



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Especialidad de Pediatría Médica

EXPERIENCIA TERAPÉUTICA DEL CIERRE FARMACOLÓGICO CON IBUPROFENO VÍA ORAL EN LA PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN PREMATUROS DEL HEMISEQUENCIO

TESIS

Que como parte de los requisitos para obtener el Diploma
Especialidad en Pediatría Médica

Presenta:

Med. Cir. y Partero María Guadalupe Mireles Ceballos

Dirigido por:

Med. Esp. Guadalupe Lizzetta Velázquez Solorio

SINODALES

Med. Esp. Guadalupe Lizzetta Velázquez Solorio
Presidente

Med. Esp. Nashielli Guadalupe García Gutiérrez
Secretario

Med. Esp. Ma. de Lourdes Ramírez Balderas
Vocal

Dr. Miguel Francisco Javier Lloret Rivas
Suplente

Dr. Nicolás Camacho Calderón
Suplente

~~Dr. Javier Avila Morales~~

~~Director de la Facultad~~

**Dra. Ma. Guadalupe Flavia
Loarca Piña**

Directora de Investigación y
Posgrado

Centro Universitario
Querétaro, Qro.
Junio 26, 2015
México

RESUMEN

El conducto arterioso es una estructura vascular que durante la vida fetal comunica el tronco de la arteria pulmonar con la aorta evitando el paso de sangre a los pulmones. La PCA es la cardiopatía congénita acianógena más frecuente en México, se ha observado con mayor frecuencia en prematuros, reportándose una incidencia de hasta el 65% en menores de 26 semanas de gestación. Respecto al tratamiento para PCA actualmente contamos con el tratamiento farmacológico y el quirúrgico; para el tratamiento farmacológico se han usado los inhibidores de la cicloxigenasa como la indometacina y el ibuprofeno, aunque en la actualidad se prefiere usar ibuprofeno pues muestra menor cantidad de efectos colaterales, evitando un procedimiento quirúrgico, un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad a estos pacientes. El objetivo de este estudio fue describir la respuesta al tratamiento farmacológico con ibuprofeno vía oral en los prematuros con PCA de la UCIN del HENM. Diseño del estudio: serie de casos. Método: se incluyeron prematuros hospitalizados en el servicio UCIN HENM, a los que se les diagnosticó PCA durante los primeros 7 días de vida mediante ecocardiografía y que no tuvieron contraindicación para recibir tratamiento vía oral con ibuprofeno. Se les realizó ecocardiograma 48 horas después de haber completado el esquema con ibuprofeno. Se hizo una revisión de 95 expedientes en donde se encontraron diez casos, teniendo como resultados una mayor incidencia en la población general en el sexo femenino. El SDR retrasa el diagnóstico, patologías como sepsis y síndrome anémico afectan el cierre farmacológico; los principales datos clínicos en la valoración inicial fueron taquipnea y soplo sistólico en segundo espacio intercostal izquierdo en un 100% y 90% respectivamente, la radiografía de tórax mostro cardiomegalia y flujo pulmonar incrementado en un 80% y 50% respectivamente, el tamaño del conducto arterioso mediante ecocardiograma, se encontró que el 60% de los conductos fueron grandes y 40% medianos, posterior a la administración de ibuprofeno mediante ecocardiograma control se encontró cierre farmacológico del 40%.

Palabras clave: prematuro, PCA, ibuprofeno.



SECRETARÍA
ACADÉMICA

SUMMARY

The ductus arteriosus is a vascular structure which during fetal life connects the trunk of the pulmonary artery to the aorta, preventing the flow of blood to the lungs. DAP is the most common acyanotic congenital heart disease in Mexico. It has been observed most frequently in premature babies, with an incidence of up to 65% in those with fewer than 26 weeks gestation. Regarding treatment for DAP, we presently have pharmacological and surgical treatment. For pharmacological treatment cyclo-oxygenase inhibitors such as indomethacin and ibuprofen have been used, although currently ibuprofen is preferred as it has fewer side effects. This is to avoid a surgical procedure, an increased risk of morbidity and mortality to these patients. The objective of this study was to determine the response of drug treatment with oral ibuprofen in preterm babies with DAP in the Neonatal Intensive Care Unit (UCIN, from its initials in Spanish) at the Women's and Children's Hospital (HENM, from its initials in Spanish). Study design: series of cases. Method: premature babies hospitalized in the UCIN of the HENM diagnosed with DAP during the first 7 days of life by echocardiography and who had no contraindication to oral treatment with ibuprofen were included. Echocardiograms were carried out 48 hours after completing treatment with ibuprofen. 95 files were reviewed; ten cases were found, a greater incidence being among the female sex. RDS delays diagnosis. Pathologies such as sepsis and anemic syndrome affect pharmacological closure. The chief clinical data during initial evaluation showed tachypnea and systolic heart murmur in the second left intercostal space, 100% and 90%, respectively. A chest x-ray showed cardiomegaly and pulmonary flow increased by 80 and 50%, respectively. The size of the ductus arteriosus on the echocardiography showed that 60% of the conduits were large and 40% of medium size. After the administration of ibuprofen, by echocardiogram control pharmacological closure was found to be 40%.

(**Key words:** premature, DAP, ductus arteriosus persistence, ibuprofen)



SECRETARÍA
ACADÉMICA

A mis padres por su amor y apoyo incondicional

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por darme la oportunidad de hacer lo que más me gusta y siempre darme lo que necesito y no lo que le pido.

A mi familia por su inmenso amor y por su confianza, han sido y serán siempre mi pilar, sin su apoyo jamás lo hubiera logrado.

A ti Martín, por tu amor y apoyo incondicional, gracias por formar y ser parte importante en mi vida.

Quiero expresar mi especial agradecimiento a la Dra. Guadalupe Lizzeta Velázquez Solorio por su enorme paciencia y apoyo.

Al Dr. Nicolás Camacho Calderón por su apoyo en todo momento durante el proceso de titulación, en verdad que no encuentro palabras para expresarle lo infinitamente agradecida que estoy con usted.

A la Dra. Nashielli Guadalupe García Gutiérrez, por su gran ayuda en el desarrollo de la tesis, así como al Dr. Ramón Chaparro, ambos cardiólogos pediatras del HENM, mi más sincero agradecimiento.

A todo el personal de las diferentes áreas del Hospital del Niño y la Mujer, Querétaro.

ÍNDICE

	Página
Resumen	i
Summary	ii
Dedicatorias	iii
Agradecimientos	iv
Índice	v
Índice de cuadros	vii
Índice de figuras	viii
I. INTRODUCCIÓN	1
I.1 Objetivo general	3
I.2 Objetivos específicos	3
II. REVISIÓN DE LA LITERATURA	4
II.1 Antecedentes históricos	4
II.2 Definición de conducto arterioso	4
II.3 Epidemiología	4
II.4 Embriología	5
II.5 Circulación fetal	5
II.6 Cambios en la circulación fetal al nacimiento	6
II.7 Fisiopatología	7
II.8 Diagnóstico clínico de PCA	9
II.9 Diagnóstico por imagen de PCA	10
II.10 Tratamiento de PCA	13
III. METODOLOGÍA	17
III.1 Diseño	17
III.2 Universo	17
III.3 Muestra	17
III.4 Definición unidades de medida	17

III.5 Criterios de inclusión	17
III.6 Criterios de exclusión	18
III.7 Criterios de eliminación	18
III.8 Procedimientos	18
III.9 Consideraciones éticas	19
IV. RESULTADOS	21
V. DISCUSIÓN	31
VI. CONCLUSIONES	37
VII. RECOMENDACIONES	38
VIII. LITERATURA CITADA	39
IX. APENDICE	41

ÍNDICE DE CUADROS

Cuadro		Página
II.1	Distribución de la morbilidad asociada a la PCA	9
II.2	Datos ecocardiográficos que definen la magnitud de la PCA. Relación AI/Ao (relación aurícula izquierda/ Aorta	12
II.3	Dosis de ibuprofeno intravenoso, dosis cada 24 horas, para pasar en 15 minutos	15
IV.1	Distribución de la población por semanas de gestación y sexo	22
IV.2	Distribución por grupo y peso de la población de estudio	22
IV.3	Distribución del Grupo 1. Causas de evento obstétrico, administración de betametasona y surfactante pulmonar	23
IV.4	Distribución del Grupo 2. Causas de evento obstétrico, administración de betametasona y surfactante pulmonar	24
IV.5	Frecuencia de las morbilidades asociadas a prematurez y PCA	25
IV.6	Distribución de los signos y síntomas de la valoración clínica inicial	26
IV.7	Ecocardiograma inicial	27
IV.8	Grupo 1. Evolución ecocardiográfica del conducto arterioso	29
IV.9	Grupo 2. Evolución ecocardiográfica del conducto arterioso	30

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura		Página
II.1	Circulación fetal	6
II.2	Esquema de la circulación humana después del nacimiento	7
II.3	Imágenes ecocardiográficas en diferentes ejes ultrasonográficos en presencia de una PCA. Plano supraesternal ecocardiográfico. A. PCA amplio por ECO2D; B. PCA mediano 1.6mm por ECO2D; C. PCA amplio por doppler color; D. PCA cerrado	13

I.INTRODUCCION

El conducto arterioso (CA) es una estructura que deriva embriológicamente del sexto arco aórtico izquierdo y que comunica el tronco de la arteria pulmonar izquierda con la aorta descendente, derivando el flujo sanguíneo del ventrículo derecho a la aorta descendente, por la elevada resistencia que hay en los vasos pulmonares. Esta es una vía de paso durante la vida fetal que al momento de nacer con la primera inspiración habitualmente condiciona su oclusión, al menos fisiológicamente y posteriormente en forma anatómica con el cierre. En recién nacidos prematuros es posible que el CA permanezca aún permeable por razones del desarrollo y en los casos con patología respiratoria permanece permeable.

Se ha estimado que la persistencia del CA ocurre en el 53% de los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación, y en más del 65 % de los recién nacidos menores de 26 semanas (Golombek et al., 2008; Hospital Británico, 2005; González et al., 2008).

En los prematuros, la persistencia del conducto arterioso (PCA) ya como cardiopatía congénita acianógena es un problema asociado que se presenta durante la atención en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) ya que esta condición clínica ocasiona trastornos cardíacos o pulmonares que afectan el estado hemodinámico del prematuro y hace que dependa mayor tiempo de la asistencia ventilatoria o que cause mayor morbilidad y mortalidad en el prematuro.

En la terapéutica de la PCA se dispone de tratamiento farmacológico y quirúrgico. Dentro del tratamiento farmacológico, se cuenta con inhibidores de la ciclooxigenasa como la indometacina y el ibuprofeno, que por su mecanismo de acción permiten el cierre de la PCA. Su administración está condicionada a la estabilidad hemodinámica, función renal y hematológica por las complicaciones que se pueden presentar durante su administración. De acuerdo al centro de atención

se puede disponer de estos fármacos por vía intravenosa, y sólo en países como Estados Unidos se tiene acceso al ibuprofeno vía intravenosa por lo que su uso en México de acuerdo a reportes se ha administrado vía oral.

El HENM Querétaro es un hospital de concentración, anualmente se atienden 12,500 recién nacidos vivos, de los cuales el 10% corresponde a prematuros, y que debido a su inmadurez requerirán de atención en la UCIN, por un periodo de tiempo indefinido. El 80% de los prematuros <1,000g y el 53% < de 34 semanas de gestación cursarán con PCA con repercusiones cardiopulmonares e incremento de la morbimortalidad y estancia hospitalaria.

En este hospital el ibuprofeno vía oral es la única opción farmacológica para cierre de conducto arterioso. No se ha establecido su efectividad en los pacientes de la UCIN recientemente. La eficacia con el uso de ibuprofeno vía oral es del 60-80%.

El uso de ibuprofeno presenta menor incidencia de efectos secundarios, en relación a la indometacina, mayor accesibilidad, menor costo, y fácil administración.

El cierre quirúrgico de la PCA se reserva para aquellos pacientes en los que ha fallado el tratamiento farmacológico o en quienes tienen contraindicaciones de recibir el tratamiento vía oral.

I.I OBJETIVO GENERAL

Determinar la respuesta al tratamiento farmacológico con ibuprofeno vía oral en los prematuros con PCA de la UCIN del HENM.

I.II OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Determinar edad gestacional y peso
2. Determinar si el PCA clínicamente se presenta:
 - a. Sin repercusión
 - b. Con repercusión respiratoria:
 - c. Con repercusión hemodinámica
 - d. Con repercusión cardiopulmonar
3. Determinar las características del PCA ecocardiográficamente
4. Determinar días de vida extrauterina a los que se inició administración de ibuprofeno vía oral
5. Identificar respuesta terapéutica del ibuprofeno
 - a) Cierre total de PCA
 - b) Cierre parcial de PCA
 - c) No cerro PCA

II.REVISIÓN DE LA LITERATURA

II.1 Antecedentes históricos

La descripción del conducto arterioso (CA) data del año 1564, la cual fue realizada por primera vez por Galeno, pero fue hasta 1757 que se describió como tal, la persistencia del CA y en 1900 G.A Gibson describe las características propias del soplo sistólico de esta patología, que en la actualidad se conoce como: soplo de Gibson, para 1938 se realiza por primera vez el cierre quirúrgico en una niña de 7 años por Robert E. Gross, y en 1967 aparece otra alternativa terapéutica, como manejo quirúrgico para el cierre de la PCA con cateterismo. El uso de indometacina para tratar la PCA apareció en 1976, reportándose una eficacia en el cierre de la PCA de hasta un 80%, con lo que se logró disminuir la morbilidad y mortalidad en los pacientes prematuros, sin embargo disminuye la perfusión sanguínea a nivel cerebral, renal y mesentérico lo que ocasiona los múltiples efectos secundarios, asociados al uso de este medicamento como son la aparición de enterocolitis necrotizante y la hemorragia intraventricular por lo que, se empezaron a buscar otras alternativas farmacológicas, apareciendo así el ibuprofeno en el 2004. (Fause et. al, 2006).

II.2 Definición de conducto arterioso

Es la persistencia del sexto arco aórtico izquierdo que comunica el tronco de la arteria pulmonar izquierda con la aorta descendente.

II.3 Epidemiología

Se ha estimado que la persistencia del conducto arterioso ocurre en el 53% de los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación, y en más del 65 % de los recién nacidos menores de 26 semanas. La PCA afecta aproximadamente al 80% de los recién nacidos pretérmino de extremado bajo peso (< 1.000 g), al 45 %

de los niños con un peso al nacer inferior a 1.750 g y sólo a uno de cada 5.000 recién nacidos a término. Golombek et al., 2008. Hospital Británico, 2005. González et al., 2008

Las malformaciones congénitas más frecuentes son las cardiopatías congénitas. La prevalencia reportada a nivel mundial va de 2.1 a 12.3 por cada 1000 recién nacidos. En México, con base en la tasa de natalidad, se calcula que alrededor de 10 mil a 12 mil niños nacerán con algún tipo de malformación cardíaca y la mortalidad por persistencia del conducto arterioso se ubica en el sexto lugar en menores de un año y como la tercera causa en los niños entre uno y cuatro años. Calderón-Colmenero et al., 2010.

II.4 Embriología

El conducto arterioso deriva del 6º arco aórtico izquierdo el cual empieza a formarse a partir de la 6ª semana de gestación, derivando el flujo sanguíneo del ventrículo derecho a la aorta, por la elevada resistencia que hay en los vasos pulmonares.

Histológicamente, el conducto arterioso posee una túnica media pobre en fibras elásticas y rica en fibras musculares lisas dispuestas en forma helicoidal, que le permiten contraerse y dilatarse.

II.5 Circulación fetal

Durante la etapa fetal, la sangre oxigenada llega al feto a través de la vena umbilical, la cual deriva de la placenta y contiene sangre saturada con oxígeno al 80%, por medio del conducto venoso atraviesa el hígado y se comunica con la vena cava inferior, la cual pasa a la aurícula derecha, en donde se mezcla con sangre desoxigenada que proviene de cabeza a través de la vena cava superior; la mayor parte de la sangre oxigenada de la vena cava inferior pasa directamente a través del foramen oval a la aurícula izquierda y de ahí al ventrículo izquierdo, para irrigar

coronarias y cabeza, sin pasar a los pulmones. En la etapa fetal, los pulmones manejan resistencias vasculares elevadas por lo que la mayor parte del gasto cardíaco, es manejado por las cavidades derechas, la sangre saturada pasa directamente a través del conducto arterioso a la aorta descendente y llega a la placenta a través de las dos arterias umbilicales.

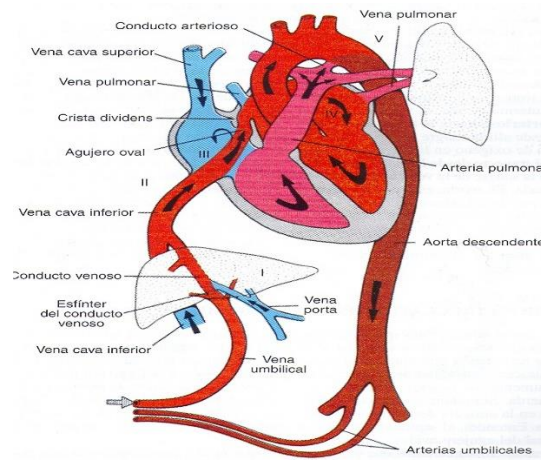


Fig II.1. Circulación fetal.

Fuente: Embriología humana, Sadler 2010

II.6 Cambios en la circulación en el nacimiento

Los cambios que se producen en el sistema vascular en el nacimiento se deben al cese del flujo placentario y al inicio de la respiración y son:

1. Oclusión de las arterias umbilicales y se forman del ligamento umbilical medio
2. Cierre de la vena umbilical, formando el ligamento redondo del hígado; cierre del conducto venoso, para formar el ligamento venoso
3. Cierre del conducto arterial, formando el ligamento arterial
4. Cierre del agujero oval
5. Vasoconstricción periférica
6. Caída de las resistencias vasculares pulmonares

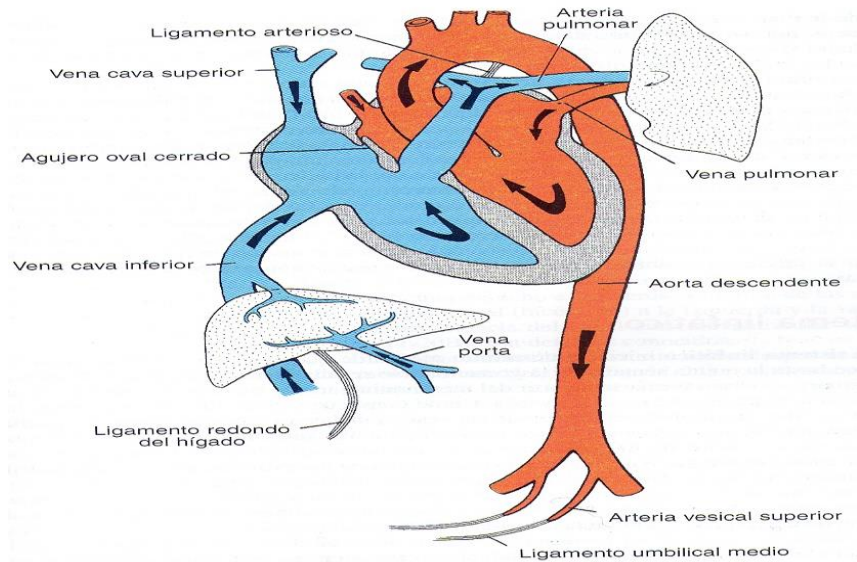


Figura II. 2 Esquema de la circulación humana después del nacimiento.

Fuente: Embriología humana, Sadler 2010

II.7 Fisiopatología

Durante la etapa fetal, los principales factores que hacen que se mantenga permeable el conducto arterioso son la hipoxemia y los niveles altos de prostaglandinas producidas en la placenta, principalmente las prostaglandinas (PGE 2) y (PGE I2). (González, et al., 2008).

Existen dos tipos de cierre del CA al nacer, el cierre fisiológico y el cierre anatómico. El cierre fisiológico del conducto arterioso se produce en el 50% a las 24 horas, en el 90% a las 48 horas y en todos a las 96 horas, secundario al aumento de la tensión de oxígeno, el cual es un potente constrictor del músculo ductal y el principal factor que inicia el cierre funcional después del nacimiento, disminución de prostaglandinas PGE2 y PGEI2 y disminución de las resistencias vasculares periféricas. El cierre anatómico: se realiza en un 90% de los casos hasta los 60 días de vida. (Hospital británico 2005; Álvarez et al., 2010)

A través de la PCA se establece un corto circuito de izquierda a derecha entre aorta y la arteria pulmonar lo que produce un aumento en el gasto pulmonar directamente proporcional al calibre e inversamente proporcional a la resistencia vascular pulmonar. Los niños prematuros en quienes el conducto arterioso se prolonga más de dos semanas ganan menos peso, tardarán más en alcanzar una nutrición enteral completa y requerirán más días de ventilación mecánica. (Golombek et al., 2008).

La disminución de la presión diastólica, con la que cursan los pacientes con PCA permite una redistribución del flujo sanguíneo hacia los pulmones, ocasionando vasoconstricción con disminución de la perfusión sanguínea en cerebro, intestino y riñón. El tamaño del cortocircuito de izquierda a derecha será en gran medida quien determine las manifestaciones clínicas y el estado hemodinámico y respiratorio del paciente, pues el volumen sistólico ventricular aumentara secundario al aumento del retorno venoso pulmonar (precarga) lo que llevará a la aparición de insuficiencia ventricular izquierda con edema pulmonar secundario o a una insuficiencia cardíaca congestiva.

Impacto respiratorio	Impacto hemodinámico
Sobrecarga vascular pulmonar	Volumen sanguíneo de aorta a arteria pulmonar
Insuficiencia respiratoria	Disminución del flujo sanguíneo sistémico
Edema pulmonar	Hipoperfusión e isquemia en órganos vitales
Hemorragia pulmonar	Insuficiencia cardíaca congestiva
Dependencia de apoyo ventilatorio	Oliguria, disminución del filtrado glomerular
Imposibilidad de retirar CPAP	Insuficiencia renal
Fracaso de extubaciones	Enterocolitis necrotizante
Apnea	Hemorragia intraventricular
Broncodisplasia pulmonar	Retinopatía del prematuro

Cuadro II.1. Distribución de la morbilidad asociada a la PCA.

Fuente: Golombek, et al., 2008

II.8 Diagnóstico clínico de PCA

El diagnóstico de la PCA, incluye un amplia variedad de signos y síntomas y que básicamente se sospecharán en un recién nacido prematuro con empeoramiento del estado respiratorio, que puede cursar con taquipnea, episodios de apnea, imposibilidad para disminuir oxígeno, dependencia de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) o ventilación mecánica asistida y a nivel

hemodinámico cursar con taquicardia, precordio hiperdinámico, cardiomegalia, caída o disminución de presión arterial media, soplo sistólico in crescendo, pulsos pedios y/o palmares saltones, hepatomegalia, hipotensión diastólica, aumento de la presión diferencial > 25 - 30mmHg y acidosis metabólica. (Golombeck et al., 2008).

II.9. Diagnóstico por imagen de PCA

Radiografía de tórax

La radiografía de tórax en el RNPT con PCA, es un estudio de imagen poco valorable, pues en la mayoría de estos pacientes dependerá del tamaño del conducto y de la repercusión hemodinámica y/o respiratoria, y en muchos de ellos pudiera confundirse con patología respiratoria asociada a la prematurez como lo es la enfermedad de membrana hialina en sus diferentes grados y enmascarar datos de sobrecarga pulmonar. Erdmenger et al., 2010. En 45 % de los pacientes con PCA, en la radiografía posteroanterior de tórax se puede observar datos de cardiomegalia y en un 17 %, plétora pulmonar. Los hallazgos radiológicos dependerán de la magnitud del cortocircuito: si es pequeño, la radiografía generalmente será normal; si el conducto es moderado a grande, cursara con cardiomegalia por crecimiento de cavidades izquierdas, dilatación de la arteria pulmonar e incremento de la vasculatura pulmonar parahiliar. San-Luis Miranda et al., 2012

Electrocardiograma:

En casos con corto circuito pequeño el estudio puede ser normal, en el neonato el electrocardiograma puede mostrar datos de hipertrofia ventricular derecha, hipertrofia ventricular izquierda o hipertrofia ventricular combinada, aunque en la mayoría los datos que ofrece para diagnosticar PCA en

prematuros son inespecíficos, por lo que no es un estudio confiable. Erdmenger J., et al 2010.

Ecocardiograma:

El diagnóstico definitivo es ecocardiográfico, el cual debe solicitarse frente a un recién nacido con clínica de persistencia de conducto arterioso. Evans sugiere realizar un ecocardiograma en las primeras 6 h de vida a todo recién nacido de menos de 28 semanas y de 28-30 semanas con factores de riesgo (como ausencia de corticoides prenatales, síndrome de dificultad respiratoria y asfixia perinatal) e iniciar tratamiento si el diámetro del conducto arterioso es mayor de 2,0 mm. (Golombeck et al 2008. Hospital Británico 2005).

La ecocardiografía —modo M, bidimensional, Doppler color o Doppler continuo— confirma el diagnóstico con una sensibilidad y especificidad de 90 y 95 %, respectivamente; permite determinar la forma y diámetro del conducto arterioso en su extremos aórtico y pulmonar, identificar datos indirectos de la sobrecarga de volumen (crecimiento de aurícula izquierda, ventrículo izquierdo, taquicardia auricular paroxística), medir el gasto pulmonar y de la presión arterial pulmonar, valorar el grado de repercusión hemodinámica y descartar lesiones asociadas (San Luis-Miranda et al., 2012)

Hallazgos ecocardiográficos	Pequeño	Moderado	Grande
Diámetro del PCA por doppler color	<1.5 mm	1,5-2mm	>2mm
Relación AI/ Ao	<1.4	1.4-1.6	>1.6
Fracción de acortamiento	>40%	30-40%	<30%

Cuadro II.2 Datos ecocardiográficos que definen la magnitud de la PCA. Relación AI/Ao (relación aurícula izquierda/ Aorta)

Fuente: Golombek et al., 2008

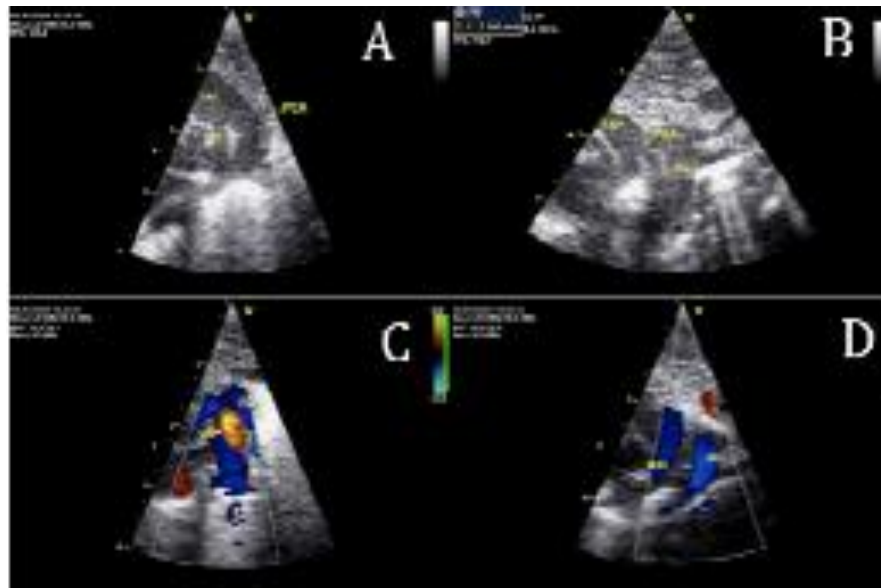


Figura II. 3. Imágenes ecocardiográficas en diferentes ejes ultrasonográficas en presencia de una PCA. Plano supraesternal ecocardiográfico. A. PCA amplio por ECO2D; B. PCA mediano 1.6mm por ECO2D; C. PCA amplio por doppler color. D. PCA cerrado.

Fuente: Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. The Cochrane Library. Ohlsoon 2013

II.10 Tratamiento de la PCA

En el prematuro con sintomatología secundaria a la PCA y sin contraindicaciones hematológicas, gastrointestinales o renales debe ensayarse inicialmente inhibidores de prostaglandinas (indometacina, ibuprofeno), y manejo de la insuficiencia cardíaca congestiva con digoxina, diuréticos (clorotiazida o furosemide) así como restricción moderada de líquidos. Los prematuros de muy bajo peso, o bien aquéllos con las contraindicaciones mencionadas, o los que no responden al manejo médico, son candidatos al cierre quirúrgico en la propia UCIN o quirófono. (Erdmenger et al., 2010)

Ibuprofeno. Inhibe los dos isómeros de la enzima cicloxigenasa, llevando a una reducción de la síntesis de prostaglandinas, de tal forma que disminuye la concentración de PGE2 y 6-cetoPGF1alfa (metabolito estable de la prostaciclina). Estos niveles bajos se mantienen hasta por 72 horas luego de las 3 dosis recomendadas del medicamento. (Coca et al., 2010). La variabilidad en la farmacocinética y en las concentraciones séricas máximas del ibuprofeno apoya a que es más beneficioso iniciar el tratamiento entre los 2 y los 5 días de vida. Al no ser un inhibidor selectivo de la cicloxigenasa, tiene un menor compromiso vascular y no reduce el flujo mesentérico. Aumenta la capacidad de autorregular el flujo sanguíneo cerebral, protege la función neuronal en el estrés oxidativo y no afecta a la vasoreactividad de la circulación cerebral al CO₂. (Golombek et al., 2008).

En cuanto a su farmacocinética, el 95% del medicamento en el recién nacido se encuentra ligado a la albúmina, compitiendo por su unión con la bilirrubina aunque no se ha encontrado incremento de kernicterus relacionado con el uso del medicamento. Esta ligadura a proteínas es similar a la de la Indometacina. El Ibuprofeno oral en prematuros de 26 a 32 semanas de edad gestacional presenta unas concentraciones pico plasmáticas, menores que las dosis endovenosas, con una vida media plasmática mayor en relación con el ibuprofeno intravenoso. Si se compara éste medicamento con la Indometacina, tiene una vida media más prolongada (Coca et al, 2010).

Existen estudios que han comprobado cierre del conducto arterioso del 60-95% con ibuprofeno oral. Las ventajas potenciales de su empleo serían: fácil disponibilidad, administración simple y precio más accesible. Sin embargo puede existir gran variabilidad en la absorción en menores de 3 meses, sobre todo en prematuros críticos (De Armas et al., 2011).

El ibuprofeno vía intravenosa no está disponible en países de tercer mundo, por lo que se usa el ibuprofeno vía oral para el cierre del conducto arterioso como alternativa farmacológica (Golombek et al., 2008).

	Ibuprofeno
Primera dosis (mg/kg)	10
Segunda dosis (mg/kg)	5
Tercera dosis (mg/kg)	5

Cuadro II.3 Dosis de ibuprofeno intravenoso, dosis cada 24 horas, para pasar en 15 minutos.

Fuente: Golombek et al., 2008.

Dentro de los efectos secundarios descritos del Ibuprofeno se encuentran: trombocitopenia, neutropenia, incremento en la tasa de displasia broncopulmonar e incremento en niveles de creatinina además de hiponatremia en más del 10% de los casos. (De Armas, 2011).

Fracaso del cierre del PCA después de administrar ibuprofeno.

El fracaso del cierre depende de varios factores, entre ellos la edad posnatal del inicio del tratamiento médico. En términos generales, con tratamiento precoz se puede lograr el cierre de la PCA a los 9 días de vida hasta en un 90 % de los casos, mientras que con tratamiento tardío el éxito se encuentra comprendido entre un 50 y un 66 %. Según la enfermedad subyacente y la edad gestacional, el fracaso puede ser de alrededor del 30 % con una edad gestacional inferior a las 28 semanas y del 10 % con 29 semanas o más. (Golombek, et al., 2008).

III. METODOLOGIA

III. 1 DISEÑO: Serie de casos

III.2 UNIVERSO

Prematuros menores de 37 SDG hospitalizados en el servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer (H.E.N.M) “Dr. Felipe Núñez Lara” con el diagnóstico de PCA durante los primeros 7 días de vida mediante y que cumplieron con los criterios de inclusión para recibir tratamiento vía oral con ibuprofeno, durante el período de enero a diciembre 2014.

III.3 MUESTRA

No probabilística.

III.4 DEFINICIÓN DE LAS UNIDADES DE MEDICIÓN

Expediente clínico de los prematuros que estuvieron hospitalizados en la UCIN con diagnóstico de PCA durante el tiempo de estudio.

III.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- PCA aislada sin otra malformación congénita.
- RN menores a 37 SDG
- Menores de 2,500 g.
- Menor de 7 días de vida extrauterina

III.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Insuficiencia renal aguda
- Oligoanuria
- Creatinina mayor de 2.5 mg/dl
- Plaquetas menores de 25,000
- Hemorragia activa o hemorragia intraventricular
- Choque séptico
- Enterocolitis necrotizante

III.7 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expediente clínico incompleto en el 80%.

III.8 PROCEDIMIENTO

A todo recién nacido prematuro del servicio de UCIN se le abrió expediente clínico, asignándosele un número. Se registró en el expediente diagnóstico clínico de PCA el cual se confirmó con ecocardiograma, el cual fue realizado por médico cardiólogo pediatra en el que se identificó el conducto arterioso en el eje corto y en el eje supraesternal, midiéndose en milímetros boca aórtica y boca pulmonar, así como longitud del mismo, se registró también índice aurícula izquierda-aorta. Considerándose candidato a cierre farmacológico a aquel paciente con un conducto arterioso moderado que mida entre 1.5 a 2 mm con un índice AI/Ao de 1.4 a 1.6 y una fracción de acortamiento del 30-40% o aquel con conducto arterioso grande el que mide > 2 mm, con un índice AI/Ao >1.6, con un fracción de acortamiento < 30%, con o sin deterioro hemodinámico (taquicardia, precordio hiperdinámico, cardiomegalia, caída o disminución de presión arterial media, soplo sistólico *in crescendo*, pulsos pedios y/o palmares saltones, hepatomegalia, hipotensión

diastólica, aumento de la presión diferencial > 25-30 mmHg y acidosis metabólica) o respiratorio (taquipnea, episodios de apnea, imposibilidad para disminuir oxígeno, dependencia de CPAP o ventilación mecánica asistida)

Una vez que se identificó al paciente y que cumplió los criterios para recibir tratamiento farmacológico con ibuprofeno vía oral, se le administraron tres dosis del medicamento de la siguiente forma: primera dosis calculada a 10 mg/Kg/día, segunda y tercera dosis a 5mg/Kg/día, con un intervalo de diferencia entre cada dosis de 24 horas, administrándose por sonda orogástrica a aquellos pacientes que se encuentran en ayuno medico indicado y por vía oral en aquellos que se encuentran con tolerancia adecuada a la vía oral. A las 48 horas después de haber concluido la tercera dosis de ibuprofeno vía oral, se les realizó un nuevo ecocardiograma de control para valorar la eficacia del tratamiento, midiendo nuevamente el CA en los ejes ecocardiográficos para PCA registrándose medidas en hoja de recolección de datos.

III.9 CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización de este estudio se han considerado los aspectos éticos de la Declaración de Helsinki y de Tokio así como su enmienda de Corea del 2008. De acuerdo a los lineamientos de la Ley General de Salud en materia de investigación en seres humanos se han tomado en cuenta los lineamientos de respetar la confidencialidad y su uso para fines de este proyecto de investigación. Por las características de este proyecto se considera que es de riesgo mínimo.

No se requirió de consentimiento informado por ser parte de los procedimientos terapéuticos establecidos en el manejo del prematuro en el HENM, SESEQ.

Este proyecto fue avalado por el Comité de investigación de la unidad médica donde se realizó y por la Facultad de Medicina de la UAQ.

IV. RESULTADOS

De 95 expedientes que cumplieron los criterios de inclusión, se analizaron 10 expedientes clínicos de recién nacidos prematuros menores de 35 semanas que se hospitalizaron en la UCIN del Hospital de Especialidades del Niño y la Mujer, Querétaro, en el periodo de enero a diciembre 2014.

Se sospechó clínicamente la presencia de PCA en todos estos casos lo que justificó la valoración por el servicio de cardiopediatría para realizar un ecocardiograma, para confirmar el diagnóstico. Los 10 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión: PCA aislada sin otra malformación congénita, menores a 37 semanas de gestación, menos de 2500 g. menos de 7 días de vida, sin contraindicación, por lo que se les inicio tratamiento médico con ibuprofeno vía oral: 3 dosis con intervalo de 24 horas entre cada una, manejo anticongestivo y restricción de líquidos. Se les realizó ecocardiograma transtorácico en las primeras 48 horas después de haber completado el esquema con ibuprofeno. Durante el esquema de tratamiento todos ellos presentaron uresis horaria mayor a 1ml/hr. A todos los pacientes que recibieron el ibuprofeno vía oral, se les realizó ultrasonido transfontanelar previo, el cual descartó la presencia de hemorragia intraventricular. Ninguno de ellos presentó datos de enterocolitis necrosante.

Se dividió a la población (n=10) en 2 grupos de acuerdo a la edad gestacional, el primer grupo fueron prematuros de 27 a 31.6 semanas de gestación con 6 sujetos; el segundo grupo de prematuros fue de 32 a 35.6 semanas de gestación, con 4 casos. En forma global (n=10) predominó el sexo femenino en un 80%. El peso (n=10) tuvo un rango de 735 g. a 2,100 g. con una DS \pm 1,411 g. (Ver Cuadros IV. 1 y IV. 2)

	GRUPO 1 (n=6)	GRUPO 2 (n=4)
SDG	27-31.6	32-35.6
FEMENINO	6	2
MASCULINO	0	2

Cuadro IV. 1. Distribución de la población por semanas de gestación y sexo

Fuente: Cédula de recolección de datos: *Experiencia terapéutica del cierre farmacológico con ibuprofeno vía oral en la persistencia del conducto arterioso en prematuros del HENM, SESEQ*

Peso (gramos)	Grupo 1 (n=6)	Grupo 2 (n=4)
<1000	3	0
1000-1500	1	1
1500-2000	2	1
>2000	0	2

Cuadro IV. 2. Distribución por grupo y peso de la población de estudio.

Fuente: Cédula de recolección de datos: *Experiencia terapéutica del cierre farmacológico con ibuprofeno vía oral en la persistencia del conducto arterioso en prematuros del HENM SESEQ*

La resolución obstétrica en el grupo 1: fueron 4 por cesárea y 2 por parto. Del grupo 2 todos nacieron por cesárea.

Núm. Paciente	SDG	Evento obstétrico	Causa de evento obstétrico	Administración de betametasona	Administración de surfactante pulmonar
1	27	Parto	TDP fase activa	Si	Si
2	28	Cesárea	TDP fase activa	No	Si
3	29	Cesárea	Preclampsia severa	Si	Si
4	31	Cesárea	Preclampsia severa	Si	Si
5	31	Parto	Fortuito	No	Si
6	31	Cesárea	Preclampsia severa	No	Si

Cuadro IV. 3. Distribución del Grupo 1. Causas de evento obstétrico, administración de betametasona y surfactante pulmonar

Fuente: Cédula de recolección de datos: *Experiencia terapéutica del cierre farmacológico con ibuprofeno vía oral en la persistencia del conducto arterioso en prematuros del HENM SESEQ*

Frecuencia de Paciente	Edad gestacional (semanas)	Evento obstétrico	Causa de evento obstétrico	Administración de betametasona	Administración de surfactante pulmonar
1	32	cesárea	Preclampsia severa	no	no
2	33	cesárea	Oligohidramnios severo	no	si
3	35	cesárea	Ruptura de membranas sin TDP	si	no
4	35	cesárea	Síndrome de HELLP	no	no

Cuadro IV. 4. Distribución del Grupo 2. Causas de evento obstétrico, administración de betametasona y surfactante pulmonar

Fuente: Cédula de recolección de datos: *Experiencia terapéutica del cierre farmacológico con ibuprofeno vía oral en la persistencia del conducto arterioso en prematuros del HENM SESEQ*

De la población total (n=10) se administró esquema prenatal de maduración pulmonar con betametasona intramuscular (2 dosis) y a 7 se les administró surfactante pulmonar (survanta ® a 4ml/kg) en sus primeras horas de vida extrauterina por diagnosticarse SDR. (Ver cuadro IV. 3 y IV.4)

Del grupo 1, 5 pacientes requirieron fase 3 de ventilación, con días promedio de 15.1 días. Del grupo 2, 1 paciente requirió de ventilación mecánica con días promedio de 2 días. Media de la población general 9.9 días.

En cuanto a transfusión de hemoderivados, se observó que en el grupo 1 hubo mayor incidencia de síndrome anémico hasta en un 66.6%, por lo que requirieron transfusión de paquete globular antes de diagnosticarse persistencia del conducto arterioso, lo que infirió directamente en el estado hemodinámico de los pacientes, a diferencia del grupo 2 (n=4), en donde se presentó en un 25% de los casos.

Otras de las patologías con las que cursaron aparte del conducto arterioso, asociadas a la prematurez fueron en primer lugar SDR, seguido de sepsis y síndrome anémico. En el grupo 1: el 100% cursó con SDR, el 83.33% con sepsis y el 66.66% con síndrome anémico. En el grupo 2: el 50% cursó con SDR, el 50% con sepsis y el 25% con síndrome anémico. (Ver Cuadro IV. 5)

	GRUPO 1 (n=6)	GRUPO 2 (n=4)
SDR	6	2
SEPSIS	5	2
SINDROME ANEMICO	4	1
HBMF	2	0
ICC	1	0

Cuadro IV. 5. Frecuencia de las morbilidades asociadas a prematurez y PCA

Fuente: Cédula de recolección de datos: *Experiencia terapéutica del cierre farmacológico con ibuprofeno vía oral en la persistencia del conducto arterioso en prematuros del HENM SESEQ*

El inicio de la vía oral en el grupo 1 fue a los 13.16 días y en el grupo 2, se inició a los 6.75. La media de la población general fue de 10.6 días.

Los días de estancia hospitalaria en el grupo 1 fueron de 21 a 107 días con media de 46 días y en el grupo 2 variaron desde 8 a 42 días con media de 24 días.

En cuanto a la clínica, en el grupo 1 (n=6): 6 pacientes presentaron soplo sistólico en segundo espacio intercostal izquierdo, 6 taquipnea, 3 pulsos amplios en las 4 extremidades y solo en 2 con hepatomegalia. En el grupo 2 (n=4): 3 cursaron con soplo sistólico en segundo espacio intercostal izquierdo, 4 con taquipnea y 3 con pulsos amplios en las 4 extremidades. (Ver cuadro IV.6)

Datos clínicos	GRUPO 1 (n=6)	GRUPO 2 (n=4)
Soplo sistólico	6	3
Pulsos periféricos amplios	3	3
Hepatomegalia	2	0
Taquipnea	6	4
Hipoperfusión	2	0

Cuadro IV. 6. Distribución de los signos y síntomas de la valoración clínica inicial.

Fuente: Cédula de recolección de datos: *Experiencia terapéutica del cierre farmacológico con ibuprofeno vía oral en la persistencia del conducto arterioso en prematuros del HENM SESEQ*

Como apoyo diagnóstico se solicitó radiografía a los 10 pacientes, del grupo 1: 5 pacientes presentaron cardiomegalia y 3 flujo pulmonar aumentado. En el grupo 2: 3 presentaron cardiomegalia y 2 flujo pulmonar aumentado.

Respecto al tamaño del conducto arterioso medido por ecocardiograma bidimensional, tomando en cuenta la BoP, BoA, longitud y el índice AI/Ao, se encontró en el grupo 1(n=6): 4 conductos arteriosos grandes, 1 mediano y 1 pequeño. En el grupo 2(n=4): 2 conductos arteriosos se clasificaron como grandes y 2 como medianos. (Ver Cuadro IV. 7)

TAMAÑO CONDUCTO ARTERIOSO	GRUPO 1 (n=6)	GRUPO 2 (n=4)
PEQUEÑO	0	0
MEDIANO	2	2
GRANDE	4	2
REL. AI/AO		
<1.4-1	2	0
1.4-1.6	3	3
>1.6	1	1

Cuadro IV. 7. Ecocardiograma Inicial

Fuente: Cédula de recolección de datos: *Experiencia terapéutica del cierre farmacológico con ibuprofeno vía oral en la persistencia del conducto arterioso en prematuros del HENM SESEQ*

Los días promedio a los que se administró ibuprofeno vía oral en el grupo 1 fue a los 6 días y en el grupo 2 a los 4.88 días con una media de la población general ± 5.3 días.

En ecocardiograma de control realizado a las 48 horas, en el grupo 1 hubo 3 cierres farmacológicos (50%) y en el grupo 2 sólo 1 conducto cerró (25%). Se obtuvo una eficacia global del 40%.

En el grupo 1, de los conductos arteriosos que no cerraron posterior al tratamiento con ibuprofeno vía oral, dos PCA de tamaños medianos evolucionaron a la categoría de grandes; uno de ellos requirió de cierre quirúrgico, y un grande se quedó igual, requirió cierre quirúrgico. En el grupo 2, dos conductos arteriosos medianos permanecieron sin cambios, uno grande disminuyó su calibre en un 56.15%, ninguno de ellos requirió cierre quirúrgico posterior. (Ver Cuadros IV.8 y IV.9)

Ninguno de los pacientes de ambos grupos en los que el conducto arterioso se cerró farmacológicamente presentó reapertura.

Número de caso	Edad gestacional (semanas)	Tamaño del conducto con ecocardiograma inicial	Tamaño del conducto por ecocardiograma posterior a ibuprofeno	Requirieron Cierre Quirúrgico Posterior a Ibuprofeno
1	27	Mediano	Grande	Si
2	28	Grande	Cerro	No
3	29	Grande	Grande	Si
4	31	Grande	Cerró	No
5**	31	Mediano	Grande	No
6	31	Grande	cerró	No

Cuadro IV. 8. Grupo 1: Evolución ecocardiográfica del conducto arterioso

Fuente: Cédula de recolección de datos: *Experiencia terapéutica del cierre farmacológico con ibuprofeno vía oral en la persistencia del conducto arterioso en prematuros del HENM SESEQ.*

** Defunción.

Número de caso	Edad gestacional (semanas)	Tamaño del conducto con ecocardiograma inicial	Tamaño del conducto por ecocardiograma posterior a ibuprofeno	Requirieron Cierre Quirúrgico Posterior a Ibuprofeno
1	32	Mediano	Mediano	No
2	33	Grande	Grande	No
3	35	Mediano	Mediano	No
4	35	Grande	Cerró	No

Cuadro IV. 9. Grupo 2. Evolución ecocardiográfica del conducto arterioso

Fuente: Cédula de recolección de datos: *Experiencia terapéutica del cierre farmacológico con ibuprofeno vía oral en la persistencia del conducto arterioso en prematuros del HENM SESEQ.*

En el grupo 1: hubo una defunción a los 13 días después de la administración del ibuprofeno vía oral. Las causas de la defunción fueron por choque séptico-hemodinámico, insuficiencia renal aguda y sepsis. No se encontró relación con la administración del ibuprofeno (Ver Cuadro IV. 8).

V. DISCUSIÓN

En el HENM nacen 12,500 RN por año y de ellos un 10% son prematuros. La PCA debe ser sospechada en todo recién nacido prematuro (incidencia del 65%), en forma precoz y oportuna sobre todo en aquellos prematuros extremos y de bajo peso al nacer (incidencia 80%), por lo que se debe buscar intencionadamente los datos clínicos y radiológicos que diagnostiquen PCA; hay mayor morbilidad y mortalidad. En el HENM la única opción farmacológica con la que contamos es el ibuprofeno vía oral.

El 40% presentó cierre farmacológico, menor a lo reportado en la literatura, probablemente secundario al inicio tardío de la administración del ibuprofeno con una media de 5.3 días respecto a la bibliografía para mayor efectividad se tendría que ministra entre el segundo y tercer día.

El 80% de los pacientes, que coincide con respecto a la literatura, pues se ha observado mayor incidencia en el sexo femenino que en el masculino; y aunque la muestra del estudio fue pequeña, también se corrobora la relación inversamente proporcional que existe entre la edad gestacional y la presencia de conducto arterioso persistente, pues en un 80% de los casos corresponde a menores de 34 semanas de gestación, lo que no concuerda con la literatura que reporta que en menores de 34 semanas de gestación la persistencia de conducto arterioso aparece en un 53% de los casos y hasta en más del 65% en menores de 26 semanas de gestación. La edad gestacional menor que se incluyó en nuestro estudio fue de 27 semanas. (Coca et al.2010). (Cooke et al. 2009). (Golombek et al 2008).

Respecto al peso se encontró que el 30% de los recién nacidos pretérmino presentaron peso extremadamente bajo (< 1,000 g.), que según la literatura en estos pacientes hay una incidencia de hasta el 80%. Según lo reportado por

Golombeck en 2008, en niños con peso inferior a 1,750grs se presenta en un 45%, encontrando una incidencia de un 70% en este estudio.

El 80% de los recién nacidos de este estudio se obtuvieron mediante cesárea, secundario a enfermedad hipertensiva de la madre en un 50% de los casos, aunque no se reporta que exista relación entre enfermedad hipertensiva y persistencia del conducto arterioso en la literatura, es importante recalcar, que si la hay con la prematurez, y la prematurez a su vez ser factor importante en la aparición de la persistencia del conducto arterioso. (Coca et al., 2010; Cooke et al., 2009; Golombek et al., 2008).

En cuanto al manejo prenatal, el uso de corticoides maternos para la maduración fetal ha disminuido la incidencia de la enfermedad de membrana hialina, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante. (Nori et al., 2009). En este hospital en el servicio de Ginecología y Obstetricia, el 40% de las madres recibió esteroide prenatal completando esquema con betametasona 2 dosis vía intramuscular cada 12 horas, y una vez que nacieron al 100% de los casos del grupo 1 (n=6) se les administró surfactante pulmonar y sólo al 25% del grupo 1 (n=4) como parte del tratamiento para SDR, en donde en el grupo 1, el 100% lo desarrollo y sólo el 50% del grupo 2. Estos eventos se han documentado en la literatura como un retraso al diagnóstico temprano de persistencia de conducto arterioso, y que en el presente estudio se corrobora ya que en promedio para ambos grupos la PCA se diagnosticó a los 6 días; este hecho concuerda con lo descrito por Tejera et al, (2006), quien refiere que es muy sugestivo la presencia de PCA con el deterioro hemodinámico de un recién nacido prematuro con diagnóstico de SDR que aparentemente está evolucionando satisfactoriamente y presenta dificultad para destetarlo de la asistencia mecánica a la ventilación y a la concentración alta de oxígeno, e incluso llega a necesitar incrementar los requerimientos de oxígeno y parámetros del ventilador. Pese a ello, se puede tener una radiografía de tórax que puede encontrarse completamente normal, o sólo presentar cardiomegalia o incremento del flujo pulmonar en grados variables, lo que dependerá de la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha, como sucedió en el presente estudio ya

que en el 80% de los casos se encontró cardiomegalia y en el 50% flujo pulmonar incrementado en diferentes grados. En el resto no se encontró alteración alguna.

Con este estudio no se logró determinar la relación que existe entre los pacientes que recibieron ibuprofeno con el tiempo de asistencia ventilatoria, pues el tiempo mínimo de asistencia ventilatoria fue de 8 días y el máximo de 51 días con una media para el grupo 1 de ± 13.6 días y para el grupo 2 de ± 2 días, ya que se esperaba encontrar disminución en los días de aporte de oxígeno y/o disminución en los parámetros del ventilador, situación que no se presentó (Thomas et al., 2005; Gimeno et al., 2007; Ohlsoon et al., 2013).

Respecto a la administración de hemoderivados, es importante destacar que en el grupo 1, donde se incluyeron recién nacidos prematuros menores a 31 SDG, 4 cursaron con síndrome anémico, que requirieron de transfusión de componente globular previo al diagnóstico de PCA, por lo que un mal control hídrico aunado a la sobrecarga hídrica mostró repercusión hemodinámica en estos pacientes. Es importante llevar un aporte hidrocalórico parenteral estricto, para que se produzca un balance hídrico negativo de agua y peso en los primeros 7 días de vida extrauterina, pues estos pacientes suelen tener un exceso de pérdidas insensibles y un riñón inmaduro, según Golombeck et al. (2008), situación que no se cumplió en nuestro estudio, y que como veremos enseguida fue factor detonante para el fracaso del cierre con ibuprofeno vía oral de la PCA.

Dentro de los factores asociados a una débil respuesta terapéutica al ibuprofeno para el cierre farmacológico de la PCA se encuentran la morbilidad asociada a la prematurez. En este estudio se observó con mayor frecuencia asociado a SDR en primer lugar, posteriormente sepsis neonatal y enseguida síndrome anémico. Es importante considerar que la sepsis neonatal temprana juega un papel importante al ser una de las principales causas de morbimortalidad en pacientes prematuros y por supuesto, lo es también en la serie de este hospital, ya que aquellos pacientes que desarrollan sepsis, no presentan con una adecuada respuesta inmunológica, secundario a la inmadurez, esto es fácil de comprender si se tiene en cuenta que

durante el proceso de la sepsis se liberan una gran cantidad de mediadores inflamatorios hacia el torrente sanguíneo y por lo tanto, los niveles de prostaglandinas se elevan considerablemente, por lo que el conducto arterioso en esta situación puede reabrirse o no responder al tratamiento con inhibidores de la ciclooxigenasa. (González et al., 1996). Situación que se mostró en el presente estudio, ya que el 83.3% de los casos del grupo 1 y el 50% de los casos del grupo 2 la presentaron. Del primer grupo con sepsis ninguno de los casos presentó cierre farmacológico posterior a la administración del medicamento y del 2 grupo sólo 2 de los 5 casos presentó cierre farmacológico.

Respecto al síndrome anémico, que en el grupo 1 se presentó con un 66.6% y en el grupo 2 con un 25%, cada uno de los pacientes requirió de hemotransfusión previo al diagnóstico de PCA y en lo que seguramente no se realizó un estricto control de líquidos lo que se tradujo en sobrecarga pulmonar con deterioro tanto a nivel hemodinámico como respiratorio. De estos pacientes con síndrome anémico se encontró que en el grupo 2, no se cerró el conducto arterioso en ninguno de los pacientes, en el grupo 1, sólo 1 de los 4 que lo desarrollaron, presentó cierre farmacológico. 2 de los pacientes del grupo 1, en los que el conducto posterior a la administración del fármaco, se consignó en el expediente como de categoría grande, terminaron en cierre quirúrgico con doble ligadura del conducto arterioso, debido al deterioro hemodinámico y respiratorio que presentaron, incrementándose así los días de estancia hospitalaria y de ventilación mecánica; uno de ellos, nuestro paciente de menor edad gestacional incluido en el estudio de 27 SDG y con peso de 925 g. permaneció en el hospital durante 107 días y en fase 3 de ventilación por 51 días, lo que significa que sí se hubieran corregido las condiciones que lo llevaron a ese deterioro hemodinámico y respiratorio como lo son la sepsis, y el síndrome anémico y se llevara un adecuado y estricto control de líquidos, se podrían disminuir los días de estancia intrahospitalaria y el uso de ventilación mecánica y prevenir secuelas como: broncodisplasia pulmonar, retinopatía del prematuro y alteraciones en el neurodesarrollo, y esto a su vez, reducir costos al hospital por cada recién nacido prematuro hospitalizado en el servicio de UCIN.

Se tiene documentado que en el RNP existe una inmadurez en la musculatura lisa, sobre todo a nivel del conducto arterioso, esto aunado a anemia o hipoxia, produce una inadecuada respuesta al tratamiento farmacológico, impidiendo que el conducto arterioso cierre, según lo reportado en el metanálisis que realizó Coca et al. (2010).

Dentro de las características clínicas de los prematuros con la PCA se encontró una mayor frecuencia de datos de dificultad respiratoria consignados en el expediente como taquipnea en el 100% de los casos en ambos grupos, seguido de soplo sistólico en segundo espacio intercostal izquierdo en un 90% y en un 60% de los casos se detectó la presencia de pulsos saltones, lo cual no difiere de lo citado en la literatura, pues estos datos clínicos son similares a los reportados en el Consenso Clínico Iberoamericano sobre diagnóstico y tratamiento del conducto arterioso (2008). No hay un dato clínico único y principal que identifique la PCA (Kwinta et al., 2009; Sehgal et al., 2009). En este hospital el diagnóstico y tratamiento respecto a la literatura científica, se retrasa en promedio para el diagnóstico de 5.3 días, y una vez que han aparecido datos de repercusión clínica, puesto que se debería realizar ecocardiograma a todo recién nacido con factores de riesgo aun cuando se encuentren asintomáticos, Evans et al 1993, sugiere realizar un ecocardiograma en las primeras 6 horas de vida a todo recién nacido menor de 28 semanas de gestación y de 28-30 semanas de gestación con factores de riesgo como: ausencia de corticoides prenatales, síndrome de dificultad respiratoria y asfixia perinatal, puesto que la sensibilidad y especificidad del soplo cardíaco superan el 90%, solo después de 6 días de vida extrauterina (Evans et al., 2004; Ratner et al., 1985). Por lo cual es necesario crear una guía clínica que norme la conducta diagnóstica y terapéutica en este tipo de pacientes.

En base a los hallazgos encontrados en el ecocardiograma, se tomó en cuenta el tamaño del conducto y se clasificó en pequeño, mediano y grande de acuerdo a la longitud de este y a la BoP y al índice AI/Ao, encontrando que posterior a la administración del fármaco, el conducto arterioso presentó cierre farmacológico en el grupo 1, el 50% (n=6) y en el grupo 2, (n=4) cerró exitosamente sólo en un 25%

y, lo que en general presenta una tasa de éxito del 40%, no concordante con lo reportado en estudios recientes, en dónde se esperaba encontrar una tasa de éxito del 60 hasta el 80% con ibuprofeno vía oral para el cierre del conducto arterioso, según De Armas (2011). Esta situación puede ser explicable por varios factores: uno de ellos es que se recomienda que se administre el ibuprofeno vía oral entre los 2 y 5 días de vida, ya que hay una variabilidad en la farmacocinética y en las concentraciones séricas del medicamento en los prematuros (Golombeck et al., 2008). También hay una relación importante con las morbilidades asociadas como el SDR, sepsis neonatal temprana y el síndrome anémico que afectaron negativamente la respuesta positiva al cierre de la PCA.

Este estudio se planteó como objetivo el determinar si el tratamiento con ibuprofeno era una opción eficaz en los recién nacidos prematuros diagnosticados con PCA en este hospital. Cabe mencionar que el tamaño de la muestra es pequeño y los resultados varían con lo reportado por otros autores con estos resultados y debido al tamaño de la muestra la eficacia del medicamento es limitada y requiere de mayor casuística para avalar la eficacia del mismo.

El ibuprofeno es una alternativa para el manejo de PCA con menores efectos colaterales que los relacionados con el uso de la indometacina y evitar así el someter a un procedimiento quirúrgico que incremente la mortalidad sobre todo en aquellos recién nacidos prematuros de peso extremadamente bajo.

Hasta el momento no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de ibuprofeno oral para el cierre farmacológico del DAP en recién nacidos pretérmino.

V. CONCLUSIONES

1. La PCA tuvo mayor incidencia en el sexo femenino
2. Las morbilidades asociadas fueron: SDR, Sepsis neonatal temprana y síndrome anémico,
3. La PCA clínicamente se asoció a deterioro respiratorio.

VI. RECOMENDACIONES

1.- Los RNP con diagnóstico de PCA deberán de tener con un estricto balance de líquidos, cargas de solución isotónica y tener balance hídrico negativo durante los primeros 7 días de vida

2.- Realizar un diagnóstico y tratamiento precoz de la PCA mediante ecocardiograma entre las 24 y 72 horas de vida a todo recién nacido sintomático menor de 1500 gramos, en pretérminos menores de 28 semanas y pretérminos de alto riesgo (ausencia de corticoides prenatales, SDR y asfixia perinatal) entre 28 y 30 semanas e iniciar tratamiento si el diámetro del DAP es mayor de 2 mm.

VII. LITERATURA CITADA

- Alvarez, O. D., Alvarez, M. L., Solís, W. G., & Alvarez, O. S. (2010) Indometacina versus ibuprofeno en el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso en prematuros.
- Anabrees, J., AlFaleh, K., Anabrees, J., & AlFaleh, K. (2011). Restricción de líquidos e indometacina profiláctica versus indometacina profiláctica sola para la prevención de la morbimortalidad en lactantes de peso al nacer extremadamente bajo.
- Arrizaga, N. (1991). Indometacina en el tratamiento del ductus arterioso persistente en recién nacidos prematuros. *Rev. Chil. Pediatr*, 62(5), 293-297.
- Brion, L. P., & Campbell, D. E. (2008). Furosemida para la prevención de la morbilidad en neonatos con conducto arterioso permeable tratados con indometacina.
- Calderón-Colmenero, J., Cervantes-Salazar, J. L., Curi-Curi, P. J., & Ramírez-Marroquín, S. (2010). Problemática de las cardiopatías congénitas en México: Propuesta de regionalización. *Archivos de cardiología de México*, 80(2), 133-140.
- Calderón Colmenero, J., Flores, A., Ramírez, S., Patiño Bahena, E., Zabal, C., García Montes, J. A., & Attie, F. (2004). Resultados en la corrección quirúrgica de la cardiopatía congénita en el síndrome de Down. *Archivos de cardiología de México*, 74(1), 39-44.
- Coca Cifuentes, I. C., Vargas, Y. A., Córdoba, M. A., & Echeverría, C. (2010). Tratamiento del ductus arterioso persistente en prematuros con ibuprofeno oral: metanálisis de la literatura.
- Cooke, L., Steer, P., & Woodgate, P. (2009). Indometacina para el conducto arterioso permeable asintomático en prematuros.
- De Armas Iglesias, I., González de Dios, J., & Aparicio Sánchez, J. L. (2011) Evidencias en Pediatría. Indometacina e Ibuprofeno en el tratamiento de la persistencia del conducto aretrioso del prematuro, la duda no es la eficacia sino la seguridad.
- Erdmenger J., Reyes L., Arevalo A. (2010) Guías para el manejo clínico de las cardiopatías congénitas más frecuentes. Hospital Infantil de México Federico Gómez
- Fause, A., Rosas Peralta, M., & Pastelín Hernández, G. (2006). Pasado, presente y futuro de la cardiología pediátrica. *Archivos de cardiología de México*, 76, 48-56.
- Golombek, S. G., Sola, A., Baquero, H., Borbonet, D., Cabañas, F., Fajardo, C., & van Overmeire, B. (2008, November). Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. In *Anales de Pediatría* (Vol. 69, No. 5, pp. 454-481). Elsevier Doyma.

- González, M. D. R., Guzmán, E. G., Quiles, M. J. P., Tejero, M. A., & Cabañas, J. M. G. (2008). Ductus arterioso persistente. *Protocolos Diagnóstico Terapeúticos de la AEP: Neonatología*, 353-361.
- Görk, A. S., Ehrenkranz, R. A., & Bracken, M. B. (2010). Infusión continua versus dosis intermitente en bolo de indometacina para el cierre del conducto arterioso permeable en neonatos prematuros sintomáticos.
- Hospital Británico. Departamento de Pediatría. Ductus Arterioso Permeable en el Prematuro, 2005. *Acta pediátrica Uruguay* 2005 76(2):151-152
- La circulación fetal y neonatal; Saunas, César. Médico Asistente del Servicio de Cardiología del ISN
- Mosalli, Rafat, and Khalid AlFaleh. (2008) "Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants." *The Cochrane Library*.
- Ohlsson, A., Walia, R., & Shah, S. S. (2013). Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *The Cochrane Library*.
- Roper, S., Mendoza, S. L., Callejón, A. C., García, I. P., González, M., & Callejón, G. A. C. (2006). Ibuprofeno frente a indometacina en el tratamiento del Ductus Arterioso Persistente (DAP). *Canarias Pediátrica*, 30(1), 101-108.
- San Luis-Miranda, R., Arias-Monroy, L. G., Peralta-Pedrero, M. L., Lázaro-Castillo, J. L., León-Ávila, J. L., Benítez-Aréchiga, Z. M., & Manrique-Valle, M. (2012) Guía de práctica clínica. Persistencia del conducto arterioso.
- Tapia-Rombo, C. A., Calvo-Rangel, K. M., Saucedo-Zavala, V. J., Mora-Folb, J. R., & Santiago-Romob, J. E. (2008). Evolución final de recién nacidos prematuros operados y no operados por persistencia del conducto arterioso. *Gac Méd Méx*, 144(2), 111.
- Tejera Ramírez, C., Suárez Cabrera, P., Antúnez Jiménez, M., & Falcón González, H. (2006) Ductus arterioso persistente en el prematuro. *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Cardiología Pediátrica. Cap33*.

VIII. APENDICE

Anexo 1 Cédula de recolección de datos: Experiencia terapéutica del cierre farmacológico con ibuprofeno vía oral en la persistencia del conducto arterioso en prematuros del HENM SESEQ.

Núm de Expediente:

Fecha de nacimiento:

Edad gestacional:

Peso al nacer:

Sexo: (Femenino) (Masculino)

Ventilación mecánica: (SI) (NO)

Diagnóstico clínico:

Deterioro hemodinámico: (SI) (NO)

Deterioro respiratorio: (SI) (NO)

Ecocardiograma:

a. Tamaño PCA inicial:

- Pequeña, menos de 1.5mm: ()

-Mediana, de 1.5mm a 2mm: ()

-Grande, más de 2 mm: ()

b. BoA:

c. BoP:

d. Índice AI/Ao:

-menos de 1.4 ()

-1.4- 1.6 ()

-más de 1.6 ()

Días de vida extrauterina en que se administró Ibuprofeno:

Ecocardiograma post-fármaco

-con PCA: (tamaño)

a. mediano, 1.5mm-2mm: ()

b. grande, más de 2mm: ()

-sin PCA (cierre farmacológico) (sí)