



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL ANGELES LOMAS  
SERVICIO DE NEONATOLOGIA**



**TITULO**  
**EXPERIENCIA CON EL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO DE  
LA PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN NEONATOS  
NACIDOS EN EL HOSPITAL ANGELES  
LOMAS, HUIXQUILUCAN ESTADO  
DE MEXICO (REVISION DE ENERO DEL 2005 A  
JUNIO DEL 2010)**

**T E S I S**  
**PARA OBTENER EL TITULO DE:**  
**ESPECIALISTA EN *NEONATOLOGIA***

**P R E S E N T A:**  
**DRA. JUDITH SÁNCHEZ RODRÍGUEZ**

**DIRECTOR DE TESIS:**  
**DRA. ALICIA GUADALUPE ESCUTIA ESTRADA**

AGOSTO 2010

HUIXQUILUCAN, ESTADO DE MEXICO



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.

Registro de protocolo:  
HAL 131/2010

---

**Dr. Manuel García Velasco**  
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACION MÉDICA.

---

Dr. Jorge Arturo Cardona Pérez  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE  
LA SUB-ESPECIALIZACION EN NEONATOLOGIA.

---

Dra. Alicia Guadalupe Escutia Estrada  
ASESOR DE TESIS

**INDICE**

|     |                            |    |
|-----|----------------------------|----|
| 1.  | DEDICATORIA                | 4  |
| 2.  | AGRADECIMIENTO             | 5  |
| 3.  | ANTECEDENTES               | 6  |
| 4.  | JUSTIFICACION              | 24 |
| 5.  | PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 24 |
| 6.  | OBJETIVO                   | 25 |
| 7.  | HIPOTESIS                  | 26 |
| 8.  | DISEÑO METODOLÓGICO        | 27 |
| 9.  | MATERIAL Y METODOS         | 28 |
| 10. | CRITERIOS DE SELECCION     | 29 |
| 11. | RESULTADOS                 | 40 |
| 12. | DISCUSION                  | 57 |
| 13. | BIBLIOGRAFÍA               | 69 |

## DEDICATORIA

*A mis padres*

Guadalupe Rodríguez Cervantes

Antonio Sánchez Vázquez

Quienes me han apoyado en cada paso

*Ximena*

Hija mía, a ti que me has enseñado la pureza del amor y llenas mi alma

*Darinel*

A un gran ser humano, al cual admiro y amo cada día más

*Mis hermanos*

Lucy, Rocío, Arturo, Edith y Dani

Gracias a ellos tengo la virtud de la poder compartir mis alegrías y fracasos

Bárbara y Valentina

A mis hermosísimas sobrinas, adoradas

Mi familia

Noe, Manuel, Tania y mi tía Ángeles

Por su cariño

## **AGREDECIMIENTOS**

Dr. Jorge Arturo Cardona Pérez por su tiempo, experiencia y sabiduría.

Dra. Rosa Laura Mas Muñoz por su paciencia.

Dr. Alicia Escutia por su apoyo y comprensión.

A las doctoras Alicia, Cordero, Blanca, Yolanda, Sandra y Estela quienes día a día estuvieron al pendiente de nosotros.

## ANTECEDENTES

El conducto arterioso es una conexión vascular entre la arteria pulmonar principal y la aorta. Durante la vida fetal, el conducto desvía sangre fuera del lecho pulmonar; después del nacimiento, sufre contracción activa y finalmente se ocluye. Se denomina conducto arterioso persistente (o permeable) cuando el conducto arterioso no se cierra completamente después de 72 horas posteriores al nacimiento y conducto arterioso persistentemente prolongado es el que se mantiene abierto por más de 14 a 21 días (1, 3, 16)

La persistencia del conducto arterioso (PCA) ocurre comúnmente en prematuros, en especial en los que cursan con síndrome de dificultad respiratoria. En los EE UU entre 1995 y 1996, la PCA ocurrió en el 30% de los prematuros de muy bajo peso al nacer (<1500g) (3, 16, 18, 36).

En México la frecuencia de la PCA es de un caso por cada 1,500 nacimientos y representa el 5- 10% de todas las cardiopatías congénitas (3).

## CIRCULACION DUCTAL FETAL Y TRANSICIONAL.

En el feto, el ventrículo derecho aloja aproximadamente el 60% del gasto cardiaco total (3, 5). Debido a que las arterias pulmonares están constreñidas, da como resultado una alta resistencia vascular del lecho vascular. En contraste,

la placenta crea un lecho vascular de muy baja resistencia para la sangre proveniente de la aorta, por lo que la resistencia vascular sistémica es baja. Como resultado de todo esto, la mayoría de la sangre que sale del ventrículo derecho pasa de derecha a izquierda a través del conducto arterioso hacia la aorta descendente. Debido al gran volumen de sangre que fluye a través de él, el conducto arterioso llega a alcanzar un diámetro similar al de la aorta descendente (16, 29).

Con el inicio de la respiración después del nacimiento, los pulmones se expanden y aumenta la oxigenación sistémica; ambos de estos factores resultan en vasodilatación y caída de la resistencia vascular pulmonar. Al mismo tiempo, el corte del cordón umbilical elimina a la placenta de la circulación, y la resistencia sistémica se eleva. Todos estos hechos llevan a una súbita reversión del flujo sanguíneo en el conducto arterioso previamente de derecha a izquierda a ser ahora de izquierda a derecha (3,29).

## PERMEABILIDAD DEL CONDUCTO ARTERIOSO

La permeabilidad del conducto arterioso fetal es mantenida fundamentalmente por el bajo contenido arterial fetal de oxígeno (22, 33). También influyen otros vasodilatadores como las prostaglandinas y el óxido nítrico producidas por la placenta, el pulmón y la pared arterial (3). La concentración de la prostaglandina E2 (PGE2) es un determinante importante de la permeabilidad ductal en el feto y en el recién nacido, como se ha demostrado en ovejas en las que las concentraciones de PGE2 fueron mas altas en el feto que en la madre. En ovejas recién nacidas sin dificultad respiratoria, las concentraciones cayeron a



los niveles maternos en unas pocas horas (4, 7) por el contrario, en ovejas con dificultad respiratoria la concentración de PGE2 fueron mayores que los niveles fetales y la extensión de la permeabilidad del conducto se correlacionó con los valores de la PGE2.

El papel de las prostaglandinas provee la base racional para la administración de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, tales como la indometacina, en el tratamiento de la PCA. Se sabe también que el cortisol, cambia la sensibilidad del conducto al efecto de la PGE2. La hidrocortisona dada a ovejas prematuras facilita la constricción del conducto; el mecanismo propuesto es que la hidrocortisona disminuye la sensibilidad del conducto a la acción dilatadora de la PGE2 (5). Este mecanismo puede explicar el por que de la reducida incidencia de PCA en neonatos de muy bajo peso cuyas madres recibieron un curso completo de corticoesteroides prenatales (2, 3,9).

El óxido nítrico parece mediar la dilatación ductal en el neonato cuando la tensión arterial de oxígeno es relativamente alta, pero no en el feto donde la oxigenación es más baja (3, 17 36, 31)

## CONSTRCCION DEL CONDUCTO ARTERIOSO

El conducto arterioso es un vaso musculoelástico de 5 a 10mm de diámetro, situado entre la arteria pulmonar y la aorta descendente. Representa la

porción distal del sexto arco aórtico izquierdo. Durante la vida fetal tiene el mismo tamaño que la arteria pulmonar y la aorta y envía cerca de 85% del flujo sanguíneo del ventrículo derecho a la aorta descendente y sólo el 15% restante pasa directamente al pulmón. Habitualmente se cierra a las pocas horas del nacimiento (cierre funcional) y la obliteración completa se logra a las tres semanas (cierre anatómico). (3, 5, 25) El cierre se realiza en tres fases: la primera es funcional en la cual hay constricción muscular y obstrucción del flujo sanguíneo y la segunda es estructural que resulta de la isquemia y la necrosis de la íntima y por último la remodelación (el proceso consiste en necrosis de la íntima, seguida de la formación de tejido fibroso y del ligamento que produce el cierre permanente del conducto) (3, 16, 31).

La constricción del conducto es un proceso activo en el que se altera el equilibrio entre la dilatación y la constricción a favor de esta última. El aumento de la tensión de oxígeno sistémico secundario al inicio de la respiración provoca constricción activa del conducto, si bien los mecanismos de esta respuesta no se conocen. Además, las concentraciones de PGE<sub>2</sub>, un vasodilatador, están reducidas después del nacimiento tanto por reducida producción después de la remoción de la placenta y por un incremento en su eliminación (4). Esta predominancia de los agentes constrictores lleva al cierre del conducto, que progresa del extremo pulmonar hacia el extremo aórtico.

La edad gestacional tiene un gran impacto en la velocidad del cierre del conducto.

En los neonatos de término, la constricción del conducto generalmente resulta en el cierre hemodinámicamente funcional en las primeras 24 horas después del nacimiento en el 50%, a las 48 horas en el 90% y a las 72 horas virtualmente en todos (11). El cierre anatómico completo ocurre en el transcurso de varios meses.

En los prematuros, por el contrario, el cierre del conducto se retarda y puede reabrirse después, especialmente en los menores de 30 semanas de gestación y en quienes cursan con enfermedad respiratoria. El conducto arterioso se cierra al cuarto día en casi todos los prematuros sanos mayores de 30 semanas de gestación (16). En cambio en todos los menores de 30 semanas, el conducto arterioso persistente al cuarto día en aproximadamente el 65% (17). En el estudio de Koch J y cols (18) en neonatos menores de 1000 gramos, el conducto permaneció a los 4 días, en el 64%. El cierre del conducto fue menos probable con enfermedad de membranas hialinas o en quienes no recibieron corticoesteroides prenatales.

#### EFFECTOS FISIOLÓGICOS E IMPLICACIONES CLÍNICAS.

La desviación del flujo sanguíneo a través del conducto arterioso persistente en prematuros es esencialmente de izquierda a derecha, lo que resulta en un flujo excesivo a través de la circulación pulmonar e hipoperfusión de la circulación sistémica. Las consecuencias fisiológicas dependen del tamaño del cortocircuito y de la respuesta del corazón y los pulmones al mismo (3,16, 21, 36).

En los pulmones, el flujo excesivo resulta en filtración de fluido pulmonar desde la vasculatura al intersticio y el subsecuente deterioro de la función pulmonar.

La PCA clínicamente significativa en los prematuros disminuye la función pulmonar y esta asociado con un mayor riesgo de edema pulmonar, hemorragia pulmonar y displasia broncopulmonar (8, 13).

Los efectos sistémicos, se deben a la reducción en el flujo sanguíneo postductal que pueden llevar a disfunción orgánica multisistémica; en el tracto gastrointestinal (enterocolitis necrosante), riñones, hígado, bazo, cerebro (hemorragia intraventricular) (13,14).

## MANIFESTACIONES CLINICAS

Los prematuros con PCA hemodinámicamente significativo típicamente desarrollan sintomatología durante los primeros 2 a 3 días después del nacimiento. Los signos pueden presentarse mas tempranamente en los tratados con surfactante debido a la reducción en la resistencia vascular pulmonar asociada a la mejoría en la función pulmonar dando como resultado un incremento en el cortocircuito de izquierda a derecha (3, 16, 36)

Los signos incluyen: soplo sistólico, precordio hiperdinámico, pulsos saltones, ensanchamiento de la presión de pulso (mayor a 25mmhg) (3, 29, 36). El soplo frecuentemente es continuó y se oye en todo el precordio, pero se escucha mejor en la región infraclavicular izquierda y en el borde esternal izquierdo superior. Ocasionalmente la PCA es clínicamente “silente”, especialmente en los primeros tres días después del nacimiento (3, 16, 21). En estos casos, los primeros datos asociados con el desarrollo de una PCA significativa son el

deterioro del estado respiratorio a pesar del tratamiento con surfactante, la inestabilidad circulatoria o el crecimiento del corazón en la radiografía de tórax, taquipnea, apnea, aumento en la retención del CO<sub>2</sub> o incremento en los requerimientos de la ventilación mecánica. El diagnóstico se confirma por medio de ecocardiografía.

Las complicaciones mas frecuentes en el prematuro con una PCA significativa son el edema pulmonar, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante, insuficiencia cardiaca congestiva y hemorragia intraventricular (3, 16, 29)

## DIAGNOSTICO

La ecocardiografía es el método mas seguro para detectar la PCA. La combinación de imágenes ecocardiográficas bi-dimensionales y el mapeo del flujo a color con el Doppler son de alta sensibilidad y especificidad para la identificación de la PCA (3, 30)

Debido a que las intervenciones para el cierre de la PCA puede tener efectos adversos importantes, la decisión de intervenir debe basarse en el diagnostico de una PCA hemodinámicamente significativa, la cual de no tratarse llevaría a sobre circulación pulmonar con riesgo de desarrollar edema pulmonar y displasia broncopulmonar e hipoperfusión sistémica (8).

Actualmente, el tamaño del conducto arterioso persistente medido por ecocardiografía es lo mas usado para determinar si una PCA es o no hemodinámicamente significativa. Un diámetro transductal que excede de 1.5mm es la definición mas comúnmente usada de PCA significativa debido a que este parece ser el umbral para la hipoperfusión de los órganos dístales

(16,30). En una serie de neonatos ventilados mecánicamente, menores de 30 semanas de edad gestacional, con un diámetro ductal de 1.5mm o mayor a las 7 a 31 horas de vida predijo una PCA significativa con una sensibilidad de 83% y especificidad de 90%(16). Posteriormente, en neonatos prematuros, la persistencia del flujo sanguíneo luminal en el conducto fue altamente predictiva de reapertura sintomática (3, 21,29).

El uso del diámetro transductal como la medida única de una PCA significativa ha sido cada vez mas cuestionada, ya que en ensayos recientes utilizados este umbral no resultó en reducción de la morbilidad neonatal asociada con la PCA (16, 30). Como alternativa, se propone un sistema para detectar una PCA clínicamente significativa usando tanto los hallazgos clínicos (índice de oxigenación, grado de soporte respiratorio, radiografía de tórax y función de los órganos dístales) y las mediciones ecocardiograficas para clasificar la severidad de la PCA (16, 30, 31). Este sistema está usándose actualmente en Ontario, Canadá. Para determinar la necesidad de intervención en los prematuros con PCA.

## TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico de la PCA referido en la literatura mundial va desde el manejo profiláctico de los neonatos de muy bajo peso al nacer, tratamiento inmediatamente después de establecido el diagnóstico hasta solamente tratar cuando la PCA es sintomática. Además, todavía no está claro si conviene hacer el cierre quirúrgico del conducto después de que ha fallado el tratamiento farmacológico o si es preferible la ligadura quirúrgica primaria (34, 35)

El tratamiento del prematuro con persistencia del conducto depende de la repercusión hemodinámica y de las complicaciones propias de la prematurez y debe ser evaluado de forma individualizada. Habitualmente en el recién nacido mayor a 32 semanas y cuya dificultad respiratoria no amerite el uso de la ventilación mecánica los cortocircuitos no son significativos, por lo que con el manejo conservador el conducto cerrara espontáneamente (3, 31, 34).

El prematuro con peso menor a 1500g con síndrome de dificultad respiratoria por deficiencia del factor surfactante es el que con mayor frecuencia requiere un diagnostico temprano y oportuno (3,16).

El tratamiento de la PCA hemodinámicamente significativa comprende las medidas generales de soporte y el cierre farmacológico y/o quirúrgico (16).

Medidas generales de soporte:

- Ambiente térmico neutro y adecuada oxigenación, para minimizar las demandas del gasto ventricular izquierdo.
- Presión positiva al final de espiración, para mejorar el intercambio de gases en neonatos con compromiso respiratorio. Se ha demostrado en animales de experimentación que disminuye el flujo ductal de izquierda a derecha e incrementa el flujo sanguíneo sistémico.
- Mantener hematocrito entre 35 a 40%. Puede incrementar la resistencia vascular pulmonar y reducir el flujo de izquierda a derecha.

- Manejo restringido de líquidos y diuréticos para reducir el volumen intravascular, disminuir el volumen diastólico final del ventrículo izquierdo y disminuir la presión venosa pulmonar.
- Digoxina solo en caso de falla del ventrículo izquierdo (3)

Líquidos: iniciar líquidos de 60-80ml/kg/día y realizar una evaluación individual y del volumen urinario, peso y sodio plasmático, así como una estimación de las pérdidas insensibles cada 8, 12 y 24 horas (tomando en cuenta el grado de inmadurez y las patologías asociadas). El objetivo es lograr un estado hídrico negativo con descenso del peso de 2-3% por día (12-15% en los primeros 5-7 días), evitar infusiones rápidas de líquidos (3).

No hay estudios que avalen la alimentación enteral o la suspensión de la misma en pacientes con PCA y/ o con tratamiento farmacológico, sin embargo se sabe que la indometacina produce disminución del flujo mesentérico, lo cual puede condicionar complicaciones gastrointestinales en particular la enterocolitis necrosante (3, 16, 21, 22).

Actualmente se cuenta con dos medicamentos para el cierre de la PCA indometacina e ibuprofeno.

### Indometacina

Su mecanismo de acción es por inhibición de la síntesis de prostaglandinas. El 98 por ciento de la indometacina se une a proteínas, se metaboliza en el hígado a compuestos inactivos y se excreta por orina y heces.



Es el medicamento de primera elección para el cierre del conducto arterioso persistente, a pesar del uso incrementado del ibuprofeno. En un estudio controlado, aleatorizado con 421 prematuros con una PCA hemodinámicamente significativo, el cierre del conducto fue mayor con indometacina que con placebo (79 por ciento versus 35 por ciento). Lo que es controvertido aún es el momento mas adecuado, la dosis y la duración del tratamiento (15, 20, 31)

El momento del inicio del tratamiento con indometacina afecta el riesgo de desarrollar insuficiencia cardiaca y la morbilidad asociada. En un meta-análisis, la administración temprana de la indometacina, o sea cuando aparecen los síntomas por primera vez, comparado a la administración tardía, cuando ya se han desarrollado signos de insuficiencia cardíaca, se asocio a duración mas corta de ventilación mecánica y menos displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante y necesidad de ligadura quirúrgica ((26, 27).

La indometacina profiláctica no parece ser mas efectiva para mejorar la mortalidad, la evolución pulmonar ni para reducir el riesgo de enterocolitis necrosante en relación con el tratamiento temprano de una PCA sintomática (20, 28) Por otra parte, el tratamiento profiláctico, puede incrementar el riesgo de displasia broncopulmonar. Por esta razón la indometacina profiláctica tiende a abandonarse (10).

#### Dosis de indometacina intravenosa

| Dosis (mg/kg  | Menos 48hrs de vida | Mas de 48hrs de vida | Mas de 7 días de vida |
|---------------|---------------------|----------------------|-----------------------|
| Primera dosis | 0.2                 | 0.2                  | 0.2                   |
| Segunda dosis | 0.1                 | 0.2                  | 0.25                  |
| Tercera dosis | 0.1                 | 0.2                  | 0.25                  |

Se recomienda tres dosis, con intervalos de 12- 24horas. La administración de la indometacina no debe hacerse en infusión rápida si no en un período de 30 a 60 minutos. Previo a iniciar el tratamiento farmacológico debe hacerse una biometría hemática completa, electrolitos séricos, urea, creatinina, examen general de orina y concentraciones séricos de bilirrubinas y ultrasonido transfontanelar (3, 20, 28, 35). Después de su administración debe vigilarse la diuresis y los niveles séricos de creatinina.

La indometacina está contraindicada en caso de insuficiencia renal (urea mayor a 25mg/dl, creatinina mayor a 1.8mg/dl), cifras de bilirrubina indirecta mayores a 10mg/dl, cuenta de plaquetas menor a 50,000mm<sup>3</sup>, en presencia de sangrado intestinal y enterocolitis necrosante. (3, 14, 34)

Cuando la PCA comienza a ser sintomática o es aun clínicamente asintomática, dirigida al tratamiento presintomático, se sugiere realizar un ecocardiograma en las primeras 6 horas de vida a todo recién nacido con menos de 28 semanas o bien de 28 a 30 semanas con factores de riesgo (ausencia de corticoides prenatales, síndrome de dificultad respiratoria y asfixia perinatal), e iniciar tratamiento si el diámetro es mayor a 1.5mm o si existe flujo de izquierda a derecha (3, 31).

La respuesta habitual es el cierre del conducto arterioso con la primera dosis en el 70% de los casos; con las siguientes dosis en 20- 25% de los casos y no hay respuesta en un 5- 10% de los casos (3,16)

Cuando el manejo es con indometacina se recomienda suspender la alimentación enteral y/o la estimulación trófica por la disminución en el flujo mesentérico secundario al uso de este medicamento, por lo menos durante 48-72 horas hasta la resolución del problema. Si ya estaba siendo alimentado debe suspenderse la alimentación al menos desde las 4 horas previas al inicio del tratamiento. Una vez concluido el tratamiento se puede reiniciar la alimentación de 24- 48 horas de terminado el tratamiento vigilando su tolerancia. El aumento debe ser gradual y no mayor a 20ml/kg/día (3, 7, 11).

### Ibuprofeno

El ibuprofeno, otro inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, también ha demostrado su efectividad en el cierre del conducto arterioso permeable (2). Sus efectos (por vía endovenosa no oral) son comparables a la indometacina. Los efectos adversos también son similares aunque la oliguria es menos frecuente. Las dosis se exponen en el siguiente cuadro.

Dosis de ibuprofeno intravenoso cada 12 a 24 horas.

|                       |    |
|-----------------------|----|
| Primera dosis (mg/kg) | 10 |
| Segunda dosis (mg/kg) | 5  |
| Tercera dosis (mg/kg) | 5  |

El ibuprofeno desplaza la unión de la bilirrubina con la albúmina y por tanto puede favorecer el desarrollo de kernicterus. Asociado al tratamiento se han descrito algunos casos de hipertensión pulmonar. La forma L- lisina puede prolongar la vida media de la amikacina (2, 6).

Estudios de pequeño tamaño han sugerido que el ibuprofeno oral tiene una eficacia similar a la de la indometacina (3, 23, 24, 33, 34) Sin embargo estos estudios carecen de rigor estadístico, debido al escaso número de pacientes estudiados. Un informe coincide en la efectividad similar del ibuprofeno oral y el intravenoso. Un estudio comunica la perforación intestinal en dos recién nacidos pretérmino de menos de 30 semanas y 1,250g con ibuprofeno oral.

En 148 neonatos pretérmino asignados al azar para recibir 3 dosis de indometacina (0.2mg/kg cada 12hrs) o ibuprofeno endovenoso (10 mg/kg seguido de 2 dosis de 5mg/kg cada 24hrs), las frecuencias de cierre de PCA y la necesidad para repetir tratamiento, fueron similares (3, 16, 23, 24). Ocurrió oliguria menos frecuente con ibuprofeno (7 versus 19%), aunque otras complicaciones no fueron diferentes.

Similares resultados fueron vistos en otro ensayo clínico aleatorizado en neonatos extremadamente prematuros con edades gestacionales iguales o menores a 28 semanas asignadas al azar para indometacina (0.2mg/kg seguido de 0.1 o 0.2mg/kg cada 24hrs) o ibuprofeno (10mg/kg, seguido de 5mg/kg cada 24 horas) (34, 35). La frecuencia de cierre fue de 88% en ambos grupos y la oliguria fue menos común con ibuprofeno (7 versus 15%).

En varios estudios, el ibuprofeno profiláctico versus placebo o no intervención disminuyó la incidencia de PCA a los 3 días de vida y la necesidad para intervención terapéutica (2, 6). Sin embargo el uso de ibuprofeno está asociado con efectos colaterales adversos (20).

Esto fue ilustrado en una revisión sistemática de 4 estudios que compararon el ibuprofeno con placebo o no intervención (31).

- A los 3 días de la vida, la frecuencia de PCA fue mas baja con ibuprofeno comparado con el grupo control (RR 0.37, 95% CI 0.29 a 0.49). Hubo una disminución en el grupo tratado versus el grupo control para tratamiento médico de rescate con indometacina (RR 0.17, 95% CI 0.11 a 0.27) o ligadura quirúrgica (RR 0.34, 95% CI 0.14 a 0.81).
- En el grupo control, el 60% de los pacientes tuvieron cierre espontáneo de su PCA al 3er día de vida.
- No hubo diferencias en la mortalidad ni en la presencia de hemorragia intraventricular (grados II a IV) entre el grupo tratado y el control.
- En los pacientes que recibieron ibuprofeno en comparación con los controles, hubo un incremento en los niveles séricos de creatinina (RR 1.44, 95% CI 1 a 2.08) y una disminución del gasto urinario. En uno de los estudios incluidos (16), hubo 3 casos de hipertensión pulmonar severa en los pacientes que recibieron ibuprofeno. En el meta- análisis, no hubo diferencias estadísticas en la frecuencia de ECN, pero en uno de los ensayos, los neonatos tratados fue mas probable el desarrollo de ECN (14,16).

Basados en estos estudios, no se recomienda su uso profiláctico debido a que hay información limitada que comparen la eficacia y la seguridad del ibuprofeno con la indometacina.

Cuando con un ciclo de tratamiento farmacológico (3 dosis), no se cerró el conducto arterioso pueden considerarse una o dos dosis adicionales mas o bien un segundo ciclo completo (otras 3 dosis) en el caso de no haber cierre, completo o reapertura unos días después de haberse documentado el cierre, que sigue siendo sintomático y si no hay contraindicaciones clínicas (3,4). Un tercer ciclo no parece ser apropiado por la baja probabilidad de éxito, pero puede utilizarse como ultimo recurso antes de decidirse por la cirugía (4).

#### Diuréticos

Es controvertido el uso de diuréticos y no forman parte del tratamiento de la PCA. Se han recomendado cuando existen datos radiológicos de edema pulmonar o bien posterior a cada dosis de indometacina con la finalidad de evitar Efectos adversos de este fármaco sobre el riñón. En particular no se recomienda la furosemida debido a su acción inhibidora de las prostaglandinas que podrían minimizar la acción del ibuprofeno e indometacina. Además de que la furosemida aumenta la prevalencia de permeabilidad del conducto e induce riesgos metabólicos, hídricos, electrolíticos, renales y de hipoacusia (3, 35).

## Ligadura Quirúrgica

La ligadura quirúrgica está indicada cuando hay falla del tratamiento médico después de uno, dos y hasta tres ciclos de indometacina o ibuprofeno, o bien cuando existan contraindicaciones para el tratamiento farmacológico. Siempre será preferible el tratamiento inicial con fármacos, ya que la ligadura quirúrgica está asociada con riesgo de fluctuaciones en la presión arterial, compromiso respiratorio, infección, hemorragia intraventricular, quilotórax, parálisis del nervio laríngeo recurrente, displasia broncopulmonar (16), incremento en el riesgo a presentar retinopatía grave así como problemas neurosensoriales en recién nacidos de muy bajo peso al nacer y muerte.

La ligadura quirúrgica primaria de la PCA podría ser considerada en prematuros con muy bajo al nacer y con un conducto de gran tamaño, cortocircuito de izquierda a derecha significativo, gran repercusión hemodinámica y respiratoria tanto clínica como ecocardiográfica (32).

Actualmente el cierre quirúrgico se lleva a cabo sólo en el 8-14% de los casos de PCA. No es fácil diferenciar si las complicaciones descritas anteriormente asociadas a la cirugía de la PCA son secundarias al evento quirúrgico o es por el tiempo de exposición a un conducto arterioso hemodinámicamente significativo o persistentemente prolongado (3,16).

La toracoscopia video-asistida cerrando el conducto con clips o clamps es eficaz y mas segura que la toracotomia convencional, esta técnica puede ser usada en conductos arteriosos de tamaño menor a 9mm, pero la experiencia hasta el momento en recién nacidos de muy bajo peso al nacer es limitada. Esta técnica tiene como ventajas menor tiempo operatorio, menos morbilidad en comparación con la ligadura clásica. La incidencia de ductus residual con la aplicación de clips es del 0% frente a la ligadura clásica, en la que es del 3 al 5%, por esta razón se recomienda que se utilice clip como técnica para cerrar quirúrgicamente. (3,16, 17).

Complicaciones propias de la ligadura quirúrgica:

Las complicaciones propias de la ligadura quirúrgica del conducto arterioso son: Sangrados o hemorragias intraoperatorias 1.4-10%, fugas de aire < 5%, neumotórax hasta 13%, quilotórax 1.4- 3%, atelectasias 1%, infección 7.8%, infección de la herida 1- 1.7%, desgarró ductal 2.5% (3, 16, 17).



## **JUSTIFICACION**

En el Hospital Ángeles Lomas se atienden cada año aproximadamente entre 1200 a 1400 nacimientos vivos, de los cuales entre 1-2% son prematuros de muy bajo peso al nacer (<1500g). Este es el grupo de neonatos con el mayor riesgo de desarrollar PCA hemodinámicamente significativo y por ende que requerirá de tratamiento farmacológico o quirúrgico. Hasta el momento desconocemos la frecuencia de presentación de la PCA en nuestra población de neonatos, como se ha hecho el diagnóstico de PCA (clínico exclusivamente o con ecocardiografía), cuántos cierran espontáneamente, cuántos requieren tratamiento farmacológico, cuáles han sido los criterios para decidir el tratamiento ya sea profiláctico o de rescate, cuántos han sido tratados con indometacina y cuántos con ibuprofeno, cuántos son sometidos a ligadura quirúrgica, cuáles han sido las complicaciones del, tratamiento farmacológico, cuales del tratamiento quirúrgico y cuales son los resultados.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Se desconocen la frecuencia de respuesta favorable, número de dosis necesarias, los efectos secundarios y las complicaciones del tratamiento farmacológico de la persistencia del conducto arterioso en los neonatos atendidos en la Unidad de Cuidados intensivos Neonatales del Hospital Ángeles Lomas. Huixquilucan Estado de México

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Cuál será la eficacia del tratamiento farmacológico para el cierre de la persistencia del conducto arterioso en neonatos del Hospital Ángeles Lomas?

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Conocer la frecuencia general del conducto arterioso permeable y de la PCA que requiere tratamiento farmacológico o quirúrgico en los neonatos nacidos en el Hospital Ángeles Lomas durante el período de revisión que comprende del 1 de enero de 2005 al 30 de junio de 2010 (5 años y medio); cuáles son los criterios para la indicación del tratamiento médico o quirúrgico y cuál es la eficacia del tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso hemodinámicamente significativo.

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS:**

- Determinar la frecuencia de la PCA que requiere tratamiento farmacológico y quirúrgico

- Conocer los factores de riesgo para el desarrollo de una PCA permeable
- Analizar el tipo de tratamiento farmacológico establecido, la respuesta y sus dosis para el cierre de la PCA
- Determinar los efectos secundarios y las complicaciones del tratamiento farmacológico.
- Conocer los factores de riesgo que obligan al cierre quirúrgico de la PCA
- Determinar la respuesta al tratamiento quirúrgico
- Comparar la respuesta al cierre farmacológico o quirúrgico del conducto arterioso.

## **HIPOTESIS**

### Hipótesis real

- El tratamiento farmacológico es efectivo para el cierre del conducto arterioso hemodinámicamente significativo.
- El diagnóstico temprano de conducto arterioso permeable favorece la respuesta al tratamiento farmacológico y disminuye el riesgo de reapertura.

### Hipótesis alterna

- El cierre de la PCA hemodinamicamente significativo con tratamiento farmacológico es eficaz en más del 75% de los neonatos.

### Hipótesis nula

- El tratamiento farmacológico es ineficaz para el cierre del conducto arterioso permeable hemodinamicamente significativo en neonatos

## CLASIFICACION DE LA INVESTIGACION

*Tipo de Intervención:*

Observacional

*Tipo de Estudio:*

Analítico (Comparativo)

*Temporalidad:*

Retrospectivo

*Secuencia Temporal:*

Longitudinal

*Tipo de diseño:*

Estudio Clínico Experimental

## MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes en el archivo clínico del Hospital Ángeles Lomas de los neonatos que fueron diagnosticados con Persistencia del Conducto Arterioso durante el período comprendido entre enero de 2005 a junio de 2010 (5 años y medio) y que estuvieron hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del servicio de Neonatología.

METODOS: La revisión de expedientes clínicos fue retrospectiva y la recolección de la información se efectuó en una hoja específicamente diseñada para ello en la que se recabó la siguiente información: ficha de identificación, historia perinatal, sexo, edad gestacional, peso, diagnósticos, cuadro clínico, informe radiológico y ecocardiográfico, resultados de laboratorio (hemoglobina, plaquetas, urea, creatinina), medicamento usado, dosis, vía de administración, efectos secundarios, tipo de cirugía, complicaciones (ver hoja de recolección de datos)

Para el análisis de resultados se utilizaron medidas de tendencia central, de proporción y razón. Además se analizaron las variables cualitativas mediante la prueba de chi cuadrada. Se usó el sistema operativo SPSS versión XV para el análisis de las mismas.

## CRITERIOS DE SELECCION

Criterios de inclusión:

- Recién nacidos con diagnóstico clínico y ecocardiográfico de persistencia del conducto arterioso permeable.
- Neonatos con persistencia del conducto arterioso permeable que requirieron tratamiento farmacológico y/o quirúrgico.

Criterios de no inclusión:

- Recién nacidos con malformaciones cardíacas congénitas asociadas.

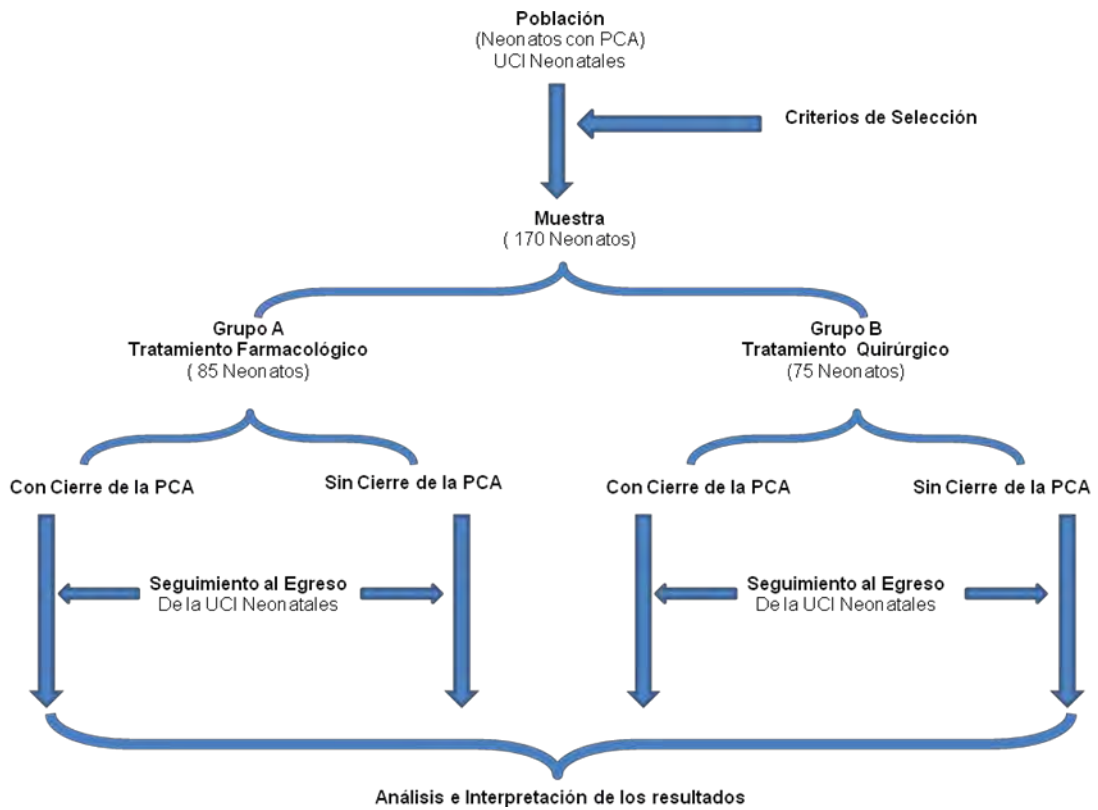
Criterios de exclusión:

- Recién nacidos con conducto arterioso permeable que tuvieron un cierre espontáneo del mismo
- Recién nacidos que fallecieron durante el tratamiento.
- Recién nacidos a los cuales se les haya suspendido el tratamiento sin justificación

Criterios de eliminación

- Neonatos en los cuales el expediente clínico estuvo incompleto.

DIAGRAMA DE FLUJO



## POBLACIÓN

Neonatos con diagnóstico de Persistencia del Conducto Arterioso hospitalizados en la UCIN del Servicio de Neonatología del Hospital Ángeles Lomas, ubicado en el municipio de Huixquilucan, Estado de México.

## MUESTRA

Neonatos que cumplan con los criterios de selección.

El cálculo de la muestra será de dos proporciones mediante una cola debido a que se quiere valorar la respuesta de los neonatos con PCA al tratamiento farmacológico. El cálculo del tamaño de muestra se realizará mediante la siguiente fórmula.

$$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(k)}{(p_1 - p_2)^2}$$

$$P_1= 0.75 \quad q_1=0.25 \quad P_2= 0.85 \quad q_2=0.15 \quad K=2.7$$

Donde:

- $p_1=0.75$  (75%). Es el éxito del tratamiento medicamentoso en los niños con PCA en cualquier población.



- $q_1=0.25$  (25%): es la diferencia de 100% (estos dos "p" sumados nos da el 100%).
- $p_2= 0.85$  (85%) este porcentaje es el éxito que nosotros esperamos encontrar en nuestro estudio (siempre se espera encontrar un mejor éxito en cada nuevo estudio realizado).
- $q_2= 0.15$  (15%): esto es la diferencia del 100% (estos dos "q" sumados nos da el 100%

Resultado: Se necesitan 85 neonatos por cada grupo de tratamiento (farmacológico y quirúrgico). Por lo que se van a determinar 170 neonatos totales.

**DESCRIPCION DE VARIABLES:***VARIABLE INDEPENDIENTE*

Persistencia del Conducto Arterioso permeable. Definición operativa: neonatos con conducto permeable por más de 3 días diagnosticado clínicamente y por ecocardiografía. Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: Nominal. Unidad de medición: dicotómica (Si, No).

*VARIABLE DEPENDIENTE*

Tratamiento farmacológico. Definición operativa: tratamiento completo de Indometacina o Ibuprofeno para la persistencia del conducto arterioso. Tipo de variable: Cualitativa. Escala de medición: Nominal. Unidad de medición: dicotómica (Si, No).

Tabla de operacionalización de las variables

| <b>Variable</b>  | <b>Definición operacional</b>   | <b>Tipo de variable y Escala de Medición</b> | <b>Medición</b>  | <b>Instrumento de medición</b>     |
|--|---|--|------------------|------------------------------------|
| Recién nacido  | Producto vivo de la gestación menor o igual a 28 días de vida extrauterina  | Cuantitativa continua                        | Días             | Hoja de captura de datos           |
| Persistencia de conducto arterioso permeable                   | Conducto permeable por más de 3 días  | Cualitativa dicotómica                       | 1.- Si<br>2.- No | Clínico                            |
| Persistencia de conducto arterioso persistentemente prolongado | Conducto permeable por mas de 14 a 21 días  | Cualitativa dicotómica                       | 1.- Si<br>2.- No | Clínico                            |
| Cierre de la persistencia del conducto arterioso               | Al finalizar el tratamiento no existe un cuadro clínico o ecocardiográfico de permeabilidad   | Cualitativa dicotómica                       | 1.- Si<br>2.- No | Clínico                            |
| Diagnostico clínico de la persistencia del conducto arterioso  | Presencia de Soplo sistólico, precordio hiperdinámico, pulsos periféricos prominentes, insuficiencia cardiaca, presión arterial diferencial amplia, incremento de los requerimientos de Oxígeno | Cualitativo Dicotómica                       | 1.- Si<br>2.- No | Hoja de captura de datos           |
| Ecocardiografía  | Diagnostico Ecocardiográfico  | Cualitativa dicotómica                       | 1.- Si<br>2.- No | Ecocardiografía y reporte escrito. |
| Edad al diagnóstico y semanas gestacional                      | Días de vida del neonato al diagnóstico y semanas por fecha de última menstruación de la madre.   | Cuantitativa continua                        | Días-semanas     | Hoja de captura de datos.          |

|  |   |                        |                   |                           |
|--|---|------------------------|-------------------|---------------------------|
| Peso al nacer                          | Peso del neonato en gramos  | Cuantitativa continua  | Gramos            | Hoja de captura de datos  |
| Tratamiento Farmacológico              | Uso de Indometacina e Ibuprofeno en un ciclo completo de tratamiento  | Cualitativa dicotómica | 1.- Si<br>2.- No  | Hoja de captura de datos  |
| Vía de administración                  | Uso Oral (suspensión) o intravenosa (solución inyectable).  | Cualitativa dicotómica | 1.- Si<br>2.- No  | Hoja de captura de datos. |
| Dosis y ciclos                         | Número total de dosis y de ciclos de fármacos   | Cuantitativa discreta  | Miligramo s/ciclo | Hoja de captura de datos. |
| Contraindicaciones o efectos adversos. | Presencia de: Urea > 25mg/dl, creatinina > 1.8mg/dl), bilirrubina indirecta > 10mg/dl, plaquetas < 50,000mm <sup>3</sup> , sangrado intestinal y enterocolitis necrosante   | Cualitativa dicotómica | 1.- Si<br>2.- No  | Hoja de captura de datos  |
| Reapertura                             | Después del tratamiento existe Soplo sistólico, precordio hiperdinámico, pulsos periféricos prominentes, insuficiencia cardiaca, presión arterial diferencial amplia, incremento de los requerimientos de Oxígeno | Cualitativa dicotómica | 1.- Si<br>2.- No  | Hoja de captura de datos. |
| Uresis                                 | Cantidad de orina calculada en horas  | Cuantitativa continua  | Mililitros        | Hoja de captura de datos. |
| Factores de riesgo para PCA            | Antecedente de sulfato de magnesio, fototerapia, diabetes materna, hemorragia parto y embarazo múltiple   | Cualitativa dicotómica | 1.- Si<br>2.- No  | Hoja de captura de datos  |

**INSTRUMENTO DE RECOLECCION**

Hoja de captación de datos

HOSPITAL ANGELES LOMAS  
SERVICIO DE NEONATOLOGIA

PROTOCOLO; Experiencia con el tratamiento farmacológico de la persistencia del conducto arterioso en neonatos nacidos en el hospital Ángeles Lomas, Huixquilucan estado de México (revisión de enero 2005 a junio del 2010)

1.- Nombre: \_\_\_\_\_

2.- Fecha de Nacimiento:\_\_\_\_\_ 3.- Expediente:\_\_\_\_\_

4.- sexo: Femenino\_\_\_\_\_ Masculino\_\_\_\_\_ 5.- Edad: Fum \_\_\_\_\_

capurro\_\_\_\_\_ (semanas)

6.- peso \_\_\_\_\_gramos, Talla \_\_\_\_\_cm 7.- apgar \_\_\_\_/\_\_\_\_

8.- historia perinatal

- Patología materna:

(cual)\_\_\_\_\_

- Esquema de madurez pulmonar: si\_\_\_\_, no\_\_\_\_

- Sufrimiento fetal: si\_\_\_\_, no\_\_\_\_

9.- diagnsotico de ingreso:\_\_\_\_\_

10.- terapia respiratoria:

- Ventilacion mecanica \_\_\_\_\_, Cpap \_\_\_\_\_, campana cefalica \_\_\_\_\_
- Surfactante: si \_\_\_\_\_, no \_\_\_\_\_, dosis \_\_\_\_\_.

11.- fecha de diagnostico de PCA: \_\_\_\_\_

12.- Datos clínicos: soplo ( ), precordio hiperdinámico ( ), pulsos saltones ( ),  
Dificultad respiratoria ( ), insuficiencia cardiaca ( ), otros \_\_\_\_\_

13.- radiografía: fecha \_\_\_\_\_ cardiomegalia ( ), congestión pulmonar ( )  
otros \_\_\_\_\_

14.- Eco inicio: fecha \_\_\_\_\_, AI/Ao \_\_\_\_\_

Presión pulmonar: \_\_\_\_\_ diámetro \_\_\_\_\_

Flujo \_\_\_\_\_ GIM \_\_\_\_\_

otros: \_\_\_\_\_

Eco control: fecha \_\_\_\_\_, AI/Ao \_\_\_\_\_

Presión pulmonar: \_\_\_\_\_ diámetro \_\_\_\_\_

Flujo \_\_\_\_\_ GIM \_\_\_\_\_

otros: \_\_\_\_\_

- Medico que realizo: \_\_\_\_\_

15.- tratamiento: \_\_\_\_\_ Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

- Indicaciones: \_\_\_\_\_

- Fármaco: indometacina \_\_\_\_\_, ibuprofeno \_\_\_\_\_, dosis (num) \_\_\_\_\_, miligramos \_\_\_\_\_, cada \_\_\_\_\_, vía: I.V \_\_\_\_\_, V.O \_\_\_\_\_, ciclos: \_\_\_\_\_.
- Efectos secundarios: Oliguria: Si( ), No ( ); anuria: si ( ) No. ( )  
Resolución al suspender tratamiento: si( ); No ( ). Requirió diurético: Si( ), No ( )
- Sangrado intestinal: Si( ) No( ); Otros: \_\_\_\_\_

16.- Cierre de PCA: si \_\_\_\_\_, no \_\_\_\_\_, total \_\_\_\_\_, Parcial \_\_\_\_\_  
reapertura : si \_\_\_\_\_, no \_\_\_\_\_ fecha \_\_\_\_\_  
Ligadura quirúrgica: Si \_\_\_\_\_ Indicación: \_\_\_\_\_

17.- Laboratorios:

- Fecha: \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_, Pla q \_\_\_\_\_, Cr \_\_\_\_\_, Bun \_\_\_\_\_.
- Fecha: \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_, Pla q \_\_\_\_\_, Cr \_\_\_\_\_, Bun \_\_\_\_\_.

18.- complicaciones: ECN \_\_\_\_\_ STD \_\_\_\_\_ Otros \_\_\_\_\_

19.- Observaciones: \_\_\_\_\_

20.- Recibió tratamiento farmacológico previo: si \_\_\_\_\_ no: \_\_\_\_\_

21.- Indicaciones del tratamiento Quirúrgico \_\_\_\_\_

22.- Contraindicaciones (No, Si: Cual): \_\_\_\_\_

23.- Edad del tratamiento Quirúrgico \_\_\_\_\_

24.- Tipo de procedimiento: \_\_\_\_\_

25.- Hallazgos (No, Si: Cual): \_\_\_\_\_

Incidentes (No, Si: Cual): \_\_\_\_\_

26.- Complicaciones (No, Si: Cual): \_\_\_\_\_

27.- Ecocardiografía de control (después del tratamiento):

inicio: fecha \_\_\_\_\_, A1/Ao \_\_\_\_\_,

Presión pulmonar: \_\_\_\_\_ diámetro \_\_\_\_\_,

Flujo \_\_\_\_\_ GIM \_\_\_\_\_

otros: \_\_\_\_\_

28.- Laboratorios:

• Fecha: \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_, Pla q \_\_\_\_\_, Cr \_\_\_\_\_,  
Bun \_\_\_\_\_.

• Fecha: \_\_\_\_\_ Hb \_\_\_\_\_, Pla q \_\_\_\_\_, Cr \_\_\_\_\_,  
Bun \_\_\_\_\_.

29.- Fracaso del tratamiento: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_

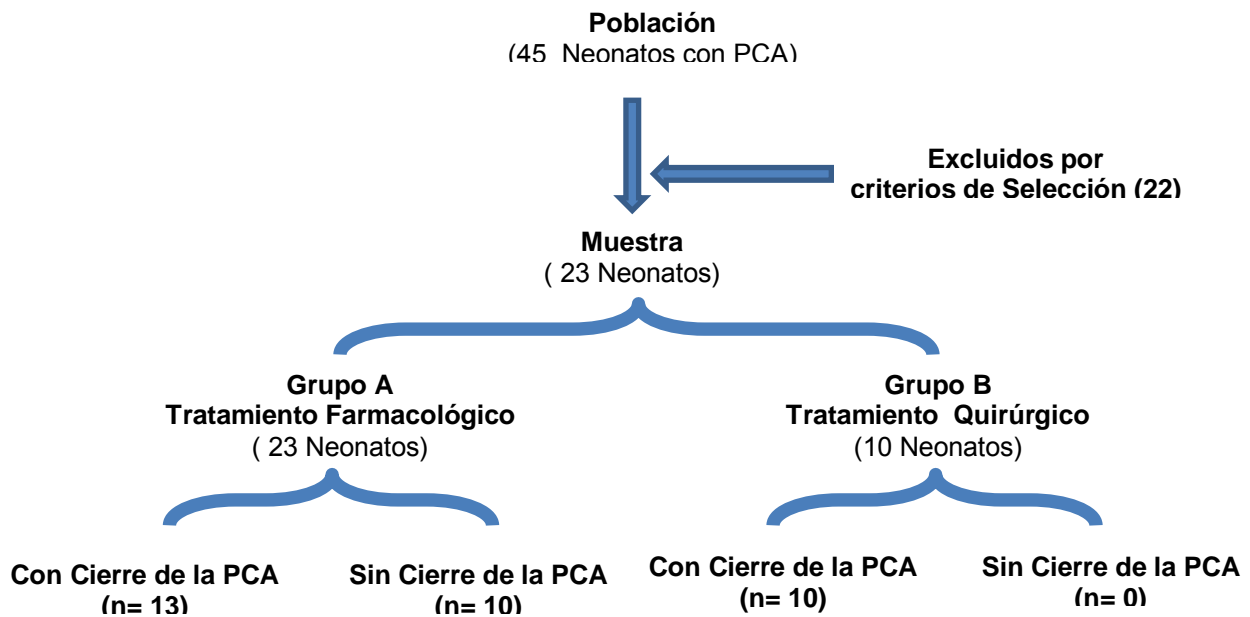
30.- Cierre del conducto Total: \_\_\_\_\_ Parcial: \_\_\_\_\_

31.- Reapertura: Si: \_\_\_\_\_ No: \_\_\_\_\_



## RESULTADOS

Durante el período de estudio que comprende de enero de 2005 a junio de 2010 hubieron en el Hospital Ángeles Lomas, 6506 recién nacidos vivos y se detectaron a 45 neonatos (0.6%) con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso (PCA), de éstos en 17 casos (37.7%) el conducto arterioso se cerró espontáneamente motivo por el cual fueron excluidos del estudio y 5 (11.1) tuvieron cardiopatías mayores por lo cual también se eliminaron. 23 (51.1%) requirieron tratamiento, 13 (56.5%) exclusivamente tratamiento farmacológico y 10 (43.4%) tratamiento farmacológico mas cierre quirúrgico.



En las tablas A, B y C se presentan las características generales, los antecedentes perinatales más importantes y los diagnósticos de ingreso.

Tabla A: se analizaron las características generales de 23 neonatos con PCA sometidos a tratamiento farmacológico

| <b>Características generales</b>      |                             |
|---------------------------------------|-----------------------------|
|                                       | <b>Número y porcentajes</b> |
| <b>Edad gestacional: de término</b>   | 2 (8.6%)                    |
| <b>Pretérmino</b>                     | 21 (91.4%)                  |
| <b>Género: Femeninos</b>              | 12 (52.1%)                  |
| <b>Masculinos</b>                     | 11 (47.9%)                  |
| <b>Edad gestacional (sdg)</b>         | 29±2                        |
| <b>Peso promedio al nacer(gramos)</b> | 1227±429                    |
| <b>Talla promedio al nacer (cm)</b>   | 37±4                        |
| <b>Eutróficos (%)</b>                 | 87.9                        |
| <b>Apgar 1er minuto</b>               | 6-7 (51.5%)                 |
| <b>Apgar minuto 5</b>                 | 8-9 (87.9%)                 |

SDG: semanas de gestación

Tabla B: se analizan los antecedentes perinatales de los recién nacidos estudiados.

| <b>ANTECEDENTES PERINATALES</b>     |                             |
|-------------------------------------|-----------------------------|
|                                     | <b>Número y porcentajes</b> |
| <b>Madres EHE</b>                   | 5 (21.7%)                   |
| <b>Infección materna</b>            | 6 (26.0%)                   |
| <b>Otras: sangrado transvaginal</b> | 2 (8.6%)                    |
| <b>Esteroides prenatales</b>        | 19 (82.6%)                  |
| <b>Sufrimiento fetal agudo</b>      | 4 (17.3%)                   |

EHE: enfermedad hipertensiva del embarazo

Es importante hacer notar que se pueden tener uno o más antecedentes de los mencionados en cada caso.

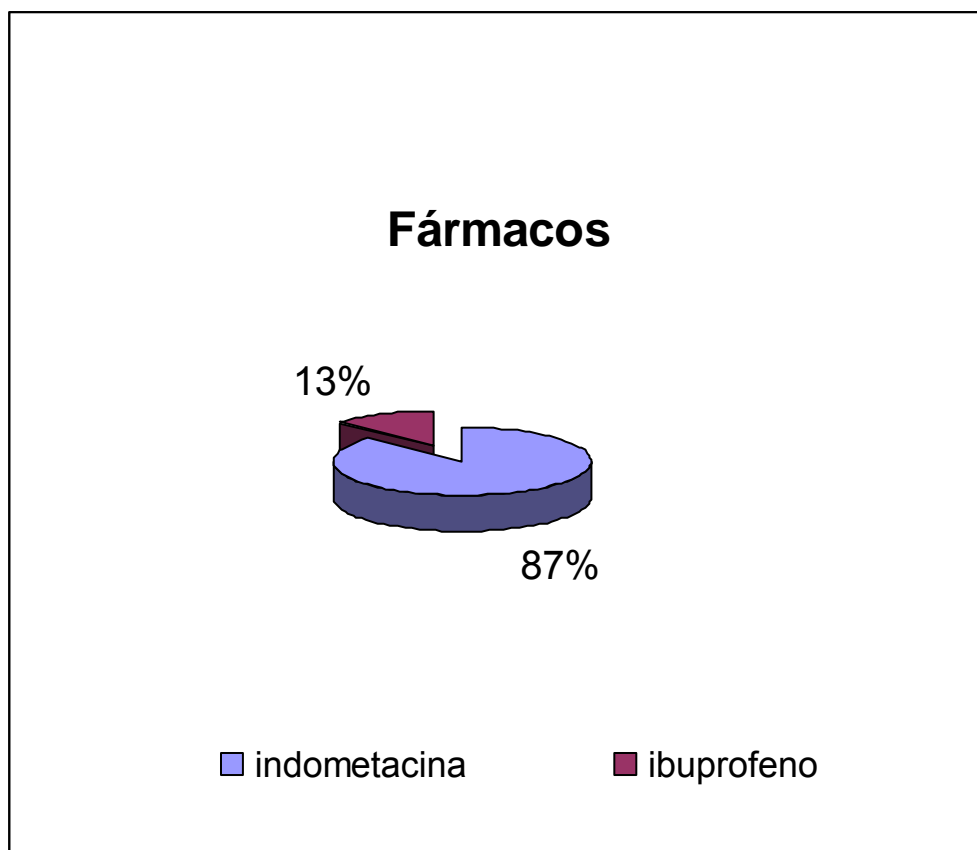
Tabla C: Diagnósticos de ingreso en pacientes con tratamiento farmacológico.

| <b>DIAGNOSTICOS DE INGRESO</b>        |                             |
|---------------------------------------|-----------------------------|
|                                       | <b>Número y porcentajes</b> |
| <b>Enfermedad de membrana hialina</b> | 65.2% (n=15)                |
| <b>sepsis</b>                         | 26.0% (n=6)                 |
| <b>trauma obstétrico</b>              | 4.3% (n=1)                  |
| <b>comunicación interventricular</b>  | 4.3% (n=1)                  |

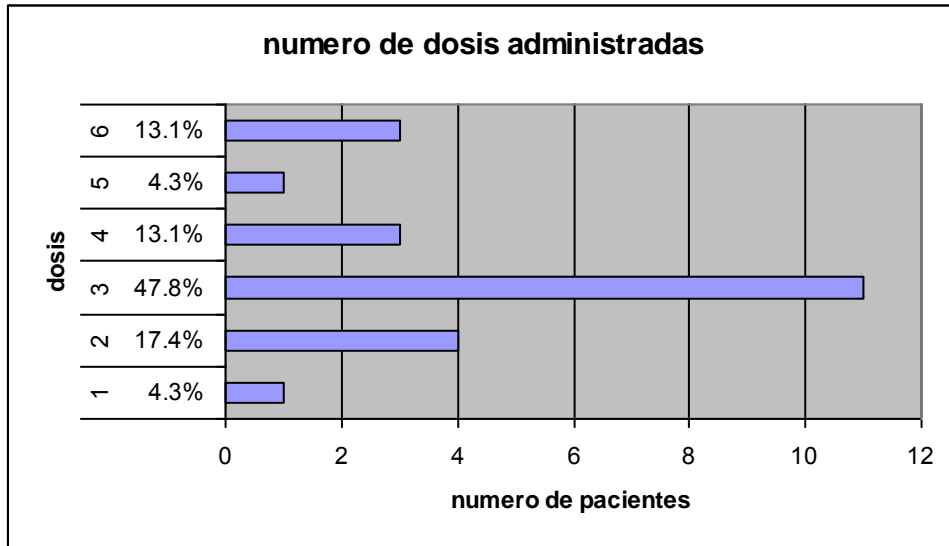
Algunos pacientes tuvieron más de un diagnóstico de ingreso.

En los recién nacidos con diagnóstico de PCA permeable que recibieron tratamiento farmacológico, el 13.0% (n=3) recibieron ibuprofeno y el 87% (n=20) indometacina.

**Gráfica 1. Número y porcentaje de neonatos con PCA de acuerdo a los fármacos administrados.**

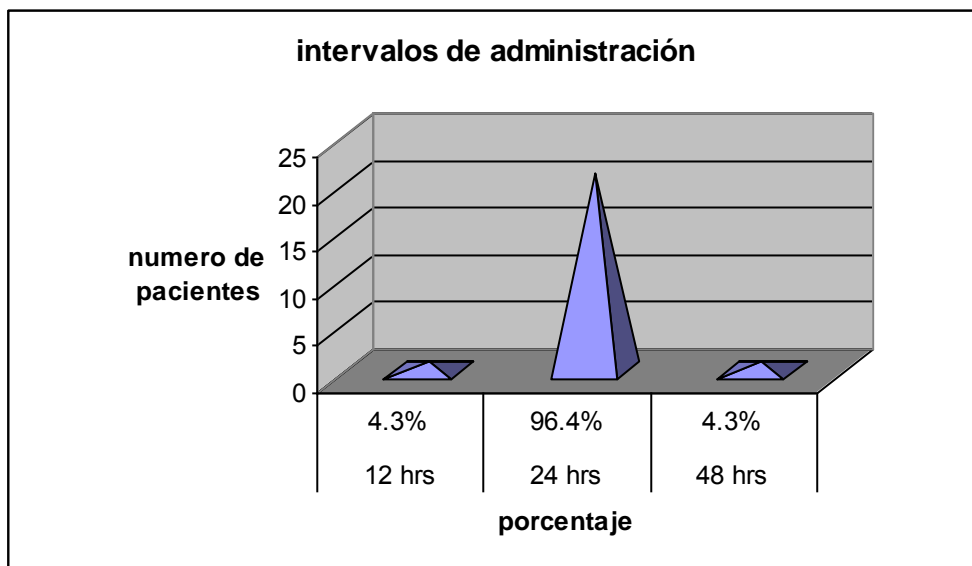


**Grafica 2. Número de dosis de fármacos ( indometacina /Ibuprofeno)administrada por pacientes con PCA**



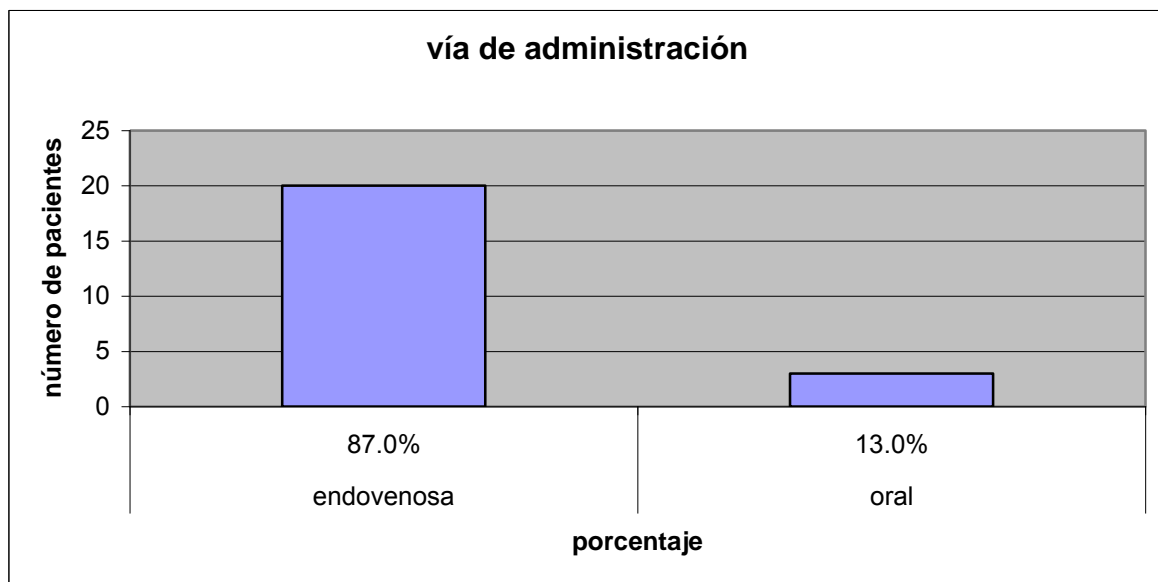
Se puede observar en este grafico que la mayoría de los pacientes recibieron 3 dosis, por ende el 47.8% recibió un ciclo.

**Grafica 3. Intervalo de tiempo en horas, en el que se administraron los medicamentos (Indometacina /Ibuprofeno) en los neonatos con PCA**



Se observa que en más del noventa por ciento de los pacientes se administro el fármaco con un intervalo de 24 horas.

**Grafica 4. Vía de administración más utilizada para la administración de fármacos para el cierre de la PCA**



Todos los pacientes que recibieron ibuprofeno fue por vía oral y los que recibieron indometacina por vía endovenosa.

La cirugía realizada en todos los pacientes fue la doble ligadura con toracotomía lateral; no se presentaron incidentes, ni complicaciones posteriores a la cirugía, además de que el cierre de la PCA fue total.

El 43.4% de los pacientes con tratamiento farmacológico presentaron falla del conducto arterioso permeable posterior al tratamiento, en comparación del 0% de los recién nacidos con cierre quirúrgico.

Ningún paciente presentó anuria. En 6 casos (26.1%) hubo oliguria (diuresis  $<1\text{ml/kg/h}$ ) que se resolvió al finalizar el tratamiento; 2 casos (8.7%) necesitaron la administración de diurético para su resolución.

Dentro de las complicaciones del tratamiento farmacológico se encontró sangrado de tubo digestivo en 2 casos (8.7%), enterocolitis necrosante en 1 caso (4.3%) y acidosis metabólica en un caso. (4.3%)

Se analizaron las diferencias terapéuticas significativas entre el tratamiento farmacológico y quirúrgico con respecto a factores demográficos.

**Tabla 1.- Diferencias entre el tratamiento farmacológico y quirúrgico en recién nacidos con PCA referente a las características demográficas**

|                            | <b>Fármaco<br/>(n=23)</b> | <b>Quirúrgico<br/>(n=10)</b> | <b><i>P</i></b> |
|----------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------|
| <b>Femenino (%)</b>        | 52.2                      | 60                           | <i>0.722</i>    |
| <b>Masculino (%)</b>       | 47.8                      | 40                           | <i>0.722</i>    |
| <b>Eutrófico (%)</b>       | 87                        | 90                           | <i>0.802</i>    |
| <b>SDG (semanas)</b>       | 29±3                      | 28±2                         | <i>0.846</i>    |
| <b>Peso (gramos)</b>       | 1291±462                  | 1079±315                     | <i>0.917</i>    |
| <b>Talla (centímetros)</b> | 38±4                      | 35±2                         | <i>0.484</i>    |
| <b>Apgar (1 minuto)</b>    | 6±1                       | 6±1                          | <i>0.296</i>    |
| <b>Apgar (5 minutos)</b>   | 8±1                       | 7±1                          | <i>0.254</i>    |

\* PCA: Persistencia del conducto arterioso. SDG semanas de gestación.

No se observa diferencias significativas entre las variables correspondientes a las características demográficas, con respecto a los distintos tipos de tratamientos ya sea farmacológico o quirúrgico.



Se analizaron las diferencias de cada grupo de intervención terapéutica según el diagnóstico de ingreso de los pacientes. (Tabla 2)

**Tabla 2.- Cuadro comparativo entre el tratamiento farmacológico y quirúrgico de paciente con PCA de acuerdo a los diagnósticos de ingreso**

| <b>Diagnósticos</b>          | <b>Fármaco<br/>(n=23)</b> | <b>Quirúrgico<br/>(n=10)</b> | <b><i>P</i></b> |
|------------------------------|---------------------------|------------------------------|-----------------|
| <b>RN Pretérmino (%)</b>     | 91.3                      | 100                          | <i>0.221</i>    |
| <b>RN Término (%)</b>        | 8.7                       | 0                            | <i>0.221</i>    |
| <b>EMH (%)</b>               | 65.2                      | 80                           | <i>0.682</i>    |
| <b>Sepsis (%)</b>            | 26.1                      | 30                           | <i>0.818</i>    |
| <b>Distrofia (%)</b>         | 4.3                       | 0                            | <i>0.391</i>    |
| <b>Derrame pleural (%)</b>   | 4.3                       | 0                            | <i>0.391</i>    |
| <b>Trauma obstétrico (%)</b> | 4.3                       | 10                           | <i>0.521</i>    |
| <b>CIV (%)</b>               | 4.3                       | 0                            | <i>0.391</i>    |

\*RN: recién nacido, EMH: enfermedad de membrana hialina. CIV: conducto interventricular.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los diagnósticos de ingreso entre los recién nacidos con tratamiento farmacológico o quirúrgico.

Se investigaron las diferencias significativas de los diferentes tratamientos con respecto a los antecedentes perinatales. (Tabla 3)

**Tabla 3.- Cuadro comparativo entre el tratamiento farmacológico y quirúrgico en pacientes con PCA de acuerdo a los antecedentes perinatales**

| <b>Antecedentes perinatales</b> | <b>Fármaco (n=23)</b> | <b>Quirúrgico (n=10)</b> | <b><i>P</i></b> |
|---------------------------------|-----------------------|--------------------------|-----------------|
| <b>Esteroide (%)</b>            | 82.6                  | 80                       | 0.859           |
| <b>Sufrimiento fetal (%)</b>    | 17.4                  | 20                       | 0.859           |
| <b>EHE (%)</b>                  | 21.7                  | 20                       | 0.910           |
| <b>Infección (%)</b>            | 26.1                  | 20                       | 0.704           |

\* EHE: Enfermedad Hipertensiva del Embarazo

Con respecto a los antecedentes perinatales, no hay significancia estadística entre ambos grupos de tratamiento.

Analizando el cuadro clínico entre los tratamientos farmacológicos y quirúrgicos, se encontraron los siguientes resultados estadísticos. (Tabla 4)

**Tabla 4.- Cuadro comparativo entre el tratamiento farmacológico y quirúrgico en neonatos con PCA , de acuerdo a los datos clínicos**

| Datos clínicos                      | Fármaco<br>(n=23) | Quirúrgico<br>(n=10) | <i>P</i>     |
|-------------------------------------|-------------------|----------------------|--------------|
| <b>Soplo (%)</b>                    | 43.5              | 100                  | <b>0.002</b> |
| <b>Precordio hiperdinámico (%)</b>  | 34.8              | 80                   | <b>0.026</b> |
| <b>Pulsos saltones (%)</b>          | 21.7              | 80                   | <b>0.005</b> |
| <b>Dificultad respiratoria (%)</b>  | 91.3              | 90                   | <b>0.905</b> |
| <b>Insuficiencia cardiaca (%)</b>   | 8.7               | 50                   | <b>0.016</b> |
| <b>Cianosis %</b>                   | 4.3               | 0                    | <b>0.391</b> |
| <b>Repercusión hemodinámica (%)</b> | 69.6              | 90                   | <b>0.382</b> |

En los recién nacidos que se sometieron a tratamiento quirúrgico se encontraron algunas diferencias estadísticamente significativas en el cuadro clínico previo al tratamiento, en comparación con aquellos que sólo recibieron tratamiento farmacológico.

1. Todos los recién nacidos tenían soplo previo al tratamiento quirúrgico, con una  $\chi^2 = 9.326$ , gl 1,  $p < 0.05$ , y un OR=0.435 (IC 95%: 0.273-0.693).

2. El 80% de los que se operaron tenían precordio hiperdinámico, con una  $X^2= 5.705$ , gl 1,  $p< 0.05$ , y un  $OR=0.133$  (IC 95%: 0.023-0.784).
3. El 80% de los pacientes con tratamiento quirúrgico tenían pulsos saltones, con una  $x^2=9.909$ , gl 1,  $p< 0.05$ , y un  $OR=0.069$  (IC 95%: 0.011-0.237).
4. Los datos clínicos de insuficiencia cardiaca se presentaron en el 50% de los pacientes sometidos a cirugía, con una  $X^2=7,115$ , gl 1,  $p< 0.05$ , y un  $OR=0.095$  (IC 95%: 0.014-0.642)

De acuerdo a estudios de imagen se buscaron las diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos terapéuticos (farmacológico y quirúrgico). (Tabla 5)

**Tabla 5.- Cuadro comparativo entre el tratamiento farmacológico y quirúrgico de neonatos con PCA de acuerdo a los estudios de imagen**

| <b>Radiografía (PreTratamiento)</b>             | <b>Fármaco<br/>(n=23)</b> | <b>Quirúrgico<br/>(n=10)</b> | <b>P</b>     |
|---|---------------------------|------------------------------|--------------|
| <b>Cardiomegalia (%)</b>                        | 21.7                      | 50.0                         | <i>0.111</i> |
| <b>Congestión pulmonar (%)</b>                  | 73.9                      | 100                          | <i>0.145</i> |
| <b>Ecocardiografía Inicial (PreTratamiento)</b> |                           |                              |              |
| <b>Presión pulmonar (mmhg)</b>                  | 44±8                      | 41±4                         | <i>0.114</i> |
| <b>GIM (mmHg)</b>                               | 17±11                     | 20±12                        | <b>0.027</b> |
| <b>Ai/Ao significativa (%)</b>                  | 50                        | 90                           | <i>0.141</i> |
| <b>Flujo I-D (%)</b>                            | 82.6                      | 100                          | <i>0.289</i> |
| <b>Diámetro de la PCA &gt;1.5mm</b>             | 60.9                      | 90                           | <i>0.123</i> |
| <b>Otros hallazgos (%)</b>                      | 73.9                      | 20                           | <b>0.007</b> |

**Ecocardiografía Final (PosTratamiento)**

|                           |      |     |              |
|---------------------------|------|-----|--------------|
| <b>Cierre (%)</b>         | 87.5 | 100 | <i>0.508</i> |
| <b>Cierre total (%)</b>   | 78.3 | 100 | <i>0.291</i> |
| <b>Cierre parcial (%)</b> | 21.7 | 0   | <i>0.291</i> |
| <b>CIV (%)</b>            | 12.5 | 10  | <i>0.845</i> |
| <b>FOP (%)</b>            | 6.3  | 0   | <i>0.318</i> |
| <b>Reapertura (%)</b>     | 30.3 | 0   | <i>0.062</i> |

\* GIM: Gradiente Instantáneo Máximo Estimado entre la aorta descendente y la arteria pulmonar principal. Ai/Ao: Diferencia de aurícula izquierda y aorta. Flujo I-D: Flujo Izquierda-Derecha. PCA: Persistencia del conducto arterioso. CIV: comunicación interventricular. FOP: Foramen oval permeable.

Radiológicamente no existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento; sin embargo, con respecto a la ecocardiografía inicial se observa que el gradiente instantáneo máximo estimado entre la aorta descendente y la arteria pulmonar principal (GIM) en los pacientes que fueron sometidos a tratamiento quirúrgico fue mayor ( $20 \pm 12$  mmHg) en comparación con los que fueron sometidos a tratamiento farmacológico ( $17 \pm 11$  mmHg), con una  $\chi^2=22.919$ , gl 1,  $p < 0.05$ . También se aprecia que se encontraron más hallazgos ecocardiográficos previos al tratamiento, en los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico (73.9%), en comparación a los quirúrgicos (20%), con una  $\chi^2=8.294$ , gl 1,  $p < 0.05$ , y un OR=11.333 (IC95%: 1.869-69.080).

El 30.3% de los pacientes con tratamiento farmacológico presentaron reapertura del conducto arterioso permeable posterior al tratamiento, en comparación del 0% de los recién nacidos con cierre quirúrgico, no siendo estadísticamente significativo, con una  $\chi^2=4.242$ , gl 1,  $p>0.05$ , y un OR=0.667 (IC95%: 0.481-0.924).

Se analizaron los resultados de estudios de laboratorio previos y posteriores al tratamiento farmacológico y quirúrgico en los recién nacidos con PCA. (Tabla 6)

**Tabla 6.- Cuadro comparativo entre el tratamiento farmacológico y quirúrgico en neonatos con PCA de acuerdo a los estudios de laboratorio**

| <b>Laboratorios Inicial<br/>(PreTratamiento)</b> | <b>Fármaco<br/>(n=23)</b> | <b>Quirúrgico<br/>(n=10)</b> | <b>P</b> |
|--|---------------------------|------------------------------|----------|
| <b>Hemoglobina (g/dl)</b>                        | 14±2                      | 12±1                         | 0.147    |
| <b>Plaquetas (10<sup>3</sup>/uL)</b>             | 223±102                   | 207±127                      | 0.118    |
| <b>Creatinina (mg/dL)</b>                        | 0.7±0.2                   | 1.2±0.4                      | 0.139    |
| <b>Bun (mg/dL)</b>                               | 18±14                     | 46±20                        | 0.118    |
| <b>Laboratorios Final (PosTratamiento)</b>       |                           |                              |          |
| <b>Hemoglobina (g/dl)</b>                        | 13±1                      | 12±1                         | 0.087    |
| <b>Plaquetas (10<sup>3</sup>/uL)</b>             | 255±153                   | 255±122                      | 0.157    |
| <b>Creatinina (mg/dl)</b>                        | 0.9±0.3                   | 1±0.3                        | 0.199    |
| <b>Bun (mg/dl)</b>                               | 34±18                     | 36±11                        | 0.104    |

No existieron diferencias estadísticamente significativas con respecto a los resultados de laboratorio previos y posteriores al tratamiento tanto farmacológico como quirúrgico. Todos se mantienen dentro de rangos aceptables.

Se valoró el estado respiratorio de los recién nacidos con PCA previo al tratamiento farmacológico y quirúrgico. (Tabla 7)

**Tabla 7.- Cuadro comparativo entre el tratamiento farmacológico y quirúrgico de acuerdo al tratamiento Respiratorio**

| <b>Respiratorio PreTratamiento</b> | <b>Fármaco<br/>(n=23)</b> | <b>Quirúrgico<br/>(n=10)</b> | <b>P</b> |
|------------------------------------|---------------------------|------------------------------|----------|
| <b>Terapia respiratoria (%)</b>    | 95.7                      | 100                          | 0.391    |
| <b>V M (Fase III) (%)</b>          | 68.2                      | 70                           | 0.450    |

\* VM: Ventilación mecánica

El 68.2% (n=15) de los pacientes con tratamiento farmacológico para el cierre de la PCA, se manejaron previamente con ventilación mecánica fase III, en comparación al 70% (n=7) en los que se les realizó cirugía, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre el uso de cualquier tipo de terapia respiratoria.

Se compararon las diferentes variables previamente comentadas con respecto al género de los pacientes (femenino y masculino), de los cuales solo se refieren aquellas que son estadísticamente significativas como son:

1. La diferencia en la edad gestacional al nacer con  $29 \pm 1$  SDG en el género femenino ( $n=12$ ) comparado con  $28 \pm 3$  en masculinos ( $n=11$ ) con una  $\chi^2=20.598$ , gl 1,  $p < 0.05$ .
2. El peso en los femeninos fue de  $1206 \pm 434$  gramos ( $n=12$ ) en comparación con el peso de los recién nacidos masculinos que fue de  $1252 \pm 436$  gramos ( $n=11$ ) con una  $\chi^2=33,000$ , gl 1,  $p < 0.05$ .
3. El 44.4% de los recién nacidos femeninos ( $n=8$ ) presentaron sepsis comparado con solo 6.7% del masculino ( $n=1$ ) con una  $\chi^2=5.887$ , gl 1,  $p < 0.05$ , con un OR=11.200 (IC95%: 1.202- 104.329).



Se realizaron correlaciones lineales a las diferentes variables cuantitativas y ordinales en estudio, encontrando los siguientes resultados (Tabla 8):

**Tabla 15.- Correlaciones lineales estadísticamente significativas en los pacientes con PCA**

| <b>Variables</b>                            | <b>Valor (rp)</b> | <b>Número (n)</b> | <b>Significancia (p)</b> |
|---|-------------------|-------------------|--------------------------|
| Semanas de gestación y peso al nacer        | 0.880             | 33                | 0.001                    |
| Semanas de gestación y talla al nacer       | 0.786             | 33                | 0.001                    |
| Talla y peso al nacer                       | 0.916             | 33                | 0.001                    |
| Apgar al minuto 1 y a los minuto 5 de nacer | 0.836             | 33                | 0.001                    |
| Presión pulmonar y dosis de surfactante     | 0.874             | 7                 | 0.010                    |
| Diámetro inicial del CA y GIM final         | 0.769             | 9                 | 0.015                    |
| GIM Inicial y GIM final                     | 0.768             | 7                 | 0.044                    |
| Hemoglobina inicial y Hemoglobina final     | 0.751             | 33                | 0.001                    |
| Plaquetas iniciales y plaquetas finales     | 0.779             | 33                | 0.001                    |

\* PCA: Persistencia del Conducto Arterioso. GIM: Gradiente Instantáneo Máximo Estimado entre la aorta descendente y la arteria pulmonar principal. CA: Conducto Arterioso.

Las correlaciones reportadas en este cuadro son muy fuertes, y son estadísticamente significativas, corroborándose que una mayor edad gestacional influye sobre el incremento del peso y la talla del recién nacido. Además de que un mayor GIM y diámetro del conducto arterioso previo al tratamiento farmacológico repercute sobre el GIM al final del mismo, permaneciendo incrementado. Como era de esperarse la hemoglobina y las plaquetas iniciales se incrementan al finalizar el tratamiento.

## DISCUSION

Durante el periodo de revisión que comprende del 1 de Enero de 2005 al 31 de Junio de 2010 nacieron en el Hospital Ángeles Lomas 6506 neonatos vivos (1301 por año), de los cuales 45 fueron diagnosticados con conducto arterioso permeable, lo que arroja una frecuencia general de 7 por cada 1000 nacidos vivos, lo cual concuerda con lo referido en la literatura mexicana (37) que refiere una frecuencia de 8 por cada 1000 nacidos vivos. De los 45 neonatos con conducto arterioso permeable 17 fueron excluidos de esta revisión porque el conducto arterioso cerró espontáneamente y 5 por cardiopatías mayores. De los 23 restantes 2 eran neonatos de término y 21 pretérmino y de los pretérmino 5 pesaron mas de 1500 gramos y 16 menos de 1500 gramos (que representan el 15.8% de 101 prematuros < 1500 g nacidos en el período de estudio). La frecuencia de la PCA en menores de 1500 g informada en la literatura es variable. En una serie internacional, se refiere una frecuencia de 15.9% (34) y alrededor del 40% al tercer día de vida según otros autores (32, 33).

Los principales factores de riesgo para el desarrollo de PCA descritos en la literatura son la prematurez, el peso del neonato, sufrimiento fetal, proceso infeccioso materno, enfermedad hipertensiva del embarazo tratada con sulfato de magnesio (este medicamento es el factor de riesgo) y embarazos múltiples (3, 16). Únicamente se encontró en nuestro estudio, en menos de la mitad de nuestros pacientes; la presencia de sufrimiento fetal, proceso infeccioso materno y enfermedad hipertensiva del embarazo; esto es debido a que se lleva un buen control prenatal y al adecuado nivel socioeconómico y cultural de las embarazadas.

De los 23 neonatos con PCA, todos recibieron tratamiento farmacológico, con indometacina endovenosa (20 casos) y con ibuprofeno oral (3 casos). La literatura internacional refiere que no hay diferencias significativas con respecto a la respuesta entre los diferentes fármacos (indometacina e ibuprofeno), y que más bien depende del momento en el que se inicia, de los factores de riesgo, la dosis y el intervalo de tiempo entre las dosis (3, 16, 34, 35, 36). De los 13 casos que respondieron al tratamiento farmacológico en 11 de los casos fue suficiente con un ciclo de 3 dosis; en la mayoría (90%) administradas las dosis cada 24 horas. La respuesta al primer ciclo se observó en el 47.8 por ciento; con un segundo ciclo solo respondió el 13% de los pacientes y el 39.1% no se concluyeron los ciclos; la literatura respecto al número de ciclos comenta que la respuesta en el primer ciclo es hasta en un 60 a 70 por ciento, sin embargo con un segundo ciclo solo el 30 al 40 por ciento (3) estos datos son menores a los que nosotros reportamos, la posibilidad de este resultado es la muestra tan pequeña, sería importante tener un número mayor de pacientes y poder comparar.

En 10 casos no cerró el conducto arterioso o se reabrió (43.4% de falla o sea una eficacia del 56.6%), por lo que fueron sometidos a ligadura quirúrgica. Se define como fallo al tratamiento; que después de determinadas dosis continúe permeable o bien que haya reapertura. Este porcentaje es semejante a lo informado en la literatura, que en promedio es del 30%, sin embargo las cifras varían hasta en un 56% en estudios multicéntricos (3, 32, 33, 34).

Los 10 neonatos sometidos a ligadura quirúrgica de la PCA fueron exitosos en el 100% de los casos, sin morbilidad postoperatoria importante.

En relación con la reapertura del conducto arterioso después del tratamiento farmacológico encontramos que en esta serie se presentó en el 30.3% de los casos y no respondió al tratamiento 13.1% lo que está acorde con lo referido en literatura médica en la que se informa la frecuencia de reapertura después de tratamiento medicamentoso en el 10% y hasta 36% de los casos dependiendo del fármaco, la edad posnatal al iniciar el tratamiento, la dosis usada, intervalo y el número de series o ciclos (3).

Ningún caso sometido a cierre quirúrgico presentó reapertura en esta serie. En la literatura médica se informa que la reapertura de la PCA después del cierre quirúrgico va a depender del tipo de cirugía; con la aplicación de clips, la reapertura es de 0% y con la ligadura clásica de 3 al 5% de los casos (3, 21, 29)

Al comparar los resultados respecto a la reapertura después de tratamiento farmacológico o quirúrgico, las diferencias no son estadísticamente significativas.

Uno de los efectos secundarios conocidos con el tratamiento farmacológico con Indometacina es la insuficiencia renal transitoria. En esta serie ningún paciente presentó anuria. En 6 casos (26.1%) hubo oliguria (diuresis  $<1\text{ml/kg/h}$ ) que se resolvió al finalizar el tratamiento. La creatinina se elevó en promedio entre 1.0 a 1.9mg/dl durante la oliguria. La creatinina promedio posterior al tratamiento farmacológico referida en las series internacionales es de 1.2 a 1.3mg/dl (35), por lo que obtuvimos cifras mayores a lo reportado en la literatura, aunque no hubo mayores complicaciones debido a que se normalizaron los niveles séricos de creatinina al término del tratamiento. Se les dio diurético (furosemide) solo a 2 pacientes con oliguria, el cual está indicado cuando hay edema, o bien para evitar efectos adversos a nivel renal, siendo aun este un manejo controvertido (3).

Los efectos adversos encontrados fueron: de 3 pacientes tratados con ibuprofeno 2 (66.6%) cursaron con sangrado de tubo digestivo y de 20 recién nacidos tratados con indometacina solo el 5% (n=1) presento enterocolitis necrosante. Con respecto a presentar enterocolitis y sangrado intestinal, la literatura internacional (34) no refiere una diferencia significativa entre ambos fármacos y se reporto hasta del 11 al 19% en promedio. En este estudio el sangrado de tubo digestivo es significativo en mas del cincuenta porciento sin embargo cabe mencionar que el numero de pacientes estudiados es pequeña motivo por el cual es resultado en relación a lo referido en la literatura difiere.

Con el fin de investigar si se podría encontrar algunas diferencias entre los prematuros con PCA que respondieron al tratamiento farmacológico (23 casos) con aquellos que no respondieron o que presentaron reapertura y por ende fueron sometidos a ligadura quirúrgica (10 casos), se compararon ambos grupos tomando en cuenta diversas variables que se exponen en las tablas 1 a la 7.

De acuerdo a las características demográficas observadas en el estudio (tabla 1), en lo referente al sexo, semanas de gestación, peso al nacer, talla al nacer, calificación Apgar al minuto y 5 minutos respectivamente no hay diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento; aunque cabe recalcar que, al igual que en la literatura internacional (3, 21), más de la mitad de los recién nacidos fueron pretérminos, de muy bajo peso al nacer, con un apgar con promedio mayor a 6 al minuto.

En los diagnósticos de ingreso comentados en la (tabla 2) de los recién nacidos con PCA no hubo una diferencia significativa en ambos grupos, siendo los más relevantes en orden de importancia la prematurez, la enfermedad de membrana hialina y la sepsis; los cuales son mencionados en la literatura (1, 3, 16, 21) como patologías que aumentan la probabilidad de requerir un tratamiento farmacológico y/o quirúrgico, siendo un factor de mal pronóstico para poder tener cierre espontáneo.

En recién nacidos que corresponden al grupo quirúrgico, no solo tiene un peso menor a 1500 gramos, sino son más prematuros y tienen otras patologías agregadas, semejante a nuestro estudio (37, 38) lo cual los hizo más susceptibles a fallo al tratamiento y por ende necesidad de cierre quirúrgico.

Se han demostrado antecedentes perinatales (tabla 3), como factores de riesgo, que incrementan la posibilidad de cursar con persistencia de conducto arterioso permeable, y otros que disminuyen el riesgo. Entre los que disminuyen la probabilidad de cursar con PCA es el manejo prenatal con esteroides, el cual no hubo diferencia significativa entre ambos grupos, aunque fue aplicado en más de la mitad de los pacientes, como se comenta en un estudio multicentrico realizado en pacientes con amenaza de parto pretérmino, la administración de corticoesteroides prenatales disminuye problemas respiratorios y favorece el cierre del conducto arterioso con una disminución de hasta el 40 por ciento (16, 29)

Con respecto a los que aumentan el riesgo de cursar con PCA se encuentra sufrimiento fetal, proceso infeccioso, enfermedad hipertensiva del embarazo que en algunas ocasiones son tratadas con sulfato de magnesio (manejo que actualmente ha sido modificado, sin embargo lo mencionamos como factor de riesgo), encontrándose todos estos factores en menos de la mitad de nuestros pacientes. Otro factor importante que aumenta el riesgo son los productos de embarazo múltiple, que aun cuando no hay una variable del mismo, en nuestro

hospital si hay una alta incidencia de los mismos. Todos estos factores se mencionan en la literatura nacional e internacional, cuando se comparan ambos grupos (3, 4, 13, 38) se observa que son compatibles con nuestra población aunque probablemente su frecuencia es menor por el control prenatal tan estricto que se lleva en nuestra unidad hospitalaria.

Con respecto a los hallazgos clínicos (tabla 4), se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento. La presencia de soplo, precordio hiperdinámico, los pulsos saltones y datos de insuficiencia cardíaca fueron estadísticamente más frecuentes en los que requirieron de cierre quirúrgico que en los tratados exclusivamente con medicamentos. La explicación es que los pacientes sometidos a cierre quirúrgico de la PCA cursaron con un estado clínico más grave ya que fueron los pacientes que no respondieron al tratamiento farmacológico y los que duraron más tiempo con la PCA hemodinámicamente significativa. Precisamente fue la falla al tratamiento farmacológico la indicación para ser sometidos al cierre quirúrgico, como se refiere en la literatura (3, 13, 16, 19).

En la literatura (3, 38) se refiere que el soplo es uno de los datos clínicos presentes en más del 90% preferentemente en los neonatos con más de 6 días de vida lo cual concuerda con nuestro estudio; ya que la mayoría de los recién nacidos que fueron intervenidos quirúrgicamente tenían más de 6 días de vida.

Con respecto a la insuficiencia cardíaca hay diferencia significativa con predominio en el grupo quirúrgico, sin embargo la literatura nacional reporta efectivamente diferencia pero respecto a los pacientes tratados farmacológicamente hasta en un 25 por ciento, probablemente nosotros



tenemos este dato invertido porque la muestra de los recién nacidos sometidos a cierre quirúrgico es pequeño. Los pulsos saltones son datos subjetivos.

Al comparar los estudios de imagen previo y posterior al tratamiento (tabla 5), con especial énfasis en el ecocardiograma, se encontró una diferencia significativa en los pacientes a los se sometieron a tratamiento quirúrgico debido a que presentaban mayores alteraciones del GIM, este gradiente normalmente debe de ser igual a cero, por lo que se demostró que su incremento es directamente proporcional al defecto que se encuentra entre la aorta y la arteria pulmonar, estos hallazgos se correlacionan, con los cambios de flujo en la aorta descendente (flujo retrogrado) con cambios en la presión arterial sistémica durante la diástole y con el tamaño del conducto (3, 13, 30). Justificando el hecho que a estos pacientes se le hayan realizado la intervención quirúrgica con excelentes resultados. Siendo un importante factor para la toma de una adecuada decisión terapéutica en estos pacientes.

El diámetro de la PCA no fue estadísticamente significativo, sin embargo en dos terceras partes de los recién nacidos con tratamiento farmacológico y en el noventa por ciento de los neonatos con tratamiento quirúrgico tenían un diámetro igual o mayor a 1.5mm, motivo por el cual como se comenta en la literatura internacional era necesario el tratamiento en ambos grupos (7, 13,16).

Cabe aclarar que en el ecocardiograma de control (al final de cada tratamiento), no se encontraron cifras de presiones o medidas del conducto arterioso permeable, reportándose únicamente la presencia o ausencia del cierre del conducto arterioso. Por lo que no se realizan comparaciones entre los diferentes parámetros ecocardiograficos iniciales y finales de cada tratamiento.

Otro hallazgo ecocardiográfico encontrado en los pacientes con PCA es la comunicación interventricular en más de la mitad de los recién nacidos que recibieron tratamiento farmacológico. Por lo que podemos suponer que en estos pacientes existirá una alta probabilidad de que el tratamiento farmacológico fallara, aunque estadísticamente demostramos que este hecho no fue significativo con respecto a la resolución del cierre de la PCA entre ambos grupos de tratamiento. Y no hay referencias bibliográficas que comenten otros hallazgos importantes que repercutan en el tratamiento.

Con respecto al cierre total de la PCA al final del tratamiento tanto quirúrgico como farmacológico se encontró que todos los pacientes que se sometieron a cirugía tenían un cierre total, en comparación de solo en dos terceras partes de los pacientes que recibieron tratamiento medicamentoso. Esto es muy relevante, aunque no fue estadísticamente significativo en nuestro estudio. Por lo que estamos de acuerdo con las recomendaciones actuales de la literatura Internacional que comenta que no debe intervenir quirúrgicamente antes de haber intentado el cierre farmacológico, a menos que haya una contraindicación para el uso de medicamentos (3).

En los parámetros de laboratorios iniciales y de control de ambos grupos terapéuticos (tabla 6) no se encontraron cifras estadísticamente significativas; sin observarse complicaciones significativas posteriores a cada tratamiento. Una revisión de Cochrane refiere que no se han encontrado diferencias significativas en ensayos controlados y aleatorios con respecto a los resultados de laboratorio de acuerdo al tipo de tratamiento proporcionado (34, 35). Sin embargo las cifras promedio de los resultados de plaquetas, creatinina y urea son muy similares a las reportadas en la literatura, con una mejoría total con la suspensión o término del tratamiento (4, 6).

No hubo diferencia significativa en el manejo ventilatorio en ambos grupos, aunque más de la mitad de los pacientes que requirieron intervención quirúrgica ya eran manejados con ventilación mecánica, sería importante saber cuantos pacientes finalmente presentaron displasia broncopulmonar, puesto que la persistencia del conducto arterioso es un factor para ello y se ha observado con mayor frecuencia en los que llegan a cirugía; esto posiblemente por el tiempo que permanece permeable el conducto (8).

Se busco de forma intencionada si hay diferencias significativas con respecto al género y las diferentes variables del tratamiento como son:

1. Con respecto a la edad gestacional (semanas) pudimos observar que la persistencia del conducto arterioso permeable se presenta mas

frecuentemente en recién nacidos que cursan con un mayor grado de prematuridad o con menor edad gestacional al nacer, predominando en el sexo masculino. Cabe mencionar que el peso al nacer es relevante en esta patología, siendo menor en el género femenino, a pesar de esto sigue siendo mayor la prevalencia de PCA en el sexo masculino, como se refiere en la literatura publicada (5, 15) y se corrobora en nuestro estudio.

2. La sepsis es una patología a descartar en los recién nacidos prematuros como un factor de riesgo para cursar con PCA, presentándose en más de la mitad de los nuestros pacientes, siendo estadísticamente significativo, observándose más en el género femenino.

## CONCLUSIONES

Podemos concluir ahora que de acuerdo a la revisión realizada del 1 de enero de 2005 al 31 de junio de 2010, que la frecuencia del diagnóstico del conducto arterioso permeable en el Hospital Ángeles Lomas es del 0.6% del total de nacidos vivos. De los 33 neonatos con PCA manejados con tratamiento farmacológico (indometacina 31 e ibuprofeno 3), el porcentaje de éxito para el cierre definitivo del conducto arterioso persistente fue del 70%; el efecto secundario más frecuente fue la oliguria (26.7%) que cedió al suspender el medicamento. Los 10 casos sometidos a ligadura quirúrgica del conducto arterioso fueron exitosos, sin morbilidad importante ni mortalidad. Las diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de prematuros que respondieron al tratamiento farmacológico y los que no respondieron fueron las siguientes: datos clínicos (soplo, precordio hiperdinámico, pulsos saltones, insuficiencia cardíaca), ecocardiográficos (GIM y comunicación interventricular).

## CONSIDERACIONES ETICAS

Esta investigación es considerada sin riesgo debido a que es un estudio retrospectivo y únicamente consultamos los expedientes clínicos de los neonatos; todo esto es de acuerdo al artículo 17 del reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud párrafo I. por lo que no necesitamos el consentimiento informado. Solo fue necesaria la aprobación del comité de ética e investigación del Hospital Ángeles Lomas para la realización del mismo.

## CRONOGRAMA

| Actividad                 | Abril 2010 | Mayo 2010 | Junio 2010 | Julio 2010 | Agosto 2010 |
|---------------------------|------------|-----------|------------|------------|-------------|
| Realización del Protocolo |            |           |            |            |             |
| Recolección de datos      |            |           |            |            |             |
| Captura de datos          |            |           |            |            |             |
| Análisis de datos         |            |           |            |            |             |
| Informe final             |            |           |            |            |             |

**BIBLIOGRAFIA**

1. – Paquette L, Friedlich P, Ramanathan R. Concurrent use of indomethacin and dexamethasone increases the risk of spontaneous intestinal perforation in very low birth weight neonates. *J Perinatol* 2006; 26: 486-492.

2.- Heyman E, Morag I, Batash D, Keidar R. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics* 2003; 112:354-358.

3.- Golomek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D. Primer consenso clínico de Siben: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(5):454-481.

4. - Quinn D, Cooper B, Clyman R. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy. *Pediatrics* 2002; 110:1-6.

5. - Phillips B, How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate. *Arch Dis child* 2003; 88:82-86.

6.- Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/ or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;2:CD000210

7. - Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus, *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;10:177-184.

8. - Schmdt B, Robin R, Fanaroff A. *Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms*, *J. pediatrics* 2006;148:730-734.
9. - Cooke L, Steer P, Woodgate P- *Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants*. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3: CD000780.
10. - Fowlie O, Davis P. *Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systemic*. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2003; 88:464-466.
11. – San Luis M, Lombardi A, Vazquez J. *Persistencia del conducto arterioso en niños recién nacidos. Experiencia médico- quirúrgica*. *Rev Mex Pediatr* 1996; 63: 25-29.
12. – Mercanti I, Boubred F, Simeoni U. *Therapeutic closure of the ductus arteriosus: Benefits and limitations*. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22: 14-20.
13. - Noori S, Mc Coy MD, Friedlich P, Bright B. *Failure of ductus arteriosus clouse is associated with increased mortality in preterm infants*. *Pediatrics* 2009; 123: 138-144.
14. - Dollberg S, Lusky A, Reichman B, *Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population- based study*. *JPGN* 2005; 40:184-188.

15. - Narayanan- Sankar M, Clyman R. *Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the neonate. NeoReviews 2003; 4:215-221.*
16. - Welty SE, Garcia-Prats J, *Patent ductus arteriosus in premature infants, UptoDate 2010. Disponible en la Web [http://www. Uptodate.com](http://www.Uptodate.com).*
17. - Malviya M, Ohlsson A, Shah S. *Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants, Cochrane Database Syst Rev 2003; 4:CD 000411.*
18. - Schmidt B, Peter D, Moddemann A, *Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants, N Engl J Med 2001;344: 1966-1972.*
- 19.- Fernández Ruiz A, Del cerro Marín J, Rubio D, *Cierre percutáneo del ductus arterioso persistente con dispositivo de amplatz: resultado inmediato y seguimiento a medio plazo. Rev Esp Cardiol 2002;55:1057-1062.*
- 20.- Su B-H, Lin H-C, Chiu H-Y. *Comparison of ibuprofen and indometacin for earlytargeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomised controlled trial. Arch, Dis. Child. Fetal Neonatal 2008;93: 93-99.*
21. - Evans N, Malcolm G, Osborn D. *Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. NeoReviews 2004;3: 86-97.*



22. - Coombs R, Morgan M, Durbin G. Gut blood flow velocities in the newborn: effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child* 1990;65: 1067-1071.

23. – Attridge J, Clark R, Walker M. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: two populations of patients with perforations. *J. perinatol* 2006; 26: 185-188

24. - Aranda J, Thomas R. Intravenous ibuprofen for preterm newborns. *NeoReviews*. 2005;6: 516-523.

25.- Keady S, Grosso A. Ibuprofen in the management of neonatal patent ductus arteriosus . *j.iccn* 2005; 21: 56-58.

26.-Tapia R, Calvo K, Saucedo V. Evolución final de recién nacidos prematuros operados y no operados por persistencia del conducto arterioso. *Gad Méd Méx* 2008;144: 111-120.

27. - Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1: CD003481.

28. - Donough J, Donovan O, Baetiong A. Necrotizing enterocolitis and gastrointestinal complications after indomethacin therapy and surgical ligation in premature infants with patent ductus arteriosus. *J. Perinatol* 2003; 23: 286-290.

29. - Evans N, Patent ductus arteriosus in the neonate. *J. cupe* 2005;15: 381-389.

30. - Keller R, Clyman R. *Persistent doppler flow predicts lack of response to multiple courses of indomethacin in premature infants with recurrent patent ductus arteriosus. J. Pediatrics 2003; 3:583-587.*

31. - Lee J, Rajadurai V, Wee K. *Randomized trial of prolonged low-dose versus conventional-dose indomethacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. J. Pediatrics 2003; 2:345-350.*

32. - Bikis A, Alwi M, Hasri S. *The amplatzer duct occluder: experience in 209 patients. J Am Coll Cardiol 2001; 33: 258-261.*

33. - Overmeire B, Cchemtob S. *The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. J. siny 2005; 10:177-184*

34. - Linder N, Bello R, Hernandez A. *Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? Am J Perinatol 2010; 27:399-404*

35. - Katakam L, Cotton M, Goldberg R. *Safety and effectiveness of indomethacin versus ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. Am J Perinatol 2010; 27:425-429.*

36.- Shannon E, Hansmann H, Hansmann G. *Patent ductus arteriosus of the preterm infant. J. Pediatrics 2010; 5:1019-1031*

37. – Attridge J, Clark R, Walker M. *New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: SIP is associated with early indomethacin exposure. J Perinatol 2006;26: 93-99.*

38. – *Santamaría H, Gómez M. Persistencia del conducto arterioso. PAC neonatología . 2004;1: 19-23.*