

Diclofenaco comparado con ibuprofeno para el cierre de ductus arterioso persistente, en recién nacidos prematuros.

Trabajo de grado Convenio Universidad del Rosario-Universidad CES

Especialización en Epidemiología

Asesor: Carlos Enrique Trillos M.D. MSc.

AUTORES

LEYDY YINETH PINEDA CUBILLOS

FRANCISCO JOSE HOYOS BELTRAN

ADRIAN FERNANDO PULZÁRA TIRIA

Bogotá D.C. 19 Mayo de 2016.

Diclofenaco comparado con ibuprofeno para el cierre de Ductus arterioso persistente, en recién nacidos prematuros.

AUTORES

LEYDY YINETH PINEDA CUBILLOS

Médico y cirujano general.
Fundación Universidad Juan N Corpas.
pinedac.leydy@urosario.edu.co

FRANCISCO JOSE HOYOS BELTRAN

Médico y cirujano general
Fundación Universidad Juan N Corpas.
hoyos.francisco@urosario.edu.co

ADRIAN FERNANDO PULZÁRA TIRIA

Médico Veterinario
Universidad Nacional de Colombia
pulzara.adrian@urosario.edu.co

Asesor: Carlos Enrique Trillos M.D. MSc.
Trabajo de grado

Convenio Universidad del Rosario-Universidad CES. Especialización en
Epidemiología

Para optar por el título de Especialistas en Epidemiología

Bogotá D.C. 19 Mayo de 2016.

TABLA DE CONTENIDO.

| | |
|--|-----------|
| • Resumen | 4 |
| • Abstract | 4 |
| • Formulación del Problema | 5 |
| ▪ Planteamiento del Problema | 5 |
| ▪ Justificación de la Propuesta | 5 |
| ▪ Propósito | 6 |
| ▪ Pregunta(s) de Investigación | 7 |
| • Marco Teórico | 7 |
| • Hipótesis | 13 |
| • Objetivos | 13 |
| ▪ General | 13 |
| ▪ Específicos | 13 |
| • Metodología | |
| ▪ Enfoque metodológico de la investigación | 14 |
| ▪ Tipo de estudio | 14 |
| ▪ Población | 14 |
| ▪ Diseño muestra. | 14 |
| ▪ Descripción de las Variables | 14 |
| • Diagrama de Variables. | 18 |
| • Tabla de Variables | 14 |
| ▪ Técnicas de Recolección de Información | |
| • Consideraciones Éticas | 17 |
| • Fuentes de Información | |
| • Instrumento de Recolección de Información | |
| • Proceso de obtención de la Información (qué, quién, cómo, cuándo) | 17 |
| ▪ Control de errores y sesgos | 16 |
| ▪ Técnicas de Procesamiento y Análisis de los datos | 18 |
| • Resultados | 29 |
| ▪ Tablas | |
| ▪ Figuras | |
| ▪ Gráficos | |
| • Discusión | 31 |
| • Conclusiones | 33 |
| • Referencias Bibliográficas (Normas de Vancouver para trabajos de Ciencias de la Salud humana o animal. Normas APA para trabajos del área de la Psicología. Normas Icontec para trabajos del área del Derecho y las Ciencias Sociales) | 34 |

RESUMEN

Introducción: El *Ductus* arterioso persistente (DAP), es uno de los defectos congénitos cardiacos más comunes, requiere manejo farmacológico y/o quirúrgico; presenta complicaciones hemodinámicas, respiratorias y muerte. Los medicamentos de elección para su manejo son indometacina e ibuprofeno, pero su costo y accesibilidad llevo al uso de diclofenaco como alternativa de manejo en algunos hospitales. **Objetivo:** Comparar respuesta al tratamiento con diclofenaco vs ibuprofeno en cierre de DAP. **Materiales y Métodos:** Estudio observacional analítico retrospectivo, que compara los resultados obtenidos al usar Diclofenaco e Ibuprofeno para el cierre del DAP en recién nacidos pretérmino. Se recolecto información de pacientes hospitalizados en la Unidad Neonatal de un Hospital II nivel de Bogotá. Se revisaron las historias clínicas de pacientes de edad gestacional entre 24 y 36 semanas por *Ballard* con los criterios para diagnóstico de DAP y recibieron tratamiento farmacológico con una de las siguientes opciones: Ibuprofeno 10 mg/Kg dosis inicial después 5mg/Kg a las 24 - 48 horas, o Diclofenaco 0.2 mg/Kg dosis cada 12 horas tres dosis. Se comparó el Diclofenaco y el Ibuprofeno para el tratamiento farmacológico de DAP en recién nacidos prematuros. **Resultados:** Fueron evaluados 103 pacientes, el diagnóstico de DAP se realizó con ecocardiograma transtorácico, el 66.6 % de los pacientes presentó cierre farmacológico con Diclofenaco y 69 % con Ibuprofeno, La mortalidad fue de 17.65 % con Diclofenaco y 11.54 % con ibuprofeno; en ambos casos asociadas a la prematurez. **Conclusiones:** El éxito farmacológico fue similar en ambos grupos, el diclofenaco se presenta como una alternativa interesante cuando la terapia convencional no esté disponible.

Abstract.

Introduction: Patent ductus arteriosus (PDA) is one of the most common congenital heart defects, requires drug and / or surgical management; it presents haemodynamic, respiratory complications and death. The drug of choice for management are indomethacin and ibuprofen, but their cost and accessibility led to the use of diclofenac as a management alternative in some hospital **Objective:** To compare safety and response to treatment with ibuprofen vs diclofenac closure of PDA, **Materials and Methods:** A retrospective analytical observational study, which compares the results obtained using Diclofenac and Ibuprofen for closure of PDA in preterm infants. Information inpatient in a hospital neonatal unit of level II Bogotá I was collected. The medical records of patients gestational age between 24 and 36 weeks *Ballard* were reviewed the criteria for diagnosis of PDA, with drug treatment with one of the following options: Ibuprofen 10 mg / kg initial dose after 5mg / kg to 24 - 48 hours or diclofenac 0.2 mg / kg dose every 12 hours, 3 doses. Diclofenac and Ibuprofen was compared for the pharmacological treatment of PDA in preterm infants. **Results:** We evaluated 103 patients, the diagnosis of DAP was carried out with echocardiography, 66.6 % of patients had drug Diclofenac was closure, and 69 % with Ibuprofen, mortality was 17.65 % with diclofenac and 11.54% ibuprofen, in both cases associated to prematurity . **Conclusions:** the pharmacological success was similar in both groups; diclofenac is presented as an interesting alternative when conventional therapy is not available.

PALABRAS CLAVE: Diclofenaco, Ibuprofeno, Ductus Arterioso Persistente, Prematuro.

FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El *Ductus* arterioso es de importancia vital durante la vida fetal para permitir el intercambio gaseoso con la sangre materna, sin embargo después del nacimiento su persistencia prolongada ocasiona complicaciones en prematuros, aumentando la morbimortalidad y alterando la calidad de vida con más días de asistencia respiratoria, mayor incidencia de presentar displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuréz, enterocolitis necrotizante, entre otros (1).

La incidencia global del DAP en prematuros es del 50 al 70 %, siendo indirectamente proporcional a su edad gestacional. Es muy común en prematuros extremos y se ha estimado que puede ocurrir en el 53% de los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación y en más del 65 % de los recién nacidos menores a 26 semanas (1).

La mortalidad perinatal en recién nacidos pretérmino puede estar asociada a diversas causas, y es inversamente proporcional a la edad gestacional; estudios reportan que el 41% de los casos están asociados a sepsis temprana, y el 71% de los neonatos que fallecen son menores a 30 semanas de gestación, por otra parte el peso se encontró como un factor determinante que incide en la mortalidad (2).

Para el cierre farmacológico se usan antiinflamatorios no esteroideos (AINES) entre ellos la indometacina o el ibuprofeno endovenosos, que son las terapias farmacológicas de elección, sin embargo en Colombia durante algunos años se presentó dificultad para conseguirlos, de hecho para el 2008 se observaba un suministro intermitente de estos medicamentos y entre noviembre de 2012 y junio de 2014 el Ministerio de la Protección Social mediante la dirección de medicamentos y tecnologías caracterizó un desabastecimiento de medicamentos entre los cuales se encontraba la Indometacina, siendo esta la primera línea de manejo farmacológico del DAP (3). Lo anterior llevó al uso de diclofenaco sódico como otra alternativa por su mayor disponibilidad en el mercado.

En la revisión de estado del arte no se encuentran muchos trabajos de investigación al respecto, sin embargo en nuestro medio se publicó un estudio descriptivo retrospectivo sobre cierre de DAP con diclofenaco que muestra al diclofenaco como un fármaco útil, logró dar evidencia de cierre del DAP con 81,5% (4). La literatura describe un porcentaje de efectividad de cierre de DAP con indometacina o ibuprofeno entre 59 y 85% (5) (6). El presente trabajo busca establecer la respuesta al manejo médico del DAP usando diclofenaco comparado con ibuprofeno, ya que se plantea como una alternativa económica y de fácil acceso.

JUSTIFICACIÓN

El *Ductus* arterioso persistente es una de las cardiopatías congénitas de mayor incidencia (35), y es más frecuente cuanto menor es la edad gestacional. Se estima que el DAP se presenta en el 53% de los recién nacidos de menos de 34 semanas, y el 65 % de los nacidos antes de la semana 26 (7) (8).

El DAP puede ser sintomático o asintomático, dependiendo de la presentación de repercusión hemodinámica; la cual se manifiesta con problemas respiratorios, acidosis metabólica y congestión pulmonar. A pesar de ser una patología tan frecuente aún existen controversias con respecto a las complicaciones asociadas, no obstante la literatura reporta que el DAP con repercusión hemodinámica aumenta el riesgo de presentar complicaciones como hemorragia interventricular, enterocolitis necrotizante, enfermedad pulmonar crónica y finalmente la muerte del paciente (9).

No tratar el DAP puede conducir al paciente a una disminución en la distensibilidad pulmonar, alterando la dinámica respiratoria y conllevando al paciente al desarrollo de enfermedad pulmonar crónica (10).

El DAP produce una alteración en el flujo sanguíneo, disminuyendo la velocidad de flujo al intestino conduciendo a una isquemia e incrementando el flujo sanguíneo a nivel cerebral, aumentando el riesgo de hemorragias, no obstante no existen estudios concluyentes que determinen estas asociaciones como causa y efecto (10) (11).

Según el consenso clínico de la sociedad iberoamericana de neonatología el tratamiento de elección debe ser individualizado, dependiendo de la edad gestacional, la condición respiratoria, y el tamaño del recién nacido (12), no obstante están de acuerdo y concluyen que el manejo médico se debe hacer con indometacina o ibuprofeno, siendo ambos igualmente efectivos para el cierre (13) (14). Se hace especial énfasis en el inicio temprano del tratamiento.

Sabemos que el DAP, es una patología de alta incidencia en recién nacidos prematuros (3), y que resulta difícil y costoso el manejo oportuno en hospitales donde los recursos económicos son limitados, además en ocasiones no se cuenta con el medicamento de elección de forma oportuna, para iniciar tempranamente el manejo en estos pacientes.

En el presente trabajo se describe como fue la respuesta al tratamiento con Diclofenaco comparada con la del Ibuprofeno y cuáles fueron los efectos adversos de mayor presentación en ambos grupos. Es claro que el Diclofenaco presenta algunas ventajas como son la disponibilidad en el mercado y un menor costo, y se quiere comparar la eficacia y seguridad ofrecida por el Diclofenaco comparada con la terapia convencional. Por otra parte la mayoría de las experiencias obtenidas en el manejo de DAP con otros medicamentos no han sido publicadas en nuestro país.

PROPÓSITO

Proporcionar evidencia científica acerca de la seguridad y efectividad del Diclofenaco en el tratamiento de DAP, comparado con tratamiento convencional, lo cual es importante en Colombia dada la posible intermitencia en la disponibilidad de los tratamientos convencionales en algunas áreas del país.

Por otra parte es importante documentar los resultados obtenidos cuando se han usado fármacos diferentes al tratamiento convencional, y si es pertinente usar los datos obtenidos como soporte para aprobación de los mismos por las autoridades regulatorias.

PREGUNTA DE INVESTIGACION PRINCIPAL

¿Existe diferencia en la eficacia del Diclofenaco comparada con Ibuprofeno para el tratamiento del Ducto Arterioso Persistente?

Preguntas de investigación secundarias:

¿Existe diferencia en la presentación de efectos adversos como enterocolitis necrotizante, hemorragia interventricular, y falla renal después de la administración de Diclofenaco versus Ibuprofeno en recién nacidos pretérmino?

¿Existe diferencia en la mortalidad de recién nacidos pretérmino tratados con Diclofenaco comparada con los que fueron tratados con Ibuprofeno?

¿La respuesta al tratamiento farmacológico fue diferente en pacientes de sexo masculino comparado con el sexo femenino?

¿La respuesta al tratamiento fue diferente dependiendo de la edad gestacional de los pacientes?

MARCO TEÓRICO

El *Ductus* Arterioso es una estructura vascular que deriva del sexto arco aórtico izquierdo en su porción distal. Desde la sexta semana de gestación soporta el volumen que expulsa el ventrículo derecho, que constituye hasta el 60% del gasto cardíaco total. Es un cortocircuito vascular fisiológico indispensable para la vida fetal (1),

El DAP es una estructura vascular que puede medir de 5 a 10 mm de diámetro, conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda. Esencial para la vida fetal y a través del cual fluye hasta el 85 % del flujo sanguíneo sistémico, se cierra espontáneamente después del nacimiento en la mayoría de los recién nacidos a término (RNT). Sin embargo, en los prematuros el cierre del *Ductus* se produce con frecuencia más allá de la primera semana de vida, especialmente en aquellos que precisan ventilación mecánica (16).

El *Ductus* arterioso se cierra espontáneamente en neonatos saludables y a término en los tres primeros días después del nacimiento, sin embargo, en prematuros frecuentemente

este cierre no se lleva a cabo. Entre las consecuencias clínicas que ocasiona el DAP, está el incremento del riesgo de enfermedad pulmonar crónica, enterocolitis necrotizante, hemorragia interventricular, arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, dilatación ventricular, regurgitación de la válvula mitral, sobre circulación pulmonar y muerte (17) (18). Más de dos tercios de los bebés nacidos antes de las 28 semanas de gestación y con un peso al nacer inferior a 1750 g requieren tratamiento farmacológico o quirúrgico para el cierre del ducto arterioso persistente (10).

El DAP es uno de los defectos cardíacos más frecuentes en neonatos, La incidencia global es del 60 % en prematuros con menos de 28 semanas de edad gestacional (20) (21) (22) siendo indirectamente proporcional a su edad gestacional. Se han reportado mortalidades de hasta un 70% y está relacionada con problemas de hipo perfusión sistémica debido al cortocircuito (1) (13).

Histológicamente, el DA posee una túnica media pobre en fibras elásticas y rica en fibras musculares lisas dispuestas en forma helicoidal, que le permiten contraerse y dilatarse (23).

El principal estímulo para el cierre del *Ductus* es el oxígeno, y fisiopatológicamente se presenta un primer cierre funcional en los recién nacidos pretérmino entre los 10 a 12 días posteriores al nacimiento, en contraste con los recién nacidos a término en los que ocurre a las 12 horas post nacimiento (6).

Las manifestaciones clínicas en recién nacidos prematuros son: sobrecarga pulmonar; dificultad respiratoria, incremento necesidades ventilación mecánica, taquipnea, disnea, edema pulmonar, apnea, disminución flujo sistémico; letargia, hipotensión, disminución de la perfusión, disminución gasto urinario, acidosis metabólica, intolerancia a la alimentación, distensión abdominal, manifestaciones cardiovasculares como pulsos saltones y simétricos, signos de falla cardíaca (taquicardia, taquipnea, hepatomegalia), precordio hiperactivo por aumento del volumen sistólico ventricular, soplo cardíaco sistólico en 2º o 4º espacio intercostal izquierdo e Hipotensión.

Dentro de las ayudas clínicas que se utilizan para la sospecha de DAP se encuentran los criterios *De Yeh*, en el cual se clasifican los pacientes y con un puntaje mayor a 3 en la tabla, se sospecha de DAP con repercusión hemodinámica.

Tabla 1. Criterios diagnósticos De Yeh.

| SIGNO CLINICO | 0 | 1 | 2 |
|----------------------------------|-----------|-----------------------|------------------------------|
| Frecuencia cardíaca | < 160/min | 160 – 180/min | > 180/min. |
| Soplo cardíaco | Ausente | Soplo Sistólico | Soplo continuo bajo. |
| Pulso periférico palpable | Normales. | Saltatorio, Braquial. | Saltatorio, Braquial y Pedio |
| Pulso Precordial | No hay | Palpable | Visible |
| Índice cardiotorácico. | < 0.6 | 0.6 – 0.65 | >0.65 |

Fuente: Modificado de: De Yeh TH., Ravol D., Luken j. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus.

Sin embargo el diagnóstico se realiza mediante un ecocardiograma transtorácico con *doppler* a color, el cual es necesario antes y después del tratamiento farmacológico, en donde se evalúan los siguientes parámetros: Anatomía cardíaca, dirección del *shunt* y patrón del ciclo cardíaco, diámetro interno del *Ductus*, función cardíaca, tamaño de aurícula izquierda y relación de aurícula izquierda (AI) / (AO) raíz aortica, efectos en la circulación periférica (24).

El desarrollo de la sintomatología clínica mencionada anteriormente está relacionado con el grado de cierre de *Ductus* arterioso. La magnitud del Ductus Arterioso Persistente se mide con respecto a los siguientes parámetros:

Tabla 2. Clasificación del DAP según su diámetro.

| DATOS ELECTROCARDIOGRAFICOS QUE DEFINEN LA MAGNITUD DEL DAP | | | |
|--|----------|-----------|--------|
| Hallazgos electrocardiográficos | Pequeño | Moderado | Grande |
| Diámetro del DAP por <i>doppler</i> color | < 1.5 mm | 1,5 – 2 | > 2 mm |
| AI/AO | <1.4 | 1,4 – 1,6 | > 1.6 |
| Fracción de acortamiento | > 40% | 30 – 40 % | < 30 % |

Fuente: Modificado de: Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus Semin Neonatol. 2001 Feb;6(1):49-61

Los inhibidores de la producción de prostaglandinas son las drogas actualmente aprobadas para el tratamiento del ducto arterioso persistente. Aunque las prostaglandinas parecen ser el factor primario responsable de la permanencia del *Ductus*, aproximadamente el 30 % de los recién nacidos pretérmino no responden efectivamente al tratamiento (25) (42).

El DAP tiene una túnica media pobre en fibras elásticas y rica en fibras musculares lisas dispuestas en forma helicoidal que le permiten contraerse y dilatarse. El cierre del ductus es producido por la presión elevada de oxígeno, contrastando con la hipoxemia que produce relajación. Las prostaglandinas (PGE2) y prostaciclina (PGI2) son muy abundantes en el feto, inducen vasodilatación y por ende mantenimiento del DAP (23).

El aumento de la presión de oxígeno producto del nacimiento inhibe los canales de calcio dependientes de potasio del músculo liso ductal, aumentando el calcio intracelular lo que conduce a la constricción del *Ductus* (5) esto sumado a la disminución abrupta de PGE2 y PGI2 dan lugar al cierre fisiológico y definitivo del *Ductus* (15) (26).

El cierre farmacológico tiene una efectividad 80 al 90% con la primera dosis y disminuye con la segunda dosis. Además la efectividad depende del tamaño del *Ductus* y de las cardiopatías asociadas, por tal razón el tratamiento quirúrgico se reserva solo para los pacientes en los que el tratamiento farmacológico ha fracasado, o cuando este esté contraindicado. Se considera fracaso del tratamiento farmacológico cuando se completa el esquema de tratamiento con cualquiera de los tres fármacos compuestos y no se obtiene el cierre del *Ductus* (27).

Dentro de las Condiciones para no llevar a un paciente a tratamiento farmacológico de DAP, encontramos pacientes con malformaciones congénitas cardiovasculares estructurales como defectos del tabique, trasposición de grandes vasos, atresias valvulares, fallot; hidrops fetales, hemorragia interventricular grado III o IV reciente (menor a 24 horas de acuerdo con la clasificación de Volpe) evidencia clínica o radiográfica de enterocolitis necrotizante definida en estadios III o IV de acuerdo a los criterios modificados de Bell, flujo urinario menor a 0.5 ml/kg/hora 8 horas previas, creatinina sérica mayor a 1.6 mg/dl, trombocitopenia menor a 60000 mm³ sangrado activo a nivel renal pulmonar, gástrico intestinal o en sitios de venopunción severa, hiperbilirubinemia que requiera exanguinotransfusión, sepsis severa (24).

El cierre fisiológico del *Ductus* arterioso se realiza en dos etapas, primero el cierre funcional y después el cierre anatómico. Estudios realizados mediante ecocardiografía *doppler* indican que el *Ductus* está fisiológicamente cerrado en un 90 % a las 48 horas de nacido y anatómicamente a los 21 días, de igual manera a las 96 horas está cerrado prácticamente en el 100% de los casos, pero a mayor altura sobre el nivel del mar este cierre es más tardío, por ejemplo en Bogotá se estima que hay algunos con mínima permeabilidad a los dos meses de vida y cerrados en su totalidad inclusive hasta los tres meses (16).

El *Ductus* arterioso sufre una degeneración isquémica con necrosis de la pared y algunos cambios citolíticos, producidos en parte por el estancamiento de la sangre, esta zona de hipoxia es asociada con la inducción local de apoptosis de células del músculo (47). El aumento en la presión parcial de oxígeno arterial y disminución en la circulación de prostaglandinas con una caída en la presión sanguínea dentro de la luz del conducto. Estos acontecimientos promueven también la constricción del *Ductus*. Posteriormente ocurre proliferación de fibroblastos lo que lleva a que el *Ductus* se convierta en un ligamento arterioso (28) (29).

La reducción en la síntesis de prostaglandinas mediante los inhibidores no selectivos de ciclooxigenasas 1 y 2 es efectiva para el cierre no quirúrgico del DAP (7) (19).

El tratamiento médico convencional es la Indometacina intravenosa, la cual es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, sin embargo el momento apropiado para el inicio del tratamiento es bastante controversial (30). Desde 1976 la indometacina se ha considerado de elección para el cierre farmacológico con una eficacia informada del 66 al 80%, (29) (30) pero se han descrito efectos adversos en especial a nivel renal, digestivo y del flujo sanguíneo cerebral (13). Por ello, se han estudiado otros inhibidores de la ciclooxigenasa, sobre todo durante la última década.

En bebés prematuros de menos de 33 semanas el ibuprofeno demostró ser tan efectivo como la Indometacina en el tratamiento para el *Ductus* arterioso persistente, con menores efectos secundarios a nivel renal, habiéndose aprobado su uso en esta patología (31) (43)

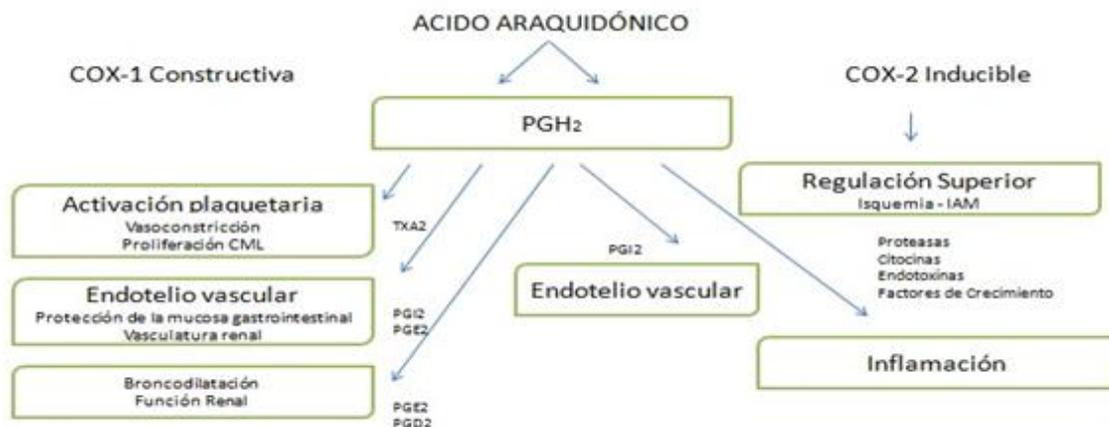
En contraste con la indometacina, el ibuprofeno ha demostrado tener menores efectos a nivel renal y en cuanto a la perfusión mesentérica. (26). Para el caso del Diclofenaco no se

cuenta con suficiente evidencia científica para implementar su uso en el cierre del DAP, no obstante existe un reporte en serie de casos con resultados de 81.5 % de efectividad; el cual tuvo entre las complicaciones encontradas en este estudio mayor compromiso a nivel neurológico (hemorragia intraventricular con el 15,7 %), y renal (oliguria, falla renal con el 7,8 %) (4).

Esta terapia debe realizarse solo cuando exista repercusión hemodinámica y en estos casos no se debe retrasar su uso, pues actúa mejor cuanto más temprano se inicie y mayor inmadurez presente el recién nacido (33) (34). Por lo regular no actúa después de los veinte días de vida y no debe emplearse en los niños a término.

El Diclofenaco se clasifica al igual que el ibuprofeno como antiinflamatorios no esteroideos no selectivos, y son indicados para el cierre del ductus arterioso persistente ya que bloquean la síntesis de prostaglandinas.

Figura 1. Mecanismo de acción de los AINES.



Fuente: Modificado de: Batlouni M., Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales. Instituto Dante Pazzanese de Cardiología, São Paulo, SP – Brasil. Sociedade Brasileira de Cardiología. 2010; 94(4):538-546

El Diclofenaco es un inhibidor fuerte del COX 1 e inhibe la isoenzima COX 2 en un 94 %. (44) El ibuprofeno tiene un grado de inhibición de la COX 2 menor del 90%. A nivel de endotelios la prostaglandina (PGI2) se sintetiza a partir de prostaciclina (PGH2) por acción de la prostaciclina sintetasa. La PGI2 tiene efectos agregantes y vasodilatadores, provocando aumento de la permeabilidad y mayor flujo de sangre (33), (34). Al ser los AINES bloqueadores de Ciclooxygenasas se inhibe la producción de prostaciclina y prostaglandinas, por lo tanto se disminuye el flujo sanguíneo laminar, con isquemia de las paredes internas, finalmente las fibras musculares del endotelio ductal se contraen dando lugar al cierre del DAP (23).

La Sociedad Iberoamericana de Neonatología hace énfasis en que el objetivo principal de los estudios analizados en el primer consenso clínico sobre DAP fue evaluar la tasa de cierre ductal tras el tratamiento farmacológico recibido con indometacina frente a ibuprofeno, la mayoría coinciden en que los dos son igualmente efectivos, sin embargo no están claras las diferencias en cuanto a las complicaciones de cada intervención (35). Estudios indican que el uso de indometacina se relaciona con mayor riesgo de oliguria y afectación renal (36), por otra parte el uso de ibuprofeno se ha encontrado relacionado con mayor incidencia de enfermedad pulmonar crónica (37).

Como se puede evidenciar en el párrafo anterior es llamativa la diferencia en las conclusiones de diferentes grupos de investigación, ya que aunque ambos son igualmente efectivos para el cierre del *Ductus* arterioso persistente, ambos presentan un riesgo de complicaciones diferente, la indometacina parece relacionarse con un mayor riesgo de isquemia renal e intestinal, y el ibuprofeno parece relacionarse con enfermedad pulmonar crónica. En estos casos según los autores es necesario analizar variables como costo beneficio si bien los estudios no realizan comparaciones o evaluaciones económicas. Ante conclusiones tan diversas no existe en la practica un consenso entre los clínicos que indique cual es el fármaco a emplear (38).

Tabla 3. Resultados de efectividad y seguridad en algunos estudios

| Fármaco | % Cierre DAP | hemorragia Intraventricular | Falla renal | Enterocolitis Necrotizante |
|--|---------------------|------------------------------------|--------------------|-----------------------------------|
| Diclofenaco | 81,50% | 15% | 7,80% | 0% |
| Indometacina | 75% | 8,97 | 12,4 | 12,60% |
| * Acetaminofén IV | 100% | 0% | 0% | 0% |
| Ibuprofeno | 75% | 9% | 3,4 | 6,95 |
| * Paracetamol (acetaminofén) IV | 25% | - | - | 2% |

Datos tomados de: Araújo y col., 2015, Albornoz y col., 2012 y Sallmon y col., 2016. Referencias bibliográficas (9), (33) y (34). *series de casos

En cuanto al uso de diclofenaco para el cierre farmacológico del Ductus arterioso persistente, se reportó que el medicamento tiene una capacidad de cierre del ducto del 81,5 %, y presento un bajo porcentaje de reapertura. De igual manera a la medicación con diclofenaco se encontraron asociadas algunas complicaciones a nivel neurológico y renal en proporciones similares a las que mostraron estudios previos con Indometacina (13) (4). Los investigadores atribuyen estos efectos al hecho de pertenecer al grupo farmacológico de los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa (COX 1 Y COX 2), la COX-1 sería la implicada en la fisiología renal y de ahí su efecto nocivo (13) (4) (20).

El diclofenaco tiene algunas cualidades que lo hacen efectivo para el cierre del DAP, con mayor disponibilidad en el mercado y facilidad de adquisición que las actuales opciones

terapéuticas (32). Los estudios muestran adecuado margen de confianza, con un bajo porcentaje de efectos adversos relacionados con el grupo farmacológico al que pertenece, si se compara con la terapia con ibuprofeno e indometacina (ver tabla número 3) (32) (4) (31). De igual forma los estudios concluyen que no hay información disponible que proporcione información acerca de beneficios y riesgos netos del diclofenaco sobre las otras alternativas, y que los estudios a futuro se deben centrar en el seguimiento a largo plazo, verificando complicaciones y beneficios tardíos de las terapias disponibles en la práctica clínica (4).

Es importante mencionar que la población objeto del estudio son los recién nacidos prematuros, cuya mortalidad general es siete veces mayor que los niños nacidos a término. En una revisión sistemática con población de 26170 niños nacidos al final del pretérmino y de 377638 a término, se encontró que la tasa de morbimortalidad fue de 22% frente a 3%, respectivamente (40). Lo anterior nos pone en contexto sobre el alto riesgo de muerte asociada a la prematuréz e inmadurez fisiológica de los recién nacidos pretérmino.

HIPOTESIS

Hipótesis Nula:

No hay diferencia en la eficacia del tratamiento con Diclofenaco o ibuprofeno, para el cierre del *Ductus* arterioso persistente en recién nacidos prematuros.

Hipótesis Alterna:

Existe diferencia en la efectividad del tratamiento para el cierre del *Ductus* arterioso persistente en recién nacidos prematuros dependiendo del fármaco de elección; Diclofenaco o Ibuprofeno.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la respuesta y seguridad del tratamiento farmacológico del cierre de *Ductus* arterioso persistente al usar Diclofenaco versus Ibuprofeno, en recién nacidos prematuros atendidos en un Hospital de II Nivel en Bogotá, entre el 2 de octubre de 2006 y el 7 de Julio de 2015.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Caracterizar de demográfica y clínicamente los grupos del estudio acorde con los datos que la literatura aporta como importantes para manejo farmacológico del DAP.

Describir los resultados obtenidos de acuerdo a la edad gestacional de los pacientes.

Calcular la frecuencia de cierre en el cierre del *Ductus* arterioso persistente en pacientes tratados con diclofenaco e ibuprofeno.

Estimar la incidencia de eventos adversos en el uso de diclofenaco e ibuprofeno en el cierre farmacológico del *Ductus* arterioso persistente.

Evaluar la mortalidad asociada a *Ductus* arterioso persistente en un hospital de II Nivel en Bogotá.

METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Observacional, analítico y retrospectivo, en el cual se compara el manejo farmacológico de DAP usando Diclofenaco versus Ibuprofeno.

Población: Pacientes recién nacidos prematuros que presentaron *Ductus* arterioso persistente y recibieron tratamiento con Diclofenaco o Ibuprofeno endovenosos, entre los años 2006 al 2015.

Proviene en su mayoría de la localidad de Suba, la cual presenta una composición social diversa, encontrándose desde el estrato 1 al 6, no obstante para el año 2002 la población fue caracterizada así: 0,28 % de estrato 1 y 34 % de estrato 2, evidenciando un importante número de ciudadanos vive en condiciones de pobreza (41).

Muestra.

Se tomaron el total de las historias clínicas (167) de un Hospital de II Nivel en Bogotá, Colombia, de pacientes de UCI Neonatal, tratados farmacológicamente con uno de los dos fármacos propuestos para el cierre del *Ductus* Arterioso Persistente entre el 14 - 07 de 2006 y el 25 - 09 de 2015.

Se descartaron 48 pacientes que no cumplían con los criterios de inclusión (ver figura número 2).

En un estudio retrospectivo tipo descriptivo, se evaluó cierre de DAP con diclofenaco fueron tomadas 158 historias de las cuales 38 cumplieron con los criterios de selección (4).

Criterios de inclusión:

Historias clínicas que cumplan con las siguientes características:

- Recién nacidos con edad gestacional calculada por *Ballard* igual o menor a 36 semanas.
- Hospitalizado en la unidad de RN hospital de II nivel, con diagnóstico de DAP confirmado por ecocardiograma, llevado a cierre farmacológico con ibuprofeno o diclofenaco.
- Confirmación por ecocardiograma doppler la respuesta al tratamiento farmacológico.

Criterios de exclusión:

- Recién nacidos pretérmino con diagnóstico de DAP que hayan sido llevados a cierre percutáneo en primera instancia.
- Malformación cardíaca congénita cardiovascular, estructural.
- No tener autorización del comité institucional.

VARIABLES

Variables demográficas: edad materna, número de controles prenatales, fecha de nacimiento, edad gestacional, sexo, nutrición parenteral.

Variables clínicas: Infección neonatal temprana, creatinina, trastornos hematológicos.

Variables radiológicas: cierre del DAP, Ecografía transfontanelar, Ecografía transtorácica.

Diagrama de Variables.

Tabla 4. Variables dependientes.

| VARIABLE | ESCALA | TIPO DE VARIABLE | MEDICION |
|---------------------------------------|---------|------------------|---|
| CIERRE DEL DAP | Nominal | Cualitativa | Cierre o no cierre |
| ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE | Nominal | cualitativa | SI-NO |
| TRASTORNOS HEMATOLOGICOS RELACIONADOS | Nominal | cualitativa | SI-NO |
| ECOGRAFIA TRANSFONTANELAR | Ordinal | Cualitativa | Hemorragia intraventricular grado I, II, III o IV |

Tabla 5. Variables independientes.

| VARIABLE | ESCALA | TIPO DE VARIABLE | MEDICION |
|---------------------------------------|--------------|------------------|--|
| Medicamento DAP | Nominal | Cualitativa | Ibuprofeno Diclofenaco |
| EDAD MATERNA | Cuantitativa | Cuantitativa | Años |
| NUMERO DE CONTOLES PRENATALES. | Nominal | Cuantitativa | 1 – 10 |
| INFECCION NEONATAL TEMPRANA | Nominal | cualitativa | SI-NO |
| MADURACION PULMONAR | Nominal | cualitativa | SI-NO |
| EDAD GESTACIONAL | Cuantitativa | Cuantitativa | SEMANAS |
| FECHA DE NACIMIENTO | Nominal | cualitativa | FECHA |
| ECOCARDIOGRAMA TRANSTORÁCICO | Ordinal | cualitativa | DAP grande, mediano, pequeño o no DAP. |
| CREATININA | Razón | Cuantitativa | mg/dl |
| VASOACTIVOS | Nominal | Cualitativa | SI-NO |
| PESO RECIEN NACIDO | Razón | Cuantitativa | Gramos |
| SEXO NEONATO | Nominal | Cualitativa | Femenino, masculino |
| NUTRICION PARENTERAL | Nominal | cualitativa | SI-NO |

TECNICAS DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN

Procedimientos de medición, recolección y sistematización de la información.

Se tomaron todos los registros de los pacientes prematuros, que presentaron *Ductus* arterioso persistente y que fueron tratados con, Diclofenaco o Ibuprofeno endovenoso.

Se creó un banco de datos en Microsoft Excel (2010) con base en la información extraída de las historias clínicas existentes en el Hospital, y se tomaron variables como edad gestacional, peso al nacer, diagnóstico, tratamiento, complicaciones y resultado final.

De igual manera se verificaron los criterios de inclusión y exclusión.

El acceso y utilización de la información con fines de investigación científica fue autorizado por el Departamento de Gestión de conocimiento del hospital, mediante un comunicado por escrito.

Tabla 6. Plan de Análisis.

| | |
|-------------------------------------|--|
| Objetivo | Determinar cierre o no del DAP en los pacientes que recibieron Ibuprofeno o Diclofenaco. |
| Caracterización Comparar | Univariado. Fc. %, media, DS, varianza. Pruebas de <i>Shapiro Wilk</i> Bivariado con grupo Diclo – Ibo vs. Cierre, efectos secundarios.X2, <i>t</i> student e intervalos de confianza. |
| Comparar | Comparación medicamentos. |

CONTROL DE ERRORES Y SESGOS

Sesgos de selección: Se disminuye teniendo en cuenta que usaron todas las historias clínicas, de la base de datos sistematizada del Hospital de los siete años objeto de nuestro análisis.

Sesgo de información: Se disminuye debido a que se usaron únicamente historias clínicas que fueron diligenciadas completamente. Además la obtención y el diagnóstico se realiza bajo la guía establecida del servicio de neonatología.

Sesgo de Confusión. Se encuentra excluido dado que los pacientes que ingresaron al estudio fueron observados retrospectivamente y se asignaron a un grupo por tratamiento farmacológico planteado por el neonatólogo tratante.

CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo a la resolución 8430 de 1993, del Ministerio de Salud de Colombia este estudio corresponde a una investigación sin riesgo, ya que la información fue recolectada de manera retrospectiva, por lo tanto no se realizó ninguna intervención ni modificación de las variables biológicas, fisiológicas psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio (25).

Las historias clínicas solo se usaron con fines estadísticos y no se divulgó ni manejó ningún tipo de información acerca de la identidad de los pacientes, las madres y los profesionales tratantes de acuerdo con la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial.

Se solicitó autorización a Comité Institucional para el estudio y el manejo de los registros.

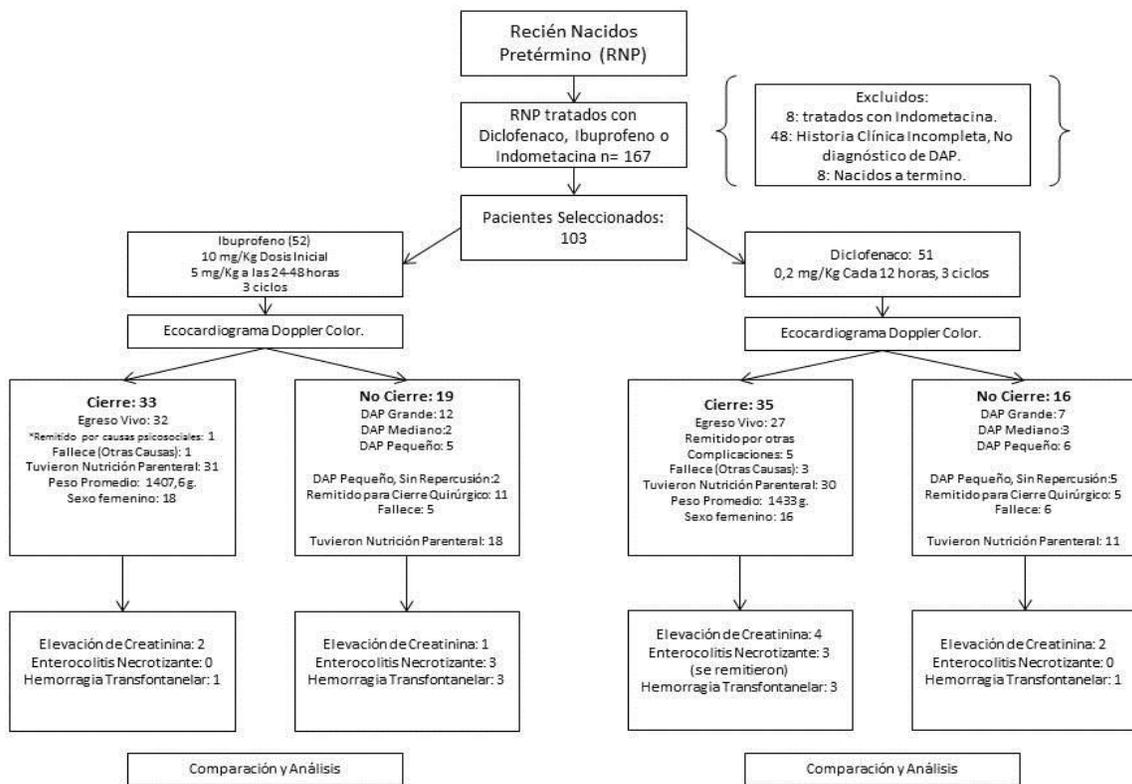
Los participantes del presente estudio declaran no tener ningún conflicto de intereses.

RESULTADOS

Después de la revisión de historias clínicas electrónicas y en formato físico, de los recién nacidos que cumplían con los criterios de admisión, se obtuvo una población $n = 103$ pacientes, con diagnóstico de DAP confirmado por ecocardiograma.

En cuanto a los dos grupos, se realizaron muestras independientes para cada manejo farmacológico, se les aplicó pruebas de normalidad (*Shapiro Wilk*) y como resultados se presentan grupos homogéneos con distribución normal y estadísticamente comparables. Para las variables categóricas se utiliza χ^2 , para las independientes se aplicó *t. Student*.

Figura 2. Descripción general del estudio.



CARACTERISTICAS GENERALES

Características generales de las gestantes:

La edad media de las gestantes es de 24,2 años con una desviación estándar de 5.71, con una edad mínima de 14 años y la edad máxima de 39 años, con un IC del 95% [23.08 – 25.32]. Dentro de las cuales el 10.68%(11) tenían 22 años seguidos de 9,71%(10) con 21 años.

El 32,38% (34) de las madres gestantes no se realizó ningún control prenatal (CNP), el 45,71% (48) se realizó de 1 a 4 CNP, y el 27,9% (23) se realizaron de 5 a 10 controles, con una media para CPN de 2.58 una desviación estándar de 2.30, con un IC del 95% [2.12 – 3.05].

Tabla 7. Controles Prenatales.

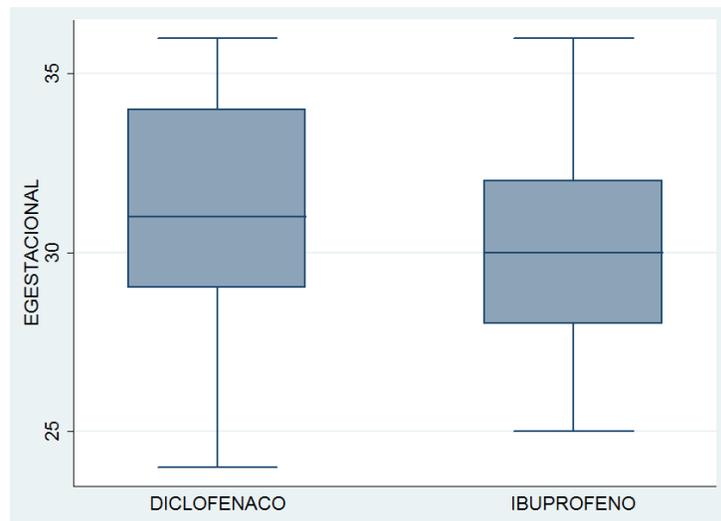
| CNP | | |
|----------|------------|---------|
| VARIABLE | Frecuencia | Total % |
| 0 | 34 | 32.38 |
| 1 – 4 | 48 | 45.71 |
| 5-10 | 23 | 27.9 |

Edad gestacional: De los 100% (103 RN) la media de la edad gestacional es de 30,71 semanas con una desviación estándar de 2.96, con un mínimo de 24 y máxima de 36 semanas. La edad gestacional de mayor frecuencia fue 32 semanas con un 15.53% de los casos (16) seguido de las 28 semanas con un 13.59% (14).

Tabla 8. Edad Gestacional.

| EDAD GESTACIONAL | FRECUENCIA | Total % |
|------------------|------------|---------------|
| 24 | 1 | 0.97 |
| 25 | 3 | 2.91 |
| 26 | 6 | 5.83 |
| 27 | 3 | 2.91 |
| 28 | 14 | 13.59 |
| 29 | 8 | 7.77 |
| 30 | 13 | 12.62 |
| 31 | 12 | 11.65 |
| 32 | 16 | 15.53 |
| 33 | 9 | 8.74 |
| 34 | 6 | 5.83 |
| 35 | 3 | 2.91 |
| 36 | 9 | 8.74 |
| Total | 103 | 100.00 |

Figura 3. Grafico Cajas y Bigotes de Edad Gestacional por medicamento



Características de generales de los pacientes:

Del 100% (103) de los pacientes el 50.49% (52) corresponde a género masculino y el 49.51% (51) corresponde a género femenino.

En cuanto al peso, la media del peso de esta población, 1345.53 gramos, con una desviación estándar de 491.46 gramos, con un peso mínimo de 620 gramos y un peso máximo de 2520 gramos, con un IC del 95% [1249.48 – 1441.58], en los cuales en el percentil 50% se ubican el peso 1200 gramos, en el percentil 25% 940 gramos y en el percentil 75% 1660 gramos.

Tabla 9. Sexo Recién Nacido.

| Características de los pacientes | | |
|----------------------------------|------------|---------|
| VARIABLE | Frecuencia | Total % |
| SEXO | | |
| FEMENINO | 52 | 50.49 |
| MASCULINO | 51 | 49.51 |

Tabla 10. Peso del Recién Nacido (Percentiles).

| N | | 103 |
|--------------------|---------------|------------|
| | Mínimo | 620 gr |
| | Máximo | 2520 gr |
| Percentiles | 5 | 702 gr |
| | 10 | 800 gr |
| | 25 | 940 gr |
| | 50 | 1200 gr |
| | 75 | 1660 gr |
| | 90 | 2146 gr |
| | 95 | 2300 gr |

Infección: Del 100% (100) de los pacientes en 74% (74) presento infección y el 26% (26) no presentó ninguna infección. En tres de los recién nacidos no se documentó en la historia clínica si presentaban infección neonatal temprana o tardía, por lo cual se tomaron como datos perdidos.

Tabla 11. Condición de infección Neonatal temprana.

| INFECCION | Frecuencia | Total % |
|------------------|-------------------|----------------|
| NO | 26 | 26.00 |
| SI | 74 | 74.00 |
| Total | 100 | 100.00 |

Maduración pulmonar: Del 100% (101) de los pacientes, en el 53,47% (54) no se realizó maduración pulmonar, mientras que el 46.53% (47), dentro de su tratamiento si requirieron maduración pulmonar. En dos recién nacidos solo fue posible documentar una sola dosis de corticoide en periodo perinatal, por lo cual no se tuvieron en cuenta para el análisis.

Tabla 12. Manejo perinatal para maduración pulmonar.

| MADURACIÓN PULMONAR | Frecuencia | Total % |
|----------------------------|-------------------|----------------|
| NO | 54 | 53.47 |
| SI | 47 | 46.53 |
| Total | 101 | 100.00 |

Días de cierre: Del 100% (103), se evaluó los días de cierre desde el nacimiento hasta el cierre del DAP en los menores y se obtuvo una media de 5,38 días con una desviación estándar de 3.64, con el día más oportuno de cierre 1 y el máximo de 20 días del cierre, con un IC del 95% [4.67- 6.10]. Presentándose el 19.42% (20) presento un cierre a los 2

días, seguido de 18.45%(19) con cierre a los 3 días. El 50% de los datos se ubican en este percentil con 4 días de cierre.

Tabla 13. Días inicio de manejo farmacológico para cierre de DAP.

| DIAS DE CIERRE | Frecuencia | Total % |
|-----------------------|-------------------|----------------|
| 1 | 3 | 2.91 |
| 2 | 20 | 19.42 |
| 3 | 19 | 18.45 |
| 4 | 14 | 13.59 |
| 5 | 7 | 6.80 |
| 6 | 7 | 6.80 |
| 7 | 8 | 7.77 |
| 8 | 6 | 5.83 |
| 9 | 6 | 5.83 |
| 10 | 2 | 1.94 |
| 11 | 4 | 3.88 |
| 12 | 4 | 3.88 |
| 14 | 1 | 0.97 |
| 18 | 1 | 0.97 |
| 20 | 1 | 0.97 |
| Total | 103 | 100.00 |

Cierre: Del 100% (103) pacientes el 66.99% (69) si cerro y el 33.01% no presento cierre.

Tabla 13. Cierre farmacológico DAP.

| CIERRE | Frecuencia | % |
|---------------|-------------------|---------------|
| NO | 34 | 33.01 |
| SI | 69 | 66.99 |
| Total | 103 | 100.00 |

Condición final: Del 100% (103) de los pacientes la condición final con el tratamiento fue de 85.44% (88) vivos y el 14.56% (15), muertos.

Para el evento catastrófico se describió la mortalidad general presentada por los recién nacidos pretérmino, cuya causa está asociada a múltiples morbilidades tales como sepsis neonatal e inmadurez fisiológica de su organismo. Por lo anterior se describe que el desenlace muerte se presentó por condiciones fisiopatológicas asociadas, mas no con *Ductus* arterioso persistente como única patología, por lo tanto el DAP pudo contribuir más no fue la causa directa de la mortalidad.

Medicamento: Del 100% (103), el 49.51% (51) se administró para cierre diclofenaco y el 50.49% (52) le dieron ibuprofeno.

De acuerdo al análisis estadístico planteado como muestras independientes para cada manejo farmacológico, se obtuvieron los siguientes resultados.

COMPARACION IBUPROFENO VERSUS DICLOFENACO.

Tabla. 14. Características de generales de las gestantes.

| VARIABLE | IBUPROFENO | | DICLOFENACO | |
|-----------------------------|------------|---------|-------------|---------|
| | Frecuencia | Total % | Frecuencia | Total % |
| CONTROLES PRENATALES | | | | |
| 0 | 17 | 32.69 | 13 | 25.49 |
| 1 – 4 | 23 | 44.23 | 29 | 56.86 |
| 5 – 10 | 12 | 23.07 | 9 | 31.03 |
| EDAD - CICLO VITAL | | | | |
| ADOLESCENCIA (14-17) | 5 | 9.61 | 5 | 9.80 |
| JUVENTUD (18-26) | 36 | 69.23 | 29 | 56.86 |
| ADULTEZ (27-59 AÑOS) | 11 | 21.15 | 17 | 33.33 |

La edad media de las gestantes del grupo Ibuprofeno es de 24,1 años con una desviación estándar de 5.76 y una varianza de 33.27, con una edad mínima de 15 años y la edad máxima de 39 años, con un IC del 95% [22.413 - 25.625].

De igual manera las gestantes están en el ciclo vital (distribución de rangos de edad de la población para caracterización) de juventud con 69,23%.

En cuanto a los controles prenatales CPN el 32.69% (17) de las madres no se realizó ningún control, el 44.23% (23) se realizó de 1 a 4 controles, y el 23.07% (12) se realizaron de 5 a 10 controles prenatales, con una media para CPN de 2.59 una desviación estándar de 2.60.

En el grupo de Diclofenaco la edad media de las gestantes es de 24,39 años con una desviación estándar de 5.71 y una varianza de 32.64, con una edad mínima de 14 años y la edad máxima de 38 años, con un IC del 95% [22.78 - 25.99].

Las gestantes se encuentran en el ciclo vital de juventud con 56.86%.

De están gestantes, en cuanto a los CPN el 25.49% (13), no se realizó ningún control, seguido de 1-4 controles prenatales con 56.86% (29), respectivamente y de 5-10 CPN el 31.03% (9), con una media para CPN de 2.59 una desviación estándar de 2.60.

Tabla. 15. Edad Gestacional vs Tratamiento Farmacológico.

| EDAD GESTACIONAL | IBUPROFENO | | DICLOFENACO | |
|---------------------|------------|--------|-------------|--------|
| | Frecuencia | % | Frecuencia | % |
| 24 | 0 | 0 | 1 | 1.96 |
| 25 | 1 | 1.92 | 2 | 3.92 |
| 26 | 3 | 5.77 | 3 | 5.88 |
| 27 | 3 | 5.77 | 0 | 0 |
| 28 | 8 | 15.38 | 6 | 11.76 |
| 29 | 4 | 7.69 | 4 | 7.84 |
| 30 | 8 | 15.38 | 5 | 9.80 |
| 31 | 7 | 13.46 | 5 | 9.80 |
| 32 | 8 | 15.38 | 8 | 15.69 |
| 33 | 5 | 9.62 | 4 | 7.84 |
| 34 | 2 | 3.85 | 4 | 7.84 |
| 35 | 0 | 0 | 3 | 5.88 |
| 36 | 3 | 5.77 | 6 | 11.76 |
| Total | 52 | 100.00 | 51 | 100.00 |

En el grupo de Diclofenaco del 100% (51) la media de las semanas gestacionales es de 31.09 semanas con una desviación estándar de 3.25, con un mínimo de semanas de 24 y la semana máxima de 36 con un IC del 95% [30.18 - 32.01]. La edad gestacional de mayor frecuencia en este grupo es de 32 semanas donde se presentó un 15.69% respectivamente, siendo esta la de mayor frecuencia.

En el grupo de Ibuprofeno del 100% (52) la media de las semanas gestacionales es de 30,34 semanas con una desviación estándar de 2.63 y una varianza de 6.93. La mínima edad gestacional en este grupo fue de 25 semanas y máxima fue 36. La edad gestacional de mayor frecuencia en este grupo es de 28, 30 y 32 semanas, y se presentó en un 15.38 % respectivamente, con un IC del 95% [29.61 - 31.07].

Tabla. 16. Sexo vs manejo Farmacológico.

| VARIABLE | IBUPROFENO | | DICLOFENACO | |
|------------------|------------|---------|-------------|---------|
| | Frecuencia | Total % | Frecuencia | Total % |
| SEXO | | | | |
| FEMENINO | 27 | 51.92 | 24 | 47.06 |
| MASCULINO | 25 | 48.08 | 27 | 52.94 |

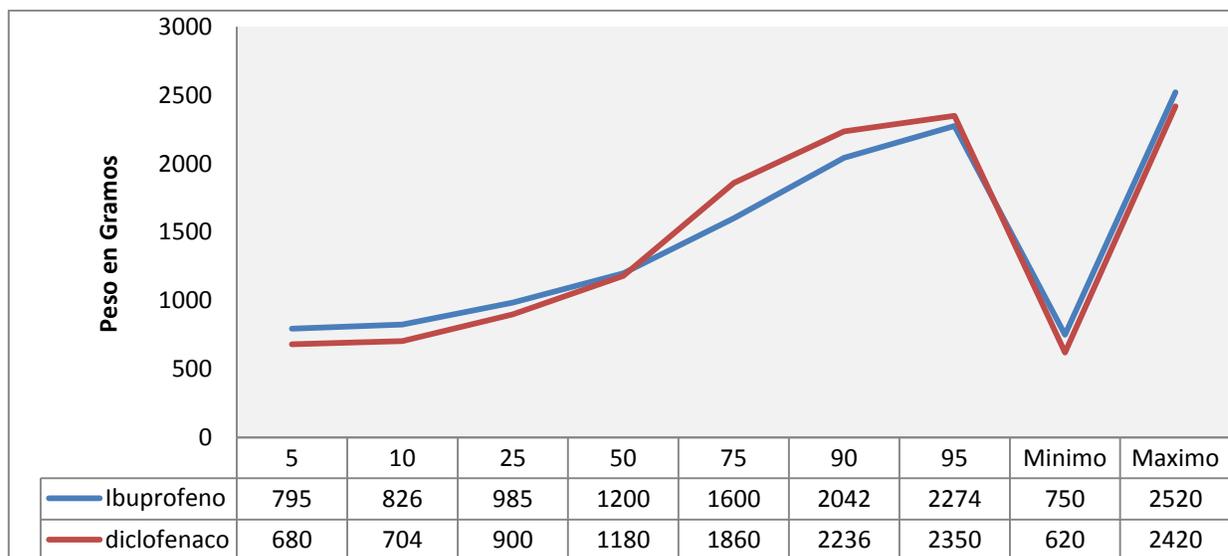
En el grupo que recibió Ibuprofeno como terapia: del 100% (52) de los pacientes el 51,92%(27) corresponde a género femenino y el 48,08% (25) corresponde a género masculino.

La media del peso de los pacientes del grupo que recibió Ibuprofeno es de 1332.115 gramos, con una desviación estándar de 451.096 gramos en esta población. Se presentó un peso mínimo de 750 gramos y un máximo de 2520 gramos, en el percentil 50% se ubican el peso 1200 gramos, en el percentil 25: 990 gramos y en el percentil 75: 1600 gramos.

En el grupo que recibió Diclofenaco del 100% (51) de los pacientes el 47.06%(24) corresponde a género femenino y el 52.94% (25) corresponde a género masculino.

En cuanto al peso, la media del peso 1359.216 gramos, con una desviación estándar de 533.66 gramos en esta población, con un peso mínimo de 620 gramos y un peso máximo de 2420 gramos, en el percentil 50 se ubican el peso 1180 gramos, en el percentil 25: 900 gramos y en el percentil 75: 1860 gramos.

Figura 4. Peso Percentiles para dos grupos.



La media del peso de los pacientes del grupo que recibió Ibuprofeno es de 1332.115 gramos, con una desviación estándar de 451.096 gramos en esta población. Se presentó un peso mínimo de 750 gramos y un máximo de 2520 gramos, en el percentil 50: se ubican el peso 1200 gramos, en el percentil 25: 990 gramos y en el percentil 75: 1600 gramos.

En cuanto al peso, la media del peso 1359.216 gramos, con una desviación estándar de 533.66 gramos en esta población, con un peso mínimo de 620 gramos y un peso máximo

de 2420 gramos, en el percentil 50 se ubican el peso 1180 gramos, en el percentil 25: 900 gramos y en el percentil 75: 1860 gramos.

Tabla 17. Sepsis Neonatal Temprana vs Manejo farmacológico.

| SEPSIS TEMPRANA | IBUPROFENO | | DICLOFENACO | |
|-----------------|------------|---------|-------------|---------|
| | Frecuencia | Total % | Frecuencia | Total % |
| NO | 12 | 11,65 | 14 | 13,59 |
| SI | 40 | 38,83 | 37 | 35,92 |
| Total | 52 | 50,49 | 51 | 49,51 |

En el grupo que recibió Ibuprofeno el 38,83 %(40) ingreso con diagnóstico de sepsis neonatal temprana, mientras que para el grupo del diclofenaco el 35.92 % (37) pacientes tenían diagnóstico de sepsis neonatal al ingreso a unidad de cuidados intensivos neonatales.

Tabla 18. Maduración Pulmonar vs Manejo farmacológico.

| Maduración Pulmonar | Diclofenaco | | Ibuprofeno | |
|---------------------|-------------|---------|------------|---------|
| | Frecuencia | Total % | Frecuencia | Total % |
| NO | 23 | 22,8 | 32 | 31,7 |
| SI | 27 | 26,7 | 19 | 18,8 |
| Total | 50 | 49,5 | 51 | 50,5 |

En el grupo que recibió Ibuprofeno, el 31,7 % de los pacientes no recibió maduración pulmonar, mientras que en el grupo del diclofenaco el 22,8 % de los recién nacidos presentaron la misma condición. No se tuvieron en cuenta dos pacientes que recibieron dosis incompletas de corticoides.

Tabla 19. Días de inicio de tratamiento vs Manejo farmacológico.

| Días/ inicio Tratamiento | Ibuprofeno | | Diclofenaco | |
|--------------------------|------------|------------|-------------|---------------|
| | Frecuencia | Total% | Frecuencia | Total% |
| 1 | 1 | 1.92 | 2 | 3.92 |
| 2 | 7 | 13.46 | 13 | 25.49 |
| 3 | 10 | 19.23 | 9 | 17.65 |
| 4 | 9 | 17.31 | 5 | 9.80 |
| 5 | 5 | 9.62 | 2 | 3.92 |
| 6 | 5 | 9.62 | 2 | 3.92 |
| 7 | 3 | 5.77 | 5 | 9.80 |
| 8 | 5 | 9.62 | 1 | 1.96 |
| 9 | 1 | 1.92 | 5 | 9.80 |
| 10 | 1 | 1.92 | 1 | 1.96 |
| 11 | 2 | 3.85 | 2 | 3.92 |
| 12 | 2 | 3.85 | 2 | 3.92 |
| 13 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 14 | 1 | 1.92 | 0 | 0 |
| 18 | 0 | 0 | 1 | 1.96 |
| 20 | 0 | 0 | 1 | 1.96 |
| Total | 52 | 100 | 51 | 100.00 |

Se evaluaron los días de cierre, desde el nacimiento hasta el cierre, en los pacientes tratados con Ibuprofeno y se obtuvo una media de 5,30 días con una desviación estándar de 3.05 y una varianza de 9.35, con el día más oportuno de cierre 1 y el máximo de 14 días. Presentándose el 19.23% (10) con cierre a los 3 días, seguido de 17.31%(9) con cierre a los 4 días. El 50% de los datos se ubica en este percentil con 4 días de cierre.

En el grupo tratado con Diclofenaco se obtuvo una media de 5,47 días con una desviación estándar de 4.19 y una varianza de 17.57, con el día más oportuno de cierre 1 y el máximo de 20 días. El 25.49% (13) presenta cierre a los 2 días, seguido de 17.65%(9) con cierre a los 3 días. El 50% de los datos se ubican en este percentil con 4 días de cierre.

Tabla 20. Cierre DAP vs Manejo farmacológico.

| CIERRE | IBUPROFENO | | DICLOFENACO | |
|--------------|------------|---------------|-------------|---------------|
| | Frecuencia | % | Frecuencia | % |
| NO | 17 | 32.69 | 16 | 33.33 |
| SI | 35 | 67.31 | 35 | 66.67 |
| Total | 52 | 100.00 | 51 | 100.00 |

Del 100% (51) pacientes que se le dio Diclofenaco, 66.67% (34) realizo cierre del DAP y del 100% (52) de los pacientes a los que se les dio ibuprofeno, el 69,09% obtuvo cierre del DAP.

Tabla 21. Ecocardiograma Inicial vs Manejo farmacológico.

| ECOCARDIOGRAMA INICIAL | IBUPROFENO | | DICLOFENACO | |
|------------------------|------------|---------------|-------------|---------------|
| | Frecuencia | Total % | Frecuencia | Total % |
| DAP GRANDE | 28 | 46.30 | 23 | 44.90 |
| DAP MEDIANO | 17 | 36.11 | 16 | 36.65 |
| DAP PEQUEÑO | 7 | 17.59 | 12 | 22.45 |
| Total | 52 | 100.00 | 51 | 100.00 |

Del 100% (52) de los pacientes tratados con Ibuprofeno y a los cuales se les realizó el ecocardiograma de diagnóstico, se encontró que el 46,30% (27) tenía un DAP grande y solo el 17,59% presenta DAP pequeño.

Del 100% (51) de los pacientes tratados con Diclofenaco y a los cuales se les realizo ecocardiograma de diagnóstico, se encontró que el 44.90% (22) tenía un DAP grande y solo el 22.45% presenta DAP pequeño.

Tabla 22. Ecocardiograma Final vs Manejo farmacológico.

| ECOCARDIOGRAMA FINAL | IBUPROFENO | | DICLOFENACO | |
|----------------------|------------|---------------|-------------|---------------|
| | Frecuencia | Total % | Frecuencia | Total % |
| DAP GRANDE | 12 | 18.37 | 7 | 8.70 |
| DAP MEDIANO | 2 | 4.08 | 3 | 4.35 |
| DAP PEQUEÑO | 5 | 10.20 | 6 | 13.04 |
| NO DAP | 33 | 67.35 | 35 | 26.09 |
| Total | 52 | 100.00 | 51 | 100.00 |

Del 100% (52) de los pacientes tratados con Ibuprofeno y que se les realizó ecocardiograma al final del tratamiento se encontró que el 67.35% no tenía DAP y solo el 18.37% presentó DAP grande.

Del 100% (51) de los pacientes tratados con Diclofenaco y a los cuales se les realizo el examen al final del tratamiento se encontró que el 73.91% tenía no tenía DAP y solo el 8.70% presentó DAP grande.

Tabla 23. Eco transfontelar vs Manejo farmacológico.

| ECO TRANSFON TANELAR | IBUPROFENO | | | | DICLOFENACO | | | |
|----------------------------|------------|------------|-------|------------|-------------|------------|-------|------------|
| | INICIAL | | FINAL | | INICIAL | | FINAL | |
| | Frec | Total % | Frec | Total % | Frec | Total % | Frec | Total % |
| HI GRADO I | 6 | 13.95 | 2 | 6.25 | 4 | 11.11 | 1 | 4.76 |
| HI GRADO II | 1 | 2.33 | 1 | 3.13 | 3 | 8.33 | - | - |
| HI GRADO III | - | - | 1 | 3.13 | 2 | 5.56 | 2 | 9.52 |
| HI GRADO IV | - | - | - | - | 1 | 2.78 | 1 | 4.76 |
| NORMAL | 36 | 83.72 | 28 | 87,5 | 26 | 72.22 | 26 | 80.95 |
| Total | 43 | 100.0 | 32 | 100.0 | 36 | 100.0 | 21 | 100.0 |
| | | 0 | | 0 | | 0 | | 0 |

En el grupo de pacientes tratados con Ibuprofeno y a los cuales se les realizó el ecografía transfontanelar previo al tratamiento (43), el 83, 72% (36) presentó hallazgos catalogados como normales y el 13.95%(6) presentó hemorragia intraventricular grado I.

Al final de la terapia los pacientes que obtuvieron normalidad en este examen fue de 87.50%

En el grupo de pacientes tratados con Ibuprofeno y a los cuales se les realizo ecografía transfontanelar (36) previa al tratamiento, el 72.22% (26) presentó hallazgos catalogados como normales y el 2.78%(1) presentó hemorragia intraventricular grado IV.

Al final de la terapia el 80.95 % los pacientes obtuvieron normalidad en este examen.

Eventos adversos Ibuprofeno.

Trastornos hematológicos: Del 100%(52) de los pacientes, el 88.46% (46) no presentó ninguna complicación de este tipo y el 11.54% (6) si presento esta complicación.

Repercusión hemodinámica: Del 100%(49) de los pacientes, el 85.71% (42) no presentó ninguna complicación de este tipo y el 14.29% (7) si presento esta complicación.

Complicaciones renales:

Del 100% (51) se le realizo la medición de su función renal inicial con este examen teniéndose una media de 0,74, con una desviación estándar de 0.19 y una creatinina mínima de 0,4 y una creatinina máxima de 1.13.

La medición de este examen al final del tratamiento con medicamento se tiene que del 100% (30) se tiene una media de 0,67 con una creatinina mínima de 0,24 y una creatinina máxima de 1,75. EL 93.3%(28) y 6.67% (2) tiene riesgo de falla renal.

Del 100% (43) se le realizó la medición de función renal inicial con nitrógeno ureico teniéndose una media de 20,03 mg/dl y con una desviación estándar de 9.72, con BUN mínimo de 3 mg/dl y BUN máximo de 44.7 mg/dl. Igualmente se realizó medición de la función renal posterior al tratamiento en 26 pacientes teniéndose una media de 21.68 mg/dl con un BUN mínimo de 3.3 mg/dl y BUN máximo de 44.28 mg/dl con una desviación estándar de 12.31.

Eventos adversos Diclofenaco:

Trastornos hematológicos: Del 100%(51) de los pacientes, el 100% de los pacientes no tuvo trastornos de este tipo.

Repercusión hemodinámica: Del 100%(48) de los pacientes, el 85.42% (42) no presentó ninguna complicación de este tipo y el 14.58% (7) si presentó esta complicación.

Complicaciones renales:

Del 100% (51) se le realizó la medición de su función renal inicial con Nitrógeno Uréico teniéndose una media de 0,81mg/dl con una desviación estándar de 0.30 y una creatinina mínima de 0,21 y una creatinina máxima de 2.04.

La medición de este examen al final del tratamiento con medicamento se tiene que del 100% (36) se tiene una media de 0,80 mg/dl con una creatinina mínima de 0,24 mg/dl y una creatinina máxima de 2,2 mg/dl siendo riesgo de falla renal.

Del 100% (51) se le realizó la medición renal inicial con nitrógeno uréico teniéndose una media de 19.76, con una desviación estándar de 13.02, con BUN mínimo de 3.1 y BUN máximo de 74.9. Igualmente se realizó la medición renal posterior al tratamiento con 100% (31) con este examen teniéndose una media de 26.73 mg/dl con un BUN mínimo de 0.68 mg/dl y BUN máximo de 90,3 mg/dl

Análisis estadístico

Se tiene una N= de 103 pacientes en dos grupos cuya variable dependiente es cierre. Se realizó la prueba de normalidad de *shapiro wilk* para determinar el comportamiento de la población.

Prueba de Normalidad: Variable continua (edad gestacional), encontrándose un $p=0.999$ aceptando la H_0 , lo que identifica que los datos se comportan de manera normal.

De acuerdo a esto se tiene que los datos son paramétricos y las muestras se comportan de manera independiente, por lo cual para las variables el análisis estadístico se aplicara la *t student* (categórica- continua) y un χ^2 de Pearson (categórica- categórica), que corresponden a pruebas paramétricas independientes.

Análisis Bivariado:

Categorías, variable dependiente Cierre.

Cierre-Medicamento: Se determinó que 66.99% (69) de los 103 pacientes presentaron cierre con alguno de los medicamentos. Teniendo mayor cierre el ibuprofeno con un 67.31% (35) de los pacientes. No se evidencia diferencia estadísticamente significativa $p=0.945$ para la efectividad de los medicamentos debido a similitud de los grupos. Con OR = 1,12 con IC 95% (0,77 – 1,72), para grupo del diclofenaco lo cual no demuestra inferioridad en cierre de DAP.

Tabla. 24. Cierre DAP vs Manejo Farmacológico.

| MEDICAMENTO | CIERRE | | Total |
|--------------------|--------------|--------------|-------------|
| | NO | SI | |
| DICLOFENACO | 17 33.33% | 34 66.67% | 51 100% |
| IBUPROFENO | 17 32.69% | 35 67.31% | 52 100% |
| Total | 34 33.1% | 69 66.99% | 103 100% |

Pearson χ^2 (1) = 0.0048 P = 0.945

Cierre- maduración pulmonar: Los menores que no recibieron maduración tienen un 58.21% (39) de cierre de DAP en los que no recibieron, por lo cual el no recibir un tratamiento para la maduración pulmonar en esta población contribuyo al cierre.

Tabla 25. Maduración Pulmonar.

| CIERRE | MADURACION PULMONAR | | Total |
|--------------|---------------------|--------------|-------------|
| | NO | SI | |
| NO | 15 44.12% | 19 55.88% | 34 100% |
| SI | 39 58.21% | 28 41.49% | 67 100% |
| Total | 54 53.47% | 47 46.53% | 101 100% |

Pearson χ^2 (1) = 1.8001 P = 0.180

Cierre- Infección: No hay asociación entre presentar infección y el cierre del DAP en esta población. El 69.12% (47) que presentaron infección tuvieron cierre. Por otra parte el 84.34% (27) de los que no cerraron también presentaron infección. Se tiene una $p=105$ no asociándose.

Tabla 26. Condición de infección Neonatal temprana.

| CIERRE | INFECCION | | Total |
|--------------|--------------|--------------|-------------|
| | NO | SI | |
| NO | 5 15.63% | 27 84.38% | 32 100% |
| SI | 21 30.88% | 47 69.12% | 68 100% |
| Total | 26 26% | 74 74% | 100 100% |

Pearson χ^2 (1) = 2.6328 P = 0.105

Cierre- condición final: Del total de pacientes que no obtuvieron cierre del DAP, 23 fueron remitidos a un centro hospitalario de mayor complejidad, y 15 fallecieron. De los que lograron el cierre farmacológico el 85.4 % fue dado de alta y el 14,5 % falleció por causas relacionadas con la prematuréz.

Tabla 27. Desenlace vs cierre.

| CIERRE | FINAL | | Total |
|--------------|--------------|--------------|-------------|
| | MUERTE | VIVO | |
| NO | 11 32.35% | 23 67.65% | 34 100% |
| SI | 4 5.80% | 65 94.20% | 69 100% |
| Total | 15 14.56% | 88 85.44% | 103 100% |

Pearson χ^2 (1) = 12.9096 P = 0.000

Cierre - Trastorno hematológico: No existe asociación y relación presentar un trastorno hematológico y presentar cierre, ya que 65 pacientes de los que presentaron cierre no tenían esta condición y no la presentaron (p=0.986).

Cierre - falla renal: No se encontró asociación entre presentar falla renal y cierre farmacológico, ya que 45 pacientes que presentaron cierre no tuvieron falla renal (p=0.109).

Continuas, variable dependiente Cierre.

Cierre- edad gestacional: La edad gestacional se asocia con cierre al exponerse a alguno de los dos medicamentos, con una p=0.01 significativo, por lo cual esta variable influye en el cierre o no del DAP.

Cierre- días cierre: Los días entre el nacimiento y el cierre, frente a presentar cierre del DAP se asocian por lo cual este es una variable crítica para iniciar el tratamiento con alguno de los dos medicamentos y presentar cierre, con una $p=0.01$ significativo, por ende esta variable influye en el cierre o no del DAP.

El 14.56% de mortalidad evidenciado en ambos grupos de tratamiento se debe a múltiples causas asociadas a la prematuréz; ruptura de membranas amnióticas, sepsis, falla multiorgánica, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, coagulopatía intravascular diseminada, e insuficiencia renal debida a la prematuréz; El promedio de la edad gestacional en el grupo de pacientes fallecidos es de 28 semanas de gestación, y el peso promedio fue de 963 gramos.

DISCUSION

Todos los pacientes nacidos pre término se someten a Ecocardiograma debido a posible presencia de DAP, sumado a esto el clínico evalúa síntomas como anomalías en la auscultación cardíaca. En el presente trabajo de investigación encontramos dos grupos con características poblacionales y clínicas similares, por lo tanto los consideramos comparables.

Como hallazgo importante de los resultados obtenidos, se evidenció que las gestantes que no tiene adherencia a Controles Prenatales (CPN) presentaron mayor asociación a complicaciones presentadas en los recién nacidos; ya que no hay clasificación del riesgo en el periodo prenatal, identificando 32 % con cero controles prenatales y un 45 % con pobres controles prenatales, sus RN son prematuros y presentan DAP.

En la población objeto del estudio se identificó que la edad gestacional de mayor frecuencia fue de 30, 31 y 32 semanas de gestación. No se identificó predominio de sexo. En la evaluación de muestras independientes la edad promedio para ibuprofeno fue de 33 semanas y para grupo del Diclofenaco fue de 32 semanas, lo que los hace grupos homogéneos.

El tiempo para inicio del cierre después del nacimiento fue de 5,3 días en promedio, con una desviación estándar de 3,05. El 34.61% en el grupo de Diclofenaco y el 40 % en el grupo de Ibuprofeno de los pacientes recibió manejo farmacológico antes de 72 horas como lo indica el protocolo, con una $p = 0.01$, por lo que se puede decir que el inicio temprano del tratamiento presenta mejores resultados como lo describe la literatura (21); por lo cual es importante implementar una ruta de atención que garantice la totalidad de toma de paraclínicos y ayudas diagnósticas complementarias de forma oportuna, que garanticen la integralidad del cierre con los tratamientos. Por otra parte justifica el inicio de nuevos estudios que fortalezcan el uso de otros medicamentos en casos donde la terapia convencional no esté disponible y así mejorar la oportunidad al tratamiento.

La efectividad de la terapia farmacológica fue calculada en un 67 % para el Ibuprofeno y 66% para el Diclofenaco, lo cual en el caso del Ibuprofeno concuerda con lo reportado por otros autores. Para el caso del Diclofenaco la efectividad contrasta con lo reportado

por Albornoz y Col., en 2012 (81,5 %). No obstante el diclofenaco puede plantearse como una alternativa en casos donde no se cuente con los medicamentos que indica el protocolo. (21)

A futuro se necesitan estudios clínicos aleatorizados que evalúen la seguridad y efectividad del Diclofenaco como terapia para el cierre del DAP y por ende apoyen y corroboren los resultados encontrados en este trabajo.

La efectividad del tratamiento farmacológico en esta unidad médica entre los años mencionados fue del 66.99 %

No se encontró diferencia en la respuesta al tratamiento dependiendo del sexo de los pacientes en ninguno de los dos grupos. Reafirmando lo publicado en la literatura.

Los medicamentos tipo AINES que se evaluaron en el presente estudio, no generaron eventos adversos estadísticamente significativos, sin embargo el desenlace fatal clasificado como muerte se presentó en el 15 % tratado con alguno de los dos medicamentos. No obstante no se logró demostrar asociación del desenlace fatal con el evento de interés, dada la complejidad del manejo de pacientes prematuros, con bajo peso, y que en el 75,5 % de los casos presentaron Septicemia Neonatal Indiferenciada.

Se necesitan estudios adicionales para evaluar el riesgo de presentar efectos colaterales asociados al tratamiento farmacológico de DAP referidos en la literatura como hipertensión pulmonar, enterocolitis necrotizante, hemorragia cerebral, debido a que no se encontraron diferencias demostrables en este trabajo. No obstante nuestro estudio encontró una mayor frecuencia en la presentación de insuficiencia renal en el grupo de Ibuprofeno, con dos casos comparado con un caso en el grupo de Diclofenaco, al ser un hallazgo sin significancia no se puede establecer relación que determine causalidad. Se requiere ampliar número de pacientes tratados con los dos medicamentos para establecer relación.

CONCLUSIONES

El éxito farmacológico en los grupos de estudio Diclofenaco e Ibuprofeno fue similar, el estudio demuestra no inferioridad.

No fue posible demostrar diferencias significativas en los eventos adversos descritos.

En cuanto a la edad gestacional no hay diferencias significativas entre los dos grupos evaluados, una edad gestacional con mayor peso representa una mejor respuesta a los manejos farmacológicos propuestos.

No se encontraron diferencias en la frecuencia de presentación de otros efectos asociados a la administración de AINES en recién nacidos pretérmino.

La mortalidad presentada en los dos grupos de investigación no pudo ser comparada debido a que en general la muerte se presentó por complicaciones no asociadas a DAP y

su terapia. Las causas de muerte de los pacientes están relacionadas con inmadurez y las condiciones maternas que precipitan un nacimiento antes de término. El riesgo de morir está directamente relacionado con la edad gestacional y la inmadurez fisiológica y el riesgo catastrófico no puede ser atribuible a una sola causa.

Se necesitan más estudios con mayor número de pacientes tratados con los dos fármacos, documentando más evidencia de que el diclofenaco si es efectivo en el cierre del DAP y demostrando menos efectos renales en los pacientes Como lo sugiere este estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Morales S., Fernández C, Guzmán B., Moreno R., Salinas R., Flores O. Normas instituto nacional de perinatología 2004, México DF, 144-46.
2. Ovalle A., Kakarieka E., Diaz M., Trinidad H., Acuña M., Morong C., Abara S., Fuentes A. Mortalidad perinatal en el parto prematuro entre 22 y 34 semanas en un hospital público de Santiago de Chile. Revista Chilena de Obstetricia y ginecología. Vol 77 No. 4. Santiago. 2012.
3. Caracterización y Analisis de casos nacionales de desabastecimiento de medicamentos 4 julio de 2014; citado 01 enero de 2016, disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/direcciondemedicamentosytecnologias>.
4. Albornoz S., Ocampo J.M., García R. D., Florían Y., Romero H., Cierre de Ductus arterioso persistente en neonatos pretermino. Uso de diclofenaco sódico endovenoso, Hospital de San José Bogotá D.C. repertorio de medicina y cirugía Vol 21 - 1. 2012.
5. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. 10 May;(5):1020-30.
6. Lee HC, Silverman N, Hintz SR. Diagnosis of patent ductus arteriosus by a neonatologist with a compact, portable ultrasound machine. Journal Perinatology. 2007; 27:291-6.
7. Costeloe K., Hennessy E., Gibson A., Marlow N., Wilkinson A. The EPICure study: Outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. Pediatrics. 2000;106:659-71.
8. Vanhaesebrouck S., Zonnenberg I., Vandervoort P., Bruneel E., Van Hoestenbergh M., Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2007;92: 244-247.
9. Bose C., Laughon M. Patent ductus arteriosus: lack evidence for common treatments. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2007;92: 498-502.
10. Tejera C., Suárez P., Antúnez M., Falcón H. Ductus arterioso persistente en el prematuro. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Cardiología Pediátrica. Cap33.
11. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. Seminary Neonatology. 2001; 6:63-73.
12. Golombek S, Sola A., Baquero H., Borbonet E., Cabañas F., Fajardo C. Primer consenso clínico de SIBEN: Enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. 2008.
13. Su BH, Lin HC, Chiu HY, Hsieh HY, Chen HH, Tsai YC. Comparison of ibuprofen and indometacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: A randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008;93:F94-9.

14. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Seminars in Neonatology* 2003;8: 425- 432
15. Schneider D., Moore J. Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006; 114: 1873-1882. 2.
16. Achen H., Miller. M., Gordon S., Saunders A., Roland R., Drourr L., 2008. Transarterial Ductus Oclusion with the amplatzer vascular plug in 31 dogs. *Journal Veterinary Internal Medicine.* 22, 1348-1352.
17. Nguyemba T., Tobias A., Minimally Invasive percutaneous Patent Ductus Arteriosus using a prototype duct occlude. *Journal Veterinary Internal Medicine.* 2008. 22,, 129-134.
18. Gimeno N., Cano S., Fernández G., Carrasco Moreno J., Izquierdo M., Gutiérrez L. ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. 2005 sep;(3):212-8.
19. Dice JE BJ. Patent Ductus Arteriosus. An Overview. *J pediatric Pharmacology Ther.* 2007; 12:138-46.
20. Hermes DeSantis E, Clyman R. Patent Ductus Arteriosus.: pathophysiology and management. *Journal Perinatology.* 2006; 26 suppl 1:S14-8; discussion S22-3.
21. Sallmon H., Koehne P., Hansmann G. Recent advances in the treatment preterm newborn infants with patent ductus arteriosus. *Clinic Perinatology.* 2016. 113-129.
22. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol.* 2001 Feb;6(1):49-61.
23. Volpe JJ. Clasificación de hemorragia interventricular. En neurología del recién nacido. Cuarta edición, Editorial McGrawHil Interamericana. U.S.A. 482.
24. República de Colombia ministerio de salud resolución. N° 008430 DE 1993 (4 de octubre de 1993).
25. Van Overmeire B., Chemtob S., The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine.* 2005; 10: 177-184.
26. Abdulla R., Bleu G., Holterman MJ. Cardiac embryology. *Pediatr cardiol* 2004: 25: 191-200.
27. Ruiz D., Gomez E., Parraga M., Tejero M., Guzmán J. Ductus arterioso persistente. *Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la Asociación Española de Pediatría: Neonatología* 2008: 353-361.
28. Gentile R., Stevenson G., Dooley T. Pulsed doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborns infants. *Journal of pediatry* 1981. 98 (3) 443 448.
29. Chorne N., Jegathessan P., Lin E., Shi R., Ronald I. Clyman Risk Factors for Persistent Ductus Arteriosus Patency during Indomethacin Treatment. 2007.
30. De Yeh TH., Ravol D., Luken j. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: a scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. *Crit Care Med.* 1981.
31. Gournay V., Roze J., Kuster A., Daoud P., Cambonie G., Hascoet J., Chamboux C., Blanc T., Fichtner C., Savagner C., Gouyon J, Flurin V, Thiriez G. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

32. Vane J., Borring R., Overview: mechanism of action of anti- inflammatory drugs. COX-2 enzyme inhibitors. Kluwer Academic Publishers- William Hawey Press; 1996:1-27.
33. Smith C. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. Proc Natl Acad Sci USA 1998;95:13313-8.
34. Guía y protocolo de manejo para cierre de Ductus Arterioso Persistente. Hospital de Suba III Nivel. E.SE 2008.
35. Batlouni M., Antiinflamatorios No Esteroides: Efectos Cardiovasculares, Cerebrovasculares y Renales. Instituto Dante Pazzanese de Cardiología, São Paulo, SP – Brasil. Sociedade Brasileira de Cardiologia. 2010; 94(4):538-546.
36. Ohlsson A., Walia R., Ibuprofen for the treatment of patient ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane database syst Rev. 2010; 14; CD'003481.
37. Gimeno N., Modesto A, Morcillo S., Fernandez G., Izquierdo M., Gutierrez L. Ibuprofeno frente a indometacina para el tratamiento del conducto arterioso del prematuro: revisión sistemática y metaanálisis. An pediatr (Barc) 2007;67:309-18.
38. De Armas I., Gonzalez J., Aparicio JL., Indometacina e Ibuprofeno en el tratamiento del conducto arterioso persistente del prematuro: la duda no es la eficacia sino la seguridad. Evid Pediatr. 2011; 7; 45.
39. Carrie K., Kay M. Efectos del nacimiento a final del pretérmino y de los procesos médicos maternos sobre el riesgo de morbilidad neonatal, Pediatrics/10, 1542/peds.2006- 3629.
40. Departamento Administrativo de Planeación Distrital. Recorriendo Suba. 2004 Secretaría de Hacienda, Dirección de estudios económicos. Alcaldía Mayor de Bogotá D.C.
41. Mahony L., Caldwell R., Girod D. Indomethacin therapy on the first day of life in infants with very low birth weight. J Pediatr 1985; 106: 801–05. 2
42. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr 1999; 135: 733–38.
43. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. N Engl J Med 2000; 343: 674–81. 14 Lago P, Bettiol T, Salvadori S, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. Eur J Pediatr 2002; 161: 202–07.
44. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K, et al. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. N Engl J Med. 2005; 352: 1092-102.
45. Carrie K., Kay M. Efectos del nacimiento a final del pretérmino y de los procesos médicos maternos sobre el riesgo de morbilidad neonatal, Pediatrics/10, 1542/peds.2006- 3629.
46. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr 1999; 135: 733–38.

47. Araújo JJ., Echeverry M., Palacio A., Lema A., Fernández M. Acetaminofén intravenoso en el cierre del conducto arterioso permeable en prematuros. Revista Colombiana de Cardiología. 2015.