



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
NEONATOLOGIA

**“EFICACIA DEL ACETAMINOFENO INTRAVENOSO PARA CIERRE DEL  
CONDUCTO ARTERIOSO HEMODINAMICAMENTE SIGNIFICATIVO EN RECIEN  
NACIDOS PRETERMINO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR  
DRA. JESSICA VALENCIA AVENDAÑO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
NEONATOLOGIA

DIRECTOR DE TESIS  
DR. HENRY SERGIO CARRILLO ARTEAGA

**- 2014 -**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION  
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN  
NEONATOLOGIA

**“EFICACIA DEL ACETAMINOFENO INTRAVENOSO PARA CIERRE DEL  
CONDUCTO ARTERIOSO HEMODINAMICAMENTE SIGNIFICATIVO EN RECIEN  
NACIDOS PRETERMINO”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

**PRESENTADO POR  
DRA. JESSICA VALENCIA AVENDAÑO**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
NEONATOLOGIA

DIRECTOR DE TESIS  
DR. HENRY SERGIO CARRILLO ARTEAGA

**- 2014 -**

**“EFICACIA DEL ACETAMINOFENO INTRAVENOSO PARA CIERRE DEL  
CONDUCTO ARTERIOSO HEMODINAMICAMENTE SIGNIFICATIVO EN RECIEN  
NACIDOS PRETERMINO”**

DRA. JESSICA VALENCIA AVENDAÑO

Vo.Bo.  
DRA. GUADALUPE CECILIA LOPEZ ANACLETO

---

PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO  
DE ESPECIALIZACION EN NEONATOLOGIA

Vo. Bo.  
DR. ANTONIO FRAGA MUORET

---

DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN

**“EFICACIA DEL ACETAMINOFENO INTRAVENOSO PARA CIERRE DEL  
CONDUCTO ARTERIOSO HEMODINAMICAMENTE SIGNIFICATIVO EN RECIEN  
NACIDOS PRETERMINO”**

DRA. JESSICA VALENCIA AVENDAÑO

Vo. Bo.

DR. HENRY SERGIO CARRILLO ARTEAGA

---

DIRECTOR DE TESIS

MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEONATOLOGIA DEL HOSPITAL DE  
ESPECIALIDADES DE LA CIUDAD DE MEXICO “DR. BELISARIO DOMINGUEZ”

## AGRADECIMIENTOS

*Primero mi más grande agradecimiento a Dios, por la vida, por mi familia, por darme el privilegio de servir y por todas las personas que ha puesto en mi camino; porque todas ellas me han dado una lección de vida.*

*Agradezco a mis padres Leticia Avendaño y Juan Valencia por que en cada momento de mi vida me han apoyado, guiado, cuidado y alentado con amor y cariño en cada uno de mis sueños, por enseñarme que con dedicación, honestidad y arduo trabajo puedes lograr lo que te propongas. Gracias por acompañarme en este proyecto dándome su comprensión paciencia y fortaleza. Los amo, admiro y respeto.*

*A mi hermano Juan y su esposa Lilia que me acompañaron en esta aventura, que de forma incondicional, entendieron mis ausencias, mis malos momentos, que desde un principio hasta el día hoy siguen dándome ánimo para terminar este proceso, a ellos por llenar mi vida de grandes momentos que hemos compartido.*

*A los doctores que me enseñaron tanto de mi profesión, como de la vida; impulsándome siempre a seguir adelante, en especial al Dr. Henry Sergio Carrillo Arteaga gracias por su amistad, por compartir su tiempo, sabiduría, experiencias, paciencia, orientación, por el apoyo que me brindo, por sus apreciaciones, sus comentarios y críticas que hicieron que ésta Tesis resultara mejor.*

*A la Dra. Claudia Guerrero, la Dra. Lorena Palma, la Dra. Lizeth Guzmán y el Dr. Omar Guzmán por haber sido unos excelentes compañeros de trabajo y amigos, por haberme tenido la paciencia necesaria y por motivarme a seguir adelante en los momentos de desesperación, por ser parte significativa de mi vida, por su apoyo, comprensión y sobre todo su amistad.*

*Cada uno de ustedes ha sido directa o indirectamente fundamental en la realización de ésta Tesis. De todo corazón GRACIAS.*

*El éxito no te da la felicidad, la felicidad te da el éxito. Y en este largo camino tuve la dicha de realizar lo que más me hace feliz.*

## INDICE

	PAGINA
RESUMEN .....	1
I. INTRODUCCION ..	8
II. ANTECEDENTES.....	4
III. JUSTIFICACION .....	20
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	21
V. HIPOTESIS .....	21
VI. OBJETIVOS .....	22
A. Generales .....	22
B. Específicos .....	23
VII. METODOLOGIA.....	23
a. Periodo de estudio .....	23
b. Criterios de inclusión y exclusió .....	24
c. Definiciones conceptuales y operacionales .....	25
d. Diseño de estudio .....	28
e. Análisis estadístico .....	30
f. Instrumentos de recolección de datos .....	30
g. Limitaciones del estudio .....	31
VIII. RESULTADOS .....	31
IX. DISCUSIÓN .....	33
X. CONCLUSIONES .....	37
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS .....	38
XII. ANEXOS .....	42
a. Gráficos y tablas .....	41
b. Hoja de consentimiento informado .....	53
c. Hoja de recolección de datos .....	54

# **EFICACIA DEL ACETAMINOFENO INTRAVENOSO PARA CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO HEMODINAMICAMENTE SIGNIFICATIVO EN RECIEN NACIDOS DE PRETERMINO**

## **RESUMEN**

**OBJETIVO:** Evaluar la eficacia del Acetaminofeno intravenoso para cierre del Ductus Arterioso persistente hemodinámicamente significativo en Recién Nacidos pretérmino ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez entre el 1 de Enero y el 1 de Junio de 2013.

**MATERIAL Y METODOS:** Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, de cohorte, donde se incluyó a recién nacidos menores de 37 semanas de gestación, con diagnóstico ecocardiográfico y clínico de Ductus Arterioso hemodinámicamente significativo, en quienes se administró Acetaminofeno intravenoso por 3 a 7 días, vigilando cierre de Ductus Arterioso por ecocardiografía, remisión de sintomatología y efectos adversos secundarios a Acetaminofeno.

**RESULTADOS:** En el 89% de los pacientes se detectó cierre del Conducto Arterioso. No se identificó ninguna reacción adversa secundaria a la administración de Acetaminofeno intravenoso.

**CONCLUSIONES:** El Acetaminofeno intravenoso puede ser una alternativa eficaz en el cierre de Ductus Arterioso hemodinámicamente significativo y desprovista de efectos adversos, sin embargo al ser un estudio preliminar, son necesarios otros estudios prospectivos y comparativos del Acetaminofeno con fármacos standard para el tratamiento de esta patología, de modo que se puedan validar estas observaciones iniciales.

**PALABRAS CLAVE:** Pretérmino, Ductus Arterioso, Acetaminofeno.



## I. INTRODUCCION

El ductus arterioso (DA) es una estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda. Esencial para la vida fetal, se cierra espontáneamente después del nacimiento en la mayoría de los recién nacidos a término (RNT). En los RNPT las concentraciones más bajas de oxígeno en el útero y los niveles elevados de Prostaglandinas contribuyen a mantener la persistencia del conducto arterioso. El cierre espontáneo del DA después del nacimiento es el resultado de un desequilibrio entre las sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras. Las manifestaciones clínicas más frecuentes de DA incluyen soplo sistólico o continuo, precordio hiperactivo, taquicardia, pulsos saltones en región postductal, polipnea, apnea y hepatomegalia. La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar cardiomegalia y signos de congestión pulmonar en función de la intensidad del shunt ductal. En la ecocardiografía el DA hemodinámicamente significativo se identifica por un diámetro mayor a 1.6mm, con una relación Aurícula Izquierda (AI)/Arteria aorta (Ao) mayor a 1:2. Los efectos adversos relacionados con el ductus persistente con repercusión hemodinámica incluyen problemas respiratorios, congestión pulmonar, acidosis metabólica, Hemorragia Intraventricular (HIV), Enterocolitis necrosante (ECN), Enfermedad Pulmonar crónica (EPC), Insuficiencia Renal Aguda (IRA) y muerte. Estas consideraciones hacen que el cierre del DA significativo deba realizarse con prontitud. Actualmente los dos medicamentos standard para el cierre farmacológico son los inhibidores no selectivos de la cicloxigenasa e incluyen la Indometacina y el Ibuprofeno, sin embargo estos

medicamentos están asociados a efectos adversos significativos que incluyen hemorragia, plaquetopenia, insuficiencia renal e Hiperbilirrubinemia. Existen estudios preliminares con administración de Acetaminofeno por vía oral para cierre de DA, con resultados promisorios, lo que parece ser debido a la inhibición selectiva del segmento peroxidasa de la prostaglandin sintetasa, que es un sitio más activo en la síntesis de prostaglandinas en relación a la cicloxigenasa sobre la que actúan el Ibuprofeno y la Indometacina. Los estudios iniciales no reportan ningún efecto adverso del Acetaminofeno. Teniendo como antecedente los estudios previos, pretendemos realizar un estudio preliminar para estudiar la eficacia del Acetaminofeno por vía intravenosa en el cierre del DA, considerando que la administración intravenosa es de mayor utilidad en pacientes hemodinámicamente inestables en los que la administración oral del medicamento sería dificultosa.

## **II. ANTECEDENTES**

Las cardiopatías congénitas se presentan entre 6 a 8 pacientes por cada 1000 Recién nacidos vivos en todo el mundo, cifras que han aumentado de manera progresiva llegando hasta 12-14 casos por cada 1000 nacidos vivos, lo fundamentalmente es debido a un incremento de la sobrevivencia de pacientes cada vez más prematuros, con el adelanto de los avances tecnológicos actuales.<sup>1-2</sup> En México con una población de 120 millones de habitantes y una tasa anual de crecimiento del 2%, se presentan 14 mil casos nuevos de cardiopatías congénitas al año, considerando como base de cálculo el

límite inferior de seis casos por cada mil nacidos vivos. Cuando menos un tercio de estos enfermos, es decir cuatro mil, requiere atención y tratamiento médico quirúrgico urgente. El 90% de los pacientes con cardiopatía, en edad pediátrica tiene una cardiopatía congénita, en tanto que solo en el 10% restante se encuentra una cardiopatía congénita adquirida.<sup>1</sup>

Las cardiopatías congénitas ocupan el segundo lugar dentro del gran conjunto de malformaciones congénitas, sin embargo, son la primera causa de muerte en el primer año de vida.<sup>2</sup> Las cardiopatías congénitas más frecuentes a nivel mundial son la Comunicación Interventricular (CIV) que representa el 18-20% del total, la Comunicación Interauricular (CIA) un 5-8% y el Conducto Arterioso Persistente (PCA) un 5-10%. En México la cardiopatía congénita más frecuente es la PCA con una incidencia de 9-12%. Estas son algunas de las llamadas cardiopatías congénitas acianógenas, porque no producen cianosis y se asocian con flujo pulmonar aumentado, insuficiencia cardíaca, desnutrición e infecciones respiratorias a repetición.<sup>3</sup>

Durante la vida intrauterina, el 10% del gasto cardíaco pasa a la circulación pulmonar y el 90% restante se desvía a través del Conducto Arterioso (CA) a la aorta y la circulación sistémica. Después del nacimiento, la mayor parte del gasto cardíaco del ventrículo derecho debe pasar a través de los pulmones para facilitar un intercambio adecuado de gases. Con las primeras respiraciones, se produce un incremento de la presión de oxígeno ( $paO_2$ ), que lleva a una despolarización de la membrana plasmática de las células del músculo liso, con incremento del Calcio intracelular y de la síntesis de Endotelina1, que tiene una fuerte acción vasoconstrictora.<sup>4</sup> Esto lleva a la constricción

y cierre funcional del conducto arterioso poco después del nacimiento. En el 80% de los casos se produce el cierre funcional del DA a las 48 horas y casi en 100% a las 96 horas. Habitualmente el cierre anatómico se produce entre la segunda y tercera semana de vida. Este patrón es propio de los Recién nacidos a Término, sin embargo en los Recién Nacidos Pretérmino (RNPT), habitualmente existe un fracaso en la constricción y el cierre del DA. En los RNPT las concentraciones más bajas de oxígeno en el útero y los niveles elevados de  $PGE_2$  y  $PGI_2$  contribuyen a mantener la persistencia del conducto arterioso.<sup>2</sup>

En los RNPT los factores que contribuyen a una mayor incidencia de PCA incluyen:<sup>5</sup>

1. Mayor sensibilidad del conducto arterioso a las prostaglandinas.
2. Niveles elevados de Prostaglandinas por un período más largo de tiempo.
3. Aumento de la incidencia de la hipoxia y acidosis.
4. Disminución del grosor del músculo liso
5. Disminución de la síntesis de Endotelina.

### **Consecuencias hemodinámicas del Conducto Arterioso Persistente**

La derivación de la sangre de la circulación sistémica a la circulación pulmonar da como resultado insuficiencia cardiaca congestiva, que se manifiesta clínicamente incremento en la diferencial de pulso, pulsos amplios y saltones y taquicardia persistente. La sobrecarga de la vasculatura pulmonar conduce a edema pulmonar y hemorragia que predispone al recién nacido a una enfermedad pulmonar crónica. La derivación de sangre al circuito pulmonar compromete el riego circulatorio a nivel del tracto

gastrointestinal y renal lo que predispone a la insuficiencia renal aguda (IRA) y enterocolitis necrosante (ECN). Esta alteración en la perfusión seguida de reperfusión incrementa también el riesgo de Hemorragia Intraventricular (HIV).<sup>6</sup>

El conducto arterioso Hemodinámicamente significativo se manifiesta clínicamente por soplo sistólico o continuo alto más evidente en el segundo espacio paraesternal izquierdo, en el foco pulmonar, aunque puede ser plurifocal, además se presenta precordio hiperdinámico, taquicardia persistente, deterioro en la enfermedad pulmonar y acidosis respiratoria persistente, con incremento en el requerimiento de O<sub>2</sub> o en su caso incremento de los parámetros del ventilador, apnea, displasia broncopulmonar, pobre ganancia ponderal, insuficiencia cardíaca congestiva y hemorragia pulmonar. Las alteraciones hemodinámicas que produce el conducto arterioso persistente conducen a un incremento en la frecuencia de enterocolitis necrosante, insuficiencia renal aguda y hemorragia intraventricular, lo que a su vez condiciona un incremento de la mortalidad de estos pacientes.<sup>7</sup> Una forma didáctica de establecer si el Conducto Arterioso es Hemodinámicamente significativo se efectúa mediante un Índice de gravedad denominado Índice de YEH. Cuando el Índice de YEH tiene una puntuación igual o superior a 3 la posibilidad de que el Conducto Arterioso sea hemodinámicamente significativo es elevada, sin embargo estas manifestaciones clínicas deben ser corroboradas por ecocardiografía que es el método de gabinete óptimo para establecer si el conducto es Hemodinámicamente significativo. Los siguientes son los criterios clínicos del Índice de YEH:<sup>7</sup>

CRITERIOS	0	1	2
FRECUENCIA CARDIACA	<160	160-180	> 180
HIPERACTIVIDAD PRECORDIAL	NULA	PALPABLE	VISIBLE
PULSOS PERIFÉRICOS	NORMALES	BRAQUIALES AMPLIOS	TODOS AMPLIOS
SOPLO	AUSENTE	SISTOLICO	CONTINUO
INDICE CARDIOTORACICO	<0.5	0.5-0.6	>0.6

### **Factores de riesgo para PCA en Recién Nacidos Pretérmino.**

La incidencia de PCA es inversamente proporcional a la edad gestacional. En general los RNPT tienen una frecuencia de PCA de 7-25%. Los RNPT con peso menor a 1500 gramos presentan esta patología en un 20 - 45% de los casos. Los prematuros con peso menor a 1200 gramos son los más afectados, así los RNPT con peso menor a 1200 gramos sin Síndrome de Dificultad Respiratoria presentan PCA en un 40% a 60%, sin embargo el grupo de mayor riesgo son aquellos RNPT peso menor a 1200 gramos, con diagnóstico de Síndrome de dificultad respiratoria por Déficit de Surfactante, en cuyo caso la presencia de PCA es evidente hasta en el 80-90% de estos pacientes.<sup>8</sup>

Otros factores que incrementan el riesgo de Conducto Arterioso persistente incluyen el uso de surfactante sintético, falta de esteroides prenatales, presencia de sepsis, empleo

de líquidos intravenosos elevados, acidosis y empleo temprano de Furosemide ya que este fármaco induce liberación de PGE2 renal, especialmente durante los primeros 7 días de vida.<sup>8</sup>

### **Indicadores de la apertura del Conducto Arterioso en un Recién Nacido con Ventilación Mecánica.**

- a. Acidosis metabólica no atribuible a hipoperfusión y Sepsis.<sup>9</sup>
- b. Deterioro respiratorio, después de 3 a 4 días de estabilidad relativa con incremento de los requerimientos de ventilación, retención de CO2 inexplicable, requisitos fluctuantes de FIO2 y apneas recurrentes en un paciente ventilado, son criterios de sospecha de Conducto Arterioso sintomático.<sup>9</sup>
- c. Los estudios han revelado que los *criterios ecocardiográficos de un shunt izquierda-derecha significativo suelen preceder a los síntomas clínicos* por un intervalo de 2-3 días.<sup>9</sup>

### **Estudios de Gabinete**

- a. Radiografía de tórax: Los hallazgos radiológicos no son específicos para el diagnóstico de PCA. Incluyen cardiomegalia, desplazamiento del bronquio izquierdo hacia arriba debido a la dilatación de la aurícula izquierda y flujo pulmonar aumentado.<sup>1</sup>
- b. Ecocardiografía: Es el estudio de elección para el diagnóstico de PCA.

Las manifestaciones clínicas de PCA, se deben confirmar idealmente por el ecocardiograma antes de comenzar terapia médica o recomendar en su caso la terapia quirúrgica.<sup>1</sup> Los criterios ecocardiográficos de un CA hemodinámicamente significativo incluyen: <sup>1</sup>

- A. Diámetro interno del Conducto Arterioso > 1.6 mm.
- B. Relación diámetro Aurícula Izquierda/ diámetro Aorta > 1.2.

El Eco doppler es más específico y sensible para el diagnóstico de PCA mientras un ecocardiograma en modo M es útil para evaluación de la gravedad de la derivación a través de la PCA.<sup>1</sup>

### **Estrategias de Tratamiento.**

- A. *Tratamiento Profiláctico:* En esta estrategia, el tratamiento se inicia antes de la aparición clínica de PCA, por lo general dentro de las primeras 24 horas del nacimiento. La indometacina a sido probada como tratamiento profiláctico en recién nacidos muy prematuros, especialmente <1000 gramos. Aunque se encontró que este fármaco puede disminuir la PCA sintomática y la Hemorragia intraventricular, su empleo no se asoció a ningún cambio en la morbilidad a largo plazo, incluido el desarrollo neurológico. Por el contrario su empleo esta asociado a efectos adversos importantes incluido, disminución del flujo sanguíneo cerebral y renal, por lo que no se recomienda como agente profiláctico en la prevención de PCA.<sup>10</sup>



B. *Tratamiento Temprano* (<7 días de vida): En esta estrategia, el tratamiento se inicia tan pronto como la PCA es detectada incluso si no es hemodinámicamente significativa.<sup>11</sup> El 80% de los RN con peso menor de 1000 gramos puede desarrollar un shunt hemodinámicamente significativo, por lo tanto, es recomendable tratar a estos pacientes en forma temprana. Sin embargo, en vista de la evidencia reciente, los riesgos y beneficios de dicho tratamiento deben sopesarse antes de tratar recién nacidos asintomáticos.<sup>12</sup> En RN con peso mayor a 1000 gramos se recomienda el tratamiento temprano solo si el Conducto Arterioso es hemodinámicamente significativo.

### **Manejo del Conducto Arterioso Hemodinámicamente significativo:**

#### **Medidas Generales:**

El conducto arterioso hemodinámicamente significativo produce un incremento de la circulación pulmonar con disminución de la circulación sistémica, por lo que se recomienda la siguiente terapéutica: <sup>13</sup>

#### **A. Medidas generales**

##### 1. Restricción hídrica:

Bell llevo a cabo un meta-análisis de los estudios que evalúan la terapia de fluidos y demostró que la administración restringida de líquidos en los primeros 4-5 días de vida se asocia con una menor incidencia de PCA. Por lo general se recomienda iniciar con

60 ml/kg en bebés que pesan entre 1000-1500 gramos y 80 ml / kg para bebés de entre 750-1000 gramos. Tratar de mantener sodio sérico entre 135-145 meq/L, diuresis horaria en 1-3 ml/kg/hr y una densidad urinaria de 1.005 a 1.012. También se recomienda crear un microambiente alrededor del bebé con el fin de disminuir las pérdidas insensibles de agua. En general se permite una pérdida de peso de 2-3% por día y se recomienda una reducción del 20 al 40% de los requerimientos habituales de líquidos no debiendo superarse un máximo de 150ml/kg/día.<sup>14</sup>

1. Evitar la hipoxia y la acidosis.
2. En pacientes con ventilación Mecánica: Alta presión espiratoria final (PEEP) y menor tiempo inspiratorio (TI).<sup>14</sup>
3. Generalmente no se requiere el uso de Furosemide durante los primeros días de vida ya que este fármaco promueve un incremento de los niveles de prostaglandinas, evitando así el cierre del Conducto Arterioso.<sup>14</sup>

## **B. Diuréticos**

Se recomienda el empleo de diuréticos como Furosemide, después de los 7 días de vida. Este fármaco se puede emplear por vía oral o intravenosa. Otros diuréticos incluyen Hidroclorotiazida y espironolactona, que se administran únicamente por vía oral. Cuando se administran diuréticos es importante vigilar y mantener la uresis horaria entre 2-4ml/kg/hora, además de vigilar estrictamente datos de deshidratación y descompensación hemodinámica.<sup>15</sup>

### **C. Terapia Farmacológica para cierre de PCA:**

Los fármacos empleados en la actualidad incluyen:

#### **a. Indometacina:**

El mecanismo de acción postulado es una inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) en la vía de formación de la prostaglandinas a partir del ácido araquidónico. La Indometacina tiene una mayor afinidad para la COX 1 (renal) en relación a COX 2 (extra-renal). Debido a esta mayor afinidad por la COX1, la incidencia de complicaciones renales es mayor con indometacina en comparación con otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas. Las indicaciones para el uso de indometacina incluyen: Tratamiento precoz sintomático de PCA en <1000 gramos, tratamiento sintomático tardío de PCA en niños con > 1000 gramos y re-tratamiento tras el fracaso del primer curso de indometacina.<sup>16</sup>

La indometacina se puede utilizar por vía oral o intravenosa, sin embargo puede producir efectos adversos en diferentes niveles, por lo que se requiere una estricta supervisión de los mismos.

Sus efectos adversos incluyen compromiso renal por su efecto sobre COX 1, tendencia a la hemorragia debido a su efecto sobre la función plaquetaria y aumento del riesgo de enterocolitis necrosante. También la disminución del flujo sanguíneo cerebral asociado con el uso de la indometacina puede estar asociada con pobre desarrollo neurológico.<sup>16</sup>

Las contraindicaciones para el uso de Indometacina incluyen diuresis  $<0,6$  ml/kg/h, urea en sangre  $> 30$  mg / dl, creatinina  $> 1,8$  mg / dl, sangrado de los sitios de venopunción, sangrado gastrointestinal, incremento de hemorragia intraventricular (HIV), recuento de plaquetas  $<60.000$  / mm<sup>3</sup>, enterocolitis necrosante, sangre en las heces.<sup>16</sup>

La eficacia del cierre de PCA con el empleo de Indometacina alcanza hasta el 80% de los casos. La eficacia no se ve afectada por la gestación o peso al nacer. Las dosis de Indometacina varían en función de la edad. Si el recién nacido tiene menos de 48 horas la dosis es de 0.2 mg/kg como primera dosis seguida de 0.1 mg/kg/do y 0.1 mg/kg/do, con intervalos de 12 a 24 horas. Si el recién nacido tiene entre 2 y 7 días, las dosis son de 0.2mg/kg/do cada 12 a 24 horas por tres dosis y si el recién nacido tiene más de 7 días las dosis son de 0.2, 0.25 y 0.25 mg/kg/do en intervalos de 12 a 24 horas. El curso completo debe ser completado incluso si el cierre se realiza antes de la tercera dosis.<sup>16</sup>

## **b. Ibuprofeno**

El Ibuprofeno es también un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas y tiene una eficacia en el cierre de CA similar a la indometacina aunque con efectos secundarios menores. Su uso se asocia con una menor incidencia de oliguria y compromiso renal. Tiene un efecto menor en el flujo sanguíneo mesentérico y cerebral en comparación con la indometacina, sin embargo su uso se ha asociado a mayor incidencia de Displasia broncopulmonar e Hiperbilirrubinemia<sup>19</sup>, esta última probablemente debido a

la inhibición de la glucoronidación hepática de la bilirrubina, no relacionada con el efecto de la unión de la bilirrubina a la albumina. El ibuprofeno se administra a una dosis inicial de 10mg/kg/do y 24 horas después se indica una segunda dosis de 5mg/kg/do, seguida después de 24 horas por una tercera dosis de 5mg/kg/do.<sup>17</sup>

#### **D. NUEVA ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO MEDICO PARA PCA**

##### **ACETAMINOFENO (Paracetamol):**

Aunque el estándar farmacológico para el cierre del conducto arterioso hemodinámicamente significativo incluye la administración de algún inhibidor no selectivo de la cicloxigenasa como el Ibuprofeno o la Indometacina, que en promedio producen un cierre del conducto arterioso en el 70-80% de los casos, ambas drogas están asociadas a efectos adversos potencialmente significativos como la vasoconstricción periférica, perforación gastrointestinal, disminución de la agregación plaquetaria, insuficiencia renal e hiperbilirrubinemia. De este modo una alternativa con menos efectos adversos potenciales sería muy bienvenida. Esta nueva alternativa de tratamiento parece ser el Paracetamol.<sup>18</sup>

Existen algunos estudios preliminares con el empleo de Paracetamol por vía oral para el cierre del conducto arterioso hemodinámicamente significativo. El primero de ellos fue realizado por Hammerman y colaboradores en Israel.<sup>5,19</sup> En este estudio se reportan 5 casos de pacientes con edad gestacional entre 26 y 29 semanas y peso entre 720 y 1210 gramos. 2 de estos pacientes no respondieron a dos cursos de Ibuprofeno y tres de ellos presentaron contraindicaciones (trombocitopenia severa, hiperbilirrubinemia)

para la administración de Ibuprofeno. Después de la administración de Paracetamol a dosis de 15mg/kg/do cada 6 horas, se produjo el cierre del conducto arterioso en el 100% de los pacientes entre las 48 horas y 7 días después de la administración de este fármaco. El tratamiento tuvo una duración de entre 3 y 7 días. En este estudio todas las PCA se consideraron de moderadas a severas antes del tratamiento.<sup>5,6</sup> Se concluye en este estudio que en base a estas observaciones iniciales se requieren estudios prospectivos randomizados para validar las mismas. Solo en uno de estos pacientes se detectó datos de hepatotoxicidad, sin embargo en este paciente esta reacción adversa ocurrió después de la administración por tres días de Paracetamol en dosis superiores a 10 veces la dosis terapéutica. No se reportaron casos de Insuficiencia renal, enterocolitis, plaquetopenia, Hiperbilirrubinemia o hemorragia intraventricular. Otro estudio realizado por Yekta y colaboradores en Turquía reporta 8 casos de prematuros con edad gestacional media de 28.5 semanas (23 a 36 semanas), peso promedio al nacer de 995 gramos (630-2970).<sup>6</sup> En estudio se administró Paracetamol a dosis de 15 mg/kg/do cada 6 horas. 5 de estos pacientes (62.5%) fueron resistentes a la administración de Ibuprofeno y en dos de estos pacientes (25%) la administración de Ibuprofeno estaba contraindicada (falla renal, hiperbilirrubinemia, trombocitopenia). Los otros pacientes recibieron Paracetamol debido a que desarrollaron falla renal después del primer ciclo de tratamiento con Ibuprofeno. La primera dosis de Paracetamol fue administrada a una edad media de 9.5 días (5-27), con una duración media de 5 días (3-7). El Paracetamol produjo el cierre del conducto arterioso en 7 pacientes (87.5%) y un paciente (12.5%) no respondió al tratamiento. Antes y después del tratamiento los

niveles de enzimas hepáticas fueron normales en todos los pacientes. No se reportó ninguna reacción adversa secundaria a la administración de Paracetamol.<sup>6, 19</sup>

Es importante mencionar que las prostaglandinas se sintetizan a partir de los fosfolípidos de las membranas celulares, principalmente a partir del ácido araquidónico. Los niveles elevados de Prostaglandinas producen vasodilatación y evitan el cierre del conducto arterioso, por lo que la terapéutica medica esta dirigida a disminuir la síntesis de prostaglandinas. Los antiinflamatorios no esteroideos tradicionales (Indometacina e Ibuprofeno), promueven una constricción del conducto arterioso por inhibición de la síntesis de Prostaglandinas, por medio de la inhibición de la enzima prostaglandin sintetasa.<sup>5, 20</sup> La prostaglandin sintetasa tiene dos componentes: la cicloxigenasa y la peroxidasa, que operan en distintos sitios activos de la misma proteína y con diferentes actividades catalíticas. La cicloxigenasa cataliza el inicio de la síntesis de prostanoides a partir del ácido araquidónico. En el sitio activo de la cicloxigenasa el ácido araquidónico se somete a oxigenación lo que lleva a la formación de Prostaglandina G2 (PGG2), la que a su vez es accionada por el componente peroxidasa formando Prostaglandina H2 (PGGH2), que a su vez es el precursor para la formación de PGE2, PGD2 y PGF2 alfa, con importantes acciones vasodilatadoras, de formación de edema y de disminución de la agregación plaquetaria. La Indometacina y el Ibuprofeno compiten con el sustrato de ácido araquidónico por el sitio activo de la cicloxigenasa. Por lo tanto la potencia de estas drogas es influenciada por los niveles endógenos de ácido araquidónico<sup>5-20</sup>.

El paracetamol también inhibe la actividad de la prostaglandin sintetasa, sin embargo parece actuar sobre el segmento peroxidasa de la enzima. La peroxidasa es activada a concentraciones de peróxido 10 veces más bajas en relación a la cicloxigenasa. Así mismo la inhibición de la peroxidasa mediada por el Paracetamol es facilitada por la reducción de las concentraciones locales de peróxido en situaciones como hipoxia. Teóricamente estas diferencias permitirían que la inhibición de la peroxidasa sea óptimamente efectiva, en condiciones en que la inhibición de la cicloxigenasa es menos activa o hipotéticamente la hacen ideal para el tratamiento en el entorno de la PCA.<sup>5, 6,21</sup>

El hecho de que estudios recientes sugieran la eficacia del Paracetamol en el cierre del conducto arterioso hemodinámicamente significativo, en edades posnatales amplias (hasta los 35 días) y que el cierre o constricción del conducto arterioso se produjera dentro de los tres primeros días de haber recibido el fármaco hacen que este tratamiento sea muy prometedor, sin embargo al ser estudios preliminares, estos deben ser validados por estudios prospectivos y randomizados. Si la eficacia del Paracetamol se corroborara, este ofrecería importantes ventajas terapéuticas en relación a las ya existentes, incluyendo la falta de efecto vasoconstrictor periférico, podría ser administrado en pacientes con contraindicaciones clínicas para los antiinflamatorios no esteroideos ( Indometacina e Ibuprofeno) como insuficiencia renal, enterocolitis necrosante, plaquetopenia, hemorragia intraventricular e hiperbilirrubinemia y finalmente podría ser también efectivo después de la falla al tratamiento con Ibuprofeno, cuando la única otra opción terapéutica es la cirugía.<sup>5,22</sup>



## **E. Ligadura quirúrgica**

El tratamiento quirúrgico del conducto arterioso persistente se reserva para aquellos pacientes en los que ha fracasado el tratamiento farmacológico o cuando éste está contraindicado. Se considerará fracaso del tratamiento farmacológico cuando persiste un conducto arterioso hemodinámicamente significativo tras la administración de dos ciclos de Indometacina o Ibuprofeno.<sup>23</sup>

Los efectos adversos del tratamiento quirúrgico, aunque poco frecuentes, son bien conocidos e incluyen: complicaciones reversibles como neumotórax, infección y hemorragia y complicaciones irreversibles como parálisis de cuerdas vocales y quilotórax. Después de 8-12 horas del el cierre quirúrgico del conducto arterioso, se pueden encontrar dificultades en la oxigenación, hipotensión sistólica y necesidad de inotrópicos que se relacionan con edema pulmonar post-cirugía. La recanalización del conducto tras la cirugía es muy infrecuente. Estudios recientes muestran asociación entre la ligadura quirúrgica temprana del conducto y riesgo aumentado de displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro severa y deterioro neurosensorial en prematuros con extremo bajo peso al nacimiento. En el recién nacidos de término es muy raro encontrar un conducto arterioso con repercusión hemodinámica que justifique el cierre quirúrgico del mismo en la etapa neonatal.<sup>23</sup>

### **III. JUSTIFICACIÓN**

La Persistencia del Conducto Arterioso (PCA) es una patología que afecta al 40% de la población de recién nacidos de edad gestacional menor de 37 semanas; y que puede provocar un incremento sustancial de la morbi-mortalidad en esta población, incluyendo desarrollo de enterocolitis necrosante, insuficiencia renal, hemorragia intraventricular, patologías que provocan un incremento de la estancia hospitalaria lo que a su vez ocasiona mayor riesgo de complicaciones e incluso llevan a la muerte del paciente. No existen hasta el momento en la literatura estudios que demuestren la eficacia del Paracetamol intravenoso para el cierre del DA en RNPT por lo que el propósito es realizar un estudio piloto con este fármaco para conocer la eficacia real del mismo de modo que se pueda considerar como una mejor alternativa para conseguir el cierre del DA, ya que de demostrarse su eficacia, no se requeriría que el recién nacido reciba un volumen considerable de vía oral, como cuando se utiliza Ibuprofeno en nuestro medio, en el que solo se cuenta con la presentación oral, evitando además los riesgos potenciales inherentes al empleo de otros fármacos como la Indometacina y el Ibuprofeno, lo que redundaría en una reducción de la estancia hospitalaria y de los costos asociados a la atención del recién nacido.

### **IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Este estudio se efectuará en el Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez, que es una institución de salud de tercer nivel dependiente de la

Secretaría de Salud del Distrito Federal, que cuenta con una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) con capacidad para la atención de 24 pacientes. El ingreso anual promedio en la UCIN es de 320 pacientes, de los cuales el 66.8% (214) son prematuros menores de 37 semanas de gestación. Estos pacientes tienen por su peso, edad gestacional y complicaciones relacionadas a la prematurez una alta probabilidad (40%) de desarrollar conducto Arterioso Persistente. Teniendo en cuenta las complicaciones asociadas al uso de Ibuprofeno o Indometacina y la carencia de personal y equipamiento en el hospital para realizar la ligadura quirúrgica del conducto arterioso, sería importante explorar nuevas posibilidades de tratamiento médico. Consideramos que el Acetaminofeno por vía intravenosa es una alternativa útil y eficaz para conseguir el cierre del conducto arterioso, desprovista además de las complicaciones asociadas a fármacos como la Indometacina y el Ibuprofeno, requiriendo este último para su administración que el Recién nacido acepte la vía oral en un volumen considerable. Finalmente la aplicación de esta terapia podría redundar en una disminución de la morbimortalidad neonatal y de la estancia hospitalaria. No existen en la actualidad estudios que demuestren la eficacia del Acetaminofeno por vía intravenosa para el cierre del conducto arterioso persistente en esta población, por lo que se realiza el siguiente planteamiento:

¿Cual es la eficacia del Acetaminofeno intravenoso, para el cierre del conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo, en recién nacidos pretérmino ingresados en la UCIN del Hospital Belisario Domínguez?

## **V. HIPOTESIS**

El Acetaminofeno administrado por vía intravenosa es eficaz para el cierre del conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo, en recién nacidos pretérmino.

## **VI. OBJETIVOS**

### **A. GENERAL**

Evaluar la eficacia del Acetaminofeno intravenoso para el cierre de conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo en Recién Nacidos pretérmino.

### **B. ESPECÍFICOS**

1. Seleccionar una población específica de pacientes prematuros, con Ecocardiograma que muestre PCA Hemodinámicamente significativa o Índice de YEH  $\geq 3$ .
2. Administrar tratamiento con Acetaminofeno en la población seleccionada con dosis de 15 mg/kg/do, por un tiempo de 3 a 7 días, según la evolución ecocardiográfica.
3. Evaluar la evolución clínica y ecocardiográfica de los pacientes a los que se administró Acetaminofeno.
4. Identificar remisión de signos clínicos de PCA.

5. Identificar el tiempo de Cierre del Conducto Arterioso en días.
6. Identificar Reacciones adversas secundarias a la administración del Acetaminofeno.

## **VII. METODOLOGIA**

### **a. PERIODO DE ESTUDIO:**

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal, de cohorte, en donde se incluyeron a todos los recién nacidos menores de 37 semanas de gestación, del 1 de enero al 1 de junio del 2013, ingresados en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez.

### **b. CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSIÓN**

#### **Criterios de Inclusión:**

1. Recién Nacido Pretérmino menor de 37 semanas de gestación.
2. Diagnostico ecocardiográfico de PCA hemodinámicamente significativa.
3. Signos clínicos de PCA hemodinámicamente significativo: Determinado por índice de YEH mayor o igual a 3.

**Criterios de No Inclusión:**

1. Recién Nacido de Término mayor de 37 semanas de gestación.
2. Recién Nacido con cardiopatías complejas.
3. Recién Nacido con malformaciones asociadas.
4. Recién Nacido con PCA hemodinámicamente no significativa.

**Criterios de Interrupción:**

1. Recién Nacido con Enterocolitis Necrosante IIB o mayor.
2. Recién Nacido con Hemorragia Intraventricular mayor al grado II.
3. Recién Nacido con Insuficiencia Renal Aguda.
4. Recién Nacido con Trombocitopenia menor a 20000.

**Criterios de Eliminación:**

1. Traslado a otra unidad.
2. Muerte.

### c. DEFINICIONES CONCEPTUALES Y OPERACIONALES

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN  (índice / indicador)	CALIFICACIÓN
Genero	De Control	Características fenotípicas y genotípicas de los individuos.	Cualitativa nominal	Masculino  Femenino
Edad Gestacional	De Control	Edad en semanas de gestación post-concepcional, valorado por la escala de Ballard.	Cuantitativa Continua	< 28 SDG 29-32 SDG 33-36.6 SDG
Peso	De Control	Valor del peso corporal al nacimiento expresado en gramos	Cuantitativa Ordinal	< 750 gramos 751-1000 gramos 1001-1500gramos 1501-2500 gramos >2500 gramos
Conducto Arterioso Persistente	Dependiente	El conducto arterioso es un vaso que comunica la aorta con la arteria pulmonar favoreciendo un shunt sistémico – pulmonar que predomina en los RN prematuros se manifiesta por soplo, taquicardia, pulsos amplios, precordio hiperdinámico. Si es hemodinámicamente significativo puede producir edema pulmonar, insuficiencia cardíaca, hemorragia intraventricular, insuficiencia renal, enterocolitis necrosante y muerte	Cualitativa Ordinal	SIGNIFICATIVO  NO SIGNIFICATIVO
Índice de YEH	Dependiente	Sistema de puntuación que se utiliza en forma confiable para la orientación diagnóstica de PCA. Los criterios incluyen: Frecuencia cardíaca, hiperactividad precordial, pulsos periféricos, soplo, índice cardiorácico. Cada uno de los criterios tiene una puntuación de 0 a 2.  Un Índice de YEH > a 3 es altamente sugestivo de una PCA hemodinámicamente significativa	Cuantitativa Ordinal	< 3 puntos  > 3 puntos
Acetaminofeno Intravenoso	Independiente	Fármaco que se utiliza para el cierre de la PCA. Su mecanismo de acción consiste en inhibir la síntesis de Prostaglandinas al inhibir el segmento peroxidasa de la enzima Prostaglandin sintasa, por lo que teóricamente es más efectivo que el Ibuprofeno y la Indometacina y desprovisto de los efectos adversos atribuibles a estos fármacos.	Cualitativa Nominal	SI
Soplo	Dependiente	Ruido cardíaco anormal que se identifica al auscultar el área cardíaca. Se produce en caso de PCA por el shunt de sangre del lado sistémico al lado pulmonar. Puede ser de grado I a grado VI dependiendo de la intensidad del mismo y sistólico o continuo dependiendo de si solo se identifica en la fase sistólica del ciclo cardíaco o en todo el ciclo cardíaco.	Cualitativa ordinal	Sistólico  Continuo

Taquicardia	Dependiente	Incremento de la frecuencia cardiaca por arriba de los parámetros normales. Se considera taquicardia en el recién nacido si la Frecuencia cardiaca es > 180/min	Cualitativa nominal	SI NO
Pulsos Periféricos Amplios	dependiente	Es la onda pulsátil de la sangre, originada en la contracción del ventrículo izquierdo del corazón y que resulta en la expansión y contracción regular del calibre de las arterias. En caso de PCA los pulsos son amplios o saltones	Cualitativa nominal	SI NO
Precordio Hiperdinámico	Dependiente	Incremento en la intensidad del latido cardiaco, que es perceptible en la región anterior del tórax sobre el área cardíaca.	Cualitativa nominal	SI NO
Diferencial de Pulso	Dependiente	La diferencia numérica entre los valores de la Presión Sistólica y de la Presión Diastólica constituye la presión de pulso o diferencia de pulso. Una diferencial de pulso mayor a 20 es sugestiva de PCA sintomática	Cuantitativa Ordinal	< 20 mmHg >20mmHg
Índice Cardiaco	Dependiente	El índice cardiorácico (ICT) se calcula midiendo (en la proyección P-A de la Rx de tórax) el diámetro cardíaco entre el diámetro torácico. Un ICT > 0.6 es sugestivo de PCA sintomática.	Cuantitativa ordinal.	< 0.6 >0.6
Tipos de Ventilación	Dependiente	Modalidad ventilatoria a la que estuvo sometido el recién nacido	Cualitativa nominal	Oxígeno indirecto.  Cámara cefálica  CPAP ( Presión positiva continua de vía aérea)  Ventilación sincronizada ( A/C, SIMV, PSV)  Ventilación Mandatoria Intermitente  Ventilación de Alta Frecuencia
Acidosis Respiratoria	Dependiente	Es una afección que ocurre cuando los pulmones no pueden eliminar el exceso de Dióxido de carbono que el cuerpo produce. La acidosis respiratoria persistente es un signo de PCA sintomática.	Cualitativa nominal	SI No
Acidosis Metabólica	Dependiente	Es una afección del estado ácido - base, caracterizada por descenso de la concentración de Bicarbonato e incremento de la acidez, que se manifiesta en la gasometría por descenso del pH, del bicarbonato y del exceso de bases.	Cualitativa nominal	SI NO



Ecocardiograma	De Control	La ecocardiografía, también conocida como ultrasonido cardíaco, es una técnica que usa técnicas estándar de ultrasonido para producir imágenes o cortes en dos dimensiones del corazón. Es el estudio ideal para realizar el diagnóstico de PCA	Cualitativa ordinal	PCA SIGNIFICATIVA PCA NO SIGNIFICATIVA
Diámetro del Conducto	Dependiente	Medida interna del conducto arterioso por medio de ecocardiograma.	Cuantitativa Ordinal	<1.5 mm : Pequeño 1,6-2mm: Moderado >2mm: Grande
Relación AI/Ao	Dependiente	Relación del diámetro de la Aurícula izquierda con el diámetro de la raíz aortica. Cuando esta relación es superior a 1.2 es sugestivo de PCA hemodinámicamente significativo.	Cuantitativa Ordinal	< 1.2 no significativo >1.2 significativo
Reacciones adversas secundarias a Acetaminofeno	Dependiente	Daño en diversos órganos secundario a la administración de Acetaminofeno. No hay descritas reacciones adversas secundarias a Acetaminofeno indicado a dosis terapéuticas.	Cualitativa nominal	Ninguna Insuficiencia renal Enterocolitis Hemorragia IV Hepatotoxicidad
SDR por Déficit de Surfactante	Dependiente	Dificultad respiratoria del recién nacido, secundaria a la deficiencia en la síntesis de surfactante. Es propio de los recién nacidos pretérmino. Se diagnostica por datos de dificultad respiratoria y por Rx De tórax	Cualitativa nominal	SI NO
Neumonía Intrauterina	Dependiente	Enfermedad inflamatoria pulmonar, cuya sintomatología se presenta en los primeros días de vida. La infección es producida por los gérmenes maternos que colonizan el canal de parto y posteriormente pasan al recién nacido.	Cualitativa nominal	SI NO
Sepsis Neonatal	Dependiente	Datos de respuesta inflamatoria sistémica asociados a hemocultivo positivo, detectados en el recién nacido.	Cualitativa nominal	SI NO
Tiempo en alcanzar la vía oral completa	De Control	Tiempo en días en que el recién nacido alcanza el aporte por vía oral >100ml/kg/día.	Cuantitativa continua	<15 días 15-25 días 25-35 días >35 días

Edad gestacional corregida al egreso	De Control	Edad posnatal en semanas sumada a la edad concepcional valorada al momento del egreso.	Cuantitativa Continua	<35 SDG 35.1-37 SDGC 37.1-40SDGC > 40 SDGC
Tiempo de estancia hospitalaria	De Control	Días de hospitalización que requirió el recién nacido para recibir tratamiento médico.	Cuantitativa continua	< 24 días 25-40 días 41-60 días >60 días

#### **d. DISEÑO DEL ESTUDIO**

En los Recién nacidos pretérmino con diagnóstico de PCA hemodinámicamente significativa, se solicitó consentimiento informado del familiar (ver anexos) y se efectuaron exámenes de laboratorio basales (antes de iniciar tratamiento con Paracetamol): Biometría hemática, electrolitos séricos, pruebas de función renal, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación, velocidad de sedimentación globular (VSG), Proteína C reactiva (PCR) y Hemocultivo a las 24 horas de vida, además de ecocardiografía basal y Ultrasonido Transfontanelar (que se realizaron a las 72 hrs de vida). En los pacientes seleccionados se indicó restricción hídrica intravenosa a 80 ml/kg/día en los RNPT con peso menor a 1000 gramos en los primeros dos días y a 60 ml/kg/día en los RNPT mayores a 1000 gramos. Entre los 2 y 7 días los líquidos intravenosos fueron restringidos entre 80 y 120 ml/kg/día, en ambos grupos y después de los 7 días se restringieron entre 130 y 150 ml/kg/día. Los pacientes recibieron

Furosemide intravenosa a 1mg/kg/do cada 12 horas, si no recibían vía oral, a partir del día en que se efectuó diagnóstico ecocardiográfico de PCA. Cuando el aporte de vía fue mayor a 100ml/kg/día se indicó manejo con Hidroclorotiazida a 1mg/kg/do cada 12 horas y Espironolactona a 1mg/kg/do cada 24 horas.

Una vez efectuado diagnóstico ecocardiográfico de PCA hemodinámicamente significativa, se administró tratamiento con Acetaminofeno (Paracetamol® Bristol-Myers Squibb, fco ampula de 100ml con 1 g de Paracetamol) a dosis de 15 mg/kg/do cada 6 horas por 3 a 7 días. Estos pacientes continuaron recibiendo el tratamiento correspondiente a las patologías acompañantes, incluida administración de surfactante, antibióticos, glucosa, soluciones parenterales, nutrición parenteral y las diferentes modalidades de oxigenoterapia incluyendo O<sub>2</sub> indirecto, CPAP nasal o ventilación mecánica.

El registro de los datos se efectuó en la Hoja de Recolección de datos (ver anexos).

Se registraron Datos generales que incluyeron: sexo, peso y edad gestacional al nacimiento.

Diagnósticos de Ingreso: En los que incluye síndrome de dificultad respiratoria, neumonía y Sepsis temprana u otros.

Datos Asociados: En donde se registraron datos del índice de YEH, administración de oxígeno con ventilación mecánica, CPAP, cámara cefálica u oxígeno indirecto. Registro de resultados basales de exámenes de laboratorio y Ultrasonido Transfontanelar.

Datos Particulares: Se registró edad de inicio del Acetaminofeno, tiempo de administración del Acetaminofeno y dosis total.

Evolución:

El seguimiento de estos pacientes se efectuó al concluir 3 o 7 días de tratamiento con recolección de muestras sanguíneas para Biometría hemática, electrolitos séricos, Pruebas de función renal, pruebas de función hepática, VSG, PCR y Ultrasonido Transfontanelar. Cuando el cierre de la PCA se produjo al tercer día no se tomaron muestras sanguíneas ni ultrasonido transfontanelar al séptimo día de tratamiento

Se registro el tiempo para alcanzar vía oral mayor a 100 ml/kg/día, la velocidad de crecimiento medio, mortalidad, días de estancia hospitalaria y reacciones adversas a la administración del medicamento.

#### **e. ANALISIS ESTADÍSTICO**

El análisis estadístico se llevo a cabo utilizando análisis de frecuencias para las condiciones generales y determinación de media y desviación Standard. Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 20.0.

#### **f. INSTRUMENTOS PARA RECOLECCION DE DATOS**

Hoja de recolección de datos especialmente diseñada para el estudio.

Expediente clínico, solo cuando se requirieron datos complementarios.

## **g. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Este es un estudio piloto descriptivo con Acetaminofeno intravenoso, de modo que al ser un estudio preliminar requiere ser validado por estudios randomizados y a doble ciego que comparen la eficacia del Paracetamol contra drogas standard como el Ibuprofeno o la Indometacina, que actualmente se emplean para el cierre del DA en Recién Nacidos Pretérmino

## **VIII. RESULTADOS**

En el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 1 de junio de del 2013, ingresaron a la UCIN del Hospital de Especialidades Dr. Belisario Domínguez, un total de 130 Recién Nacidos, de estos 67 (52%) fueron Recién Nacidos Pretérmino con edad gestacional menor a 37 semanas. En los Recién Nacidos Pretérmino se diagnóstico PCA por ecocardiografía a las 72 horas de vida en 12 (18 %) pacientes. (Grafico1). Fueron incluidos 9 pacientes y se excluyeron 3, 2 por cardiopatía congénita compleja y 1 por PCA sin significancia hemodinámica. En el grupo de estudio 6 (67%) pacientes fueron de sexo masculino y 3 (33%) de sexo femenino (Grafico 2). El intervalo de edad gestacional fue de 30 a 36 semanas, con edad gestacional promedio de 33.2 semanas (Grafico 3). El peso promedio fue de 1509 gramos, con intervalos entre 1000 y 2294 gramos (Gráfico 4). Los diagnósticos asociados a PCA, más frecuentes fueron Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR) por déficit de surfactante en 4 (44%) pacientes, Neumonía en 8 pacientes (89%), Enterocolitis Necrosante en 2 (22%)

pacientes y Sepsis Neonatal temprana en 9 (100%) pacientes, SDR + Neumonía en 2 (22%) pacientes, SDR + Sepsis en 4 pacientes (44%), Neumonía + Sepsis en 8 (89%) pacientes y Sepsis + Enterocolitis Necrosante 2 (22%) pacientes (Gráfico 5).

En 6 (67%) pacientes se identificó soplo sistólico y en 2 (22.2%) soplo continuo, en 1 paciente (11%) no se identificó soplo. La edad media de identificación del soplo cardíaco fue de  $7 \pm 1.2$  días. Presentaron taquicardia 5 (57%) pacientes y pulsos amplios 3 (33%) pacientes. La edad media de identificación de taquicardia y pulsos amplios fue de  $7 \pm 1.4$  días. La hiperactividad precordial y diferencial de pulso amplio se identificó en 6 (67%) pacientes. La edad promedio de identificación de diferencial de pulso amplio fue de  $2 \pm 1.5$  días y de hiperactividad precordial  $6 \pm 1.2$  días. El Índice cardiotorácico (IC) fue mayor a 0.6 en 2 (22%) pacientes (Gráfico 6a y 6b). 5(55%) pacientes tuvieron Índice de YEH mayor a 3. Respecto a la necesidad de ventilación 8 (89%) pacientes requirieron ventilación mecánica, 4 (44%) pacientes requirieron ventilación mecánica más CPAP y 9 (100%) oxígeno por cámara cefálica. El tiempo medio de requerimiento de O<sub>2</sub> suplementario en estos pacientes fue de 18 días (Gráfico 7).

La edad promedio de realización del ecocardiograma fue de 6 días. Respecto al reporte de ecocardiografía, el diámetro interno promedio del DA fue de  $2.81 \pm 1.05$  mm, la longitud promedio de  $3.38 \pm 1.45$  y el gradiente transductal de  $31.1 \pm 9.54$  mmHg. La relación A<sub>1</sub>/A<sub>0</sub> promedio fue de  $1:1.5 \pm 0.32$  (Tabla 1).

La edad media de inicio de tratamiento con Acetaminofeno intravenoso fue 6 días. Se logró cierre de DA hemodinámicamente significativo, corroborado por ecocardiografía en 8 (89%) pacientes. El tiempo promedio de cierre fue de  $3.4 \pm 1.7$  días. No se logró cierre de PCA en 1 (11%) paciente, que había recibido manejo previo con Ibuprofeno y que finalmente requirió tratamiento quirúrgico (Tabla 2).

Los niveles de enzimas hepáticas, las pruebas de función renal y el ultrasonido transfontanelar pre y pos tratamiento fueron normales en todos los pacientes. En un paciente se identificó plaquetopenia secundaria a sepsis por Klebsiella que mejoró con tratamiento antibiótico específico.

El tiempo promedio en alcanzar la vía oral significativa, es decir mayor a 100ml/kg/día fue de 11 días y la velocidad de crecimiento medio fue de 13.6 con una estancia hospitalaria promedio de 56 días. (Gráfico 8).

## **IX. DISCUSION**

La mayoría de los pacientes ingresados en la UCIN del Hospital Belisario Domínguez son prematuros (52%), por lo tanto susceptibles también a padecer patologías como el DA persistente. En este estudio se identificó PCA en el 18% de los pacientes prematuros, lo que concuerda con los reportes de la literatura que identifican a esta patología en el 7-25% de los Recién Nacidos de pretérmino.<sup>1, 2</sup> Es importante también comentar que en 9 (75%) de estos pacientes se identificó por ecocardiografía PCA

hemodinámicamente significativa, que corresponde al número de pacientes que ingresaron al estudio. En los RNPT con peso menor o igual a 1500 gramos fue 4 (44.4%) pacientes.

La media de edad gestacional de 33 semanas y el peso promedio de 1500 gramos, señalan que la patología fue identificada con más frecuencia en el grupo de pacientes de 1000 a 1500 gramos, lo que seguramente es debido a que el porcentaje mayor de prematuros que ingresan a la UCIN tienen más de 1000 gramos. En la mayoría de estos pacientes se identificó neumonía (89%) y sepsis temprana (100%), sin embargo estos diagnósticos estaban asociados sobre todo a factores de riesgo infecciosos de la madre y no necesariamente a datos de respuesta inflamatoria. Uno solo de estos pacientes presentó hemocultivo positivo para *Klebsiella*. Solo en 44% de los pacientes se identificó SDR por déficit de surfactante, lo que se debe a que la mayoría de los pacientes no fueron prematuros extremos. El hecho de que el 89% de los pacientes haya requerido ventilación mecánica puede estar asociado con la magnitud del shunt transductal, como manifestación inicial del conducto arterioso significativo<sup>9</sup>, lo que es evidente también porque el 100% de estos pacientes requirió apoyo de O<sub>2</sub> suplementario.

Los signos clínicos típicos de PCA hemodinámicamente significativa solo se presentaron en el 55 % de los pacientes, lo que se identificó por un Índice de YEH mayor a 3<sup>7</sup>. El signo clínico de PCA que se identificó con más frecuencia fue el soplo sistólico, que se presentó en el 67% de los pacientes, con una edad promedio de identificación de  $7 \pm 1.2$  días, lo que hace evidente que la presentación de este dato



clínico fue más tardío en relación al diagnóstico ecocardiográfico. En general también los otros datos clínicos como taquicardia ( $7 \pm 1.4$  días), pulsos amplios ( $7 \pm 1.4$  días) y precordio hiperdinámico ( $6 \pm 1.2$  días) se presentaron en forma más tardía en relación al diagnóstico ecocardiográfico, pese a que este no fue realizado en todos los casos con la prontitud requerida. Es importante también comentar que el dato clínico de PCA identificado más precozmente fue la diferencial de pulso amplia (mayor a 20 en promedio), que se identificó a los  $3 \pm 1.2$  días. Estos hallazgos reafirman la importancia de realizar el diagnóstico ecocardiográfico temprano de PCA en todos los RNPT ya que los signos clínicos típicos de PCA no siempre son evidentes inicialmente, y se presentan tardíamente, tal como reporta la literatura que indica que los criterios ecocardiográficos de un shunt izquierda-derecha significativo habitualmente preceden a los síntomas clínicos por un intervalo de 2-3 días<sup>1,2</sup>, de modo que si se toman en cuenta solo estos signos clínicos, el diagnóstico podría retrasarse y el RNPT estaría expuesto a una mayor frecuencia de complicaciones propias de la PCA.

Los datos ecocardiográficos de PCA identificados, es decir diámetro interno promedio de  $2.81 \pm 1.05$  mm, Relación AI/Ao promedio de  $1:1.5 \pm 0.32$  y gradiente transductal promedio de  $31.1 \pm 9.5$  mmHg, sugieren que estos pacientes presentaron PCA hemodinámicamente significativa por ecocardiografía, que no siempre tuvo una adecuada correlación clínica inicial<sup>1</sup>. Por esta razón en este grupo de pacientes se inicio tratamiento con Acetaminofeno inmediatamente después del diagnóstico ecocardiográfico, en promedio a los 6 días de vida. La literatura recomienda que en general se solicite ecocardiografía a los RNPT entre las 48 y 72 horas de vida, cuando

teóricamente se ha producido el cierre funcional del DA<sup>1-5</sup>. El diagnóstico ecocardiográfico y por ende el inicio de tratamiento en este grupo de pacientes se retrasó por circunstancias como el desperfecto del equipo de ecocardiografía o la falta del cardiólogo del hospital, ya que en todos los pacientes fue solicitado al tercer día de vida.

La elevada frecuencia de cierre de PCA hemodinámicamente significativa, en el 89% de los pacientes, obtenida en este estudio, además de la ausencia absoluta de reacciones adversas después de la utilización de Acetaminofeno intravenoso, sugieren que este puede ser una excelente alternativa a considerar en esta patología, ya que su eficacia en el cierre de PCA significativa es ligeramente superior a la reportada en la literatura para el Ibuprofeno y la Indometacina que en promedio tienen una eficacia de un 70-80%<sup>5-21</sup>. Una ventaja adicional es que el Acetaminofeno intravenoso pudo administrarse en pacientes que no tenían posibilidad de iniciar la vía oral, como aquellos diagnosticados con Enterocolitis Necrosante o que no tenían un volumen significativo de la misma, lo que en definitiva en nuestro medio no puede indicarse con el Ibuprofeno ya que solo se cuenta con la presentación por vía oral. Igualmente se pudo administrar Acetaminofeno incluso en pacientes con plaquetopenia menor a 60000/mm<sup>3</sup>, sin que se haya presentado hemorragia, lo que no estaría recomendado en caso de contar únicamente con Indometacina<sup>6-17</sup>. Sin embargo este es un estudio preliminar, cuyas observaciones deben ser corroboradas por estudios, prospectivos, aleatorizados, cegados y que comparen la eficacia del Acetaminofeno con fármacos actualmente

utilizados en el tratamiento de PCA hemodinámicamente significativa, como la Indometacina y el Ibuprofeno,<sup>5, 6,21</sup> para obtener conclusiones más definitivas.

El tiempo promedio de cierre de PCA significativa después de la administración de Acetaminofeno de  $3.4 \pm 1.7$  días sugiere también que este fármaco es eficaz en el cierre del DA, ya que la mayoría de los pacientes requirió únicamente tres días de tratamiento con Acetaminofeno y que es comparable también con los días de tratamiento con Indometacina e Ibuprofeno que se requieren para el cierre de la PCA<sup>5-6</sup>.

Otras observaciones adicionales son que la velocidad de crecimiento medio en el grupo de estudio fue de 13.6, el tiempo requerido para tener vía oral mayor a 100ml/kg/día fue de 11 días, el tiempo medio de requerimiento de oxígeno suplementario en sus distintas modalidades fue de 18 días, la estancia hospitalaria promedio fue de 56 días y no se registró ningún caso de muerte entre estos pacientes. Sin embargo estos son únicamente datos descriptivos que tendrían mayor utilidad al efectuar estudios comparativos.

## **X. CONCLUSIONES**

1. Los signos clínicos de PCA hemodinámicamente significativa se presentaron solo en 55% de los pacientes y fueron identificados en promedio 1.5 días más tarde en relación a los criterios ecocardiográficos de PCA significativa, por lo que sería recomendable solicitar estudio ecocardiográfico en todos los Recién Nacidos Pretérmino, independientemente de su patología, para identificar en

forma temprana el DA y prevenir las complicaciones asociadas a esta patología, con la administración del tratamiento correspondiente.

2. Los criterios ecocardiográficos de PCA hemodinámicamente significativa, no siempre se correlacionan con los datos clínicos típicos de PCA.
3. Este estudio sugiere que el Acetaminofeno intravenoso puede ser una alternativa eficaz en el cierre de PCA hemodinámicamente significativa y desprovista de efectos adversos atribuidos a otros fármacos bloqueadores de la Prostaglandinsintetasa, sin embargo al ser un estudio preliminar y con un número reducido de pacientes se requieren estudios prospectivos, randomizados y de comparación del Acetaminofeno con los fármacos standard para el tratamiento de esta patología, de modo que se puedan validar estas observaciones iniciales.
4. Una alternativa sería efectuar un estudio comparativo de la eficacia del Acetaminofeno para el cierre de PCA significativa con Ibuprofeno o Indometacina.

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alva EC. Lo esencial de la cardiología. 1ra ed. México: McGraw-Hill Interamericana. 2006.
2. Subirana TM. Cardiopatías congénitas: presente y futuro. Hospital de la Santa Creu I Sant Pau. Barcelona. España 2005; 58 (12):1381-4.
3. Tanner K, Nilofer S. Cardiovascular Malformations Among Preterm Infants. *Pediatrics* 2005; 116: e833-e838.
4. Medrano LC, Guía TJM, Rueda NF. Actualización en cardiología y cardiopatías congénitas. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid. España 2009; 62: 39-52.
5. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M and Fink D. Ductal closure with Paracetamol: A Surprising New Approach to Patent Ductus Arteriosus. *Pediatrics* 2011; 128: e1618-1621.
6. Yekta M, Yurttutan S, Uras N, Itug N, Ozdemir R, Ekmen S, Erdeve O and Dilmen U. An alternative drug (Paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* Published Online First: 18 May 2012 doi:10.1136/archdischild-2012-302044.
7. Bökenkamp-Gramann. The ductus arteriosus: a fetal vessel coming of age. Various files of this Leiden University dissertation. 2012-09-20.

8. Díez G y Bazán M. Constricción transitoria del ducto arterioso asociado al consumo de paracetamol a las 32 semanas. *Rev. Per Ginecol Obstet.* 2009; 55: 285-287.
9. Evans N, Malcolm G, Osborn D and Kluckow M. Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *NeoReviews* 2004; 5: e86-e97.
10. Van Lingen RA, Deinum JT, Quak JME, Kuizenga AJ, Van Dam JG, Anand KJS, Tibboel JD, Okken A. Pharmacokinetics and metabolism of rectally administered paracetamol in preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 80: F59–F63.
11. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I and Sekar. K Failure of Ductus Arteriosus Closure Is Associated With Increased Mortality in Preterm Infants. *Pediatrics* 2009; 123: e138.
12. Palmer GM, M. Atkins B J, Anderson, K R. Smith, T J, Culnane C, McNally M, Perkins EJ, Chalkiadis GA and Hunt RW. Acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. *British Journal of Anaesthesia* 101 (4): 523–30 (2008).
13. Petra M, Lemmers A, Mona C. Toet and Frank Van Bel. Impact of Patent Ductus Arteriosus and Subsequent Therapy with Indomethacin on Cerebral Oxygenation in Preterm Infants. *Pediatrics* 2008; 121: 142.
14. Tapia-Rombo CA, Calvo-Rangel KM, Saucedo-Zavala VJ, Mora-Fol JR y Santiago-RomoJE. Evolución final de recién nacidos prematuros operados y no operados por persistencia del conducto arterioso. *Gac Méd Méx* Vol. 144 No. 2, 2008.

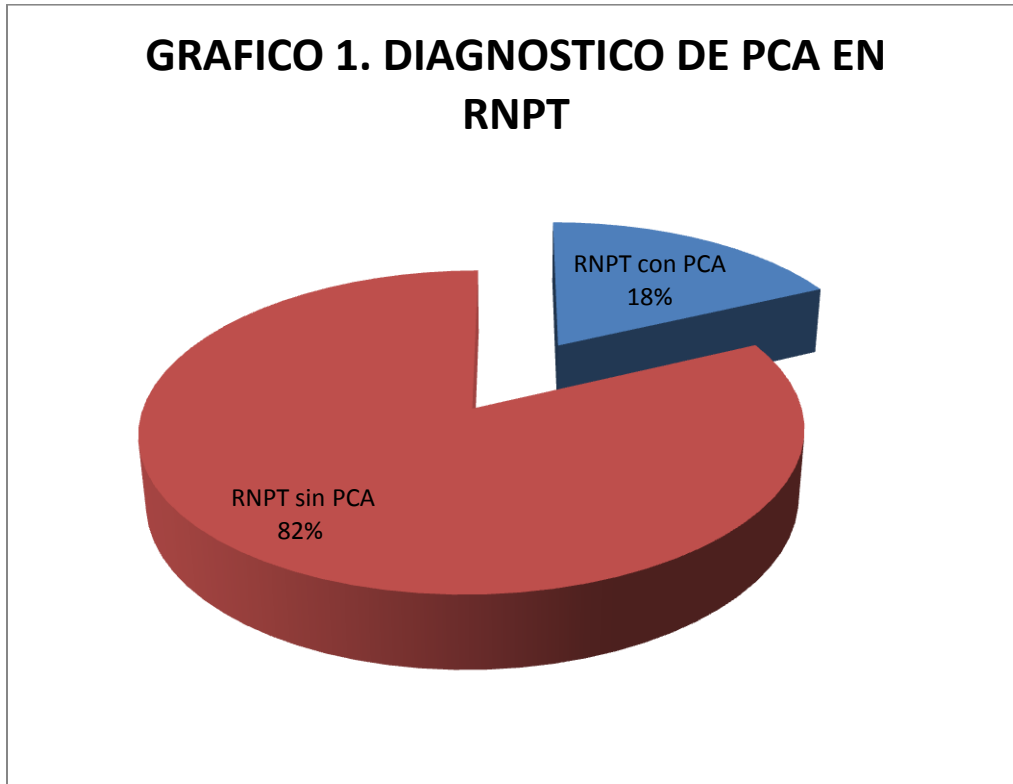
15. Quinn D, Cooper B and Clyman R. Factors Associated With Permanent Closure of the Ductus Arteriosus: A Role for Prolonged Indomethacin Therapy. *Pediatrics* 2002; 110; e10.
16. Anderson BJ, Fanzaca and Karel Allergaet. Intravenous neonatal paracetamol dosing: the magic of 10 days. *Pediatric Anesthesia* 2009, 19: 289–295
17. Isbister GK, Bucens IK, WhyteIM. Paracetamol overdose in a preterm neonate. *Arch Dis child* .November 24, 2012.
18. Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Moez Ben A, Guellouze N and Kacem S. Randomized Pilot Study Comparing Oral Ibuprofen With Intravenous Ibuprofen in Very Low Birth Weight Infants With Patent Ductus Arteriosus. *Pediatrics* 2008; 122; e1256.
19. Zecca E, Romagnoli C, De Carolis M, CostaS, Marra R, De Luca D. Does Ibuprofen increase neonatal hyperbilirubinemia? *Pediatrics*.2009; 124: 480-484.
20. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):CD000503.
21. Clyman RI. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. In Avery's diseases of the new born. Eds: Taeush HW, Ballard RA. 7th edn WB Saunders pp 699-710.
22. De Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, Piersigilli F, Zecca E, Pappacci P et al. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000; 159:364-368.

23. Burke RP, Jacobs JP, Cheng W, Trento A, Fontana GP. Video-assisted thoracoscopic surgery for patent ductus arteriosus in low birth weight neonates and infants. *Pediatrics* 1999; 104: 227-230.



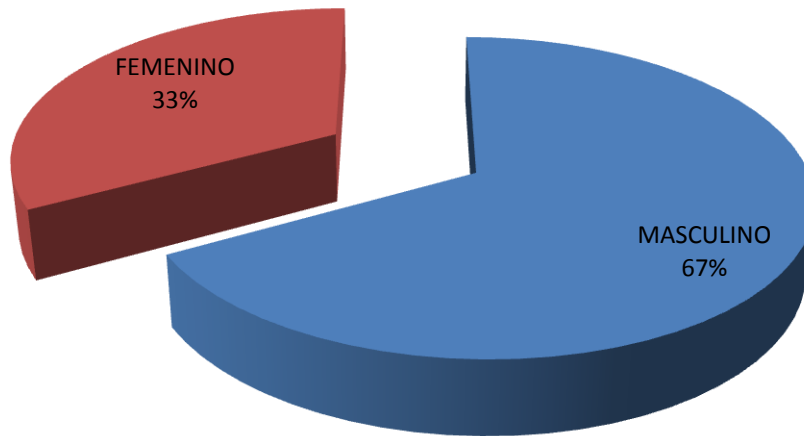
## XII. ANEXOS

### a. GRAFICOS Y TABLAS



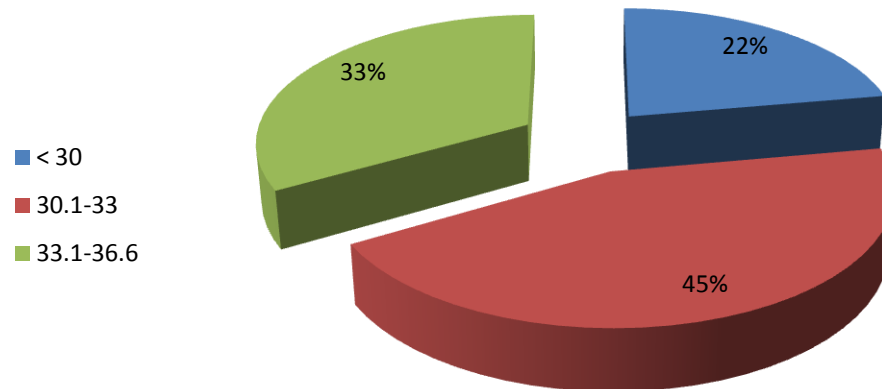
	NUMERO	%
RN TOTAL	130	100
PREMATUROS (RNPT)	67	52
PREMATUROS SIN PCA	55	82
RNPT con PCA	12	18
RNPT con PCA SIGNIFICATIVA	9	75

## GRAFICO 2. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR SEXO



SEXO	NUMERO	%
MASCULINO	6	67
FEMENINO	3	33
TOTAL	9	100

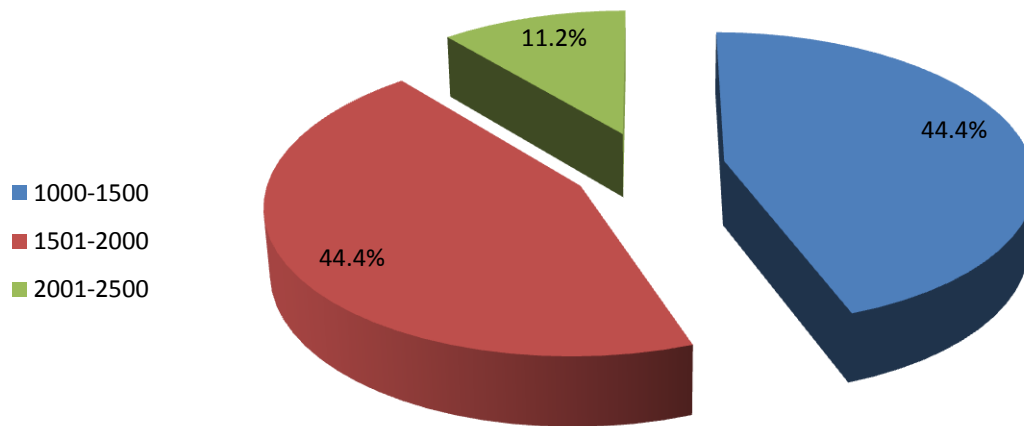
**GRAFICO 3. DISTRIBUCION POR EDAD GESTACIONAL**



<b>EDAD GESTACIONAL</b>	<b>NUMERO</b>	<b>%</b>
≤ 30	2	22%
30.1-33	4	44%
33.1-36.6	3	33%

<b>EDAD GESTACIONAL MEDIA</b>	<b>33.2 SEMANAS DE GESTACION</b>
-------------------------------	----------------------------------

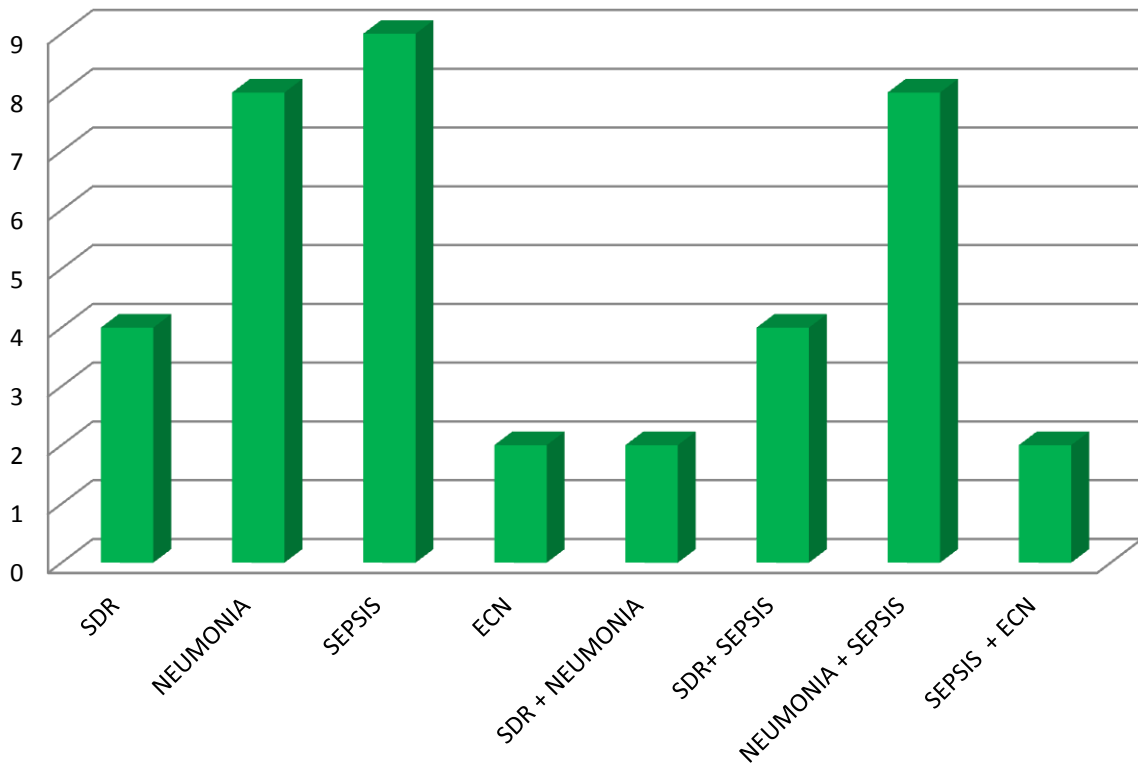
**GRAFICO 4. DISTRIBUCION POR PESO**



<b>PESO</b>	<b>NUMERO</b>	<b>%</b>
1000-1500 gr	4	44.4%
1501-2000 gr	4	44.4%
2001-2500 gr	1	11.2%
<b>TOTAL</b>	<b>9</b>	<b>100%</b>

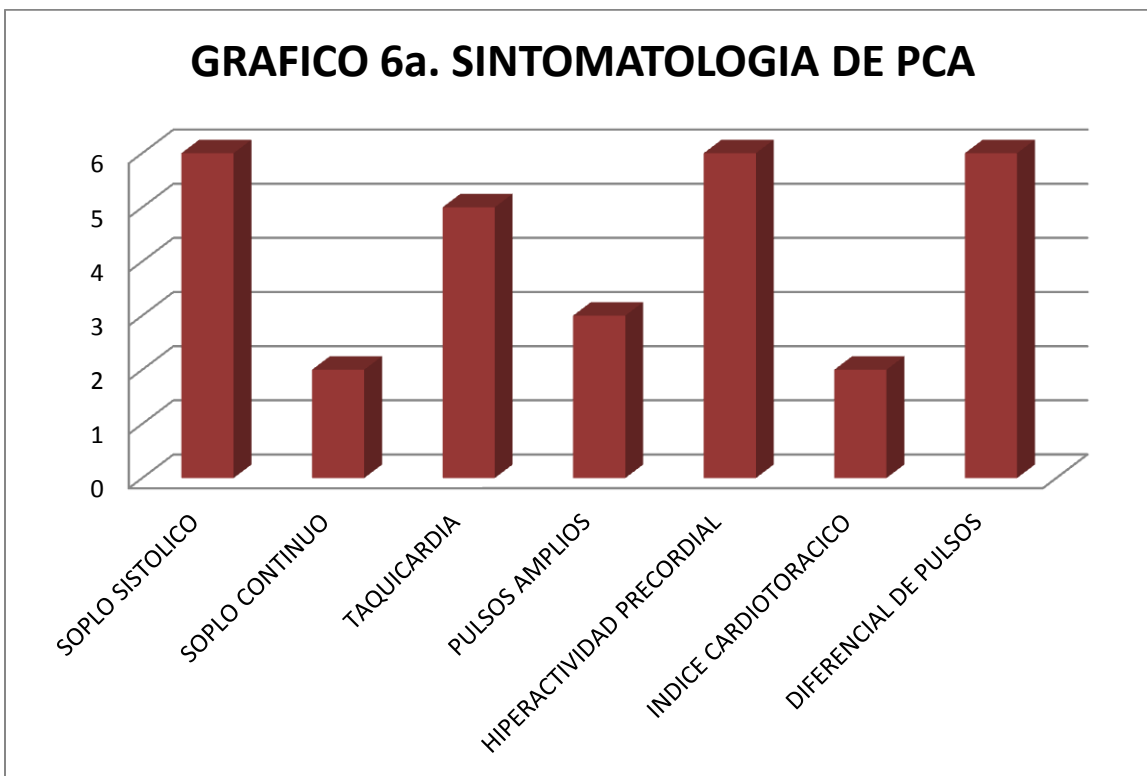
<b>PESO PROMEDIO</b>	<b>1509 GRAMOS</b>
----------------------	--------------------

**GRAFICO 5. DIAGNOSTICOS ASOCIADOS**



<b>PATOLOGIA</b>	<b>NUMERO DE PACIENTES</b>	<b>%</b>
SDR	4	44%
NEUMONIA	8	89%
SEPSIS TEMPRANA	9	100%
ECN	2	22%
SDR + NEUMONIA	2	22%
SDR + SEPSIS	4	44%
NEUMONIA + SEPSIS	8	89%
SEPSIS + NEUMONIA	2	22%

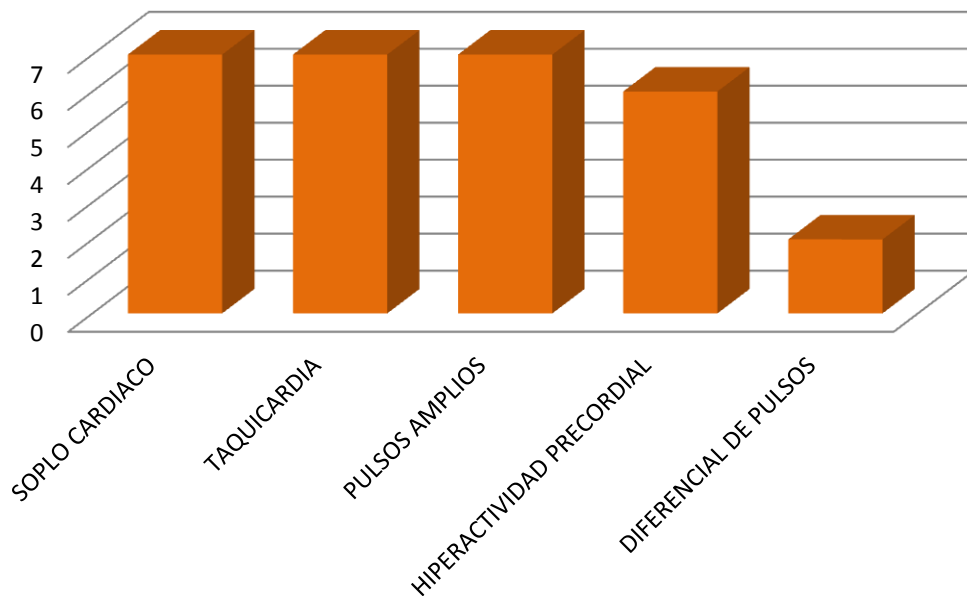
**GRAFICO 6a. SINTOMATOLOGIA DE PCA**



<b>SIGNOS Y SINTOMAS</b>	<b>NUMERO DE PACIENTES</b>	<b>%</b>
SOPLO SISTOLICO	6	67
SOPLO CONTINUO	2	22
TAQUICARDIA	5	57
PULSOS AMPLIOS	3	33
HIPERACTIVIDAD PRECORDIAL	6	67
INDICE CARDIOTORACICO >0.6	2	22
DIFERENCIAL DE PULSO AMPLIA	6	67

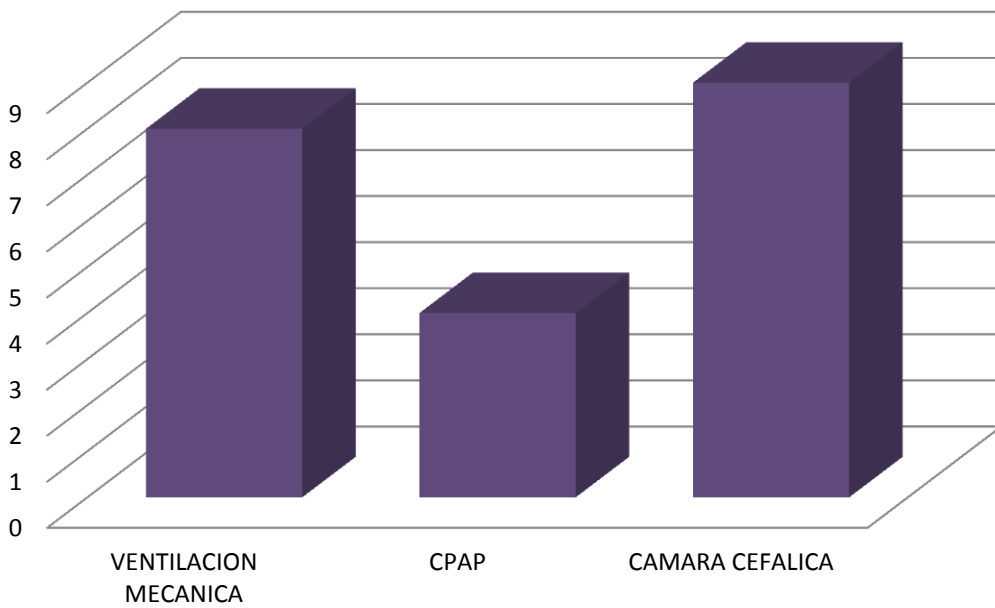
<b>INDICE DE YEH &gt; 3</b>	5	55%
-----------------------------	---	-----

### GRAFICO 6b. EDAD PROMEDIO DE APARICION EN DIAS DE SINTOMATOLOGIA



SIGNOS Y SINTOMAS	EDAD MEDIA (DIAS)	DS
SOPLO CARDIACO	7	± 1.2
TAQUICARDIA	7	± 1.4
PULSOS AMPLIOS	7	± 1.4
HIPERACTIVIDAD PRECORDIAL	6	± 1.2
DIFERENCIAL DE PULSO AMPLIA	2	± 1.5

**GRAFICO 7. NECESIDAD DE OXIGENO**



<b>TIPO DE OXIGENOTERAPIA</b>	<b>NUMERO</b>	<b>%</b>
VENTILACION MECANICA	8	89
CPAP	4	44
CAMARA CEFALICA	9	100

<b>TIEMPO MEDIO DE REQUERIMIENTO DE O2</b>	<b>18 DIAS</b>
--	----------------



**TABLA 1. DATOS ECOCARDIOGRAFICOS DE PCA**

<b>DATOS DE ECOCARDIOGRAFÍA</b>	<b>MEDICION</b>	<b>DS</b>
<b>DIAMETRO INTERNO</b>	<b>2.81 mm</b>	<b>± 1.05</b>
<b>LONGITUD</b>	<b>3.38 mm</b>	<b>± 1.45</b>
<b>RELACION AI/Ao</b>	<b>1:1.5</b>	<b>± 0.32</b>
<b>GRADIENTE DE PRESION TRANSDUCTAL</b>	<b>31.2 mmHg</b>	<b>± 9.5</b>

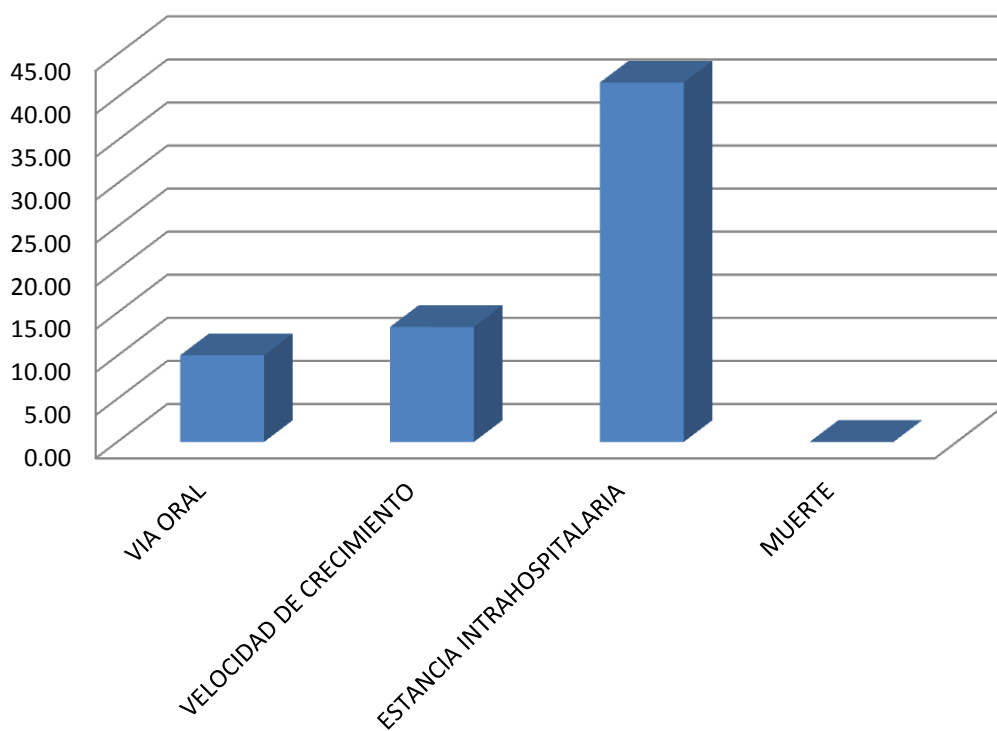
<b>EDAD MEDIA DE REALIZACION DE ECOCARDIOGRAMA</b>	<b>6 DIAS</b>
--	---------------

**TABLA 2. RESULTADOS POSADMINISTRACION DE  
ACETAMINOFENO INTRAVENOSO.**

<b>EDAD MEDIA DE INICIO DE TRATAMIENTO</b>	<b>6 DIAS</b>
--	---------------

<b>CIERRE DE PCA</b>	<b>8 pacientes</b>	<b>89%</b>
<b>FALTA DE CIERRE</b>	<b>1 paciente</b>	<b>11%</b>
<b>TIEMPO MEDIO DE CIERRE</b>	<b>3.4 dias</b>	<b>± 1.7 DS</b>
<b>REACCIONES ADVERSAS</b>	<b>0 pacientes</b>	<b>0%</b>

### GRAFICO 8. DATOS ASOCIADOS



<b>DATO ASOCIADO</b>	<b>PROMEDIO</b>
VIA ORAL (>100ml/kg/d)	11 DIAS
VELOCIDAD DE CRECIMIENTO	13
ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA	56 DIAS
MUERTE	0

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR BELISARIO DOMINGUEZ"  
UCIN

**CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPACION EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACION CLINICA**

**NOMBRE DEL PACIENTE:** \_\_\_\_\_ **EXPEDIENTE:** \_\_\_\_\_

A través de este medio y con apoyo en lo previsto en la Ley General de Salud, otorgo al **Hospital de Especialidades "Dr. Belisario Domínguez" SERVICIO DE NEONATOLOGIA** mi autorización, como padre, madre o tutor, directamente responsable del cuidado y atención del menor cuyo nombre y número de expediente aparecen en el recuadro superior de este documento, para participar en el protocolo de Investigación titulado: **"Eficacia del Acetaminofeno Intravenoso para cierre del conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo en recién nacidos pretérmino"**.

Se me ha explicado que el Acetaminofeno confiere un beneficio a la salud y que su uso puede producir el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros.

Declaro que se me ha informado ampliamente sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de la participación en el estudio, que pueden ser los siguientes: Insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrosante, con el beneficio de provocar el cierre del conducto arterioso y con ello evitar todas las complicaciones derivadas de su persistencia que incluyen insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda, enterocolitis necrosante y hemorragia intraventricular. Se me ha informado también de que existe la probabilidad que el conducto arterioso no cierre con el uso de este medicamento en cuyo caso será la utilización de otros medicamentos o el tratamiento quirúrgico.

Los Investigadores Responsables Dr. Sergio Carrillo Arteaga y Dra. Jessica Valencia Avendaño, a los cuales doy mi consentimiento, me darán información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para el tratamiento; así como responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que se les plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con el tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento que lo considere conveniente, sin que aquello afecte la atención médica que recibo en esta institución.

El investigador Responsable me ha dado seguridad de que mi hijo no será identificado es las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con la privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque esta pudiera cambiar de parecer al respecto a mi permanencia de dicho estudio.

Una vez que se me ha explicado la utilidad y los posibles riesgos de la utilización de este medicamento en mi hijo. Acepto participar en este estudio, por lo que firmo en conformidad.

Se otorga el presente Consentimiento Bajo Información, en la Ciudad de México, Distrito Federal a los \_\_\_\_\_ días del mes de \_\_\_\_\_ del año \_\_\_\_\_.

**Nombre:** \_\_\_\_\_ **Firma:** \_\_\_\_\_  
**Parentesco:** \_\_\_\_\_ **Identificación:** \_\_\_\_\_

**TESTIGOS**  
**Nombre completo:** \_\_\_\_\_ **Nombre completo:** \_\_\_\_\_  
**Firma:** \_\_\_\_\_ **Firma:** \_\_\_\_\_

**Investigador Responsable:**  
**DR. SERGIO CARRILLO ARTEAGA. –Medico Adscrito de UCIN.**  
**DRA. JESSICA VALENCIA AVENDAÑO. –Residente de 5to año de Neonatología.**

**HOJA DE RECOLECCION DE DATOS**  
**“EFICACIA DEL ACETAMINOFENO INTRAVENOSO PARA CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO**  
**HEMODINAMICAMENTE SIGNIFICATIVO EN RECIEN NACIDOS PRETERMINO”**

**DATOS GENERALES:**

NOMBRE: \_\_\_\_\_ GENERO: \_\_\_\_\_ EXPEDIENTE: \_\_\_\_\_  
 EDAD GESTACIONAL: \_\_\_\_\_ semanas, PESO: \_\_\_\_\_ gramos. FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_\_\_

**DIAGNOSTICOS DE INGRESO:**

SDR POR DEFICIT DE SURFACTANTE: SI \_\_\_ NO \_\_\_ SEPSIS TEMPRANA: SI \_\_\_ NO \_\_\_ NEUMONIA INTRAUTERINA: SI \_\_\_ NO \_\_\_ OTROS \_\_\_\_\_

**DATOS CLINICOS DE PCA:**

SOPLO GRADO: I \_\_\_ II \_\_\_ III \_\_\_ IV \_\_\_ V \_\_\_ VI \_\_\_, EDAD DE APARICION \_\_\_\_\_ SISTOLICO: SI \_\_\_ NO \_\_\_ EDAD DE APARICION \_\_\_\_\_ CONTINUO: SI \_\_\_ NO \_\_\_ EDAD DE APARICION \_\_\_\_\_ TAQUICARDIA: SI \_\_\_ NO \_\_\_ EDAD DE APARICION \_\_\_\_\_ PULSOS AMPLIOS: SI \_\_\_ NO \_\_\_ EDAD DE APARICION \_\_\_\_\_ PRECORDIO HIPERDINAMICO SI \_\_\_ NO \_\_\_ EDAD DE APARICION \_\_\_\_\_ DIFERENCIAL DE PULSO >20mmHg: SI \_\_\_ NO \_\_\_ EDAD DE APARICION \_\_\_\_\_ REQUERIMIENTOS DE OXIGENO: OXIGENO INDIRECTO: SI \_\_\_ NO \_\_\_ CAMARA CEFALICA: SI \_\_\_ NO \_\_\_ VENTILACION MECANICA: SI \_\_\_ NO \_\_\_ ACIDOSIS RESPIRATORIA: SI \_\_\_ NO \_\_\_ DIFICULTAD PARA EL DESTETE DEL VENTILADOR SI \_\_\_ NO \_\_\_ DIAS VENTILACION MECANICA: \_\_\_\_\_ DIAS CPAP NASAL \_\_\_\_\_ DIAS CAMARA CEFÁLICA \_\_\_\_\_ DIAS TOTALES DE O2: \_\_\_\_\_

Tratamiento previo con Ibuprofeno SI \_\_\_ NO \_\_\_ Tratamiento previo con Indometacina SI \_\_\_ NO \_\_\_

**ECOCARDIOGRAMA:** Fecha: \_\_\_\_\_ Edad de realización de estudio: \_\_\_\_\_  
 DIAMETRO INTERNO DE PCA: \_\_\_\_\_ cm LONGITUD DE PCA: \_\_\_\_\_ cm

RELACION A/Ao: \_\_\_\_\_ Gradiente de presión a través de PCA: \_\_\_\_\_

HEMODYNAMICAMENTE SIGNIFICATIVO: SI \_\_\_ NO \_\_\_

**ULTRASONIDO TRANSFONTANELAR INICIAL:** \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_

**ESTUDIOS PREADMINISTRACION DE ACETAMINOFENO:**

FECHA	HB	HTO	LEU	SEG	LIN	MON/E OS	PLAQ	Na	K	Cl	Ca/Ca ++	Mg	GL U	U	Cr	BUN
FECHA	BD	BI	BT	ALB	GLOB	TGO	TGP	TRIG	COLEST	DHL	FA	GLU	TP	TPT	VSG	PCR

**ADMINISTRACION DE ACETAMINOFENO:** SI \_\_\_ NO \_\_\_ Edad al inicio de tto: \_\_\_\_\_

15mg/kg/do: Dosis cada 6 horas \_\_\_\_\_ Dosis Total/día \_\_\_\_\_

Tiempo de administración: 3 días \_\_\_\_\_ 7 días \_\_\_\_\_

**ESTUDIOS POS-ADMINISTRACION DE ACETAMINOFENO ( DIA 3 O DIA 7)**

FECHA	HB	HTO	LEU	SEG/B AN	LIN	MON/E OS	PLAQ	Na	K	Cl	Ca/Ca ++	Mg	GL U	U	Cr	BUN
FECHA	BD	BI	BT	ALB	GLOB	TGO	TGP	TRIG	COLEST	DHL	FA	GLU	TP	TPT	VSG	PCR

**ULTRASONIDO TRANSFONTANELAR (DIA 3)** \_\_\_\_\_

**ECOCARDIOGRAFIA DE CONTROL (DIA 3)**

FECHA: \_\_\_\_\_ CIERRE: SI \_\_\_ NO \_\_\_ EN CASO DE CIERRE, DIAS DE VIDA: \_\_\_\_\_

**ECOCARDIOGRAFÍA DE CONTROL (DIA 7)**

FECHA \_\_\_\_\_ CIERRE:SI \_\_\_ NO \_\_\_ EN CASO DE CIERRE, DIAS DE VIDA \_\_\_\_\_

DIAS PARA ALCANZAR LA VIA ORAL COMPLETA (>100MLKDIA): \_\_\_\_\_ VCM PROMEDIO: \_\_\_\_\_

MUERTE: SI \_\_\_ NO \_\_\_

DIAS DE ESTANCIA INTRAHOSPITALARIA: \_\_\_\_\_

EDAD CORREGIDA AL EGRESO: \_\_\_\_\_

COMPLICACIONES POR ACETAMINOFENO NO \_\_\_ SI \_\_\_ Cuales \_\_\_\_\_