



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
SECRETARÍA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“ AFECCIÓN RENAL EN PACIENTES  
PREMATUROS TRATADOS CON  
INDOMETACINA PARA CIERRE DE  
PERSISTENCIA DE CONDUCTO  
ARTERIOSO”**

**TESIS  
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA  
EN PEDIATRÍA  
PRESENTA:**

**DRA. IVONNE ROCHA GUTIÉRREZ**

**TUTOR DE TESIS:  
DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI**

**INP**

TÍTULO

**AFECCIÓN RENAL EN PACIENTES PREMATUROS TRATADOS  
CON INDOMETACINA PARA CIERRE DE PERSISTENCIA DE  
CONDUCTO ARTERIOSO.**



---

**DR. GUILLERMO SOLOMON SANTIBÁÑEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**



---

**DR. JOSÉ N. REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



---

**DRA. MIRELLA VAZQUEZ RIVERA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



---

**DR. CARLOS LÓPEZ CANDIANI  
TUTOR DE TESIS**

AFECCIÓN RENAL EN PACIENTES PREMATUROS TRATADOS CON  
INDOMETACINA PARA CIERRE DE PERSISTENCIA DE CONDUCTO  
ARTERIOSO.

AUTORES:

Tesista: Dra. Ivonne Rocha Gutiérrez, residente de tercer año de Pediatría Médica.

**Tutor:** Dr. Carlos López Candiani.

## ÍNDICE

i.	<b>CAPÍTULO 1</b>	<b>5</b>
	<b>Antecedentes</b>	
ii.	<b>CAPÍTULO 2</b>	<b>5</b>
iii.	<b>Marco Teórico</b>	<b>5</b>
	<b>Persistencia de conducto arterioso</b>	<b>5</b>
	<b>Factores asociados a PCA</b>	<b>6</b>
	<b>CAPÍTULO 3</b>	<b>7</b>
	<b>Planteamiento del problema</b>	<b>7</b>
iv.	<b>CAPÍTULO 4</b>	<b>8</b>
	<b>Justificación</b>	<b>8</b>
v.	<b>CAPÍTULO 5</b>	<b>8</b>
vi.	<b>Objetivos</b>	<b>8</b>
vii.	<b>CAPÍTULO 6</b>	<b>9</b>
	<b>Material y Métodos</b>	<b>9</b>
	<b>Diseños de los estudios</b>	<b>9</b>
	<b>Universo de estudio</b>	<b>9</b>
	<b>Variables y definiciones operacionales</b>	<b>9</b>
	<b>Estrategias de búsqueda</b>	<b>9</b>
	<b>Métodos de la revisión</b>	<b>10</b>
viii.	<b>CAPÍTULO 7</b>	<b>12</b>
	<b>Resultados</b>	<b>12</b>
ix.	<b>CAPÍTULO 8</b>	<b>17</b>
	<b>Conclusiones</b>	<b>17</b>
x.	<b>CAPITULO 9</b>	<b>18</b>
	<b>Referencias bibliográficas</b>	<b>18</b>
xi.	<b>CAPÍTULO 10</b>	
xii.	<b>Anexos</b>	<b>19</b>

## CAPÍTULO 1

### **Antecedentes.**

La persistencia del conducto arterioso ( PCA) es una patología frecuente en el recién nacido prematuro cuyo tratamiento tradicional ha sido la indometacina (1)

El ductus arterioso es una estructura fetal que comunica la arteria pulmonar con la aorta y que tras el nacimiento habitualmente se cierra. Sin embargo, en determinadas ocasiones, sobre todo en los recién nacidos prematuros con patología respiratoria, permanece abierto; es a lo que se denomina ductus arterioso persistente , y se puede producir a través de él un cortocircuito de izquierda- derecha significativo que incrementa el riesgo de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante y displasia broncopulmonar en este grupo de pacientes ( 1, 3, 4, 5).

Por todo ello está indicado intentar el cierre del conducto arterioso. El fármaco utilizado ha sido la indometacina; sin embargo, su administración se ha asociado a complicaciones debidas a la disminución en la perfusión cerebral, renal y mesentérica que provoca ( 1, 3, 4, 10).

Diversos estudios muestran que al concluir el tratamiento con indometacina, la función renal regresa a la normalidad al término del tratamiento.

## CAPÍTULO 2

### **Marco teórico.**

#### **Persistencia de conducto arterioso.**

La persistencia del conducto arterioso, es una condición frecuente en el recién nacido pretérmino con síndrome de dificultad respiratoria. Es el resultado de la falta de cierre o de la reapertura después del cierre funcional (2).

Si el conducto arterioso permanece permeable después del nacimiento, al disminuir la resistencia vascular pulmonar y aumentar la resistencia sistémica, se desarrolla un corto circuito de izquierda a derecha, generando algunas veces sobrecarga e insuficiencia cardíaca izquierda ( 1, 2, 3).

La prevalencia es del 15% y se relaciona principalmente con prematuridad y bajo peso al nacer (3), también niños nacidos a gran altura, el 70% de los niños con rubéola congénita y asociado a otras cardiopatías congénitas como coartación de la aorta,

trasposición de grandes vasos, retorno venoso anómalo total o estenosis pulmonar con tabique intacto (3).

Fisiológicamente el factor más importante que estimula el cierre del conducto arterioso en el momento del nacimiento es el aumento en la concentración de oxígeno, que actúa directamente sobre el músculo liso de la pared del conducto arterioso( 1, 3).

Otro factor es a nivel de prostaglandinas circulantes, alto en el feto asegurando su permeabilidad. Por lo tanto, el tono de la pared del conducto está determinado por la interacción entre el oxígeno y su efecto constrictor y las prostaglandinas con su efecto dilatador (3).

Existen factores que pueden aumentar la incidencia de conducto arterioso persistente tales como la exposición previa a indometacina ( durante la tocolisis materna) y que es resistente al tratamiento postnatal con indometacina, la corioamnioitis, uso de esteroides como esquema de maduración pulmonar, síndrome de dificultad respiratoria, administración de líquidos parenterales altos (5, 8).

Los signos más frecuentes de la persistencia del conducto arterioso son: soplo continuo, de máxima intensidad en segundo y tercer espacios intercostales izquierdos, el cual puede acompañarse de frémito, 2) pulsos periféricos amplios y saltones, 3) apex hipercinético.

El diagnóstico confirmatorio es con ecocardiograma en modo M y bidimensional.

El tratamiento de la persistencia del conducto arterioso puede ser médico o quirúrgico ( ligadura o sección). El tratamiento médico consiste en la restricción de líquidos y la administración de diuréticos, uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas ( 3, 4, 5, 6).

El uso de la indometacina para el cierre farmacológico del conducto arterioso persistente en recién nacidos pretérmino fue reportado por primera vez en 1976 (3, 4) y desde entonces se ha probado como una alternativa terapéutica al tratamiento quirúrgico. También se han probado otros fármacos como ibuprofeno, aspirina, naproxeno y sulindac; sin embargo, el tratamiento con indometacina es menos costoso, más efectivo y con un importante rango de seguridad (3).

La indometacina es uno de los más potentes inhibidores de la síntesis de prostaglandinas al inhibir a la enzima ciclooxigenasa que, usando de sustrato al ácido araquidónico, produce la cascada de prostaglandinas: E2, F2 alfa, I2, tromboxano A2 Y D2. Es un potente analgésico, antipirético y antiinflamatorio no esteroideo que se utiliza como alternativa de la cirugía para producir el cierre del conducto arterioso persistente en los diez días posteriores al nacimiento en el recién nacido con conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo, además de aliviar los síntomas asociados a la insuficiencia cardíaca; y dentro del ámbito de la obstetricia es usado como agente tocolítico en la amenaza de parto prematuro (3, 4, 8).

La principal limitación es la nefrotoxicidad, debiendo suspender el tratamiento si el volumen urinario disminuye a menos de 1 ml/kg/ hora , la creatinina es mayor de 1.7

mg/dl, hubiera signos de enterocolitis necrosante, hiperbilirrubinemia y trombocitopenia ( menor de 50 mil ) ( 2, 3)

Si bien el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso se basa primariamente en la oxigenoterapia junto a la restricción de líquidos, que puede asociarse a la administración de diurético, la indometacina parece ser el enfoque preferible para tratar el conducto arterioso sintomático en niños prematuros, resultando en cierre ductal en un 79% ( 4, 5).

Existen factores que pueden disminuir la efectividad de la indometacina en el cierre del conducto arterioso, tales como sepsis, hipoxia, acidosis, hipoglucemia, estados de hipervolemia y anemia ( 3, 4).

El régimen típico para tratar la persistencia del conducto arterioso en el recién nacido consiste en la administración intravenosa de 3 dosis de indometacina, una cada 12 a 24 horas ( según la diuresis) de la siguiente forma ( 1, 3):

- 1) dosis inicial: 0.2 mg/ kg
- 2) 2da. Dosis: menos de 48 hs de vida: 0.1mg/kg  
Entre el 2do. Y 7mo. Día de vida: 0.2 mg/ kg  
Después del 8vo. Día de vida: 0.25 mg/ kg
- 3) 3era. Dosis: menos de 48 hs de vida: 0.1 mg/kg  
Entre el 2do. Y 7mo. Día de vida: 0.2 mg/kg  
Después del 8vo. Día de vida: 0.25 mg/kg

Hoy en día se sigue utilizando indometacina para cierre del conducto arterioso permeable, y se ha visto que los pacientes con falla renal secundaria al uso de indometacina recuperan su función a las 72 horas de terminado el tratamiento.

### CAPÍTULO 3

#### **Planteamiento del problema**

Como se ha mencionado anteriormente, la persistencia del conducto arterioso en recién nacidos prematuros es considerada una de las cardiopatías congénitas más frecuentes, que conlleva a inestabilidad hemodinámica.

Además, los neonatos con persistencia de conducto arterioso presentan mayor riesgo de padecer problemas como enterocolitis necrosante, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular . Es por eso la importancia del cierre del conducto.

Datos recientes muestran que el cierre farmacológico se logra con indometacina en 70% , sin embargo, su uso se ha relacionado con falla renal durante el tratamiento, caracterizada por oliguria, incremento en el nivel sérico de creatinina ( 1, 4, 8, 10).

Por ello consideramos de gran importancia conocer según la literatura encontrada, la prevalencia de esta alteración, así como su relevancia en neonatos con persistencia de conducto arterioso.

## CAPÍTULO 4

### **Justificación.**

Como se ha mencionado antes, la persistencia de conducto arterioso en recién nacidos prematuros y el cierre farmacológico del mismo con indometacina, conlleva a efectos adversos, es importante revisar la proporción de recién nacidos que se complican con insuficiencia renal. Esto nos conduce a conocer, en un inicio cuales son los datos de los investigadores y clínicos reportan en cuanto a éste tema, para así tratar de aportar en un futuro alguna otra alternativa de tratamiento con menos efectos adversos. Además de tener en cuenta que entre mejores condiciones de salud presenten, mejor será su calidad de vida.

Por ello, es necesario realizar una revisión cualitativa de la literatura para estimar la magnitud de la insuficiencia renal en prematuros tratados con indometacina para el cierre de conducto arterioso. Cualquier intervención para mejorar el problema requiere necesariamente un punto de partida.

## CAPÍTULO 5

### **OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Realizar una revisión cualitativa de la literatura publicada en los últimos 10 años para conocer la incidencia de neonatos prematuros que presentan falla de la función renal como efecto adverso de la utilización de indometacina en el cierre del conducto arterioso persistente.

#### **Objetivos específicos**

- 1) Comentar la incidencia reportada por los diferentes autores en relación a la falla renal en prematuros tratados con indometacina para el cierre del conducto arterioso persistente.
- 2) Conocer los factores de riesgo más frecuentes de dicha alteración.



## **CAPÍTULO 6**

### **MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **Diseño de estudios**

Se incluyeron todos los diseños de estudios identificados que incluían a pacientes neonatos tratados con indometacina para cierre de conducto arterioso persistente.

#### **Universo de estudio**

Se seleccionaron los estudios potencialmente relevantes de la lista de títulos y resúmenes generados a partir de las búsquedas en la base de datos. Todos los estudios seleccionados se recuperaron en forma completa y luego se examinaron por la tesisista.

Se excluyeron los artículos narrativos, editoriales y aquellos artículos que no mencionan determinación de creatinina sérica, depuración de creatinina y volumen urinario. Así como aquellos que mencionan pacientes mayores de 37 semanas de gestación con cromosomopatías, malformaciones congénitas mayores o cardiopatías que no corresponden a persistencia de conducto arterioso.

#### **Variables y definiciones operacionales.**

1. Neonato: menor de 28 días de vida.
2. Pretérmino: paciente cuya edad gestacional al nacimiento es menor de 37 semanas.
3. Persistencia de conducto arterioso: ausencia de cierre con permeabilidad persistente, en el periodo neonatal.
4. Malformación congénita mayor: aquellas que por su naturaleza ponen en peligro la vida, tales como: agenesia renal, onfalocele, gastroquisis, atresia de esófago, malformación anorectal, páncreas anular, cardiopatías congénitas.
5. Indometacina: inhibidor de la ciclooxigenasa no esteroideo.

#### **Estrategias de búsqueda**

Los estudios incluidos son el resultado de la estrategia para la búsqueda general de persistencia de conducto arterioso y falla renal en prematuros tratados con indometacina para cierre de conducto arterioso.

Búsqueda electrónica en varias bases de datos como fue MEDLINE, EMBASE, LILACS, COCHRANE LIBRARY, SCIELO Y PubMed.

1. Periodo de búsqueda fue de 1987 a 2007.
2. Palabras clave: newborn, patent ductus arterious, ibuprofeno or indomethacin, renal failure.
3. Limitantes: sólo se revisaron los artículos que se encontraban en inglés y/o español y aquéllos que se obtenían de revistas indexadas, disponibles en medios electrónicos o en bibliotecas localizadas en el Distrito Federal.

### **Métodos de la revisión**

Los métodos para realizar una revisión bibliográfica son diversos, entre ellos se encuentra la revisión por pares y las listas de evaluación de calidad metodológica de los estudios, ejemplo de ellos son CONSORT que se aplica a ensayos clínicos aleatorizados y STROBE el cual se aplica a estudios observacionales. En este estudio la revisión realizada fue definida por los autores y las variables de interés fueron elegidas por conveniencia de los mismos, citándose a continuación:

1. Autores: se identificó al autor principal y por medio de la referencia original a los colaboradores de cada uno de los estudios revisados.
2. Año de realización: se registró el año de inicio del estudio, así como la duración del mismo.
3. Año de publicación: se registró el año en que fue aceptada la publicación y la fecha en que fue publicada.
4. País: se refiere al país de origen del estudio, así como al contexto en que se desarrolló.
5. Diseño del estudio: se refiere a la estructura metodológica del estudio, clasificándose en: cohorte, transversales, reporte de caso (s), ensayo clínico, casos y controles y de revisión.
6. Características de los pacientes: se registró la edad de los niños, el género.
7. Tamaño de la muestra: se refiere al número de pacientes estudiados para cada estudio, así como para el total de los estudios revisados.
8. Etiología sugerida: en caso de que se refiera en el artículo, se registra si se identificó alguna característica en específico relacionada con el uso de indometacina.

9. **Padecimientos asociados:** se refiere a la coexistencia de alguna(s) enfermedad(es) a otros niveles, como malformaciones congénitas menores.
10. **Pruebas diagnósticas:** se refiere a los estudios clínicos realizados y que permitieron llegar al diagnóstico de los pacientes.
11. **Intervenciones:** se refiere a las intervenciones o maniobras que fueron realizadas durante el estudio.
12. **Tratamiento:** se registran los tratamientos propuestos por los autores para la prevención de retraso en el crecimiento extrauterino.
13. **Nivel de evidencia:** se evalúa este en cada estudio de acuerdo con el diseño del mismo, según la escala de Jovell:
  - I. **Adecuada:** revisión sistemática con o sin metaanálisis.
  - II. **Adecuada:** ensayo clínico controlado con muestra grande.
  - III. **Buena:** ensayo clínico controlado con muestra pequeña.
  - IV. **Buena regular:** ensayo clínico sin aleatorización.
  - V. **Regular:** ensayo clínico retrospectivo no aleatorizado.
  - VI. **Regular:** estudio longitudinal.
  - VII. **Regular:** estudio de casos y controles.
  - VIII. **Pobre:** estudios transversales, series clínicas sin grupo control y casos clínicos; opinión de autoridades respetadas, comités de expertos.
  - IX. **Pobre:** experiencia y anécdotas clínicas.

## CAPÍTULO 7

### Resultados

#### Revisión sistemática

**Autores:** los autores revisados fueron Gimeno Navarro, Modesto Alapont, Morcillo Sopena, Fernández Gilino, Izquierdo Macián, Gutiérrez Laso, Ohlsson A, Walía R, Shad S

**Años de realización:** ninguno de los trabajos refiere el año de realización de los mismos.

**Años de publicación:** los años de publicación van desde el 2003 que corresponden a la publicación de Ohlsson, hasta 2007 y corresponde al autor Gimeno Navarro y cols.

**Países:** todos los trabajos fueron realizados y publicados en países de primer mundo y corresponden a Estados Unidos y España.

**Características de los pacientes:** todos los trabajos se refieren a prematuros por debajo de las 36 semanas de edad gestacional o neonatos de muy bajo peso al nacimiento, menos de 1500g de peso al nacimiento, con persistencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo confirmado mediante ecocardiografía.

**Etiología sugerida:** ambos autores hacen referencia en todos los casos al antecedente de la edad gestacional al nacimiento menor de 36 semanas de gestación, al peso y a la presencia de síndrome de dificultad respiratoria.

**Padecimientos asociados:** hemorragia intraventricular, distintos grados según la clasificación clásica de Papile, leucomalacia ventricular, enterocolitis necrosante diagnosticada ante la presencia de hallazgos clínicos y radiológicos compatibles, displasia broncopulmonar definida como necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de vida o las 36 semanas de edad posconcepcional, oliguria ( diuresis menor de 1 ml/kg/h), sepsis, retinopatía del prematuro.

**Pruebas diagnósticas:** se realizó ecocardiografía para confirmar diagnóstico de persistencia de conducto arterioso, segunda evaluación al término del tratamiento. Se realizaron mediciones de creatinina sérica y cuantificación de la uresis antes, durante y al término del tratamiento.

**Intervenciones:** las intervenciones señaladas por los autores, hacen referencia en su mayoría a la restricción hídrica, uso de diuréticos para manejo de la insuficiencia cardíaca.

**Tratamiento:** administración de ibuprofeno intravenoso comparado con indometacina intravenosa como tratamiento del conducto arterioso persistente. Finalmente mencionan que el ibuprofeno fue igual de eficaz que la indometacina en el cierre del conducto arterioso persistente. No hubo diferencias en la incidencia de complicaciones excepto menores problemas renales con el ibuprofeno. No se confirma un mayor riesgo de

displasia broncopulmonar en el grupo de ibuprofeno, aunque se necesitan más estudios al respecto.

Refieren que el tratamiento con indometacina reduce significativamente la velocidad de flujo sanguíneo mesentérico y renal a los 30 minutos de su administración y, aunque aumenta con posterioridad, ya no vuelve a los valores que presentaba antes del tratamiento después de esperar 120 minutos.

Nivel de evidencia: De acuerdo a los criterios de Jovell , el grado de evidencia para los trabajos revisados es I Adecuada.

### **Estudio prospectivo, descriptivo y comparativo.**

Autores: B. Fernández, C. Méndez, M. de L. Silva, F. Rumbao, G. Benítez y V. Siegert. Eli Hyeman, Iris Morag, David Batash.

Años de realización: se realizó este estudio entre enero de 1996 y diciembre de 1999. noviembre del 2000 a abril 2002 (Eli Hyeman y cols.)

Años de publicación: los años de publicación van desde julio del año 2003, hasta noviembre del 2003 de los autores Eli Hyeman y cols.

Países: Venezuela, Caracas. Tel- Aviv, Israel ( Eli Hyeman y cols.)

Características de los pacientes: 90 recién nacidos, 59 ( 65.6%) eran de sexo femenino y 41 ( 45.6%) del sexo masculino. Edad gestacional, calculada mediante el Test de Capurro, estuvo comprendida entre 32 y 36 semanas, con una media de 33.76, el 90% tenían 33 semanas o mas.

El peso al nacer estuvo entre 700 y 2910 gramos, con un promedio de 1660 gramos, talla al nacer entre 34 y 53 cm. Todos los recién nacidos presentaron sepsis.

El 66.7% recibió un solo ciclo de indometacina para lograr el cierre del conducto arterioso y 33.3% dos o más ciclos.

Se excluyeron los pacientes con malformaciones congénitas mayores, hemorragia intraventricular grado 3, niveles de creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dl antes del tratamiento, nitrógeno ureico mayor de 50 mg/ dl , plaquetas menor de 60 mil, hiperbilirrubinemia que requiriera exanguinotransfusión.

Etiología sugerida: ambos autores sugieren la edad gestacional menor de 33 semanas y el peso bajo al nacimiento como los dos principales factores de riesgo para persistencia de conducto arterioso.

Padecimientos asociados. Diez casos presentaron barotrauma, 64 recién nacidos pretérmino presentaron trastornos metabólicos como hipoglicemia, hiperglicemia, hipocalcemia e hipercalcemia.

Pruebas diagnósticas: ecocardiografía en Modo M antes y al término del tratamiento, hemocultivos, determinación de hemoglobina, creatinina sérica antes y después del tratamiento con indometacina. Ultrasonido transfontanelar.

Intervenciones: administración de indometacina.

Tratamiento sugerido: cada ciclo de tratamiento constó de tres dosis de indometacina ( 0.2 mg x kg c/ 6h). Restricción de líquidos y se valoró uso de diurético.

Los autores no encuentran a la trombocitopenia ni la hiperbilirrubinemia como contraindicaciones absolutas para el uso de indometacina en neonatos con persistencia de conducto arterioso. La indometacina tiene una efectividad del 66.7% para el cierre de conducto arterioso en recién nacidos pretérmino críticamente enfermos con sepsis neonatal ( B. Fernández y cols).

El barotrauma, la anemia y la sobrehidratación disminuyen la eficacia de la indometacina en el cierre del conducto arterioso.

En ambos estudios no presentaron insuficiencia renal los pacientes tratados con indometacina.

Nivel de evidencia: de acuerdo a los criterios de Jovell, el grado de evidencia para los trabajos revisados es regular.

### **Estudios retrospectivos.**

Autores: los autores revisados fueron Dolores Quinn, LLeona CL Lee, y Ekici et.al.

Años de realización: los años de realización febrero 1992 a junio 2000 que corresponden a Dolores Quinn y cols, 1995 al año 2000 que corresponden a LLeona y cols y enero de 1999 a mayo del 2003 corresponden a Ekici y cols.

Años de publicación: los años de publicación van desde 2003 que corresponden a Dolores Quinn, hasta el 2005 de Ekici.

Países: Todos los trabajos fueron realizados y publicados en países de primer mundo. Estados Unidos ( Dolores Quinn) y Turquía ( Ekici).

Características de los pacientes: todos los trabajos se refieren a neonatos prematuros y con antecedente de internamiento en alguna unidad de cuidados intensivos neonatales.

Etiología sugerida: Los autores hacen referencia en todos los casos al antecedente de la edad gestacional menor de 37 semanas y al peso bajo al nacimiento, como los dos principales factores de riesgo para la persistencia del conducto arterioso. Dolores Quinn y cols. Citan al uso de indometacina como tocolítico, corioamnioitis y sepsis bacteriana materna como factores de riesgo para el desarrollo de conducto arterioso persistente.

**Padecimientos asociados:** autores refieren factores que se asocian a persistencia de conducto arterioso tales como hemorragia interventricular, enterocolitis necrosante y displasia broncopulmonar.

**Pruebas diagnósticas:** ecocardiografía bidimensional, Modo M para diagnóstico de conducto arterioso persistente y al término del tratamiento con indometacina, determinación de niveles séricos de creatinina, nitrógeno ureico, bilirrubinas, plaquetas antes, durante y al término del tratamiento con indometacina para cierre de conducto arterioso persistente.

**Intervenciones:** las intervenciones señaladas por los autores, hacen referencia en su mayoría a la administración de indometacina y/ o ibuprofeno para el cierre farmacológico de la persistencia del conducto arterioso.

**Tratamiento sugerido:** ingesta de líquidos en relación al peso del neonato, pérdida del peso postnatal, volumen urinario, a la concentración de sodio y la osmolaridad sérica, iniciando con 70 ml x kg e incrementando 20 ml x kg cada día hasta un máximo de 130 ml x kg en la primera semana de vida. Todos los pacientes fueron tratados con restricción hídrica.

Ambos autores sugieren régimen estándar de indometacina dos dosis de 0.2 mg/kgd con intervalos de 12h durante 48 horas por vía intravenosa. En 3 pacientes pretérminos se administró ibuprofeno a 10 mg/kgd con intervalo de 12 horas por vía oral ya que presentaron volumen urinario menor de 1 ml/kg, creatinina sérica mayor 1.6 mg/dl, nitrógeno ureico mayor 45 mg/dl y plaquetas menor de 75 mil ( Ekici y cols).

El uso de indometacina se asoció con disminución del volumen urinario ( no se hace referencia de la cantidad que disminuyó) el cual se resolvió cuatro días después de terminado el tratamiento ( Ekici y cols). Otras complicaciones encontradas fueron trombocitopenia en 36% de los casos, aumento de nitrógeno ureico en 31%, sepsis 30%, oliguria 25%, hiponatremia 25%, hemorragia intracraneal 16%, enterocolitis necrosante ( 8%), sangrado 3%. En ninguno de los estudios se menciona elevación de azoados.

Ambos autores coinciden que la indometacina continúa siendo el tratamiento de elección en el cierre farmacológico del conducto arterioso persistente, la falla renal presentada durante el tratamiento es reversible al término del mismo.

**Nivel de evidencia:** de acuerdo a los criterios de Jovell, el grado de evidencia para los trabajos revisados es V Regular.

### **Estudio prospectivo**

**Autores:** Bart Van Overmeire, Koen Smets, et.al

**País:** el país de realización de este trabajo es Estados Unidos , que como es sabido, pertenece al llamado primer mundo.

Años de realización: el trabajo de Bart Van Overmeire et.al no refiere año de realización.

Año de publicación: el año de publicación corresponde 7 de septiembre del 2000.

Características de los pacientes: 148 pacientes menores de 32 semanas de gestación, de 2 a 4 días de vida con evidencia ecocardiográfica de conducto arterioso permeable, con síndrome de dificultad respiratoria que requirió ventilación mecánica desde el nacimiento. No refieren peso de los pacientes.

Etiología sugerida: se menciona a la edad gestacional y el síndrome de dificultad respiratoria como factores de riesgo para el desarrollo del conducto arterioso persistente.

Padecimientos asociados: se menciona únicamente a la sepsis y la enterocolitis necrosante.

Pruebas diagnósticas: se realizó ecocardiograma Doppler al inicio del tratamiento, segunda intervención no más de 24 horas de la última dosis de indometacina.

Determinación sérica de creatinina, osmolaridad sérica, electrolitos, bilirrubinas, nitrógeno ureico y cuantificación del volumen urinario antes, durante y al término del tratamiento.

Intervenciones: las intervenciones de los autores, hacen referencia en su mayoría al uso de indometacina comparado con ibuprofeno para cierre farmacológico del conducto arterioso persistente.

Tratamiento sugerido: en este caso, la ingesta de líquidos en relación al peso, sodio sérico, osmolaridad sérica. En neonatos de 26 semanas de gestación o menos, la ingesta de líquidos se inició a 80 ml/kgd incrementándose 20 ml/kgd cada día hasta un máximo de 130 ml/kgd. El uso de furosemide se restringió durante la primera semana de vida. En neonatos con hipotensión refractaria se utilizó dopamina.

No se menciona la dosis de indometacina utilizada.

Finalmente mencionan que el uso previo con indometacina como agente tocolítico se asoció con falla al tratamiento de cierre farmacológico con indometacina de conducto arterioso persistente. Respecto a la función renal presentaron oliguria 14 neonatos tratados con indometacina, incrementó en la concentración sérica de creatinina del primero a tercer día de tratamiento. Mencionan que el ibuprofeno no se asocia con falla renal.

Nivel de evidencia: de acuerdo con los criterios de Jovell, el grado de evidencia para los trabajos revisados es regular.



## CAPÍTULO 8

### Conclusiones

La persistencia del conducto arterioso es un problema serio de salud por las complicaciones que pueden presentar los recién nacidos prematuros que lo padecen.

La indometacina fármaco utilizado para el cierre del conducto arterioso persistente es seguro, con pocos efectos adversos, reportándose una efectividad del 66.7% en neonatos críticamente enfermos, sin embargo se reportan dentro de sus efectos adversos la falla renal caracterizada por disminución del volumen urinario a menos de 1 ml/kg/h, aumento en los niveles de creatinina a más 1.6 mg/dl, aumento del nitrógeno ureico mas de 45 mg/dl , sin embargo, en nuestra revisión concluyen que esta se recupera alrededor del cuarto día de concluido el tratamiento.

## CAPÍTULO 9

### Referencias bibliográficas.

1. Gimeno, et. al. Ibuprofeno frente a indometacina para el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso del prematuro. *An Pediatr (Barc)* 2007; 67 : 309-318.
2. Fernández, et. al. Efectividad de la indometacina en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacido pretérmino de la maternidad " Concepción Palacios". *Revista de la facultad de Medicina* 2006; 26 : 1-7.
3. Ronald, et. al. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005; 164: 135-140.
4. Pedroza, et. al. Efectos de la indometacina en el feto y el recién nacido. *Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina*. 2002; 122: 18-20.
5. Ohlsson, et. al. Ibuprofeno para el tratamiento del conducto arterioso permeable en neonatos prematuros o de bajo peso al nacer. *La biblioteca de Cochrane Plus*. 2006; 3: 1-30.
6. Quinn, et. al. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy. *Pediatrics* 2002; 110: 1-10.
7. LLeona, et. Al. Outcome following patent ductus arteriosus ligation in premature infants: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatrics* 2006; 6: 1-15.
8. Ekici, et. al. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006; 6: 28-33.
9. Heyman, et. al. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics* 2003; 112(5): 354-357.
10. Van Overmeire, et. al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *The New England Journal of Medicine*. 2000;343(10): 674-680.
11. Itabashi, et. al. Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm treated with indomethacin. *J Pediatr* 2003; 143: 203-7.
12. Ohlsson, et. al. Tratamiento quirúrgico versus tratamiento medico con inhibidores de la ciclooxigenasa para el conducto arterioso permeable sintomático en prematuros. *La biblioteca Cochrane Plus* 2006; 3: 1-16.
13. Hanna, et. al. Effects of ibuprofen and hypoxia on neutrophil apoptosis in neonatos. *Biol Neonate* 2004; 86: 235-239.
14. Jovell. AJ, et.al. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin ( Barc)* 1995; 105: 740-743.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	FE	MA R	ABR	MA Y	JUN	JUL	AG O	SEP	OCT	NO V	DIC	ENE	FEB
REV BIBLIO- GRAFICA.	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
MARCO TEORICO	+	+											
REVISION	+	+											
RECOL DE DATOS						+	+	+					
ANALISIS DATOS									+	+			
ANALISIS ESTADIS- TICO											+	+	
PUBLICA- CIÓN DE TESIS													++

Autores Año de publicación País	Diseño del estudio	Número de pacientes estudiados	Clasificación diagnóstica	Intervenciones	Padecimientos asociados	Pruebas diagnósticas	Etiología	Tratamiento	Grado de evidencia
A. Gimeno Navarro y cols. España 2007	Revisión	—	No se refiere el empleo de alguna clasificación.	Hace referencia a la restricción hídrica, uso de diuréticos para el manejo de la insuficiencia cardíaca	hemorragia intraventricular, leucomielocla ventricular, enterocolitis necrozante y displasia	se realizó ecocardiografía para confirmar diagnóstico de PCA, mediciones de Cr sérica, ureas	refiere los casos al antecedente de la edad gestacional menor de 36 SDG o neonatos de menos de 1500g al nacimiento	se hace referencia a la administración de indometacina y/ o ibuprofeno para el cierre de conducto arterioso peristáltico	I
B. Fernández y cols. Venezuela 2003	Estudio prospectivo, descriptivo y comparativo	90 recién nacidos	No se refiere el empleo de alguna clasificación.	hace referencia a la administración de indometacina exclusivamente, restricción de líquidos y valoración de diuréticos	menciona a 10 pacientes con barotrauma, trastornos metabólicos como hipoglucemia e hipocalcemia.	Habla acerca de la realización de ecocardiografía en modo M antes y al término del Tx. Determinación de Cr sérica	refiere a la edad gestacional menor de 33 semanas y el peso bajo al nacer como factores de riesgo para PCA	refiere el empleo de indometacina 3 dosis (0.2 mg/kg) cada 6h	V
Ronald L y cols. Estados Unidos 2005	meta-análisis	—	No hace referencia a algún tipo de clasificación.	cita el uso de indometacina y/o ibuprofeno	menciona la comorbilidad con displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular	habla acerca de la determinación de Cr sérica, cuantificación de ureas. Se realizó ecocardiograma para confirmar diagnóstico de PCA	factores de riesgo para PCA edad gestacional menor de 37 semanas y peso menor de 2500g al nacimiento	refiere al empleo de indometacina y/o ibuprofeno para el cierre de PCA	V
Pedroza y cols. 2003	Estudio prospectivo, descriptivo y comparativo	96 recién nacidos pretérmino	No se refiere el empleo de alguna clasificación.	refiere la administración de diuréticos, restricción hídrica y la oxigenoterapia, así como la admón. De indometacina	hace referencia a la asociación con ECN, hemorragia intraventricular	determinación de Cr sérica, cuantificación de ureas	refiere principalmente la prematuridad y bajo peso al nacer. El 70% de los niños con rubéola congénita.	administración intravenosa de 3 dosis de indometacina, una cada 12h a 24h (según la duración). Dosis inicial de 0.2 mg/kg	V
Chirson y cols. Estados Unidos 2003	Revisión	—	No se refiere el empleo de alguna clasificación.	menciona el uso profiláctico de ibuprofeno e indometacina	menciona la comorbilidad con hemorragia intraventricular, ECN, sepsis del prematuro	se realizó ecocardiografía para confirmar diagnóstico de PCA, mediciones de Cr sérica, ureas	los autores hacen referencia en todos los casos al antecedente de edad gestacional menor de 36 semanas y peso menor de 1500g	se hace referencia a la administración de indometacina como tratamiento de elección para cierre de conducto arterioso	I
Dolores Quinn y cols. Estados Unidos 2003	estudio retrospectivo	—	No se refiere el empleo de alguna clasificación.	hacen referencia en su mayoría a la ingesta de líquidos en relación al peso del neonato, sodio sérico, OSM sérica, uso de indometacina	menciona la comorbilidad con ECN, hemorragia intraventricular y displasia broncopulmonar	ecocardiografía, determinación de niveles séricos de Cr, bilirrubinas, plaquetas antes y al término del Tx	antecedente de edad gestacional menor de 37 semanas, bajo peso al nacimiento. Uso de indometacina como tocolítico	régimen estándar de indometacina dosis de 0.2 mg/kgd con intervalos de 12 horas durante 48 h vía intravenosa	V
Elici y cols. Turquía 2006	estudio retrospectivo	394 recién nacidos	No se refiere el empleo de alguna clasificación.	restricción hídrica, furosemida y con hipotensión e administraba dopamina	se hace referencia a la presencia de ECN, DBP, disminución del filtrado glomerular.	se realizó ecocardiografía para confirmar diagnóstico de PCA, mediciones de Cr sérica, ureas, sodio sérico y osmolaridad sérica	los autores hacen referencia en todos los casos al antecedente de edad gestacional menor de 36 semanas y peso bajo al nacimiento	administración de ibuprofeno y/ o indometacina	V

Autores Año de publicación País	Diseño del estudio	Número de pacientes estudiados	Clasificación diagnóstica	Intervenciones	Padecimientos asociados	Pruebas diagnósticas	Etiología	Tratamiento	Grado de evidencia
El Heyman y cols 2003	estudio prospectivo	22 neonatos prematuros	No hace referencia a algún tipo de clasificación.	restricción hídrica, paquete globular, plasma fresco, en caso de hipotensión-dopamina. El uso de furosemide después de la primera semana	se hace referencia a la ECN, DBP y hemorragia intraventricular	se realizó ecocardiografía, determinación de niveles séricos de Cr sérica, nitrógeno ureico, bilirubinas, plaquetas	se relaciona con edad gestacional menor de 32 semanas y peso al nacimiento de 1500g	administración de ibuprofeno y/o indometacina sin especificar la dosis	V
Overmire y cols. Estados Unidos 2000	estudio retrospectivo	148 recién nacidos	No hace referencia a algún tipo de clasificación.	ingesta de líquidos en relación al peso, sodio sérico, osm. Sérica. Neonatos con hipotensión severa-dopamina	se hace referencia a la sepsis y ECN	ecocardiograma Doppler, Cr sérica, electrolitos séricos, bilirubinas, nitrógeno ureico y cuantificación de uremis	edad gestacional menor de 32 semanas y neonatos de 2 a 4 días	no se menciona dosis utilizada de indometacina	V
Kazyuo y cols. Tokyo, Japón 2003	ensayo clínico controlado	2896 neonatos	No hace referencia a algún tipo de clasificación.	se hace referencia a la admón. De indometacina, restricción hídrica y uso de furosemide	sepsis, neumonía, SDRS, HIV	ecocardiograma det. De Cr sérica , BUN, potasio, sodio	los autores hacen referencia a los recién nacidos de peso menor a 2500g	administración de indometacina a dosis de 0.2 mg/kg durante 60 minutos	II
Mahiya M. y cols 2006	Revisión	—	No hace referencia a algún tipo de clasificación.	restricción de líquidos, diuréticos e indometacina	asfíxia perinatal,exceso de líquidos durante los primeros días de vida y SDRS	ecocardiograma, niveles séricos de cr mayor a 1.6 mg/dl	prematuros menores de 37 semanas, o recién nacidos de bajo peso al nacer menor de 2500g	indometacina 0.1mg/kg administración diaria por siete días	I