



Ibuprofeno en el Tratamiento del Ductus Arterioso Permeable. Hospital "Ramón González Coro". 2010 -2012

***Ibuprofeno en el Tratamiento del Ductus Arterioso Permeable.
Hospital "Ramón González Coro"
2010 -2012***

Autores : Ernesto Duro Novoa

Laura Monteagudo González

Tutores : Dr. Adolfo Peña Velázquez

Dra. Sulma Pérez Díaz

La Habana

2012



INTRODUCCIÓN

2.1. Antecedente Histórico.

Síntomas similares a los del dolor, se han reportado en la literatura por más de 2 000 años y se han desarrollado teorías para explicar sus manifestaciones. En el Antiguo Egipto, la decocción de hojas secas demirto se aplicaba en la espalda y el abdomen para extraer dolores de su lugar de origen. Los extractos de la corteza de álamo se utilizaban en la Antigua Grecia, en personas con enfermedades de los ojos. También utilizaban extractos de la corteza del sauce para aliviar el dolor de parto y para disminuir la fiebre. Estos efectos beneficiosos de los extractos de corteza de sauce permanecieron olvidados hasta el siglo XVIII. ¹

En 1763, en Inglaterra, el reverendo Edward Stone publicó el primer reporte sobre los efectos beneficiosos de los extractos de la corteza de sauce y en 1829, Leroux aísla el principio activo de la corteza de este árbol, un glicósido amargo al que llamó salicina, que es metabolizada en el organismo a salicilato. ¹

A mediados del siglo XIX, en Alemania, Kolbe y Lautemann sintetizan el ácido salicílico que comenzó a utilizarse como antiséptico externo, antipirético y antirreumático. ¹

Para finales del siglo XIX (1899) H. Dreser denominó Aspirina al ácido acetilsalicílico (a por el grupo acetilo y *spirin* hacienda alusión al género botánico *Spiraea* al que pertenece el sauce) y lo introdujo en la práctica médica después de demostrar sus propiedades antiinflamatorias. ¹

En comienzos del siglo XX, se demuestran las acciones analgésicas, antipiréticas y antiinflamatorias de la Aspirina y en la década de 60; el inglés H. Collier sugirió que la Aspirina y otros medicamentos similares "inhibían algún mecanismo celular subyacente que tomaba parte en diferente medida, en diferentes respuestas y que estaba mediado por diferentes sustancias endógenas". ¹



En el año 1969, Piper y Vane demostraron las primeras evidencias que asociaban la producción de prostaglandinas (PGs) y las acciones de los fármacos tipo Aspirina; demostrando Vane en 1971 que la Aspirina y el Salicilato de Sodio producían una inhibición dosis-dependiente de la síntesis de (PGs), proponiendo que esta era la base de la acción de los fármacos tipo Aspirina. ¹

Diez años después, se aisló una Ciclooxygenasa (COX) o prostaglandín-endoperóxidosintetasa, purificada y enzimáticamente activa, y a finales del siglo XXI se sugirió la posible existencia de 2 enzimas COX diferentes. ¹

En la década del 70, se comenzó a utilizar la Indometacina endovenosa para el cierre farmacológico del Ductus Arterioso Permeable (DAP) en Recién Nacidos de Pretérmino (RNPT). ²

Posteriormente en 1985 la Administración de Drogas y Alimentos, del inglés Food and Drug Administration (FDA) aprobó su indicación. ²

En 1992, una nueva enzima fue aislada, la COX-2 demostrándose que la expresión de la misma se incrementaba en condiciones de estimulación de la proliferación celular y por citoquinas inflamatorias, y era disminuida por glucocorticoides. A partir de entonces comienza la búsqueda, producción e introducción en el mercado de inhibidores selectivos de la COX-2. ¹

En el año 2006 la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobaron el uso y administración de Ibuprofeno por vía endovenosa para igual propósito. ²

2.2. Marco Teórico.

Las PGs están implicadas en el control de muchos procesos fisiológicos, entre ellos el transporte y la implantación del óvulo fecundado, la facilitación del trabajo de parto y la permeabilidad del conducto arterioso de Botal, siendo las PGE₂ y la PGI₂ sintetizada en dicho conducto y desempeñando un papel esencial en el mantenimiento de su permeabilidad durante el embarazo. ³

Después del parto, la presión arterial pulmonar del Recién Nacido (RN) disminuye, con lo que se asegura el cierre del conducto arterioso. Esto se asocia con una reducción de la síntesis local de PGE₂, por lo que el tratamiento de enfermedades sistémicas con Antiinflamatorios No Esteroideos (AINEs) durante la última fase del embarazo puede



producir neonatos post maduros con una elevada incidencia de cierre prematuro del conducto arterioso y la consiguiente hipertensión arterial pulmonar seguida de la hipertrofia ventricular izquierda, lo cual contraindica el uso de AINEs durante la fase final del embarazo ³

El DAP es una alteración en la adaptación del RNPT al medio extrauterino, el más común de los defectos cardio-circulatorios en neonatos de pretérmino. ²

El DAP del prematuro es la comunicación entre las arterias aorta y pulmonar a través del conducto arterioso de izquierda a derecha. El DAP puede ser hemodinámicamente significativo (DAP-HS) y persistentemente prolongado (DAP-PP) si se mantiene por más de 21 días. ⁵

La exposición prenatal al sulfato de magnesio, pretérmino cuyas madres no recibieron corticoides prenatales. Presencia de fototerapia, diabetes materna, hemorragia anteparto y embarazo múltiple. Así como RNPT a quienes se administró surfactante, que recibieron exceso de líquidos y con Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR). Son algunos de los factores que afectan la incidencia de DAP. ⁵

Las drogas analgésicas, antipiréticas y AINEs son un grupo de agentes de estructura química diferente que tienen como efecto primario inhibir la síntesis de PGs, a través de la inhibición de la enzima COX. ¹

El Ibuprofeno es el prototipo de los derivados del ácido propiónico. Es inhibidor no selectivo de COX₁ y COX₂. Posee efectos analgésicos similares a la aspirina, aunque sus efectos antiinflamatorios y antipiréticos son inferiores. ¹

Se absorbe rápido por vía gastrointestinal, alcanzando picos máximos en 1-2 horas. El alimento afecta poco la biodisponibilidad de este agente. Se enlaza a proteínas plasmáticas en un 99%, por lo que puede interactuar con drogas que tienen alta afinidad por estas proteínas. Se metaboliza en el hígado y los metabolitos se excretan por orina. ¹

Entre los efectos colaterales primarios gastrointestinales están las náuseas, dolor epigástrico, precordialgia. Se incluyen también Discrasias Sanguíneas, Mareos,



Cefaleas, Meningitis Aséptica, Edema, Sangrado Gastrointestinal, Nefrotoxicidad, reacciones de piel y Ambliopía Tóxica.¹

En el caso del RN con DAP pueden emplearse inhibidores de la síntesis de PGs,⁴ fundamentalmente Indometacina e Ibuprofeno lo cual evitaría la necesidad de cierre quirúrgico de este conducto³. Obviamente la permeabilidad del Ductus Arterioso, no sólo complica la evolución del neonato pretérmino con SDR, sino que contribuye a incrementar su mortalidad en la primera semana de vida.

2.3. Situación Actual.

Los defectos cardíacos son las malformaciones congénitas más frecuentes, con una incidencia que se ha estimado entre 4 y 12 por 1.000 recién nacidos vivos, siendo el DAP la tercera cardiopatía congénita más común. No existen datos sobre la prevalencia de esta afección a nivel nacional ni provincial.²

Actualmente están bien documentadas las estadísticas sobre el uso de inhibidores de la síntesis de PGs. Con el pasar de los años el tratamiento de elección para el cierre farmacológico del DAP con AINEs como inhibidores de la síntesis de PGs, ha sido la Indometacina, justificado por los resultados obtenidos. Aunque se conocen los efectos secundarios que puede producir, tal como disminución del volumen sanguíneo cerebral, oliguria o Insuficiencia Renal transitoria, así como Perforación Intestinal aislada o Hemorragia Gastrointestinal.⁶ Debido a estas complicaciones han hecho que se investiguen en muchas latitudes otras estrategias farmacológicas más seguras para el cierre del DAP, como es el caso del Ibuprofeno que a pesar de su mayor coste de adquisición, se muestra igual de eficaz en el cierre y con menos efectos hemodinámicos⁷ e incluso ha creado la disyuntiva de cual pudiera ser hoy en día la mejor opción.

Sobre este tema se abordó en el V Congreso de SIBEN (Sociedad Iberoamericana de Neonatología), en el cual la "preferencia" por Indometacina o Ibuprofeno, debería establecerse tras evaluar costos, disponibilidad local o regional y algunas de los efectos



a nivel de la hemodinámica cerebral y ventajas gastrointestinales y/o renales, así como la tasa de reapertura y mortalidad.²

En nuestro país, luego de las revisiones y acuerdos llevados a cabo en el V Congreso de SIBEN, se ha establecido como tratamiento de elección ante esta entidad, al Ibuprofeno, destacando la importancia de la ecocardiografía a la cabecera del neonato grave en una unidad intensiva, como de gran valor diagnóstico (si se cuenta con el equipamiento necesario y el entrenamiento adecuado para su realización) y como coadyuvante en la toma de decisión de la terapéutica a utilizar, ahorrando en estos centros gran cantidad de costos en transportación para valoración de los pacientes por centros especializados en cardiología pediátrica, si se tiene en cuenta que ayuda a definir entre la presencia de patología cardiovasculares y/o pulmonares muy similares en sus manifestaciones clínicas o ayuda a definir conductas terapéuticas con menos costos en medicación y con menor morbilidad y mortalidad para este tipo de pacientes, derivando al nivel terciario solamente a los pacientes que lo requieran.

2.4. Problema Científico

En nuestro medio se ha derivado en un cambio en la prescripción farmacológica para el cierre del DAP a favor del Ibuprofeno, debido a su aparente mayor eficacia y menor riesgo de complicaciones.²

A partir de esto nos surge la siguiente interrogante:

¿Cuáles son las características de los Recién Nacidos con Ductus Arterioso Permeable Hemodinámicamente Significativo tratado con Ibuprofeno en el Hospital Ramón González Coro entre enero 2010 y diciembre 2012?

2.5. Justificación del Estudio.

Las malformaciones cardíacas constituyen la causa principal de mortalidad por anomalías congénitas en lactantes (algo más de 1/3 de las muertes por anomalías congénitas y alrededor de 1/10 de todas las muertes en ese periodo de la vida).²



En los últimos años se ha observado un aumento aparente de la incidencia de las cardiopatías congénitas (CC) en los trabajos más recientes, siendo el DAP la tercera en frecuencia. ²

En Cuba desde el año 2007 se ha comenzado a implementar el uso del Ibuprofeno en el tratamiento del DAP, sin embargo no existe ningún estudio sobre el tema en nuestro país, por lo que se hace necesario realizar una investigación en la que se recojan estos aspectos.

Los resultados que se obtengan en esta investigación podrían contribuir al mayor conocimiento de esta entidad así como la presencia o no de complicaciones derivadas del tratamiento con Ibuprofeno, ofreciendo un valor desde el punto de vista tanto práctico como teórico.



OBJETIVOS

General

Describir los Recién Nacidos con Ductus Arterioso Permeable Hemodinámicamente Significativo tratado con Ibuprofeno en el Hospital Ramón González Coro entre enero 2010 y diciembre 2012.

Específicos

1. Describir los pacientes según sexo, edad gestacional y peso al nacer.
2. Identificar los factores de riesgo presentes en estos pacientes.
3. Describir el uso del Ibuprofeno según dosis administrada y presencia o no de complicaciones.



DISEÑO METODOLÓGICO

4.1 Clasificación del Estudio

Se realizó un estudio observacional descriptivo, transversal en el servicio de Cuidados Especiales Neonatales del Hospital Docente Ginecobstétrico "Ramón González Coro", en el período comprendido entre el primero de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2012.

4.2 Universo

Conformado por el total de 9 Recién Nacidos Pretérmino nacidos en el Hospital Docente Ginecobstétrico "Ramón González Coro" en el período en que se enmarca la investigación con diagnóstico clínico y/o ecocardiográfico de Ductus Arterioso Permeable Hemodinámicamente significativo, que recibieron tratamiento con Ibuprofeno para cierre medicamentoso del Ductus.

4.3 Muestra

En nuestro estudio no tenemos definida muestra alguna por haber estudiado la totalidad del universo. Por lo cual no se utilizaron métodos de muestreo ni se requirió realizar cálculo de la misma.

4.4 Criterios de Inclusión:

Todos los Recién Nacidos Pretérmino con diagnóstico clínico y/o ecocardiográfico de Ductus Arterioso Permeable Hemodinámicamente significativo, que recibieron



tratamiento con Ibuprofeno para cierre medicamentoso del Ductus. Los cuales se encontraban ingresados en el Servicio de Neonatología.

4.5 Criterios de Exclusión: No proceden

4.6 Obtención de la información

Se utilizaron las historias clínicas de los pacientes, las que se extrajeron del archivo del Hospital Docente Ginecobstétrico "Ramón González Coro", y los libros de registro de ingresos en el servicio de Cuidados Especiales Neonatales de dicho hospital. Se analizaron todos los pacientes con diagnóstico de Ductus Arterioso Permeable Hemodinámicamente significativo, que recibieron tratamiento con Ibuprofeno para cierre medicamentoso.

Los datos fueron vaciados en un modelo de recogida de información preparado al efecto por los autores (Anexo 1) donde se incluyeron las siguientes variables:

Variables de estudio

- Sexo
- Edad gestacional al momento del nacimiento.
- Peso al nacer.
- Factores de Riesgo
- Dosis de Ibuprofeno empleada.
- Complicaciones del tratamiento Ibuprofeno
- Evolución durante el período neonatal



4.7 Operacionalización de las variables del estudio

VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	Escala	Indicador
Sexo Cualitativa Nominal Dicotómica	Características fenotípicas externas.	- Masculino - Femenino	Frecuencias Absolutas (N) y Porcentaje (%)
Edad Gestacional Cuantitativa Continua	Se registró la edad gestacional en semanas, hasta el momento del nacimiento, tomando como inicio para el cálculo, el primer día de la última menstruación y/o ultrasonido prenatal.	< 30 semanas 30 - 33 semanas 34 – 36.6 semanas	Frecuencias Absolutas (N) y Porcentaje (%)
Peso Cuantitativa Continua	Peso en gramos al nacimiento.	<1000 gramos 1000-1499 gramos 1500-2499 gramos	Frecuencias Absolutas (N) y Porcentaje (%)
Factores de riesgo. Cualitativa Nominal Politómica	Según Consenso Iberoamericano de SIBEN ²	-Embarazo Múltiple -Hipertensión Materna -Diabetes Materna -Crecimiento Intrauterino Retardado -Administración de Surfactante -Sepsis -Síndrome de Dificultad Respiratoria	Frecuencias Absolutas (N) y Porcentaje (%)
Dosis de Ibuprofeno empleada Cuantitativa Nominal Politómica	Cantidad de dosis empleadas según seguimiento clínico y ecocardiográfico.	-1ra dosis -2da dosis -3ra dosis	Frecuencias Absolutas (N) y Porcentaje (%)



Complicaciones Cualitativa Nominal Dicotómica	Según Consenso Iberoamericano de SIBEN ²	-Hemorragia Digestiva -Hemorragia Periventricular	Frecuencias Absolutas (N) y Porcentaje (%)
Evolución Cualitativa Nominal Dicotómica	Evolución clínica, durante la estadía en el Servicio de Cuidados Especiales.	-Egresados Vivos -Fallecidos	Frecuencias Absolutas (N) y Porcentaje (%)

* La escala de clasificación se realizó por similitud de madurez en las diferentes edades gestacionales.

** Se utilizó escala de grupos de pesos aceptados en las estadísticas nacionales.

Para considerar el diagnóstico de Ductus Arterioso Permeable Hemodinámicamente significativo se le realizaron las ecocardiografías mediante equipo ALOKA 4000, usando transductores de 5 Megahertz en todos los pacientes desde su nacimiento y con factores predisponentes para la persistencia del Ductus Arterioso Permeable y que según los criterios clínicos y ecocardiográficos del Consenso Iberoamericano de SIBEN se consideró como hemodinámicamente significativo y a los cuales se le administró Ibuprofeno endovenoso para su cierre farmacológico. Se repitió cada 24 horas para definir cierre ecocardiográfico del mismo y/o la administración de la siguiente dosis hasta completar las tres establecidas para su cierre.

La sistemática que se empleó en la valoración ecocardiográfica de los neonatos es la siguiente:

a) Modo 2D: situación cardíaca, concordancia y morfología de las cavidades, estructura de válvulas auriculoventriculares y sigmoideas, origen de arterias coronarias, morfología del arco aórtico, del tronco pulmonar y ramas principales de la arteria pulmonar, evaluación del drenaje venoso pulmonar y sistémico.

b) Doppler: se evaluó el flujo sanguíneo a través de las cámaras cardíacas y grandes vasos con todas las funciones hemodinámicas. Se utilizaron las funciones de Doppler pulsado, continuo y color.

Para identificar las posibles complicaciones del uso del Ibuprofeno a todos los recién nacidos tratados, de modo curativo, se tuvo en cuenta toda complicación presentada en un período de 36 a 48 horas después de administrado el fármaco. Teniendo en cuenta



las complicaciones derivadas del tratamiento reflejadas en el Consenso Iberoamericano de SIBEN.

4. 8 Aspectos éticos.

La investigación no se realizó directamente con los pacientes, por lo que no provocó daño a la salud e integridad personal de los mismos al aplicar los principios de beneficencia no maleficencia. Al cumplir con el principio de respeto a las personas tratándose de un estudio en recién nacidos sin personalidad legal.

Los resultados de la misma, sólo se publicarán con fines científicos y se mantendrán los datos personales en estricta confidencialidad.

4.9 Análisis y procesamiento estadístico

Se confeccionó una base de datos en Microsoft Excel sobre plataforma Windows 7, en una computadora Pentium IV, el informe final se escribió en Microsoft Word 2007. Los procesamientos estadísticos se realizaron con la ayuda de Microsoft Excel de Office 2007. Se emplearon los análisis en estadística descriptiva para las diferentes variables. Los resultados se expresaron en tablas y gráficos con valores absolutos y porcentajes.



RESULTADOS

En el período comprendido entre Enero de 2010 a Diciembre de 2012, hubo un total de 185 RNPT nacidos vivos. Fueron seleccionados los 9 neonatos que presentaron DAP-HS los cuales representan un 4.9 % del total.

Tabla 1. Distribución de pacientes tratados con Ibuprofeno según Sexo. Hospital Docente Ginecobstétrico "Ramón González Coro" Enero 2010-Diciembre 2012.

Sexo	Número de casos	%
Masculino	5	55.6
Femenino	4	44.4
Total	9	100

Fuente: Historias Clínicas.

Considerando el sexo de los neonatos con DAP-HS se observó que el 55.6% correspondió al sexo masculino. (Tabla 1)

Tabla 2. Distribución de pacientes tratados con Ibuprofeno según EG. Hospital Docente Ginecobstétrico "Ramón González Coro" Enero 2010-Diciembre 2012.

Edad Gestacional	Número de casos (n=9)	%
<30	5	55.6
30-33	4	44.4
34-36.6	0	0



Fuente: Historias Clínicas

En la (Tabla 2) se puede observar que según la Edad Gestacional (EG), la totalidad de los pacientes presentaban menos de 33 semanas de vida intrauterina, de los cuales más de la mitad, se correspondían con una EG inferior a las 30 semanas.

Tabla 3. Distribución de pacientes tratados con Ibuprofeno según Peso al Nacer. Hospital Docente Ginecobstétrico "Ramón González Coro" Enero 2010-Diciembre 2012.

Peso al Nacer	Número de casos (n=9)	%
<1000	2	22.2
1000-1499	7	77.8
1500-2499	0	0

Fuente: Historias Clínicas

Teniendo en cuenta el peso al nacer, se hace necesario resaltar que el máximo valor alcanzado no superó los 1500 gramos. Encontrándose las tres cuartas partes, entre los 1000 y 1499 gramos. (Tabla 3)

Tabla 4. Distribución de pacientes tratados con Ibuprofeno según Factores de Riesgo Hospital Docente Ginecobstétrico "Ramón González Coro" Enero 2010-Diciembre 2012.

Factores de Riesgo	Número de Casos (n=9)	%
Embarazo Múltiple	3	33
Hipertensión Materna	3	33
Diabetes Materna	1	11
CIUR*	2	22
Administración de Surfactante exógeno	5	55
Sepsis	5	55
SDR**	8	88

Fuente: Historias Clínicas

Leyenda:*Crecimiento intrauterino retardado

** Síndrome de Dificultad Respiratoria



De acuerdo con los factores de riesgo identificados, observamos en la Tabla 4 que independientemente de que algunos de los casos podían presentar más de un factor, en el 88% de los pacientes el SDR fue el factor predominante, seguido de los casos en los que hubo necesidad de administrar Surfactante , y de la Sepsis en un 55 %. Como se observa en la tabla, existen otros factores asociados a la incidencia de aparición del DAP.

Tabla 5. Distribución de pacientes según uso de Surfactante y Necesidad de Ventilación Mecánica. Hospital Docente Ginecobstétrico "Ramón González Coro" Enero 2010-Diciembre 2012.

	Número de casos (n=9)	%
Surfactante	5	55.6
Ventilación	7	77.8

Fuente: Historias Clínicas

De los 9 pacientes con diagnóstico de DAP-HS, se le administró Surfactante en las primeras horas de vida a más de la mitad de los casos, y cerca del 80% requirieron ventilación mecánica (Tabla 5)

Tabla 6. Distribución de pacientes según dosis Ibuprofeno administrada. Hospital Docente Ginecobstétrico "Ramón González Coro" Enero 2010-Diciembre 2012.

Número de Dosis	Complicaciones			
	Si (n=2)		No (n=7)	
	No	%	No	%
1 dosis	1	50	3	43
2 dosis	1	50	3	43
3 dosis	0	0	1	14

Fuente: Historias Clínicas



De acuerdo al cierre medicamentoso del DAP-HS con Ibuprofeno, se observa en la (Tabla 6), que en casi la totalidad de los casos se logró el cierre medicamentoso con dos o menos dosis. Solo fue necesaria la utilización de una tercera dosis en uno de los pacientes, debido a una reapertura al cuarto día de ser suministrada la segunda dosis.

Tabla 7. Distribución de pacientes según Complicaciones Hospital Docente Ginecobstétrico "Ramón González Coro" Enero 2010-Diciembre 2012.

Complicaciones	Número de casos (n=9)	%
Hemorragia Digestiva	1	11
Hemorragia Periventricular	1	11
Total	2	22

Fuente: Historias Clínicas

Solo dos de los pacientes presentaron complicaciones asociadas al tratamiento con Ibuprofeno, representando un 22 % del total de los casos tratados. (Tabla 7)



DISCUSIÓN

La eficacia del tratamiento en cualquier área de la medicina se basa en un diagnóstico preciso y en el momento oportuno, esto es realmente importante en el RN enfermo ya sea prematuro o a término.⁹ Muchos problemas cardíacos o pulmonares significativos se manifiestan o empeoran durante la adaptación cardiopulmonar normal tras el nacimiento.^{8,9}

De los 9 pacientes ingresados en nuestra terapia intensiva neonatal en el período estudiado y que por su condición clínica se les realizó ecocardiografía, diagnosticándole DAP-HS, según al sexo, mostraron por solo un caso de diferencia, una mayor prevalencia en el sexo masculino, el cual representó el 55% de los casos estudiados, resultado que no coincide con un estudio realizado por Plasencia y colaboradores, donde se observa que del total de RN estudiados, el 60 % pertenecían al sexo femenino.¹⁰ estos datos varían con respecto a la literatura revisada, en dependencia de la muestra de pacientes incluidos.¹¹

En un estudio realizado en Estados Unidos, por Silverman¹² y colaboradores en el año 2007, se estimó que el DAP ocurre en el 53% de los RN menores de 34 semanas de gestación y en más del 65% de aquellos con vida intrauterina inferior a las 26 semanas. Los resultados obtenidos en nuestra investigación no discrepan de los planteados anteriormente, ya que en nuestro estudio mostramos que todos nuestros pacientes, se encontraban por debajo de las 34 semanas de EG. De los cuales el 55.6% de los casos se encontraban con un tiempo de vida intrauterina por debajo de las 30



semanas, haciéndose evidente en nuestro estudio una mayor prevalencia en RN más inmaduros.

En un estudio realizado por Schneider ¹³ y colaboradores, lo relacionaron en cuanto al peso al nacer, mostrando que aproximadamente el 80% de los RNPT, de bajo peso extremo, menor a 1000 gramos, presentaban esta afección, notando una disminución a medida que más pesaban los niños, con resultados de un 45% de prevalencia en neonatos con peso inferior a 1750 gramos. En dicho estudio en relación a la EG se encontró que sólo uno de cada 5000 RN a término presentan DAP. Resultados similares a los obtenidos en nuestra investigación, donde ninguno de los casos, nació a término, ni pesó más de 1500 gramos. Mostrándose en las tres cuartas partes de los pacientes un peso entre los 1000 y 1499 gramos, y sólo dos con peso inferior a los mil gramos. Dato que pudiera estar explicado por el tamaño del universo, aunque la ganancia de peso en el transcurso de su estadía en el servicio se comportó de manera satisfactoria (dato no mostrado). Otros estudios que coinciden con el nuestro, plantean que la incidencia varía desde un 20% en prematuros mayores de 32 semanas hasta el 60% en menores de 28 semanas. ¹⁴

De acuerdo a nuestros resultados referentes a los factores de riesgo que afectan la incidencia de aparición de la enfermedad, encontramos que la entidad nosológica que más comprometía a los RN a la posibilidad de presentar DAP-HS con una prevalencia del 88% de los casos fue el SDR, datos que coinciden con estudios de Gimeno. A y colaboradores donde plantean que la presencia de SDR se asocia a una mayor incidencia de DAP-HS.¹⁵ Por otra parte la sepsis influyó en un 55% de los casos, esta última considerada como factor de riesgo debido a que las PGs circulantes se elevan significativamente, por lo que el Ductus puede reabrirse o no responder al tratamiento con inhibidores de la COX. Resultados que coinciden con estudios de González. A y colaboradores.¹⁶

En cuanto al tratamiento con Ibuprofeno y el número de dosis empleadas, se muestra en un gran porcentaje la efectividad de este fármaco en el cierre medicamentoso del DAP-HS, debido a que mediante seguimiento clínico y ecocardiográfico se constató el



cierre completo del defecto cardiocirculatorio, en un 90% de los casos, con solo la administración de dos dosis o menos, sin la necesidad de completar el curso completo de tres dosis.

La mayoría de los neonatos se trataron sin síntomas de DAP, ya que estos se presentan tardíamente. El diagnóstico de DAP-HS fue por empeoramiento ventilatorio, sin ningún otro signo clínico, en los RNPT que recibían ventilación con presión positiva continua de la vía aérea (VPPC) o ventilación mecánica controlada (VMC), seguido del diagnóstico y confirmación mediante Ecocardiografía.

Sólo uno de los pacientes requirió del comienzo de un segundo ciclo de tratamiento, cuatro días después de haber administrado la segunda dosis del primer ciclo, debido a una infección adquirida que ocasionó reapertura del Ductus, días después de haberse documentado su cierre. Con tratamiento con Ibuprofeno hay estudios que hablan de un índice de reapertura menor que los existentes con la Indometacina.¹⁷

Nuestros estudios coinciden con el resto de la literatura en la cual se plantea la eficacia del Ibuprofeno como solución a esta afección, sin necesidad de cierre quirúrgico, donde la tasa de no respuesta al tratamiento oscila alrededor de un 10%.¹⁸En ninguno de los pacientes incluidos en nuestra investigación fue necesario emplear el cierre quirúrgico

En nuestro medio se hace necesario el seguimiento del uso de las dosis mediante ecocardiografía, evitando así, no solo los efectos adversos del medicamento, sino también el costo por medicación.

Las complicaciones que se pueden presentar tras el tratamiento con Ibuprofeno son ampliamente conocidas. La Hemorragia Digestiva, así como la Hemorragia Periventricular ligera fueron las complicaciones acaecidas en nuestro estudio.

Ejemplo de esto son los resultados obtenidos por Llano y colaboradores, en el cual hizo alusión a la gran relación existente en la presentación de Enterocolitis Necrotizante (ECN) en pacientes tratados con el fármaco, aunque el riesgo fue menor que en los casos tratados con la Indometacina. En relación a "perforaciones intestinales aisladas"



sin ECN, se estima que no hay un aumento significativo en la incidencia en relación al DAP¹⁷. El Ibuprofeno al no ser un inhibidor COX selectivo, lleva a un menor compromiso vascular y no reduce el flujo mesentérico, además puede tener efecto citoprotector en el tracto gastrointestinal. En otras investigaciones resaltan el riesgo de enfermedad pulmonar crónica (EPC), ECN y Hemorragia Intraventricular (Hiv).^{19,20} En estudios realizados recientemente en España encontraron menor riesgo de Insuficiencia Renal Transitoria (IRT) y ECN.¹⁷

En esta investigación presentaron complicaciones derivadas del tratamiento con este AINEs solo dos casos. Quizás puede explicarse en parte, a la composición del universo objeto de investigación en este trabajo. Independientemente de esto es válido resaltar que el 78% de los casos evolucionó favorablemente, ya que no presentaron ninguna complicación confirmada ecocardiográficamente y por la clínica de los pacientes, permitiendo el egreso satisfactorio. Sólo uno de los casos incluidos en nuestro estudio falleció por causas no relacionadas al tratamiento con Ibuprofeno. La Causas Básica de Muerte fue el SDR del pretérmino.

Otros estudios demuestran que la incidencia de muerte neonatal ha disminuido considerablemente con el uso de esta droga.¹⁷ En la investigación realizada por Plasencia García, solo el 9% de los casos falleció,¹⁰ datos que demuestran la eficacia del fármaco.



CONCLUSIONES

El Ductus Arterioso Permeable Hemodinámicamente significativo se observó en pacientes con Edad Gestacional menor a las 33 semanas y peso inferior a los 1500 gramos, con predominio en el sexo masculino. El Síndrome de Dificultad Respiratoria y la Sepsis fueron los factores de riesgo que se hallaron con mayor frecuencia. En la totalidad de los neonatos estudiados, se logró el cierre medicamentoso con el uso de Ibuprofeno, la mayoría con la administración de dos o menos dosis, presentándose un mínimo número de complicaciones derivadas de este tratamiento.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Morón F et al. Farmacología clínica .Capitulo 4: "Dolor". Editorial Ciencias Médicas, La Habana: 2008.
2. Sola Augusto, Golombek. Sergio et al. Ductus Arterioso Permeable en Recién Nacidos de Pretérmino. Resumen del Primer Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN).Argentina.2008.
3. Manual Merck. Farmacología Clínica. Prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos. Aplicaciones Terapéuticas Esenciales. Copyright 1998, Madrid. Merck, Sharp &Dohme, 1998:225.
4. Goodman & Gilman. The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9th ed. Joel Hardman, Alfred Goodman Gilman, Lee E. Limbird. Mc Graw Hill, 1996.
5. Colectivo de Autores. Neonatología Diagnóstico y Tratamiento. Capítulo 6."Afecciones Cardiovasculares".Pág. 155.Ecimed.La Habana .2012
6. Guimañares H, Rocha G,Tomé T, Anatolitou F, SarafidisK,Fanos V. Non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatmentof patent ductusarteriosus in European newborns. JMatern Fetal Neonatal Med. 22 (Suppl 3):77-80.2009
7. García. Plasencia .Ibuprofeno frente a Indometacina en el tratamiento del ductus arterioso persistente (DAP), BoletínPediatría 46: 244-250.2008.
8. Kadivar M, Kiani A, Kocharian A, Shabanian R, Nasehi L, Ghajarzadeh M. Echocardiography and management of sick neonates in the intensive care unit. CongenitHeartDis. 2008;3:325-9.



9. Saugstad O.D. Reducing Global Neonatal Mortality Is Possible. *Neonatology*. 2011;99:250–7.
10. GarcíaPlasencia .Ibuprofeno frente a indometacina en el tratamiento del ductus arterioso persistente .*BOL PEDIATR*, 46: 244-250. 2006.
11. Botto LD, Correa A. Decreasing the burden of heart anomalies: an epidemiologic evaluation of risk factors and survival. *ProgPediatrCardiol*. 2009;18:111-21.
12. Silverman .N,Hintz. SR.Diagnosis of patent Ductusarteriosus by a neonatologist with a compact, portable ultrasound machine.*JPerinatol* 2007;27 (5):291-6
13. Schneider DJ, Moore JW. Patent Ductusarteriosus .*Circulation* 2006; 114(17):1873-82.
14. Wyllie JP. Ductus arterioso permeable. En *Manual de asistencia respiratoria en Neonatología*. Cap 67,pg 471-474.Ediciones Journal S.A. 2ª ed. 2008.
15. Gimeno A, Modesto V, Morcillo F, Fernández C, Izquierdo I, Gutiérrez A. Ibuprofeno frente a indometacina para el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso del prematuro:Revisión sistemática y metaanálisis. *AnPediatr* 2007; (4): 309-318
16. González A, Sosenko IR, Chandar J at els.Influence of infection on patent ductusarteriosus and chronic lung disease in premature infant weighing 1000 grams or less.*J Pediatr*.1996.
17. Llano JM at elsEl ibuprofeno es eficaz en el cierre del conducto arterioso persistente en el recién nacido pretérmino y presenta menos efectos secundarios que la indometacina2Servicio de Pediatría.Palencia Y Zamora (España).*EvidPediatr*. 2010;6:30.
18. Clyman.RI, Chorne.N.PatentDuctusArteriosus:evidence for and against treatment.*J Pediatr*.2007.
19. BenitzWE.Treatment of persistent patent ductusarteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis.*J.Perinatol*.2010;30:241-52.
20. Ohlsson A, ShahS.Ibuprofeno para la prevención del conducto arterioso persistente en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer.*Cochranedatabase of Syst Rev*.2011 Issue 7.Art No.: CD004213.DOI 10.1002/14651858.CD004213



ANEXOS

Anexo 1

Modelo de Recolección de Información

- Instrumento elaborado para recoger toda la información necesaria para el desarrollo de la investigación.
- Datos recopilados de las historias clínicas del departamento de Archivo y Estadística y de los libros de registro de ingresos en el servicio de Cuidados Especiales Neonatales.

# Historia Clínica de la madre:				Nombre y apellidos de la Madre:				
# Historia Clínica del RN :				Sexo:				
Edad Gestacional(semanas):				Peso al Ingreso(gramos):			Sí	No
Fecha de Nacimiento				Factores de Riesgo	-Embarazo Múltiple			
					-Hipertensión Materna			
					-Diabetes Materna			
Fecha de Ingreso					-Crecimiento Intrauterino Retardado			
					-Administración de Surfactante			
Fecha de Egreso					-Sepsis			
				-Síndrome de Dificultad Respiratoria				
Dosis de Ibuprofeno empleada				Complicaciones				
1ra	2da	3ra						

