



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

SECRETARÍA DE SALUD
HOSPITAL DE LA MUJER

**“EFECTIVIDAD DEL PARACETAMOL EN EL TRATAMIENTO
DE CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIEN
NACIDOS PREMATUROS”**

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO ACADÉMICO DE
ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

PRESENTA:
KARINNE ESMERALDA JIRÓN MACHADO

ASESOR
DRA. VERÓNICA SANTIAGO VÁZQUEZ

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2018



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.

Dra. María de Lourdes Martínez Zúñiga
Directora del Hospital de la Mujer

Dra. Martha Patricia Morales Morales
Jefa de la División de Enseñanza e
Investigación

Dr. Roberto Arizmendi Villanueva
Profesor Titular del Curso de Posgrado en
Neonatología

Dra. Verónica Santiago Vázquez
Asesora de tesis

AGRADECIMIENTOS

- A Dios por su infinito amor y bondad, por darme siempre más de lo que necesito.
- Mi esposo, por su dedicación y amor hacia nuestra familia y mostrarme siempre el camino hacia la superación.
- Mi amado hijo que es la luz de mis ojos y la fuerza de mi alma.
- Mis padres por su inmenso amor y apoyo incondicional en toda mi vida.
- Dra. Verónica Santiago por su entrega como Asesora, paciencia y enseñanza.
- Al Gobierno Mexicano: “Esta tesis corresponde a los estudios realizados con una beca de excelencia otorgada por el Gobierno de México, a través de la Secretaria de Relaciones Exteriores”.

CONTENIDO

I.	Resumen	6
II.	Marco teórico	7
III.	Justificación	20
IV.	Planteamiento del problema	22
V.	Pregunta de investigación	23
VI.	Objetivos	24
VII.	Material y método	25
VIII.	Resultados	30
IX.	Discusión	38
X.	Conclusiones	41
XI.	Anexos	42
XII.	Cronograma de actividades	42
XIII.	Hoja de recolección de datos	43
XIV.	Tabla de variables	44
XV.	Bibliografía	48

I. RESUMEN

Introducción: El uso de inhibidores de la ciclooxigenasa como la indometacina e ibuprofeno son la terapia de elección para el cierre del conducto arterioso en pacientes prematuros, sin embargo, presentar efectos adversos significativos por lo cual la terapia con paracetamol se ha considerado como una posible alternativa eficaz y segura.

Objetivo: Evaluar la efectividad del paracetamol intravenoso en recién nacidos menores de 34 semanas de gestación alojados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de la Mujer.

Material y Métodos: se realizó un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo con los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación con diagnóstico ecocardiográfico de persistencia de conducto arterioso con repercusión hemodinámica; se analizaron 21 casos en los que se administró paracetamol intravenoso (15 mg/kg/dosis cada seis horas por tres días) como terapia para el cierre del conducto. Se obtuvo el cierre de conducto en el 76% de los pacientes tras el primer ciclo de tratamiento; en los 2 pacientes que se cumplió un segundo ciclo se produjo cierre efectivo del conducto. No se identificaron reacciones adversas en ninguno de los casos, tampoco se evidenció aumento significativo de los niveles de transaminasas.

Conclusiones: El paracetamol intravenoso es efectivo y seguro en el cierre de conducto arterioso persistente hemodinamicamente significativo, en pacientes de menos de 34 semanas.

II. MARCO TEORICO

ANTECEDENTES GENERALES

Definición:

El conducto arterioso (CA) es una estructura vascular derivada del sexto arco aórtico izquierdo, que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda [1]. Es esencial para la vida fetal, se cierra espontáneamente después del nacimiento en la mayoría de los recién nacidos a término; sin embargo, en los prematuros el cierre del conducto se produce con frecuencia más allá de la primera semana de vida, especialmente en aquellos que precisan ventilación mecánica [2]. Normalmente el conducto se encuentra permeable desde la semana 8 de gestación y durante todo el desarrollo intrauterino y mantiene 70% del gasto cardiaco fetal, el cierre funcional del conducto arterioso se inicia con la maduración del tejido ductal a partir de la semana 35 o 36 de gestación. La persistencia fetal del DA y su cierre espontáneo después del nacimiento es el resultado de una equilibrada y compleja interacción entre el oxígeno, factores neuro - humorales locales y circulantes y de las especiales características de la estructura del músculo liso de la pared ductal [3] Al nacimiento el cierre se realiza en dos etapas: 1) en las primeras horas de vida (12-15 horas) debido a 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 y 2) proliferación del tejido conectivo en la íntima y media con atrofia de células musculares (necrosis hística) con lo que se forma por completo un tejido fibroso llamado "ligamento arterioso" esta segunda etapa está completa a las 8 semanas de vida extrauterina en al menos 88% [2]. El conducto arterioso que continúa abierto después de 15 h se define como conducto arterioso persistente (PCA). Algunos expertos consideran que el conducto arterioso persistentemente prologado (DAP-PP) es el que se mantiene abierto durante más de 14 días y otros lo consideran cuando está presente durante más de 21 días [4].

El conducto arterioso en los prematuros debido al mal desarrollo de la pared del conducto arterial y la secreción anormal de las prostaglandinas, continuamente fracasa en el intento de fibrosarse, dando como resultado un cortocircuito de izquierda a derecha. Debido a sus pobres funciones sistólicas ventriculares izquierdas, los prematuros son vulnerables a insuficiencia cardíaca y edema pulmonar, e incluso la PCA sintomática (sPCA), que también se conoce como hemodinamicamente significativa (hsPCA) [1].

Epidemiología:

Las cardiopatías congénitas son la segunda causa de muerte en México, según las estadísticas vitales del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) [5]. 3 a 4% de todos los RN presenta una malformación congénita importante al nacer, siendo las cardiopatías las más frecuentes al nivel mundial; en México según un estudio realizado en la última década del siglo pasado, las cardiopatías ocupan el segundo lugar, solo superadas por las malformaciones del sistema nervioso central [6]. Se debe tomar en cuenta que cuanto más prematuro sea el recién nacido mayor es la probabilidad de padecer cardiopatías congénitas. En México hay pocos estudios epidemiológicos sobre cardiopatías congénitas, pero en un reporte de incidencia realizado en 2013 en 2 hospitales del estado de México la incidencia fue de 0.73%. En recién nacidos a término las cardiopatías más frecuentes fueron comunicación interauricular, comunicación interventricular y persistencia del conducto arterioso en ese orden. En los recién nacidos pretérmino fue persistencia del conducto arterioso con 32% la de mayor frecuencia. En el instituto de Cardiología Ignacio Chávez la frecuencia reportada es de 24.84% de todas las cardiopatías congénitas y generalmente se presenta como anomalía única. En el centro médico Nacional, La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social la frecuencia reportada es de 20.8% [2]. Otras bibliografías lo reportan como 20% en recién nacido a término y hasta 60% en prematuros menores de 28 semanas de gestación [4].

El conducto arterioso persistente (PCA) es un problema complejo y frecuente en los recién nacidos pretérmino [4,6].

La persistencia del conducto arterioso es una complicación común en los recién nacidos pretérmino; la incidencia es inversamente proporcional con la edad gestacional y se estima que 55% de los neonatos pretérminos nacidos antes de las 28 semanas de gestación y con un peso menor a 1000 gramos. El conducto arterioso persistente (PCA) es un problema frecuente y complejo en los recién nacidos pretérmino. Es el más común de los defectos cardíacos en neonatos. La PCA está relacionado con la morbilidad de los recién nacidos prematuros y es importante desde el punto de vista de la salud pública debido a la necesidad de desarrollo de unidades de cuidados intensivos neonatales en Iberoamérica y a las controversias en el tratamiento médico y quirúrgico [6].

La PCA es una alteración en la adaptación del recién nacido prematuro al medio extrauterino, el más común de los defectos cardiocirculatorios en neonatos pretérmino. El recién nacido pretérmino, con un peso inferior a 1,500 gramos, presenta una alta incidencia de PCA. Los recién nacidos de más alto riesgo de desarrollar un PCA son los recién

nacidos pretérmino con síndrome de distrés respiratorio (SDR). [6]

La persistencia del conducto arterioso es la malformación vascular más frecuente en México; ocurre en 1 de cada 2000 a 2500 nacimientos y ocupa entre 5 y 10% de las cardiopatías congénitas, ya sea como anomalía aislada o en asociación con otras cardiopatías [7].

Incidencia de conducto arterioso persistente en niños estadounidenses nacidos a término es 0,02% y 0,006% de los nacidos vivos, con una incidencia mayor en el sexo femenino de 2: 1. Si no se trata, la tasa de mortalidad para PCA es 20% a la edad de 20 años. La prevalencia de la persistencia del conducto arterioso es de 0.25 en 1000 nacidos con cardiopatías congénitas [2].

Anatomía:

El conducto arterioso deriva de la porción dorsal del sexto arco aórtico y conecta el tronco de la arteria pulmonar con la aorta descendente, distal al origen de la arteria subclavia izquierda. En el recién nacido a término tiene el mismo tamaño que la aorta descendente [8].

Su estructura microscópica difiere de los vasos que conecta, aunque el grosor de la pared es similar, la capa media de la aorta está compuesta por fibras elásticas ordenadas en capas circunferenciales, mientras que el conducto arterioso tiene tejido mucoide en la media, fibras elásticas entre la media y la íntima y músculo liso ordenado en capas espirales en ambas direcciones. La íntima es una capa más gruesa y contiene mayor sustancia mucoide [4].

Fisiopatología:

En el feto el conducto arterioso es el vaso por el que pasa el mayor porcentaje del gasto del ventrículo derecho (55-60% del gasto ventricular combinado fetal) [9]. La persistencia fetal del CA y su cierre espontáneo después del nacimiento es el resultado de una equilibrada y compleja interacción entre el oxígeno, factores neurohumorales locales y circulantes y de las especiales características de la estructura del músculo liso de la pared ductal [4, 10].

Histológicamente, el CA posee una túnica media pobre en fibras elásticas y rica en fibras musculares lisas dispuestas en forma helicoidal, que le permiten contraerse y dilatarse. La presión elevada de oxígeno produce cierre ductal, mientras que la hipoxemia induce

relajación. Las prostaglandinas (PGE₂) y prostaciclina (PGI₂) circulantes y producidas localmente, muy elevadas en el feto, inducen vasodilatación del CA [4,9].

En el periodo posnatal el cierre del conducto se produce en dos fases: en las primeras 12 horas de vida la contracción y migración del músculo liso acorta en sentido longitudinal y circunferencial el conducto arterioso, y se ocluye la luz por protrusión de la íntima y necrosis de la misma, que produce el cierre funcional. A las 2-3 semanas de vida concluye el proceso de fibrosis de las capas media e íntima con el cierre permanente de la luz y la conversión del conducto en el ligamento arterioso. En el 90% de los niños nacidos a término el conducto arterioso está cerrado a las 8 semanas de vida. Los mecanismos exactos de estos procesos se conocen sólo parcialmente; entre los factores implicados destacan el aumento de la presión parcial de oxígeno (pO₂) y la disminución de PGE₂.

La presencia de una alteración genética que determinaría una deficiencia de músculo liso frente a un aumento del tejido elástico (con una composición de la pared similar a la de la aorta adyacente) predispondría a la persistencia del conducto arterioso. El PCA, más allá del periodo neonatal inmediato, tras la disminución de la resistencia vascular pulmonar, produce un cortocircuito de izquierda a derecha. En los casos de conducto muy grandes el aumento del flujo pulmonar aumenta el flujo de retorno a la aurícula izquierda, el volumen de llenado del ventrículo izquierdo (precarga) y un aumento del volumen latido, lo que lleva a la dilatación y aumento de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo, con dilatación y aumento de la presión de la aurícula izquierda. El resultado es el edema pulmonar y el fallo cardíaco izquierdo. También se pueden disparar los mecanismos compensatorios mediados por el sistema simpático adrenal y el sistema renina-angiotensina-aldosterona, con hiperdinamia, hipertrofia miocárdica y retención de líquidos con sobrecarga de volumen. Se puede llegar a comprometer el flujo coronario por robo aórtico en diástole combinado con el aumento de presiones telediastólicas comentadas antes. Esta situación suele ser mal tolerada en prematuros y en recién nacidos a término con un PCA grande; en otros puede pasar inadvertida. Puede suceder que el hiperflujo pulmonar impida la regresión rápida de la capa muscular lisa de las arterias pulmonares, desarrollando hipertensión pulmonar fija por enfermedad vascular pulmonar, con alteración de la íntima, trombosis y proliferación fibrosa. En estos casos, el conducto persiste con un cortocircuito invertido (derecha-izquierda) [4,10].

Manifestaciones clínicas:

La persistencia del conducto arterioso tiene consecuencias significativas importantes

incluyendo edema pulmonar con subsecuente deterioro respiratorio, alteración de la perfusión cerebral, renal y gastrointestinal y además insuficiencia cardiaca [1].

Los signos clínicos no son de gran valor para diagnosticar un PCA en forma precoz [2,4]. La sensibilidad y la especificidad del soplo cardíaco superan el 90 % sólo después de 6 días. Además, la presión diferencial o de pulso no es diferente estadísticamente en los recién nacidos con conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo. Estos datos demuestran que puede llevarse a cabo el diagnóstico de PCA dependiendo exclusivamente de los signos físicos, pero el diagnóstico será tardío. Por supuesto, si todos los signos clínicos que se resumen en la siguiente tabla están presentes, el diagnóstico clínico de PCA es sencillo. Sin embargo, cuando esto sucede, la PCA ya ha afectado más seriamente al recién nacido, reside ahí el valor de la ecocardiografía.

Se ha estimado que cuando el diámetro del PCA es superior a 1,5 mm, la relación flujo pulmonar/flujo sistémico es superior a 1,5 y cuando el diámetro es superior a 2,0 mm, dicha relación es superior a 2 a 1, son condiciones diagnósticas [11,12].

SIGNOS CLÍNICOS DE PCA [13]:

- Taquicardia
- Precordio hiperdinámico
- Empeoramiento del estado respiratorio
- Taquipnea Episodios de apnea
- Cardiomegalia Caída o disminución de presión arterial media
- Soplo sistólico in crescendo
- Pulsos pedios y/o palmares saltones
- Imposibilidad de disminuir oxígeno
- Dependencia de CPAP o ventilación
- Acidosis metabólica
- Hepatomegalia
- Hipotensión diastólica

- Aumento de la presión diferencial (presión del pulso) > 25-30 mm Hg

Tratamiento:

El cierre para la persistencia del conducto arterioso puede ser cierre percutáneo, quirúrgico o farmacológico. El cierre quirúrgico es efectivo, pero se ha asociado a mayor morbilidad incluyendo parálisis de las cuerdas vocales, displasia broncopulmonar y alteraciones neurosensoriales [14]. La opción menos invasiva y más preferida es utilizar el cierre farmacológico [15].

Los fármacos de primera elección son indometacina intravenosa (IV) o ibuprofeno, el efecto de estos fármacos está mediado por la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), lo que resulta en una reducción de la producción de prostaglandinas relajantes de músculo liso. Ambos fármacos logran tasas de éxito similares en términos de cierre de PCA (aproximadamente el 75%), mientras que los efectos adversos como la disminución de la función renal y reducción de la perfusión cerebral y mesentérica son más comunes cuando se usa Indometacina IV [16]. El ibuprofeno y la indometacina IV, sin embargo exclusivamente formulados y autorizados para el cierre farmacológico de un PCA en neonatos prematuros, son muy costosos; por el contrario, el ibuprofeno oral es uno de los anti-inflamatorios no esteroideos de uso frecuente para tratar el dolor y la fiebre en los niños. El ibuprofeno oral tiene buena absorción, produciendo áreas bajo la curva y las concentraciones mínimas del ibuprofeno IV [17].

Mecanismo de acción antiinflamatorios no esteroideos:

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) forman un grupo numeroso de fármacos que comparten acciones terapéuticas y efectos adversos. No producen depresión respiratoria y no inducen tolerancia ni dependencia física. Su eficacia analgésica es limitada (efecto techo) y no dosis dependiente (el incremento de la dosis puede prolongar el efecto, pero no produce más analgesia y aumenta la incidencia de efectos secundarios).

Los AINES tienen múltiples efectos centrales y periféricos, una gran cantidad de los cuales están mediados por la inhibición de la síntesis de prostaglandinas (PG). Las investigaciones realizadas en el sistema nervioso central (SNC) sobre la actividad de células inflamatorias, liberación de enzimas y radicales libres derivados de oxígeno y otros mecanismos, revelan que los efectos de los AINES pueden ser independientes de la síntesis de PG [18].

La síntesis de PG se inicia cuando la fosfolipasa A2 libera ácido araquidónico de la

membrana celular. Esto ocurre cuando hay estímulos físicos, químicos, hipóxicos, hormonales, etc. El ácido araquidónico sigue diversas rutas metabólicas formando varios compuestos activos llamados eicosanoides. Se denomina eicosanoides principalmente a sustancias como las prostaglandinas, tromboxanos, prostaciclina y leucotrienos, que son sintetizados a partir de ácidos esenciales poliinsaturados de 20 átomos de carbono que poseen 3, 4 ó 5 dobles enlaces, entre los que tenemos el dihomogammalinoleico, ácido araquidónico y ácido eicosapentanoico. Las funciones de los eicosanoides en el organismo son el resultado de su interacción con receptores específicos, localizados en las membranas celulares y relacionados con la proteína G, favoreciendo el sistema adenilciclasa con incremento del AMP cíclico y calcio intracelular, ambos elementos prevalentes en una neurona para la facilitación del impulso doloroso [18].

La vía de la COX produce los prostanoides que incluye las PG y tromboxanos. La COX por sí misma se cataliza en dos reacciones. Primero, actúa como ciclooxigenasa al combinar el ácido araquidónico con 2 átomos de oxígeno para producir PGG₂. Posteriormente, actúa como una peroxidasa al reducir la PGG₂ a PGH₂, haciendo que las diferentes PG tengan funciones específicas.

La ciclooxigenasa está constituida por dos isoformas: la ciclooxigenasa 1 (COX1) y ciclooxigenasa 2 (COX2), con peso molecular cercano a 70 K dalton. La COX1 es una enzima constitutiva involucrada en funciones fisiológicas como el mantenimiento de la protección gástrica, flujo renal y otros como la agregación plaquetaria, migración de neutrófilos y en el endotelio vascular. Por el contrario, la COX 2, es una isoenzima inducida por los mediadores de la inflamación en condiciones patológicas.

La inflamación es la respuesta normal del tejido ante una lesión. Incluye diversas fases tales como lesión inicial, una fase vascular con vasodilatación y aumento de la permeabilidad capilar que consecuentemente desarrolla edema y una fase celular caracterizada por migración de polimorfonucleares, neutrófilos y eosinófilos, posteriormente macrófagos y monocitos. Luego viene una fase de cicatrización con actividad de fibroblastos y depósito de colágeno y mucopolisacáridos, causando la reparación del tejido lesionado. En un evento de inflamación existe una gran complejidad de elementos mediadores de la misma y que se involucran en el proceso fisiopatológico del dolor.

Mediadores de la inflamación:

- a) Radicales de oxígeno y metabolitos citotóxicos para fibroblastos y células parenquimatosas.

- b) Las citosinas tienen un gran espectro de pirógenos endógenos causando fiebre, factor de necrosis tumoral, factores que intervienen en la inflamación crónica.
- c) El sistema de complemento que desarrolla actividades proinflamatorias.
- d) Las cininas como bradicinina y precalicreína que sensibilizan terminales nerviosas produciendo dolor.
- e) Las aminas vasoactivas, histamina y serotonina, favorecen el incremento de permeabilidad vascular, producidas en plaquetas, mastocitos y basófilos.
- f) La vía de la lipooxigenasa involucra la conversión de ácido araquidónico en varios hidroperóxidos favorecedores de dolor.

Por lo tanto, la capacidad que tienen los AINES a nivel periférico para bloquear o inhibir todos o algunos factores mediadores de la inflamación enfatizan su importancia en la evolución de la respuesta inflamatoria y el dolor [19].

La acción analgésica de los AINES es preferentemente periférica al inhibir la síntesis de prostaglandinas e impidiendo la sensibilización de los nociceptores aferentes primarios [20]. A nivel celular se han propuesto mecanismos más específicos como:

1. Interferencia con la activación de neutrófilos: El mecanismo fundamental de la inflamación es la activación de las células sanguíneas blancas, especialmente neutrófilos. Éstos, mediante el proceso de quimiotaxis, abandonan la circulación y llegan a las zonas agredidas para fagocitar y destruir. Los neutrófilos pueden abandonar la circulación merced a su capacidad de adherirse al endotelio de los vasos sanguíneos y este proceso es esencial para dicho proceso. Dicha capacidad de adherencia la inhiben los AINES. La consecuencia de esta interferencia es la inhibición de la quimiotaxis y de la agregación de neutrófilos.
2. Estimulación de la vía óxido nítrico-GMPc: Se ha demostrado que, a nivel del nociceptor, existe un equilibrio entre el simpático (AMPc) y el parasimpático (GMPc). Cuando un estímulo nocivo provoca la liberación de bradicinina, ésta estimula la liberación de PGE2 y aminas simpáticas, las cuales provocan aumento del AMPc, rompiendo el equilibrio, apareciendo dolor.
3. Bloqueo de las citocinas: Se ha postulado que las citocinas tendrían un papel significativo en la inflamación, por lo tanto, los AINES inhiben indirectamente la liberación de las mismas a través de su acción sobre el factor de necrosis tumoral alfa.

Fracaso del tratamiento farmacológico actual:

El fracaso del cierre depende de varios factores, entre ellos la edad posnatal del inicio del tratamiento médico. En términos generales, con tratamiento precoz se puede lograr el cierre del PCA a los 9 días de vida hasta en un 90 % de los casos, mientras que con tratamiento tardío el éxito se encuentra comprendido entre 50 y 66 %. Según la enfermedad subyacente y la edad gestacional, el fracaso puede ser de alrededor de 30 % con una edad gestacional inferior a las 28 semanas y de 10 % con 29 semanas o más. Cuando se inicia el tratamiento a los $3,1 \pm 0,5$ días el éxito es mucho mayor que cuando se comienza entre 7 y 14 días o más tarde, cuando el fracaso puede ser de hasta 66% [21]. La única diferencia encontrada es que el ibuprofeno produce oliguria mucho menos que la indometacina. En relación con el uso profiláctico, la indometacina disminuye la hemorragia intraventricular, este hallazgo no se ha documentado con el ibuprofeno. La tasa de fracaso y/o de reapertura oscila alrededor de 25-30% y es mayor con una edad gestacional inferior a 28 semanas y con un peso al nacer inferior a los 1,000 gramos. Por otro lado, el éxito de una segunda serie o ciclo es de sólo 30-40%. [22]

Como se ha descrito anteriormente, cuanto menor es el peso al nacer y la edad gestacional más elevada es la incidencia de PCA. Así, la mayoría de los estudios aleatorizados prospectivos sobre los inhibidores de la ciclooxigenasa para el tratamiento de PCA incluyen a recién nacidos de menos de 33 semanas de gestación. En general, cuanto más inmaduro es el recién nacido más difícil es lograr el cierre ductal con tratamiento farmacológico [23]. Se ha comunicado hasta 80 % de efectividad entre 27 y 29 semanas, con una mayor incidencia de fracaso a menor edad gestacional. A la vez, cuando la edad post concepcional es de más de 33-34 semanas, la efectividad de los inhibidores de la ciclooxigenasa disminuye de forma importante, ya que la capacidad del conducto arterioso de responder a la prostaglandina E2 (PGE2) disminuye a medida que aumentan la edad gestacional y la edad posnatal. Los datos demuestran que si el tratamiento se inicia precozmente en la vida posnatal (días 2 y 4 de vida), es mayor la efectividad para lograr el cierre ductal y para prevenir la insuficiencia cardíaca y el deterioro clínico. La variabilidad en la farmacocinética y en las concentraciones séricas máximas del ibuprofeno apoya que es más beneficioso iniciar el tratamiento entre los 2 y los 5 días de vida [24].

La recomendación del consenso iberoamericano de forma uniforme es usar uno de los dos fármacos estudiados y aprobados y no demorar el inicio del tratamiento de un PCA-HS. Si está presente se recomienda tratarlo entre los 2 y los 5 días de vida, ya que esto aumenta las posibilidades de éxito y disminuye la posibilidad de requerir cirugía [13].

En relación con recién nacidos de mayor edad gestacional (> 32-33 semanas) o posnatal (> 14-21 días) el grupo considera que, si bien la posibilidad de respuesta es muy baja, cada centro debe individualizar en esos casos según el cuadro clínico y las posibilidades quirúrgicas locales [13].

Preparados de indometacina e ibuprofeno y otros inhibidores de la ciclooxigenasa:

Indometacina:

La dosis se presenta en el siguiente cuadro, no debe administrarse en bolo ya que produce disminución del flujo sanguíneo cerebral, el tiempo de administración debe ser de 30 min a 1 hora [16].

TABLA No. 1. DOSIS DE INDOMETACINA INTRAVENOSA [16]

DOSIS (mg/kg)	MENOS DE 48 HORAS DE VIDA	MAS DE 48 HORAS DE VIDA	MAS DE 2 DÍAS DE VIDA
Primera dosis	0.2	0.2	0.2
Primera dosis	0.1	0.2	0.25
Tercera dosis	0.1	0.2	0.25

Preparación de la indometacina: La preparación diluida debe ser administrada inmediatamente y el remanente debe ser descartado. La indometacina puede prolongar la vida media de digoxina, amikacina y gentamicina; y es incompatible con aminoácidos, gluconato cálcico, dobutamina, dopamina y gentamicina. Es compatible con furosemida, insulina, cloruro potásico y bicarbonato de sodio.

Ibuprofeno:

El ibuprofeno administrado por vía intravenosa (no oral) tiene una efectividad igual en el cierre del DAP. La dosis se expone en el cuadro 2. El ibuprofeno desplaza la unión de la bilirrubina con la albúmina. Con trometanol se han descrito algunos casos de hipertensión pulmonar asociada. Se han comunicado tres casos de hipertensión pulmonar grave tras la administración profiláctica de ibuprofeno (en las primeras 6 h de vida) con la fórmula

preparada con trometanol, y en un recién nacido pretérmino a quien se le administró la fórmula con L-lisina. Podría parecer que la forma con lisina sería más segura.

TABLA No. 2. DOSIS DE IBURPOFENO IV

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

Ibuprofeno oral

Estudios de pequeño tamaño han sugerido que el ibuprofeno oral tiene una eficacia similar a la de la indometacina. Sin embargo, los estudios carecen de rigor, debido al escaso número de pacientes estudiados.

Contraindicaciones para el uso de Ibuprofeno IV y de Indometacina IV

La presencia de insuficiencia renal, oligoanuria grave y creatinina superior a 2,5 mg/dl son contraindicaciones. Quizá, si la repercusión renal del DAP ha sido significativa el ibuprofeno puede ser una elección de menor riesgo. La plaquetopenia inferior a 25.000 es otra contraindicación, ya que estos fármacos inhiben la función plaquetaria [24].

Según la situación clínica, puede optarse por transfundir plaquetas al administrar el tratamiento. La evidencia de hemorragia activa es también una contraindicación para la administración de estos fármacos. Sin embargo, no se ha demostrado empeoren la gravedad de una HIV preexistente. En casos de ECN, la mayoría de los médicos no utiliza estos medicamentos.

Recomendaciones del consenso

La recomendación es que en cada región de cada país los médicos conozcan con detalle el fármaco que debe utilizarse por vía intravenosa, y usen el más efectivo, mejor preparado y con menor posibilidad de error en su preparación, es decir, deben administrarse los fármacos y preparados por la vía intravenosa que hayan sido bien estudiados y aprobados específicamente para el tratamiento del DAP en recién nacidos pretérmino. El uso oral de

ibuprofeno no puede ser recomendado en este momento por este grupo de consenso SIBEN (salvo con una abstención) [13].

Paracetamol:

A pesar que el tratamiento con ibuprofeno tiene un éxito reportando entre 70 y 85%, se han reportado varios efectos adversos como vasoconstricción periférica, sangrado gastrointestinal, debilitamiento de la agregación plaquetaria hiperbilirrubinemia e insuficiencia renal, por lo que el papel del paracetamol como alternativa para el cierre del conducto arterioso persistente ha tomado importancia en los últimos años.

En estudios actuales reportan un efecto beneficioso del paracetamol, respondiendo al cierre del conducto arterioso en 70% de los casos, aunque su mecanismo de acción sigue siendo controvertido la evidencia sugiere que actúa mediante la reducción de la concentración de peróxido local, actuando en el segmento peroxidasa de la enzima, además del efecto positivo para el cierre, se preferiría cuando los pacientes tienen contraindicación para el uso de ibuprofeno o indometacina, como sangrado gastrointestinal, peroración espontánea o enterocolitis necrosante [25].

Inhibe la síntesis de prostaglandinas a través de la interacción en la peróxidos sitio de prostaglandina H2 sintetasa. Este mecanismo difiere de la de los AINE, que inhiben el sitio de ciclooxigenasa en un paso anterior en el metabolismo del ácido araquidónico. Debido a los diferentes mecanismos de acciones paracetamol tiene menos efectos adversos graves que los AINE.

El paracetamol parece inhibir el segmento peroxidasa de la prostaglandina sintetasa. La peroxidasa es activada a concentraciones de peróxido diez veces más bajas en relación a la ciclooxigenasa y su inhibición mediada por el paracetamol es facilitada por la reducción de las concentraciones locales de peróxido en situaciones como hipoxia. Esto permite que la inhibición de la peroxidasa sea efectiva en condiciones en que la inhibición de la ciclooxigenasa es menos activa [18].

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Elmashad et al realizaron un estudio prospectivo donde compara la actividad de los tres fármacos (ibuprofeno, indometacina y paracetamol) con una muestra de 300 neonatos divididos en 3 grupos, siendo monitorizados previamente al tratamiento con parámetros de laboratorio y ecocardiografía para evaluar el cierre del conducto. Se encontró que los tres

fármacos tienen eficacia similar en el cierre del conducto siendo el índice de cierre de 77% con ibuprofeno, 80% con paracetamol y 81% con indometacina posterior al primer ciclo de tratamiento, con un aumento de 6-8% posterior al segundo ciclo [23].

Comparando efectos secundarios de los tres fármacos, se encontró que el riesgo de elevación de creatinina sérica, BUN y oliguria fue mayor en el grupo de indometacina comparado con el grupo de ibuprofeno, mientras que en grupo de paracetamol no se vio afectada la función renal. Se encontró una elevación significativa de la bilirrubina sérica sólo en el grupo de ibuprofeno, sin embargo, no hubo cambios en los niveles séricos de las enzimas hepáticas en todos los grupos, incluso en el de paracetamol al final del tratamiento [23].

Los resultados arrojaron que hubo una disminución significativa de los niveles plaquetarios posteriormente al tratamiento con ibuprofeno e indometacina, mientras que no se encontró trombocitopenia con el uso del paracetamol. Igualmente se observaron significativamente más casos de sangrado de tubo digestivo (STD) en el grupo de indometacina seguido del grupo de ibuprofeno, el índice de STD fue mínimo en el grupo de paracetamol [23].

La PGHS (Sintetasa de prostaglandina H₂) tiene dos sitios, el sitio de COX y el de peroxidasa (POX). El paracetamol actúa en este último, reduciendo el sustrato que convierte la PGG₂ en PGH₂, la reducción de prostaglandinas resulta en la constricción muscular del conducto arterioso, con profunda hipoxia en la *vasa vasorum* ductal. Esto causa angiogénesis tópica, formación de una neo-íntima y apoptosis; lo cual junto con la agregación plaquetaria, resultará en obstrucción, fibrosis y cierre anatómico. [26]

Las diferencias en la tensión de oxígeno local, reducción local de prostaglandinas y diferencias de maduración en el hidroperóxido lipídico podrían explicar el potencial enlace farmacológico entre el paracetamol y el cierre del PCA. [26]

El paracetamol se puede administrar de forma oral, rectal o intravenosa cuando la administración enteral esté contraindicada. Actualmente las dosis de paracetamol utilizadas para el cierre del PCA (15 mg/kg/6 h, 60 mg/kg/24 h por 2-7 días) en prematuros extremos son dos veces más altas que las recomendadas para neonatos a término (7.5 mg/kg/6h, máximo 30 mg/kg/24 h por 48 h), por lo que una vez que se conozca la curva de concentración-respuesta, se puede ajustar la dosis de paracetamol utilizando el conocimiento de la farmacocinética para alcanzar el objetivo de concentración [26].

III. JUSTIFICACIÓN

La persistencia del conducto arterioso (PCA) ocurre en 7 a 25% de los recién nacidos prematuros y está asociada con incremento considerable de la mortalidad neonatal. [1] Su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional, llegándose a presentar hasta 55% en los menores de 28 semanas de gestación y menos de 1000 gramos. [11] El tratamiento clásico para el conducto arterioso persistente con repercusión hemodinámica es sintomático mediante: la restricción hídrica, los diuréticos intravenosos y el manejo de la insuficiencia cardiaca. Las terapias farmacológicas para el cierre son: los antiinflamatorios no esteroideos (AINES), como la indometacina o el ibuprofeno que actúan mediante el bloqueo de la ciclooxigenasa (COX), inhibiendo la síntesis de prostaglandinas (PGs). La efectividad de estos fármacos está reportada entre el 70-80%. [8] El primero empleado con este fin fue la indometacina, con una tasa de éxito del 70% y reapertura del 35%; sin embargo, por su elevado coste se han buscado otras opciones, como el ibuprofeno; pero estas no son inocuas y pueden causar efectos adversos graves que involucran el aparato gastrointestinal, la función renal y la agregación plaquetaria, lo que induce el desarrollo de perforaciones gastrointestinales, insuficiencia renal aguda y trastornos hemorrágicos. [1,26]

Por lo tanto, aunque el ibuprofeno parece ser el fármaco de elección en la actualidad para el cierre farmacológico de PCA porque muestra menos efectos secundarios en comparación con indometacina [2], no representa el fármaco ideal debido a su perfil de seguridad subóptimo y debido a su tasa de fracaso de aproximadamente 30%.

Las guías de práctica clínica mexicanas establecen indicaciones de cierre del conducto arterioso persistente, ya sea de forma quirúrgica o percutánea contemplando entre ellas: sobrecarga ventricular izquierda, síntomas, hipertensión arterial pulmonar con presión de la arteria pulmonar o resistencias vasculares pulmonares menores a 2/3 de las sistémicas, entre otras; sin embargo, no hacen referencia al tratamiento de cierre farmacológico. [27]

Recientemente se ha demostrado la utilidad del paracetamol para este fin. Se ha reportado una tasa de éxito de hasta el 89 % [17] sin reportar toxicidad hasta el momento, siendo este un fármaco más noble que nos permite utilizarlo cuando hay contraindicaciones para ibuprofeno, su uso además se está volviendo habitual. Una revisión de Cochrane del 2018 donde se incluyeron 8 estudios con un total de 916 pacientes, comparo paracetamol vs no intervención, placebo u otros agentes para el cierre de conducto arterioso persistente en

recién nacidos pretérmino. De los 8 estudios analizados 5 de ellos comparaban paracetamol contra ibuprofeno con un total de 559 pacientes. La revisión concluyó que existe evidencia de calidad moderada que sugiere que el paracetamol es tan efectivo como el ibuprofeno en el cierre de conducto arterioso [28]. Otras revisiones realizadas en Italia soportan la eficacia del paracetamol en el cierre de conducto [29].

Dentro de los estudios más recientes en literatura mexicana en 2015 en el Instituto Nacional de Pediatría realizaron un estudio con 9 recién nacidos prematuros con cierre exitoso en el 89% de los pacientes con un tiempo de cierre de 3.4 ± 1.7 días, se concluyó que el paracetamol es una alternativa eficaz y segura para el cierre del CAP[30]. Por otro lado Franco Gálvez obtuvo un 76% de cierre del CAP (mayor a 2 mm identificado por ecocardiograma) con paracetamol en pacientes menores de 32 semanas de gestación [31]. Por último en el Hospital Infantil de Tamaulipas analizaron a 10 neonatos pretérmino entre 30 y 35 semanas de gestación con conducto arterioso de 1.5mm o más; el cierre fue efectivo en 8 de ellos y en uno se redujo el diámetro del conducto a 1.3 mm [32]. Por lo anterior la evidencia sugiere que el empleo de paracetamol puede ser un alternativa eficaz y segura en el cierre del conducto arterioso persistente. Basados en estas recomendaciones y considerando la disponibilidad y acceso a paracetamol IV, destacando que a pesar que en México ya hay Ibuprofeno de uso intravenoso sin embargo con costo elevado siendo inaccesible a nuestra población, y la seguridad conocida del paracetamol permitiendo su utilización en poblaciones como la nuestra que en su mayoría cuentan con procesos infecciosos llegando en algunas situaciones a tender contraindicado ibuprofeno, por lo que el uso de paracetamol en nuestra unidad es habitual, y con este estudio pretendemos dar a conocer la efectividad de cierre de conducto arterioso persistente hemodinamicamente significativo con paracetamol.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En los recién nacidos prematuros, la falla o el retraso en el cierre espontáneo del conducto arterioso da como resultado un conducto arterioso persistente presente hasta en el 55% de los casos. Esta entidad representa un problema importante, ya que se puede asociar a complicaciones a corto y largo plazo con alteraciones hemodinámicas, enteral, pulmonar y por ende aumento de morbi-mortalidad. La terapia de primera línea recomendada es el ibuprofeno, sin embargo su uso se ha asociado a efectos tóxicos importantes, por lo que la administración de paracetamol ha surgido como posible alternativa por su aparente efectividad y menor toxicidad, con la reducción potencial de la estancia hospitalaria y la disminución de costos; siendo este un fármaco noble y prometedor, por lo que decidimos investigar cual es la efectividad del paracetamol como terapia para cierre del conducto arterioso persistente con repercusión hemodinámica.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la efectividad del paracetamol intravenoso en el cierre de conducto arterioso persistente con repercusiones hemodinámica en recién nacidos prematuros?

VI. OBJETIVOS

General:

Describir cual es la efectividad del paracetamol intravenoso en el cierre del conducto arterioso persistente con repercusión hemodinámica en recién nacidos de menos de 34 semanas de edad gestacional.

Específicos:

1. Conocer la incidencia de conducto arterioso hemodinamicamente significativo en recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional.
2. Establecer el número de ciclos efectivos para el cierre exitoso de conducto arterioso persistente en recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional.
3. Señalar las reacciones adversas encontradas en los pacientes en los que se usó paracetamol intravenoso para cierre de conducto arterioso persistente.

VII. MATERIAL Y MÉTODO

Tipo de estudio

Retrospectivo, descriptivo, observacional.

Lugar de realización:

Servicio de Neonatología del Hospital de la Mujer.

Población de estudio:

Población fuente: Recién nacidos en el periodo marzo 2017 hasta marzo 2018 en el Hospital de la Mujer.

Población elegible: Recién nacidos menores de 34 semanas de gestación que ingresaron a la Unidad de cuidados intensivos neonatales a quienes se les realizó ecocardiograma

Muestra: Recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional, que cumplieron los criterios ecocardiográficos de conducto arterioso persistente y que cumplieron con los criterios de inclusión en el periodo de estudio.

Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional que cumplieron con diagnóstico ecocardiográfico de conducto arterioso persistente hemodinamicamente significativo.
- Que la confirmación ecocardiográfica haya sido entre 15 horas a 10 días después de nacimiento, mostrando además al menos 3 manifestaciones clínicas. (Mencionadas en página 25 en el apartado de definición clínica de conducto arterioso persistente).

Criterios de no inclusión:

- Recién nacidos en los que se encontró conducto arterioso asociado a cardiopatías

congénitas dependientes de conducto.

- Recién nacido con insuficiencia hepática.

Criterio de eliminación

- Recién nacidos que no contaban con los datos necesarios para establecer el diagnóstico y seguimiento clínico/eco cardiográfico del CAP hemodinamicamente significativo.
- Recién nacidos que no completaron el ciclo completo de tratamiento.

Definición clínica de caso de Conducto arterioso persistente:

- Taquicardia.
- Precordio hiperdinámico.
- Empeoramiento del estado respiratorio.
- Taquipnea.
- Episodios de apnea.
- Cardiomegalia.
- Caída o disminución de presión arterial media.
- Soplo sistólico in crescendo.
- Pulsos pedios y/o palmares saltones.
- Imposibilidad de disminuir oxígeno.
- Dependencia de CPAP o ventilación mecánica.
- Acidosis metabólica.
- Hepatomegalia.
- Hipotensión diastólica.
- Aumento de la presión diferencial (presión del pulso) de 25-30 mm Hg.

Definición ecocardiográfica

- Cortocircuito de izquierda a derecha por doppler.
- Gasto ventricular derecho disminuido en las primeras 24 h.
- Bajo flujo en la vena cava superior.
- Signos de magnitud importante.
 - Flujo continuo a través de CAP.
 - Flujo retrógrado holosistólico en la aorta descendente.
 - Distensión de la aurícula izquierda (relación diámetro auricular izquierda/diámetro raíz aortica mayor a 1.3).
 - Diámetro ductal superior a 1,5-2,0 mm.
 - Superior a 1,5 mm: Qp/Qs superior a 1,5.
 - Superior a 2,0 mm: Qp/Qs superior a 2 a 1.
- Relación tamaño del ducto/diámetro de la aorta descendente superior a 0,5.
- *CAP: Conducto arterioso persistente; Qp/Qs: relación flujo pulmonar a flujo sistémico.*

Fuente:

Secundaria: Revisión de expedientes clínicos.

Estrategias de muestreo:

Tipo de muestreo: Consecutivo. Tamaño de la muestra: Determinístico

Instrumento:

Hoja de recolección de información. Anexo.

Procedimiento de recolección de la información:

Se revisaron los expedientes de los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación que permanecieron hospitalizados en la sala de cuidados intensivos del Hospital de la Mujer y presentaron datos clínicos y eco cardiográficos de conducto arterioso hemodinamicamente significativo, una vez que se determinó que el paciente cumplía con criterios de inclusión para el estudio, se seleccionaron los pacientes tratados con

paracetamol intravenoso definido como dosis de 15 mg/kg/dosis iv cada 6 horas, completando 12 dosis administradas (Paracetamol presentación: 10 mg/ml, administrado en 30 min). Se indagaron los resultados eco cardiográficos de control en busca de una reducción de undiámetro mayor del 50%, relación AI/A o < 1.3 , sin evidencia de reflujo holosistólico en aorta abdominal, relación conducto/aorta descendente < 0.5 y al cumplirlos se tomó como tratamiento efectivo, y cuando fue negativo se consideró falla de tratamiento farmacológico. Se extrajeron los resultados de laboratorios el nivel de transaminasas iniciales y post tratamiento a las 72 horas y 7 días así como indicios de reacciones adversas. Los datos se registraron en el instrumento.

Plan de análisis:

Se realizó análisis descriptivo de los datos recopilados en el transcurso del período de tiempo determinado para evaluar el comportamiento de las variables en estudio y se representarán en forma de tablas y gráficos.

La variable dependiente principal es cierre del conducto arterioso hemodinamicamente significativo.

La variable independiente es la administración de paracetamol.

Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes y se representaron en tablas; las variables continuas se expresaron representaron en media y desviación estándar, representado su distribución en gráficas. La base de datos fue realizada y analizada en Microsoft Excel versión 14.

Las variables se encuentran clasificadas en el apartado de operacionalización de variables.

Aspectos éticos:

Debido a que se trabajó con información personal y confidencial únicamente de interés para nuestro estudio; ésta no se manipuló con fines ajenos a los ya establecidos, por tanto, a las fichas se les asignó una codificación para mejor registro y evitar datos personales; estos hallazgos se usaron exclusivamente para el desarrollo de la investigación de no riesgo.

Se considera este estudio de no riesgo para todos los pacientes, de acuerdo con el artículo 17 parte II de la Ley General de Salud, en esta misma se establece que por esta tipificación de riesgo, no es necesario el consentimiento informado. El estudio cumple con las especificaciones de los artículos 13,14 y 16 para estudios de investigación

VIII. RESULTADOS

En el presente estudio se analizaron a recién nacidos en el Hospital de la Mujer que presentaron datos clínicos de conducto arterioso y se les realizó valoración ecocardiográfica en busca de conducto arterioso hemodinámicamente significativo, entre mayo 2017 y mayo 2018.

1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACION EN ESTUDIO.

Durante el periodo en estudio se registraron 93 pacientes con conducto arterioso, de los cuales 25 eran conducto arterioso hemodinámicamente significativo y por tanto requirieron manejo farmacológico. Se excluyeron 4 pacientes de acuerdo a los criterios de selección. Finalmente, un total de 21 pacientes fueron los analizados en nuestro estudio.

La edad gestacional media fue de 29.6 semanas (± 2.6), con peso en gramos medio de 1198.5 (± 415.12 gramos). Se observó una distribución equitativa entre pacientes del sexo masculino y femenino; así como una estancia promedio en UCIN de 2.61 días (± 1.88).

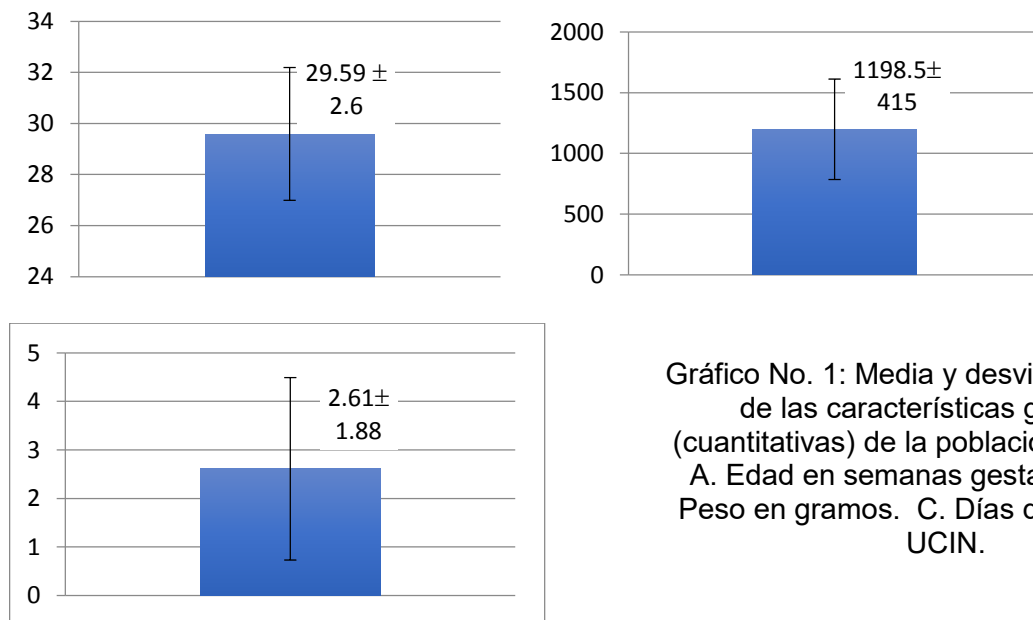


Gráfico No. 1: Media y desviación estándar de las características generales (cuantitativas) de la población estudiadas. A. Edad en semanas gestacionales. B. Peso en gramos. C. Días de estancia en UCIN.

Características clínicas- ecocardiográficas:

El tamaño del conducto medio en nuestros pacientes fue de 2.6 mm (\pm 0.62) y de forma general las variables clínicas más frecuentes la constituyeron en orden de frecuencia el cortocircuito de izquierda a derecha, dilatación auricular derecha ambas evidenciables en todos los casos, seguido de la relación del diámetro del conducto – aorta ascendente $>$ 0.5 presente en el 95%. Todos los pacientes tenían algún tipo de soporte ventilatorio, la mayoría ventilación mecánica invasiva como soporte ventilatorio (90.47%) y el resto CPAP (9.52%). Entre otros parámetros evidenciamos que casi $\frac{3}{4}$ de los pacientes se presentó acidótico (71.42%). Clínicamente identificamos una presión de pulso mayor a 20 mm Hg en el 52.38% de los casos, hepatomegalia (42.85%), soplo increcendo (38%). Otros hallazgos clínicos fueron mucho menos frecuentes como la TAM baja en 14.2%, precordio hiperdinámico en 9.52% y cardiomegalia solo evidente en 4.76%,

Gráfico 2. Media y desviación estándar del diámetro del conducto arterioso en la población estudiada.

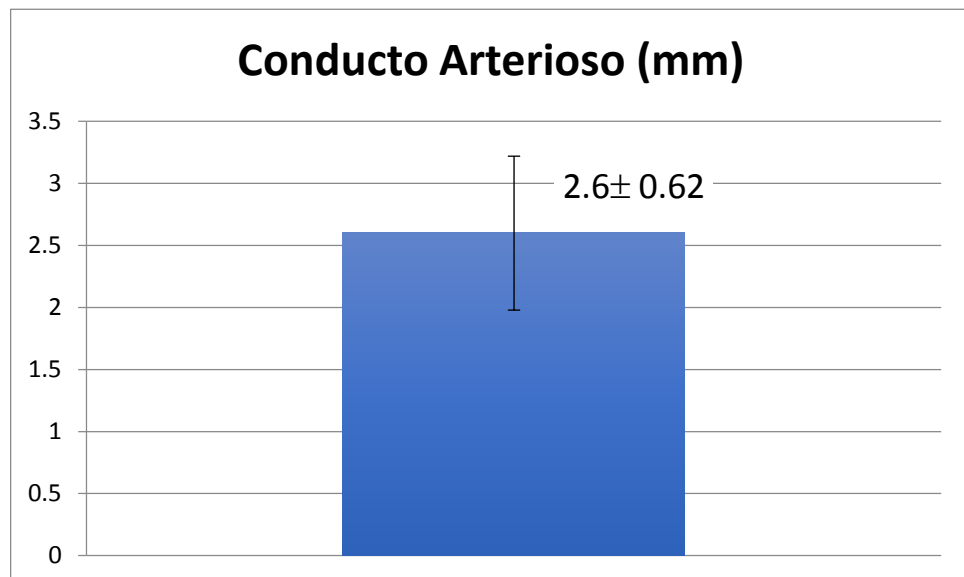


Grafico. 3. Distribución porcentual según características clínicas en pacientes con conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo. N: 21.

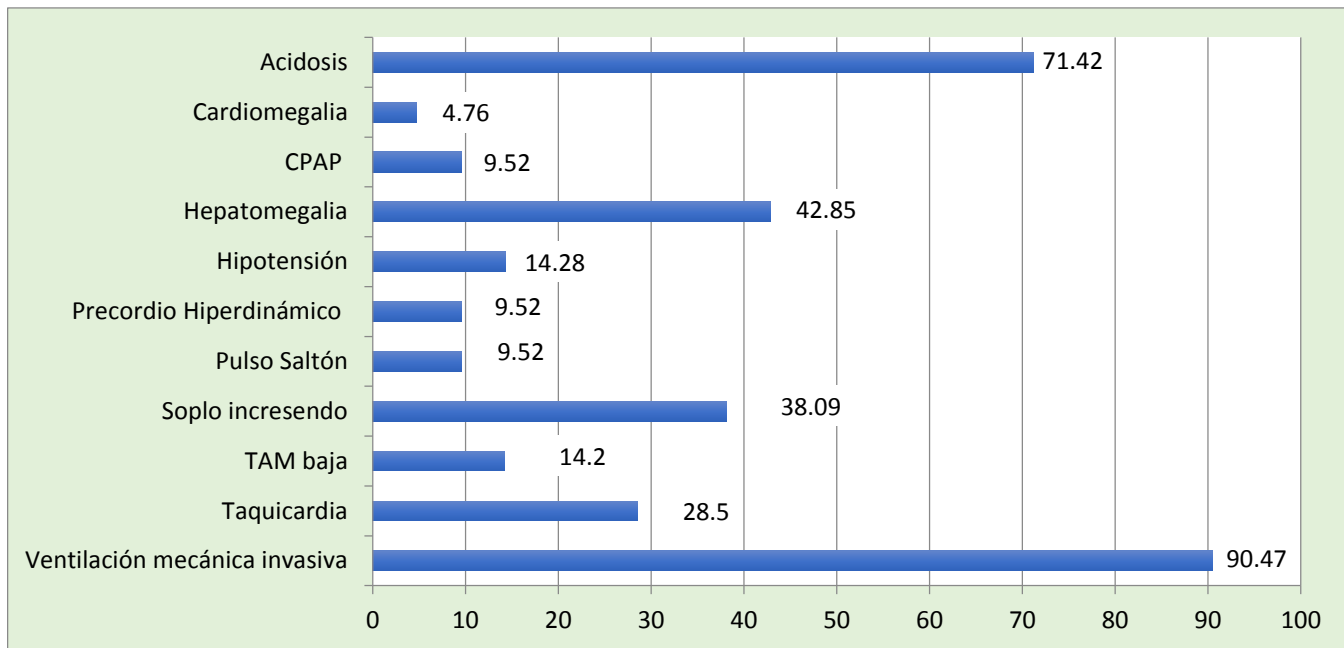
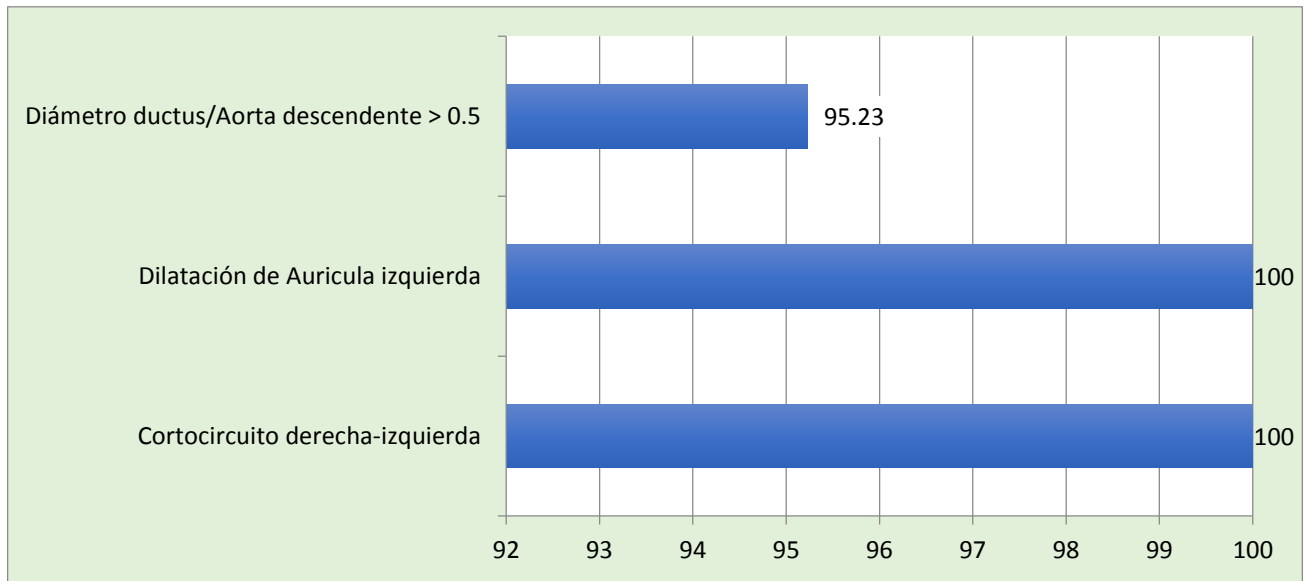


Grafico. 4. Distribución porcentual según características ecocardiográficas en pacientes con conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo. N: 21.



2. INCIDENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO HEMODINÁMICAMENTE SIGNIFICATIVO

Como comentamos previamente entre mayo del 2017 y mayor 2018, se registraron en nuestra unidad hospitalaria un total de 93 pacientes con conducto arterioso, (25 hemodinámicamente significativo) de entre 868 nacidos con ≤ 34 semanas. Tomando en cuenta estas cifras se calcula una incidencia de 10 casos de conducto arterioso hemodinámicamente significativo por cada 100 nacidos vivos.

Incidencia de conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo en el Hospital de la Mujer, CDMX en el periodo mayo 2017 a mayo 2018

Incidencia: Número de casos nuevos en el periodo en estudio/población en riesgo.

I: 25/868

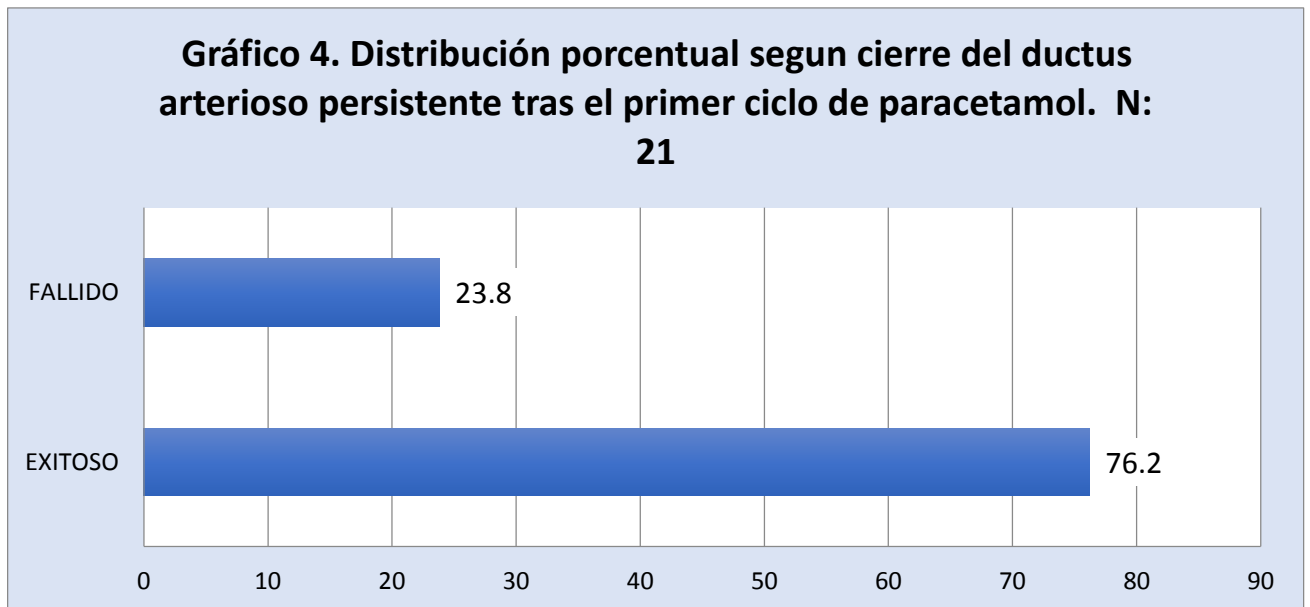
I: 0.10

Para expresarlo en casos por 100 nacidos vivos: $0.10 \times 100 = 10$

10 casos por cada 100 nacidos vivos.

3. CIERRE DE CONDUCTO ARTERIOSO HEMODINAMIMANETE SIGNIFICATIVO CON ESQUEMA DE PARACETAMOL.

De los 21 pacientes que se analizaron, se observó el cierre del conducto arterioso evidenciado por variables ecocardiográficas en el 76.2% (16 casos) de los casos tras el cumplimiento del primer ciclo de paracetamol.



Fallo del cierre tras primer ciclo de paracetamol.

Cinco pacientes presentaron fallo del cierre tras el primer ciclo. De estos 5 pacientes uno falleció antes del inicio del segundo ciclo de paracetamol, otro paciente ciclo falleció previo a culminar el segundo ciclo. En un paciente se realizó cambio a ibuprofeno oral y finalmente los dos pacientes que completaron un segundo ciclo de paracetamol lograron el cierre. En la tabla 2 se detallan los casos.

Tabla 2. Evolución de casos con cierre fallido del conducto arterioso persistente tras el primer ciclo de paracetamol

Numero de caso	Desenlace	Comentario
3	Fallecido.	Fallece previo a inicio del segundo ciclo de paracetamol. Se consideró como causa principal de fallecimiento cuadro séptico.
6	Cierre farmacológico exitoso	Requirió segundo ciclo de paracetamol.
12	Cierre farmacológico exitoso	Recibió primer ciclo de paracetamol y tras la falla se decidió Ibuprofeno oral por el equipo tratante (argumento: disponibilidad y ausencia de contraindicaciones para la vía oral).
17	Cierre farmacológico exitoso	Requirió segundo ciclo de paracetamol.
21	Fallecido	Fallece durante la infusión del segundo ciclo. Patología concomitante síndrome de distrés respiratorio.

Por tanto, de los 5 pacientes que no resolvieron tras primer ciclo solamente 2 pacientes cumplieron esquema con segundo ciclo completo resultado en cierre exitoso en ambos casos.

Otros Eventos:

Es importante mencionar que dos pacientes en los cuales se evidenció cierre del conducto tras el primer ciclo de paracetamol presentaron eventualidades. El primer caso presentó una reapertura a los 19 días de vida, este paciente se llevó a corrección quirúrgica por decisión del equipo tratante presentando una evolución satisfactoria y el segundo caso falleció a causa de sepsis días posterior al cierre del conducto.

4. REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS ASOCIADAS AL USO DE PARACETAMOL

No identificamos reacciones adversas al uso de paracetamol. Se realizó mediciones de paracetamol previo y posterior a culminar el esquema. En ninguno de los casos se observó un aumento significativo de los niveles séricos de transaminasas. En las gráficas 5 y 6 se registran los niveles séricos de TGP y TGO de los pacientes estudiados tanto pre (línea azul) y post tratamiento (línea roja),

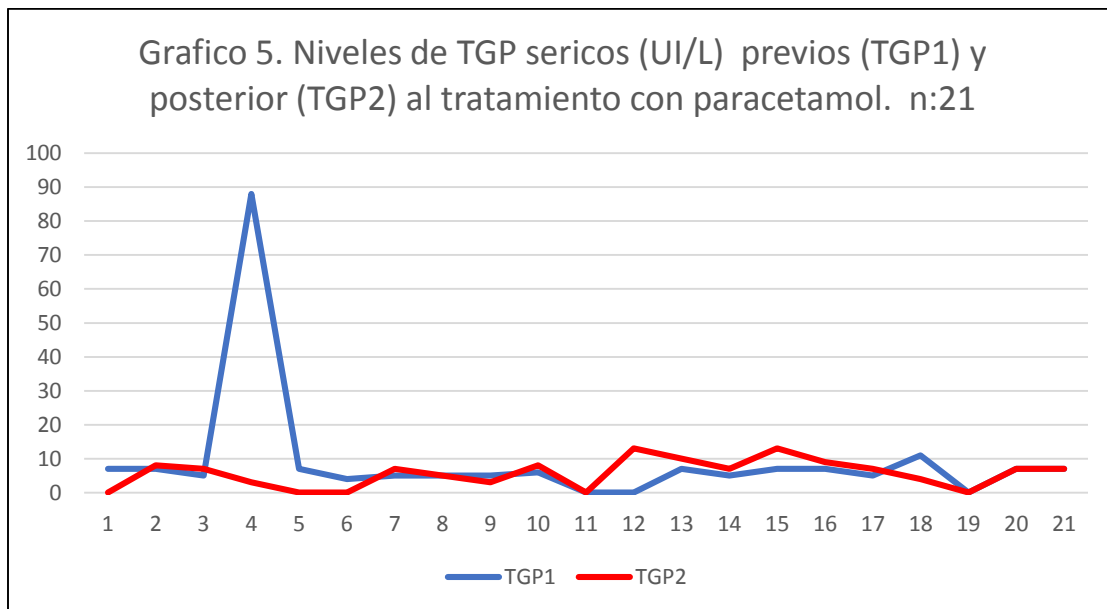
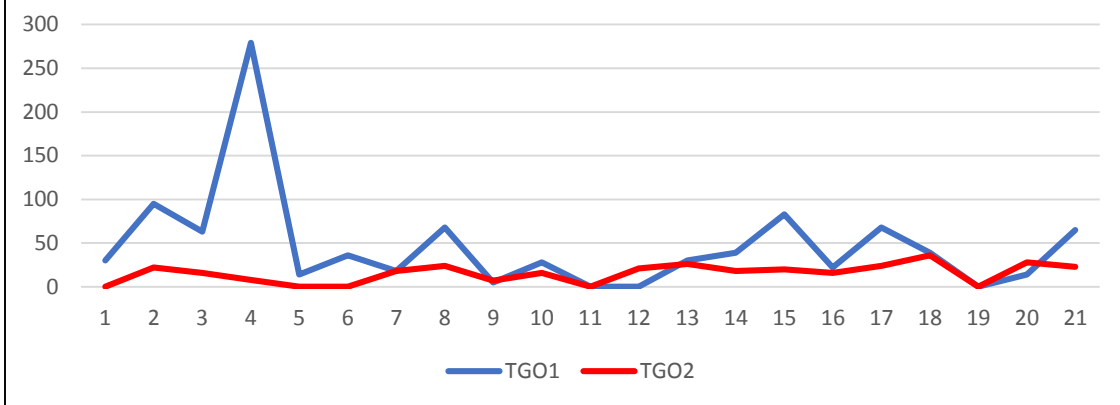


Gráfico 6. Niveles de TGO sericos (UI/L) previos (TGO1) y posterior (TG02) al tratamiento con paracetamol. n:21



IX. DISCUSIÓN

En el presente estudio analizamos la efectividad del paracetamol en el cierre del conducto arterioso hemodinámicamente significativo. Durante el período se presentaron 21 casos en nuestra unidad asistencial. La edad gestacional media fue de 29.6 semanas (± 2.6) y peso en gramos promedio de 1198.5 (± 415.12 gramos).

Durante el periodo de estudio nuestra incidencia fue de 10 casos de conducto arterioso hemodinámicamente significativo por cada 100 recién nacidos con ≤ 34 semanas gestacionales. Carrillo es su publicación en 2015, reportó una incidencia del 14% del conducto arterioso hemodinámicamente significativo en el Instituto Nacional de Pediatría en la Ciudad de México [30].

Efectividad del paracetamol para el cierre del conducto arterioso hemodinámicamente significativo

En nuestro estudio se logró el cierre del conducto arterioso evidenciado por variables ecocardiográficas en el 76.2% (16 casos) de los casos tras el cumplimiento del primer ciclo de paracetamol. Recientemente ha habido muchas iniciativas en el estudio de esta alternativa terapéutica basados principalmente en la reducción de las complicaciones del uso de ibuprofeno. Dang etl al. en un estudio de no inferioridad, aleatorizaron 160 pacientes, con una distribución 1:1 en pacientes de \leq a 34 semanas con conducto arterioso hemodinámicamente significativos; reportó el cierre en 81.2% de los pacientes aleatorizados a paracetamol vs 78.8% en los asignados a ibuprofeno, concluyendo la no inferioridad del paracetamol[33]. Harkin, en uno de los estudios experimentales de mayor población aleatorizó 48 pacientes menores a 32 semanas, 23 de ellos asignados a paracetamol y 25 a placebo; se obtuvo un cierre más rápido con una media de 177 horas en el grupo de intervención vs 338 horas en el grupo de control sin evidenciar efectos adversos [34]. Otros estudios experimentales se han realizado comparando distintos esquemas y vías de administración del paracetamol sin embargo los resultados en relación a la efectividad para el cierre son consistentes en todos ellos, así Bagheri reportó éxito del 82.1% [35], Valerio sin embargo reporta una tasa de éxito menor alrededor 61.1% tras dos ciclos y 77% tras tres ciclos de paracetamol [36]. La diferencia entre estudios podría deberse a la edad gestacional de la población en estudio, en el estudio de Valerio la edad gestacional promedio fue de 26 semanas y por su parte Bagheri reporto una edad

gestacional promedio de 31.5 semanas.

En nuestro estudio la media fue de 29.6 semanas. A pesar que la edad gestacional se ha comentado como un factor que puede influenciar el efecto del cierre del paracetamol, la efectividad del paracetamol es consistente, otro estudio en pacientes con edad gestacional media de 25 semanas, reportó el cierre de PCA hasta en un 66%. [37]

Nuestros datos son congruentes con otros estudios realizados en la población mexicana. En el Instituto Nacional de Pediatría se realizó un estudio con 9 pacientes reporto un 89% de éxito (edad gestacional promedio fue de 33.2 semanas) [30]. Por su parte Gálvez en una serie de casos de 21 pacientes con una población similar a la de nuestro estudio con edad gestacional al promedio de 29 semanas reportó una tasa de éxito igual a la nuestra con 76% [31]. Por tanto los hallazgos sobre la efectividad del paracetamol en el cierre del conducto arterioso son consistentes a lo largo de la literatura y son compartidos con nuestros resultados, considerándose por tanto una alternativa al ibuprofeno eficaz y de menor costo.

Segundo ciclo de paracetamol

En nuestro estudio no fue posible valorar de forma adecuada la efectividad tras el segundo ciclo de paracetamol. Cinco pacientes presentaron fallo del cierre tras el primer ciclo. De estos 5 pacientes dos fallecieron antes de cumplir con el segundo ciclo secundario a sepsis. A un tercer paciente se le indico ibuprofeno. Finalmente, en lo últimos 2 pacientes si se les cumplió el segundo ciclo de paracetamol logrando el cierre satisfactorio en ambos. El uso de un segundo ciclo se ha mostrado efectivo, así Valerio reportó una mayor tasa de cierre según el número de ciclos administrados. [36]

Un caso con cierre exitoso por parámetros ecocardiográficos presentó una reapertura a los 19 días de vida, este paciente se llevó a corrección quirúrgica por decisión del equipo tratante presentando una evolución satisfactoria. El riesgo de reapertura oscila entre 20 y 35% de los pacientes inicialmente respondedores a tratamiento farmacológico (indometacina). Sin embargo, no hay estudios que analicen la reapertura con paracetamol.

Seguridad del paracetamol como tratamiento para el cierre del conducto arterioso

Una de las razones principales por el cual el paracetamol se considera una alternativa atractiva es su seguridad. En nuestro estudio no se presentaron reacciones adversas al paracetamol. Se realizaron mediciones de transaminasas previo al inicio del esquema y posterior a ello sin encontrar un aumento relevante de los niveles séricos. Estos datos son

compartidos por prácticamente todos los estudios realizados hasta la fecha ya sea en observacionales o experimentales. Valerio, no reporto hepatotoxicidad relacionada uso del paracetamol, de hecho el comportamiento de las transaminasas fue comparable al nuestro, no encontrando aumento de las mismas [35]. Por otro lado es importante conocer que el rango terapéutico del paracetamol definido como la razón entre la DL 50 y la DE 50 es alrededor de 150, para el ibuprofeno por el contrario es alrededor de 10, dejando claro que a dosis terapéuticas su seguridad es mucho mayor. Harkin, tampoco reporto efectos adversos evidentes en el grupo tratado con paracetamol al compararlo con placebo, no se reportó hepatotoxicidad y tampoco otras complicaciones como hipotensión, oliguria o infecciones [34]. Bagheri [35] y de igual forma los estudios realizados en la población mexicana no han reportado reacciones adversas con el uso de paracetamol [30,31]. Por tanto la seguridad del paracetamol ha sido una constante en todos los estudios realizados a la fecha.

Los resultados de nuestro estudio son acordes con los realizados previamente donde se muestra al paracetamol como una alternativa eficaz y segura, brindando una herramienta más y que con la evidencia que se recolectado en los últimos años podría desplazar al ibuprofeno como primera elección en el cierre farmacológico del conducto arterioso hemodinamicamente significativo.

X. CONCLUSIONES

- 1.** En nuestro estudio la incidencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo fue de 10 casos por cada 100 recién nacidos de ≤ 34 semanas de gestación.
- 2.** El cierre del conducto arterioso hemodinámicamente significativo fue exitoso en el 76% de los pacientes tras la culminación del primer ciclo de paracetamol intravenoso. En dos pacientes se requirió de un segundo ciclo de paracetamol, el cual resulto efectivo en el cierre del conducto.
- 3.** No reportamos reacciones adversas al uso de paracetamol intravenoso. Los niveles de transaminasas no presentaron patrón de lesión hepática en ninguno de los casos estudiados.

XI. ANEXOS

ANEXO 1

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	2017		2018								
	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	
1.-Planeacion	x										
2.-Organización y coordinación	x										
3.-Busqueda bibliográfica	x	x									
4.-Elaboracion e implementación	x	x		x							
5.-Revision y autorización del proyecto	x	x		x	x						
6.-Recoleccion de la información				x	x	x	x				
7.-Organización y procesamiento de los datos							x	x			
8.-Análisis de los resultados								x	x		
9.-Elaboracion del informe								x	x		
10.Presentacion y sustentación del informe									x		

ANEXO 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

Nombre:		Número De Expediente:			
Edad gestacional:		Peso:			
Días de vida extrauterina:		Días de estancia UCIN:			
Diagnóstico ingreso:		Sexo:			
Diagnóstico egreso					
Fecha ingreso:					
Fecha egreso					
CONDUCTO ARTERIOSO: SI: NO: _____					
CONDUCTO ARTERIOSO HEMODINÁMICAMENTE SIGNIFICATIVO: SI _____. NO _____					
DATOS CLÍNICOS			DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS		
			1RA VALORACIÓN	2DA VALORACIÓN	
		FECHAS:			
Taquicardia		Cortocircuito de izquierda a derecha por Doppler y flujo continuo			
Precordio hiperdinámico		Distensión de la aurícula izquierda			
Empeoramiento del estado respiratorio		Diámetro ductal mayor a 1,5mm			
Taquipnea		Relación tamaño del conducto/diámetro de la aorta descendente superior a 0,5			
Episodios de apnea					
Cardiomegalia					
Caída o disminución de presión arterial					
Media					
Soplo sistólico in crescendo					
Pulsos pedios y/o palmares saltones					
Imposibilidad de disminuir oxígeno					
Dependencia de CPAP o ventilación					
Mecánica					
Acidosis metabólica					
Hepatomegalia					
Hipotensión diastólica					
Aumento de la presión diferencial (presión del pulso) de 25-30 mm Hg					
EDAD DE INICIO DE TRATAMIENTO:					
NÚMERO DE CICLOS:	1.	2			
TRANSAMINASAS:	PREVIO AL TRATAMIENTO	A LOS 7 DIAS DE TRATAMIENTO			
REACCIONES ADVERSAS:	INMEDIATAS	MEDIATAS	TARDIAS		

ANEXO 3

TABLA DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA	TIPO	DIMENSIÓN	Unidad de medida
Edad gestacional	Tiempo transcurrido entre el primer día de la última regla (FUM) hasta el nacimiento [2].		-Menos de 28 sg -De 28 a menos de 32 sg -De 32 a 34 sg	cuantitativa	continua	Semanas de gestación
Días de vida extrauterina	Cantidad de tiempo desde el nacimiento hasta determinar diagnóstico		-Menos de 3 días -Entre 3 y 7 días -Más de 7 días	cuantitativa	discreta	Días
Sexo	Características fenotípicas sexuales	Examen físico	1 2	cuantitativa	dicotómica	Hombre Mujer
Peso al nacimiento	Peso obtenido al nacer	A través de una báscula para recién nacido	-Menos de 1000 -De 1000 a 1500 gramos - Más de 1500 gramos	cuantitativa	continua	Gramos
Taquicardia	Frecuencia cardíaca más de 180 latidos por min	Examen físico	≥180 latidos por min	Cualitativa	dicotómica	Si No
Precodio hiperdinámico	Palpación del latido cardíaco región xifoidea	Examen físico	-	Cualitativa	dicotómica	Si No
Empeoramiento del estado respiratorio	Aumento del requerimiento del soporte ventilatorio	Examen físico	-	Cualitativa	dicotómica	Si No
Taquipnea	Frecuencia respiratoria de más de 60 respiraciones Por minuto.	Examen físico	≥60 respiraciones por min.	Cualitativa	dicotómica	Si No
Apnea	Cese de la respiración por más de 20 segundos, o pausa respiratoria de más de 10 segundos asociado a bradicardia (menos de 100 latidos por min) o de saturación (Menos de 85%)	Examen físico	-	Cualitativa	dicotómica	Si No
Pulsos pedios o palmares saltones	Incremento en la amplitud del pulso	Examen físico	-	Cualitativa	dicotómica	Si No

Dependencia de CPAP o Ventilación mecánica	Intolerancia al destete del soporte ventilatorio mecánico invasivo o no invasivo (mediante CPAP)	Examen físico	-	Cualitativa	dicotómica	Si No
Acidosis metabólica	pH menos de 7.25 y Bicarbonato menos de 17.	Examen físico	-	Cuantitativa	Dicotómica	Si No
Hepatomegalia	Hígado con más de 2 cms de reborde costal	Examen físico	-	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Hipotensión diastólica	Presión diastólica menor al percentil 10 para la edad gestacional.	Esfingomanómetro neonatal	-	Cualitativa	Dicotómica	Si No
Cortocircuito izquierda a derecha	Flujo sanguíneo neto anómalo a lo largo del ciclo cardíaco, que se dirige desde la aorta mediante el conducto arterioso hacia la arteria pulmonar	Ecocardiograma		Cualitativa	Binaria	Si No
Flujo continuo a través de DAP	Cortocircuito presente durante todo el ciclo cardíaco	Ecocardiograma		Cualitativa	Binaria	Si No
Distensión de la aurícula izquierda	Aumento del área de la aurícula izquierda y/o relación aurícula izquierda aorta mayor de 1.3	Ecocardiograma		Cualitativa	Binaria	Si No
Diámetro ductal superior a 1,5	Distancia en milímetros de la anchura del conducto arterioso con un valor que supere 1.5 mm	Ecocardiograma		Cualitativa	Binaria	Si No
Relación tamaño del conducto/diámetro de la aorta descendente superior a 0,5	Relación mayor a 0.5 entre la distancia en mm de la anchura del conducto arterioso y el de la aorta descendente	Ecocardiograma		Cualitativa	Binaria	Si No
Conducto arterioso hemodinamicamente significativo	Diámetro ductal superior a 1.5 mm que presentan datos clínicos y ecocardiográficos con repercusión sistémica.	Datos clínicos Datos eco cardiográficos	Binaria	Cualitativa	Binaria	Si No
Repercusión hemodinámica	Datos clínicos asociados a persistencia de la permeabilidad del ducto arterioso	Presencia de: Taquicardia Empeoramiento del estado respiratorio Taquipnea Episodios de apnea Cardiomegalia Caída o disminución de la presión arterial media Soplo sistólico in crescendo Pulsos pedios y/o palmares saltones Imposibilidades de	No aplica	Cualitativa	Binario	Si No

		disminuir el oxígeno Acidosis metabólica Hepatomegalia Aumento de la presión diferencial (presión de pulso) > 25 - 30				
Reacción adversa medicamentosa	Cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico, o tratamiento	INMEDIATOS: Posterior a la administración del medicamento hasta las primeras 6 horas MEDIATOS: de 6 horas hasta 24 horas posterior al inicio de tratamiento TARDIOS: Después de las 24 horas de inicio de administración de Tratamiento.	No aplica	cualitativa	binario	Si No
Hepatotoxicidad	Principal efecto adverso del uso de paracetamol	Elevación de transaminasas 5 veces el valor sérico previo al tratamiento con paracetamol	No aplica	cualitativa	binario	Si no

VARIABLES DEPENDIENTES

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	TIPO	ESCALA A	Unidad de medida
CIERRE FARMACOLÓGICO DE CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE	Datos ecocardiograficos que orienten a que el conducto arterioso ya no ocasiona repercusión.	Ecocardiograma sin evidencia de cortocircuito por ecocardiografía, disminución diámetro mayor del 50%, relación A/A o < 1.3, sin evidencia de reflujo holosistólico en aorta abdominal, relación conducto/aorta descendente <0.5	No aplica	Cualitativa	Binario	Si No

ANEXO 5

VARIABLE INDEPENDIENTE

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	DIMENSIÓN	TIPO	ESCALA	Unidad de medida
Primer ciclo de paracetamol	La administración de 12 dosis de paracetamol en 72 horas posterior al diagnóstico de conducto arterioso persistente	Administración de cada dosis de paracetamol de forma intravenosa en infusión continua, cada una cada 6 horas.	No aplica	Cualitativa	Binario	Si No
Segundo ciclo de paracetamol	La administración de 12 dosis de paracetamol posterior a haber culminado primer ciclo del mismo y con un ecocardiograma previo que determine la falla del tratamiento farmacológico.	Administración de las siguientes 12 horas en 72 horas, cada dosis de paracetamol de forma intravenosa en infusión continúa.	No aplica	Cualitativa	Binario	Si No

XII. BIBLIOGRAFÍA

- [1] Schneider DJ, Moore JW. Patent Ductus arteriosus, congenital heart disease for the adult cardiologist. *Circulation* AHA 2017. 114: 1873-1882.
- [2] San Luis R, Arias LG, Peralta ML, Lazaro JL, León JL, Benítez ZM, Jáuregui O, Yañez L, Manrique M. Guía de práctica clínica: Persistencia del conducto arterioso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2012; 50 (4): 453-463
- [3] Memisoglu A, Alp Ünkar Z, Cetiner N, Akalın F, Ozdemir H, Bilgen HS, Ozek E. Ductal closure with intravenous paracetamol: a new approach to patent ductus arteriosus treatment. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(6):987-90
- [4] Ruiz MD, Gómez E, Párraga MJ, Tejero MA, Guzman JM. Ductus arterioso persistente, Protocolos Diagnostico Terapeuticos de AEP. *Neonatologia. Rev Asoc Esp Ped.* 2008 (36) 353-361.
- [5] Instituto Nacional de Estadística y Geografía: Mujeres y Hombres en México 2010 (monografía). México. [Internet] Consultado el 31 de enero de 2018. Disponible en:
http://internet.contenidos.inegi.org.mx/contenidos/productos/prod_serv/contenidos/espanol/bvinegi/productos/nueva_estruc/AEGEUM_2017/Aeeum_continua.zip
- [6] Mendieta GG, Santiago E, Mendieta H, Dorantes R, Ortiz de Zárate G, Otero G. Incidencia de las cardiopatías congénitas y los factores asociados a la letalidad en niños nacidos en dos hospitales del Estado de México. *G Med Mex.* 2013. 149: 617-623
- [7] Attie F, Calderon J, Zabal C, Buendía A. Capítulo 38: Persistencia de conducto arterioso. En Attie. Fause. *Cardiología Pediátrica.* Editorial médica Panamericana.

2da Ed. 2013 México. págs. 359-364

[8] Traiserisilp K, Tongprasert F, Srisupundit K, Luewan S, Tongsong T. Reference ranges of ductus arteriosus derived by cardio-spatiotemporal image correlation from 14 to 40 week of gestation. *Gynecol Obstet Invest.* 2013; 76: 25-31

[9] Gournay V. The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(11):578-85

[10] Araujo JJ, Echeverry MM, Palacios A, Lema A, Fernandez M. Acetaminofén intravenoso en el cierre del conducto arterioso permeable en prematuros. *Rev Colomb Cardiol.* 2016; 23 (4): 340.e1-340.e5

[11] Jan SL, Hwang B, YC F, Chi CS. Prediction of ductus arteriosus closure by neonatal screening echocardiography. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004, 20:349–356

[12] Gudmundsdottir A, Johansson S, Hakansson S, Norman M, Kallen K, Bonamy AK. The importance of echocardiography and an individual approach to patent ductus arteriosus treatment in extremely preterm infants. *Neonatology* 2015; 107: 257

[13] Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, Goldsmit G, Lemus L, Miura E, Pellicer A, Perez JM, Rogido M, Zambos G, van Overmeire B. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretermino. *An Pediatr Barc.* 2008. 69 (5): 454-81

[14] Rodriguez OA, Planelles AI, De la Blanca ARS, Ballesteros TF, Sanchez LM, Gil JJM, Medrano LC, Zunzunegui MJL. Surgical Ligation Versus Percutaneous Closure of patent ductus arteriosus in very low-weight preterm infants: Which are the real benefits of the percutaneous approach?. *Pediatr Cardiol.* 2018. 39: 398- 410.

[15] Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013. 28;(3):CD003951

[16] Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic indomethacin compared with delayed conservative management of the patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: effects in neonatal outcomes. *J Pediatr*. 2017 ;187:119-126e.1

[17] Akar M, Yildirim TG, Sandal G, Bozdaq S, Erdevi O, Altug N, Uras N, Oquz SS, Dilmen U. Does ibuprofen treatment in patent ductus arteriosus alter oxygen free radical in premature infants?. *Cardiol Young* . 2017. 27: 2507-511

[18] Batlouni M. Antiinflamatorios no esteroides: efectos cardiovasculares, cerebrovasculares y renales. *Arq Bras Cardiol*. 2010 94(4): 538-546.

[19] Rosas GS, Santos G, Martín R, Cortés R, Álvarez A. Enfermedades Reumaticas, Actualización SVR. Capitulo 45: Antiinflamatorios no esteroideos. En: Castellano, Juan, Roman José, Rosas Jose. *Enfermedades reumáticas: Actualización SVR*. Editorial de la Sociedad Valenciana de Reumatología. 2008. Cap 45 p 469-476

[20] Rivera-Ordoñez A. AINES: Su mecanismo de acción en el sistema nervioso central. *Rev Mex Anest*. 2006. 29(1): 36-40

[21] Lee JH, Greenberg RG, Quek BH, Clark RH, Laughon MM, Smith PB, Hornik CP. Association between early echocardiography, therapy for patent ductus arteriosus, and outcomes in very low birth weight infants. *Cardiol Young*. 2017. 27(9). 1732-1739

[22] Salas R, Lavin P, Rincon Y, Miranda J, López M. Digestive and Kidney complications by indomethacin and ibuprofen in extreme preterm infants with patent

ductus arteriosus. *Rev chil pediatr.* 2017; 88 (2): 243-251.

[23] El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, 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(2):233-240.

[24] Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Aune D, Mbuagbaw L, Veroniki AA, Thabane L. Effectiveness and safety of treatments used for the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: a protocol for a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open.* 2016 25; 6(7) DOI: 10.1136/bmjopen-2016-011271.

[25] Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA* 1996 21: 275 (7) 539-44.

[26] Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Arch Dis Child.* 2013;98(6):462-6.

[27] Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Persistencia del Conducto Arterioso en niños, adolescentes y adultos, México; Secretaria de Salud, 2010

[28] Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 3. Art. No.: CD010061. DOI: 10.1002/14651858.CD010061.pub2.

[29] Bardanzellu Flaminia, , Neroni Paola, Dessì Angelica, and Fanos Vassilios. Paracetamol in Patent Ductus Arteriosus Treatment: Efficacious and Safe. *BioMed Research International.* 2017: 1 – 25

[30] Carrillo Arteaga, Henry Sergio; Valencia Avendaño, Jessica y Oliveros Ruiz,

Lucía. Eficacia del paracetamol intravenoso para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros. *Acta Pediatr Mex.* 2015; 36: 18-25.

[31] Galvez Cancino, Franco. Paracetamol (acetaminofeno) intravenoso para cierre de conducto arterioso permeable en prematuros ≤ 32 semanas de gestacion. *Gac Med Mex.* 2017;153:752-756.

[32] Avila Reyes, Ricardo; et. al. Cierre farmacológico del conducto arterioso con paracetamol. *Pediatría de Mexico.* Octubre-Diciembre 2013. Vol. 15. Num 4. Pag 14-18.

[33] Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2013;8(11):e77888.

[34] P. Harkin, A. Harma, O. Aikio et al., "Paracetamol Accelerates Closure of the Ductus Arteriosus after Premature Birth: A Randomized Trial," *Journal of Pediatrics*, vol. 177, pp. 72–77.e2, 2016.

[35] E. Valerio, M. R. Valente, S. Salvadori, A. C. Frigo, E. Baraldi, and P. Lago, "Intravenous paracetamol for PDA closure in the preterm: a single-center experience," *European Journal of Pediatrics*, vol. 175, no. 7, pp. 953–966, 2016.

[36] Le J, Gales MA, Gales BJ. Acetaminophen for patent ductus arteriosus. *Ann Pharmacother.* 2015;49(2):241–246