



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”

**EFFECTIVIDAD DEL PARACETAMOL INTRAVENOSO EN EL CIERRE DEL
CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIEN NACIDOS PRETÉRMINO DE
MUY BAJO PESO AL NACER EN COMPARACIÓN CON EL IBUPROFENO ORAL**

Registro R-2017-3606-26

TESIS

Para obtener el título de subespecialidad en:
Neonatología

P R E S E N T A

Dra. Guadalupe Díaz Gomez

Tutores de la tesis:

M. en C. M. Dr. Leovigildo Mateos Sánchez

Dra. Adriana Apolonio Martínez

Asesor Metodológico

Dra. En C. M. Dra. Eunice López Muñoz



Ciudad de México

Agosto 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente se informa que la **DRA. GUADALUPE DIAZ GOMEZ** residente de la subespecialidad de Neonatología ha concluido la escritura de su trabajo de **tesis y otorgo autorización para la presentación y defensa de la misma.**

Director General de la UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No.4
"Luis Castelazo Ayala" IMSS

Dr. ÓSCAR MORENO ÁLVAREZ

Director de Educación e Investigación UMAE Hospital de Ginecología y Obstetricia No.4
"Luis Castelazo Ayala" IMSS

Dr. JUAN CARLOS MARTÍNEZ CHÉQUER

Tutor de Tesis

M. en C.M. Dr. LEOVIGILDO MATEOS SÁNCHEZ

Asesor Metodológico

Dra. en C.M. Dra. EUNICE LÓPEZ MUÑOZ

AGRADECIMIENTOS

A Dios por ser mi guía, gracias a Él he logrado esta nueva meta en mi vida.

A mis padres por ser el pilar de mi formación, gracias porque con su cariño, comprensión y apoyo han hecho posible la culminación de esta etapa. Gracias por enseñarme con su ejemplo lo que es el esfuerzo y el trabajo.

A mis hermanos por brindarme siempre su apoyo y alegrar mis días.

A toda mi familia que es lo más valioso que Dios me ha dado.

A todos mis profesores, ha sido un privilegio poder contar con su enseñanza.

RESUMEN

ANTECEDENTES: El conducto arterioso es una estructura vascular que conecta la arteria pulmonar con la aorta descendente. Se encuentra permeable desde la semana 8 de gestación y mantiene 70 % del gasto cardiaco fetal. Los recién nacidos de muy bajo peso al nacer (definido como peso menor de 1500 gramos), el estrés perinatal agudo, la presencia de síndrome de dificultad respiratoria, la ventilación mecánica, la sepsis y la administración de líquidos altos durante los primeros días de vida son algunos de los factores asociados a Conducto Arterioso Persistente (PCA), el cual ocurre en el 53% de los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación asociándose con varias comorbilidades como displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, parálisis cerebral y aumento de la mortalidad. **OBJETIVOS:** Determinar la efectividad del paracetamol intravenoso en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en comparación con el ibuprofeno oral. **MATERIAL Y METODOS:** *Tipo de estudio:* Ensayo clínico no aleatorizado. Se incluyeron a todos los recién nacidos que cumplieron los criterios de inclusión y con diagnóstico de PCA. *Análisis estadístico:* El análisis estadístico se realizó en forma cegada por un investigador no involucrado con la recolección de los datos, ni con la evaluación clínica de los pacientes. Se utilizó estadística descriptiva, para las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes, mientras que para las cuantitativas se usaron medidas de tendencia central y de dispersión. Se calcularon tasas de exposición, así como cálculo de incidencia y riesgo relativo. Para la búsqueda de asociación de variables entre dos grupos independientes, de acuerdo a la distribución normal o no de las variables, se utilizó prueba paramétrica o no paramétrica (Prueba t student o U de Mann-Whitney). **RESULTADOS:** se estudiaron 54 pacientes menores de 1500 gramos de los cuales el 57.4% recibió tratamiento con paracetamol y 42.6% con ibuprofeno. La media de edad gestacional fue de 29.19 (± 2.45) semanas con un peso de 1059.19 (± 285.54) gramos para el grupo de paracetamol y 31.86 (± 0.91) semanas con peso de 1360.86 (± 140.12) gramos para ibuprofeno, con una edad al diagnóstico de 5.16 (± 3.79) días en los pacientes tratados con paracetamol y 7.34 (± 5.12) días para ibuprofeno. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las semanas de gestación en ambos grupos siendo mayor la media de la edad gestacional y el peso al nacer en el grupo de ibuprofeno ($p=0.000$) y en el aporte hídrico al diagnóstico ($p=0.004$), en tanto, edad de la madre ($p=0.719$), días de ventilación ($p=0.125$), edad al diagnóstico ($p=0.077$), volumen de cargas ($p=0.234$), índice de Yeh al momento del diagnóstico ($p=0.839$), diámetro del conducto ($p=0.398$) y relación AI/AO en la primera valoración ($p=0.982$), edad de inicio del tratamiento ($p=0.017$) y tiempo de administración del tratamiento ($p=0.051$) no se encontraron estadísticamente significativas. Las manifestaciones clínicas fueron evaluadas con el índice de Yeh no traduciendo conducto hemodinámicamente significativo, encontrándose en la valoración ecocardiográfica el diámetro del conducto arterioso como la medición que apoyó más el diagnóstico. Al final el 32.25% del grupo de prematuros tratados con paracetamol y 17.39% de ibuprofeno ameritaron cierre quirúrgico. **CONCLUSIONES:** El paracetamol no es más efectivo que el ibuprofeno en el cierre del conducto arterioso. El cierre quirúrgico se requirió en una cuarta parte de los prematuros de muy bajo peso al nacer con diagnóstico de conducto arterioso hemodinámicamente significativo.

Tabla de contenido

Resumen.....	4
Tabla de contenido.....	5
Abreviaturas.....	6
Marco teórico.....	7
Justificación.....	15
Planteamiento del problema.....	16
Pregunta de investigación.....	16
Hipótesis.....	17
Objetivos.....	18
Material y métodos.....	19
• Lugar del estudio.....	19
• Diseño.....	19
• Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	19
• Tamaño de muestra.....	21
• Muestreo.....	21
• Definición de variables.....	22
• Descripción del estudio.....	24
• Análisis estadístico.....	26
• Recursos.....	27
• Factibilidad y aspectos éticos.....	27
Resultados.....	28
Discusión.....	88
Conclusiones.....	94
Bibliografía.....	95
Anexos.....	98
1. Hoja de recolección de datos.....	98
2. Consentimiento informado.....	99
3. Efectos adversos tratamiento farmacológico.....	100

Abreviaturas

AI/AO: Relación aurícula izquierda/Aorta

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

COX: Ciclooxygenasa

COX 1: Ciclooxygenasa 1

COX 2: Ciclooxygenasa 2

ECN1A: Enterocolitis necrosante 1A

g: Gramos

IRA: Insuficiencia renal aguda

Kg: Kilogramos

ml: Mililitros

mg: Miligramos

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCA: Conducto Arterioso Persistente

PGE2: Prostaglandina E2

SDR: Síndrome de dificultad respiratoria

MARCO TEÓRICO

El conducto arterioso es una estructura vascular que conecta la arteria pulmonar con la aorta descendente. El orificio del conducto arterioso se localiza inmediatamente a la izquierda de la bifurcación del tronco de la arteria pulmonar y a nivel aórtico, en la unión del arco aórtico con la aorta descendente, aproximadamente a 1 cm de la emergencia de la subclavia izquierda. El conducto arterioso se origina de la porción distal del sexto arco aórtico izquierdo, mientras que de la porción proximal se origina el segmento proximal de la rama izquierda de la arteria pulmonar, lo que ocasiona la comunicación con la aorta.

El conducto arterioso se encuentra permeable desde la semana 8 de gestación y durante todo el desarrollo intrauterino, y mantiene 70 % del gasto cardiaco fetal. El cierre del conducto arterioso se inicia con la maduración del tejido ductal a partir de la semana 35 o 36 de gestación. Al nacimiento, el proceso de cierre se realiza en dos etapas: la etapa inicial tiene lugar en las primeras horas de vida (de 12 a 15 horas), con vasoconstricción de las fibras elásticas de la capa media y proliferación de tejido conectivo en la capa media, con disrupción de la lámina elástica interna; en la segunda etapa hay proliferación del tejido conectivo en la íntima y media, con atrofia de células musculares (necrosis hística), con lo que se forma un tejido fibroso llamado "ligamento arterioso". El cierre de conducto arterioso se completa como ligamento arterioso a las ocho semanas de edad en 88 % de los niños. En ocasiones, el conducto arterioso no se cierra después del nacimiento, manteniendo y produciendo un cortocircuito desde la aorta hasta la arteria pulmonar, que se denomina PCA o conducto arterioso persistente.¹

La incidencia global de conducto arterioso persistente en recién nacidos pretérmino es del 50-70%, y es más frecuente cuanto menor es la edad gestacional. Se ha estimado que el PCA ocurre en el 53% de los recién nacidos de menos de 34 semanas de gestación, y en más de 65% de recién nacidos de menos de 26 semanas. Afecta a aproximadamente el 80% de los recién nacidos pretérmino de extremado bajo peso (< 1.000 gramos), a alrededor del 45 % de los niños con un peso al nacer inferior a 1.750 gramos y sólo a uno de cada 5.000 recién nacidos a término.²

Su mayor incidencia en el recién nacido pretérmino se explica debido a que el conducto arterioso inmaduro tiene un umbral muy alto de respuesta al oxígeno, es más sensible a los efectos vasodilatadores de la PGE2, óxido nítrico y probablemente al efecto de endotelina 1. Además los niveles circulantes de PGE2 son más altos ya que su metabolismo se realiza a nivel pulmonar, que por ser inmaduro no se realiza adecuadamente. Así también cuando hay constricción del conducto, este no desarrolla el nivel de isquemia hipóxica profunda necesario para causar remodelación del vaso y el cierre anatómico, condicionando la consecuente reapertura y el desarrollo de síntomas clínicos relacionados con el PCA.³

El conducto arterioso persistente se asocia con varias comorbilidades. Tanto los estudios en animales como en humanos han demostrado alteraciones en la presión arterial con una caída en la presión media, así como de la sistólica y diastólica. La eyección ventricular izquierda puede aumentar hasta el 100%. A pesar de este aumento del gasto cardiaco, la redistribución en el flujo sanguíneo da como resultado un aumento el flujo hacia los pulmones y la disminución de la presión de flujo sanguíneo a órganos pasivos como el intestino, piel, músculos y riñones. La disfunción miocárdica secundaria a la sobrecarga de volumen de corazón izquierdo y la hipoperfusión sistémica secundaria puede resultar en acidosis metabólica, daño renal, enterocolitis necrosante y edema/hemorragia pulmonar que pueden traer como consecuencia el uso prolongado de ventilación mecánica, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, parálisis cerebral y aumento de la mortalidad.⁴

Los factores responsables de la persistencia de la permeabilidad del conducto arterioso más allá de las primeras 24-48 horas de la vida neonatal no han sido completamente entendidos. La prematuridad aumenta claramente la incidencia de PCA y esto se debe a factores fisiológicos relacionados a la prematuridad en vez de una anomalía inherente del conducto. En recién nacidos de término, la mayoría de los casos parecen ocurrir esporádicamente, pero hay una creciente evidencia que factores genéticos juegan un papel en muchos pacientes con conducto persistente. Además otros factores como la infección perinatal parecen jugar un papel en algunos de los casos.⁵

Además de la edad gestacional y el síndrome de dificultad respiratoria (SDR), existen otros factores que pueden afectar al cierre ductal como es la administración prenatal de esteroides que parece ejercer un factor protector, posiblemente debido a su efecto en el curso y la severidad del SDR.⁶

Otro de los factores involucrados en la persistencia del conducto arterioso es el sulfato de magnesio. Tomando en cuenta que el conducto arterioso es una arteria de tipo muscular con una túnica media dominada por células de musculo liso y que su cierre funcional después del nacimiento se debe principalmente a la constricción del musculo liso debido al incremento de la concentración del calcio intracelular, se ha especulado que el magnesio extracelular regula el tono vascular antagonizando los efectos del calcio y modulando la síntesis de prostaciclina en las células de musculo liso, de esta manera, en la actualidad existen estudios en los que se ha asociado el uso prenatal de sulfato de magnesio con un mayor riesgo de conducto arterioso persistente y una disminución en la respuesta al manejo con indometacina profiláctica en recién nacidos prematuros extremos, mientras que el riesgo de conducto arterioso persistente sintomático se incrementa.^{7,8}

La administración excesiva de líquidos se ha relacionado ampliamente como factor predisponente. Existen evidencias de que cuando la administración de líquidos parenterales supera una media de 169 ml/k/día (± 20) desde el tercer día de vida existe más posibilidad de persistencia ductal que cuando se sigue un régimen más restringido de líquidos.⁹ La administración de furosemida en los primeros días de vida se ha relacionado con una incidencia más elevada de PCA probablemente porque induce la liberación de PGE2 renales.

Las características clínicas son diversas puede ser asintomático, sintomático, hemodinámicamente no significativo o significativo. Dentro de las manifestaciones clínicas se encuentran: soplo sistólico o sistolodiastólico infraclavicular en el borde esternal superior izquierdo, un conducto hemodinámicamente significativo se acompaña de precordio hiperdinámico, pulsos amplios, presión de pulso amplia, datos radiológicos tales como cardiomegalia, aumento del flujo pulmonar, dilatación de aurícula izquierda. Electrocardiográficamente datos de hipertrofia ventricular y auricular izquierdos. Para

evaluar el impacto hemodinámico del conducto arterioso es de ayuda la utilización de una escala que toma en cuenta ciertos factores clínicos para determinar el grado de compromiso hemodinámico el cual se describe a continuación:

Parámetro	Puntuación		
	0	1	2
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	<160	160-180	>180
Soplo cardíaco	Ninguno	Soplo sistólico	Soplo continua en la diástole
Pulsos periféricos	Normal	Braquiales	Braquiales y pedios dorsales
Precordio hiperdinámico	No	Palpable	Visible
Índice cardiotorácico	<0.60	0.60-0.65	>0.65

Extraído de Yeh TF, Raval D, Luken J, et al. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: a scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. [Crit Care Med.](#) 1981 Sep; 9 (9): 655-7.

Una puntuación mayor a 3 se asocia a un conducto arterioso hemodinámicamente significativo¹⁰, el cual es aquel que, en general, es sintomático, si bien los signos clínicos no son de gran valor para diagnosticar un conducto arterioso persistente en forma precoz, ya que la sensibilidad y la especificidad del soplo cardíaco superan el 90 % sólo después de 6 días y la presión diferencial o de pulso no es diferente estadísticamente en los recién nacidos con conducto arterioso hemodinámicamente significativo. Estos datos demuestran que puede llevarse a cabo el diagnóstico de conducto arterioso persistente dependiendo exclusivamente de los signos físicos, pero el diagnóstico será tardío afectando al recién nacido, de ahí el valor de la ecocardiografía. Se considera conducto arterioso hemodinámicamente significativo cuando por ecocardiograma se observa: cortocircuito de izquierda a derecha por Doppler, gasto ventricular derecho disminuido en las primeras 24 horas, bajo flujo en la vena cava superior, signos de magnitud importante (flujo continuo a

través del conducto arterioso, flujo retrógrado holosistólico en la aorta descendente, distensión de la aurícula izquierda, diámetro ductal superior a 1.5-2.0 mm, relación tamaño del ducto/diámetro de aorta descendente superior a 0.5, relación de aurícula izquierda/Aorta >1.6).²

Dentro de los métodos diagnósticos se encuentran la radiografía de tórax, con hallazgos inespecíficos que incluyen cardiomegalia, crecimiento auricular izquierdo y plétora pulmonar.¹¹

Dentro de las estrategias de manejo este se puede dividir de la siguiente manera: profiláctico, medidas generales y manejo médico que incluye el cierre farmacológico con indometacina, ibuprofeno y más recientemente paracetamol, manejo quirúrgico y restricción hídrica. Con respecto al tratamiento profiláctico consiste en administrar medicamentos para su cierre antes de que ocurra su reapertura en las primeras 24 horas de vida de recién nacidos menores de 1000 gramos (ya que ellos en un 80% progresarán a PCA hemodinámicamente significativa), el medicamento utilizado es la indometacina, ya que se ha encontrado que disminuye PCA sintomática y hemorragia intraventricular, sin embargo, también se encontró que disminuye el flujo sanguíneo cerebral y renal por lo que no se recomienda como estrategia preventiva de PCA.¹²

El cierre farmacológico con antiinflamatorios no esteroideos, principalmente el ibuprofeno y la indometacina, es actualmente el estándar en la atención.¹³

La indometacina es un inhibidor de la enzima ciclooxigenasa (COX) la cual actúa a nivel de la vía de síntesis de prostaglandinas, tiene mayor afinidad por la COX 1 (renal) que con la COX 2 (extra renal), debido a esta afinidad es mayor la incidencia de complicaciones renales comparada con otros inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, la dosis administrada depende de la edad gestacional y peso, en aquellos recién nacidos ≥ 28 semanas y con peso mayor de 1250 gramos se administra 0.2 mg/kg en su primera dosis y posteriormente segunda dosis de 0.2 mg/kg 12 horas después de la primera dosis y 0.2 mg/kg 24 horas después de la segunda dosis. En aquellos recién nacidos ≥ 28 semanas con peso 1000-1250 gramos se administra 0.2 mg/kg en su primera dosis y posteriormente segunda dosis de 0.1 mg/kg 12 horas

después de la primera dosis y 0.1 mg/kg 24 horas después de la segunda dosis. Dentro de los efectos adversos se encuentran: riesgo de sangrado, enterocolitis necrosante, disminución en el flujo sanguíneo cerebral por lo que se asocia a pobre neurodesarrollo, se debe monitorizar el gasto urinario, función renal (días alternos) y conteo de plaquetas (diario), dentro de las contraindicaciones para su uso se encuentra: a nivel renal gasto urinario <0.6 ml/kg/hora, urea >30 mg/dl, creatinina > 1.8 mg/dl, a nivel hematológico: sangrado gastrointestinal, hemorragia intraventricular, plaquetas <60 000/mm³ y a nivel gastrointestinal: enterocolitis, sangre en heces.³

Con respecto al ibuprofeno, de acuerdo a la Librería Cochrane Ohlsson y colaboradores concluyen que el uso de ibuprofeno es igual de efectivo que el uso de indometacina para el cierre de conducto arterioso, encontrando reducción estadísticamente significativa en el desarrollo de enterocolitis necrosante y de insuficiencia renal transitoria con el uso de ibuprofeno¹²; la dosis recomendada de ibuprofeno depende de los días de vida, se sugiere en recién nacidos mayores de 70 horas de vida se administre una primera dosis de 10 mg/kg/dosis, seguido de una segunda y tercera dosis a 5 mg/kg/dosis cada 24 horas vía oral.¹⁴

Con respecto al cierre farmacológico con antiinflamatorios no esteroideos este falla en el 30 al 60% de los recién nacidos prematuros. Esta condición está asociada con una ventilación prolongada y conlleva un mayor riesgo de morbilidad (p.ej. enterocolitis necrosante, enfermedad pulmonar crónica) e incluso mortalidad. La indometacina como ejemplo, tiene una tasa de éxito del 70% y reapertura del 35%; sin embargo, por su elevado costo se han buscado otras opciones, como el ibuprofeno; pero estas no son inocuas y se asocian con reducción de la perfusión renal, mesentérica y cerebral, además están contraindicados en una considerable proporción de recién nacidos con falla renal, hemorragia intracerebral, problemas gastrointestinales y trombocitopenia. Si los AINES fallan o están contraindicados la única solución actualmente disponible es la ligadura quirúrgica, la cual está asociada con el riesgo de cirugía cardiorácica y deterioro de los resultados neurológicos. Por lo tanto, han sido necesarias intervenciones farmacológicas alternativas.¹³

En este aspecto, se ha encontrado que el uso de paracetamol intravenoso para el cierre farmacológico del ducto arterioso a dosis de 15 mg/kg/dosis durante 3 días

tiene un éxito similar al de otros antiinflamatorios no esteroideos. Una revisión realizada en Cochrane Plus de 2008, describió que la indometacina igual que el paracetamol tiene una tasa de éxito de aproximadamente un 70%. Otro estudio, realizado por Jones et al¹⁵, compara la indometacina frente a ibuprofeno para conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo en pacientes prematuros, y señala que la indometacina es efectiva hasta un 70% en un primer ciclo y un 60% cuando requieren un segundo ciclo; con el ibuprofeno se ha observado una tasa de cierre del 75% y con segundo ciclo del 55%. Ozmert et al¹⁶ registró una tasa de éxito del 71,4% con el empleo de paracetamol, el cual presenta la ventaja de no relacionarse a efectos adversos a corto ni largo plazo. Esto se explica porque el fármaco realiza su acción a través de la inhibición no selectiva de la ciclooxigenasa, enzima encargada de la síntesis de prostaglandinas, sin originar vasoconstricción y reducción de los flujos sanguíneos renal, mesentérico y cerebral¹⁷. Al ser un fármaco de fácil acceso y de inocuidad demostrada en neonatos, con las propiedades para cierre de conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo, se espera que la estancia intrahospitalaria disminuya y con ello la morbilidad asociada.

Un estudio prospectivo aleatorizado realizado por El-Rahman y colaboradores¹⁸ a 300 recién nacidos prematuros en el que se comparó la eficacia y la seguridad del paracetamol, indometacina e ibuprofeno en el cierre de conducto arterioso persistente en neonatos pretérmino determinó que la tasa de cierre después del primer ciclo de tratamiento con paracetamol fue del 80%, el 77% en el grupo del ibuprofeno y 81% en el grupo indometacina.

El cierre acumulativo se incrementó después del segundo ciclo de tratamiento a 88% en el grupo con paracetamol, 83% en el grupo con ibuprofeno y 87% en el grupo de indometacina sin diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos. Encontrándose además que el número de recién nacidos que ameritaron ligadura ductal fue casi la misma en los tres grupos.

Finalmente el tratamiento quirúrgico está indicado cuando hay fracaso al tratamiento farmacológico o cuando este contraindicado. Se considerara fracaso del tratamiento farmacológico cuando persiste un conducto arterioso hemodinámicamente significativo tras la administración de dos ciclos de Indometacina o Ibuprofeno.¹⁹

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. En las 8-12 horas tras el cierre quirúrgico del conducto arterioso persistente, podemos 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 del conducto y riesgo aumentado de displasia broncopulmonar, retinopatía severa del prematuro y deterioro neurosensorial en prematuros con extremado bajo peso al nacimiento.²⁰

JUSTIFICACIÓN

El conducto arterioso persistente es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en recién nacidos prematuros, sobre todo en aquellos de muy bajo peso al nacer (menores de 1500 gramos), en los que puede ser causa de inestabilidad cardiovascular, exacerbar la dificultad respiratoria, prolongar la necesidad de ventilación asistida e incrementar el riesgo de displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, disfunción renal y parálisis cerebral infantil. La incidencia global de conducto arterioso persistente en recién nacidos pretérmino es del 50-70%, y es más frecuente cuanto menor es la edad gestacional. Se ha estimado que el PCA ocurre en el 53% de los recién nacidos de menos de 34 semanas de gestación, y en más de 65% de recién nacidos de menos de 26 semanas. Afecta a aproximadamente el 80% de los recién nacidos pretérmino de extremado bajo peso (< 1.000 gramos), a alrededor del 45% de los niños con un peso al nacer inferior a 1.750 gramos y sólo a uno de cada 5.000 recién nacidos a término. ²

Existen diversos factores en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer que contribuyen a su reapertura: ya que su umbral al oxígeno es muy alto, es más sensible a los efectos vasodilatadores de la PGE2 y al óxido nítrico, la necesidad de ventilación mecánica secundaria a síndrome de dificultad respiratoria, manejo alto de líquidos en los primeros días, sepsis y disminución del metabolismo pulmonar de la PGE2. Esta patología agrava las condiciones generales del neonato poniéndolo en riesgo de padecer enterocolitis necrosante, mayor estancia a ventilación mecánica, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, disfunción renal, leucomalacia periventricular, parálisis cerebral y aumento de la mortalidad. Debido a las condiciones de gravedad que en muchas ocasiones se encuentran estos pacientes, ya que su vía de administración es vía oral y requiere de adecuada función renal y cifras de plaquetas determinadas, el manejo médico y farmacológico para su cierre se contraindica, por lo que el uso de paracetamol vía intravenosa se ha buscado como una opción de tratamiento con el fin de evitar el cierre quirúrgico y sus riesgos asociados. El motivo de este estudio fue comparar el uso de paracetamol intravenoso para el cierre exitoso de conducto arterioso persistente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en comparación con el ibuprofeno oral en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de Ginecobstetricia Número 4 “Luis Castelazo Ayala”.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según la OMS se estima que cada año nacen unos 15 millones de niños prematuros. Debido a los avances tecnológicos en las unidades de cuidados intensivos neonatales, la sobrevivencia ha sido cada vez mayor, muchos de estos recién nacidos además de ser prematuros, presentan retraso en el crecimiento intrauterino asociado a múltiples patologías maternas; una patología frecuente en este grupo de edad es la persistencia de conducto arterioso, incrementando la morbilidad y la mortalidad.

El Hospital de Gineco-Obstetricia 4, por ser un hospital de referencia en su mayoría atiende embarazos de alto riesgo, con una incidencia muy elevada de recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer. Es necesario conocer la respuesta al tratamiento de dichos pacientes con persistencia de conducto arterioso. Por lo que nos formulamos la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la efectividad del paracetamol intravenoso en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en comparación con el ibuprofeno oral?

HIPÓTESIS

Se obtendrá un cierre farmacológico exitoso en el 80% de los pacientes tratados con paracetamol

Se obtendrá un cierre farmacológico exitoso en el 77% de los pacientes tratados con ibuprofeno.

OBJETIVO GENERAL

- Determinar la efectividad del paracetamol intravenoso en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos de muy bajo peso al nacer en comparación con el ibuprofeno oral.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer el porcentaje de cierre farmacológico exitoso en prematuros tratados con paracetamol intravenoso
- Identificar a los pacientes meritorios de cierre quirúrgico tratados con paracetamol intravenoso
- Describir hallazgos ecocardiográficos de conducto arterioso hemodinámicamente significativo
- Enumerar los efectos adversos asociados con el uso intravenoso de paracetamol

MATERIAL Y MÉTODOS

Lugar de realización:

El estudio se realizó en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de la UMAE Hospital de Gineco-obstetricia 4 "Luis Castelazo Ayala", del Instituto Mexicano del Seguro Social, que es un Hospital de tercer nivel de atención donde se reciben pacientes derechohabientes provenientes de los Hospitales Generales de la Zona sur del Distrito Federal.

Diseño del estudio:

Ensayo clínico no aleatorizado

Criterios de selección de la muestra:

I. Criterios de inclusión: **Casos**

- a. Recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo: diámetro ductal mayor de 1.5 mm y relación AI/Ao mayor de 1.6 determinados por ecocardiografía

II. Criterios de exclusión

- a. Recién nacidos con cardiopatía congénita dependiente de conducto
- b. Prematuros con patología de base que contraindique el cierre farmacológico

III. Criterios de eliminación

- a. Recién nacidos que sean referidos antes del tercer día de vida a otra unidad
- b. Pretérmino que no concluyan el tratamiento por defunción o traslado.

-
- c. Cuando el padre o tutor no autorice mediante consentimiento informado el inicio de tratamiento farmacológico.

IV. Criterios de inclusión: **Controles**

- a. Recién nacidos pretérmino menores de 1500 gramos con diagnóstico de conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo con cierre farmacológico a base de ibuprofeno oral, con las mismas características epidemiológicas de los casos.

Tamaño de la muestra:

Para el cálculo del tamaño de muestra se usó el programa PS Power & Simple Size versión 3.3.1, 2016. En el estudio de El-Rahman y cols¹⁸ con una muestra de 300 pacientes, se reportó cierre de conducto arterioso persistente en el 80% de los recién nacidos tratados con paracetamol y 77% de cierre con el uso de ibuprofeno, por lo que de acuerdo a estos datos, y considerando un error alfa de 0.05 y un poder del 80%, el tamaño de muestra de acuerdo a la tabla de cálculo reportada por el software fue de:

Nivel de confianza (%)	Tamaño muestral
80	100
90	110
95	120
99	130
	99.9

Se agregó un 20% de posibles pérdidas por lo que la N correspondió a 120 pacientes por grupo.

Muestreo

No probabilístico de casos consecutivos

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable independiente	Definición conceptual	Definición operativa	Escala de medición
Uso de paracetamol endovenoso	Es la administración parenteral de medicamento durante un periodo de 3 días a dosis de 15 mg/kg/dosis cada 6 horas para obtener el cierre de conducto arterioso	Se registra periodo de administración y esquema completo de administración Se registran efectos adversos asociados a su uso	Cualitativa Dicotómica
Uso de ibuprofeno vía oral	Es la administración vía oral de medicamento durante un periodo de 3 días con primera dosis de 10 mg/kg/dosis, seguido de una segunda y tercera dosis a 5 mg/kg/dosis cada 24 horas para obtener el cierre de conducto arterioso	Se registra periodo de administración y esquema completo de administración Se registran efectos adversos asociados a su uso	Cualitativa Dicotómica
Variable dependiente			
Éxito en el cierre del conducto arterioso	Se define como el cierre del canal que conecta el tronco pulmonar con la cara izquierda de la porción descendente de la aorta mediante el tratamiento farmacológico	Diagnostico por ecocardiografía del cierre exitoso de conducto arterioso persistente	Cualitativa Dicotómica
VARIABLES GENERALES			
Edad cronológica	Se refiere al tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta el momento del diagnóstico de conducto arterioso persistente. La edad cronológica se expresa en días completos.	Se registró el tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el diagnóstico de conducto arterioso persistente a través de ecografía.	Cuantitativa discreta
Edad gestacional	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio. La edad gestacional se expresa en semanas y días completos. Se basa en FUR y debe ser confirmada más tarde por Ecografía antes de las 26 semanas.	Se registró la duración de la gestación en semanas a partir de la concepción hasta su nacimiento se estimó a través de la fecha de última menstruación o por el método de Ballard.	Cuantitativa discreta
Sexo	Se define como una característica natural o biología en base a los genitales externos	Se registró el género al que pertenezca según las características de los genitales externos y se clasificó como masculino, femenino o indiferenciado	Cualitativa, dicotómica
Peso al nacer	Es la primera medida del peso del producto de la concepción (feto o recién nacido), hecha después del nacimiento	Se registró el peso obtenido al nacimiento. El dato se obtuvo al pesar al bebé en una báscula calibrada	Cuantitativa continua
Pretérmino de muy bajo peso al nacer	Clasificación del recién nacido pretérmino por peso, se considera de muy bajo peso al nacer con peso \leq 1500 gramos	Recién nacidos menores de 1500 gramos menores de 37 semanas de gestación	Cuantitativa continua
Síndrome de dificultad respiratoria (SDR)	Es una enfermedad caracterizada por inmadurez del desarrollo anatómico y fisiológico pulmonar del recién nacido prematuro, cuyo principal componente es la deficiencia cuantitativa y cualitativa de surfactante que causa desarrollo progresivo de atelectasia pulmonar difusa e inadecuado intercambio gaseoso. Se manifiesta como dificultad respiratoria progresiva.	Se registró la presencia de síndrome de dificultad respiratoria indicada por la administración de surfactante exógeno	Cualitativa dicotómica

Días de ventilación mecánica	Es el movimiento de gas dentro y fuera del pulmón realizado por un aditamento externo conectado directamente al paciente	Se registraran los días de ventilación mecaniza requerida durante su estancia hospitalaria	Cuantitativa discreta
Repercusión hemodinámica del conducto arterioso	Se define como la presencia de signos clínicos que incluyen aumento del soporte respiratorio, incapacidad para el destete del ventilador y cardiovasculares tales como hipotensión. Dentro de los datos ecocardiográficos estos varían, se tomará en cuenta para el diagnóstico la relación atrio izquierdo/aorta con una media de 1.6 mm y un diámetro ductal >1.5 mm	Se registraran aquellos pacientes con una valoración ecocardiográfica diagnóstica o por clínica con un puntaje mayor de 3 de acuerdo a la escala de Yeh, la cual evalúa 5 aspectos y da una calificación de 0, 1 y 2, las que son: frecuencia cardíaca, pulsos periféricos, precordio hiperdinámico, intensidad del soplo e índice cardiotorácico	Cualitativa dicotómica
Aporte hídrico	Total de líquidos administrados en 24 horas en el recién nacido expresado en mililitros por kilogramo de peso	Se registra el aporte hídrico diario por kilogramo de peso, de acuerdo a hoja de enfermería en los días previos al diagnóstico de conducto arterioso persistente	Cuantitativa continua
Esquema de esteroide	Se define como la administración de betametasona (2 dosis de 12 mg intravenosa) o dexametasona (intramuscular intervalo de 12-24 horas) como esquema de inductores de maduración pulmonar fetal. La edad gestacional recomendada para la aplicación de corticoesteroides para inducción de madurez pulmonar fetal en pacientes con riesgo de parto pretérmino es de 24 a 34 semanas de gestación.	Se registra la administración de esquema de inductores de maduración pulmonar fetal previo al nacimiento.	Cualitativa dicotómica
Uso de sulfato de magnesio	Se define como la administración de sulfato de magnesio (usado como neuroprotector fetal) a dosis inicial de 4 gr en bolo, seguidos de 1 gr/hora como dosis de mantenimiento hasta la resolución del embarazo.	Se anota el uso de sulfato de magnesio previo al nacimiento registrado en hoja de enfermería e historia clínica.	Cualitativa dicotómica
Tamizaje cardiaco	Se define como la realización de un ecocardiograma a las 72 horas de vida extrauterina aun sin tener sintomatología clínica del conducto o antes si presentan sintomatología para el diagnóstico de conducto arterioso persistente y determinar si requiere tratamiento médico farmacológico	Se realizará ecocardiograma a todos los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer a las 72 horas de vida extrauterina para determinar presencia de conducto arterioso persistente meritorio de cierre farmacológico	Cualitativo

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

- Se capturaron a todos los pacientes prematuros con peso igual o menor de 1500 gramos al nacer que ingresaron a la terapia intensiva de acuerdo a la libreta de ingresos del servicio.
- Se realizó tamizaje cardiaco por un solo cardiólogo pediatra especialista en ecocardiografía, antes de las 72 horas de vida, aún sin tener sintomatología clínica o antes si presentaban sintomatología de conducto arterioso.
- Posteriormente se dio seguimiento con nueva evaluación al desarrollar datos clínicos de conducto arterioso, determinando si estaba indicado el tratamiento médico farmacológico, corroborando dosis y tiempo adecuado de dicho tratamiento.
- El cardiólogo realizó la valoración determinando cuando un paciente requería tratamiento farmacológico para cierre de conducto, siendo el neonatólogo de acuerdo a las condiciones del recién nacido quien decidió que tratamiento iniciar.
- Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y en los que se llevó a cabo cierre farmacológico con paracetamol intravenoso se asignaron al grupo de casos y los pacientes que cumplieron criterios de inclusión y se llevó a cabo el cierre farmacológico con ibuprofeno oral se asignaron al grupo de controles.
- Se registraron nombre y número de afiliación, se revisó el expediente clínico de todos los pacientes para identificar antecedentes perinatales y las variables registradas se capturaron en una hoja diseñada específicamente para el estudio (**anexo 1**).
- Al contar con registro de todas las variables a estudiar se ingresaron en una base de datos para computadora personal y posteriormente se realizó su análisis estadístico.

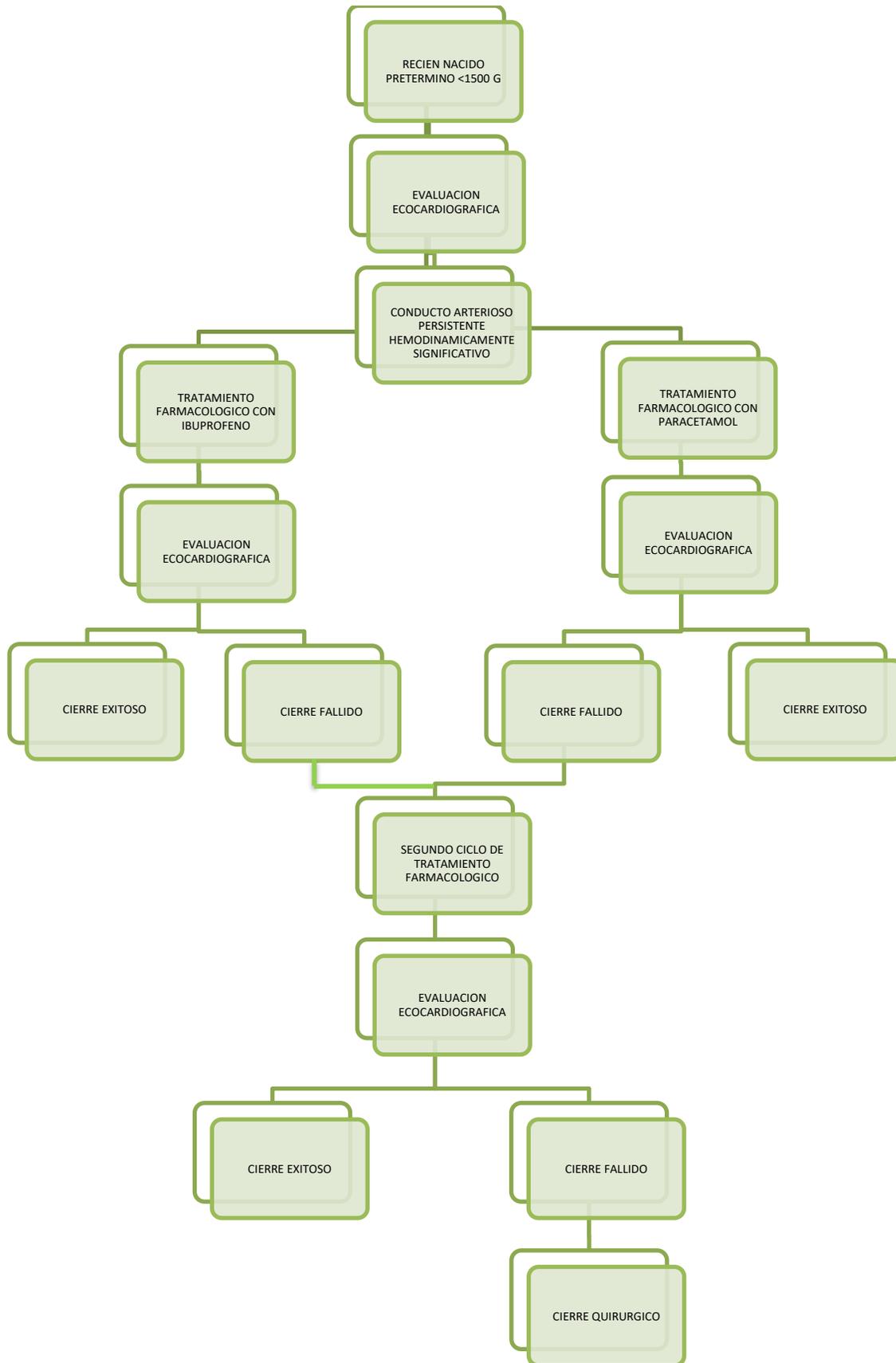


Diagrama 1. Descripción general del estudio

ANALISIS ESTADISTICO

Se realizó en forma cegada por un investigador no involucrado con la recolección de los datos, ni con la evaluación clínica de los pacientes. Se utilizó estadística descriptiva, para las variables cualitativas con frecuencias y porcentajes, mientras que para las cuantitativas se usaron medidas de tendencia central y de dispersión. Se calcularon tasas de exposición, así como cálculo de incidencia y riesgo relativo. Para la búsqueda de asociación de variables entre dos grupos independientes, de acuerdo a la distribución normal o no de las variables, se utilizó prueba paramétrica o no paramétrica (Prueba t student o U de Mann-Whitney).

RECURSOS

Humanos: Participaron en el estudio las tesis (médico residente de primero y segundo año de neonatología), un médico cardiólogo pediatra especialista en ecocardiografía, el tutor de tesis (médico adscrito a la unidad de cuidados intensivos neonatales) y un asesor metodológico que cuenta con doctorado en ciencias médicas.

Físicos: Se utilizaron los recursos con que cuenta el Hospital para la atención integral de los pacientes con persistencia de conducto arterioso.

Financieros: Los gastos derivados del estudio fueron cubiertos por los investigadores.

FACTIBILIDAD Y ASPECTOS ÉTICOS

Debido a la utilización de medidas farmacológicas para promover el cierre del conducto arterioso, se llenó el formato de consentimiento informado para pacientes pediátricos y con discapacidad, autorizado por el padre o tutor (**anexo 2**).

El protocolo se presentó y fue aprobado por el Comité Local de Investigación y Ética del hospital, con el número de registro: R-2017-3606-26.

RESULTADOS

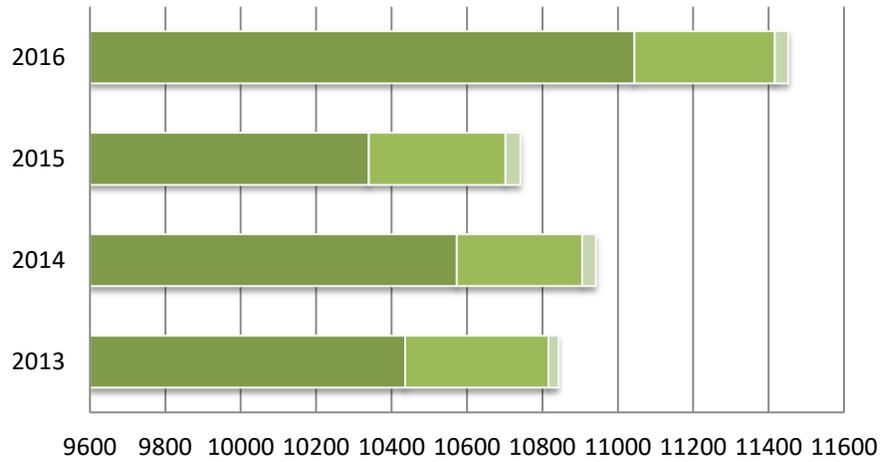
Durante el año 2013, se atendieron 10 436 nacimientos, de estos, 380 ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Doscientos siete fueron prematuros de muy bajo peso al nacer (1500 g), se reportaron 27 defunciones; 20 de las cuales fueron prematuros de muy bajo peso al nacer.

Para el año 2014, nacieron 10 573 recién nacidos vivos, de los cuales 333 pacientes ameritaron ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, fueron masculinos 173 (51.9%) y 160 femeninos (48.1%) con una edad gestacional promedio de 35 semanas. Ocurrieron 36 defunciones en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

En el año 2015, se reportaron 10 340 nacidos vivos, de estos 362 se ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Con 184 de sexo femenino (50.8%), con un peso promedio al nacer de 1157.5 g y edad gestacional promedio de 30 semanas. Se reportaron 40 defunciones. (Ver gráfica 1)

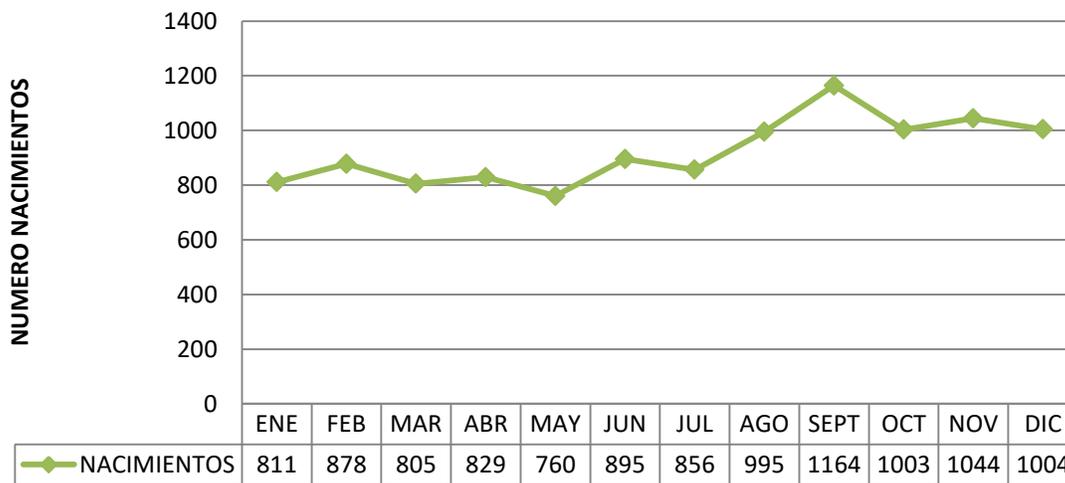
Y finalmente en el 2016 se atendieron 11 044 recién nacidos vivos (Ver gráfica 2), de los cuales 373 (3.37%) ameritaron terapia intensiva neonatal. De estos 146 fueron mujeres (39.14%) y 227 hombres (60.85%). La vía de nacimiento mediante cesárea ocurrió en 355 pacientes (95.17%) y por vía vaginal en 18 pacientes (4.82%). El peso al nacer en promedio fue de 1568.62 (± 674.48) gramos, edad gestacional de 31.67 (± 7.49) semanas y una mediana de 6 días de estancia hospitalaria (mínimo 1, máximo 93 días). Registrándose un total de 35 defunciones (9.38%); con una tasa de mortalidad de 3.16 por cada 1000 nacidos vivos. Del total de ingresos a terapia intensiva neonatal 204 fueron prematuros de muy bajo peso al nacer (<1500 g) y 76 fueron prematuros extremos (<1000 g). Con una tasa de 18.47 prematuros de bajo peso al nacer por cada 1000 nacidos vivos.

Gráfica 1. Ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales 2013-2016



	2013	2014	2015	2016
■ NACIMIENTOS	10436	10573	10340	11044
■ INGRESOS UCIN	380	333	362	373
■ DEFUNCIONES	27	36	40	35

Gráfica 2. Nacimientos mensuales 2016



Se incluyeron 54 recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer (<1500 g) con diagnóstico de conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo que recibieron cierre farmacológico a base de ibuprofeno y/o paracetamol. (Ver tabla 1).

Tabla 1. Características generales según grupo de tratamiento.

	PARACETAMOL (N= 31)		IBUPROFENO (N= 23)	
	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
Edad gestacional	29.19	± 2.45	31.86	±0.91
Peso al nacer	1059.19	±265.54	1360.86	±140.12
Estancia hospitalaria	45.54	±28.63	41.73	±22.13
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	FRECUENCIA	PORCENTAJE
Masculino	16	51.61%	12	52.17%
Femenino	15	48.38%	11	47.82%
Cierre quirúrgico	10	32.25%	4	17.39%

Las características de ambos grupos se analizaron con la prueba de normalidad Shapiro Wilk (debido al tamaño de muestra). Las semanas de gestación, peso al nacer, días de ventilación, edad al diagnóstico, diámetro del conducto y relación AI/AO en la primera valoración tuvieron una distribución aproximada a la normalidad, por lo que se usó prueba t de student. (Ver tabla 2).

En cambio, la edad de la madre, aporte hídrico al momento del diagnóstico, volumen de cargas rápidas, índice de Yeh al momento del diagnóstico, edad de inicio de tratamiento y tiempo de tratamiento tuvieron una distribución no normal, por lo que se utilizó prueba U de Mann Whitney. (Ver tabla 3).

En las semanas de gestación y el peso al nacer las pruebas de Levene para igualdad de varianzas mostraron varianzas diferentes por lo que se utilizó t de Student para varianzas diferentes.

Tabla 2. Variables con distribución aproximada a la normalidad

	Paracetamol			Ibuprofeno		
	Shapiro-Wilk					
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Semanas de gestación	0.913	7	0.417	0.863	4	0.272
Peso al nacer	0.919	7	0.46	0.818	4	0.139
Días de ventilación	0.836	7	0.092	0.925	4	0.564
Edad al diagnóstico	0.861	7	0.155	0.989	4	0.952
Diámetro del conducto en la primera valoración	0.975	31	0.671	0.972	23	0.748
Relación AI/AO en la primera valoración	0.966	31	0.419	0.931	23	0.114

Tabla 3. Variables con distribución no normal

	Paracetamol			Ibuprofeno		
	Shapiro-Wilk					
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Edad de la madre	0.884	7	0.243	0.668	4	0.005
Aporte hídrico al diagnóstico	0.755	7	0.014	0.812	4	0.126
Volumen de cargas	0.453	7	0	0.997	4	0.991
Índice YEH al momento del diagnóstico	0.898	31	0.006	0.861	23	0.004
Edad de inicio del tratamiento (primera valoración)	0.668	31	0	0.746	23	0
Tiempo de administración del tratamiento (primera valoración)	0.577	31	0	Constante		

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en las semanas de gestación en ambos grupos siendo mayor la media de la edad gestacional y el peso al nacer en el grupo de ibuprofeno ($p= 0.000$) y en el aporte hídrico al diagnóstico ($p=0.004$). (Ver tablas 4 y 5).

Tabla 4. Variables estadísticamente significativas

	Grupo de tratamiento primera valoración				P
	Paracetamol (n=31)		Ibuprofeno (n=23)		
	Media	DE	Media	DE	
Semanas de gestación	29	2	32	1	0.000
Peso al nacer	1059	286	1361	140	0.000
Aporte hídrico al diagnóstico	129	19	145	23	0.004

Tabla 5. Variables estadísticamente no significativas

	Grupo de tratamiento primera valoración				P
	Paracetamol (n=31)		Ibuprofeno (n=23)		
	Media	DE	Media	DE	
Edad de la madre	30	7	31	8	0.719
Días de ventilación	26	20	17	17	0.125
Edad al diagnóstico	5	4	7	5	0.077
Volumen de cargas	11	2	15	6	0.234
Índice YEH al momento del diagnóstico	2	1	2	1	0.839
Diámetro del conducto en la primera valoración	2.6	0.8	2.8	0.8	0.398
Relación AI/AO en la primera valoración	1.39	0.17	1.39	0.21	0.982
Edad de inicio del tratamiento (primera valoración)	5	4	7	5	0.017
Tiempo de administración del tratamiento (primera valoración)	3	1	3	0	0.051

La ruptura prematura de membranas fue en ambos grupos la principal patología materna que precipitó el parto pretérmino (45.16% del grupo de paracetamol y 60.86 % del grupo de ibuprofeno). Sin diferencias significativas ($p=0.434$). (Ver gráfica 3 y tabla 6).

Grafica 3. Patología materna que precipitó parto pretérmino según grupo de tratamiento.

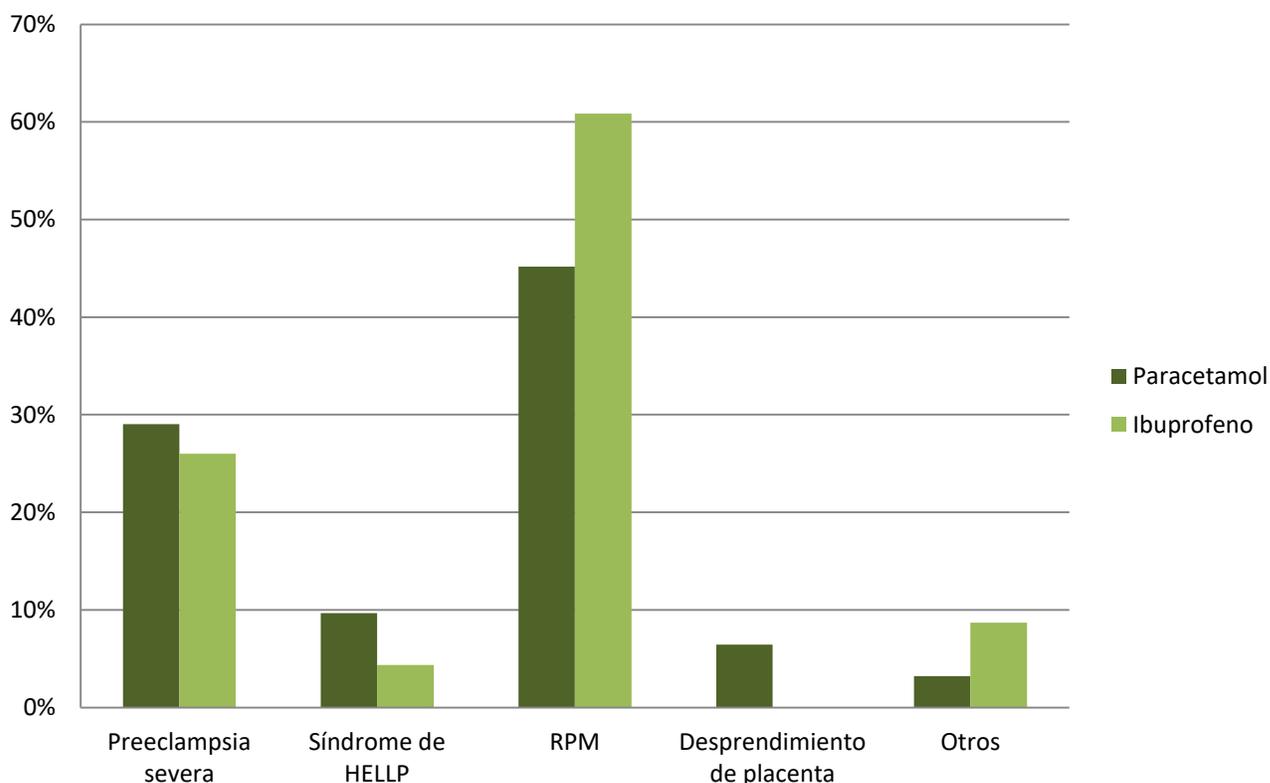


Tabla 6. Patología materna que precipitó parto pretérmino

Patología materna que precipitó parto pretérmino		Grupo de tratamiento				p
		Paracetamol		Ibuprofeno		
		N	%	N	%	
	Preeclampsia severa	9	29.03	6	26	0.434
	Síndrome de HELLP	3	9.67	1	4.34	
	Ruptura prematura de membranas	14	45.16	14	60.86	
	Desprendimiento de placenta	2	6.45	0	0.00	
	Otros	1	3.22	2	8.69	

Los prematuros estudiados recibieron esquema de esteroide de forma completa en el 69.56% el grupo tratado con ibuprofeno. No mostró significancia estadística ($p=0.126$). (Ver gráfica 4 o tabla 7).

Gráfica 4. Esquema de esteroide según grupo de tratamiento

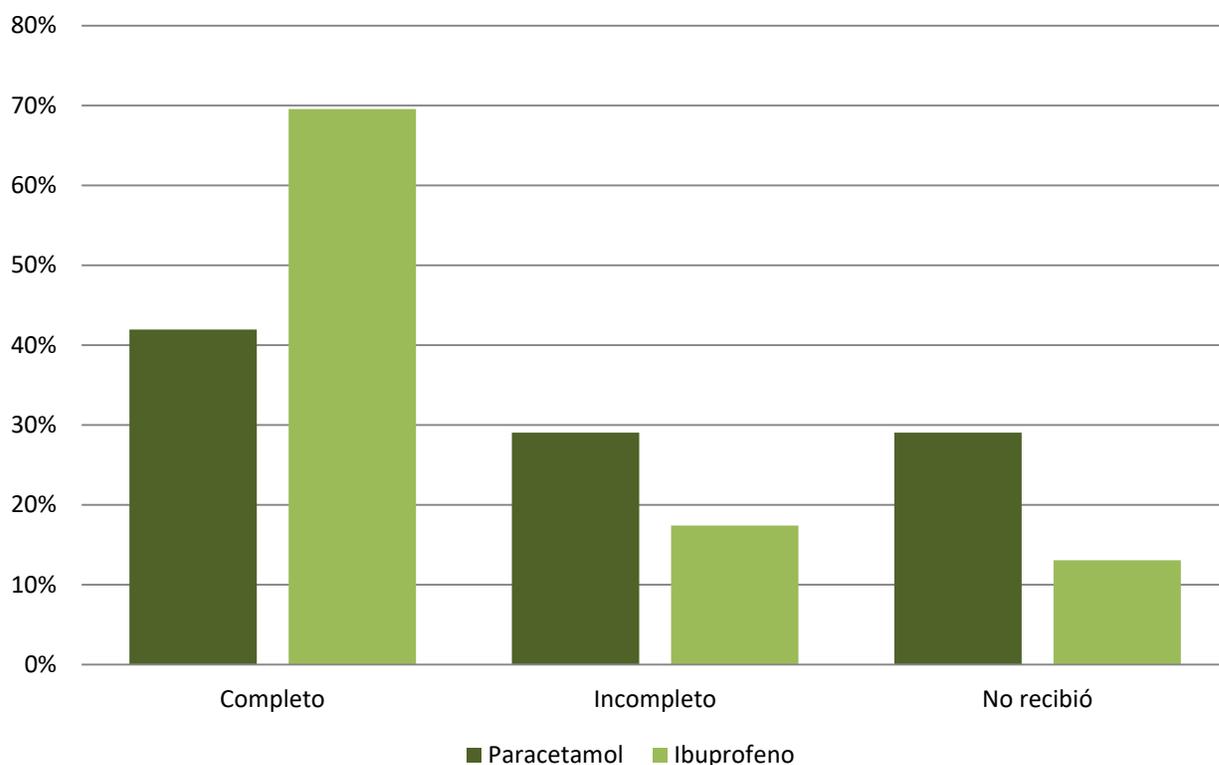


Tabla 7. Esquema de esteroide administrado por grupo de tratamiento

		Grupo de tratamiento				p
		Paracetamol		Ibuprofeno		
		N	%	N	%	
Esquema de esteroide	Completo	13	41.93	16	69.56	0.126
	Incompleto	9	29.03	4	17.39	
	No recibió	9	29.03	3	13.04	

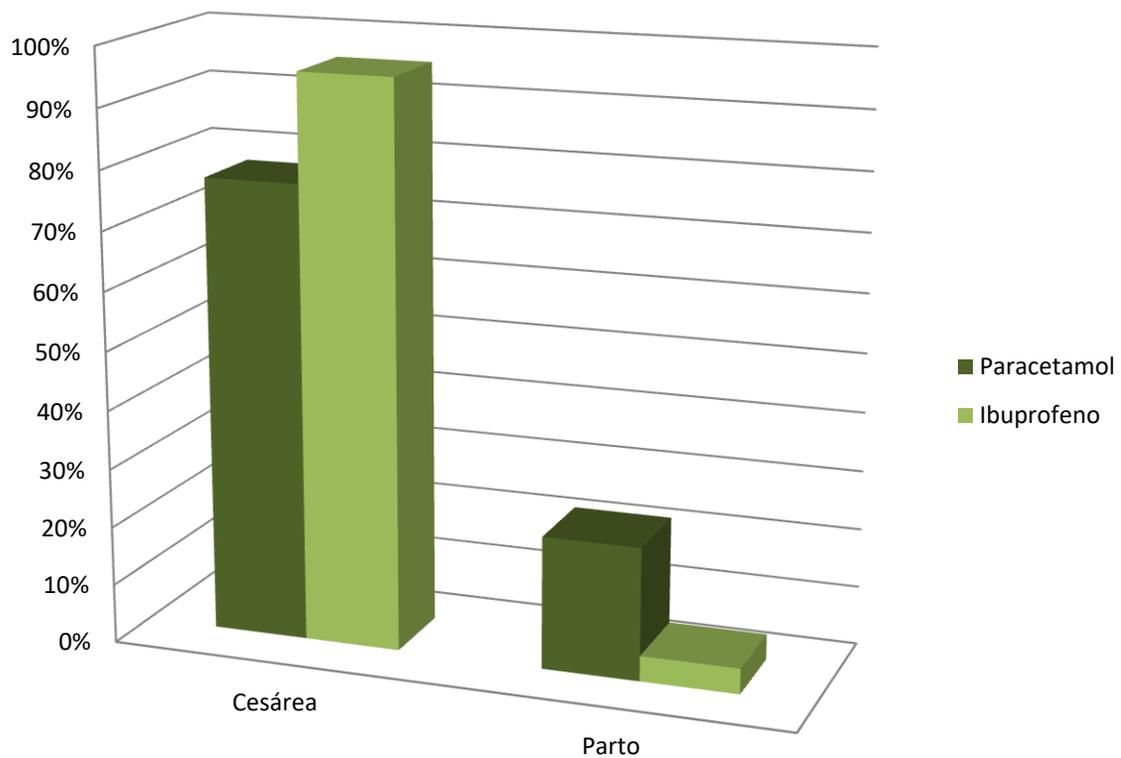
El uso de sulfato de magnesio ocurrió en el 22.6% en el grupo de paracetamol. La infección materna en el 78.3% del grupo de ibuprofeno y restricción en el crecimiento intrauterino en el 32.3% del grupo de paracetamol. En ninguna de ellas se encontró significancia estadística. (Ver tabla 8).

Tabla 8. Antecedentes perinatales

		Grupo de tratamiento				
		Paracetamol		Ibuprofeno		p
		N	%	N	%	
Uso de sulfato de magnesio	No	24	77.4	19	82.6	0.64
	Si	7	22.6	4	17.4	
Infección materna	No	7	22.6	5	21.7	0.941
	Si	24	77.4	18	78.3	
Restricción de crecimiento intrauterino	No	21	67.7	17	73.9	0.623
	Si	10	32.3	6	26.1	

Los prematuros tratados con paracetamol nacieron 77.42 % via cesárea. En cambio en el grupo de ibuprofeno fue en el 95.65%. (Ver gráfica 5).

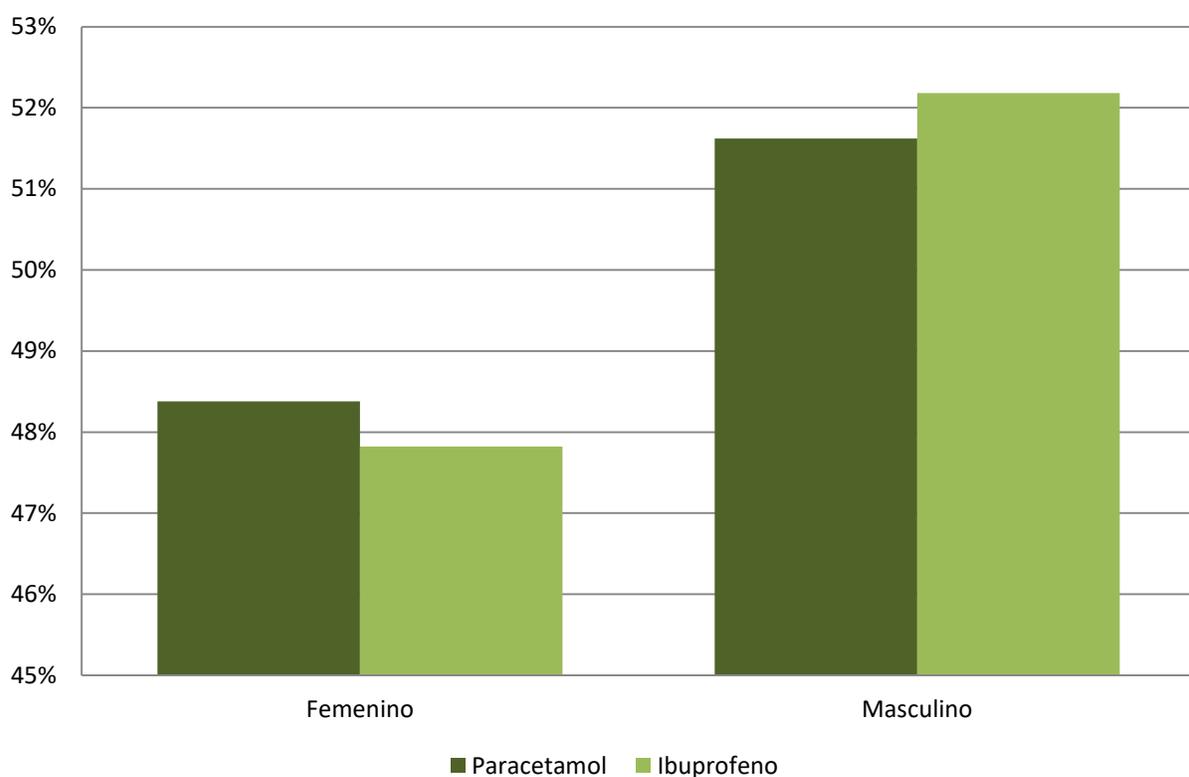
Grafica 5. *Vía de nacimiento según grupo de tratamiento.*



En el grupo de paracetamol el 48.38% fue de sexo femenino y 51.62% de sexo masculino.

En el grupo de ibuprofeno, la distribución por género fue de 47.82% sexo femenino y 52.18% de sexo masculino. (Ver gráfica 6).

Gráfica 6. *Distribución por género según grupo de tratamiento.*

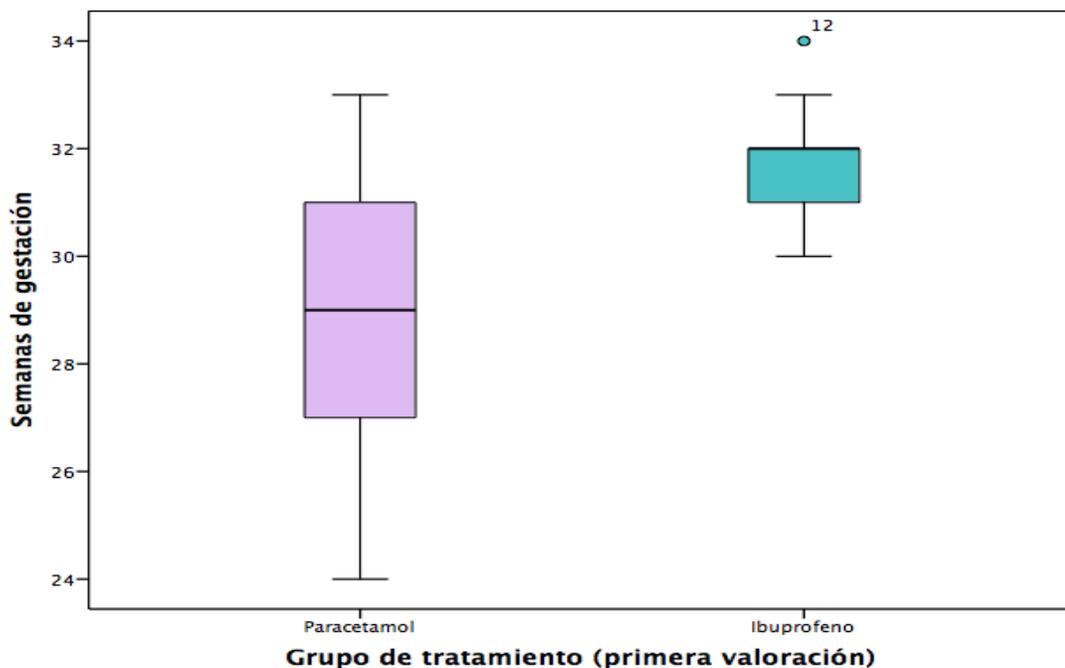


El promedio de edad gestacional en el grupo de paracetamol fue de 29.19 (± 2.45) semanas.

Para el grupo de ibuprofeno el promedio de edad gestacional fue de 31.86 (± 0.91) semanas. (Ver gráfica 7).

La explicación clínica de este resultado es por el retraso en el inicio de la vía oral, que ocurre en los pacientes con menor edad gestacional y/o peso al nacimiento; ya que generalmente los niños más grandes en los que se inicia la vía oral antes pueden ser manejados con ibuprofeno al momento del diagnóstico.

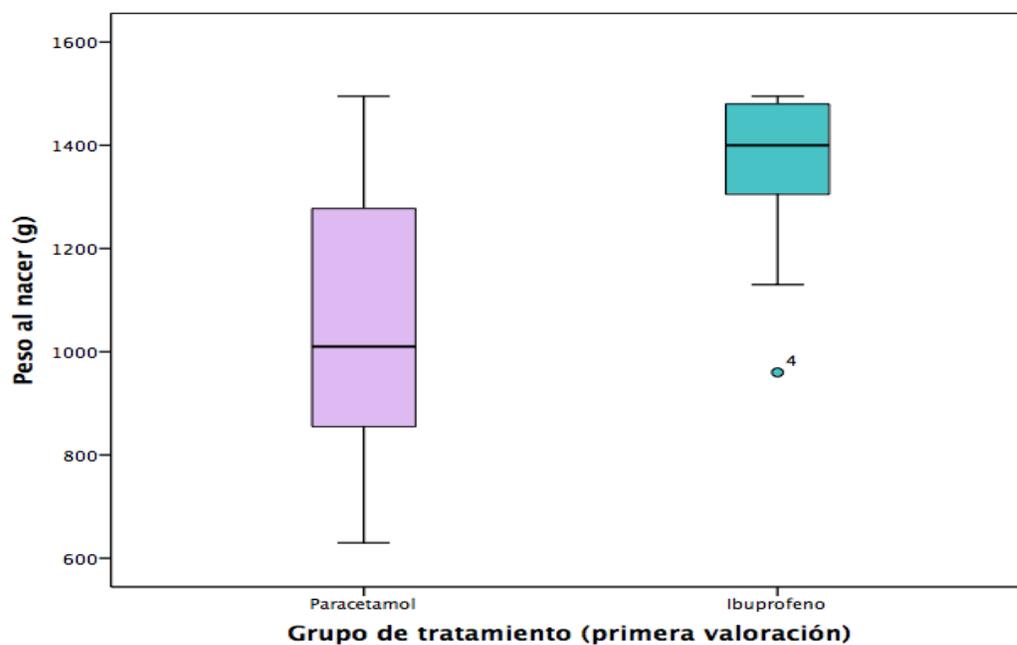
Gráfica 7. Distribución de las semanas de gestación según grupo de tratamiento.



El peso al nacimiento en los pacientes estudiados fue en promedio de 1059.19 (± 285.54) g para el grupo de pacientes tratados con paracetamol.

A diferencia del promedio presentado en el grupo de ibuprofeno de 1360.86 (± 140.12) g. (Ver gráfica 8).

Gráfica 8. *Distribución del peso al nacer (g) según grupo de tratamiento.*



La morbilidad con la que cursaron los prematuros durante su estancia hospitalaria fue síndrome de dificultad respiratoria para el grupo de paracetamol 87.09% y 56.53% para el grupo de ibuprofeno. (Ver tabla 9).

La displasia broncopulmonar fue severa en el 22.60% y leve en el 9.67% para el grupo de pacientes que se manejaron con paracetamol. Y para el grupo de ibuprofeno leve 13.04% y moderado en 17.40%. (Ver gráfica 9).

Gráfica 9. Morbilidad respiratoria según grupo de tratamiento

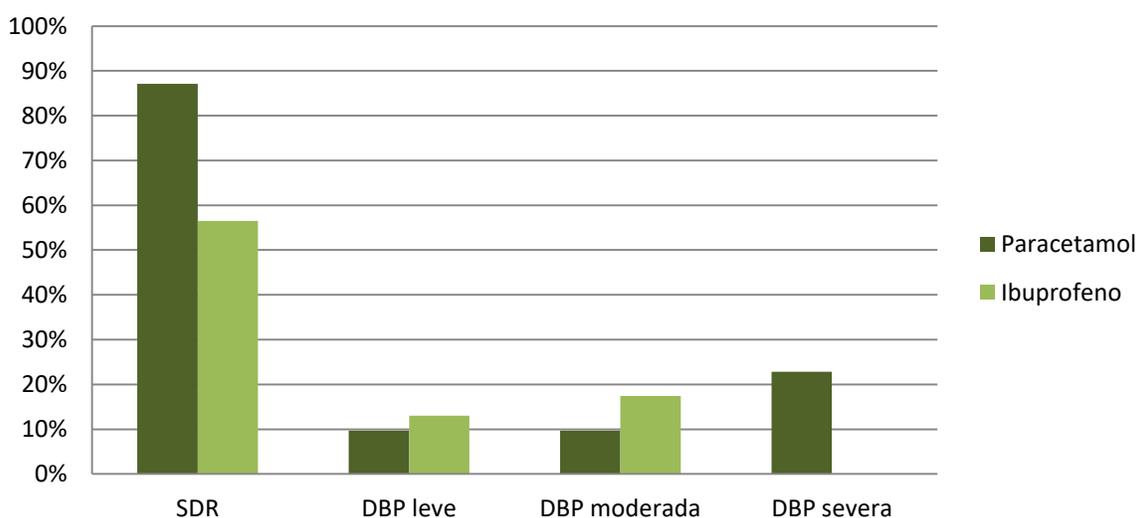
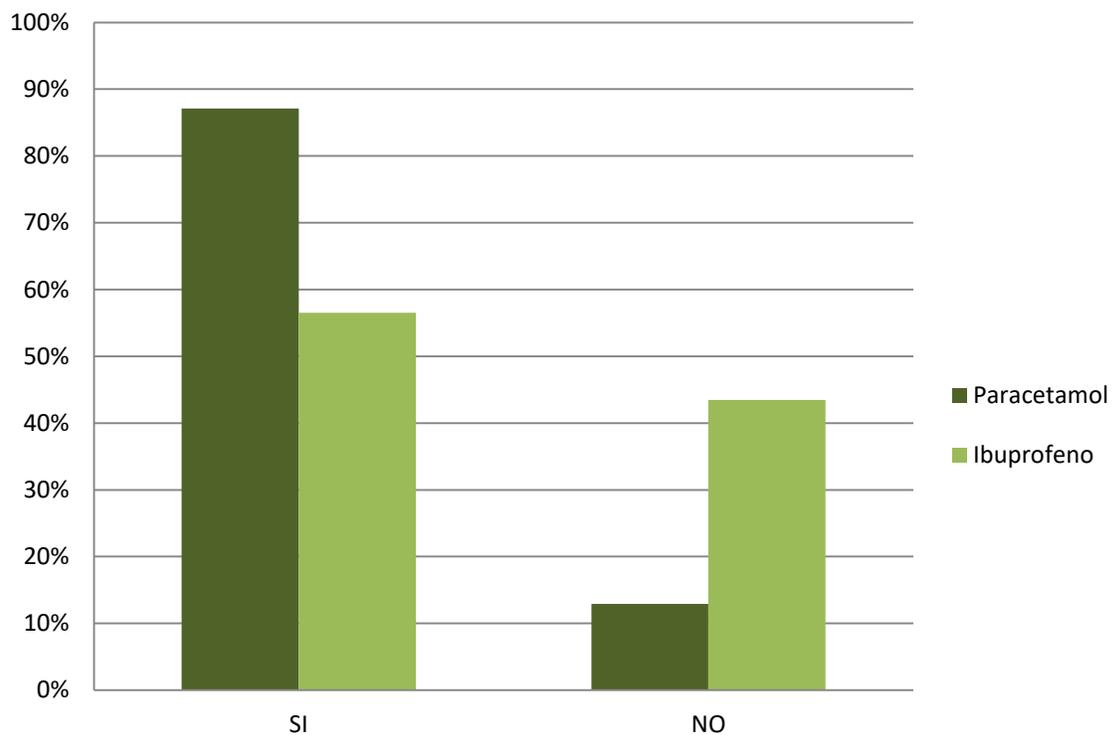


Tabla 9. Morbilidad respiratoria general según grupo de tratamiento

		Grupo de tratamiento (primera valoración)				P
		Paracetamol		Ibuprofeno		
		n	%	n	%	
Síndrome de dificultad respiratoria	No	4	12.91	10	43.47	0.011
	Si	27	87.09	13	56.53	
Ventilación mecánica	No	2	6.5	6	26.09	0.045
	Si	29	93.5	17	73.91	
Displasia broncopulmonar	No	18	58.06	16	69.56	0.102
	Leve	3	9.67	3	13.04	
	Moderadamente	3	9.67	4	17.40	
	Severa	7	22.60	0	0.0	
			26.13	±19.88	17.11	

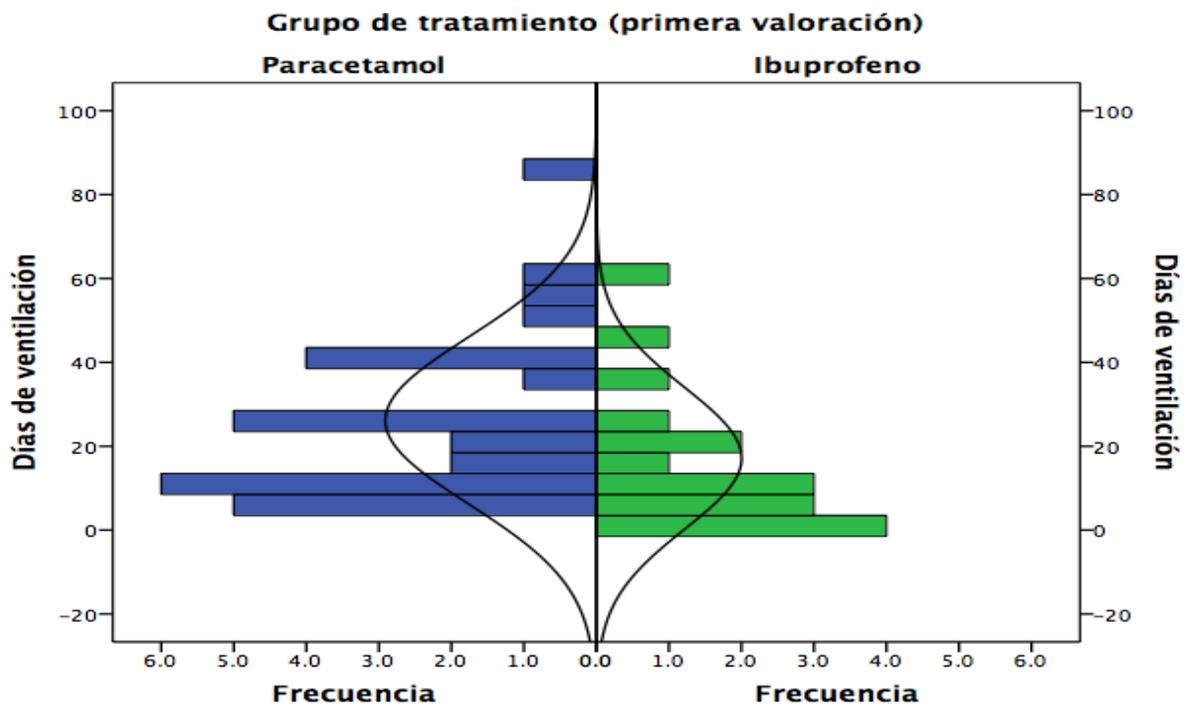
Los pacientes estudiados ameritaron ventilación mecánica 93.5% en el grupo de paracetamol y 73.91% para los de ibuprofeno. (Ver gráfica 10).

Gráfica 10. *Distribución de ventilación mecánica según grupo de tratamiento.*



El promedio de días de ventilación requerido por los pacientes estudiados fue de 26.13 (\pm 19.88) días en el grupo de paracetamol y de 17.11 (\pm 16.93) días en el grupo de ibuprofeno. Esto debido a que los pacientes del grupo de paracetamol tuvieron una edad gestacional y peso al nacer menor a los pacientes del grupo de ibuprofeno. No mostrando significancia estadística ($p=0.125$). (Ver gráfica 11)

Gráfica 11. Distribución de los días de ventilación según grupo de tratamiento



Otras causas de morbilidad fueron la sepsis neonatal, la cual ocurrió en el 100% del grupo de paracetamol y 91.30% del grupo de ibuprofeno. La retinopatía del prematuro se diagnosticó en el grupo de paracetamol en el 25.79% y en el de ibuprofeno en el 13.04%. Los pacientes que fueron tratados con paracetamol cursaron con insuficiencia renal en 19.4% a diferencia de los tratados con ibuprofeno 8.7%. La presencia de enterocolitis necrosante se consideró en el 16.1% de los pacientes del grupo de paracetamol y en 13.04% del grupo de ibuprofeno. (Ver tabla 10).

Tabla 10. *Causas de morbilidad según grupo de tratamiento*

		Grupo de tratamiento (primera valoración)				P
		Paracetamol		Ibuprofeno		
		n	%	n	%	
Sepsis	No	0	0.0	2	8.70	0.094
	Si	31	100.0	21	91.30	
Insuficiencia renal	No	25	80.6	21	91.30	0.276
	Si	6	19.4	2	8.70	
Enterocolitis necrosante	No	26	83.9	20	86.96	0.752
	Si	5	16.1	3	13.04	
Retinopatía del prematuro	No	23	74.21	20	86.96	0.902
	Si	8	25.79	3	13.04	

De los pacientes estudiados 9.67% del grupo de paracetamol y 47.82% del grupo de ibuprofeno no tuvieron hemorragia intraventricular (Ver tabla 11); la hemorragia intraventricular Grado II se presentó en 61.30% en el grupo de paracetamol y 39.15% en el grupo de ibuprofeno. Sin mostrar significancia estadística ($p=0.061$). (Ver gráfica 12).

Gráfica 12. *Grado de Hemorragia intraventricular según grupo de tratamiento*

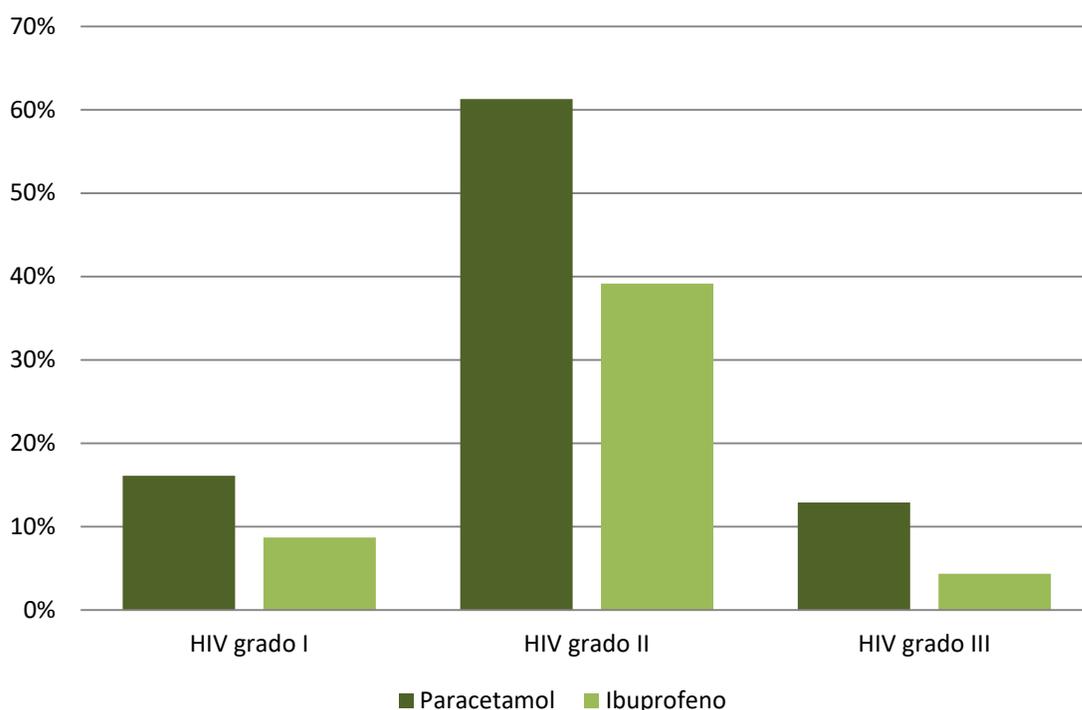


Tabla 11. *Hemorragia intraventricular según grupo de tratamiento*

		Grupo de tratamiento (primera valoración)				P
		Paracetamol		Ibuprofeno		
		n	%	n	%	
Hemorragia intraventricular BARRAS	No	3	9.67	11	47.82	0.061
	Grado I	5	16.12	2	8.69	
	Grado II	19	61.30	9	39.15	
	Grado III	4	12.91	1	4.34	

El 48% de los pacientes tratados con paracetamol no desarrolló leucomalacia periventricular, de igual manera el grupo de ibuprofeno con un 46%. (Ver tabla 12).

El grado I se presentó en el 45.18% del grupo de paracetamol y 52.18% de ibuprofeno; en el grupo de paracetamol si se desarrolló leucomalacia grado III (3.22%), a diferencia del grupo de ibuprofeno donde la forma severa no se presentó. No se observó significancia estadística ($p=0.655$). (Ver gráfica 13).

Gráfica 13. Grado de Leucomalacia periventricular según grupo de tratamiento

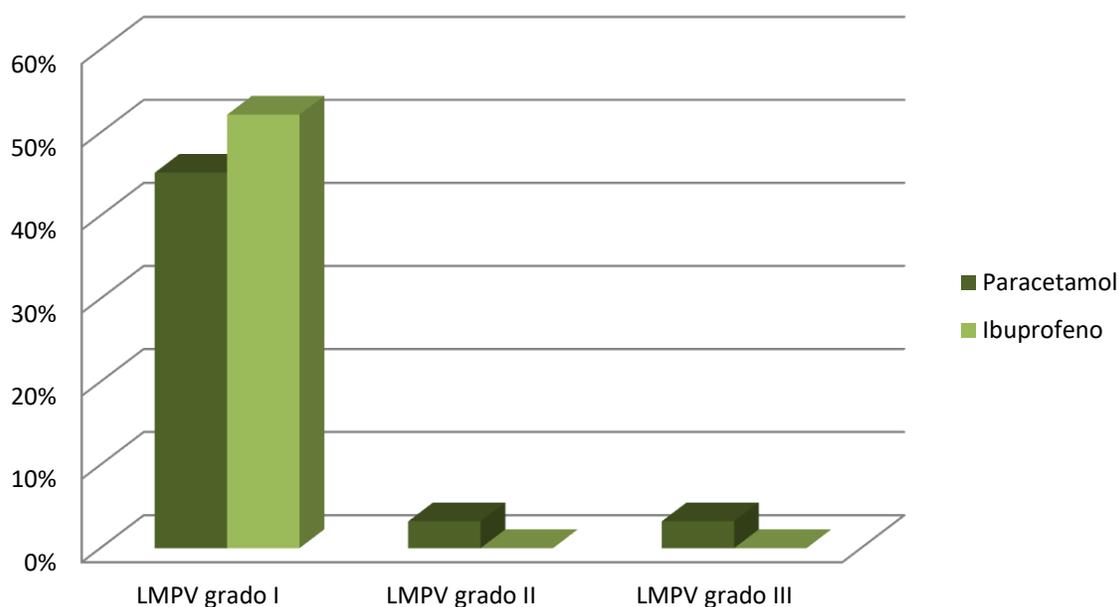


Tabla 12. Leucomalacia periventricular según grupo de tratamiento

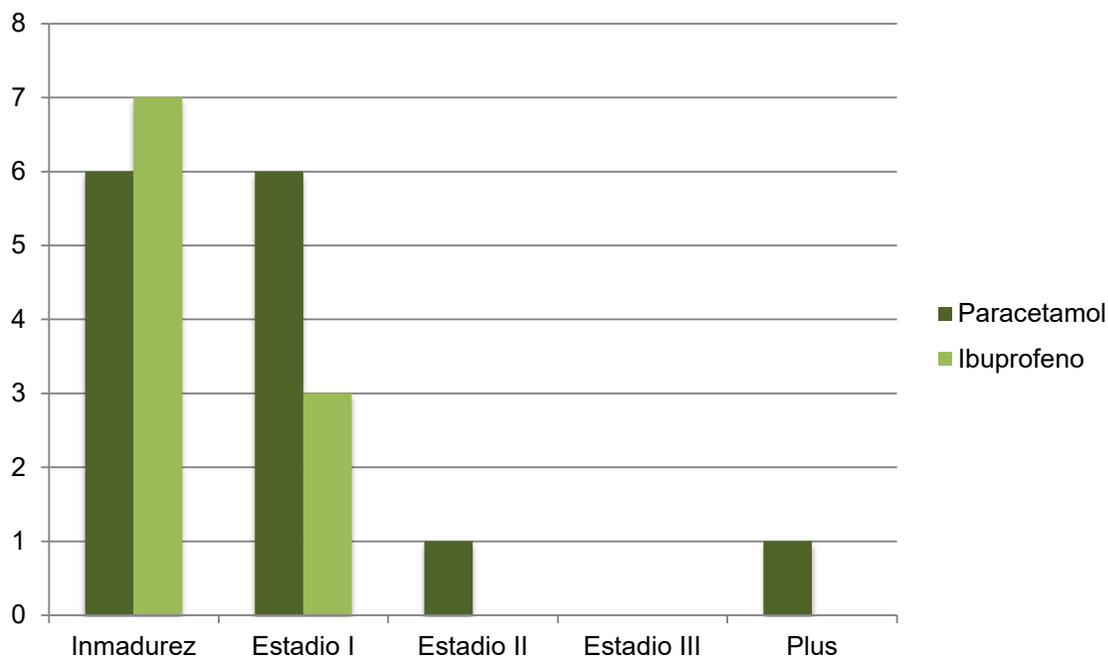
		Grupo de tratamiento (primera valoración)				P
		Paracetamol		Ibuprofeno		
		n	%	n	%	
Leucomalacia periventricular	No	15	48.38	11	47.82	0.655
	Grado I	14	45.18	12	52.18	
	Grado II	1	3.22	0	0.0	
	Grado III	1	3.22	0	0.0	

Los pacientes estudiados ameritaron valoración oftalmológica por el riesgo de retinopatía del prematuro, la inmadurez retiniana se reportó en el 19.35% para el grupo de paracetamol a diferencia del 30.43% del grupo de ibuprofeno.

La retinopatía estadio I se diagnosticó en el 19.35% en el grupo de paracetamol y 13.04% en el grupo de ibuprofeno.

Solo un paciente curso con retinopatía grave que amerito cirugía del grupo de pacientes tratados con paracetamol (3.22%). (Ver gráfica 14).

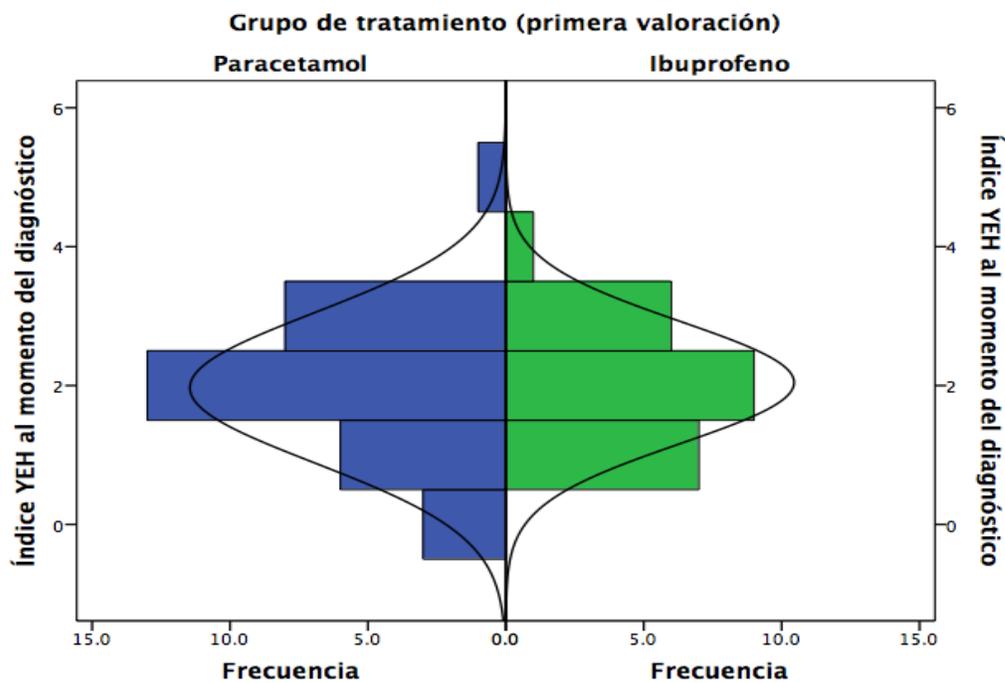
Gráfica 14. Valoración oftalmológica según grupo de tratamiento



Las manifestaciones clínicas de conducto arterioso fueron evaluadas con el índice de Yeh, siendo para el grupo tratado con paracetamol un promedio de 1.96 (± 1.07) puntos y de 2.04 (± 0.87) puntos en los pacientes tratados con ibuprofeno. Sin significancia estadística ($p=0.839$).

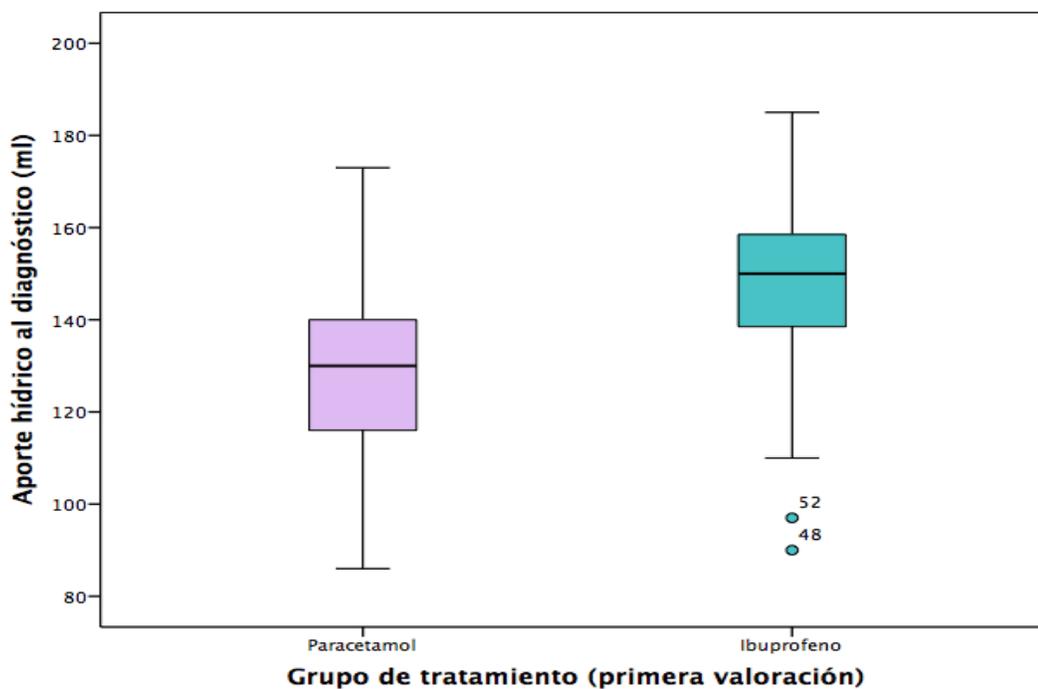
La mayoría de los pacientes se calificaron con menos de 3 puntos lo que clínicamente no traducía un conducto arterioso hemodinámicamente significativo. (Ver gráfica 15).

Gráfica 15. Distribución del índice Yeh según grupo de tratamiento



El aporte hídrico en los pacientes al momento del diagnóstico fue mayor para el grupo de ibuprofeno (144.56 ± 22.78) ml/kg/día, lo cual fue estadísticamente significativo ($p = 0.004$). (Ver gráfica 16).

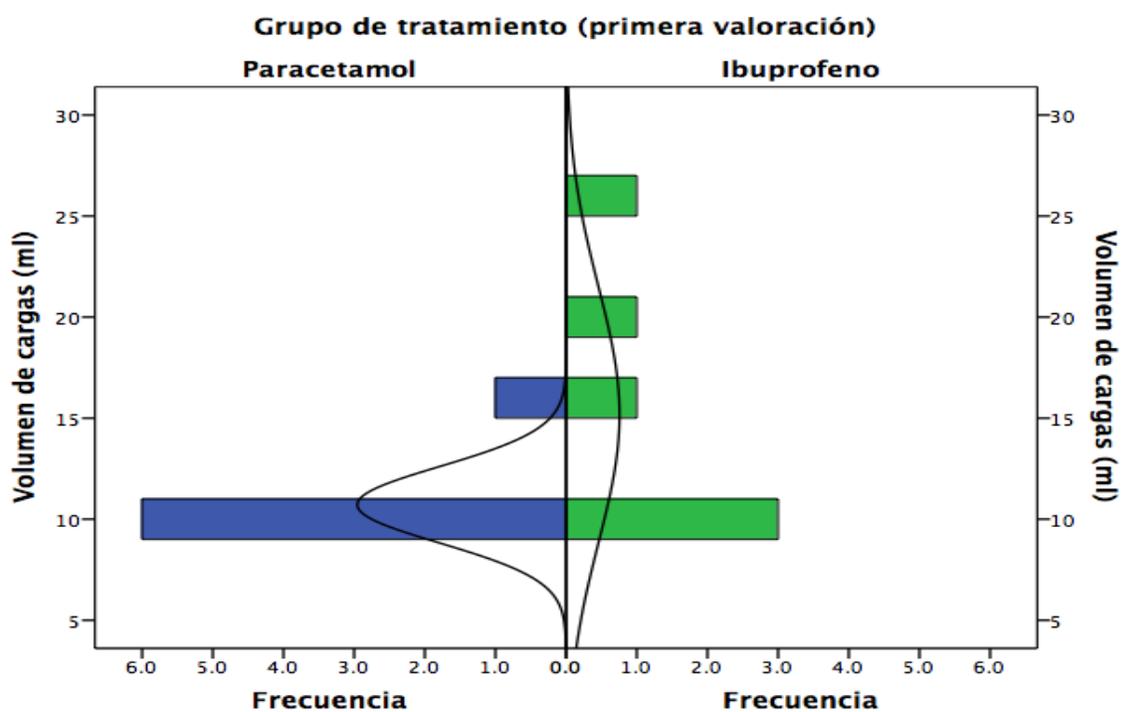
Gráfica 16. Distribución del aporte hídrico según grupo de tratamiento



Previo al diagnóstico los prematuros ameritaron carga hídrica, el 22.58% el grupo de paracetamol y el 26.08% en el grupo de ibuprofeno.

Cabe destacar que en el grupo de ibuprofeno el volumen de carga fue mayor, en promedio de 15.16 (\pm 6.33) ml/kg/dosis. Sin mostrar significancia estadística ($p=0.234$). (Ver gráfica 17).

Gráfica 17. Distribución de volumen de cargas según grupo de tratamiento



El uso de diuréticos en los pacientes se indicó cuando presentaron sobrecarga hídrica ameritando con mayor frecuencia uso de furosemida, 93.33% en el grupo de paracetamol y 92.85% en el grupo de ibuprofeno. (Ver gráfica 18 y tabla 13).

Gráfica 18. Frecuencia de uso de diuréticos según grupo de tratamiento

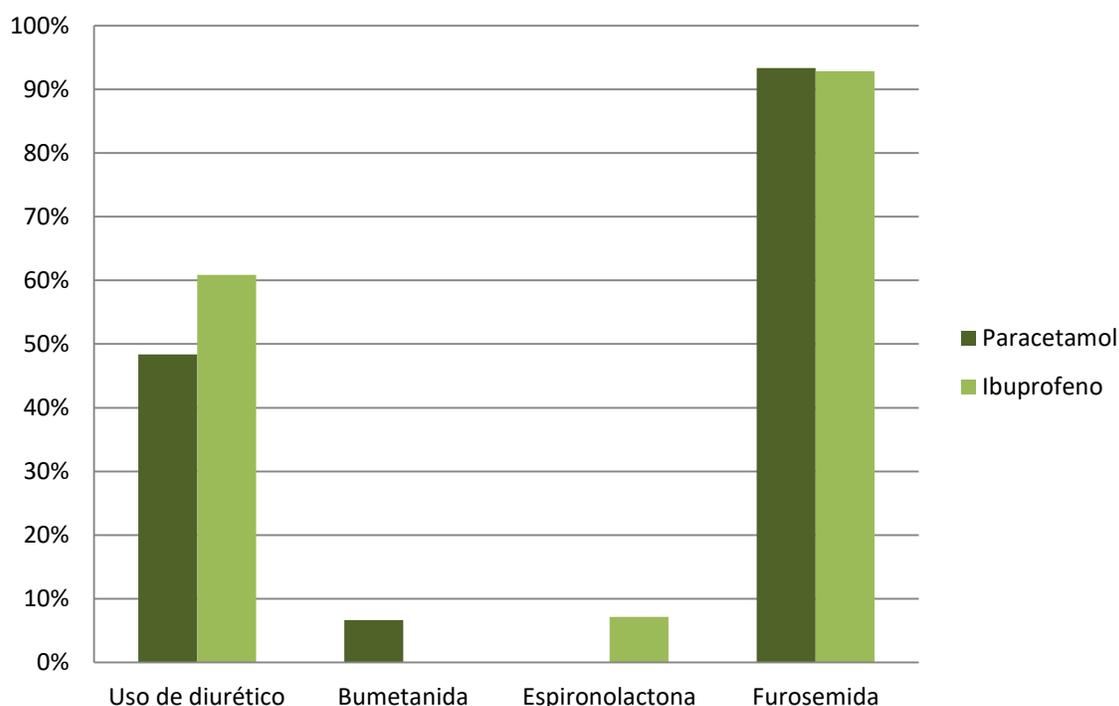
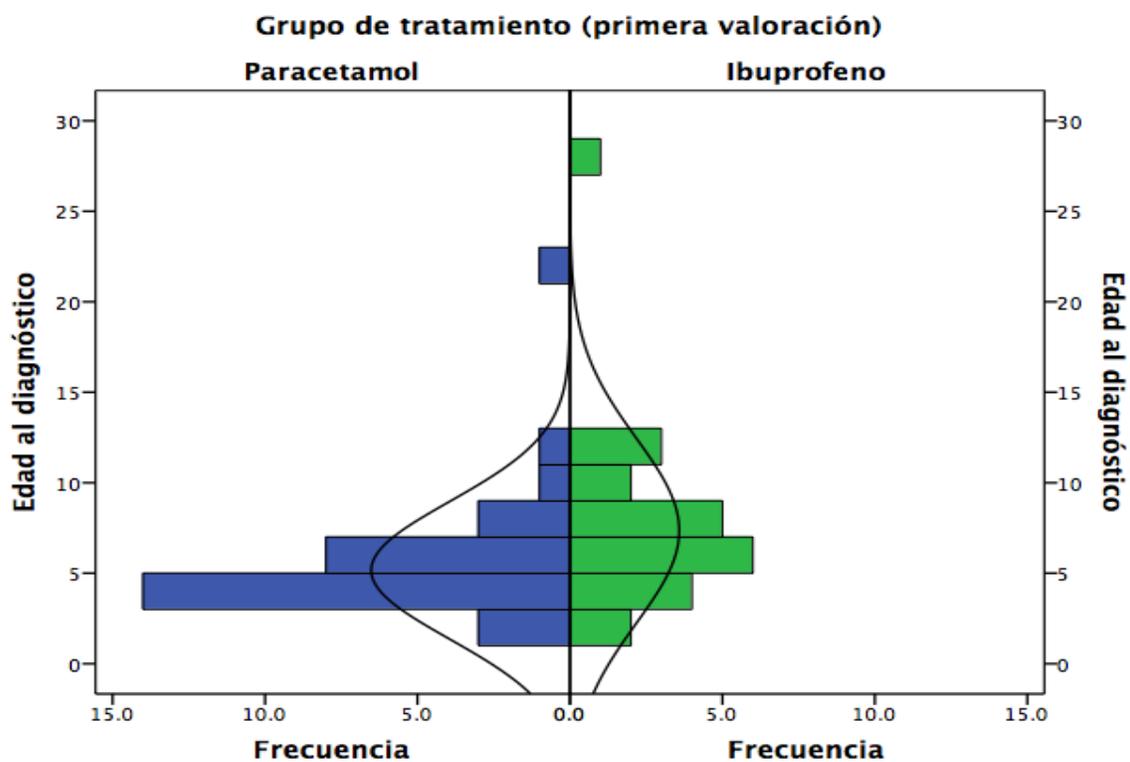


Tabla 13. Frecuencia de uso y tipo de diurético

		Grupo de tratamiento (primera valoración)			
		Paracetamol		Ibuprofeno	
		n	%	n	%
Diurético	No	16	51.61	9	39.13
	Si	15	48.39	14	60.87
Nombre del diurético	Bumetanida	1	6.67	0	0.0
	Espironolactona	0	0.0	1	7.15
	Furosemida	14	93.33	13	92.85

El diagnóstico se realizó el día 5.16 (\pm 3.79) días en el grupo de paracetamol a diferencia del grupo de ibuprofeno en quienes el diagnóstico se realizó a los 7.34 (\pm 5.12) días. Sin significancia estadística ($p=0.077$). (Ver gráfica 19).

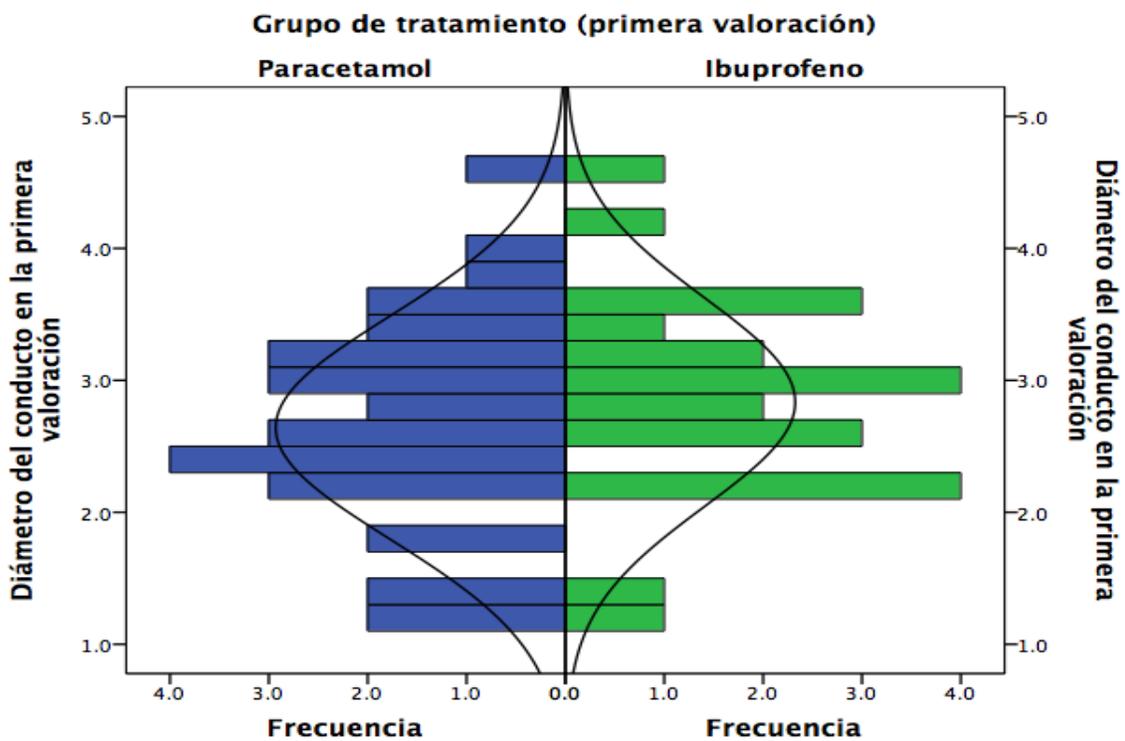
Gráfica 19. Distribución de la edad al diagnóstico según grupo de tratamiento.



Durante la primera valoración ecocardiográfica el diámetro del conducto arterioso para el grupo tratado con paracetamol fue de 2.64 (± 0.84) mm.

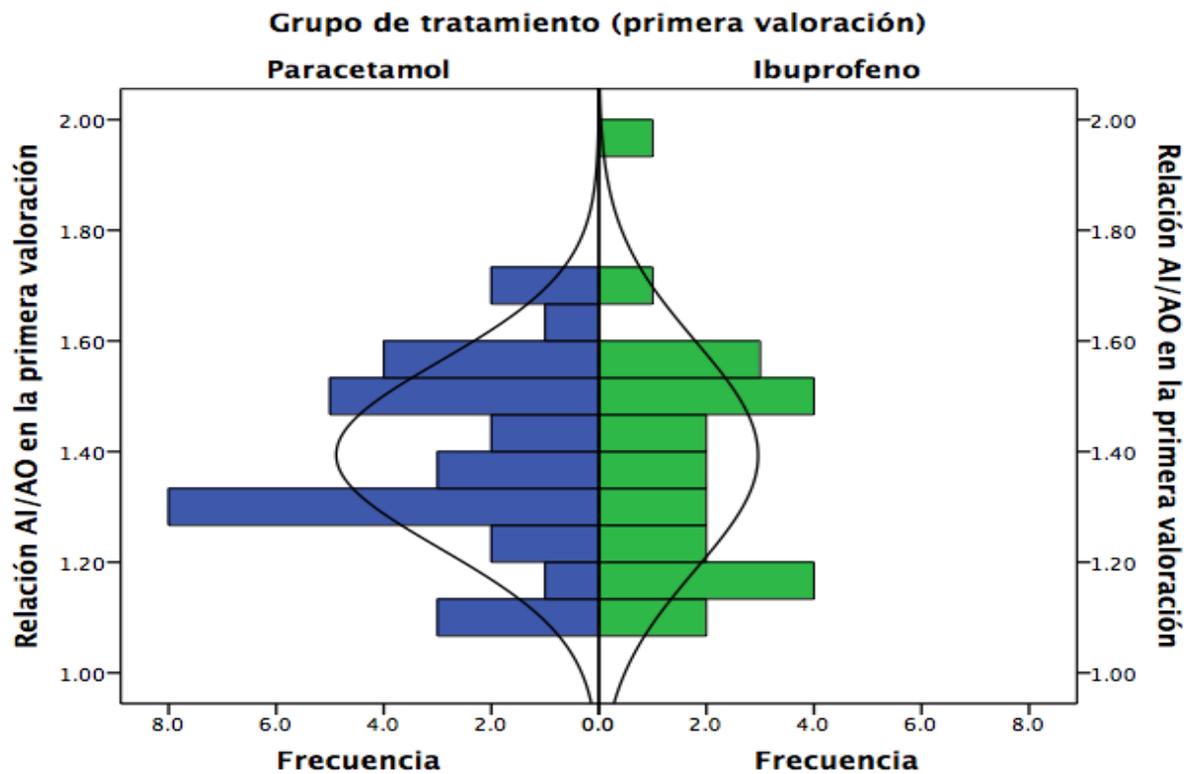
Para el grupo de ibuprofeno fue de 2.83 (± 0.78) mm, lo que traduce para ambos grupos la presencia de un conducto hemodinámicamente significativo en la primera valoración. Sin mostrar significancia estadística ($p=0.398$). (Ver gráfica 20).

Gráfica 20. Distribución del diámetro del conducto en la primera valoración, según grupo de tratamiento.



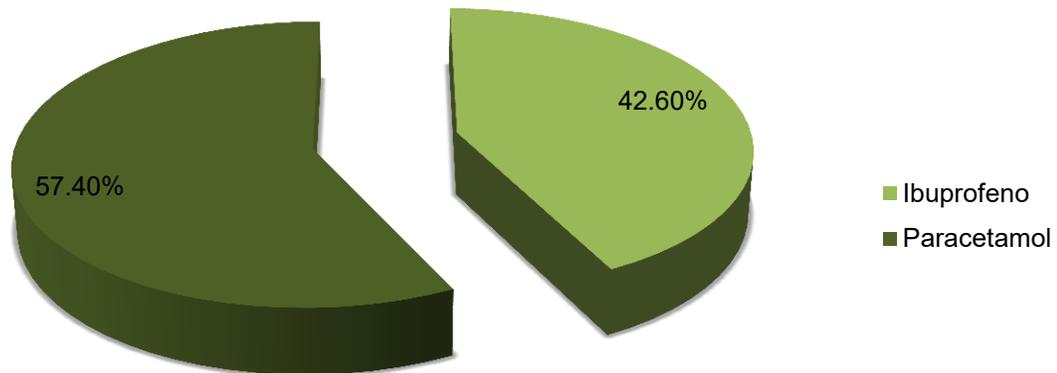
La relación AI/AO no tradujo repercusión hemodinámica, ya que para el grupo de paracetamol fue en promedio de 1.39 (± 0.16) mm y para el grupo de ibuprofeno fue de 1.39 (± 0.20) mm. Sin significancia estadística ($p=0.982$). (Ver gráfica 21).

Gráfica 21. Distribución de la relación AI/AO en la primera valoración según grupo de tratamiento.



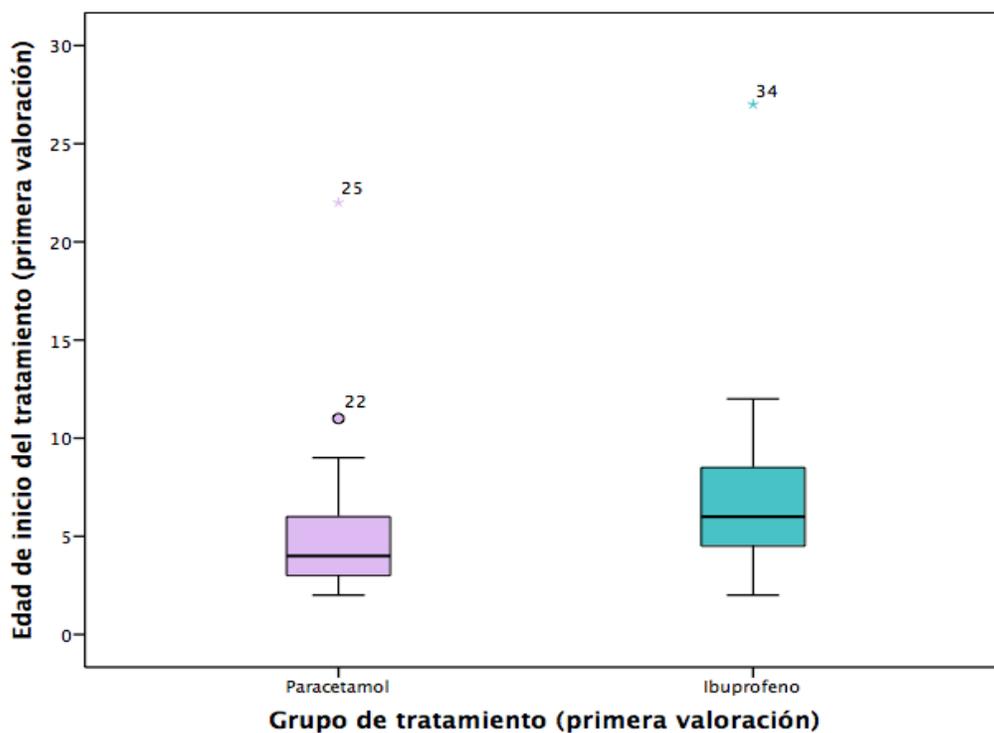
Con los resultados obtenidos en la primera valoración ecocardiográfica (conducto hemodinámicamente significativo) se decidió tratar a los pacientes con paracetamol (57.40%) o con ibuprofeno (42.60%). (Ver gráfica 22).

Gráfica 22. Frecuencia de tratamiento utilizado primera valoración.



La edad de inicio de dicho tratamiento fue para el grupo de paracetamol en promedio de 5.19 (\pm 3.78) días y para el ibuprofeno de 7.39 (\pm 5.12) días. Sin mostrar significancia estadística ($p=0.017$). (Ver gráfica 23).

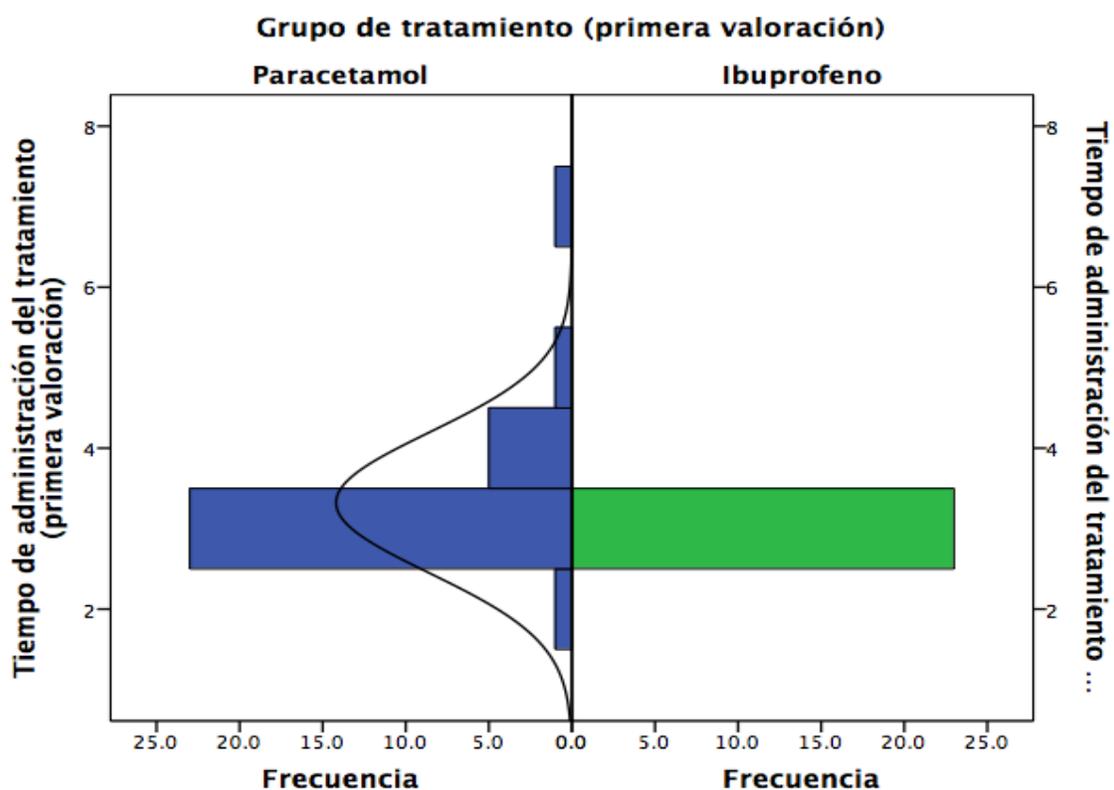
Gráfica 23. *Distribución de la edad de inicio de tratamiento*



El tiempo de administración de tratamiento en la primera valoración fue en promedio de 3.32 (± 0.87) días en el grupo de paracetamol, en cambio para el grupo de ibuprofeno fue de 3 días.

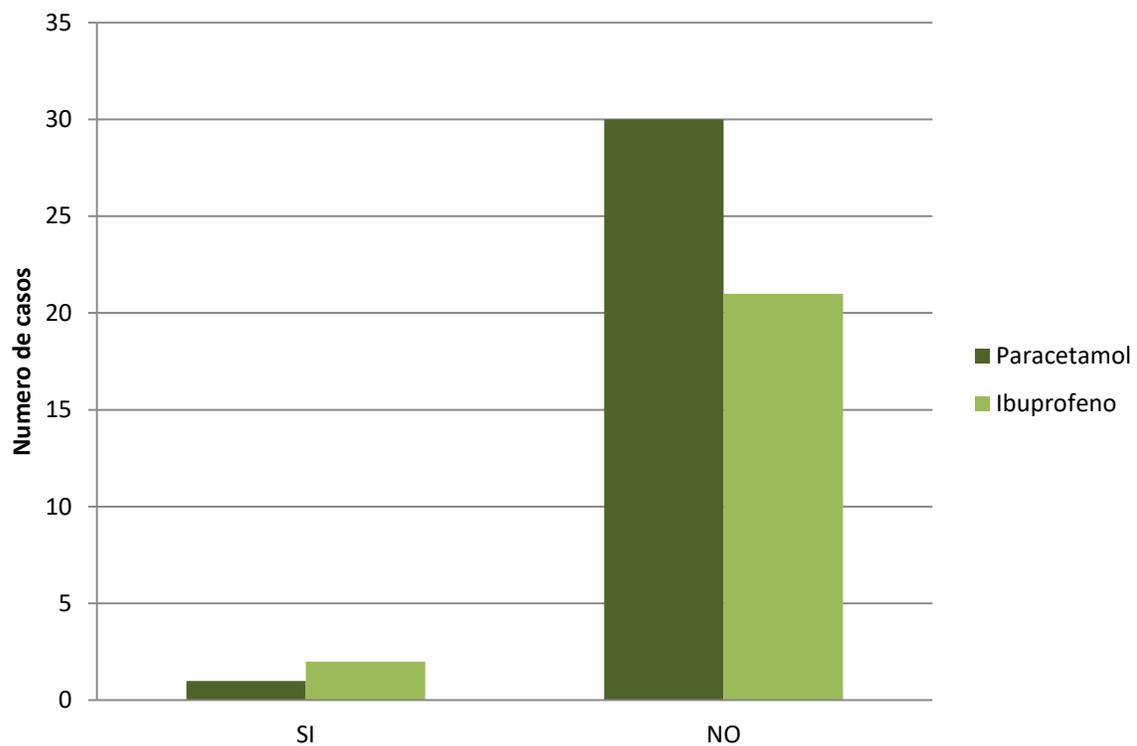
Gráficamente destaca la variabilidad en el tiempo de tratamiento para los pacientes manejados con paracetamol (2-7 días) ya que en algunos pacientes el tratamiento fue incompleto. A diferencia del grupo tratado con ibuprofeno en donde destaca que todos los pacientes cumplieron con el tiempo de tratamiento recomendado. Sin mostrar significancia estadística ($p=0.051$). (Ver gráfica 24).

Gráfica 24. *Distribución del tiempo de administración de tratamiento*



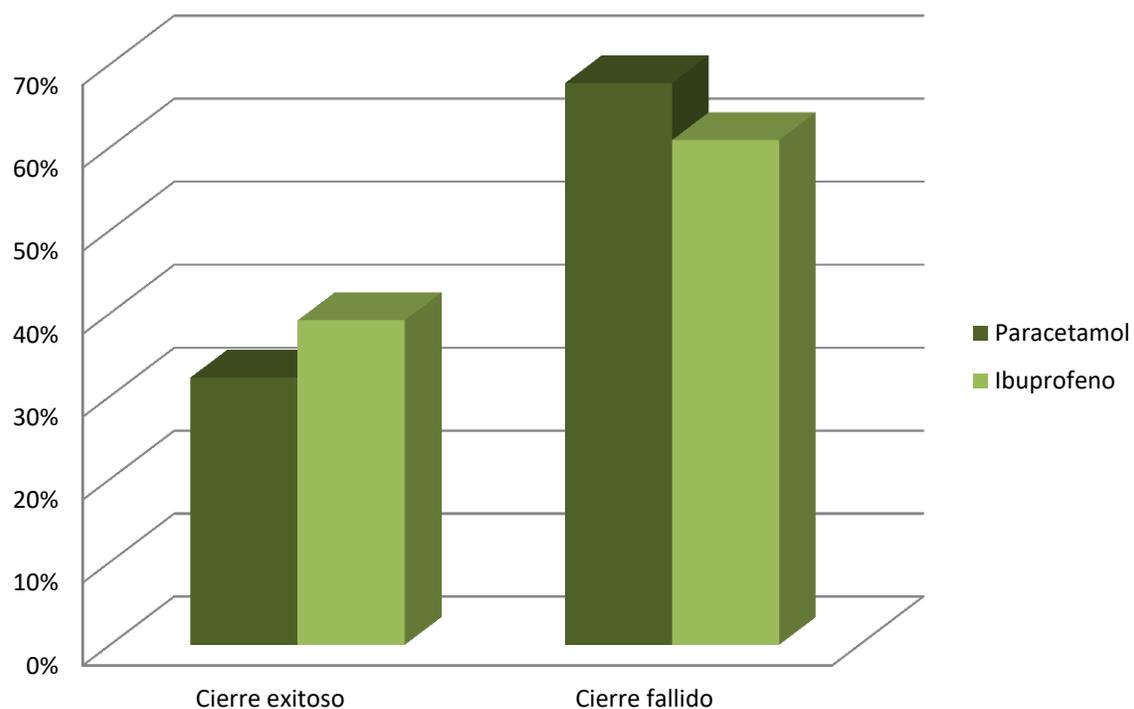
El tratamiento utilizado para el cierre farmacológico del conducto arterioso mostró efectos adversos en algunos pacientes, para el grupo de paracetamol se reportó un caso con sospecha de enterocolitis necrosante por lo que el medicamento fue suspendido y en el grupo de ibuprofeno un caso de enterocolitis necrosante y otro de falla renal en quienes se suspendió el tratamiento, no fue estadísticamente significativa ($p=0.386$). (Ver gráfica 25).

Gráfica 25. Frecuencia de efectos adversos según grupo de tratamiento



Al finalizar el tratamiento farmacológico del primer ciclo los pacientes pudieron tener un cierre exitoso o fallido del conducto arterioso. El cierre exitoso ocurrió en el 32.26% del grupo tratado con paracetamol, así mismo en el grupo de ibuprofeno ocurrió en el 39.14%, sin mostrar significancia estadística ($p=0.601$). (Ver gráfica 26).

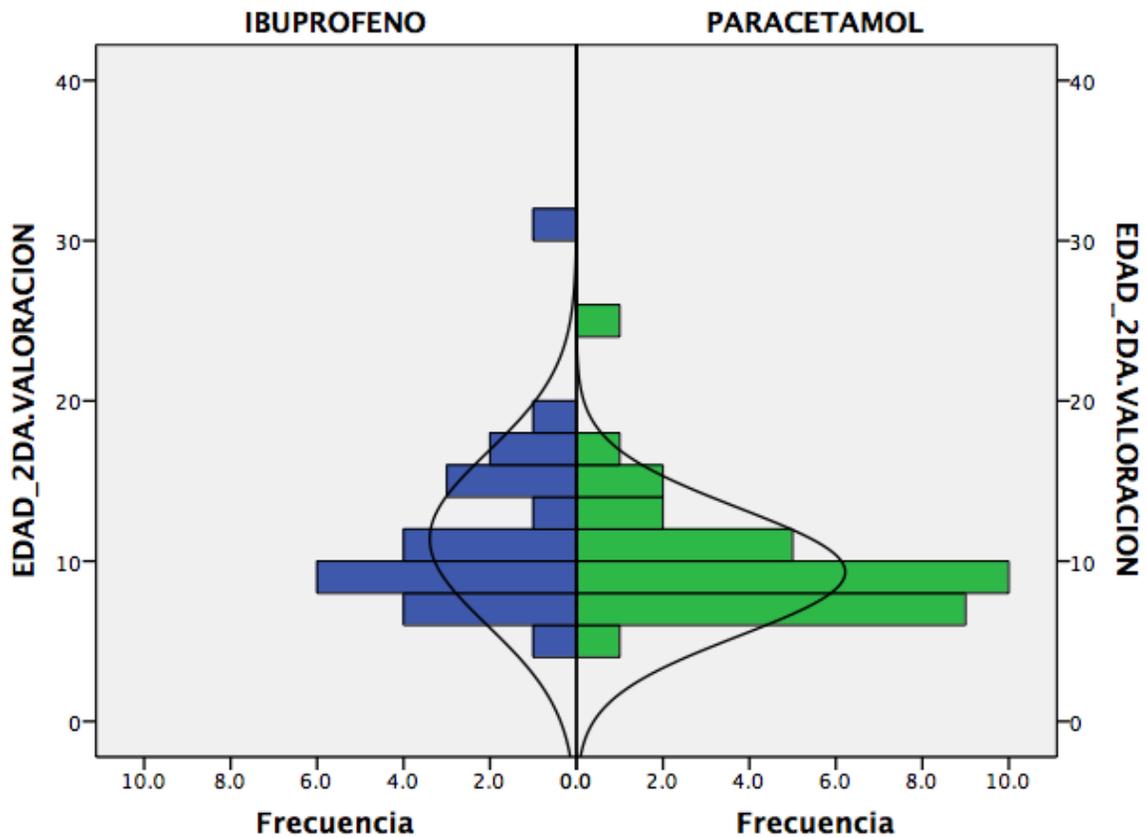
Gráfica 26. Frecuencia de cierre exitoso según grupo de tratamiento en primer ciclo de tratamiento



Al terminar el tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso se realizó una segunda evaluación ecocardiográfica con la cual de acuerdo a resultados (datos de conducto hemodinámicamente significativo) se decidía un segundo ciclo se cierre farmacológico.

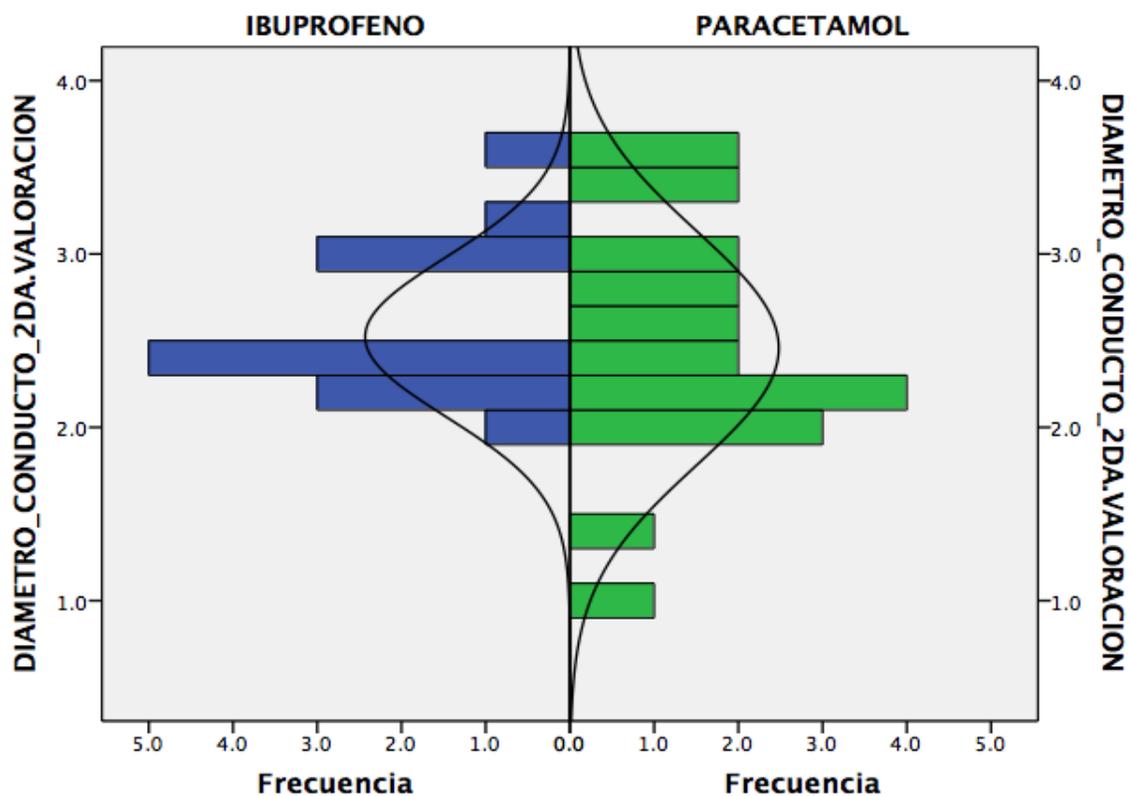
La edad promedio en la que se realiza dicha evaluación fue de 9.32 (± 3.97) días en el grupo de paracetamol y de 11.39 (± 5.40) días para el grupo de ibuprofeno. (Ver gráfica 27).

Gráfica 27. Distribución de la edad de segunda valoración según grupo de tratamiento



Para la segunda valoración el diámetro del conducto fue en promedio de 2.45 (\pm 0.67) mm para el grupo de paracetamol y para el grupo de ibuprofeno de 2.52 (\pm 0.45) mm. (Ver gráfica 28).

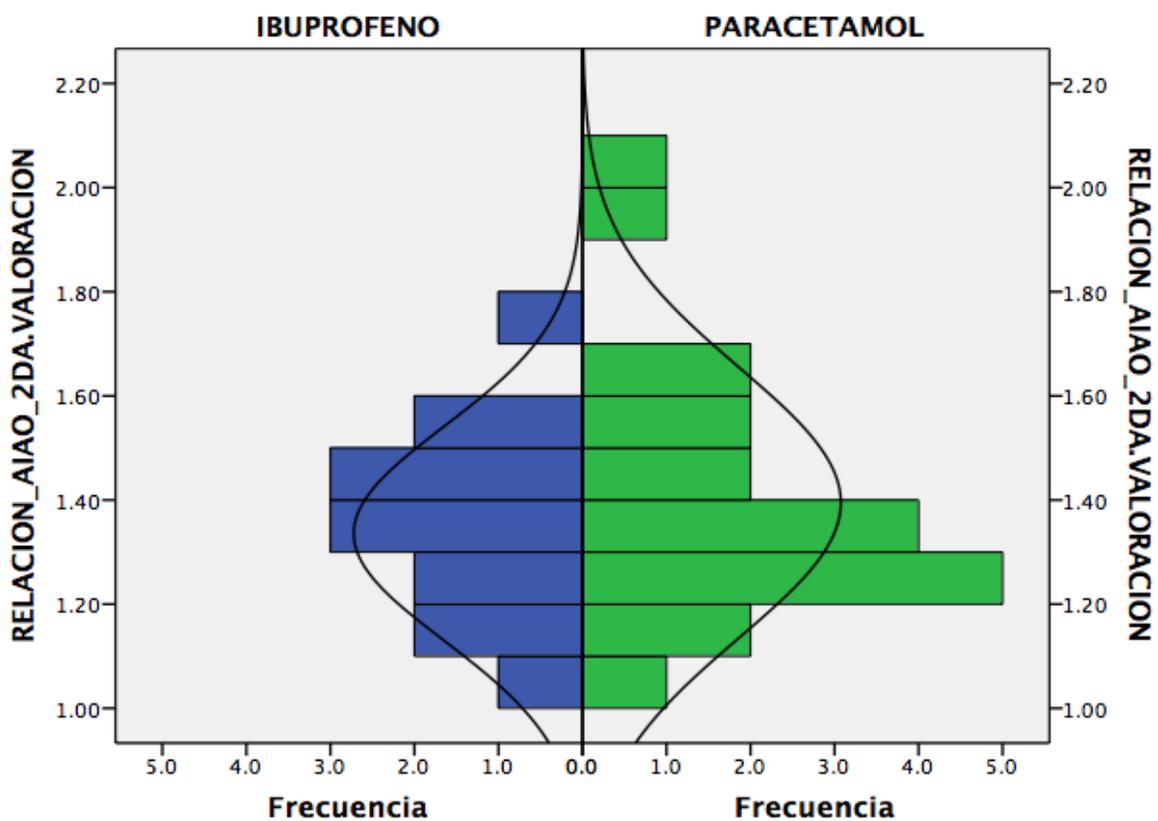
Gráfica 28. Distribución del diámetro del conducto en la segunda valoración, según grupo de tratamiento



La relación AI/AO en la segunda valoración en el grupo de paracetamol fue en promedio de 1.39 (± 0.25). Destaca que no se modificó dicha medición en relación a la primera evaluación.

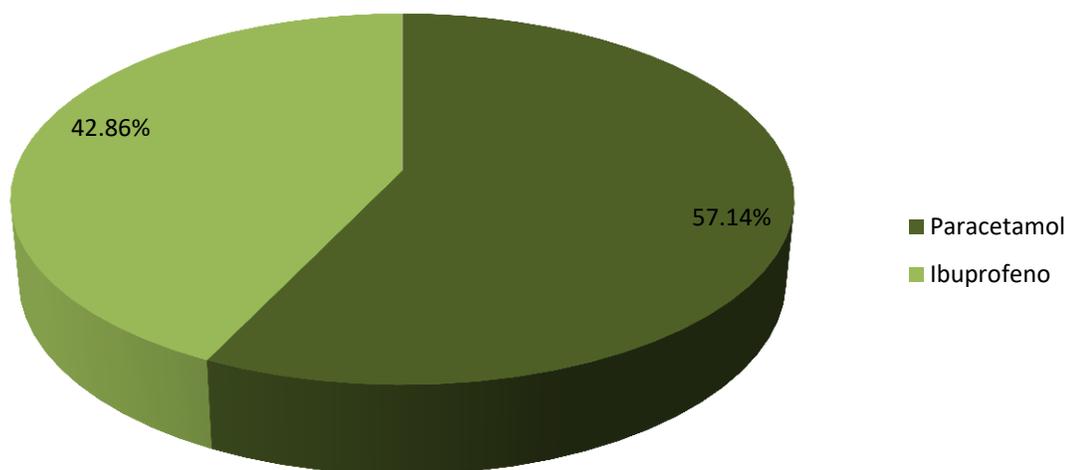
En el grupo de ibuprofeno el promedio de la relación AI/AO en la segunda valoración fue de 1.33 (± 0.20), en cambio esta medición disminuyó en relación a la primera evaluación. (Ver gráfica 29).

Gráfica 29. Distribución de la relación AI/AO en la segunda valoración según grupo de tratamiento.



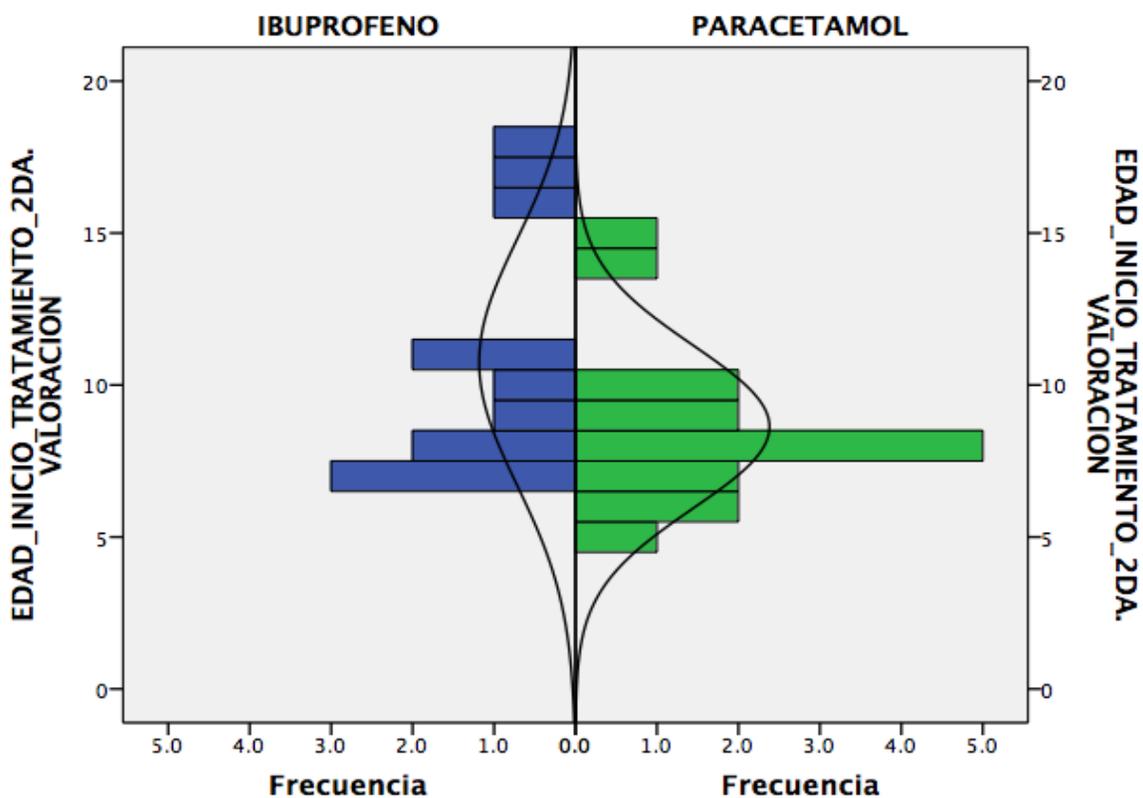
De acuerdo a los resultados de la segunda valoración ecocardiográfica se decidió iniciar un segundo ciclo de tratamiento farmacológico con paracetamol 57.14% e ibuprofeno en 42.86%. (Ver gráfica 30).

Gráfica 30. Frecuencia de tratamiento utilizado segunda valoración



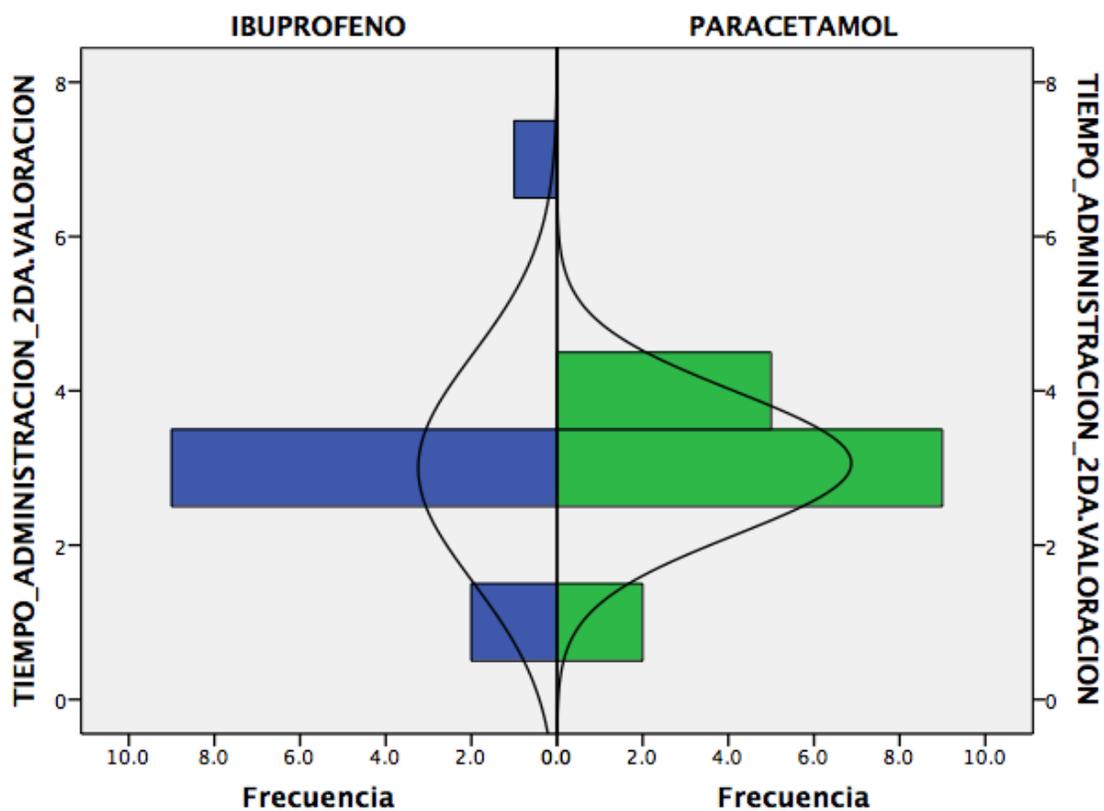
El tratamiento para el segundo ciclo se inició en promedio a los 8.62 (\pm 2.68) días en el grupo de paracetamol y a los 10.75 (\pm 4.04) días en el grupo de ibuprofeno. (Ver gráfica 31).

Gráfica 31. Distribución de la edad de inicio segundo ciclo de tratamiento



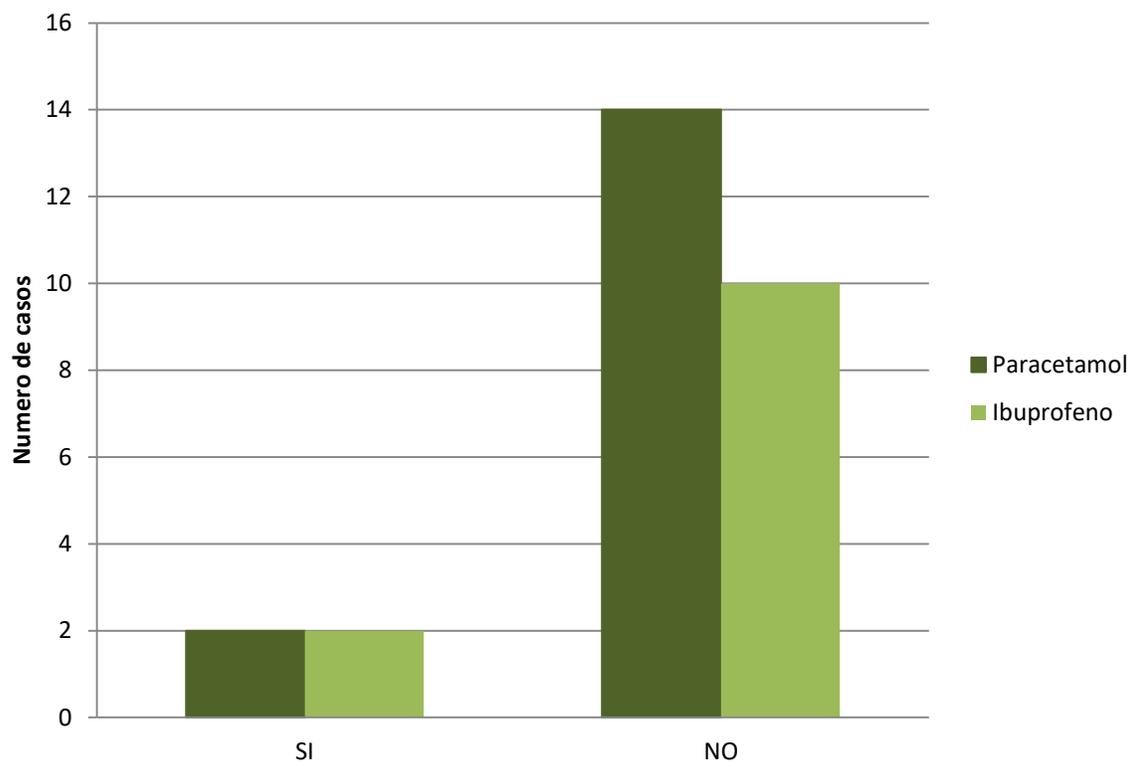
El tiempo de administración del medicamento del segundo ciclo para intentar el cierre farmacológico del conducto arterioso fue igual en ambos grupos (3 días). (Ver gráfica 32).

Gráfica 32. *Distribución del tiempo de administración de tratamiento segunda valoración*



Para el segundo ciclo en ambos grupos de tratamiento se reportaron la presencia de eventos adversos, un caso de enterocolitis y falla renal en ambos grupos. (Ver Gráfica 33).

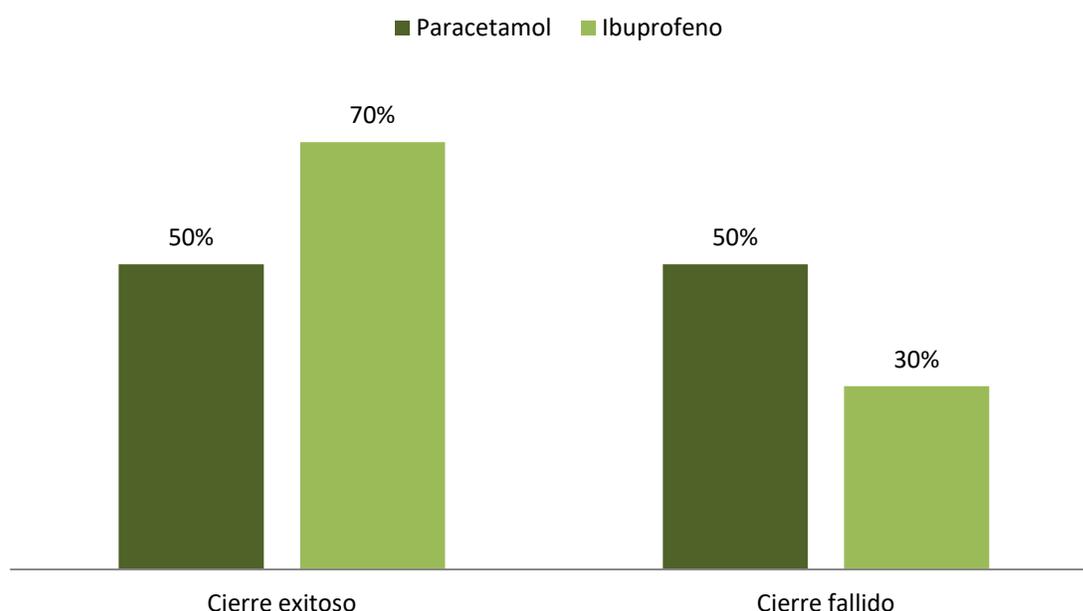
Gráfica 33. Frecuencia de efectos adversos según grupo de tratamiento segundo ciclo de tratamiento



Para el segundo ciclo de tratamiento el cierre exitoso ocurrió en el 50% del grupo de paracetamol y en el 70% del grupo de ibuprofeno. (Ver gráfica 34).

Es importante resaltar que el éxito se incrementó considerablemente en ambos grupos.

Gráfica 34. Frecuencia de cierre exitoso según grupo de tratamiento en segundo ciclo de tratamiento



Cabe mencionar que después del primer ciclo de tratamiento en algunos pacientes se modificó el tratamiento en comparación con el medicamento elegido para este, en el grupo de paracetamol se modificó tratamiento en 2 pacientes (12.5%) a ibuprofeno al tolerar vía oral.

En el grupo de ibuprofeno se modificó esquema de tratamiento a paracetamol en 2 pacientes (16.66%) debido a la presencia de efectos adversos.

Hasta el segundo ciclo 18 pacientes tuvieron cierre farmacológico exitoso del grupo tratado con paracetamol, igualmente 18 pacientes para el grupo de ibuprofeno (66.66%).

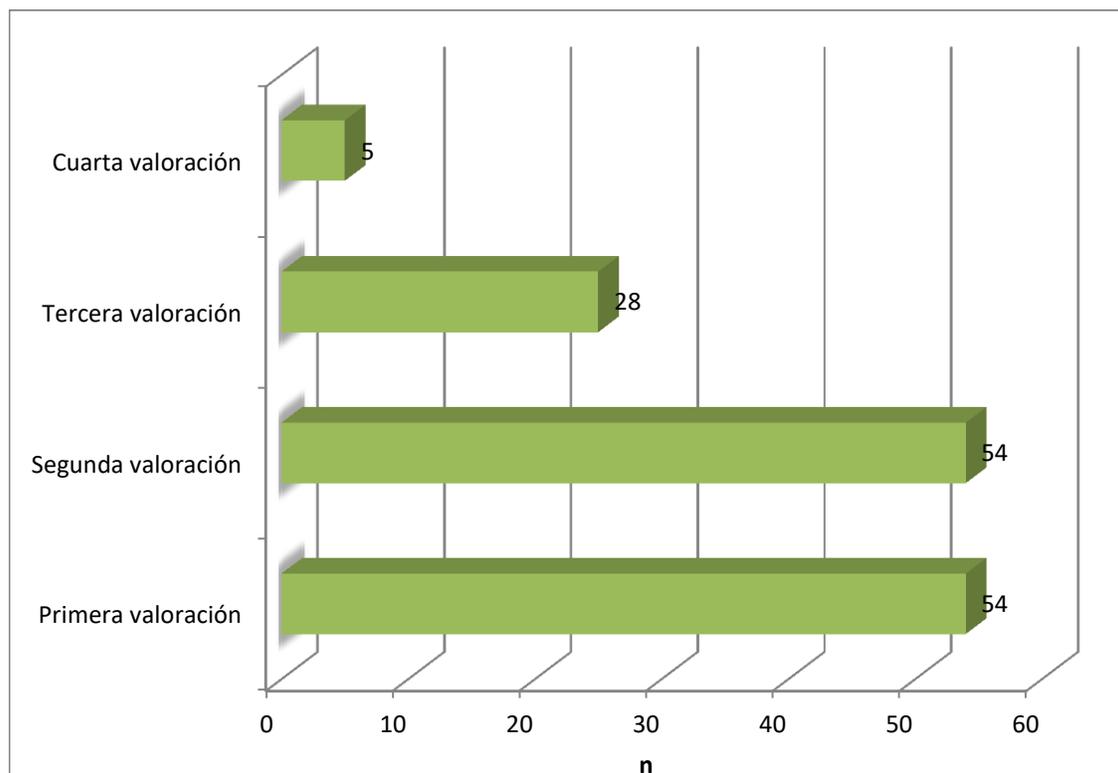
En algunos pacientes se consideró utilizar un tercer ciclo buscando cierre farmacológico. En 2 pacientes se utilizó paracetamol y en 3 ibuprofeno. Ocurriendo el cierre en el 100% de los pacientes tratados con paracetamol y en el 66.67% del grupo tratado con ibuprofeno.

Aclarando que para el tercer ciclo a todos los pacientes se modificó el medicamento indicado inicialmente para el cierre farmacológico.

Al término del tercer ciclo todos los pacientes fueron revalorados por el servicio de cardiología encontrando solo en un paciente falla al tratamiento.

Los pacientes estudiados en su totalidad tuvieron dos valoraciones ecocardiográficas, una basal que hizo diagnóstico de conducto arterioso hemodinámicamente significativo y otra posterior al primer ciclo de cierre farmacológico. Así sucesivamente posterior a cada ciclo de cierre farmacológico se realizó una evaluación ecocardiográfica. (Ver gráfica 35).

Gráfica 35. *Número de pacientes valorados por segunda, tercera y cuarta ocasión*



La mayoría de los pacientes cursaron con algún dato clínico para persistencia de conducto arterioso, lo que condicionó una primera valoración antes de la primera semana de vida, con un promedio de 6 (± 5) días. (Ver tabla 14).

Tabla 14. *Edad de los pacientes en cada una de las valoraciones realizadas*

		Mínimo	Máximo	Media	Mediana	DE
Edad	Primera valoración	2	27	6	5	5
	Segunda valoración	5	30	10	9	5
	Tercera valoración	9	23	14	12	4
	Cuarta valoración	12	31	19	15	8

En todas las valoraciones ecocardiográficas se documentó un diámetro de conducto arterioso hemodinámicamente significativo (> 1.5 mm). (Ver gráfica 36 y tabla 15)

Gráfica 36. *Diámetro del conducto arterioso en cada valoración*

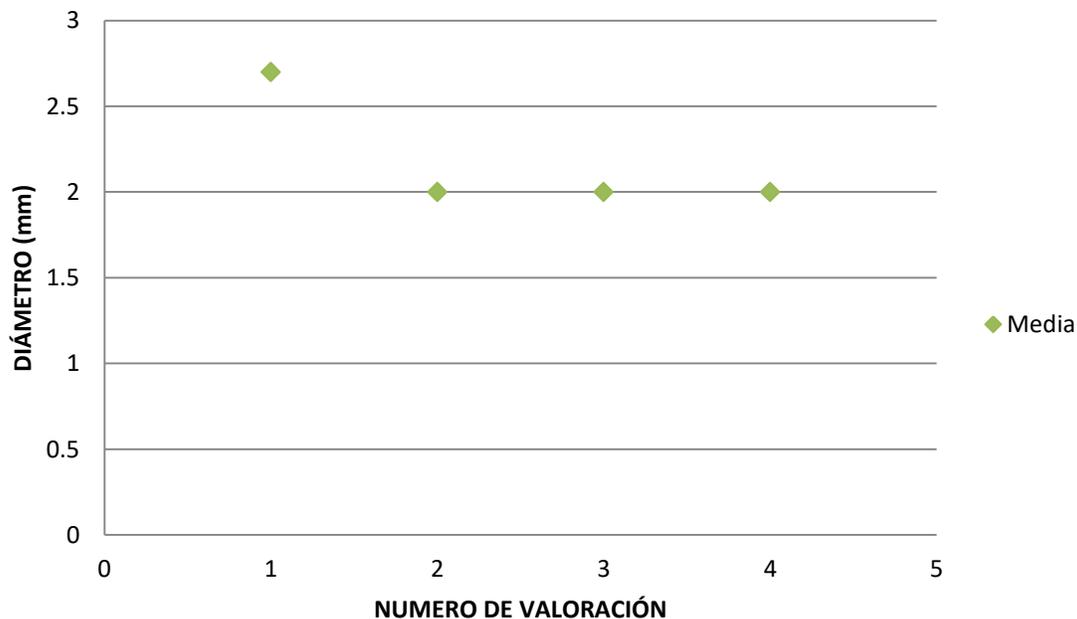


Tabla 15. *Diámetro del conducto en cada una de las valoraciones realizadas*

		Mínimo	Máximo	Media	Mediana	DE
Diámetro del conducto	Primera valoración	1.2	4.5	2.7	2.8	0.8
	Segunda valoración	1	4	2	2	1
	Tercera valoración	1	4	2	2	1
	Cuarta valoración	2	2	2	2	.

En cuanto a la relación AI/AO los valores reportados en todas las valoraciones fueron por debajo del límite establecido como significativo hemodinámicamente. (Ver tabla 16).

Tabla 16. *Relación AI/AO en cada una de las valoraciones realizadas*

		Mínimo	Máximo	Media	Mediana	DE
Relación AI/AO	Primera valoración	1.07	1.95	1.39	1.4	0.18
	Segunda valoración	1	2	1	1	0
	Tercera valoración	1	2	1	1	0
	Cuarta valoración	1	1	1	1	.

En la tabla 17 se muestra como se distribuyeron los pacientes según tratamiento utilizado para cierre farmacológico de conducto arterioso.

Tabla 17. *Tratamiento farmacológico recibido después de cada valoración*

	TRATAMIENTO	n	%
Primera valoración	Ibuprofeno	23	42.60
	Paracetamol	31	57.40
Segunda valoración	Ibuprofeno	12	42.86
	Paracetamol	16	57.14
Tercera valoración	Ibuprofeno	3	60.00
	Paracetamol	2	40.00

Según la valoración cardiológica el medicamento indicado para cierre farmacológico se fue modificando, a excepción de los pacientes que presentaron algún efecto adverso. Entre la primera y segunda valoración se suspendió el tratamiento en 26 prematuros debido a cierre exitoso o envió a cierre quirúrgico, 28 continuaron con un segundo ciclo de tratamiento, para posteriormente modificarse en 4 de ellos.

Entre la segunda y tercera valoración se suspendió el tratamiento en 21 pacientes que tuvieron cierre exitoso, de los pacientes que ameritaron nuevo ciclo de cierre farmacológico, en 2 de ellos se modificó el fármaco. (Ver tabla 18).

Tabla 18. *Ajustes de tratamiento farmacológico en función de las valoraciones realizadas*

		n	%
Entre 1 y 2 valoración	Suspensión del fármaco	26	48.1
	Continua mismo fármaco	24	44.4
	Cambia a otro fármaco	4	7.4
Entre 2 y 3 valoración	Suspensión del fármaco	21	75.0
	Continua mismo fármaco	5	17.9
	Cambia a otro fármaco	2	7.1

Del total de pacientes estudiados 11 pacientes requirieron cirugía (35.48%) del grupo de paracetamol y 3 (13.05%) con ibuprofeno, no mostrando significancia estadística ($p=0.63$). (Ver gráfica 37 y tabla 18).

Cabe aclarar que un paciente en los dos primeros ciclos de tratamiento recibió paracetamol, pero para el tercer ciclo de tratamiento se utilizó ibuprofeno, finalmente este paciente ameritó cierre quirúrgico. (Ver diagrama 2).

Gráfica 37. Necesidad de cirugía según grupo de tratamiento

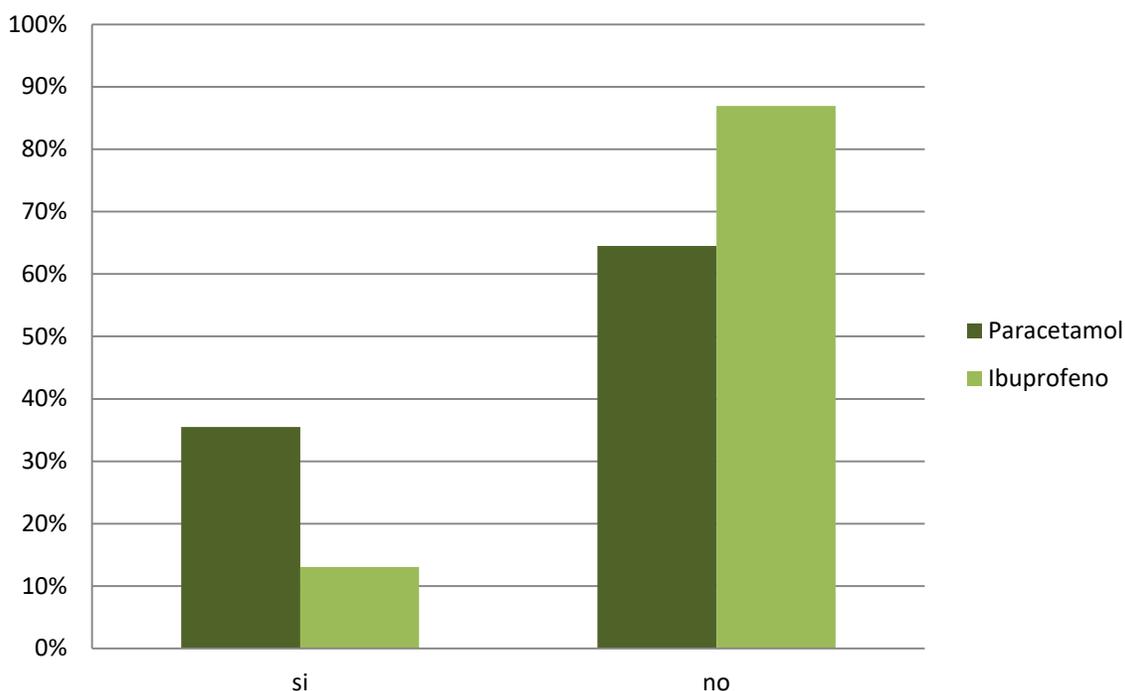


Tabla 18. Requerimiento de cirugía en función del tratamiento farmacológico inicial

		Grupo de tratamiento (primera valoración)				p
		Paracetamol		Ibuprofeno		
		N	%	n	%	
Requirió cirugía	No	20	64.52	20	86.95	0.63
	Si	11	35.48	3	13.05	

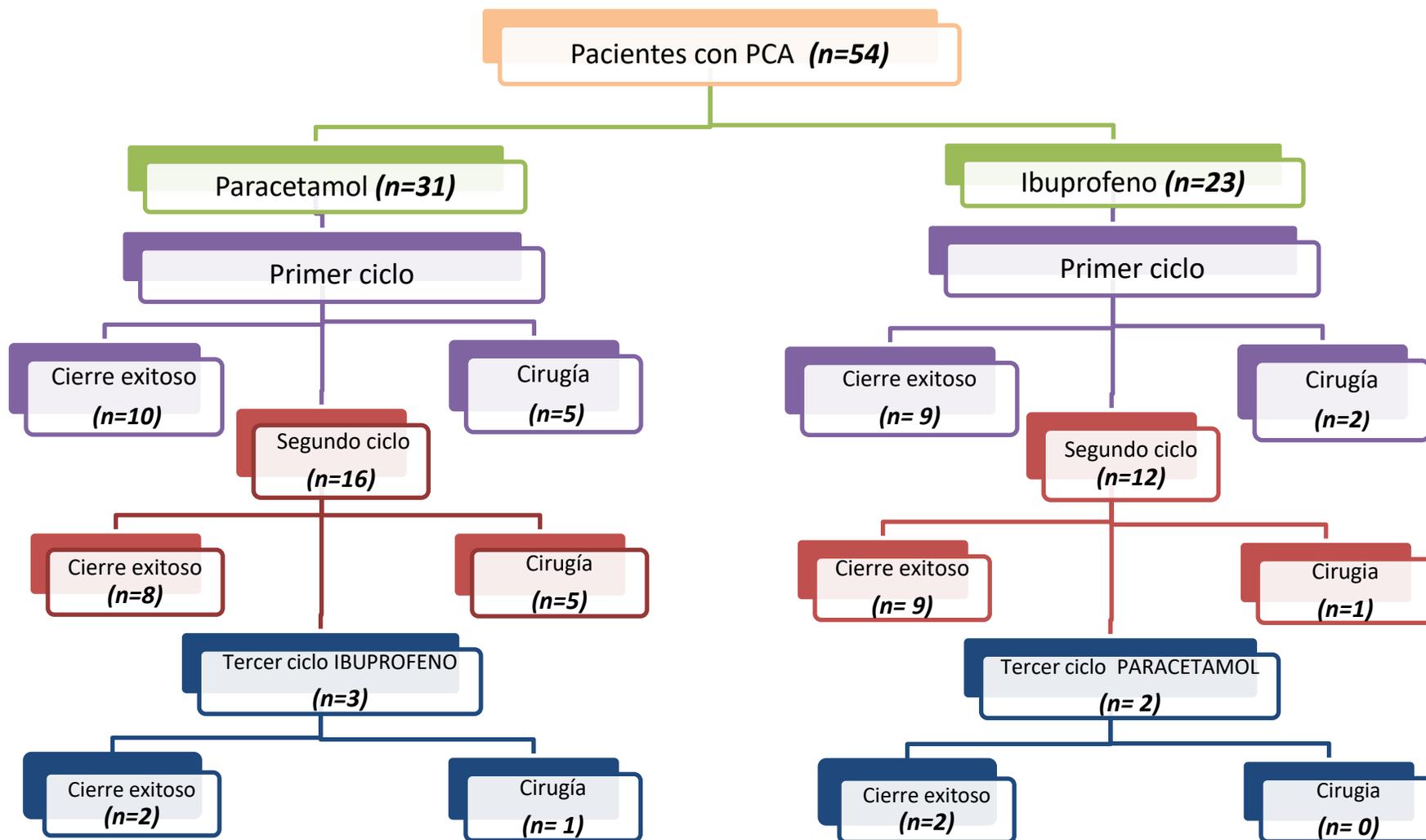
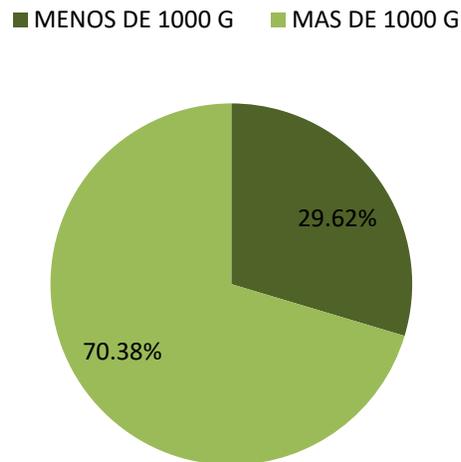


Diagrama 2. Seguimiento de pacientes durante ensayo clínico

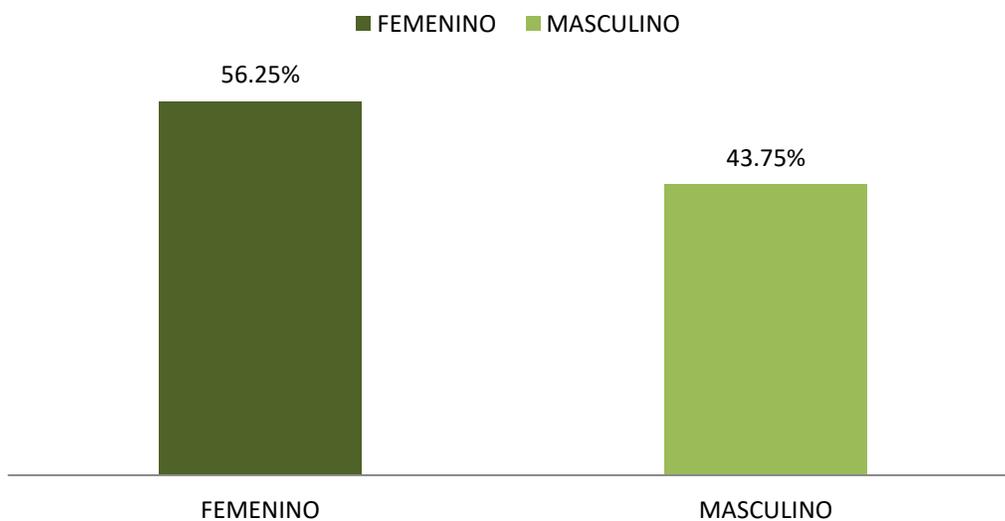
El 29.62% de total de los pacientes estudiados (16 recién nacidos) fueron prematuros extremos. (Ver gráfica 38).

Gráfica 38. *Distribución de peso al nacer menores de 1000 gramos*



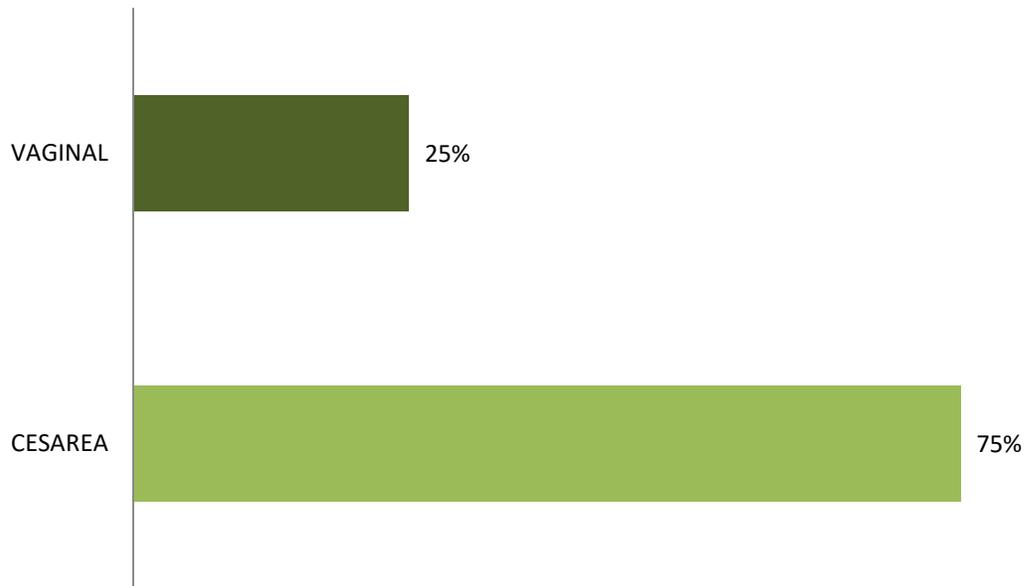
El 56.25% fueron del sexo femenino y el 43.75% de sexo masculino. (Ver gráfica 39).

Gráfica 39. *Distribución por género menores de 1000 gramos.*



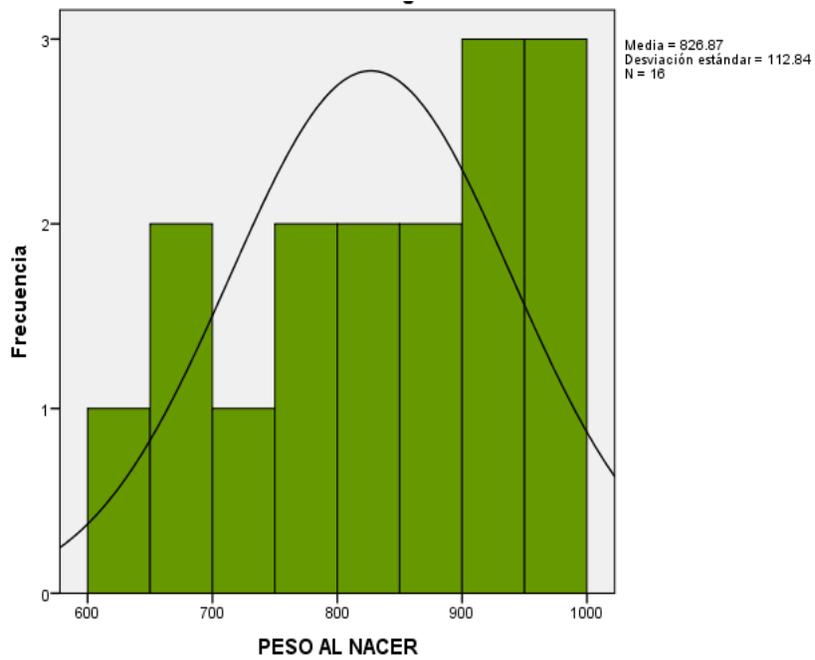
Via de nacimiento mediante cesárea en un 75% y vaginal 25%. (Ver gráfica 40).

Gráfica 40. *Distribución via de nacimiento menores de 1000 gramos*



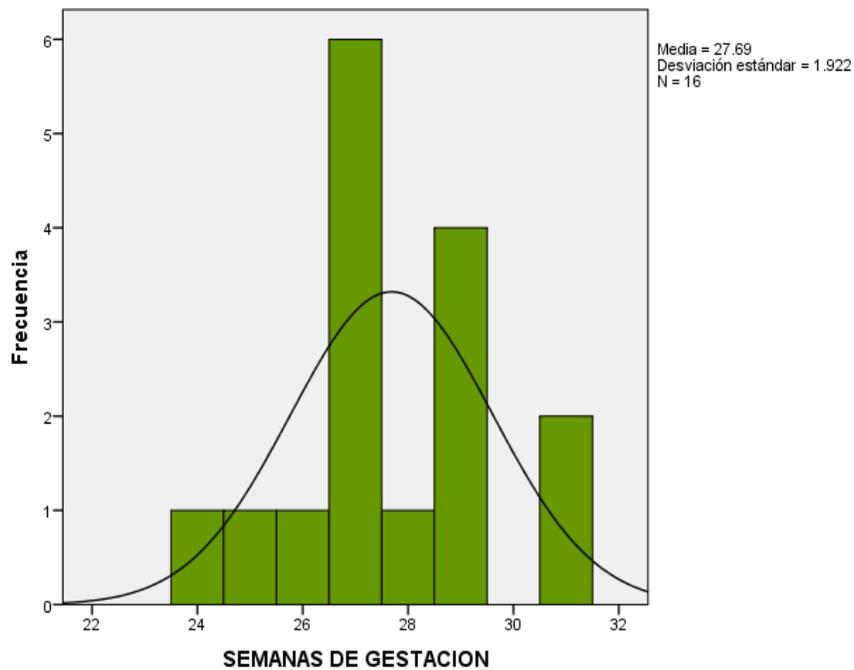
Con una edad gestacional promedio de 27.69 (\pm 1.92) semanas. (Ver gráfica 41).

Gráfica 41. Promedio de edad gestacional en menores de 1000 gramos



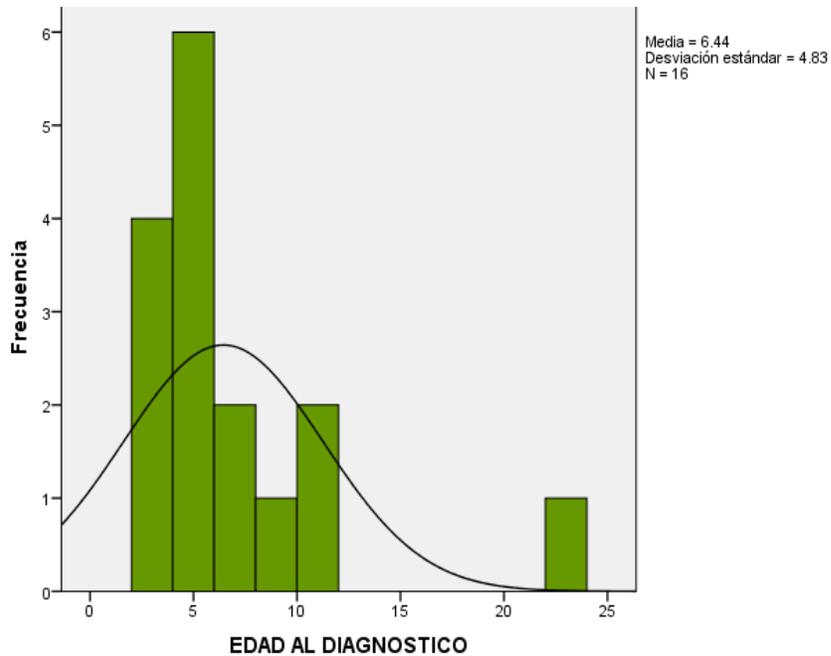
Y peso al nacer promedio de 826.87 (\pm 112.84) gramos. (Ver gráfica 42).

Gráfica 42. Promedio de peso al nacer en menores de 1000 gramos



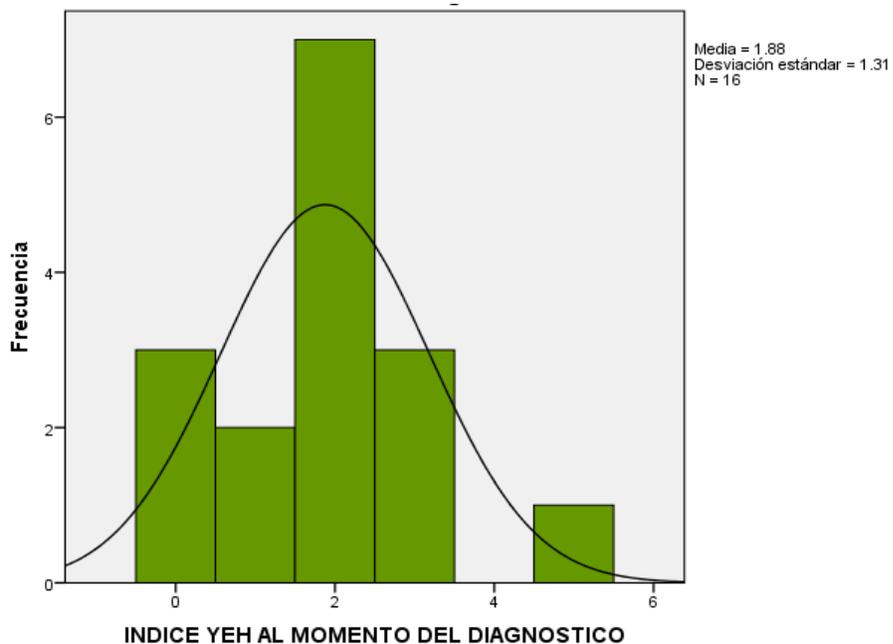
La edad al momento del diagnóstico fue en promedio fue de 6.44 (± 4.83) días. (Ver gráfica 43).

Gráfica 43. Promedio de edad al diagnóstico en menores de 1000 gramos



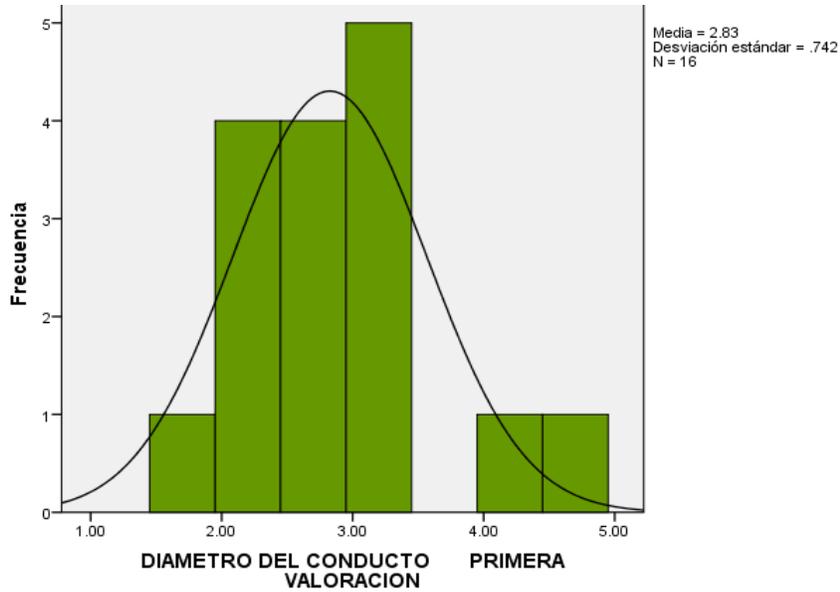
El índice de Yeh en promedio fue de 1.88 (± 1.31). (Ver gráfica 44).

Gráfica 44. Índice de Yeh al diagnóstico en menores de 1000 gramos



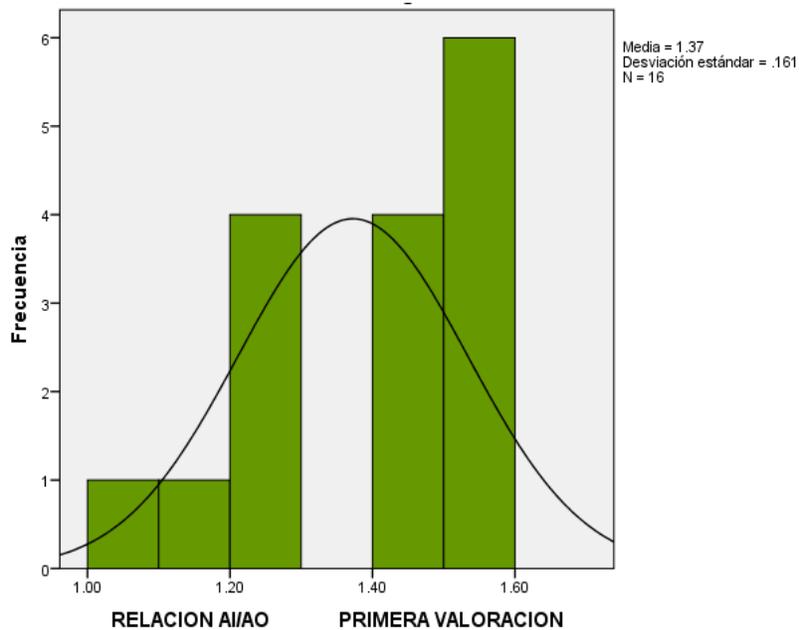
Diámetro del conducto en promedio de 2.82 (± 0.74) mm. (Ver gráfica 45)

Gráfica 45. Distribución de diámetro del conducto primera valoración en menores de 1000 gramos.



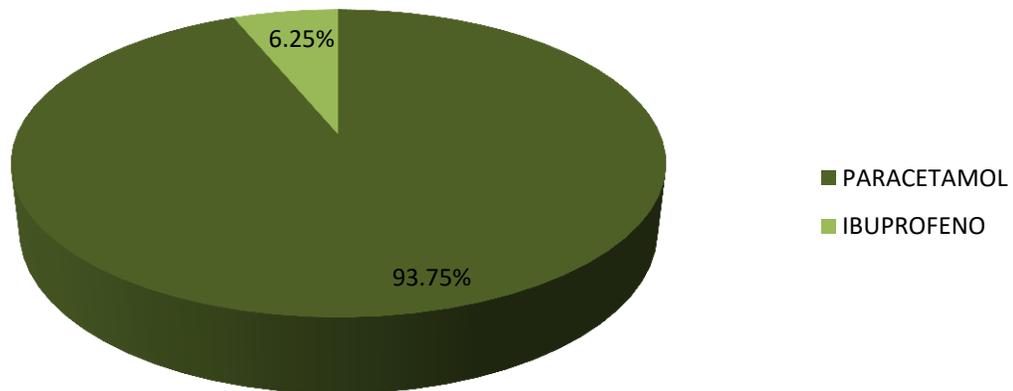
La relación AI/AO en promedio fue de 1.37 (± 0.16) mm. (Ver gráfica 46).

Gráfica 46. Promedio de relación AI/AO primera valoración en menores de 1000 gramos



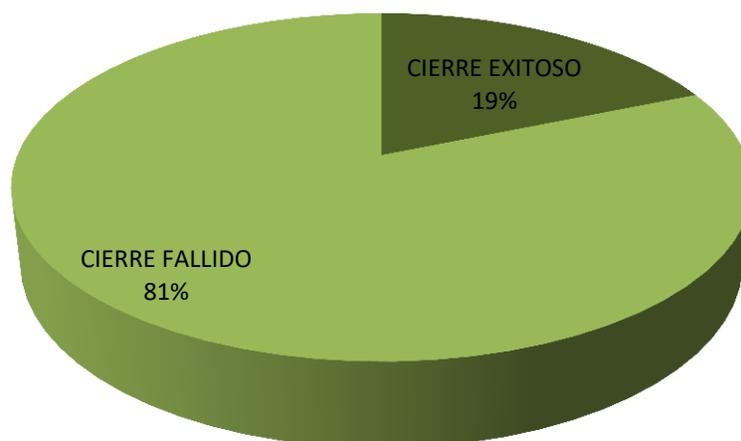
Para el primer ciclo de tratamiento 93.75% se les indicó paracetamol con un caso de efecto adverso relacionado (enterocolitis necrosante la). (Ver gráfica 47).

Gráfica 47. Tratamiento utilizado primer ciclo tratamiento menores de 1000 gramos



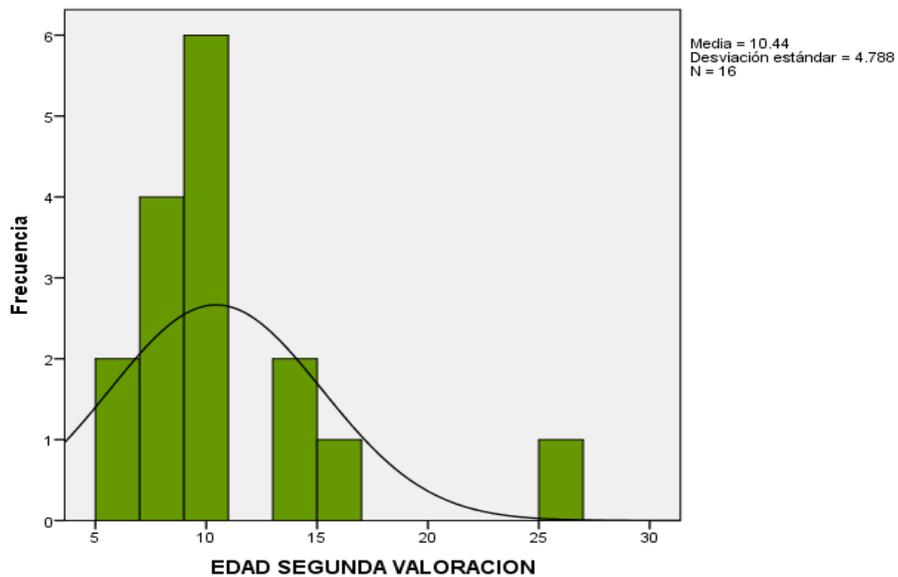
Al concluir el primer ciclo de tratamiento el cierre exitoso ocurrió en el 18.75% de los casos. (Ver gráfica 48).

Gráfica 48. Resultado primer ciclo de tratamiento en menores de 1000 gramos



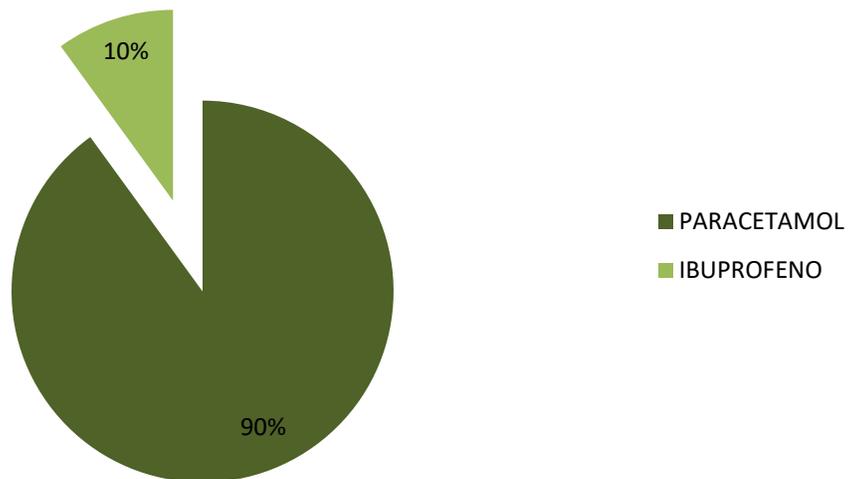
Posterior al primer ciclo se realizó una segunda evaluación ecocardiográfica, 10 pacientes requirieron un segundo ciclo de cierre farmacológico; la edad de diagnóstico fue en promedio de 10.43 (\pm 4.78) días. (Ver gráfica 49).

Gráfica 49. Edad de segunda valoración en menores de 1000 gramos



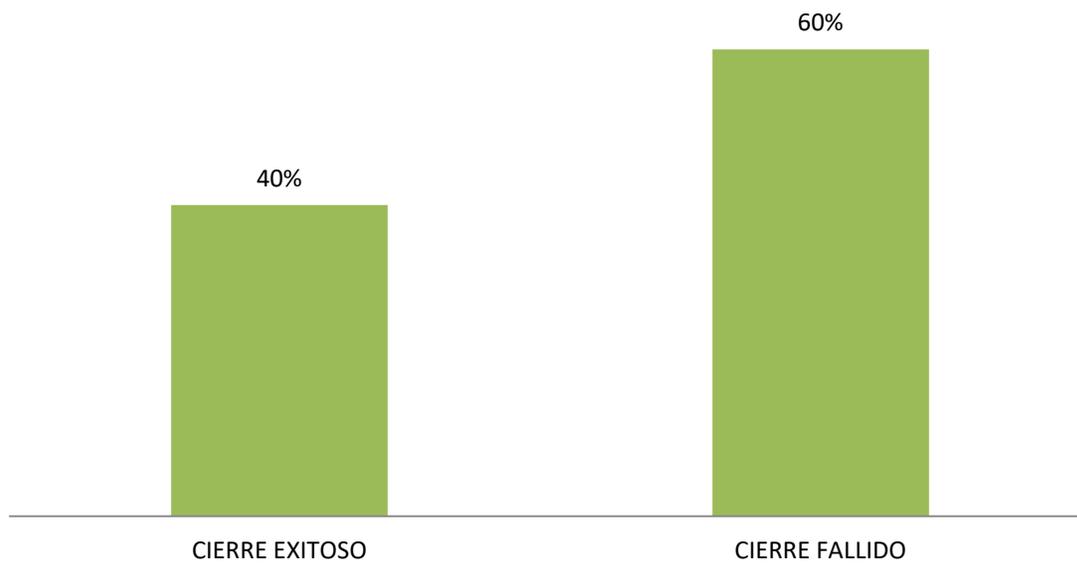
Para el segundo ciclo de cierre farmacológico se utilizó paracetamol en el 90% de los casos, se reportaron 2 casos de efectos adversos uno relacionado a ibuprofeno (enterocolitis necrosante IA) y uno a paracetamol (insuficiencia renal). (Ver gráfica 50).

Gráfica 50. *Distribución de tratamiento segundo ciclo de tratamiento en menores de 1000 gramos.*



El cierre exitoso ocurrió en el 40% de los pacientes al concluir el segundo ciclo de cierre farmacológico. (Ver gráfica 51).

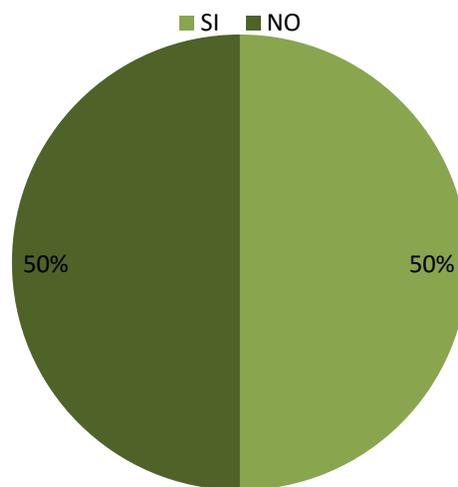
Gráfica 51. Resultado segundo ciclo de tratamiento en menores de 1000 gramos



Solo 2 pacientes ameritaron un tercer ciclo de cierre farmacológico, edad promedio al diagnóstico de 16.18 (± 4.08) días, uno de ellos recibió paracetamol y el otro ibuprofeno sin registrarse efectos adversos y cierre exitoso en el caso tratado con paracetamol.

El cierre quirúrgico se requirió en el 50% de los pacientes prematuros extremos, en dos casos con ciclo incompleto de tratamiento debido a efectos adversos. (Ver gráfica 52).

Gráfica 52. Cierre quirúrgico en menores de 1000 gramos



Durante la realización del presente estudio algunos pacientes tuvieron tratamiento incompleto o cambio de medicamento, del grupo de pacientes tratados con paracetamol, en un primer ciclo se observó un caso de tratamiento incompleto debido a sospecha de enterocolitis necrosante terminando en cierre quirúrgico. Para el segundo ciclo de cierre farmacológico se presentaron dos casos de tratamiento incompleto asociado a la sospecha de enterocolitis necrosante e insuficiencia renal aguda respectivamente, ambos requirieron cierre quirúrgico.

Para el grupo de ibuprofeno, en el primer ciclo de cierre farmacológico no se reportaron casos de tratamiento incompleto. En el segundo ciclo de cierre farmacológico dos pacientes no completaron tratamiento por sospecha de enterocolitis necrosante e insuficiencia renal aguda respectivamente. En ambos pacientes se inició un tercer ciclo de tratamiento modificándose a paracetamol con el cual se presentó cierre exitoso. Ver Diagrama de los pacientes con tratamiento incompleto debido a efectos adversos (Diagrama 2).

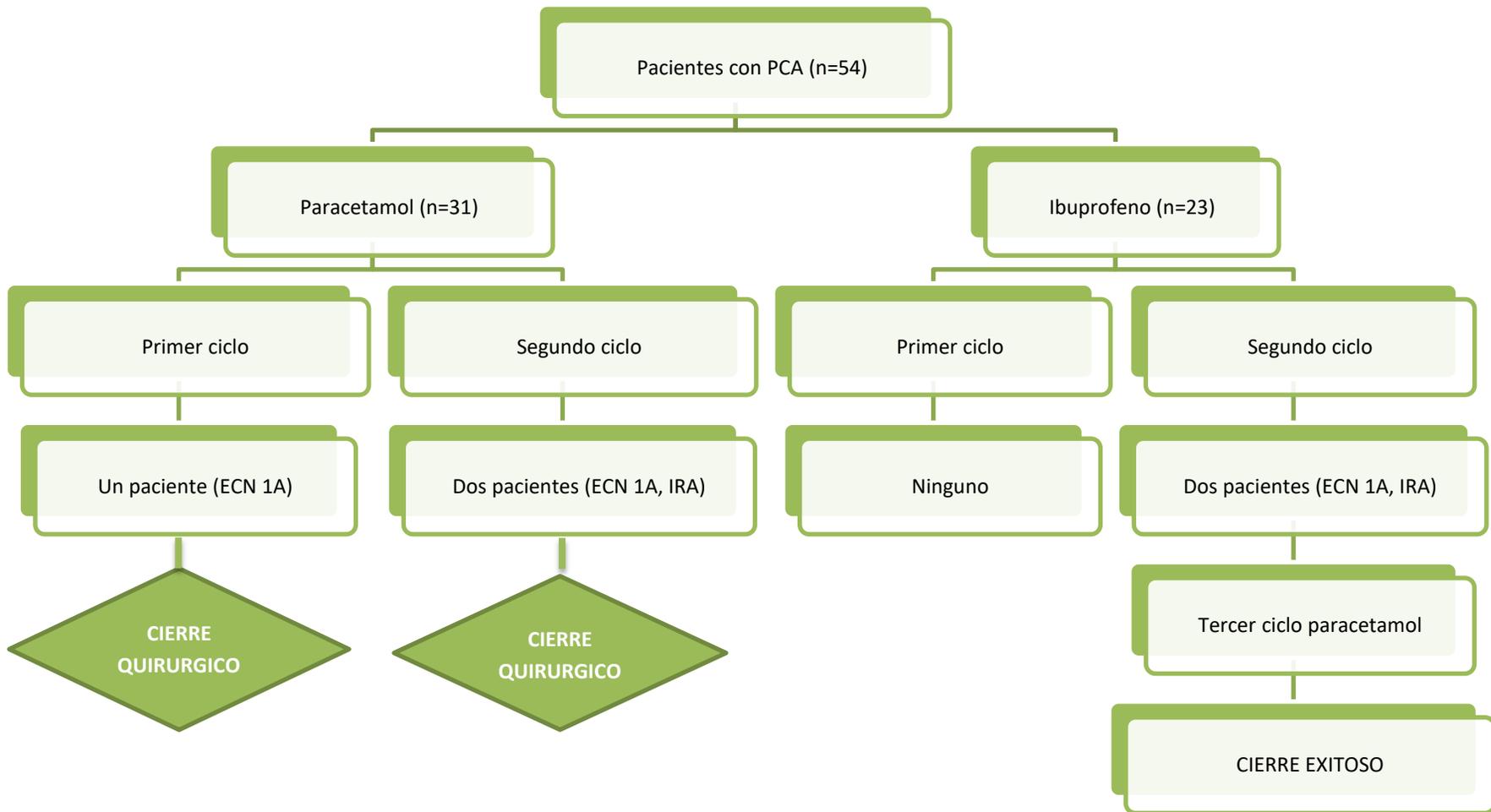


Diagrama 3. Pacientes con tratamiento incompleto debido a efectos adversos

DISCUSIÓN

Dang y colaboradores²¹ realizaron un estudio en el 2013 comparando el paracetamol contra el ibuprofeno como tratamiento para el cierre de conducto arterioso logrando reunir 80 pacientes en cada grupo, a diferencia de nuestro estudio donde el total de pacientes incluidos fue menor. Sin embargo, Hammerman y colaboradores²² solo publicaron 5 pacientes.

Así mismo Roofthoof y colaboradores¹³ estudiaron un grupo de prematuros menor al nuestro.

Los prematuros que estudiaron El-Mashad y colaboradores¹⁸ tuvieron un promedio de edad gestacional de 26 semanas a diferencia de nuestros pacientes donde el promedio de edad gestacional fue mayor. Así mismo Dang y colaboradores²¹ reportaron un promedio de 30 semanas de edad gestacional semejante a la edad gestacional de nuestros pacientes.

Oncel y colaboradores²³ reportaron un grupo de pacientes con peso al nacer promedio de 995 g parecido a nuestros pacientes tratados con paracetamol.

Los pacientes que se incluyeron en nuestro estudio tuvieron como causa de nacimiento pretérmino la ruptura prematura de membranas a diferencia de Edstedt y colaboradores²⁴ quienes la reportan en menos del 50% de sus pacientes.

Durante su estancia en la terapia intensiva neonatal los prematuros cursan con diversa morbilidad, entre ellas la hemorragia intraventricular. Dang y colaboradores²¹ reportan en su estudio 11.3% para el grupo de paracetamol mientras que en el nuestro fue mucho mayor y solo 13.8% en el grupo de ibuprofeno también menor a nuestro estudio. En nuestros pacientes la leucomalacia periventricular se presentó en todos sus grados para el grupo de paracetamol.

La displasia broncopulmonar en los pacientes estudiados por Schena y colaboradores²⁵ la presentaron el 43.3% en contraste con nuestros pacientes que la desarrollaron en el 37.04% de ellos.

Los pacientes que estudiaron El-Mashad¹⁸ y colaboradores cursaron con retinopatía del prematuro en 7% en el grupo de paracetamol en contraste con nuestros pacientes donde la frecuencia de esta patología fue mayor; para el grupo

de ibuprofeno ellos la reportan en el 10% de sus pacientes, mientras en nuestros pacientes cerca de una tercera parte de ellos cursaron con este diagnóstico.

En la primera evaluación ecocardiográfica para el diagnóstico de conducto arterioso algunos de nuestros pacientes presentaron datos clínicos, los cuales fueron agrupados según la escala de Yeh aunque ninguno de los dos grupos presentó el puntaje necesario para diagnosticar por clínica conducto arterioso hemodinámicamente significativo. Skelton y colaboradores²⁶ no consideraron los datos clínicos en sus pacientes como un parámetro para realizar el diagnóstico, de igual manera Pourian y colaboradores²⁷ se basaron en el resultado ecocardiográfico.

Stephens y colaboradores⁹ estudiaron un grupo de prematuros con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso, manejados con un aporte hídrico de 170 ml/kg/día los cuales son altos para su edad postnatal a diferencia de nuestros pacientes donde en ambos grupos estos no fueron tan altos para su edad postnatal.

El-Mashad y colaboradores¹⁸ reportaron una edad de diagnóstico para el grupo de paracetamol de 2.7 días y de 3.2 días para el de ibuprofeno, a diferencia de nuestros pacientes quienes en ambos grupos duplican la edad.

Para confirmar el diagnóstico de los pacientes estudiados la evaluación ecocardiográfica es necesaria ya que las manifestaciones clínicas generalmente son tardías. Dentro de las mediciones que se realizan, el diámetro del conducto fue la medición ecocardiográfica que apoyó más el diagnóstico.

En nuestros pacientes ambos grupos mostraron un diámetro por arriba del valor establecido para conducto hemodinámicamente significativo, de la misma forma Roofthoof y colaboradores¹³ reportan en el grupo de paracetamol un diámetro de 2.4 mm y para el ibuprofeno de 1.9 mm. Así mismo, Dang y colaboradores²¹ publicaron en el grupo de paracetamol e ibuprofeno un diámetro significativo (2.41 mm y 2.36 mm respectivamente).

Posterior al primer ciclo de tratamiento farmacológico algunos de nuestros pacientes presentaron efectos adversos secundarios al mismo. En el grupo de paracetamol se reportó un paciente con sospecha de enterocolitis necrosante, en cambio en el grupo de ibuprofeno se reportaron 2 pacientes uno con sospecha de

enterocolitis necrosante y uno con insuficiencia renal. A diferencia de Dang y colaboradores²¹ quienes reportaron una frecuencia mayor de efectos adversos; para el grupo de paracetamol sus pacientes tuvieron oliguria 7.5% y enterocolitis necrosante 3.75% y en el grupo de ibuprofeno insuficiencia renal 1.25%, oliguria 11.25% y enterocolitis necrosante 2.5%.

Al finalizar el primer ciclo de tratamiento farmacológico, nuestros pacientes presentaron un bajo porcentaje de cierre exitoso para ambos grupos. En contraste con Dang y colaboradores²¹ quienes reportan un mayor porcentaje, para el grupo de paracetamol ellos tuvieron el 56.3% y para el grupo de ibuprofeno 47.5%.

Posterior al primer ciclo de tratamiento todos los pacientes ameritaron una segunda valoración ecocardiográfica que determinaba las condiciones del conducto arterioso, esta se llevó a cabo a la edad de 9.32 días en el grupo de paracetamol y de 11.39 días en el grupo de ibuprofeno.

Con esta segunda valoración se determinó el diámetro del conducto arterioso en nuestros pacientes que disminuyó levemente en comparación con la primera valoración pero persistía hemodinámicamente significativo en ambos grupos, Roofthoof y colaboradores¹³ reportaron de la misma forma que en nuestros pacientes, un diámetro de conducto arterioso hemodinámicamente significativo, en el grupo de paracetamol de 1.9 mm y para el de ibuprofeno de 2.1 mm.

De igual forma que en la primera, la medición de la relación AI/AO de esta segunda valoración no se relacionó con conducto arterioso hemodinámicamente significativo.

Con los resultados de esta segunda valoración de acuerdo a los hallazgos ecocardiográficos se decidía el tratamiento.

De nuestros pacientes los que no tenían indicación de cirugía se indicó un nuevo ciclo de cierre farmacológico 57.15% con paracetamol y 42.85% con ibuprofeno.

En el estudio de Roofthoof y colaboradores¹³, ellos otorgaron como segundo ciclo en 39.4% paracetamol y 60.6% ibuprofeno.

En los pacientes del presente estudio este segundo ciclo se otorgó a una edad promedio de 8.62 días en el grupo de paracetamol y 10.75 días en el grupo de ibuprofeno.

Posterior a este tratamiento algunos pacientes cursaron con efectos adversos, para el grupo de paracetamol dos pacientes (una sospecha de enterocolitis necrosante y una insuficiencia renal) y dos para el grupo de ibuprofeno (una sospecha de enterocolitis necrosante y una insuficiencia renal).

Al finalizar el segundo ciclo de tratamiento farmacológico, todos nuestros pacientes tuvieron una tercera evaluación ecocardiográfica la cual demostró el éxito de este segundo ciclo en 50% de los pacientes tratados con paracetamol y 75% en el grupo de ibuprofeno, de igual forma se observó un incremento en el porcentaje de cierre exitoso lo cual concuerda con lo reportado por Dang y colaboradores²¹ quienes para el grupo de paracetamol fue de 81.2% y para el ibuprofeno de 78.8% como un porcentaje acumulado, semejante a lo publicado por El-Mashad y colaboradores¹⁸ en el que el cierre exitoso en el grupo de paracetamol fue de 88% y 83% ibuprofeno.

Posterior a la tercera evaluación ecocardiográfica en algunos pacientes (9.25%) se consideró otorgar un tercer ciclo de tratamiento farmacológico, dos recibieron paracetamol y tres ibuprofeno.

La edad promedio de esta evaluación fue de 15 días en el grupo de paracetamol y 12.23 días en el grupo de ibuprofeno.

El diámetro del conducto para esta evaluación mostró diferencia en relación a la evaluación previa; para el grupo de paracetamol este disminuyó pero manteniéndose en rangos de conducto hemodinámicamente significativo (1.7 mm), en cambio para el grupo de ibuprofeno este se incrementó (2.85 mm).

De igual forma al calcular la relación AI/AO se reportó diferente a la primera evaluación, para el grupo de paracetamol 1.31 y para el grupo de ibuprofeno 1.40.

Con los resultados de esta tercera evaluación se decidió en algunos pacientes otorgar un tercer ciclo de tratamiento a una edad de 20.5 días en el grupo de paracetamol y 10 días en el grupo de ibuprofeno.

Cabe destacar que para este ciclo ningún paciente curso con algún efecto adverso.

Al igual que en nuestro estudio, Valerio y colaboradores²⁸ otorgaron también un tercer ciclo farmacológico para el cierre del conducto arterioso a base de paracetamol en 48 recién nacidos, concluyendo una eficacia acumulada de 56.7% en el primer ciclo , 61.1% para el segundo y finalmente 77.8% para el tercero.

Este mismo estudio no reporta diferencias significativas al utilizar un tercer ciclo ($p=0.2959$) en comparación con un segundo ciclo ($p=0.7624$) de tratamiento.

En tanto, Olgun y colaboradores²⁹ publicaron un grupo de 94 pacientes tratados solo con ibuprofeno, tuvieron un cierre exitoso de 71% después del primer ciclo, 83% al segundo y 88% para el tercero. El rango de cierre para el segundo ciclo incrementó significativamente ($p=0.001$), sin embargo, para el tercero no fue significativo ($p=0.063$).

A diferencia de lo reportado por El-Mashad y colaboradores¹⁸ donde el cierre quirúrgico fue de 12% en el grupo de paracetamol y 17% en el grupo de ibuprofeno, mientras en nuestros pacientes del grupo de paracetamol ameritaron cierre quirúrgico el 32.25% y del grupo de ibuprofeno el 17.39%.

Finalmente posterior a la tercera (y en algunos cuarta) valoración ecocardiográfica fueron detectados los pacientes que tenían indicación para cierre quirúrgico la cual en nuestros pacientes fue en el primer ciclo 7 prematuros (grupo de paracetamol 5 y grupo de ibuprofeno 2), para el segundo ciclo 6 pacientes (5 en paracetamol y 1 en ibuprofeno), para el tercer ciclo 1 paciente (grupo ibuprofeno).

Hasta este momento con estos resultados el paracetamol no muestra mayor efectividad en el cierre del conducto arterioso al compararse con ibuprofeno, sin embargo debido a las ventajas que este muestra por ejemplo: menor frecuencia de efectos adversos, menor costo, la vía de administración y la seguridad para su uso en estos pacientes, debe ser la primera opción de tratamiento para el cierre farmacológico del conducto arterioso en el prematuro de muy bajo peso al nacer; ya que la necesidad de cierre quirúrgico posterior a su utilización no mostró diferencias significativas al ser comparado con los pacientes tratados con ibuprofeno.

Para que el presente estudio aumente su nivel de evidencia, se requiere ampliar el tamaño de muestra, controlar el tratamiento farmacológico, es decir, evitar mezclar más de un fármaco en un solo paciente y vigilar estrechamente el seguimiento de los prematuros para identificar de forma temprana algún dato clínico secundario a efectos adversos, por lo que el siguiente paso es llevarlo a cabo.

CONCLUSIONES

- 1) El paracetamol no es más efectivo que el ibuprofeno en el cierre del conducto arterioso
- 2) El cierre exitoso es mayor al usar ibuprofeno pero no es estadísticamente significativo al compararlo con paracetamol
- 3) Los efectos adversos son poco frecuentes al indicar cualquiera de los dos medicamentos
- 4) El cierre exitoso no se incrementa después de un segundo ciclo de tratamiento
- 5) El cierre quirúrgico se requirió en una cuarta parte de los prematuros de muy bajo peso al nacer con diagnóstico de conducto arterioso hemodinámicamente significativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. San Luis R, Arias L, Peralta ML, Lázaro JL, León JL y cols. Guía de práctica clínica Persistencia del conducto arterioso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012; 50: 453-463
2. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C y cols, en representación del Primer Grupo de Consenso Clínico SIBEN. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc).* 2008; 69: 454-81.
3. Hermes-De Santis E and Clyman R. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol.* 2006; 26: 14–18.
4. Mezu-Ndubuisi OJ, Ghanshyam A, Raghavan A, Pham JT, Ohler KH y Maheshwari A. Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates. *Drugs.* 2012; 72: 907-916.
5. Schneider D, Moore J. Patent Ductus Arteriosus. *Circulation.* 2006; 114:1873-1882.
6. Kabra NS, Schmidt B, Roberts R, Doyle L, Papile L y cols. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr.* 2007; 150: 229-234.
7. Del Moral T, Gonzalez VH, Claire N, Vanbuskirk S, Bancalari E. Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2007; 27:154 – 157.
8. Katayama Y, Minami H, Enomoto M, Takano T, Hayashi S y Lee Y. Antenatal magnesium sulfate and the postnatal response of the ductus arteriosus to indomethacin in extremely preterm neonates. *J Perinatol.* 2011; 31: 21 – 24.
9. Stephens BE, Gargus RA, Walden RV, Mance M, Nye J y cols. Fluid regimen in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2008; 28: 123-128.
10. Yeh T.F, Raval D, Luken J, Thalji A, Lilien L y Pildes R.S. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: a scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. *Crit Care Med.* 1981; 9: 655-657.
11. Ramesh A, Ashok K y Vinod KP. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Indian J Pediatr.* 2008; 75: 277-280.
12. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 4: CD003481.
13. Roofthoof D, Van Beynum I.M, De Klerk J, Van Dijk M, Van den Anker J.N y cols. Limited effects of intravenous paracetamol on patent Ductus arteriosus in very low birth weight infants with contraindications for ibuprofen or after ibuprofen failure. *Eur J Pediatr.* 2015; 174:1433–1440.

-
14. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer J.M, Langhendries J.P, Marguglio A y cols. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008; 65: 629–636
 15. Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkestian A y Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011; 96:F45–52.
 16. Ozdemir OM, Dogan M, Kucuktasci K, Ergin H, Sahin O. Paracetamol therapy for patent Ductus arteriosus in premature infants: a chance before surgical ligation. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35: 276–279.
 17. Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, Mitchell JA. Mechanisms of acetaminophen: role of cyclo oxygenase. *FASEB J*. 2005;19:630–5.
 18. El-Rahman A, El-Mahdy H, El Amrousy D y Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2017; 176:233–240
 19. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Seminars in Neonatology*. 2003; 8: 425-432.
 20. Ruiz M.A, Gómez E, Párraga M.J, Tejero M.A, Guzmán J.M. Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Ductus arterioso persistente. 2008; 353-361.
 21. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q y cols. Comparison of Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*. 2013; 8(11): 1-5.
 22. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M y Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*. 2011; 128 (6):e1618–e1621.
 23. Oncel M, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N y cols. Intravenous Paracetamol Treatment in Patent Ductus Arteriosus. *Neonatology*. 2013;103:166–169.
 24. Edstedt B, Gudmundsdottir A, Maier R, Toome L, Zeitlin J y cols. Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants: A European Population-Based Cohort Study (EPICE) on Variation and Outcomes. *Neonatology*. 2017;111:367–375.
 25. Schena F, Francescato G, Cappelleri A, Picciolli I, Mayer A y cols. Association between Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 2015;166: 1488-92.
 26. Skelton R, Evans N y Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J. Paediatr. Child Health*. 1994; 30: 406-411.
 27. Pourarian S, Sharma D, Cheriki S, Bijanzadeh F y Farahbakhsh N. To evaluate the prevalence of symptomatic and non-symptomatic ductus arteriosus and accuracy of physical signs in diagnosing PDA in preterm infants using blinded comparison of clinical and echocardiographic findings during the first week of life: A prospective observational study from Iran. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*. 2016; DOI: 10.1080/14767058.2016.1220532.

-
28. Valerio E, Rossella M, Salvadori M, Chiara A, Baraldi E y Lago P. Intravenous paracetamol for PDA closure in the preterm: a single-center experience. *Eur J Pediatr*. 2016. DOI 10.1007/s00431-016-2731-9.
 29. Olgun H, Ceviz N, Kartal I, Caner I, Karacan M y cols. Repeated Courses of Oral Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: Efficacy and Safety, *Pediatrics and Neonatology*. 2016; <http://dx.doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.04.017>.

Anexo 1

Efectividad del paracetamol intravenoso en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer en comparación con el ibuprofeno oral

Hoja de recolección de datos

Folio: _____

Datos personales

Nombre: _____

Afiliación: _____

Edad: _____ días

Antecedentes maternos

Edad: _____ años Enfermedades: _____

Patología del embarazo: _____

AGO: G ___ P ___ C ___ A ___ FUM: _____ FPP _____ Esquema de esteroide: si () no ()

Uso sulfato magnesio si () no ()

Antecedentes del RN

Fecha de nacimiento: _____ Vía de nacimiento: Vaginal _____ Cesárea _____

Sexo: Femenino () Masculino () Amenaza de aborto: Si () No ()

Semanas de gestación por FUR: _____ Peso al nacer: _____ gramos

Diagnósticos de ingreso: _____

SDR: Si () No () Dosis de surfactante: _____

Días de Ventilación _____ Días estancia hospitalaria _____

Comorbilidades: _____

Evolución : Vivo () Muerto ()

Hallazgos clínicos

Frecuencia cardíaca _____ latidos por minuto

Soplo sí _____ no _____

Pulsos periféricos aumentados _____ normales _____

Precordio hiperdinámico palpable _____ visible _____ ausente _____

Radiografía ICT _____

Ecocardiograma

Diámetro del conducto

Relación la/Ao

Manejo

Aporte hídrico _____ ml.kg.día Cargas sí _____ no _____ Número _____ Volumen _____

Diurético sí _____ no _____ cuál _____

	PARACETAMOL	IBUPROFENO
Edad de inicio (días)		
Tiempo administración (días)		
Esquema completo	Si _____ no _____	Si _____ no _____
Complicaciones		
Fecha de revaloración ecocardiograma		
Resultado	Cierre exitoso _____ fallido _____	Cierre exitoso _____ fallido _____
Requirió cierre quirúrgico	Sí _____ No _____	Sí _____ No _____

Anexo 2



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACION, INVESTIGACION Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACION DE INVESTIGACION EN SALUD

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(Niños y personas con discapacidad)

Lugar y fecha: _____
Número de registro: _____

Expreso libremente mi voluntad para autorizar la participación de mi hijo(a) _____ en el estudio de investigación **“Efectividad del paracetamol intravenoso en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer en comparación con el ibuprofeno oral”** que se llevará a cabo en el servicio de Neonatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Gineco Obstetricia No.4 Luis Castelazo Ayala del Instituto Mexicano del Seguro Social, después de haberme proporcionado la información completa, precisa y suficiente en un lenguaje claro y sencillo.

Se me ha informado que el Conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros es una enfermedad que puede repercutir en la salud de mi bebé, condicionar secuelas e incluso la muerte, de esta forma, se realizará su detección mediante realización de ultrasonido cardíaco, que es un estudio que puede realizarse en la cuna del bebé y no conlleva riesgos, realizándose de forma rutinaria para esta enfermedad, de acuerdo a lo reportado en dicho estudio se valora la necesidad de un medicamento que ayuda a que este vaso se cierre, Ibuprofeno oral o Paracetamol endovenoso ambos medicamentos utilizados en el prematuro. Me quedó claro que el uso de cualquier medicamento será determinado por las condiciones clínicas de mi hijo y no condicionado por los investigadores.

El médico me informó el derecho de cambiar mi decisión en cualquier momento y manifestarla. Se me explicó que en caso de no autorizar la participación en el presente estudio, mi bebé recibirá la atención médica y el tratamiento que amerite de acuerdo a los procedimientos establecidos en el IMSS independientemente de mi decisión.

Se me informó que mi participación será voluntaria y que la información que se obtenga de esta investigación es estrictamente confidencial.

Otorgo mi autorización al personal de salud para la realización de este estudio.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante de esta investigación podrá dirigirse a: Mezanine en Jefatura de UCIN Dr. Leovigildo Mateos Sánchez. Teléfono (55) 506422. Extensión 28086. Correo electrónico: Leovigildo.mateos@imss.gob.mx

Comisión de Ética de la Comisión Nacional de Investigación Científica del IMSS. Avenida Cuauhtémoc 330, 4to piso, Bloque B de la Unidad de Congresos, Centro Médico Nacional Siglo XXI. Colonia Doctores, Ciudad de México, C.P. 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00. Extensión 21230. Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx

Nombre y firma del padre o tutor o representante legal

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Nombre, dirección, relación y firma
Testigo 1

Nombre, dirección, relación y firma
Testigo 2

ANEXO 3

TABLA 1. Efectos adversos relacionados a paracetamol

- Toxicidad hepática (dosis altas)
- Hemorragia intestinal (osmolaridad elevada)

TABLA 2. Efectos adversos relacionados a ibuprofeno

- Hemorragia intracerebral
- Enterocolitis necrosante
- Perforación intestinal
- Trombocitopenia
- Alteraciones en la función renal
- Alteraciones en la función hepática
- Hiperbilirrubinemia severa