



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 71  
"LIC. BENITO COQUET LAGUNES"  
UNIVERSIDAD VERACRUZANA  
FACULTAD DE MEDICINA  
"LIC. MIGUEL ALEMÁN VALDÉS"**



**"IBUPROFENO VÍA ORAL COMO TRATAMIENTO  
PARA PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO  
EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO"**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE:**

**PEDIATRÍA MÉDICA**

**Presenta:**

**Dra. Norma Alicia Tejada Hernández**

**Asesores:**

**Dr. Roberto Pérez Díaz  
Dra. Silvia Sabido Sighler**

**H. VERACRUZ, VER.**

**FEBRERO 2010**

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios:**

**Por haberme concedido lograr una meta mas en mi vida profesional.**

**A mis padres:**

**Por ser el pilar en mi vida, gracias a su apoyo y amor incondicional que me mantuvo firme en este largo camino.**

**A mis maestros:**

**Por sus conocimientos y experiencia compartidas que enriqueció mi formación como especialista.**

**Al Dr. Roberto Pérez Díaz y Dra. Silvia Sabido Sighler.**

**Por creer en este trabajo y ser guía indispensable para la realización del mismo.**

**A todo el personal de las diferentes áreas que intervinieron en la realización de este proyecto ya que sin ellos no hubiera sido posible.**

## INDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>2</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>8</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>9</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>20</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>22</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>24</b>
<b>ANEXOS</b>	<b>26</b>
<b>BIBLIOGRAFIA</b>	<b>38</b>

## RESUMEN

**TITULO:** "Ibuprofeno vía oral como tratamiento farmacológico para CAP en recién nacidos pretérmino"

**OBJETIVO :** Determinar la utilidad del ibuprofeno administrado vía oral como terapéutica empleada para cierre farmacológico de conducto arterioso permeable. (CAP)

**MATERIAL Y METODOS: TIPO DE ESTUDIO:** Experimental

El estudio se realizó en el Departamento de Neonatología del Hospital General de Zona No 71 "Lic. Benito Coquet Lagunes" del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de Veracruz, Ver., México.; en el periodo comprendido del 01 de diciembre del 2008 al 31 de agosto del 2009. Sujetos de estudio: Recién nacidos prematuros con persistencia del conducto arterioso, asignados aleatoriamente a dos grupos: con manejo con ibuprofeno mas terapia anticongestiva y tratados solo con terapia anticongestiva. Se les realizó una evaluación ecocardiográfica completa a todos los recién nacidos que cumplieron con los criterios de inclusión. Los pacientes con diagnóstico ecocardiográfico de CAP que cumplieron con los criterios de inclusión se agruparon de manera aleatoria en 2 grupos: Grupo 1 y Grupo 2. Cada uno recibió manejo para falla cardiaca a base de inotrópico, diurético según necesidad del paciente y manejo de líquidos a requerimientos mínimos necesarios; el grupo 1 recibió además, tratamiento con ibuprofeno vía oral en un esquema de 3 dosis: la primera dosis a 10 mg/kg seguido de 2 dosis de 5 mg/kg a las 24 y 48 horas después de la primera dosis. Se les realizó ecocardiograma 24 horas después de cada dosis recibida.

**RESULTADOS:** Se incluyeron 20 pacientes. No se observó predominancia de sexo. Se presentó cierre de CAP en el 90% del grupo 1, y en ningún paciente del grupo 2. De los 9 pacientes que presentaron cierre 3 fallecieron. Del grupo 2 fallecieron 7 pacientes. Se observó una reducción de la mortalidad en 20% para el grupo 1. Existió diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) para el tiempo de asistencia mecánica ventilatoria en el grupo 1. No se observaron efectos secundarios relacionados a la administración del medicamento.

**CONCLUSIONES:** El ibuprofeno vía oral es útil para el cierre del CAP en recién nacidos pretérmino. Es necesario estudios con muestra más amplia para corroborar estos resultados.

## ANTECEDENTES

El conducto arterioso es un vaso de gran calibre que se conecta al tronco pulmonar principal (o arteria pulmonar izquierda proximal) con la aorta descendente en un punto situado a 5-10mm del nacimiento de la arteria subclavia izquierda. En el feto el conducto arterioso cumple la función esencial de derivar el flujo sanguíneo desde la circulación pulmonar con resistencia vascular elevada hacia la aorta descendente.(1)

El conducto arterioso 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 persistencia de conducto arterioso. (1)

La persistencia del conducto arterioso constituye un 10% del total de las cardiopatías congénitas, presentándose en un 45% en los menores de 1.750 gramos y hasta un 85% en los menores de 750 gramos. (2)

La permeabilidad del conducto arterioso depende del balance entre sustancias vasodilatadoras como la prostaglandina E2 (PGE2) y el óxido nítrico (ON) y de estímulos vasoconstrictores, como el oxígeno o el tono muscular intrínseco del tejido ductal. (3) Se ha comprobado que existe un cierre funcional del conducto en un 50% de los recién nacidos a término en las primeras 24 horas de vida y

prácticamente del 100% a las 72 horas. Tras este cierre funcional relacionado con: el aumento de la PaO<sub>2</sub>, la disminución de la PGE<sub>2</sub> circulante y del número de receptores de PGE<sub>2</sub>, y con la disminución del flujo ductal al disminuir la resistencia vascular periférica (RVP), se produce en los días sucesivos, el cierre anatómico con remodelación del tejido ductal.(4,5)

Las consecuencias clínicas de la persistencia del conducto arterioso son relacionadas con el grado de corto circuito de izquierda a derecha a través del mismo, y a la presión diastólica que permite una redistribución del flujo sanguíneo hacia órganos con vasoconstricción localizada, reduciendo la perfusión al cerebro, intestino y riñón e incrementando el flujo sanguíneo pulmonar. La magnitud de la dirección del corto circuito del conducto arterioso se relaciona con el tamaño del conducto (diámetro y longitud), la diferencia de presión entre la aorta y la arteria pulmonar, y la relación entre las resistencias vasculares sistémica y pulmonar. Las manifestaciones clínicas asociadas con un corto circuito de izquierda a derecha dependen de su magnitud y la capacidad del neonato para manejar la sobrecarga hídrica. El volumen sistólico ventricular izquierdo aumenta debido al incremento del retorno venoso pulmonar, que a su vez determina un aumento del volumen diastólico ventricular (precarga). La dilatación del ventrículo izquierdo resultante se asocia con un incremento de la presión de fin de diástole ventricular y un aumento secundario de la presión auricular izquierda. Con el transcurso del tiempo este fenómeno puede conducir a una insuficiencia ventricular izquierda con edema pulmonar secundario.

También es factible que estas alteraciones provoquen insuficiencia ventricular derecha, pudiéndose encontrar al paciente completamente asintomático o tener todas las manifestaciones de una insuficiencia cardiaca congestiva. El examen físico revela en algunas ocasiones un soplo sistólico o continuo, hiperactividad precordial, pulsos periféricos saltones e intensificación de los mismos, hipotensión, deterioro respiratorio, apnea, insuficiencia cardiaca edema pulmonar y hepatomegalia. (8,7)

Las complicaciones asociadas a la afectación hemodinámica secundaria a la permeabilidad del conducto arterioso en recién nacidos pretérmino son: enterocolitis necrotizante, falla renal aguda, asistencia ventilatoria prolongada, sepsis y encefalopatía incrementándose con ello el riesgo de morbi-mortalidad.

La confirmación diagnóstica de la persistencia del conducto arterioso se realiza por ecocardiografía doppler color y permite valorar la severidad del cortocircuito izquierda a derecha, existiendo criterios ecocardiográficos bien establecidos de repercusión hemodinámica secundaria a la persistencia del conducto arterioso de los que destacan dilatación de las cavidades izquierdas (relación en milímetros de aurícula izquierda y raíz aórtica mayor de 1.5). (8,9)

El tratamiento mas confiable es el quirúrgico: sección y sutura de los cabos del conducto, con un riesgo muy bajo, de menos del 0.5% de mortalidad. Sin embargo esto es cierto en preescolares y escolares, se incrementa el riesgo en recién nacidos y cambia totalmente en situaciones difíciles y críticas.

El resultado de la intervención quirúrgica en recién nacidos prematuros depende de varios factores, algunos propios de cualquier intervención quirúrgica: a) edad gestacional y peso del paciente, mientras menores son estos dos factores mayor el riesgo quirúrgico, los pacientes con peso inferior a 1.500 grs tienen una mortalidad quirúrgica entre el 25 y 40%; b) tiempo de asistencia ventilatoria, mientras menor haya sido el tiempo de asistencia ventilatoria mejor el resultado quirúrgico, c) padecimientos asociados, la asociación con membrana hialina o con atresia de esófago agravan extraordinariamente una intervención quirúrgica.(10)

Otra forma de tratamiento es el "cierre farmacológico" del conducto arterioso persistente. Los antiinflamatorios no esteroideos cierran el conducto de manera efectiva por reducción de la biosíntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras.  
(11)

La indometacina ha sido ampliamente utilizada desde 1976, con un reporte de eficacia del 70-80% reduciendo la mortalidad y morbilidad en neonatos pretérmino. Hasta hoy, ha sido el fármaco de elección, sin embargo su administración se ha asociado a complicaciones debidas a la disminución en la perfusión cerebral, renal y mesentérica que provoca. Estos efectos secundarios han motivado la búsqueda de un fármaco alternativo para cerrar el conducto arterioso persistente. (1,4,6,11,12)



El ibuprofeno ha surgido rápidamente como un nuevo fármaco prometedor para este propósito, posiblemente con menos efectos secundarios que la indometacina. (1,6,8) El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo que presenta una actividad antiinflamatoria, analgésica y antipirética. Es una mezcla racémica de enantiómeros S(+) y R(-). Los estudios *in vivo* e *in vitro* indican que el isómero S(+) es el responsable de la actividad clínica. Es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, produciendo una reducción de la síntesis de prostaglandinas. Ya que las prostaglandinas están implicadas en la persistencia del conducto arterioso después del nacimiento, se cree que este efecto es el mecanismo principal de acción del ibuprofeno en esta indicación.(13)

Supappanachart S y cols del Hospital Pamathibodi en Bangkok, Tailandia en el 2002 evaluaron a 19 neonatos asignados aleatoriamente en 2 grupos para recibir ibuprofeno vía oral en 3 dosis e indometacina intravenosa también por 3 dosis encontrando cierre de conducto en 78% de los pacientes del grupo de Ibuprofeno y en 89% de los pacientes del grupo de Indometacina encontrando además menos efectos secundarios con el manejo con Ibuprofeno. (13)

Cherif A. y cols. de la Universidad de Túnez realizaron un estudio piloto aleatorizado comparando ibuprofeno intravenoso contra ibuprofeno vía oral en recién nacidos prematuros con muy bajo peso al nacer, encontrándose cierre del ductus en el 83% en el grupo que recibió vía oral y en el 76% en el grupo con tratamiento intravenoso, presentando menos efectos secundarios en los que recibieron tratamiento vía oral. (14)

Aliy H. y cols. en el Hospital Universitario de G. Washington en el 2007 evaluaron la eficacia del ibuprofeno via oral contra el manejo con indometacina intravenosa, en 21 neonatos menores de 35 semanas de gestación observándose cierre del ductus en el 78% del grupo de indometacina intravenosa y en un 83% en los que recibieron ibuprofeno vía oral; en este último grupo no se observaron complicaciones. Concluyeron que el ibuprofeno via oral puede ser una alternativa eficaz y de fácil administración en el tratamiento para cierre farmacológico de conducto arterioso permeable. (15)

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL.**

**Determinar la utilidad del ibuprofeno administrado vía oral como terapéutica empleada para cierre farmacológico de persistencia de conducto arterioso.**

### **OBJETIVOS ESPECIFICOS.**

- 1. Comparar la evolución clínica de recién nacidos pretérmino tratados con ibuprofeno vía oral mas terapia anticongestiva con recién nacidos pretérmino tratados solo con terapia anticongestiva.**
- 2. Conocer las principales complicaciones relacionadas con el uso del ibuprofeno vía oral como tratamiento utilizado para cierre no quirúrgico del conducto arterioso persistente.**

## MATERIALES Y METODOS

TIPO DE ESTUDIO: Experimental

EL estudio se realizó en el Departamento de Neonatología del Hospital General de Zona No. 71 " Lic. Benito Coquet Lagunes" del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de Veracruz, Ver, Mex.; en el periodo comprendido del 01 de septiembre del 2008 al 31 de octubre del 2009.

### SUJETOS DE ESTUDIO

Recién nacidos prematuros con persistencia del conducto arterioso

Asignados aleatoriamente a dos grupos

Con manejo con ibuprofeno mas terapia anticongestiva

Tratados solo con terapia anticongestiva

Tamaño de muestra:

Basados en estudio previo (CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS

VOLUME 70, NUMBER 4) el 63% de los pacientes tratados con ibuprofeno

presentan cierre del conducto arterioso

Formula para cálculo de muestra en estudios experimentales:

$$n = 2 \left| \frac{(z\alpha - z\beta)\sigma}{\mu_1 - \mu_2} \right|^2$$

$$Z\alpha=1.96(\text{error tipo1})$$

$$Z\beta= -1.28(\text{error tipo2})$$

$\sigma$  = \_Desviación estándar

$\mu_1 - \mu_2$  = Diferencia que se espera encontrar en los dos grupos que se comparan( 63% de cierre grupo con ibuprofeno y 50 % en el grupo control la diferencia esperada es del 13 % . En la formula se pone en fracciones sería

$$0.63 - 0.50 = 0.13$$

2

$$n = \frac{2 \cdot (1.96 + 1.28) \cdot 0.105}{0.13}$$

$$n = 2 \cdot \frac{3.24 \times 0.10}{0.13}$$

$$n = 2 \cdot \frac{0.324}{0.13}$$

$$n = 2 \cdot 2.49^2 = 6.2$$

$$n = 2 \times 6.2 = 12.4 \text{ en cada grupo (14)}$$

## CRITERIOS DE SELECCION

### Inclusión

- Edad gestacional mayor de 26 semanas y menor de 34 semanas
- Edad posnatal mayor a 72 horas
- SDR tratado con ventilación mecánica
- Peso mayor de 700 grs
- Evidencia ecocardiográfica de conducto arterioso persistente.

### Exclusión

- Malformaciones congénitas mayores.
- Patrón fetal persistente.
- Sangrado reciente (menos de 48 horas)
- Cuenta plaquetaria menor a 50,000
- Volumen urinario < 1ml/kg/hora 12 horas previas.
- Creatinina sérica mayor de 1.5 mg/dL
- Urea sérica mayor de 40

### Eliminación:

- Que iniciaran con sangrado activo a cualquier nivel
- Desarrollaran falla renal aguda
- Presentaran reacción alérgica al medicamento.
- Pacientes que presentaran enterocolitis necrotizante

## DESCRIPCION DE PROCEDIMIENTOS

Se les realizo una evaluación ecocardiográfica completa (Siemens Sonoline 650 transductor de 5-7.5 MHz) a todos los recién nacidos que cumplieron con los criterios de inclusión. El propósito fué determinar la presencia de conducto arterioso persistente.

Se consideró conducto arterioso permeable al presentar en el estudio ecocardiográfico por Doppler color corto circuito de izquierda a derecha manifestado por aparición de color rojo y/o mosaico de colores en el origen de la rama izquierda y el tronco de la arteria pulmonar, corroborando flujo diastólico a ese nivel. Se midió en modo Doppler color el tamaño del cabo aórtico y cabo pulmonar del conducto arterioso, se calculó la relación aurícula izquierda/aorta en modo M en diástole y se realizo ecocardiograma estructural cardiaco completo para descartar cardiopatías agregadas.

Los pacientes con diagnostico ecocardiográfico de conducto arterioso persistente que cumplieron con los criterios de inclusión se agruparon de manera aleatoria en 2 grupos: grupo 1 y grupo 2. Cada uno recibió manejo para falla cardiaca a base de inotrópico ( dobutamina, dopamina), diurético (furosemide, espironolactona) según necesidad del paciente y manejo de líquidos a requerimientos mínimos necesarios.

El grupo 1 recibió además tratamiento con ibuprofeno vía oral en un esquema de 3 dosis: la primera dosis a 10mg/kg seguido de 2 dosis de 5mg/kg a las 24 y 48 horas después de la primera dosis.

Se les realizó ecocardiograma 24 horas después de cada dosis recibida, de haber cerrado se realizó un ecocardiograma de control 1 semana después de la última dosis de ibuprofeno. Si después de las 3 dosis de ibuprofeno se corrobora por ecocardiograma que el conducto arterioso se encuentra permeable, el paciente fue enviado a valoración para cierre quirúrgico.

Al grupo de pacientes quienes recibieron únicamente tratamiento para falla cardíaca y persistieron con datos clínicos y ecocardiográficos de conducto arterioso permeable así como falla cardíaca persistente fueron enviados a valoración de cierre quirúrgico de PCA.

## TRATAMIENTO CONCOMITANTE

Los pacientes se atendieron por parte de médicos Neonatólogos que no formaron parte del estudio. Todos los recién nacidos fueron manejados en cuna térmica. La terapia de líquidos fue estimada en base a kilogramos de peso y a días de vida y las concentraciones de Sodio se utilizaron para mantener niveles séricos entre 130-145 mmol/L. Para el tratamiento de SDR los recién nacidos recibieron soporte ventilatorio, oxígeno suplementario y en algunos casos terapia con factor surfactante natural a dosis de 100mg/kg.



## CURSO CLINICO

Los datos clínicos y de laboratorio se registraron de manera prospectiva en hojas diseñadas para este estudio. (Anexo) Se anotaron los siguientes datos: edad gestacional, peso al nacer, sexo, uso de inductores de madurez pulmonar, tipo de nacimiento, Apgar a los 1-5 minutos, necesidad de ventilación con presión positiva, grado radiológico de Síndrome de Dificultad Respiratoria, Fracción inspirada de oxígeno, peso diario y volumen urinario.

La oliguria fue definida como el volumen urinario igual o menor a 1ml/k/h durante un periodo de 24 horas. Se determinó urea y creatinina sérica antes de la primera dosis, posteriormente cada 24 horas hasta el término del esquema, posteriormente fueron tomadas de acuerdo a la evolución del paciente.

Se les realizó USG transfontanelar al inicio y al término del tratamiento y a los 7, 14 y 28 días posteriores; si presentaron alteraciones a la exploración física se realizó un estudio adicional en caso que fuera necesario. Los recién nacidos fueron evaluados en búsqueda de hemorragia intracraneana de acuerdo a la clasificación estándar de Papile.

Los resultados del aparato respiratorio fueron basados en el tiempo de asistencia mecánica ventilatoria y el tiempo con oxígeno suplementario. Cualquier evidencia de Enterocolitis necrotizante por clínica, radiología o

perforación intestinal fue registrada así como el inicio de alimentación enteral. Se registró por último la estancia hospitalaria total y el número de muertes y sus causas.

VARIABLES:

VARIABLE DEPENDIENTE	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Cierre del conducto arterioso	Cierre del conducto demostrado con ECO	Reporte del ECO Si No	Nominal
Gradiente Sistólico	Gradiente pico por doppler color	Registro en mmHg	Razones
Relación A1/Ao	Medida del diámetro	Registro del tamaño en mm	Razones
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo	Registro del tamaño en porcentaje	Razones
Edad gestacional	Semanas de gestación	Registro de las semanas	Intervalo
Inductores de maduración pulmonar	Medicamentos que mejoran la maduración pulmonar	Si No	Nominal
Surfactante exógeno	Medicamento que mejora función pulmonar	Si No	Nominal
Sexo		Masc Fem	Nominal

VARIABLE INDEPENDIENTE	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición
Tratamiento con ibuprofeno			
Edad gestacional	Tiempo transcurrido desde la concepción del embarazo	Registro en semanas	Intervalo
Inductores de maduración pulmonar	Medicamentos que mejoran la maduración pulmonar	Si No	
Genero	Caracteres sexuales	Masculino Femenino	Nominal

## CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio se sometió a la autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital General de Zona No 71 obteniendo su aprobación.

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación titulo segundo capitulo I artículo 15 se utilizó método aleatorio de selección de pacientes.

Se protegió la privacidad de los recién nacidos que ingresaron al estudio de acuerdo al artículo 16.

Según el artículo 17 se consideró este trabajo como Investigación de Riesgo Mínimo.

Conforme a los principios de ética establecidos en la declaración de Helsinki y al artículo 14, se solicitó carta de consentimiento informado .

Quedó establecido según el artículo 18 que se suspendería de inmediato la investigación al presentar un riesgo o daño a la salud de los recién nacidos investigados.

## ANALISIS ESTADISTICO

Los grupos fueron comparados con t de Student o U de Man -withney para las variables cuantitativas, con Chi cuadrada para variables de escala nominales. Se estableció como nivel de significancia un valor  $< 0.05$ . Se calculo el riesgo de mortalidad en cada grupo.

## RESULTADOS

Se realizó estudio ecocardiográfico a 65 recién nacidos prematuros menores de 35 semanas de gestación de los cuales en 20 de ellos se confirmó conducto arterioso permeable y reunían los criterios de inclusión.

El Grupo 1 formado por 10 (n=10) pacientes en los cuales se observó predominancia del sexo masculino. La edad gestacional estuvo comprendida entre 27 y 34 SDG ( $29.9 \pm 2.4$ ). El peso desde 800gr hasta 2000gr. ( $1291 \pm 0.44$ ) El diagnóstico de conducto arterioso permeable se realizó entre el tercer y sexto día de vida. El cierre farmacológico con ibuprofeno del conducto arterioso permeable se presentó en 9 pacientes (90%), en todos ellos se usó un solo ciclo de tratamiento; en ninguno de los pacientes en que hubo cierre farmacológico se presentó reapertura del conducto.

Durante el esquema de tratamiento todos ellos presentaron uresis horaria y química sanguínea dentro de parámetros de normalidad.

En todos los pacientes que recibieron ibuprofeno el ultrasonido transfontanelar descartó la presencia de hemorragia intracraneal, así como clínicamente no existieron sangrados a otros niveles.

Ninguno de ellos presentó datos clínicos de Enterocolitis necrotizante.

Cuatro pacientes (40%) fallecieron. En tres, se había presentado el cierre farmacológico del conducto arterioso permeable. Las causas del fallecimiento fueron: uno ocurrido a los 17 días de vida, por neumonía e insuficiencia

renal aguda que se desarrolló a partir de los 10 días de vida.. Dos pacientes fallecieron por sepsis a los 9 y 12 días de vida respectivamente. El cuarto paciente que falleció no había presentado cierre farmacológico del conducto, se le había realizado cierre quirúrgico a los 13 días de vida y falleció a los 16 días secundario a sepsis y falla cardiaca.

El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 31 ( $\pm 15.5$ ) días.

El promedio de días de ventilación mecánica fue de 8 ( $\pm 4.2$ ).

Requirieron de aporte de Oxígeno en promedio 17 ( $\pm 7.1$ ) días.

El inicio de la alimentación en promedio fue de 7.5 días.

El Grupo 2 formado por 10 (n=10) pacientes de los cuales la mayoría fueron del sexo femenino . La edad gestacional promedio fue de 28.7 semanas ( $\pm 1.0$ ). El peso promedio fue de 951 ( $\pm 31$ ) gramos. En ninguno de ellos hubo cierre espontáneo del conducto arterioso permeable. Fallecieron 7 pacientes. (70%). Las causas de defunción fueron: Sepsis en 2 pacientes, Neumonía en 1 paciente, Sepsis con enterocolitis necrotizante en 1 paciente, Sepsis con neumonía en 1 paciente, Neumotórax en 1 paciente, en 1 paciente se realizó cierre quirúrgico a los 22 días sin embargo fallece a los 32 días por falla cardiaca y Sepsis.

El promedio de estancia intrahospitalaria fue de 29 ( $\pm 20$ ) días.

El promedio de días de ventilación mecánica fue de 24 ( $\pm 15$ ) días.

Requirieron de aporte de Oxígeno en promedio 28 ( $\pm 18$ ) días.

El inicio de la alimentación en promedio fue de 21 días.



## DISCUSION

La persistencia del conducto arterioso es una patología frecuente en los recién nacidos pretérmino, siendo un agravante de otras patologías propias de dichos pacientes, por lo que el diagnóstico y tratamiento oportuno son cruciales para el pronóstico de éstos.

Debido al elevado riesgo quirúrgico relacionado con la edad gestacional y el bajo peso de los pacientes que lo presentan numerosos investigadores se dieron a la tarea de buscar otra opción terapéutica diferente al cierre quirúrgico, así, encontraron el cierre farmacológico como una alternativa igualmente eficaz para la corrección de dicha persistencia vascular, siendo ahora la línea de investigación la búsqueda del fármaco con menos efectos adversos para el paciente.

El presente estudio tuvo como finalidad determinar si el tratamiento con ibuprofeno era una opción eficaz y alcanzable para los recién nacidos prematuros tratados en nuestro hospital.

A diferencia de lo descrito en la literatura en relación al sexo que reportan predominancia del sexo femenino en nuestro estudio no encontramos diferencia significativa.

Se corrobora la relación inversa que existe entre la edad gestacional y la presencia de conducto arterioso ya que el 70% de los pacientes estudiados es menor a las 31 semanas de gestación.

En las múltiples publicaciones realizadas con ibuprofeno vía oral se observa un margen de cierre de conducto del 78% al 100% concordante con el resultado obtenido en nuestro trabajo que fue del 90%.

En nuestro estudio se observó en todos nuestros pacientes el cierre del conducto hasta la administración de la tercera dosis de ibuprofeno, a diferencia de otros estudios en que el cierre ocurrió desde la primera e incluso a la segunda dosis.

En ninguno de los pacientes que presentaron cierre del conducto existió reapertura, lo que puede reflejar que existe un buen control hemodinámico respiratorio y hematológico de estos pacientes en nuestro hospital.

De los 9 pacientes con cierre del conducto fallecieron 3 a diferencia de los que no recibieron ibuprofeno en quienes fallecieron 7 de los 10 pacientes, con lo que concluimos una reducción de mortalidad del 20% para el grupo con tratamiento. Cabe mencionar que las 3 defunciones del grupo que recibió ibuprofeno no tuvieron relación con la administración del

medicamento y ocurrieron mucho después del cierre del conducto, siendo las causas de las defunciones complicaciones propias del prematuro.

Se describe la presencia de efectos secundarios al ibuprofeno hasta en 10% de los pacientes sin embargo en nuestro estudio no se reportaron efectos adversos.

No hubo relación entre la terapia con surfactante e inductores de maduración pulmonar con el cierre de conducto arterioso en los pacientes que recibieron tratamiento con ibuprofeno, para corroborar este hallazgo es necesario realizar un estudio que incluya una muestra mas amplia.

En relación a la estancia hospitalaria, ésta fue menor para los pacientes que recibieron ibuprofeno, al igual que los días que requirieron oxígeno, sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Los pacientes en quienes recibieron ibuprofeno el tiempo de asistencia mecánica ventilatoria fue menor que en el grupo que no recibieron, siendo estadísticamente significativa  $p < 0.05$ , lo que justifica el uso de este tratamiento ya que podría repercutir en la morbi-mortalidad y disminución de los costos de la atención de estos pacientes.

## **CONCLUSIONES**

- 1. El ibuprofeno vía oral es un tratamiento útil para el cierre del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros.**
- 2. No se presentan complicaciones relacionadas con la administración de ibuprofeno.**
- 3. El tratamiento con ibuprofeno disminuye el tiempo de asistencia mecánica ventilatoria en los recién nacidos pretérmino con conducto arterioso permeable.**
- 4. La terapia con ibuprofeno reduce la mortalidad de los recién nacidos prematuros con conducto arterioso permeable.**
- 5. Es necesario un estudio con una muestra más amplia para confirmar estos resultados.**

## **ANEXOS**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL GENERAL DE ZONA No. 71

"Ibuprofeno vía oral como tratamiento farmacológico para PCA en RN pretérmino"

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

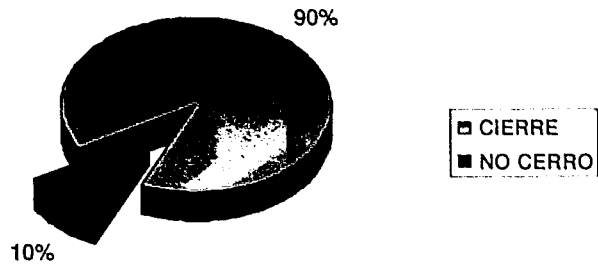
Nombre: \_\_\_\_\_ Afiliación: \_\_\_\_\_  
Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ UMF: \_\_\_\_\_  
Edad madre: \_\_\_\_\_ Gesta: \_\_\_\_\_ Ind. Mad. Pulm: \_\_\_\_\_  
Edad gestacional: \_\_\_\_\_ Apgar: \_\_\_\_\_ SA: \_\_\_\_\_ surfactante: \_\_\_\_\_  
Fase de ventilación: \_\_\_\_\_ Edad de inicio de la fase III \_\_\_\_\_  
**ECOCARDIOGRAMA:** Edad: \_\_\_\_\_  
PCA: Cabo pulmonar: \_\_\_\_\_ mm Cabo aórtico \_\_\_\_\_ mm Longitud \_\_\_\_\_  
Gradiente sistólico: \_\_\_\_\_ mmHg Gradiente diastólico: \_\_\_\_\_ mmHg  
Atrio izquierdo: \_\_\_\_\_ mm Raíz Aorta \_\_\_\_\_ mm Rel AII/Ao \_\_\_\_\_  
FEVI \_\_\_\_\_ % Fracción Acortamiento: \_\_\_\_\_ %  
**PREADMINISTRACION DE IBUPROFENO**  
Urea: \_\_\_\_\_ Crea: \_\_\_\_\_ Glicemia: \_\_\_\_\_ UH: \_\_\_\_\_ BH: \_\_\_\_\_  
Reporte de USG TFN: \_\_\_\_\_  
TP: \_\_\_\_\_ TPT: \_\_\_\_\_ Plaquetas: \_\_\_\_\_  
Hb: \_\_\_\_\_ Hto: \_\_\_\_\_ leucocitos: \_\_\_\_\_ Neutrófilos: \_\_\_\_\_  
Linfócitos: \_\_\_\_\_ Bandas: \_\_\_\_\_ TGO: \_\_\_\_\_ TGP: \_\_\_\_\_  
BT: \_\_\_\_\_ BI: \_\_\_\_\_ BD: \_\_\_\_\_  
**ADMINISTRACION DE IBUPROFENO 1era dosis**  
Fecha: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ 10mg/kg/dosis: \_\_\_\_\_ mg  
Ecocardiograma de control: fecha: \_\_\_\_\_  
Hallazgos: \_\_\_\_\_  
USG TFN: \_\_\_\_\_  
Labs de control: \_\_\_\_\_  
BH: \_\_\_\_\_ UH: \_\_\_\_\_ Estado clínico: \_\_\_\_\_  
**ADMINISTRACION DE IBUPROFENO 2da dosis**  
Fecha: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ 5mg/kg/dosis: \_\_\_\_\_ mg  
Ecocardiograma de control: fecha: \_\_\_\_\_  
Hallazgos: \_\_\_\_\_  
USG TFN: \_\_\_\_\_  
Labs de control: \_\_\_\_\_  
BH: \_\_\_\_\_ UH: \_\_\_\_\_ Estado clínico: \_\_\_\_\_  
**ADMINISTRACION DE IBUPROFENO 3era dosis**  
Fecha: \_\_\_\_\_ Hora: \_\_\_\_\_ Peso: \_\_\_\_\_ 5mg/kg/dosis: \_\_\_\_\_ mg  
Ecocardiograma de control: fecha: \_\_\_\_\_  
Hallazgos: \_\_\_\_\_  
USG TFN: \_\_\_\_\_  
Labs de control: \_\_\_\_\_  
BH: \_\_\_\_\_ UH: \_\_\_\_\_ Estado clínico: \_\_\_\_\_

COMPLICACIONES:

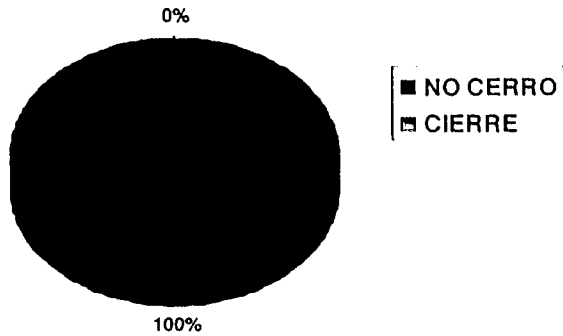
---

Cierre de conducto: SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_  
Estancia Hospitalaria: \_\_\_\_\_ días  
Tiempo que requirió ventilación mecánica: \_\_\_\_\_ días  
Tiempo que requirió de aporte de O<sub>2</sub> \_\_\_\_\_  
Inicio de alimentación: \_\_\_\_\_

## CIERRE DE CONDUCTO ARTERIOSO Grupo 1



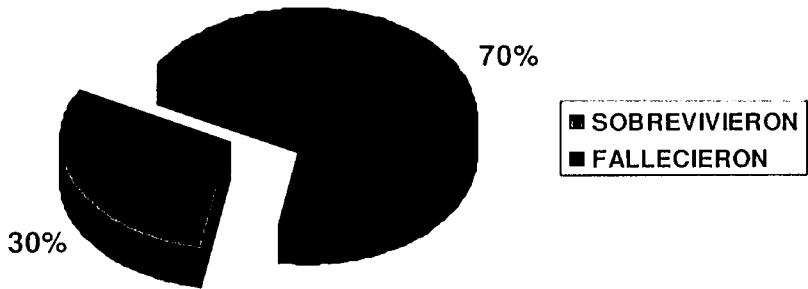
## CIERRE DE CONDUCTO ARTERIOSO Grupo 2



### MORTALIDAD Grupo 1

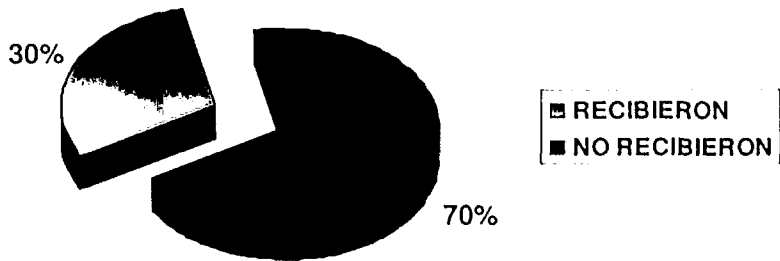


### MORTALIDAD Grupo 2



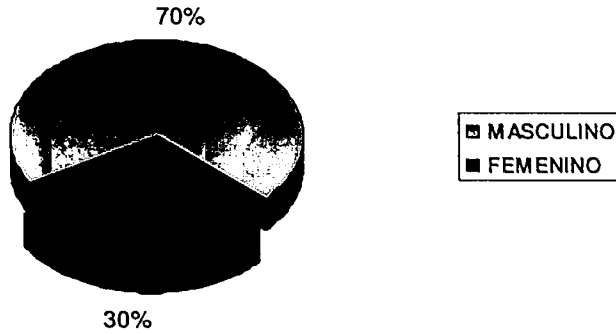


**PACIENTES QUE RECIBIERON  
SURFACTANTE  
Grupo 1**



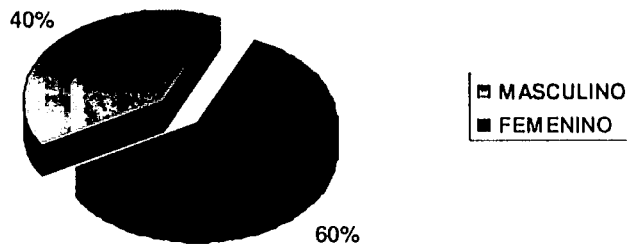
## DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO

Grupo 1

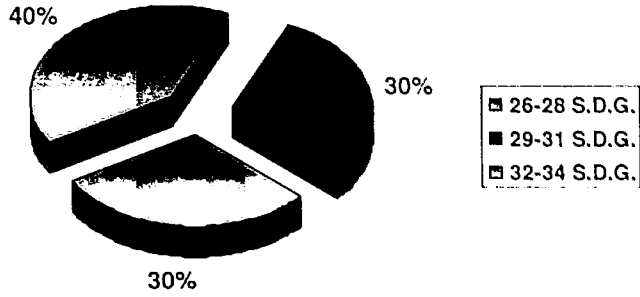


## DISTRIBUCION DE PACIENTES POR SEXO

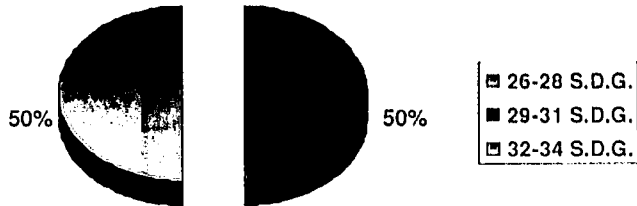
Grupo 2



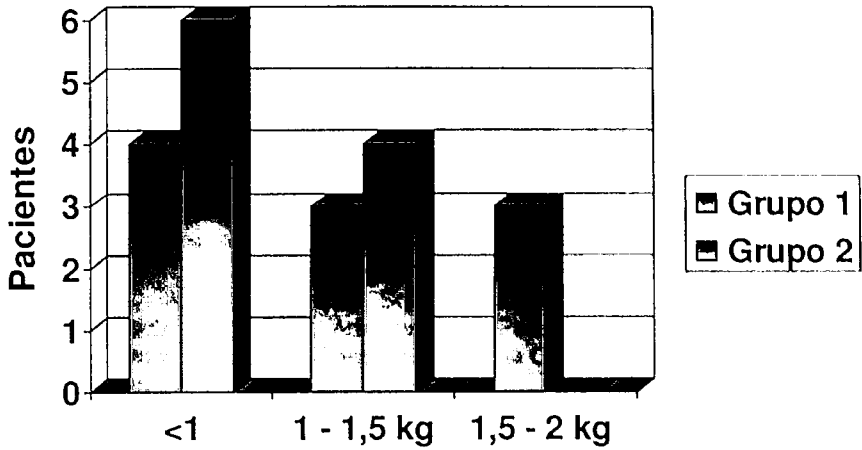
### EDAD GESTACIONAL Grupo 1



### EDAD GESTACIONAL Grupo 2



# PESO



## BIBLIOGRAFIA

1. Lago , Bettiol, Salvadori. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* (2002) 161: 202–207.
2. Diaz, Sandoval, velez, Carrillo. *Cardiologia Pediatrica*. Ed. Mc Graw Hill. 2003.
3. Overmeire, Touw, Pharm, Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* Volume 70, Number 4. October 2001.
4. Navarroa, Alapontb, Sopenaa. Ibuprofeno frente a indometacina para el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso del prematuro: revisión sistemática y metanálisis. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(4):309-18.
5. Thomas , Parker. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* (2005) 164: 135–140.
6. Alvarez, Alvarez, Gomez Solis. Indometacina Vs Ibuprofeno en el Tratamiento del Ductus Arteriovenoso Persistente en Recien Nacidos Preterminos. *Revista de Posgrado de la via Cátedra de Medicina - N° 154 – Febrero 2006*.
7. Pia De Carolis, Romagnoli , Polimeni Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants *Eur J Pediatr* (2000) 159: 364±368
8. Sekar KC, Corff KE. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? *J Perinatol*. 2008 May;28 Suppl 1:S60-2.
9. Heyman, Morag, Batash, Keidar, Closure of Patent Ductus Arteriosus With Oral Ibuprofen Suspension in Premature Newborns: A Pilot Study . *PEDIATRICS* Vol. 112 No. 5 November 2003
10. Hariprasad P, Sundarrajan V, Srimathy G, Suthagar B, Ramadevi BS. Oral ibuprofen for closure of hemodynamically significant PDA in premature neonates. *Indian Pediatr* 2002; 39: 99–100
11. Keady S, Grosso A. Ibuprofen in the management of neonatal Patent Ductus Arteriosus. *Intensive Crit Care Nurs*. 2005 Feb;21(1):56-8.

12. Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2002 Nov;85 Suppl 4:S1252-8
13. Cherif A, Jabnoun S, Khrouf N. Oral ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Am J Perinatol.* 2007 Jun;24(6):339-45
14. Greenberg R. *Epidemiología Médica. México Manual Moderno*: 193-194.
15. Aly H, Lotfy W, Badrawi N, Ghawas M, Abdel-Meguid IE, Hammad TA. Oral ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: a randomized pilot study. *Am J Perinatol.* 2007 May;24(5):267-70