como la extrauterina temprana (6).

Las prostaglandinas son un grupo de ácidos carboxílicos estrechamente relacionados, derivados de ácidos grasos poliinsaturados (7), que tienen su origen en la oxigenación y ciclización del ácido araquidónico (A.A.), en diferentes células y tejidos (8).

La producción de prostaglandinas (PG) por un tejido depende en gran parte de la disponibilidad del (A.A.) no esterificado liberado de los fosfolípidos tisulares por una acilhidrolasa, probablemente fosfolipasa 2A (8).

El A.A. puede estar libre luego de estímulos mecánicos simples o químicos (7). La oxigenación del A.A. por una ciclooxinasa unida a la membrana proporciona un endoperoxido intermedio que es el precursor común del tromboxano 2 y de las prostaglandinas E2, F2 alfa, D2 (PGA2 y PGB2), I 2 (8).

El pulmón sirve como órgano metabólico de las PG, en particular de las PGE y PGF por medio de la deshidrogenasa de 15-hidroxi prostaglandinas (PGDH), la cual suprime el hidrógeno del grupo hidroxilo en la posición del carbono 15 de la molécula, el metabolito resultante es relativamente inactivo el 13-14-dihidro-15-ceto-PG (7). Este sistema regula los valores plasmáticos de la PGE2 y PGF2 en la gran circulación en estado fisiológico, pero se satura fácilmente en el hombre y en animales de experimentación en situaciones de alarma (7) y las PGE2 y PGF2 alfa administradas intravenosamente pueden llegar rápidamente a la gran circulación al exceder la capacidad del sistema encargado del transporte (7).

El feto del cordero y el animal neonato prematuro tienen grandes concentraciones circulantes de PGE2 que pueden tener función hormonal, en particular para conservar el libre tránsito por el conducto arterioso (9).

Estas concentraciones elevadas, son resultado de una menor depuración y de una mayor producción de prostaglandinas E2 (9).

Las PGE2 son sintetizadas en la pared del conducto arterioso en el feto (6). El incremento de las concentraciones de PGE2 en infantes con síndrome de dificultad respiratoria (SDR), pueden ser responsables de la alta incidencia de conducto arterioso permeable (6).

Por consiguiente, dado que la permeabilidad del conducto arterioso influyen grandemente las concentraciones de prostaglandinas (PG) circulantes y de éstas las PGE2; diversos autores reportan, el incremento de la síntesis renal de PGE2 posterior a la aplicación de furosemida y que ésto influye en la permeabilidad del conducto arterioso.

La furosemida es el diurético más eficaz e inocuo y que más se emplea en el período neonatal, se utiliza para combatir la sobrecarga hídrica propia de la insuficiencia cardíaca congestiva, Síndrome de Membrana Hialina, Displasia broncopulmonar e insuficiencia renal (9), así como en pacientes con PCA (6).

Es de acción rápida, inhibe la reabsorción de sodio y cloro a nivel tubular proximal y distal, y asa -

de Henle; es una gran natriurético, incluso en presencia de insuficiencia renal, es un poderoso kaliurético, clorurético, además de diuresis ligera de bicarbonato cuando se administra vía parenteral, por su actividad inhibitoria de la anhidrasa carbónica (10).

La furosemida se elimina en parte por filtración glomerular, pero básicamente por secreción a nivel de túbulo renal proximal, ambas vías de eliminación se encuentran disminuidas en el neonato (11).

Aunque la respuesta es similar en adultos y niños, la duración de dicha respuesta en el lactante es más prolongada, en el adulto puede ser de 1.5 hrs., mientras que en el lactante puede ser de 5-6 hrs. (11). Como el lugar de acción de la furosemida es a nivel luminal en la porción gruesa de la rama ascendente de la asa de Henle y el túbulo distal (10) (11), un aporte prolongado de la droga hacia la luz tubular puede explicar la mayor duración de la acción en los lactantes (11).

Los efectos hemodinámicos de la furosemida así como los efectos tubulares son mediados por las prostaglandinas renales, lo que influye en la acción de anti hormona antidiurética (12), (13), (14), (15). Ya que inhiben las enzimas metabolizantes de prostaglandinas,

la Plasbhidrogenasa de 15-hidroxiprostaglandina y 9 ce-
cto-reductasa in vitro (12), (13), (16).

Friedman 1978, administró a 7 pacientes recién na-
cidos con peso bajo al nacer que cursaban con enferme-
dad de Membrana Hialina, Displasia broncopulmonar y -
PCA llegó a la conclusión que la furosemda incremen-
ta la excreción urinaria de PGE por incremento en su -
síntesis, disminución de su metabolismo renal o en am-
bas, dicho efecto es bloqueado por la indometacina (6),
(15).

En cuanto a su síntesis, Frolich y colaboradores;
demostró que el origen de las PG urinarias se localiza
ba en el riñón, al infundir ácido araquidónico en una
arteria renal de un perro, lo mismo sucedió al adminis-
trar la angiotensina II (17), confirmaron lo anterior,
ya que no obtuvieron prostaglandinas inalteradas en -
orina posterior a la administración de PG en forma in-
travenosa (17).

En contraste a otros tejidos, hay en riñón una se-
paración anatómica en cuanto a la síntesis de PG y a -
su metabolismo; realizándose la síntesis en la papila
y la médula (15), (17) y su metabolismo en la porción
cortical. El tránsito de las PG del sitio de síntesis
a la orina, a los sitios de inactivación cortical o su

paso a la circulación linfática aún no está claro (15).

Por consiguiente la furosemida incrementa la excreción de PG urinarias tanto en su síntesis, al incrementar el ácido araquidónico libre (6), (12), (13), (14), (15). O bien por una disminución en la degradación de las PG en el riñón al inhibir la 16 DHPG deshidrogenasa y a la 9-Ketoreductasa (7) (12).

Existe otro mecanismo por el cual la furosemida puede incrementar las PG renales y es su relación con sustancias vasoactivas, como lo demuestran los siguientes trabajos.

En 1977 Tan y colaboradores, mencionan la importancia que juegan las PG renales en la modulación de la respuesta del sistema renina-angiotensina-aldosterona en el hombre; demostraron que la indometacina bloqueaba los efectos de la furosemida en el incremento de la actividad de la renina plasmática y la aldosterona tanto en plasma como en orina, así como el incremento en la síntesis de prostaglandinas renales (18).

Se ha demostrado que la furosemida provoca vasodilatación, liberación de renina, de angiotensina y aumento de las concentraciones plasmáticas y urinarias de la aldosterona (12), (14), (15), inclusive puede in

crementar la producción de calicreína (13).

El mecanismo por el cual la furosemida incrementa la liberación de renina se explica por 3 mecanismos: -
1.- Por aumento en la concentración urinaria de prosta
glandinas y éstas actúan a nivel del baroreceptor en -
la arteriola eferente, 2.- En la mácula densa, por la
presencia de natriuresis y 3.- A nivel yuxtaglomerular
en los receptores de la célula secretora de renina - -
(13).

Posterior a la activación de la renina, ésta acc-
túa sobre la globulina alfa de la angiotensina 1, des-
pués enzimas de conversión producen la angiotensina -
II; por último la angiotensina II, la noradrenalina y
cininas estimulan la transformación del ácido araquidó
nico en prostaglandinas, éstas a su vez sirven para -
contrarrestar las acciones vasoconstrictoras de la an-
giotensina II y la noradrenalina, además amplifican o
median la acción vasodilatadora y natriurética de las
cininas (7).

En conclusión, las prostaglandinas de origen vas-
cular o renal pueden propiciar alteraciones hemodinámi-
cas importantes, alterar la presión arterial al actuar
a nivel de la arteriola; al modificar la actividad pre
sora de la angiotensina o la noradrenalina (actividad

alfa) y por último alterar la regulación de electrolitos y volumen. Muchos datos indican que el riñón desempeña un papel central en la regulación de la presión arterial y que es el lugar de producción de un vasopresor (renina-angiotensina) y un vasodepresor (prostaglandinas y otros factores) (13).

Cuando estos sistemas vasoactivos, son activados fisiológicamente o en estado patológico, aumenta la síntesis renal (vascular) de prostaglandinas así como su liberación lo cual modula el estímulo inicial; esto pudiera considerarse como una serie de ondas cortas de retroalimentación (13). Y es así como las PG vasodepresoras disminuyen la presión arterial en el hombre normal, y en los hipertensos, de igual manera posterior al aumento agudo de PGE2 en orina después de la administración de furosemida, este efecto está amortiguado en pacientes con hipertensión arterial (13).

En resumen, la furosemida puede incrementar la concentración de PG renales principalmente PGE2 en forma directa al estimular su síntesis (en papilas aisladas de conejo y en riñón de perro), impedir su metabolismo al inhibir las enzimas metabolizantes de PGE2 y PGF₂; y en forma indirecta, ante la disminución de las concentraciones de potasio, finalmente en la estimula-

ción de renina-angiotensina II y cininas.

Lo que conlleva a cambios hemodinámicos importantes a nivel vascular, renal y como lo indica Green y colaboradores en 1981 y en 1983 influye en la presencia de conducto arterioso permeable, conclusión a la que llegó después de que se administró furosemida a 66 pacientes, dividiéndolos en dos grupos de 33, administrándole a uno furosemida y a otro clorotiazida, presentando PCA en 18 de los 33 pacientes del grupo de furosemida y sólo 8 de los 33 pacientes a quienes se les administró clorotiazida (1), (6). Trabajos que presenta la posibilidad de apertura del conducto arterioso - al incrementarse las PGE2 secundariamente al efecto de la furosemida.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La persistencia del conducto arterioso (PCA), contribuye significativamente a la morbimortalidad en el período neonatal, particularmente en recién nacidos - pretérmino.

Esta entidad se encuentra asociada en frecuencia al síndrome de dificultad respiratorio, insuficiencia cardiaca congestiva, sobrecarga de líquido, patologías en donde se utiliza la furosemida para movilización de

líquido intersticial y eliminación de éste al provocar diuresis; como resultado existe mejoría hemodinámica - cardiopulmonar, no obstante en ciertos pacientes no sucede lo anterior, sobre todo en aquellos que tienen - conducto arterioso permeable previo o que lo manifiestan posterior al administrar furosemida.

3.- HIPOTESIS.

HIPOTESIS ALTERNA (H_1)

En el recién nacido pretérmino con SDR u otra patología, la furosemida incrementa las prostaglandinas renales, lo que conlleva a que se presente o manifieste conducto arterioso permeable, en pacientes que no lo tenían y persiste la sintomatología de PCA en aquellos que ya estaba manifiesto.

HIPOTESIS DE NULIDAD (H_0)

La furosemida no provoca apertura del conducto arterioso en pacientes con SDR ni presenta perpetuación de la sintomatología de PCA en quienes lo presentan, - ya que no hay incremento de las prostaglandinas renales manifestada por su mayor excreción urinaria.

4.- MATERIAL Y METODOS

MATERIAL HUMANO: Recién nacido pretérmino menor de 36 semanas de gestación, independiente de su peso; internado en el servicio de Neonatología del Hospital General Centro Médico La Raza, IMSS; Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos de Neonatología del Hospital "20 de Noviembre" ISSSTE. Pacientes que presenten insuficiencia respiratoria, PCA u otra patología - donde esté indicado el uso de furosemida; en el período de junio a diciembre de 1984.

a) Criterios de inclusión:

- 1.- Pretérmino de menos de 36 semanas, de cualquier peso, edad y sexo, sanos o con las patologías siguientes:
- 2.- Datos clínicos de PCA; Hiperactividad cardiaca izquierda baja, pulsos saltones o amplios, soplo continuo en 2EII.
- 3.- Datos ecocardiográficos de PCA; Pérdida de la relación de aorta y aurícula izquierda, relación normal 1:1
- 4.- Datos radiológicos: Cardiomegalia, Hiperflujo pulmonar, Edema pulmonar, Rechazo - miento del bronquio izquierdo.

- 5.- Datos de Insuficiencia cardiaca congestiva: Hepatomegalia, taquicardia, insuficiencia respiratoria, palidez, rechazo al alimento, etc.
 - 6.- Datos clínicos y gasométricos de insuficiencia respiratoria:
Clínicos: Silverman mayor de 3, Gasométricos: Muestra arterial con F1O2 al 40% PaO2 menor de 50 mm Hg, PaCO2 mayor de 50 mm de Hg. Pacientes que ameriten asistencia ventilatoria.
 - 7.- Datos clínicos y de laboratorio de Insuficiencia renal, oliguria sin PCA.
 - 8.- Pacientes con Encefalopatía Hipóxico isquémica sin PCA.
 - 9.- Pacientes con edema cerebral sin PCA.
 - 10.- Hemorragia Cerebral sin PCA.
 - 11.- Hipertensión endocraneana sin PCA.
 - 12.- Sobrecarga de líquidos sin PCA.
 - 13.- Pacientes que presentan edemas o anasarca sin PCA.
- b) Criterios de no inclusión:
- 1.- Recién nacidos de término o mayor de 36 semanas de gestación.

2.- Pacientes con cardiopatías complejas dependientes de PCA.

3.- Gastroenteritis infecciosa.

4.- Enterocolitis necrozante.

c) Criterios de exclusión:

1.- Se excluirán a pacientes que fallezcan dentro de las primeras 24 horas del estudio.

EQUIPO: Furosemida parenteral

Bolsas de plástico recolectoras de orina.

Recipientes de plástico.

Refrigerador: congelador.

Radioinmunoanálisis en orina.

Contador de Líquido de Centelleo, marca

Packard TRI-CARB.

Centrífuga Refrigerada "Beckman" modelo

TJ-6, TJ-R.

Micropipetas "CLINIPETTE"

Tubo de ensayo de vidrio 10x70 mm PYREX

9820.

Viales de polietileno de 20 ml.

Cuarto frío a +2- +4°C.

1.- Al captar al paciente se elaborará hoja especial - con identificación: nombre, cédula, edad, sexo, peso, edad gestacional, datos clínicos, de laboratorio.

rio, diagnóstico.

- 2.- Todos los pacientes en estudio, tendrán bolsas recolectoras de orina que contengan una solución buffer con un ph de 7.40 antes de iniciar la recolección de la orina.
- 3.- Se tomará muestra de orina de 12 hrs. de recolección a todos los pretérminos sanos o con alguna de las patologías ya mencionadas, antes de la administración de la furosemida. Manteniendo la orina en recipiente de plástico a una temperatura de -20°C o en el congelador del refrigerador.
- 4.- En quienes sea imperativo utilizar furosemida en forma inmediata se tomará una muestra de orina antes de la administración de furosemida, mínima cantidad 10 cm, solicitándole de esa muestra creatinina urinaria, congelándola posteriormente.
- 5.- En quienes se aplique furosemida se iniciará nueva recolección de orina de 12 hrs. inmediatamente después de la administración; manteniendo la muestra en el congelador del refrigerador.
- 6.- La furosemida se utilizará a dosis de 1 mg/kg/dosis cada 6 hrs. previa valoración médica.

FORMACION DE GRUPOS:

GRUPO I. Pacientes con o sin PCA.
Tratados con furosemida.

GRUPO II. Pacientes sanos: grupo control
sin tratamiento.

EVALUACION DE RESULTADOS:

1.- Se valorará clínicamente y por gabinete: RX de tórax y Ecocardiograma, medición de niveles de PG -
uritarias, la presencia de PCA 24 horas después de
la administración de furosemida.

2.- Se evaluará la excreción de prostaglandinas urina-
rias, específicamente la PGE₂, la titulación se -
realizó en el laboratorio 8 del Departamento de -
Toxicología y Farmacología de Estudios Avanzados -
del I.P.N., mediante el método de radio inmunoensa-
yo, siguiendo el siguiente procedimiento:

Se utilizó suero en una dilución de 1:500 -
en buffer tris gelatina (buffer tris-HCl 50 mM
a pH 7.5 con 0.1% de gelatina) de donde se tomó
una alícuota (0.1 ml) y se mezcló con los stan-
dars o muestras, en tubo de vidrio de 7.5 x 0.5
cm. Inmediatamente, se añadió la ³H-PGE₂ (3000
cpm) y se completó el volumen a 0.4 ml. con - -
tris gelatina. La mezcla se incubó de 12-18 hrs.

a 4° C.

Para separar la $^3\text{H-PGE}_2$ libre del complejo formado por el ligando radioactivo y el antisuero, se agregó una mezcla de carbón dextrán (0.2 ml. de buffer que contenía 4 mg. de carbón y 0.8 ml. de dextrán), se agitó en vortex 3-4 seg. Los tubos permanecieron en hielo 10 min. y se centrifugaron por 7 min. a 2,400 rpm en una centrifuga con unidad de refrigeración Beckman, modelo TJR4. El sobrenadante se decantó en viales y posteriormente se mezcló con 10 ml. de líquido de centelleo, la radioactividad se determinó con un espectrómetro de centelleo líquido, - - Packard TRI CARB 3255.

- 3.- Se evaluará la evolución clínica de la insuficiencia respiratoria cardiaca y la sintomatología propia del PCA hasta las 72 horas del estudio.
- 4.- Los pacientes serán integrados al grupo de control longitudinal de alto riesgo a los 6-12 y 24 meses.
- 5.- La evaluación estadística se realizará con el método de "T" de Student para porcentajes para muestras no pareadas.

R E S U L T A D O S

Se estudiaron 28 pacientes pretérminos de menos de 36 semanas de Gestación, que ingresaron a las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales de las siguientes instituciones: Hospital General del Centro Médico La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social y del Hospital "20 de Noviembre" del ISSSTE, durante los meses de junio a diciembre de 1984. Perteneciendo 15 al sexo masculino (53.57%) y 13 del sexo femenino (46.43%), con una relación de 1.1 a 1, la edad gestacional, con rango de 28 a 36 semanas, con una media de 33.10 ± 2.13 semanas. El peso osciló entre 700 a 2,370 kgs. con una media de 1,713.75 kgs. ± 454.57 . (Tabla I).

Los diagnósticos al ingreso fueron: Enfermedad de Membrana Hialina 18/28 (64.28%), Taquipnea transitoria del recién nacido 6/28 (21.42%), 4 pacientes con cada una de las siguientes enfermedades: Atelectasia Pulmonar Primaria, Neumonía, Poliglobulia e Hiperbilirrubinemia, haciendo el (14.29%) restante. (Tabla I).

A los 28 pacientes se les aplicó furosemida, como parte del manejo de la insuficiencia cardiaca, teniendo edad extrauterina, que osciló entre 1 a 15 días con una media de 4.5 días.

TABLA I

| CASO No. | EDAD GESTACIONAL/S | PESO/KGS. | SEXO | DIAGNOSTICO DE INGRESO |
|----------|--------------------|-----------|------|---------------------------|
| 1 | 33 | 1.675 | F | EMH* |
| 2 | 31 | 1.600 | M | EMH |
| 3 | 34 | 2.000 | M | EMH |
| 4 | 32 | 1.500 | F | EMH |
| 5 | 35 | 2.300 | M | TT RN** |
| 6 | 34 | 1.930 | M | EMH |
| 7 | 33 | 2.100 | F | EMH |
| 8 | 35 | 2.250 | M | EMH |
| 9 | 32 | 1.755 | M | EMH |
| 10 | 28 | 0.830 | M | EMH |
| 11 | 32 | 1.450 | F | EMH |
| 12 | 32 | 1.400 | F | EMH |
| 13 | 30 | 1.150 | F | EMH |
| 14 | 28 | 0.700 | M | EMH |
| 15 | 34 | 1.925 | F | EMH |
| 16 | 35 | 1.820 | F | EMH |
| 17 | 34 | 1.960 | M | EMH |
| 18 | 34 | 1.250 | M | TT RN |
| 19 | 30 | 1.000 | M | APP*** |
| 20 | 35 | 1.620 | M | Poliglobulia |
| 21 | 35 | 2.000 | F | EMH |
| 22 | 34 | 2.370 | M | TT RN |
| 23 | 33 | 1.320 | F | EMH |
| 24 | 33 | 1.750 | F | TT RN |
| 25 | 36 | 2.250 | M | TT RN |
| 26 | 35 | 1.700 | F | Hiperbilirru- binemia. |
| 27 | 35 | 2.350 | M | Neumonía. |
| 28 | 35 | 2.030 | F | TT RN |

$\bar{X} = 33.10$

$\bar{X} = 1713.75$

$\sigma_{n-1} = 2.13/\text{sem.}$ $\sigma_{n-1} = 454.57\text{g.}$

* E M H. Enfermedad de Membrana Hialina.

** TT RN.- Taquipnea Transitoria del Recién Nacido.

*** Atelectacia Pulmonar Primaria.

A todos los pacientes se les recolectó orina 12 hrs. antes y después de aplicar furosemida; a 17 pacientes se les aplicó 1 dosis, a 10, 2 dosis y a 1, 3 dosis; sólo a 13 pacientes se les realizó Radioinmunoanálisis en orina.

A 27 de los pacientes fue necesario manejarlos con ventilación asistida, 20 con intubación endotraqueal y 7 con cámara cefálica. (Tabla II).

De los 28 pacientes, 17 presentaron apertura del conducto arterioso (60.71%), basando el diagnóstico desde el punto de vista clínico y de gabinete (Tabla IV), corroborándose el diagnóstico en 3 pacientes desde el punto de vista quirúrgico, en quienes fue necesario el cierre del conducto arterioso ante la falla del tratamiento médico.

Con respecto a los criterios clínicos (Tabla IV), llama la atención que el signo más frecuente encontrado fue pulsos amplios en 17; hiperactividad precordial en 15 y soplo continuo en 12; este último signo se encontró en forma inconstante en los pacientes quienes tenían ventilación mecánica.

Por otra parte, es digno de mencionar, que todos los pacientes presentaron deterioro progresivo de su estado clínico y gasométrico, así como estancamiento

de los parámetros de ventilación, sobre todo en los pa
cientes a quienes se les aplicó 2 dosis de furosemide.

Radiológicamente 10 presentaron cardiomegalia, 5
edema pulmonar y 2 hiperflujo pulmonar; únicamente se
realizó ecocardiograma en 2 pacientes existiendo pérdi
da de la relación normal entre $A_0 - A_1$ (tabla IV).

En relación al tratamiento: a todos los pacientes
se les aplicó furosemida, en todos el aporte de líquid-
dos fue bajo, a 12 se les manejó con digital, a 7 con
indometacina y a 3 con cirugía.

De los 28 pacientes, 10 murieron, de los 7 pacien
tes que fueron manejados con indometacina, sólo 4 mu-
rieron y en los 3 que se les realizó cirugía, todos fa
llecieron en las primeras 24 horas postoperación.

Los 28 pacientes fueron divididos en 2 grupos: -
Grupo I pacientes con PCA y Grupo II, pacientes que no
presentaron PCA; el Grupo I formado por 17 pacientes -
(Tabla IIA) 10 femeninos, 7 masculinos, la media de la
edad gestacional fue de 32.82 ± 2.03 , la media de la -
vida extrauterina en el momento del estudio fue de - -
 4.94 ± 4.06 , la media en cuanto al peso fue $1,557.94 -$
 ± 388.94 .

El Grupo II formado por 11 pacientes (Tabla IIB),

8 masculinos y 3 femeninos, la media de la edad gestacional, fue de 33.54 ± 2.29 , la media de la vida extrauterina fue de 2.90 ± 1.51 , la media del peso fue de $1,954.54 \pm 462.93$.

La comparación estadística se realizó entre los grupos con "t" de Student para porcentajes, para muestras no pareadas; no demostró diferencia significativa cuando se compararon la edad gestacional, vida extrauterina, la presencia de PCA, y el número de dosis de furosemida. Con respecto a la edad gestacional la "t" fue de 0.83 con una p no significativa, para la vida extrauterina "t" de 1.53 con p no significativa; se comparó también el porcentaje de pacientes que presentaron PCA contra los que no presentaron PCA, posterior a la aplicación de furosemida, mostrando una "t" de 1.13 una p no significativa con IC en ambos grupos de $\pm 9\%$ (Tabla III).

También se trató de buscar relación entre el número de dosis de furosemida y presentación de PCA, existiendo una "t" de 1.47 con p no significativa (Tabla V).

Estadísticamente se encontró significancia en cuanto al peso con "t" de 2.35 $p \ll 0.02$ muy significativa, así mismo existe diferencia estadística la rela-

TABLA IIA

GRUPO I

| No. DE CASOS DE PCA | SEXO | EDAD GESTACIONAL/SEMANAS | PESO KG | *VEU/DIAS FUROSEMIDA | FUROSEMIDA DOSIS | VENTILACION MECANICA | |
|---------------------|------|--------------------------|---------|----------------------|------------------|----------------------|----|
| 1 | 1 | F | 33 | 1,675 | 6 | 3 | si |
| 2 | 4 | F | 32 | 1,500 | 11 | 1 | si |
| 3 | 6 | M | 34 | 1,930 | 2 | 1 | no |
| 4 | 9 | M | 32 | 1,755 | 2 | 2 | si |
| 5 | 11 | F | 32 | 1,450 | 3 | 1 | si |
| 6 | 12 | F | 32 | 1,400 | 3 | 1 | si |
| 7 | 13 | F | 30 | 1,150 | 2 | 1 | si |
| 8 | 14 | F | 28 | 700 | 2 | 1 | si |
| 9 | 15 | F | 34 | 1,925 | 2 | 1 | si |
| 10 | 16 | F | 35 | 1,820 | 8 | 2 | si |
| 11 | 17 | F | 34 | 1,960 | 5 | 2 | si |
| 12 | 18 | M | 34 | 1,250 | 11 | 2 | no |
| 13 | 19 | M | 30 | 1,000 | 15 | 2 | si |
| 14 | 20 | M | 35 | 1,620 | 1 | 2 | no |
| 15 | 21 | F | 35 | 2,000 | 2 | 2 | si |
| 16 | 23 | F | 33 | 1,320 | 3 | 1 | si |
| 17 | 28 | F | 35 | 2,030 | 6 | 2 | si |

TABLA IIB

GRUPO II

| No. DE CASOS DE PCA | SEXO | EDAD GESTACIONAL/SEMANAS | PESO KG | *VEU/DIAS FUROSEMIDA | FUROSEMIDA DOSIS | VENTILACION MECANICA | |
|---------------------|------|--------------------------|---------|----------------------|------------------|----------------------|----|
| 1 | 2 | M | 31 | 1,600 | 4 | 1 | si |
| 2 | 3 | M | 34 | 2,000 | 1 | 2 | si |
| 3 | 5 | M | 35 | 2,300 | 1 | 1 | no |
| 4 | 7 | F | 33 | 2,100 | 3 | 1 | si |
| 5 | 8 | M | 35 | 2,250 | 1 | 1 | no |
| 6 | 10 | M | 28 | 0,830 | 3 | 1 | no |
| 7 | 22 | M | 34 | 2,370 | 3 | 1 | no |
| 8 | 24 | F | 33 | 1,750 | 3 | 1 | no |
| 9 | 25 | M | 36 | 2,250 | 3 | 1 | no |
| 10 | 26 | F | 35 | 1,700 | 6 | 2 | no |
| 11 | 27 | M | 35 | 2,350 | 4 | 2 | si |

* VEU = Vida Extrauterina.

GRUPOS DE PACIENTES

| GRUPO I | | GRUPO II | | |
|--|------|---|-----|--|
| PACIENTES CON PCA 17 (60.71%) | | PACIENTES SIN PCA 11 (39.29%) | | GRUPO I Vs II n = 28 t = 1.13 p = NS IC = \pm 9% |
| SEXO | M F | SEXO | M F | |
| | 7 10 | | 8 3 | |
| EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS RANGO: 28-35 \bar{X} = 32.82 n-1 = 2.03 | | EDAD GESTACIONAL EN SEMANAS RANGO: 28-36 \bar{X} = 33.54 n-1 = 2.29 | | t = 0.83 p = N.S. |
| PESO EN KGS. RANGO = 700-2.03 \bar{X} = 1,557.94 n-1 = 388.94 | | PESO EN KG. RANGO = 830-2,370 \bar{X} = 1,954.54 n-1 = 402.93 | | t = 2.35 p = <0.02 |
| VIDA EXTRAUTERINA AL ESTUDIO EN DIAS RANGO = 1-15 \bar{X} = 4.94 n-1 = 4.06 | | VIDA EXTRAUTERINA AL ESTUDIO EN DIAS RANGO = 1-6 \bar{X} = 2.90 n-1 = 1.51 | | t = 1.53 p = N.S. |
| VENTILACION MECANICA SI: 14 = 82.35% NO: 3 = 17.64% t = 2.64 p = < 0.01 | | VENTILACION MECANICA SI: 4=36.36% NO: 7=63.63% t = 1.76 p = N.S. | | |
| FUROSEMIDE n = 17 t = 1.47 p = N.S. | | | | |

ción entre PCA y ventilación mecánica el grupo I 8/17 - (82.35%) tenían ventilación mecánica, 3/17 (17.64%) sólo cámara cefálica; mostró una "t" de 2.64 con $p < 0.01$ muy significativa. En el grupo II 4/11 (36.36%) tenían ventilación mecánica y 7/11 (63.63%) cámara cefálica - mostró una "t" de 1.76 con p no significativa (Tabla - III).

Existe diferencia estadística entre la presencia de PCA en pacientes con pesos mayor o menor de 1,500 - Kgs. con peso mayor de 1,500 Kgs., 10 pacientes de 20 - presentaron PCA (50%); con peso menor de 1,500 Kgs., 7 de 8 presentaron PCA (87.5%) mostrando una "t" de 3.77 con $p < 0.01$ muy significativa (Tabla VI).

En cuanto a la relación peso y número de dosis de furosemida en la presentación de PCA: sólo existió significancia estadística en los pacientes con una dosis de furosemida y peso menor de 1,500 Kgs. en comparación a los que tenían más de 1,500 Kgs., con "t" de - 10.60 y $p < 0.01$ significativa, no existió significancia estadística en aquellos que recibieron 2 ó 3 dosis de furosemida (Tabla VII).

Con respecto a la titulación de prostaglandinas - E2 en pacientes sanos, los resultados fueron negativos debido probablemente a degradación de las prostaglandi

TABLA IV

| CRITERIOS PARA DIAGNOSTICO DE PCA | |
|--|----|
| DATOS CLINICOS Oportunos : | |
| PULSO AMPLO _____ | 17 |
| RIPIRATIVIDAD PERICORDIAL _____ | 18 |
| SOPLO CONTINUO _____ | 18 |
| INSUFICIENCIA CARDIACA CONGESTIVA _____ | 18 |
| DATOS RADIOLOGICOS | |
| CARDIOMEGALIA _____ | 10 |
| EDEMA PULMONAR _____ | 8 |
| INFILTRADO PULMONAR _____ | 8 |
| ECOCARDIOGRAMA | |
| SOLO SE REALIZO EN 8 PACIENTES | |
| LA RELACION A ₂ -A ₁ FUE DE 1.57 y 1.70 | |

TABLA V

| RELACION PCA CON DOSIS DE FUROSEMIDA | | | |
|--------------------------------------|---------------------|-----|-------------------|
| N° DE CASOS | DOSIS DE FUROSEMIDA | PCA | |
| A 17 | 1 | 0 | } 2x1.47 p=0.8 |
| B 10 | 2 | 0 | |
| 1 | 2 | 1 | |
| 28 | | 17 | TOTALES |

TABLA VI PRESENCIA DE PCA, PESO Y FUROSEMIDE

| GRUPO A | | | GRUPO B | | |
|----------------|------------------|-----------------|---------------|------------------|-----------------------------------|
| > 1.500 Kg. | Furosemida Dosis | PCA | < 1.500 Kg. | Furosemida Dosis | PCA |
| 1.- 1,675 Kg. | 3 | si | 1.- 0,830 Kg. | 1 | no |
| 2.- 1,600 Kg. | 1 | no | 2.- 1,450 Kg. | 1 | si |
| 3.- 2,000 Kg. | 1 | no | 3.- 1,400 Kg. | 1 | si |
| 4.- 1,500 Kg. | 1 | si | 4.- 1,150 Kg. | 1 | si |
| 5.- 2,300 Kg. | 1 | no | 5.- 0,700 Kg. | 1 | si |
| 6.- 1,930 Kg. | 1 | si | 6.- 1,250 Kg. | 2 | si |
| 7.- 2,100 Kg. | 1 | no | 7.- 1,000 Kg. | 2 | si |
| 8.- 2,250 Kg. | 1 | no | 8.- 1,320 Kg. | 1 | si |
| 9.- 1,755 Kg. | 2 | si | | | |
| 10.- 1,925 Kg. | 1 | si | TOTAL 8 | | PCA: 7(87.5%) No PCA: 1(12.5%) |
| 11.- 1,820 Kg. | 2 | si | | | |
| 12.- 1,960 Kg. | 2 | si | | | |
| 13.- 1,620 Kg. | 2 | si | | | |
| 14.- 2,000 Kg. | 2 | si | | | |
| 15.- 2,370 Kg. | 1 | no | | | |
| 16.- 1,750 Kg. | 1 | no | | | |
| 17.- 2,250 Kg. | 1 | no | | | Grupo A vs B |
| 18.- 1,700 Kg. | 2 | no | | | n = 28 |
| 19.- 2,350 Kg. | 2 | no | | | t = 3.77 |
| 20.- 2,030 Kg. | 2 | si | | | p = < 0.01 |
| TOTAL 20 | | | | | |
| | | PCA: 10(50%) | | | |
| | | No PCA: 10(50%) | | | |

Tabla VI

| RELACION DE FURSEMIDA/N ^o DOSES | | |
|--|-------------------|----------------------|
| CON LOS PEA | | |
| + 1.500 g | - 1.500 g | |
| UNA DOSE 3 (100%) | UNA DOSE 3 (100%) | 1-10.00 Pa(10.00) |
| UNA DOSE 0 | UNA DOSE 0 | |
| TRES DOSES 1 | TRES DOSES 1 | |

nas ante variaciones del ph urinario.

De los 28 pacientes a quienes se les administró furosemida, solamente a 13 de ellos se realizó radiocinuncensayo en orina para titulación de PGE₂, existiendo resultados positivos sólo en 3 muestras, correspondiendo a los siguientes pacientes:

Muestra 1.- Al caso No. 20, quien presentó datos clínicos de PCA, aplicándosele 2 dosis de furosemida, no recibió ventilación mecánica, tuvo un peso de 1,620 Kgs. el resultado de prostaglandinas E₂ fue entre 500-1000 pg/ml.

Muestra 2.- Al caso No. 28, también presentó PCA, recibió ventilación mecánica, se le aplicó 2 dosis de furosemida y tuvo un peso de 2,030 Kgs., prostaglandinas E₂, en orina entre 500-1000 pg/ml.

Muestra 3.- Al caso No. 26, no presentó PCA, se le administró dos dosis de furosemida, no teniendo ventilación mecánica, prostaglandina E₂, en orina, entre 500-1000 pg/ml.

Los resultados de prostaglandinas deben extrapolarse en cada caso al volumen urinario por hora.

DISCUSION

En el recién nacido pretérmino, la persistencia - del conducto arterioso con manifestaciones clínicas de descompensación es una patología en la que están impli- cados diferentes factores. Tales como: a) edad gesta- cional, b) peso al nacer, c) hipoxia, d) anemia, e) - síndrome de dificultad respiratoria, etc.

El objetivo de este trabajo prospectivo, fue el - de analizar la relación existente entre la apertura - del conducto arterioso, con la administración de furo- semida, y los niveles de expresión de prostaglandinas E2.

Se formaron 2 grupos inicialmente, Grupo I pacien- tes que presentaron PCA 17/28 (60.71%) y el Grupo II - que no la presentaron 11/28 (39.29%), todos recibieron furosemda, comparándose edad gestacional, peso, venti- lación mecánica y edad extrauterina al estudio.

En primer lugar, de acuerdo a los resultados, no es posible establecer una diferencia estadística signi- ficativa entre el grupo total en cuanto a la presencia de PCA o no, en relación a la furosemda (Tabla III).

Tampoco existió diferencia significativa entre -

los pacientes que presentaron evidencia de PCA con 1 - 6 más dosis de furosemida (Tabla VI).

En cuanto a la edad gestacional, edad extrauterina no presentó diferencia estadística entre ambos Grupos.

Estadísticamente se estableció diferencia significativa entre ambos grupos cuando se comparó el peso; - el Grupo I, presentó una media de 1,557,94 Kgs. \pm 388.94 y el Grupo II, una media de 1,954.54 \pm 462.93 con una "t" = 2.35 y una p \leq 0.02 muy significativa, dicho resultado confirma la mayor incidencia de esta patología en pacientes con bajo peso (Tabla III).

Otro factor importante en la prevalencia de PCA - es la ventilación mecánica, pues su asociación encontrada en nuestro estudio fue significativa en quienes presentaron PCA; teniendo una "t" = 2.64 con p \leq 0.01 muy significativa (Tabla III).

También se compararon 2 Grupos, tomando en cuenta el peso, Grupo A: pacientes con peso \geq 1,500 Kg. formado por 20 pacientes, y el Grupo B: con peso \leq 1,500 Kg. formado por 8 pacientes, existiendo diferencia estadística con respecto al Grupo A, y presencia de PCA con -

una "t" = 3.77 con $p < 0.01$ muy significativa (Tabla - VI). Existió además en este grupo, comparación estadística significativa en cuanto al número de dosis aplicadas (Tabla VII) y manifestación de PCA.

Con la gran variedad de factores que pueden influir en un momento dado sobre la respuesta del neonato de pretérmino de riesgo alto a la aplicación de furosemida, resulta difícil el poder juzgar clínicamente y por laboratorio la verdadera contribución de este fármaco a la persistencia del conducto arterial, considerando que otros factores puedan hacerlo.

Con respecto al incremento de prostaglandinas E2, por la aplicación de furosemida, sólo se logró observar en 3 pacientes, los casos 20, 26, 28, dos de ellos presentaron PCA; siendo del Grupo en quienes se les aplicó 2 dosis de furosemida y su peso fue mayor de 1,500 kgs; quedando abierta la posibilidad de que: la furosemida incrementa la PGE2 a nivel renal, y que periféricamente los títulos de las PGE2 varíen sin afectar la permeabilidad del conducto arterioso; y que la prostaciclina juegue un papel más importante que la PGE2.

No obstante es de hacer notar que la incidencia global de PCA en nuestro trabajo 60.71% es muy alta en

comparación a la reportada en la literatura.

Concientes de esta problemática, hemos de dejar claramente expuesto el valor y sentido de los resultados del presente estudio prospectivo, con resultados preliminares; que no pretenden otra cosa que el dar una orientación en el sentido de las diferentes respuestas que con la furosemida puedan presentar los pacientes en quienes se les aplica por diferentes razones.

Sugerimos ampliar la muestra para sacar conclusiones más firmes con respecto a si la furosemida provoca persistencia del conducto y que ésta es secundaria a la acción de prostaglandinas E2. Así mismo, debe buscarse un método más sencillo para medir los títulos de estas prostaglandinas a nivel urinario, y hacer una buena correlación entre éstas y la furosemida.

CONCLUSIONES

1.- Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en el grupo de pacientes con peso menor de 1,500 Kg. en cuando a la presencia de PCA y la aplicación de una dosis de furosemida.

2.- Existe correlación entre la presencia del síndrome de dificultad respiratoria, propiamente de membrana hialina y la manifestación de PCA.

3.- La ventilación mecánica constituye un factor importante en el incremento de la prevalencia del PCA, encontrándose una diferencia significativa en el grupo de pacientes con PCA y el grupo que no la presentó.

4.- Se encontró una correlación directa entre la presencia de PCA y bajo peso, teniendo significancia estadística; no así la edad gestacional y vida extrauterina al utilizar furosemida.

5.- En el grupo de pacientes estudiados con PCA, no se encontró una relación directa entre la presencia de PCA y aplicación de furosemida, independientemente del número de dosis.

6.- Por el momento no podemos concluir si las prostaglandinas renales son incrementadas por la furosemida, ni que sean responsables de la permeabilidad del conducto arterioso al utilizar la furosemida.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Green T.P. Thompson T. R. Johnson D. Lock J.E.: -
Furosemide use in premature infants and appearance
of patent ductus arteriosus. Am. J. Dis. Child - -
1981; 135: 239-243.
- 2.- Clyman R.I. Heymann M.A.: Farmacología para el con-
ducto arterioso. Clin. Pediatr. N.A. 1981; 1: 75-91.
- 3.- Cocceani F. Bishai I. White E. Bodach E. Olley P.M.:
Action of prostaglandins, endoperoxides, and throm-
boxanes on the lamb duc-us arteriosus. Am. J. Phy-
siol. 1978; 2334:H117-122.
- 4.- Merrit T.A. Harris J.P. Roghmannk. Wood B. Campang
lla V. Alexson CH. Manning J. Shapiro D.L.: Early
closure of the patent ductus arteriosus in very -
low-birth-weight infants: A. Controlled Trial. J.
Pediatr. 1981; 99: 281-286.
- 5.- Heyman M.A. Rudolph A.M. Silverman N.R.: Closure -
of the ductus arteriosus in premature infants by -
inhibition of prostaglandin synthesis N. Engl. J.
Med. 1976; 295: 530-533.
- 6.- Green T.P. Thompson T.R. Johnson D.E. Lock J.E.:
Furosemide promotes patent ductus arteriosus in -
premature infants whit the respiratory distress -
syndrome. N. Engl. J. Med. 1983; 308: 743-748.
- 7.- Hyman A.L. Mathe A.A. Lippton H.L. Kadowitz P.J.:
Prostaglandinas y pulmón. Clin Med NA. 1981; - -
4: 791-809.
- 8.- Nasjletti A. Malik K.U.: Interrelación entre pro-
staglandinas y sustancias vasoactivas, Clin. Med.
N.A. 1981; 4: 885-893.
- 9.- Siegel S.R.: Interacción Hormonal y renal de la re-
gulación de líquidos corporales en el neonato. - -
Clin. Perinatol. 1982; 3: 533-555.
- 10.- Beck L.H.: Estados de edema y utilización de diur-
ticos. Clin. Med. N.A. 1981; 2: 289-295.
- 11.- Bailie M.D. Linshaw M.A. Stygles V.G.: Farmacolo-
gía diurética en lactantes y niños. Clin. Pediatr.
N.A. 1981; 1: 215-227.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

- 12.- Yeh T.F. Wilks A. Singh J. Betherur M. Lillian L. Pildes R.S.: Furosemide prevents the renal side-effects of indomethacin therapy in premature infants with patent ductus arteriosus. *J. Pediatr.* 1982; 101: 433-437.
- 13.- Horton R. Zipser R. Fichman M.: Prostaglandinas, función renal y regulación vascular. *Clin. Med.* - N.A. 1981; 4: 895-917.
- 14.- Sulyok E. Varga F. Nemeth M. tenyi I. Csaba I.F. Ertl T. Gyory E.: Furosemide-induced alterations in the electrolyte status, the function of renin-angiotensin-aldosterone system and the urinary excretion of prostaglandins in newborn infants. *Pediatr. Res.* 1980; 14: 765-768.
- 15.- Friedman Z. Demers L.M. Marks K.R. Uhrmann S. Maisels MLJ.: Urinary excretion of prostaglandin E. Following the administration of furosemide and indomethacin to sick low-birth-weight infants. *J. Pediatr.* 1978; 93: 512-515.
- 16.- Hamberg M. Samuelsson B.: On the metabolism of prostaglandins E1 and E2 in man. *J. Biol. Chem.* 1971; 246: 6713-6721.
- 17.- Frolich J.C. Wilson T.W. Sweetman B.J. Smigel M. Nies A.S. Carr K. Watson J.T. Oates J.A.: Urinary prostaglandins: identification and origin. *J. Clin. Invest.* 1975; 55: 763-770.
- 18.- Tan S.Y. Mulrow P.J.: Inhibition of the renin-aldosterone response to furosemide by indomethacin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1977; 45: 174-176.