



**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 RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO DE MUY BAJO PESO AL NACER EN COMPARACIÓN CON
IBUPROFENO ORAL (Resultados Finales).**

R-2017-3606-26

**TESIS
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:
NEONATOLOGIA**

PRESENTA:

Dra. Ismene Díaz García

TUTORES DE TESIS:

M en C. M. Dr. Leovigildo Mateos Sánchez
Dra. Adriana Apolonio Martínez

ASESOR METODOLÓGICO:

Dra. en C. Eunice López Muñoz



CIUDAD DE MÉXICO

DIPLOMACIÓN OPORTUNA, JULIO 2018.

GRADUACIÓN, FEBRERO 2019.



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 informo que el Dra. Ismene Díaz García, residente de la especialidad en Neonatología tal ha concluido la escritura de su tesis: **Efectividad del paracetamol intravenoso en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer en comparación con ibuprofeno oral (resultados finales)** con número de registro R-2017-3606-26, por lo que otorgamos autorización para su presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dr. Sebastián Carranza Lira

Jefe de la División de Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",
Instituto Mexicano del Seguro Social.

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

Tutor de la tesis
Jefe de la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dra. en C. Eunice López Muñoz

Asesor Metodológico
Investigador de la Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva,
Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala",
Instituto Mexicano del Seguro Social.

Agradecimientos

Esta tesis, si bien ha requerido de esfuerzo y mucha dedicación por parte de la autora y su director de tesis, no hubiese sido posible su finalización sin la cooperación desinteresada de todas y cada una de las personas que a continuación citaré y muchas de las cuales han sido un soporte muy fuerte en momentos de angustia y desesperación.

Le doy gracias a mis padres Isabel y Martín por apoyarme en todo momento, por los valores que me han inculcado, y por haberme dado la oportunidad de tener una excelente educación en el transcurso de mi vida. Sobre todo por ser un excelente ejemplo de vida a seguir y que a pesar de la distancia me han brindado el ánimo, apoyo y alegría necesaria para seguir adelante.

A mi hermana Marisa por ser parte importante de mi vida, por llenar mi vida de alegrías y amor, por ser siempre mi cómplice.

A Banjo por ser una parte muy importante de mi vida, por estar conmigo y apoyarme en las buenas y en las malas, sobre todo por su paciencia a lo largo de estos años y por su amor incondicional, gracias a ti mis momentos malos se convierten en buenos y la tristeza se transforma en alegría y a pesar de los kilómetros de distancia la soledad no existe.

Dr. Mateos, gracias infinitas por ser un ejemplo a seguir y ser siempre un apoyo incondicional, por habernos brindado la oportunidad de realizar nuestra tesis y ser parte fundamental de nuestro desarrollo como neonatólogos y sobre todo enseñarnos a ejercer nuestra profesión con amor.

A la Dra. Apolonio quien fue una de nuestras maestras más queridas, gracias por preocuparse, dar de todo por que seamos mejores profesionistas y por creer en nosotros.

A los neonatitos por que sin ellos no hubiera podido lograr mis metas, por ser mis mejores libros, por confiar en nosotros y por ser la mejor de mi profesión .

A mis compañeros, gracias por el apoyo y la paciencia, sobre todo por su valiosa amistad y por ser mi familia postiza

Resumen

Antecedentes: El conducto arterioso persistente (PCA) es una patología frecuente en el recién nacido pretermino.

Objetivos: Determinar la efectividad del paracetamol intravenoso en el cierre de PCA en RNPT de muy bajo peso al nacer en comparación con ibuprofeno oral.

Material y Métodos: Se realizó en forma cegada por un investigador no involucrado con la recolección de los datos, ni evaluación clínica de los pacientes. Se utilizó estadística descriptiva (variables cualitativas con frecuencias y porcentajes), para las cuantitativas, medidas de tendencia central y dispersión y prueba de Kolmogorov-Smirnov buscando diferencias entre grupos. En 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 100 pacientes menores de 1500 gramos, 64% recibió paracetamol y 36% ibuprofeno. La edad gestacional media fue 29.1 ± 2.2 semanas, peso 1014.6 en paracetamol y 30.4 ± 2.1 semanas con peso de 1209 gramos para ibuprofeno, edad al diagnóstico de 4.3 ± 4.2 días en paracetamol y 5.1 ± 4.5 días para ibuprofeno. Con diferencias estadísticamente significativas en días de ventilación ($p=0.010$), volumen de cargas ($p=0.000$) y diámetro del conducto ($p=0.757$). El índice de Yeh evaluado no representó conducto hemodinámicamente significativo, en la valoración ecocardiográfica el diámetro del conducto arterioso apoyó más el diagnóstico. El 21% del grupo de paracetamol y 10% de ibuprofeno ameritaron cierre quirúrgico.

Conclusiones: El paracetamol no es más efectivo que el ibuprofeno en el cierre de PCA. El diámetro de PCA fue significativamente menor en los pacientes con cierre exitoso.

Palabras Claves: Conducto arterioso persistente, paracetamol, ibuprofeno, diámetro del conducto, prematuro.

Abstract

Background: Patent ductus arteriosus (PDA) is a frequent pathology in preterm babies.

Objectives: To determine the effectiveness of intravenous acetaminophen for closure of PDA in very low birth weight infants (VLBW) compared to oral ibuprofen.

Methods: It was done in a blinded way by a researcher not involved with the data collection or patients clinical evaluation. A descriptive statistic was used (qualitative variables with frequency and percentages), for the quantitative, measures of central tendency and dispersion and Kolmogorov-Smirnov test looking for differences between groups. Searching for association of variables between the autonomous groups, according to the normal distribution or not of the variables, we used parametric or non parametric test (Student t test or Mann-Whitney U test).

Results: 100 patients under 1500g were studied, 64% received acetaminophen and 36% ibuprofen. Mean gestational age was 29.1 ± 2.2 weeks, weight 1014.6 in acetaminophen and 30.4 ± 2.1 weeks with 1209 grams of weight for ibuprofen, age at diagnosis was 4.3 ± 4.2 days in acetaminophen and 5.1 ± 4.5 days for ibuprofen. Statistically significant differences in days of ventilation ($p = 0.010$), volume of loads ($p = 0.000$) and diameter of the duct ($p = 0.757$) were found. Yeh index evaluated did not represent a hemodynamically significant ductus, and echocardiographic assessment of the ductus diameter supported the diagnosis. 21% of the acetaminophen group and 10% of ibuprofen needed surgical closure.

Conclusions: Paracetamol is not more effective than ibuprofen for PDA closure. Diameter of PDA was significantly lower in patients with successful closure.

Key Words: Patent ductus arteriosus, acetaminophen, ibuprofen, diameter, premature.

Tabla de contenido

Resumen	4
Tabla de contenido	6
Abreviaturas	7
Marco teórico	8
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.....	79
Conclusiones.....	84
Bibliografía.....	85
Anexos	88
1. Hoja de recolección de datos	88
2. Consentimiento informado	89
3. Efectos adversos tratamiento farmacológico	90

Abreviaturas

AI/AO: Relación aurícula izquierda/Aorta

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos

COX: Ciclooxygenasa

COX 1: Ciclooxygenasa 1

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

RNPT: Recién Nacido prematuro.

SEG: Semanas de edad gestacional.

SEGC: Semanas de edad gestacional corregidas.

Marco teórico

El conducto arterioso es una estructura vascular que conecta la arteria pulmonar con la aorta descendente. 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 un centímetro de la emergencia de la subclavia izquierda.^{1,2}

Su origen es 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, 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 12 a 15 horas de vida con vasoconstricción de las fibras elásticas de la capa media y proliferación de tejido conectivo y disrupción de la lámina elástica interna; en la segunda etapa hay proliferación del tejido conectivo en la capa 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 recién nacidos a término. Ocasionalmente el conducto arterioso no se cierra después del nacimiento, manteniendo y produciendo un cortocircuito desde la aorta hasta la arteria pulmonar, que se denomina conducto arterioso permeable (PCA).³

PCA es el defecto cardiocirculatorio más frecuente en los Recién nacidos prematuros (RNPT). En los RNPT igual o mayor a 29 semanas de Edad gestacional (SEG) ocurre la constricción ductal al cuarto día de vida. Sin embargo, en los extremadamente prematuros el ductus persiste abierto en un 70% en los igual o menor de 28 semanas y en 80% a las 24-25 semanas.⁴

La frecuencia varía de un 53% para los RNPT menores de 34 SDG hasta un 65% en los menores de 26 SDG. Afecta a aproximadamente el 80% de los recién nacidos pretérmino de extremado bajo peso (< 1.000 gramos), 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.⁵

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, siendo este inmaduro. 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.⁶

Los fallos se producen por la inmadurez gestacional, falta de corticoides prenatales y distres respiratorio, el fracaso del cierre temprano asociado: insuficiencia cardiaca, dependencia del ventilador, hipotensión, hemorragia pulmonar y alteraciones de la perfusión cerebral.

Existen ciertos factores que condicionan la permeabilidad de conducto arterioso como lo es el caso de Furosemide que incrementa la producción de prostaglandinas, es decir, las prostaglandinas están dentro de múltiples tejidos del cuerpo, el furosemide estimula la síntesis y circulación de prostaglandinas siendo que los recién nacidos prematuros tienen mayor tiempo en la eliminación de las mismas.⁷

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.⁸

Es importante diferenciar aquellos conductos arteriales permeables hemodinámicamente significativos, los cuales se caracterizan por producir sintomatología o que no tenga en sí síntomas pero en el que se demuestra por ecocardiograma Doppler que existe un cortocircuito de izquierda a derecha importante a través del mismo.

Las características clínicas son diversas puede ser asintomático, sintomático, hemodinámicamente no significativo o significativo. El cuadro clínico de PCA es caracterizado por un soplo cardíaco sistólico en crescendo que supera en sensibilidad y especificidad el 90% a los 6 días; la presión diferencial o de pulso, taquicardia, precordio hiperdinámico, cardiomegalia, imposibilidad de disminuir el aporte de oxígeno con dependencia de CPAP o ventilación mecánica, acidosis metabólica, hipotensión diastólica; pudiéndose realizar el diagnóstico con datos clínicos, sin embargo este podría ser tardío.⁶

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

Parámetro	Puntuación		
	0	1	2
Frecuencia cardíaca (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 Yeh¹⁰ 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 es asociado a un conducto arterioso hemodinámicamente significativo⁹, es decir es sintomático; 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 produciendo morbilidad importante en el recién nacido por lo cual es de suma importancia realizar un estudio ecocardiografico.

Dentro de los métodos diagnósticos se encuentran la radiografía de tórax, con hallazgos inespecíficos que incluyen cardiomegalia, crecimiento auricular izquierdo y plétora pulmonar.¹⁰

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).⁶

El cierre del DAP detiene el proceso y mejora la compliance pulmonar; aún existen diferentes corrientes al momento de iniciar tratamiento para el cierre de conducto arterioso, ya que como se describe en el estudio de Herrman et al se observó cierre espontaneo de PCA a las 48 Semanas de gestación Corregidas (SDGC)¹¹; sin embargo como se mencionó, los prematuros extremos presentan mayor complicación al padecer de un conducto arterioso permeable que implica impacto grave en morbilidad y mala calidad de vida.

El tratamiento clásico para el cierre de conducto arterioso persistente con repercusión hemodinámica es sintomático mediante: la restricción hídrica, los diuréticos intravenosos y el manejo de la ICC; las terapias farmacológicas para el cierre son antiinflamatorios no esteroideos, tales como lo son la indometacina o el ibuprofeno, una medida diferente es el acetaminofén que es un derivado de la anilina¹². La duda sobre iniciar el tratamiento se suscita por dos razones: una es que todas las alternativas terapéuticas para cerrarlo pueden tener efectos negativos considerables y la otra es que con el tiempo, un número importante de los conductos arteriosos persistente se cierran espontáneamente.¹³

Se sugiere la restricción de líquidos como terapia inicial, Kaempf¹⁴ en el 2013 estudió pacientes con restricción de líquidos a 130ml/kg día posterior a la confirmación de conducto arterioso persistente, sin embargo el ecocardiograma de control se observó incremento en la repercusión hemodinámica y clínicamente con deterioro respiratorio así como el incremento de mortalidad a los siete días de vida.

El inicio de tratamiento se decide de acuerdo a características clínicas así como datos ecocardiográfico, como en el estudio de Weber quien en 68 pacientes detectaron por ecocardiograma un cortocircuito de izquierda a derecha en el conducto arterioso, oxígeno suplementario mayor al 30% de FiO2 o ventilación mecánica asistida, relación AI/AO igual o mayor a 1.4 y diámetro ductal igual o mayor a 2.5mm y se evaluó índice de resistencia en arteria cerebral anterior y con dos criterios iniciaron tratamiento.¹⁵

Los inhibidores de la ciclooxigenasa tales como la indometacina y el ibuprofeno son dos fármacos de los más estudiados para el tratamiento de conducto arterioso persistente, ambas bloquean la síntesis de prostaglandinas e inducen el cierre ductal.¹⁶

La indometacina es un inhibidor de la enzima ciclooxigenasa (COX) que actúa a nivel de la vía de síntesis de prostaglandinas, con mayor afinidad por la COX 1. Dentro de los efectos adversos se encuentran: sangrado, enterocolitis necrosante, disminución en el flujo sanguíneo cerebral, falla renal, plaquetopenia. Las contraindicaciones para su uso: gasto urinario < 0.6 ml/kg/hora, urea > 30 mg/dl, creatinina > 1.8 mg/dl, sangrado gastrointestinal, hemorragia intraventricular, plaquetas < 60 000/mm³, enterocolitis.¹⁷

Tabla dosis Indometacina e intervalos de administración.¹⁷

SDG	≥ 28	Intervalo	SDG	≤ 28	Intervalo
Peso	> 1250 g		Peso	1000-1250	
1er Dosis	0.2mg/kg		1er Dosis	0.2mg/kgdo	
2da Dosis	0.2mg/kgdo	12 h	2da dosis	0.1mg/kgdo	12 h
3er Dosis	0.2mg/kgdo	24 h	3er dosis	0.1mg/kgdo	24 h

Con respecto al ibuprofeno, de acuerdo a la Librería Cochrane Ohlsson concluyen que el ibuprofeno es igual de efectivo que la indometacina para el cierre de conducto arterioso, con menor cantidad de efectos adversos como son, enterocolitis necrosante e insuficiencia renal transitoria¹⁸.

Tabla dosis e intervalo de Ibuprofeno.¹⁸

1er dosis	2da dosis	3er dosis	Intervalo.
10 mgkgdo	5 mgkgdo	5 mgkgdo	24 h

Se realizó una revisión de Cochrane en 2015 comparando Indometacina e Ibuprofeno, en el que fueron prematuros menores de 37 SDG y con menos de 2500 g en el que se observó que el ibuprofeno oral obtuvo mejor respuesta para el cierre del conducto arterioso en comparación a ibuprofeno intravenoso.¹⁹

Los recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer por diversas situaciones se encuentran en ayuno o presentan complicaciones renales por lo que se ha intentado estudiar otros fármacos que ayuden al cierre del conducto arterioso persistente, el último agregados es el paracetamol, este en niveles bajos estimula las prostaglandinas, sin embargo en dosis altas inhibe la síntesis de prostaglandinas; en el 2015 Cochrane reportó similares resultados al comparar ibuprofeno y paracetamol para el cierre del mismo.²⁰

El uso de paracetamol intravenoso para el cierre farmacológico del ducto arterioso a dosis de 15 mg/kg/dosis cada 6 horas 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%²¹. Otro estudio, realizado por Jones et al²², 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 al²³ 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 cerebral¹⁶. 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.

Cuando las medidas de tratamiento conservador fracasan se opta por cierre quirúrgico o en casos en el que el tratamiento farmacológico este contraindicado. Se considerara fracaso del tratamiento farmacológico cuando persiste un conducto arterioso hemodinámicamente significativo tras la administración de dos ciclos de Indometacina o Ibuprofeno²⁴.

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 (< 1000 gramos), a alrededor del 45% de los niños con un peso al nacer inferior a 1750 gramos y sólo a uno de cada 5000 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.

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.

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 específicos

- 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%.

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	Diagnóstico 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 ≤ 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 cardiaca, pulsos periféricos, precordio hiperdinámico, intensidad del soplo e índice cardiorácico	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
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.

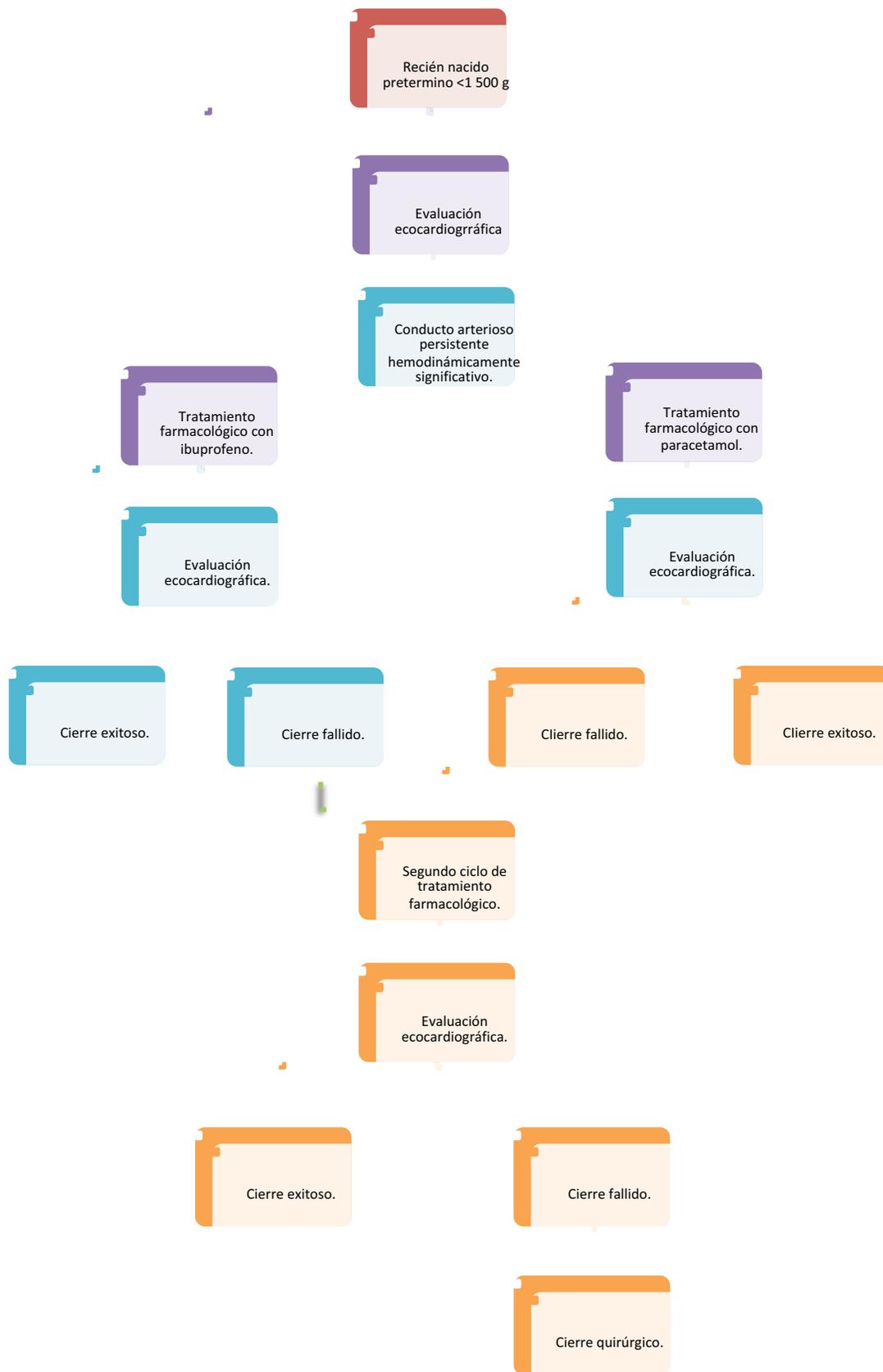


Diagrama 1. Descripción general del estudio.

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 aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov buscando diferencias entre los grupos. 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 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 en Investigación en Salud, con el número de registro: R-2017-3606-26.

Resultados

En el año 2016 se atendieron 11 044 recién nacidos vivos (figura 1), de los cuales 373 (3.3%) ameritaron terapia intensiva neonatal. De estos 146 fueron mujeres (39.1%) y 227 hombres (60.8%). La vía de nacimiento mediante cesárea ocurrió en 355 pacientes (95.1%) y por vía vaginal en 18 pacientes (4.8%). El peso al nacer en promedio fue de 1568.6 ± 674.4 gramos, edad gestacional de 31.6 ± 7.4 semanas y una mediana de 6 días de estancia hospitalaria (mínimo 1, máximo 93 días). Registrándose un total de 35 defunciones (9.3%); con una tasa de mortalidad de 3.1 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 18.4 prematuros de bajo peso al nacer por cada 1000 nacidos vivos.

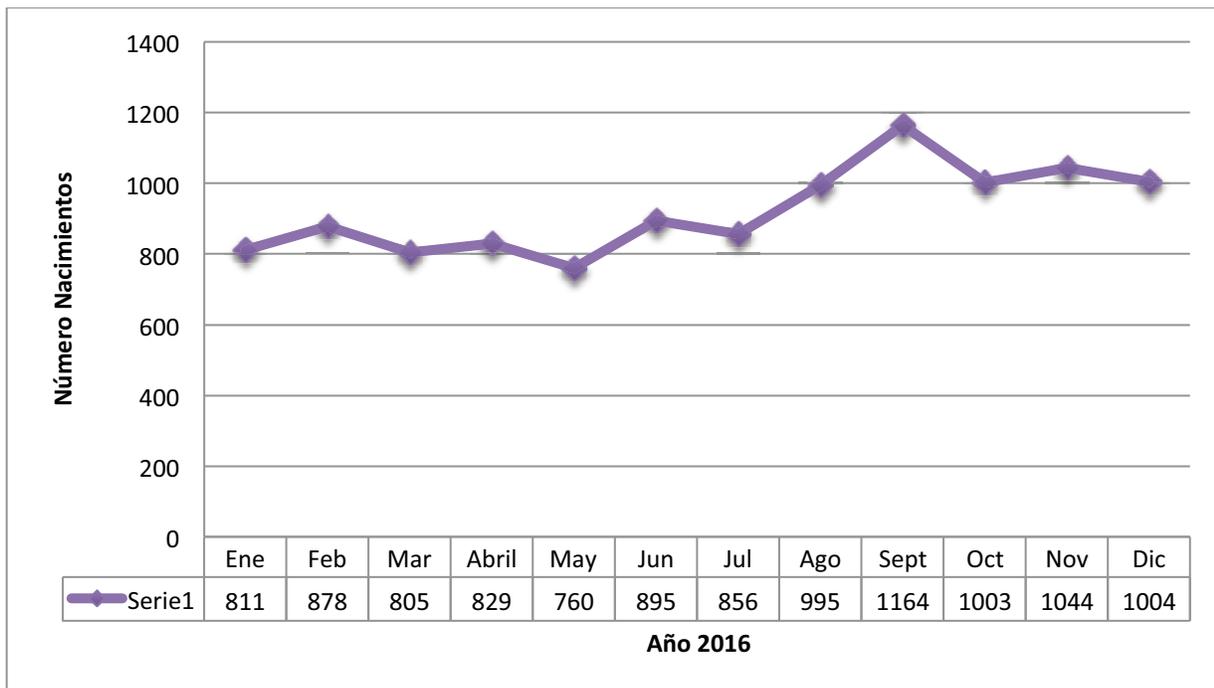


Figura 1. Nacimientos mensuales 2016.

En el año 2017 se atendieron 12046 recién nacidos vivos (figura 2), de estos 350 (2.9%) ameritaron de unidad cuidados intensivos neonatales. Fueron 175 mujeres (50%) y 175 hombres (50%). La vía de nacimiento por cesárea ocurrió en 297 pacientes (84.8%) y vía vaginal en 53 pacientes (15.1%). El peso al nacer en promedio fue de 1207 ± 738.2 gramos, edad gestacional de 30.9 ± 7.8 semanas y una mediana de 6 días de estancia hospitalaria (mínimo 1, máximo 98 días). Se registraron un total de 36 defunciones (10.2%) y 26 defunciones de prematuros de muy bajo peso al nacer; con una tasa de mortalidad de 2.9 por cada 1000 nacidos vivos. Del total de ingresos a terapia intensiva neonatal 203 fueron prematuros de muy bajo peso al nacer (<1500 g) y 114 fueron prematuros extremos (<1000 g). La supervivencia de los prematuros de muy bajo peso al nacer fue de 82.2%.

Con una tasa de 1.6 prematuros de bajo peso al nacer por cada 1000 nacidos vivos.

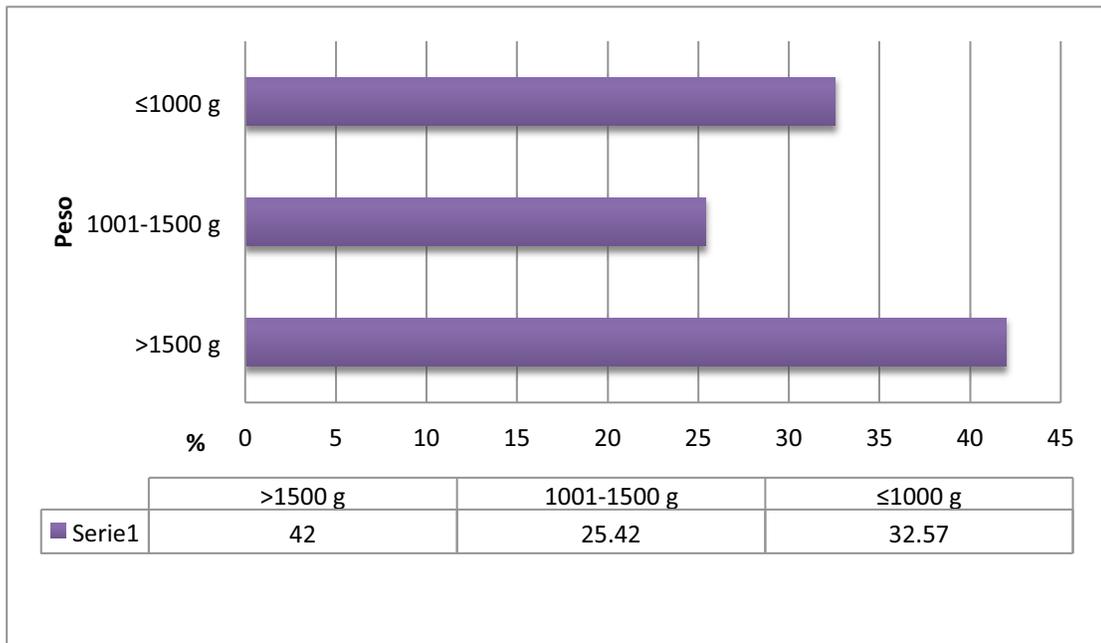


Figura 2. Distribución por peso de prematuros ingresados a UCIN en el 2017.

Finalmente se estudiaron 100 recién nacidos pretermino de muy bajo peso al nacer, de los cuales 64 recibieron paracetamol como tratamiento al conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo y 36 con ibuprofeno.

La edad gestacional que presentaron los pacientes del grupo de paracetamol fue menor en comparación con la de ibuprofeno (29.1 y 30.4 respectivamente).

Así mismo el peso al nacer de los pacientes manejados con paracetamol fue menor al compararse con los tratados con ibuprofeno (1014.6 g y 1209 g respectivamente). (Tabla 1)

Tabla 1. Características generales según grupo de tratamiento.

		<i>Paracetamol (N= 64)</i>	<i>Ibuprofeno (N= 36)</i>
Edad gestacional		29.1 ± 2.2	30.4 ± 2.1
Peso al nacer		1014.6 ± 263	1209 ± 241.7
Estancia hospitalaria		20.8 ± 24.6	24.6 ± 20.9
Sexo	Masculino	34(53.1%)	17(47.2%)
	Femenino	30(46.8%)	19(52.7%)
Cierre quirúrgico		24(37.5%)	8(22.2%)

Los resultados se expresan en: media, ±DS y frecuencia con porcentaje.

Las características de los grupos se analizaron con la prueba de normalidad Kolmogorov-Smirnov para el grupo de paracetamol y para el grupo de ibuprofeno Shapiro Wilk, debido al número de pacientes.

La edad materna, aporte hídrico al diagnóstico y diámetro del conducto en la primera valoración tuvieron distribución aproximada a la normal como observamos en la tabla 2.

Tabla 2. Variables con distribución aproximada a la normalidad

Pruebas de normalidad				
	Kolmogorov-Smirnov		Shapiro-Wilk	
	Estadístico	Sig.	Estadístico	Sig.
Edad materna (años)	0.102	0.093	0.953	0.133
Aporte hídrico al diagnóstico (ml)	0.11	0.051	0.963	0.261
Diámetro del conducto en la primera valoración (mm)	0.074	0.200	0.979	0.698

En la tabla 3 se enumeran las variables con distribución no normal.

Tabla 3. Variables con distribución no normal.

Pruebas de normalidad				
	Kolmogorov-Smirnov		Shapiro-Wilk	
	Estadístico	Sig.	Estadístico	Sig.
Semanas de gestación	0.116	0.031	0.893	0.002
Peso al nacer (g)	0.112	0.046	0.846	0.000
Ventilación mecánica (días)	0.18	0.000	0.83	0.000
Aporte hídrico al diagnóstico (ml)	0.11	0.051	0.963	0.261
Cargas previas al diagnóstico (número)	0.371	0.000	0.631	0.000
Volumen de las cargas (ml)	0.401	0.000	0.641	0.000
Edad en la primera valoración (días)	0.24	0.000	0.791	0.000
Relación AI/AO en la primera valoración	0.102	0.095	0.963	0.274
Edad de inicio de tratamiento en la primera valoración (días)	0.233	0.000	0.800	0.000
Tiempo de administración del tratamiento en la primera valoración (días)	0.246	0.000	0.246	0.000

Al analizar el aporte hídrico al momento del diagnóstico los pacientes del grupo de paracetamol recibieron 7.5% por arriba de lo recomendado por Estimates of percent change represent empirical data IWL, insensible water loss, Modified and reproduced with permission, from Costarino A. Baumgart S:Modern fluid and electrolyte management of the critically ill premature infant, *Pediatr Clin North AM* 1986;33:153; a diferencia de lo recibido por el grupo de ibuprofeno (5.3%). (Figura 3.)

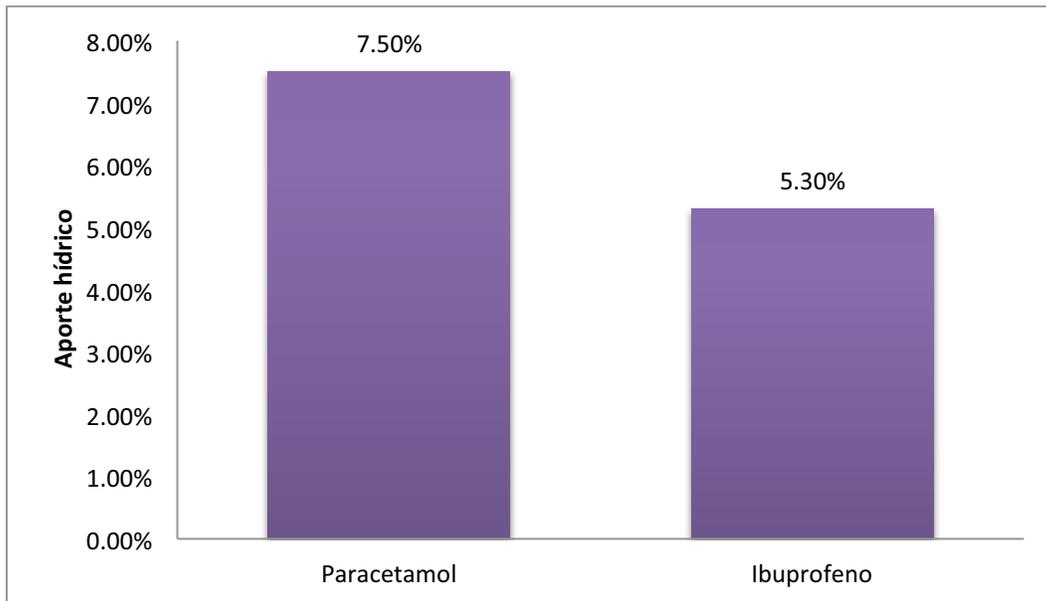


Figura 3. Aporte hídrico por grupo de Tratamiento.

La edad al momento del diagnóstico fue de 4.3 días para los pacientes en el grupo de paracetamol de forma similar para el grupo de ibuprofeno (5.1 días).

El volumen de carga utilizado en el grupo de paracetamol 10.3 ml, semejante al utilizado en los de ibuprofeno (11.5ml).

Al aplicar el Índice de Yeh el puntaje es el mismo en ambos grupos. (Tabla 4).

Tabla 4. Variables estadísticamente no significativas.

	Grupo de tratamiento primera valoración		
	<i>Paracetamol (n=64)</i>	<i>Ibuprofeno (n=36)</i>	P
	Media	Media	
Edad de la madre	28.1 ± 6.8	28.7 ± 7.7	0.552
Días de ventilación	4.9 ± 17.2	4.5 ± 14.7	0.010
Edad al diagnóstico	4.3 ± 4.2	5.1 ± 4.5	0.000
Volumen de cargas	10.3 ± 5.1	11.5 ± 6.6	0.000
Índice YEH al momento del diagnóstico	2(0-5)	2(0-4)	0.854
Diámetro del conducto en la primera valoración	2.4 ± 0.7	2.4 ± 0.7	0.757
Relación AI/AO en la primera valoración	1.3 ± 0.2	1.3 ± 0.2	0.062
Edad de inicio del tratamiento (primera valoración)	4.4 ± 4.3	5.2 ± 4.5	0.000
Tiempo de administración del tratamiento (primera valoración)	3.9 ± 1.5	3 ± 0.4	0.000

Los resultados se expresan en: media, ±DS y mediana con mínimo y máximo.

La edad materna fue semejante en ambos grupos (28.1 ± 6.8 vs 28.7 ± 7.7).
(Figura 4).

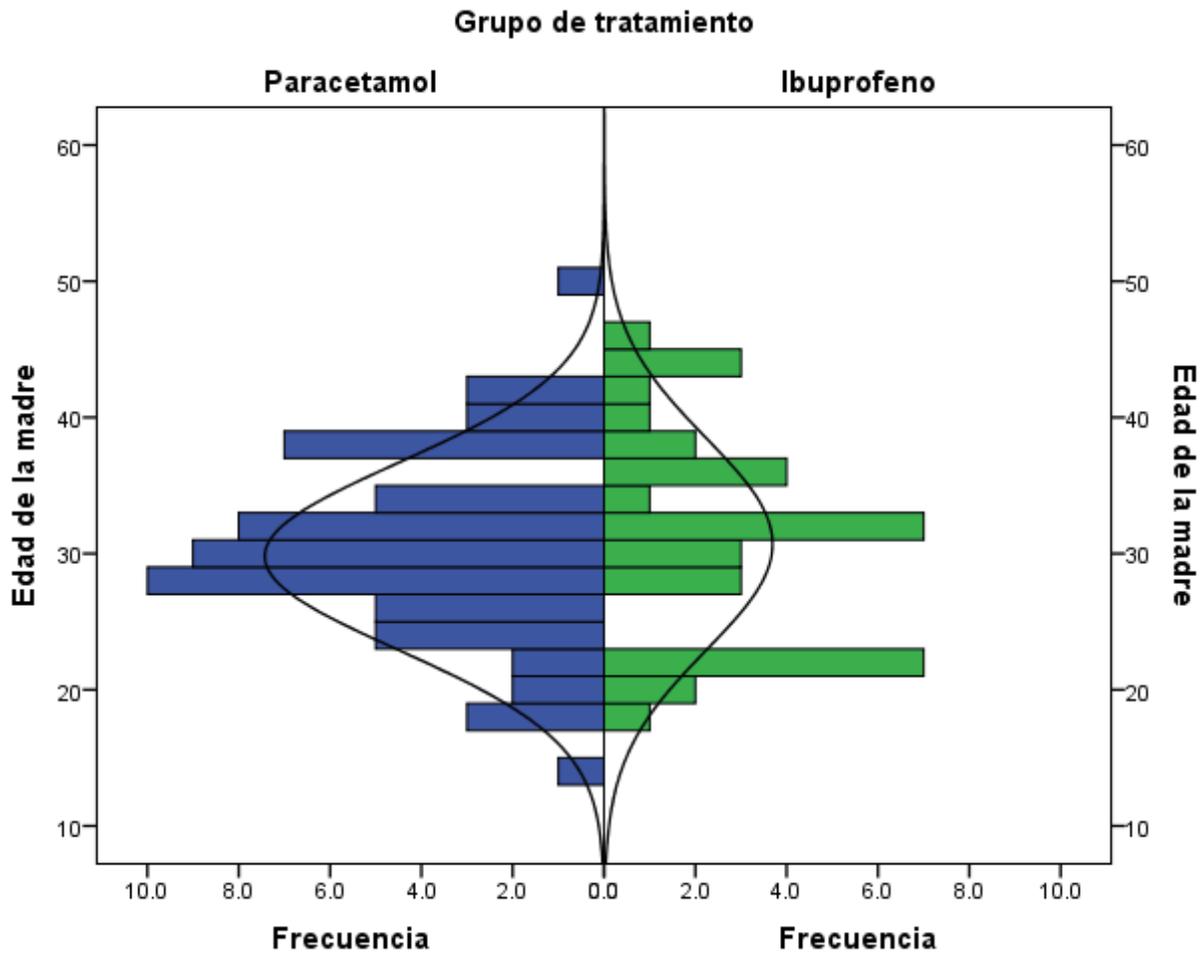


Figura 4. Distribución de edad materna de acuerdo a grupo tratamiento.

El parto pretérmino fue secundario a diversas patologías maternas, siendo la más frecuente la ruptura prematura de membranas en ambos grupos (paracetamol 52.7% e ibuprofeno 34.4%). (Figura 5 y tabla 5).

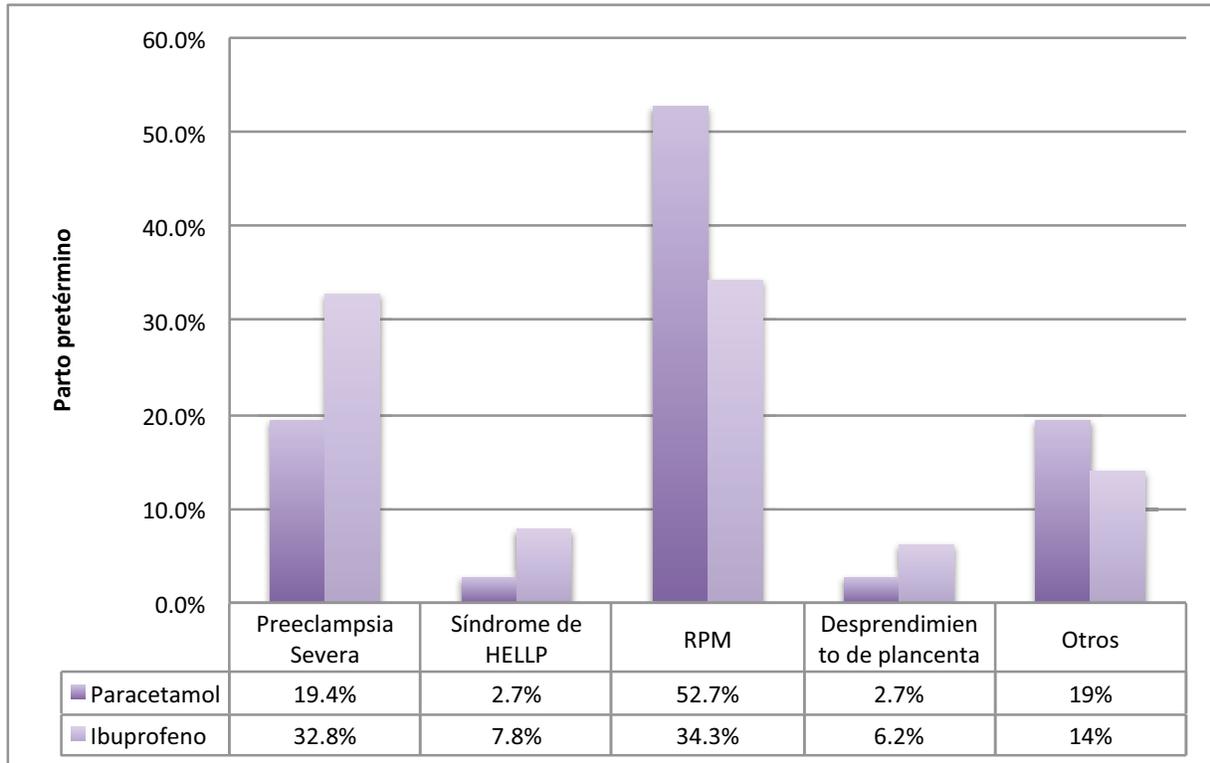


Figura 5. Patología materna que precipitó parto pretérmino según grupo de tratamiento.

Tabla 5. Patología materna que precipitó parto pretérmino.

		Grupo de tratamiento				p
		Paracetamol		Ibuprofeno		
		N	%	N	%	
Patología materna que precipitó parto pretérmino.	Preeclampsia severa	21	19.4	7	32.8	0.394
	Síndrome de HELLP	5	2.7	1	7.8	
	Ruptura prematura de membranas	22	52.7	19	34.3	
	Desprendimiento de placenta	4	2.7	1	6.2	
	Otros	9	19.4	7	14	

El esquema de maduración pulmonar otorga diversos beneficios al prematuro, por lo que los pacientes estudiados recibieron dicho tratamiento con ciclo completo (paracetamol: 50%, ibuprofeno 23%). (Figura y tabla 6)

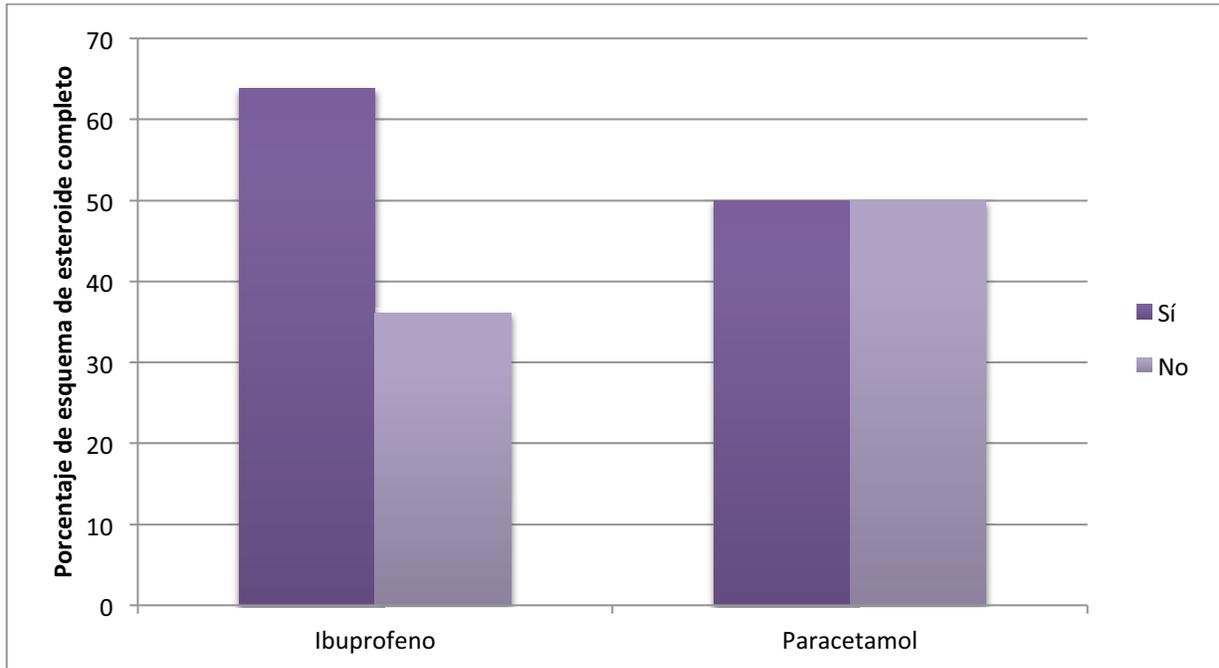


Figura 6. Esquema de esteroide completo según grupo de tratamiento.

Tabla 6. Esquema de esteroide completo administrado por grupo de tratamiento.

		Grupo de tratamiento				p
		Paracetamol		Ibuprofeno		
		N	%	N	%	
Esquema de esteroide Completo.	Sí	32	50	23	63.9	0.180
	No	32	50	13	36.1	

La infección materna como causa de nacimiento pretermino ocurrió con mayor frecuencia en el grupo de ibuprofeno (83.3%) a diferencia del grupo de paracetamol (68.7%). (Tabla 7).

Tabla 7. Antecedentes perinatales.

		Grupo de tratamiento				p
		Paracetamol		Ibuprofeno		
		N	%	N	%	
Infección materna	No	20	31.2	6	16.6	0.111
	Si	44	68.7	30	83.3	
Restricción de crecimiento intrauterino	No	43	67.1	6	16.6	0.081
	Si	21	32.8	30	83.3	

La vía de nacimiento fue césarea en la mayoría de los pacientes tratados con ibuprofeno (91.6%), al contrario de lo que ocurrió con los prematuros tratados con ibuprofeno donde la via vaginal fue la que predominó (76.5%). (Figura 7).

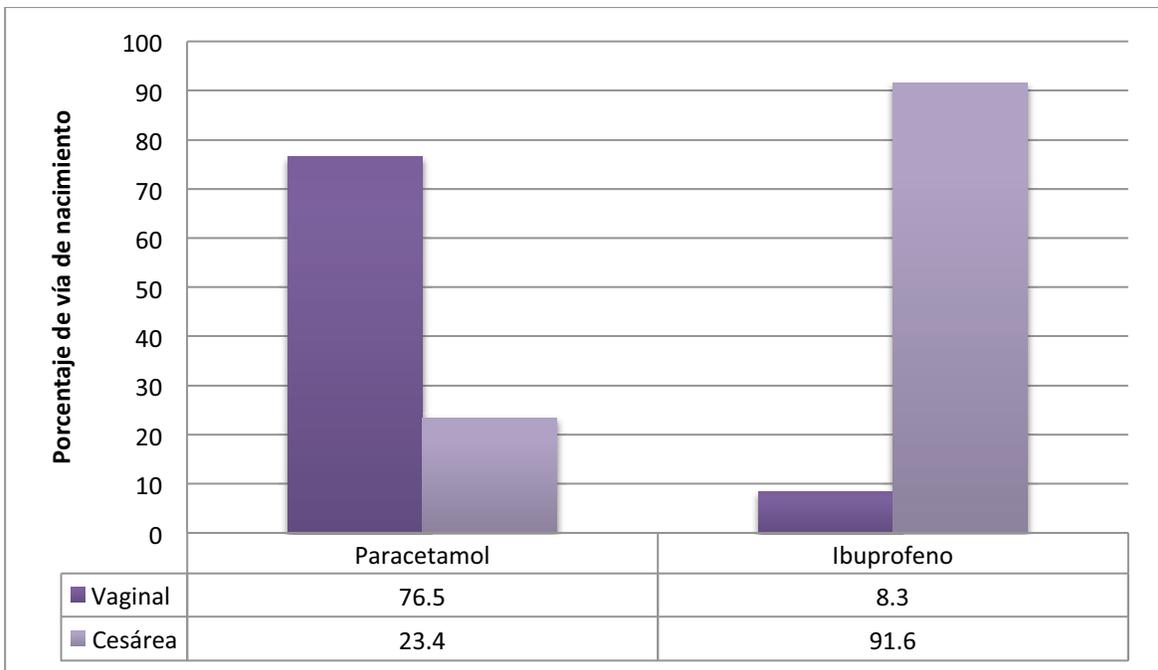


Figura 7. Vía de nacimiento según grupo de tratamiento.

El sexo de los pacientes estudiados fue semejante en ambos grupos, ya que para los tratados con paracetamol el sexo masculino ocurrió en 53.1%, así mismo para los tratados con ibuprofeno el sexo femenino ocurrió en 52.7%. (Figura 8).

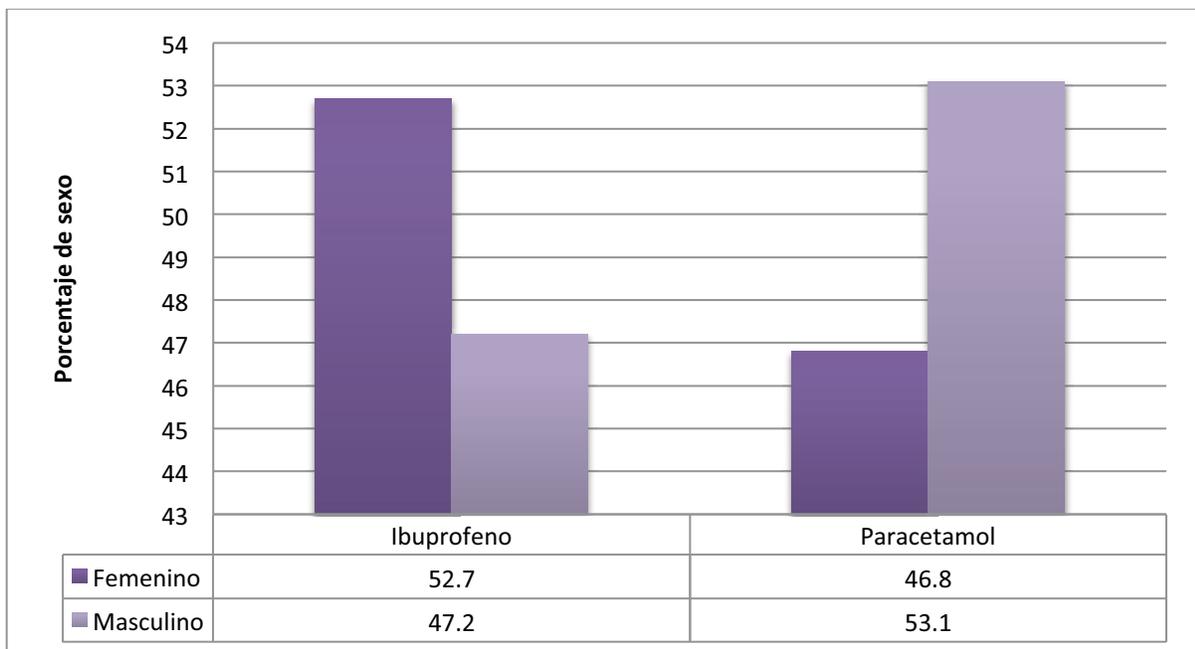


Figura 8. Distribución por género según grupo de tratamiento.

El promedio de edad gestacional en los pacientes tratados con paracetamol fue de 29.1 ± 2.2 semanas. (Figura 9).

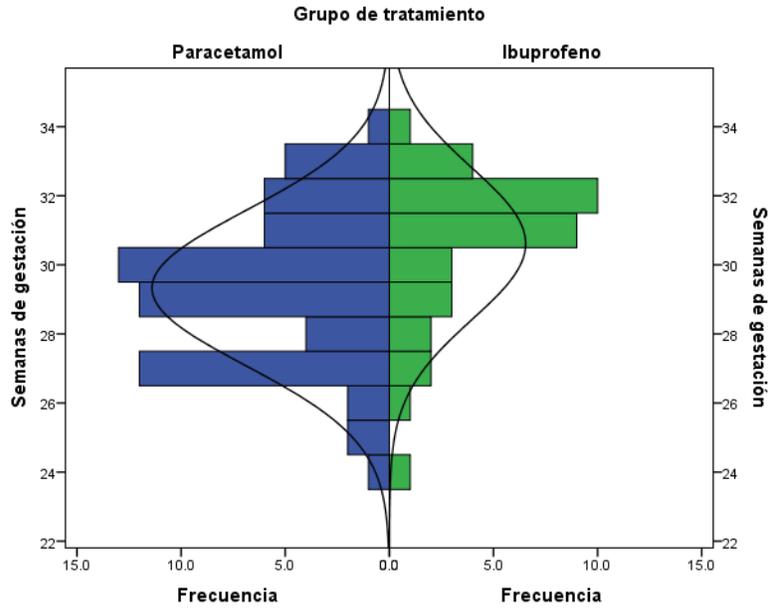


Figura 9. Distribución de las semanas de gestación según grupo de tratamiento.

Para el grupo de ibuprofeno el promedio de edad gestacional fue de 30.4 ± 2.1 semanas. (Figura 10).

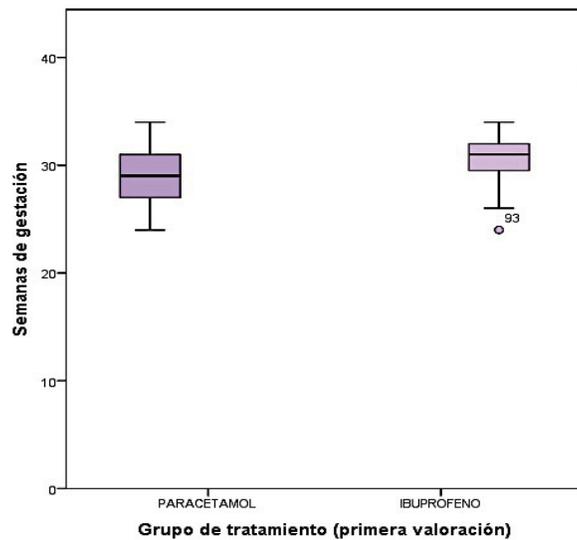


Figura 10. Diferencia de medias para semanas de gestación según grupo de tratamiento.

El peso al nacimiento en promedio de los recién nacidos tratados con paracetamol fue de 1014.6 g, a diferencia del presentado en los de ibuprofeno de 1209 g. (Figura 11 y 12).

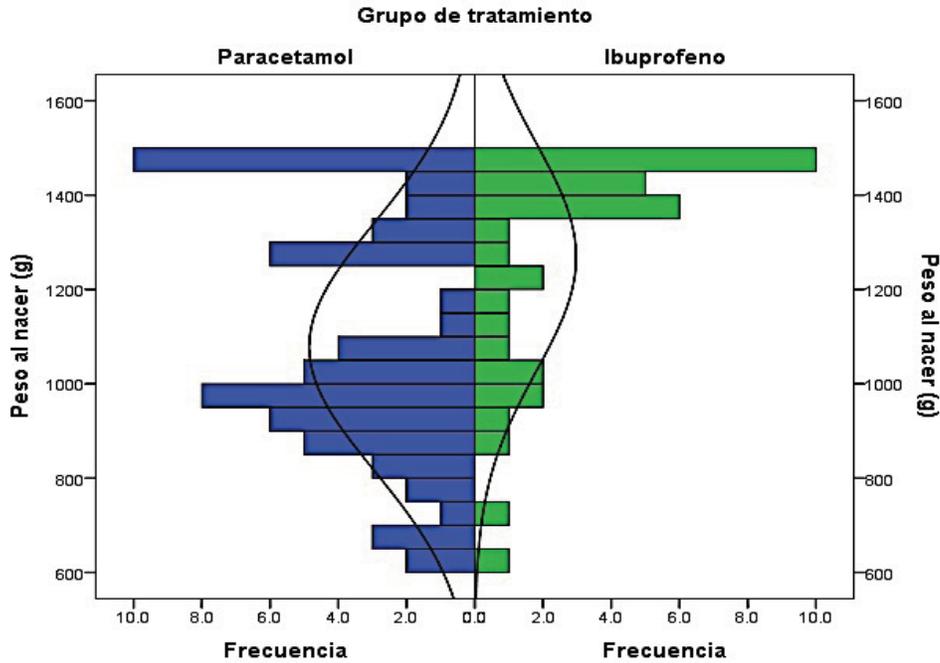


Figura 11. Distribución del peso al nacer (g) según grupo de tratamiento.

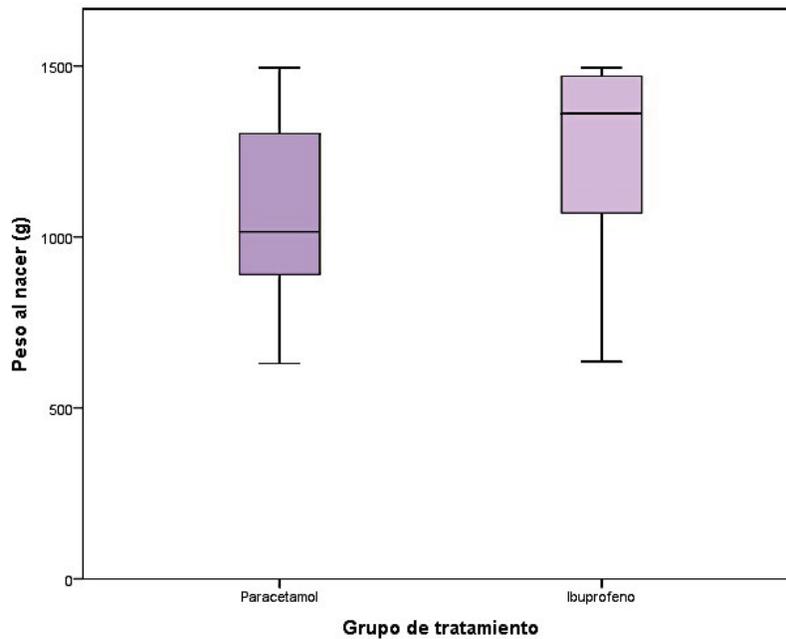


Figura 12. Diferencia de medias del peso al nacer (g) según grupo de tratamiento.

El prematuro de muy bajo peso al nacer cursa con diversa morbilidad al nacimiento, con mayor frecuencia en sistema respiratorio. El síndrome de dificultad respiratoria se presentó en el 89% en el grupo de paracetamol, mientras que para el grupo de Ibuprofeno 69.4%. (Figura 13 y tabla 8)

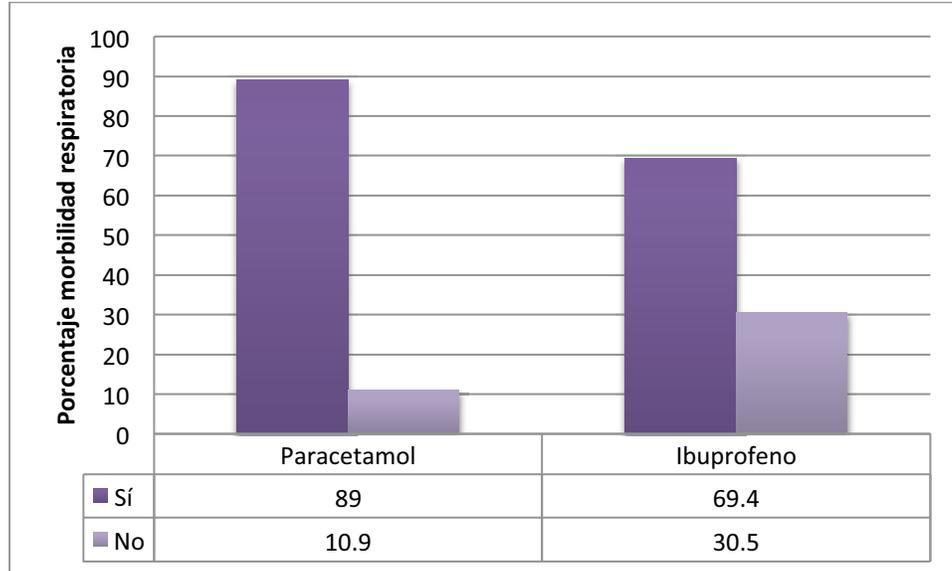


Figura 13. Morbilidad respiratoria según grupo de tratamiento.

Tabla 8. Morbilidad respiratoria general según grupo de tratamiento.

		Grupo de tratamiento (primera valoración)				P
		<i>Paracetamol</i>		<i>Ibuprofeno</i>		
		n	%	n	%	
Síndrome de dificultad respiratoria	No	7	10.9	11	30.60	0.014
	Si	57	89.10	25	69.44	
Ventilación mecánica	No	2	3.12	7	19.44	0.010
	Si	62	96.9	29	80.60	

Secundario a patología respiratoria los prematuros requieren apoyo ventilatorio por lo que el 96.8% para el grupo de paracetamol y 80.5% en ibuprofeno. (Figura 14 y 15).

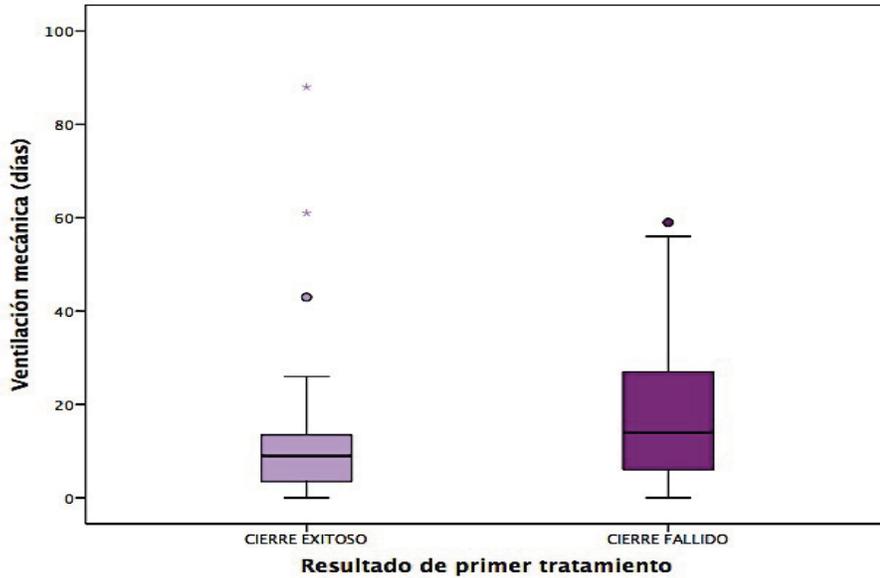


Figura 14. Diferencia de medias de ventilación mecánica según resultado de tratamiento.

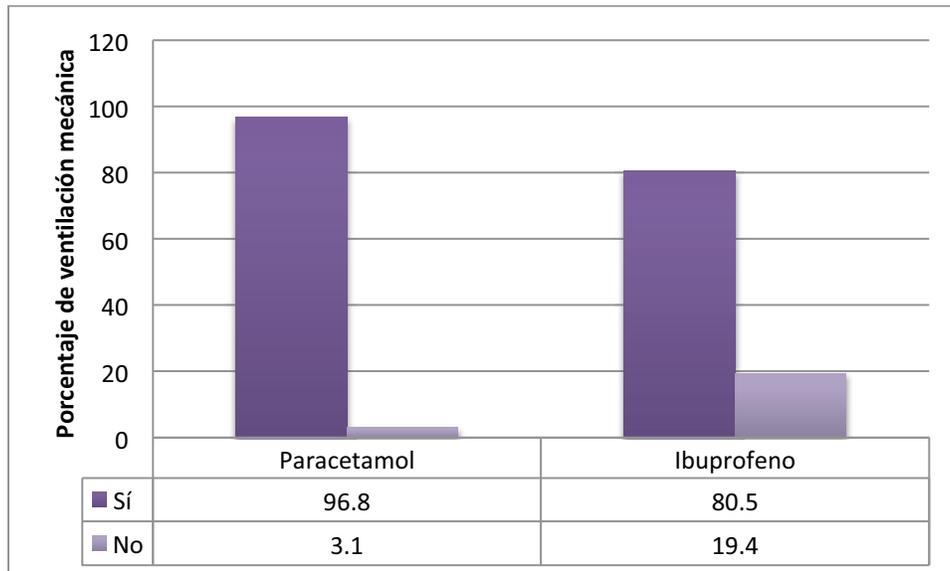


Figura 15. Ventilación mecánica según grupo de tratamiento.

La sepsis fue otra de las morbilidades más frecuentemente diagnosticada en nuestros pacientes, el grupo de paracetamol la presentó en 98.4% así como en los de ibuprofeno en 94.4%.

La enterocolitis necrosante fue poco frecuente en ambos grupos (paracetamol 10.9% e ibuprofeno 11.1%). (Tabla 9).

Tabla 9. Causas de morbilidad según grupo de tratamiento.

		Grupo de tratamiento (primera valoración)				P
		Paracetamol		Ibuprofeno		
		n	%	n	%	
Sepsis	No	1	1.5	2	5.5	0.294
	Si	63	98.4	34	94.4	
Insuficiencia renal	No	56	87.6	30	83.3	0.276
	Si	8	12.5	6	16.6	
Enterocolitis necrosante	No	57	89.0	32	88.8	0.564
	Si	7	10.9	4	11.1	
Retinopatía del prematuro	No	47	73.4	26	72.2	0.895
	Si	17	26.5	10	27.7	

A nivel neurológico la Hemorragia intraventricular es de las patologías más frecuentes en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso, la hemorragia grado III se presentó en el grupo de paracetamol en 15.6% a diferencia de 8.3% en los de ibuprofeno.

Sin embargo el 26.5% del grupo de paracetamol y 38.8% del grupo de ibuprofeno no tuvieron Hemorragia intraventricular. (Figura 16 y tabla 10).

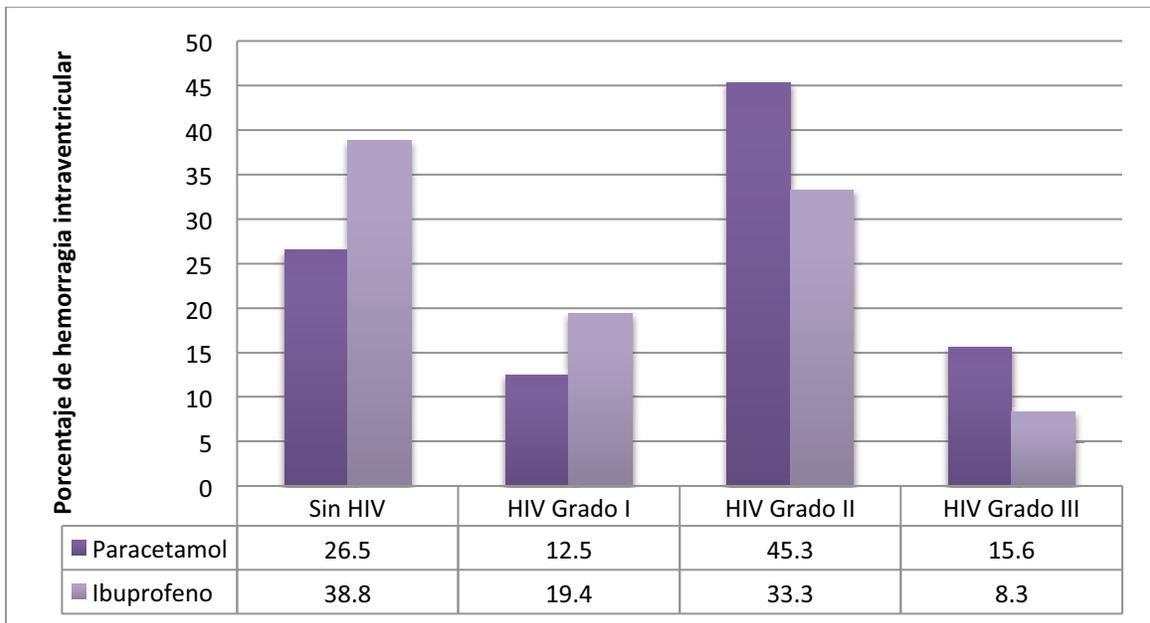


Figura 16. Grado de Hemorragia intraventricular según grupo de tratamiento.

Tabla 10. Hemorragia intraventricular según grupo de tratamiento.

		Tratamiento en la primera valoración				p
		Ibuprofeno		Paracetamol		
		N	%	N	%	
Hemorragia intraventricular	Grado I bilateral	5	22.7%	8	17%	0.300
	Grado II bilateral	9	40.9%	25	53.2%	

El diagnóstico de leucomalacia periventricular grado I ocurrió en 28.1% para el paracetamol y en 20.3% de ibuprofeno.

En contraste con el 68.7% de los grupos paracetamol y 63.8% de ibuprofeno que no presentaron dicho diagnóstico. (Figura 17 y tabla 11).

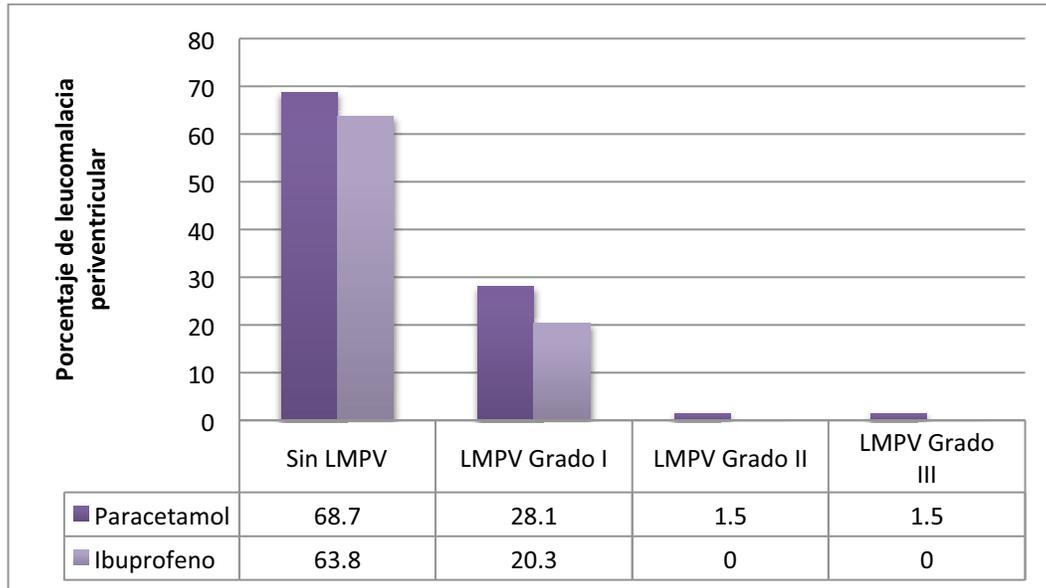


Figura 17. Grado de Leucomalacia periventricular según grupo de tratamiento.

Tabla 11. Leucomalacia periventricular según grupo de tratamiento.

		Grupo de tratamiento (primera valoración)				P
		Paracetamol		Ibuprofeno		
		n	%	n	%	
Leucomalacia periventricular	No	44	68.7	23	63.9	1.00
	Grado I	18	28.1	13	20.3	
	Grado II	1	1.6	0	0.0	
	Grado III	1	1.6	0	0.0	

Las manifestaciones del conducto arterioso persistente son diversas, las cuales se evalúan con el índice de Yeh. El grupo de paracetamol tuvo una mediana de 2 puntos (0-5) de igual manera que en el grupo de ibuprofeno donde la mediana fue también de 2 puntos (0-4). (Figura 18).

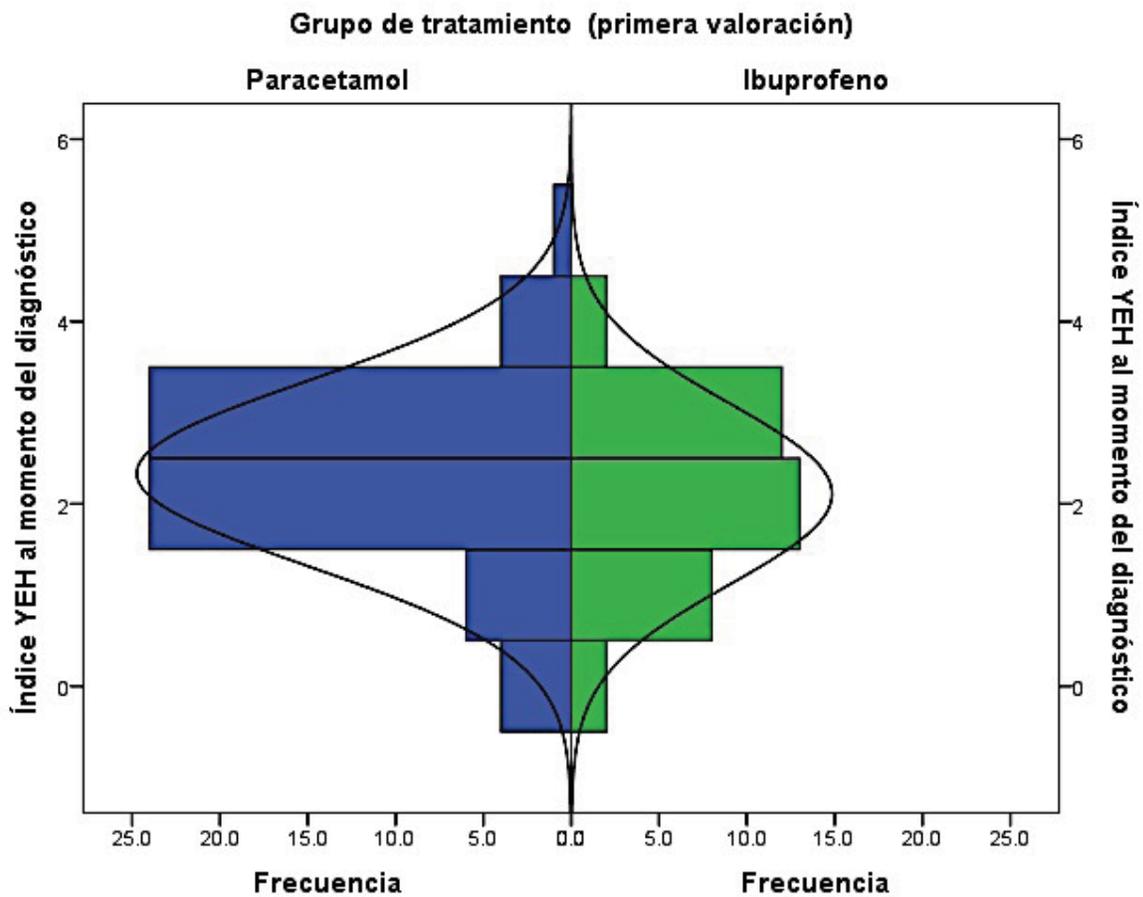


Figura 18. Distribución del índice Yeh según grupo de tratamiento.

Previo al diagnóstico los prematuros ameritaron carga hídrica por diversas situaciones clínicas, 30.5% para el grupo de paracetamol y 37.5% en el de Ibuprofeno. (Tabla 12).

Tabla 12. Aporte de cargas y volumen.

	Tratamiento en la primera valoración		p
	Ibuprofeno	Paracetamol	
	Mediana	Mediana	
Semanas de gestación	31(24-34)	29(24-34)	0.935
Peso al nacer (g)	1365(635-1495)	1013(630-1495)	0.805
Cargas previas al diagnóstico (número)	0(0-2)	0(0-4)	0.793
Volumen de las cargas (ml)	0(0-25)	0(0-15)	0.761

Los resultados se presentaron con mediana, mínimo y máximo.

El volumen utilizado para dichas cargas hídricas fue de 10.3 ± 5.1 ml/kg/dosis para los de paracetamol y de 11.5 ± 6.6 ml/kg/dosis para los de ibuprofeno. (Tabla 13)

Tabla 13. Diámetro de conducto arterioso y aporte hídrico.

	Tratamiento en la primera valoración		P
	Ibuprofeno	Paracetamol	
	Media	Media	
Aporte hídrico al diagnóstico (ml)	141 ± 21	133 ± 18	0.05
Diámetro del conducto en la primera valoración (mm)	2.7 ± 0.8	2.7 ± 0.8	0.757
Relación AI/AO en la primera valoración	1 ± 0	1 ± 0	0.062

Los resultados se expresan en: media, \pm DS

La mayoría de los pacientes cursaron con sobrecarga hídrica por lo que ameritaron uso de diuréticos siendo el más utilizado furosemide con 46.9% en los paciente con paracetamol y 50% para los de ibuprofeno. (Figura 19 y tabla 14).

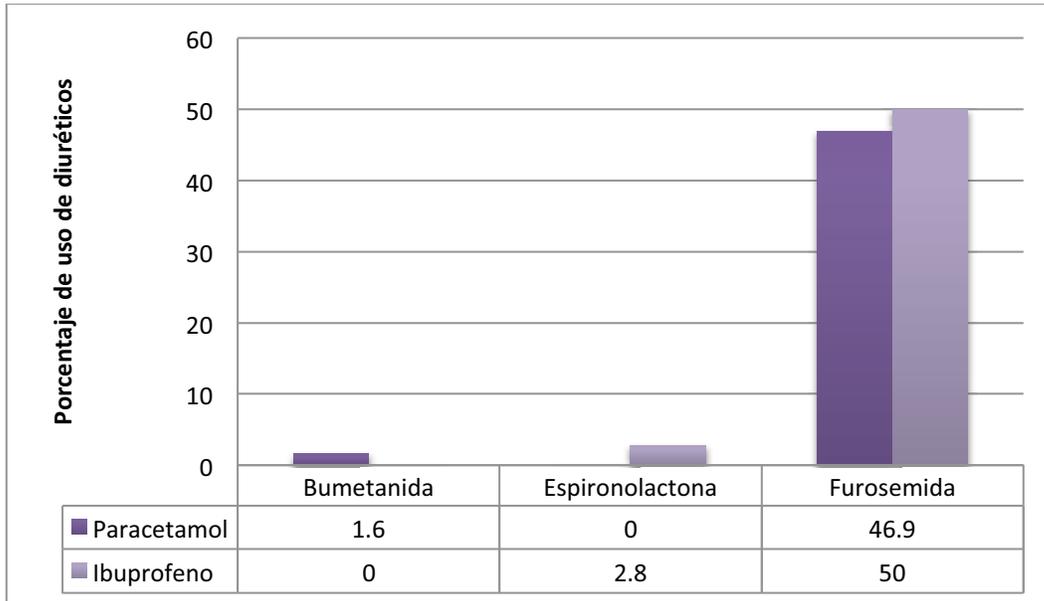


Figura 19. Frecuencia de uso de diuréticos según grupo de tratamiento.

Tabla 14. Frecuencia de uso y tipo de diurético.

		Grupo de tratamiento (primera valoración)			
		<i>Paracetamol</i>		<i>Ibuprofeno</i>	
		n	%	n	%
Diurético	No	40	62.5	17	47.2
	Si	31	48.4	19	52.7
Nombre del diurético	Bumetanida	1	1.5	0	0.0
	Espironolactona	0	0.0	1	2.8
	Furosemida	30	46.8	18	50

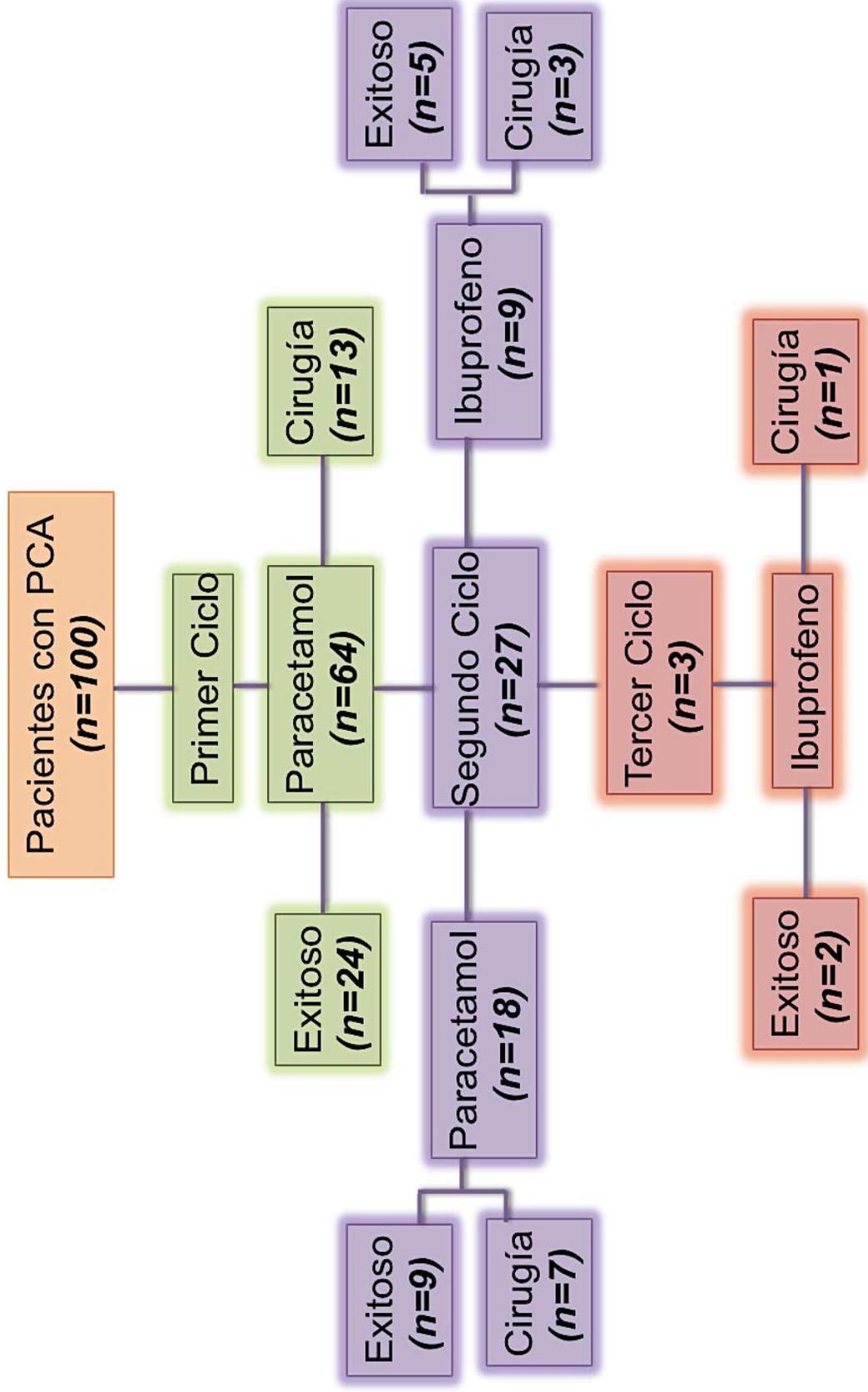


Diagrama 2. Distribución de pacientes según ciclos de tratamiento en grupo de paracetamol.

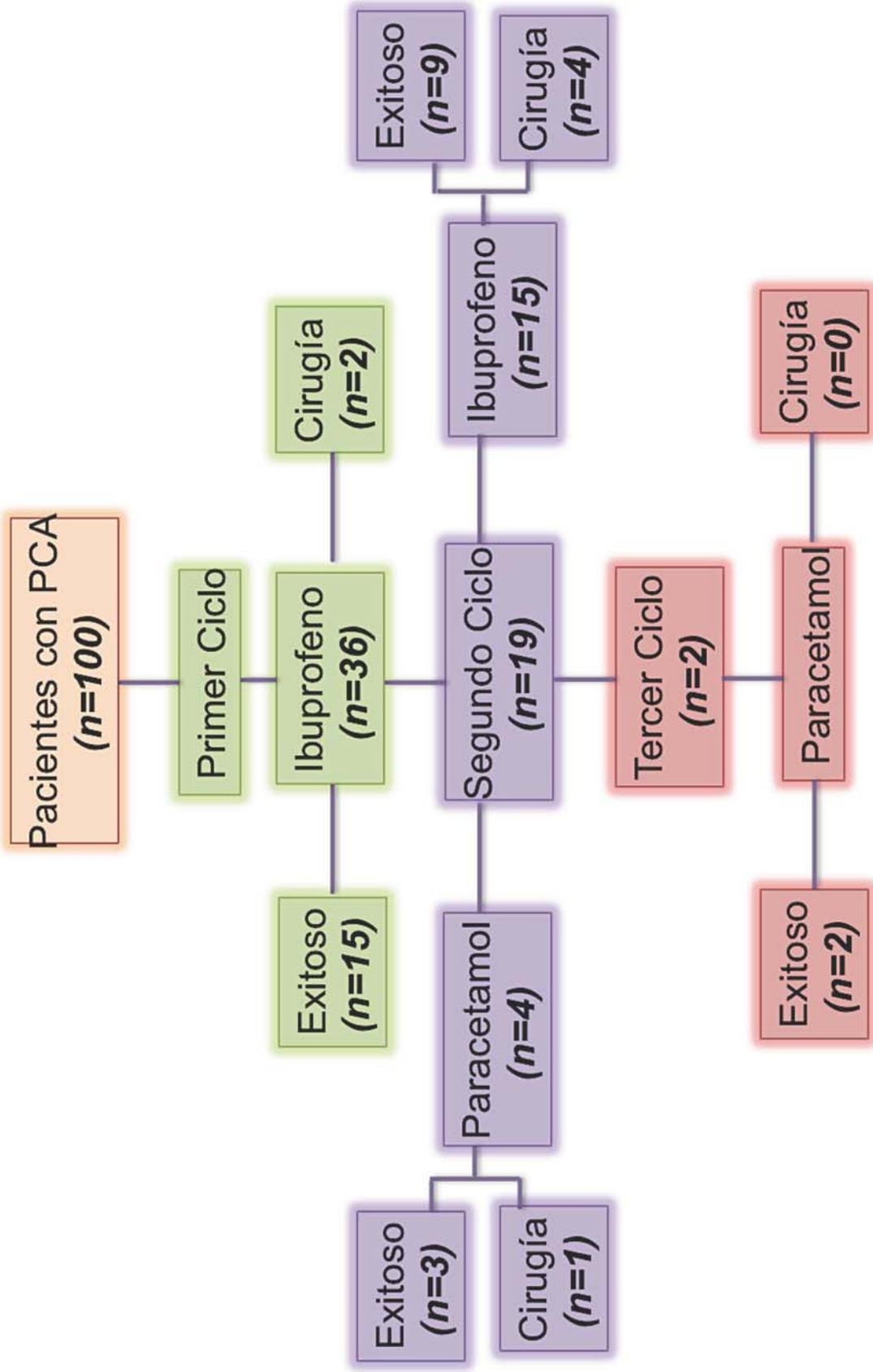


Diagrama 3. Distribución de pacientes según ciclos de tratamiento en grupo de ibuprofeno.

Los pacientes con sospecha clínica de conducto arterioso permeable fueron evaluados por el servicio de cardiología pediátrica. (Figura 21).

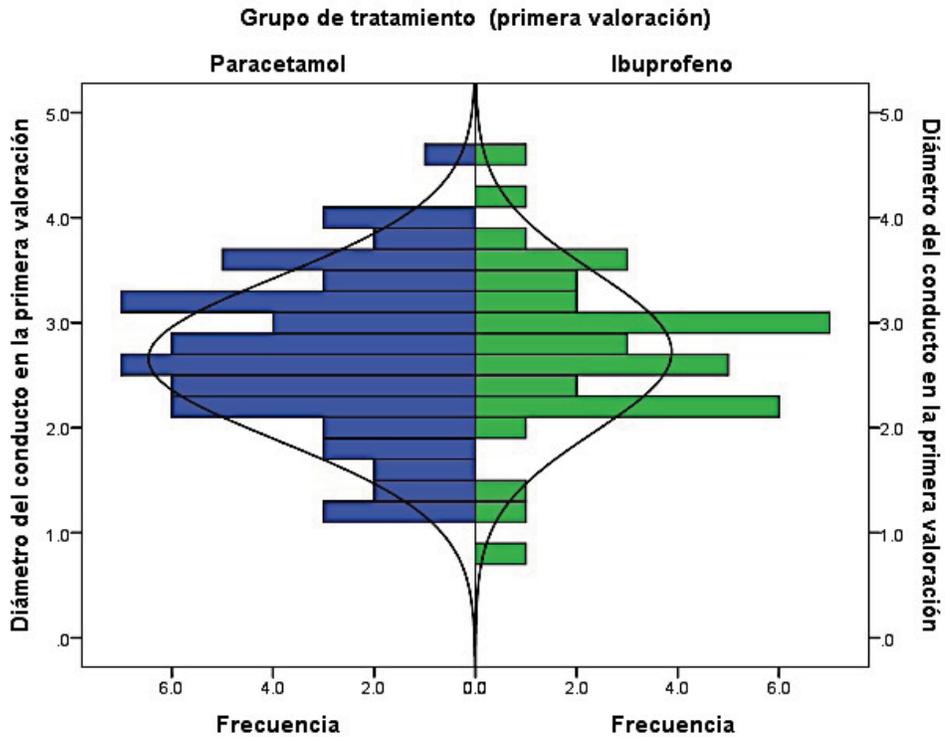


Figura 21. Diámetro de conducto en primer ciclo de tratamiento.

Realizándose una primer evaluación ecocardiográfica donde el grupo de paracetamol tuvo en promedio un diámetro de 2.4 ± 0.8 mm de igual manera el grupo de ibuprofeno tuvo en promedio 2.4 ± 0.8 mm representando un conducto hemodinámicamente significativo para ambos grupos. (Tabla 15 y Figura 22).

Tabla 15. Diámetro de conducto arterioso según resultado de tratamiento.

	Resultado de primer tratamiento		P
	Cierre exitoso	Cierre fallido	
	Media	Media	
Aporte hídrico al diagnóstico (ml)	136 ± 19	135 ± 20	0.970
Diámetro del conducto en la primera valoración (mm)	2.3 ± 0.8	2.9 ± 0.6	0.000

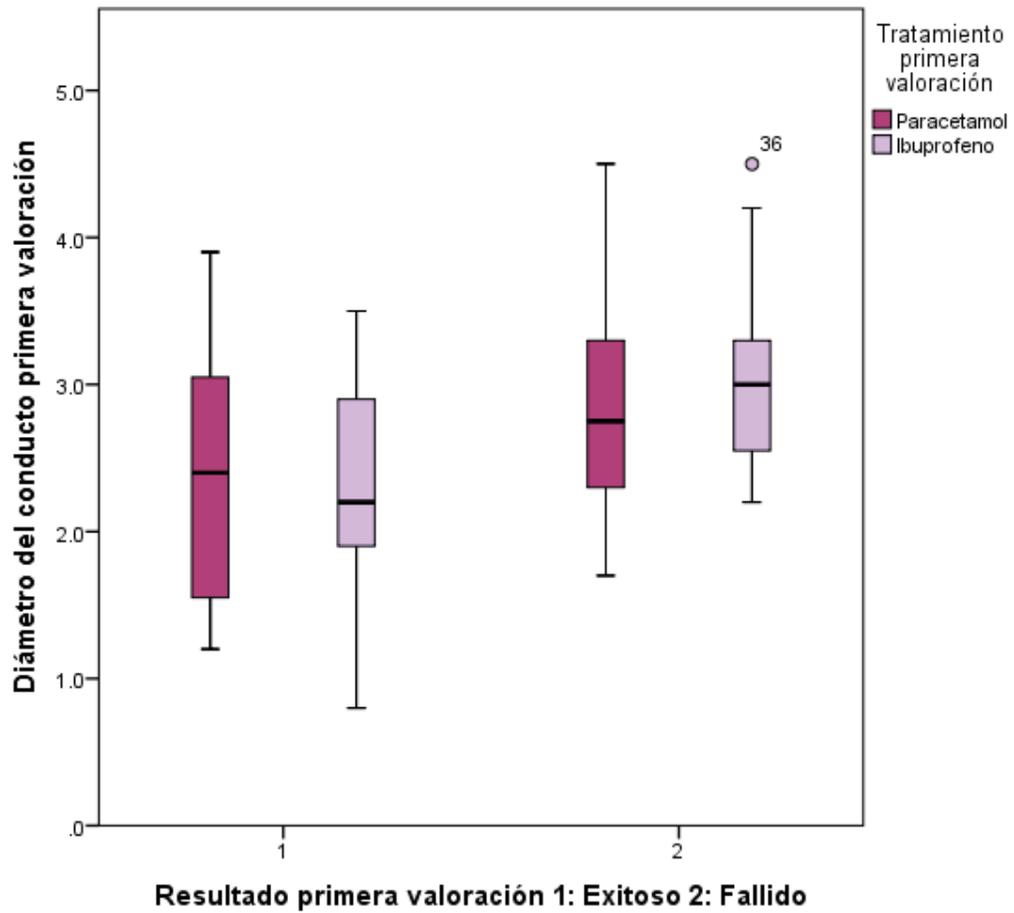


Figura 22. Diferencia de medias del diámetro de conducto según resultado a tratamiento primer ciclo.

Los valores reportados para la relación AI/AO no traducen repercusión hemodinámica, ya que el grupo de paracetamol en promedio tuvo 1.4 ± 0.3 mm y el de ibuprofeno fue de 1.3 ± 0.3 mm. (Figura 23).

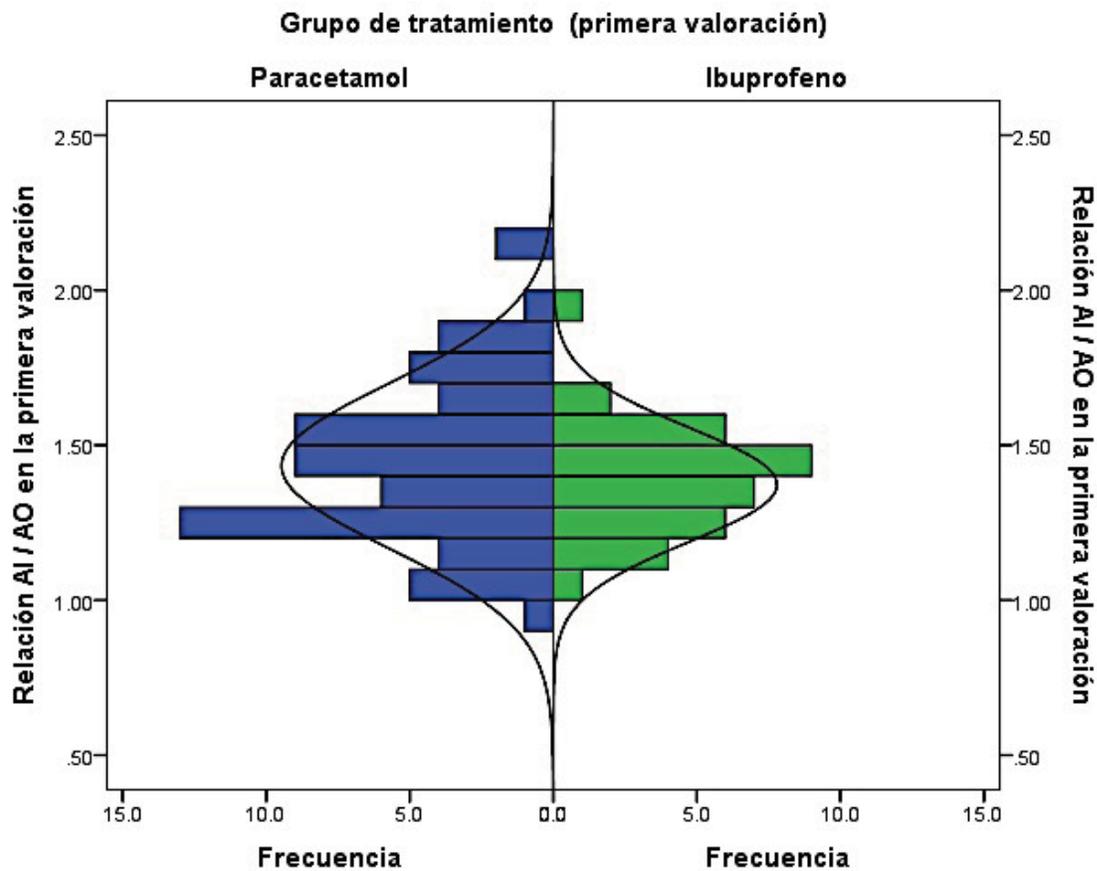


Figura 23. Distribución de la relación AI/AO en la primera valoración según grupo de tratamiento.

De acuerdo a los hallazgos ecocardiográficos durante la primer evaluación y a la evolución clínica el médico tratante decide libremente dar el primer esquema de tratamiento; los pacientes fueron tratados con paracetamol en un 64% o con ibuprofeno en un 36%. (Figura 24).

□

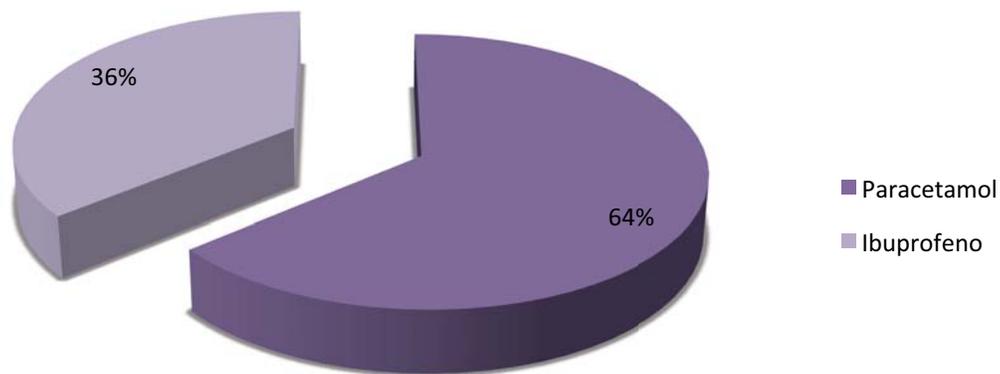


Figura 24. Frecuencia de tratamiento utilizado primera valoración.

Al realizar la primer evaluación ecocardiográfica, se decidió el primer esquema de tratamiento siendo la edad promedio para el grupo de paracetamol de 4.5 ± 4.4 días y para el ibuprofeno de 5.2 ± 4.5 días. (Figuras 25 y 26).

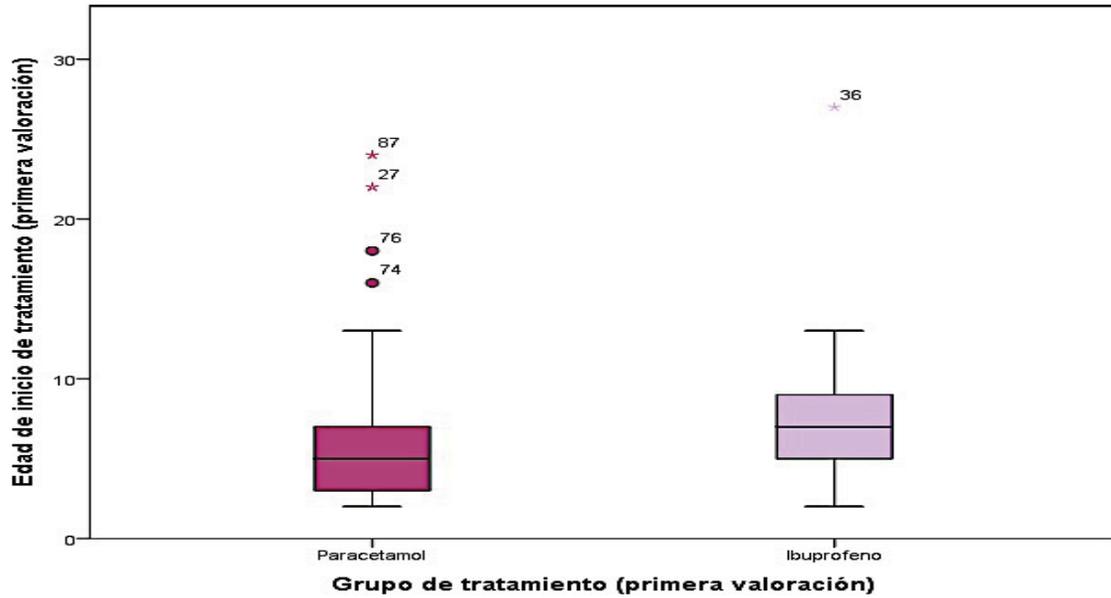


Figura 25. Diferencia de medias de edad de inicio de tratamiento segundo ciclo.

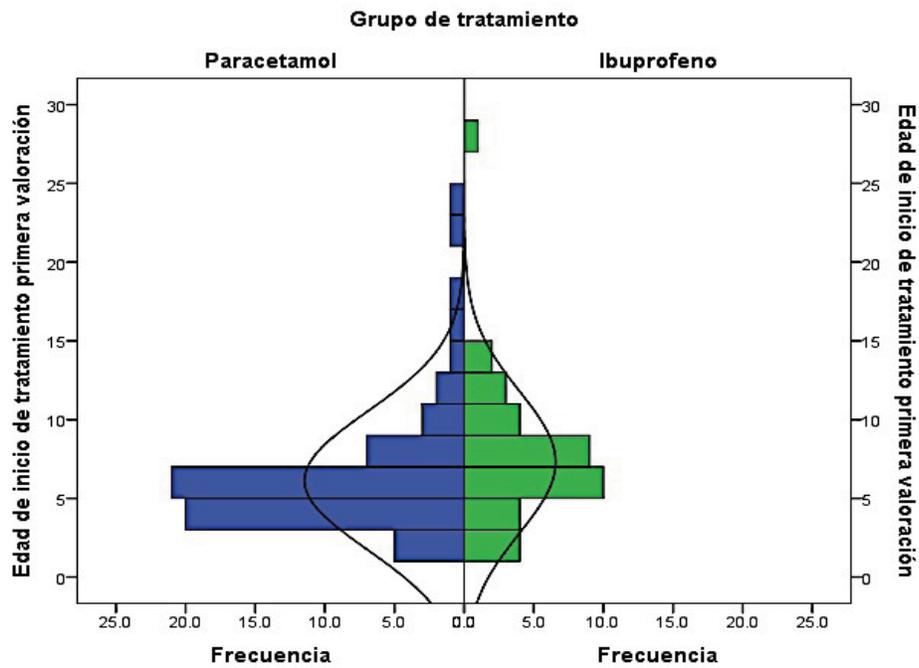


Figura 26. Distribución de la edad de inicio de tratamiento segundo ciclo.

El tratamiento otorgado a los pacientes estudiados en la primer evaluación fue en promedio 4 ± 1.6 días para el grupo paracetamol, así mismo el de ibuprofeno con 3 días.

Gráficamente destaca la variabilidad en el tiempo de tratamiento para los pacientes manejados con paracetamol (2-9 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. (Figura 27).

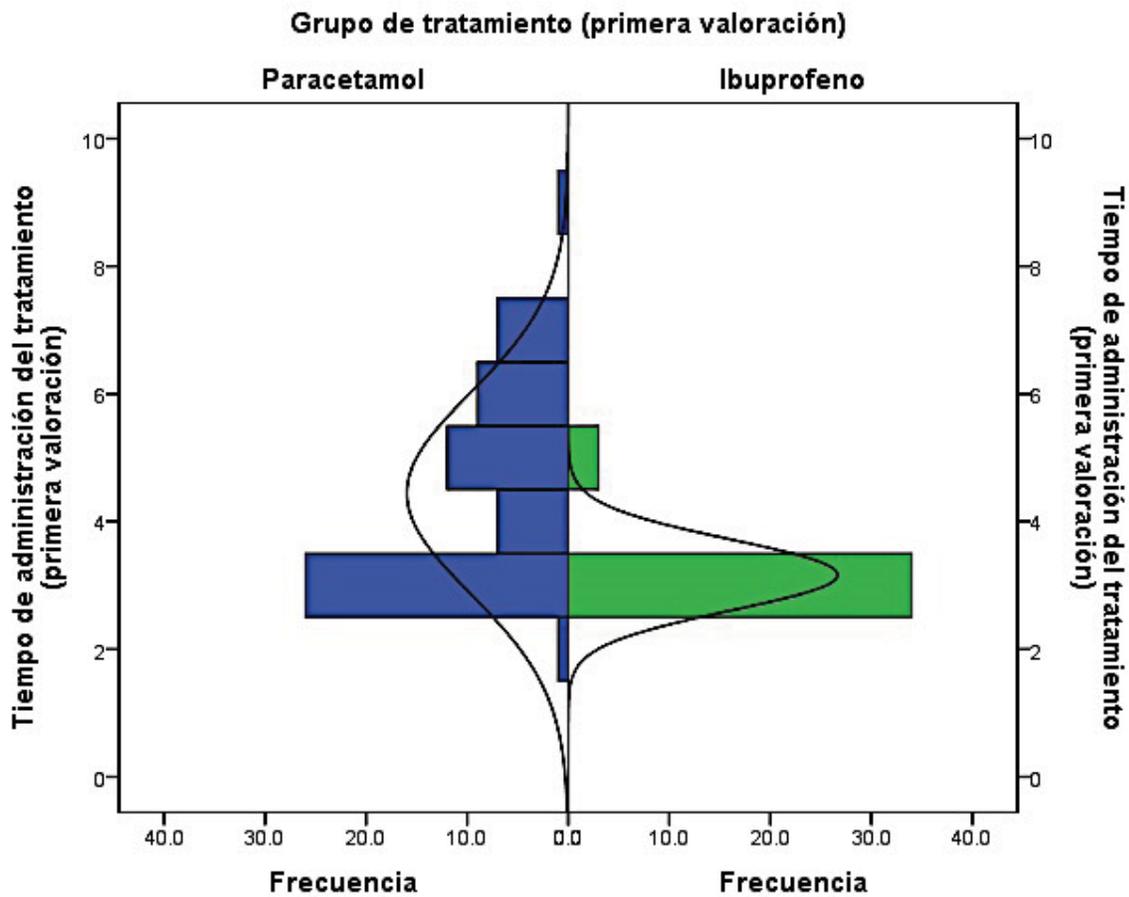


Figura 27. Distribución del tiempo de administración de tratamiento.

Ambos medicamentos utilizados como tratamiento medico para el cierre del conducto arterioso, presentan algún efecto adverso secundario. El 17.2% de los pacientes tratado con paracetamol presentaron algún efecto adverso, de estos seis pacientes con enterocolitis necrosante (9.4%) y cinco con falla renal aguda (7.8%). A diferencia del 22.2% de los efectos adversos presentados en el grupo de ibuprofeno, siendo tres con enterocolitis necrosante (8.3%) y cinco con falla renal aguda(13.9%). (Figura 28).

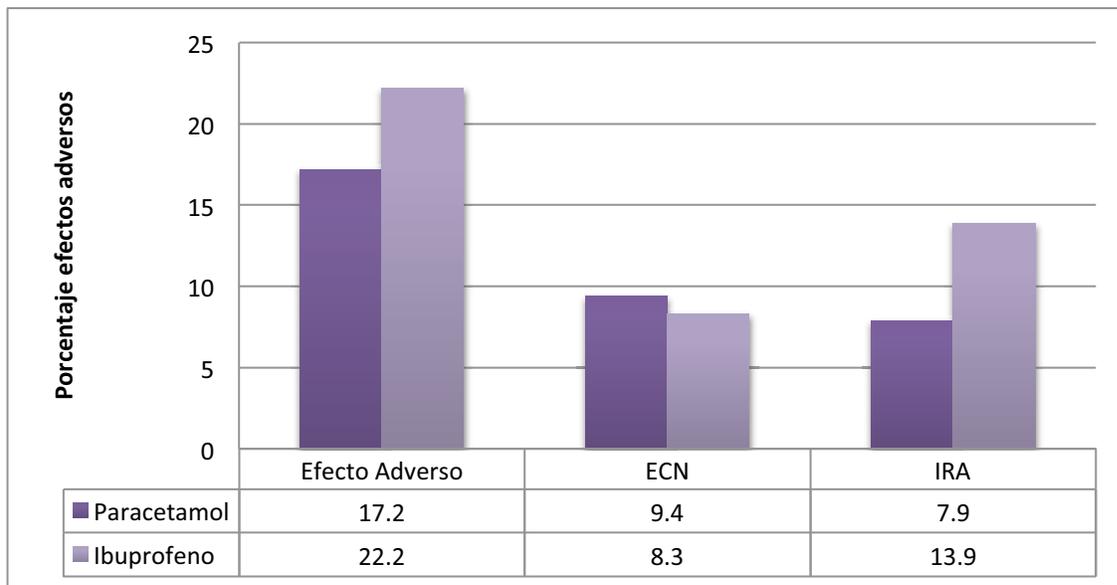


Figura 28. Frecuencia de efectos adversos según grupo de tratamiento.

Al concluir el tratamiento elegido, se evaluó por el servicio de cardiología pediátrica y se concluyó en un resultado con cierre fallido o cierre exitoso.

Del grupo paracetamol cursaron un cierre exitoso en 37.5% semejante al de grupo ibuprofeno con un 41.7%.

Al finalizar el primer ciclo de tratamiento farmacológico, algunos pacientes por datos clínicos y ecocardiográficos se decidió cierre quirúrgico. De estos, 15 pacientes se enviaron a tercer nivel (paracetamol 20.3%, ibuprofeno 5.5%). (Figura 29).

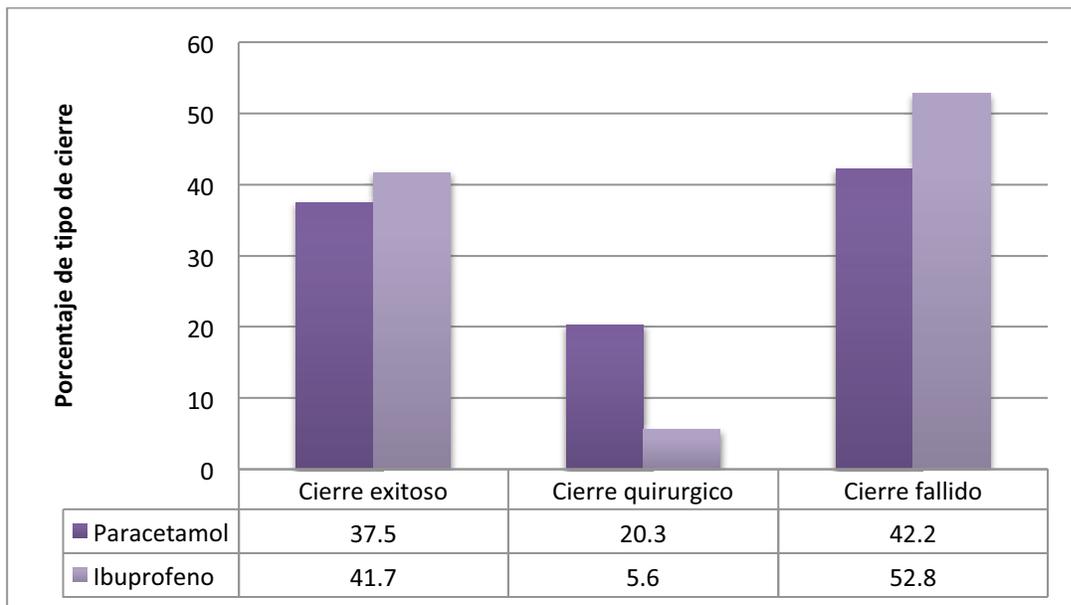


Figura 29. Frecuencia de cierre exitoso según grupo de tratamiento en primer ciclo de tratamiento.

La segunda evaluación ecocardiografica se realiza una vez concluido el tratamiento médico para cierre de conducto arterioso persistente, los pacientes reportados como cierre fallido, es decir, conducto arterioso hemodinámicamente significativo ameritando un segundo curso de tratamiento, pudiendo ser un ciclo de cierre farmacológico o cierre quirúrgico.

La edad promedio en la que se realiza dicha evaluación fue de 9.4 ± 5.6 días en el grupo de paracetamol y de 10.2 ± 7.6 días para el grupo de ibuprofeno. (Figura 30).

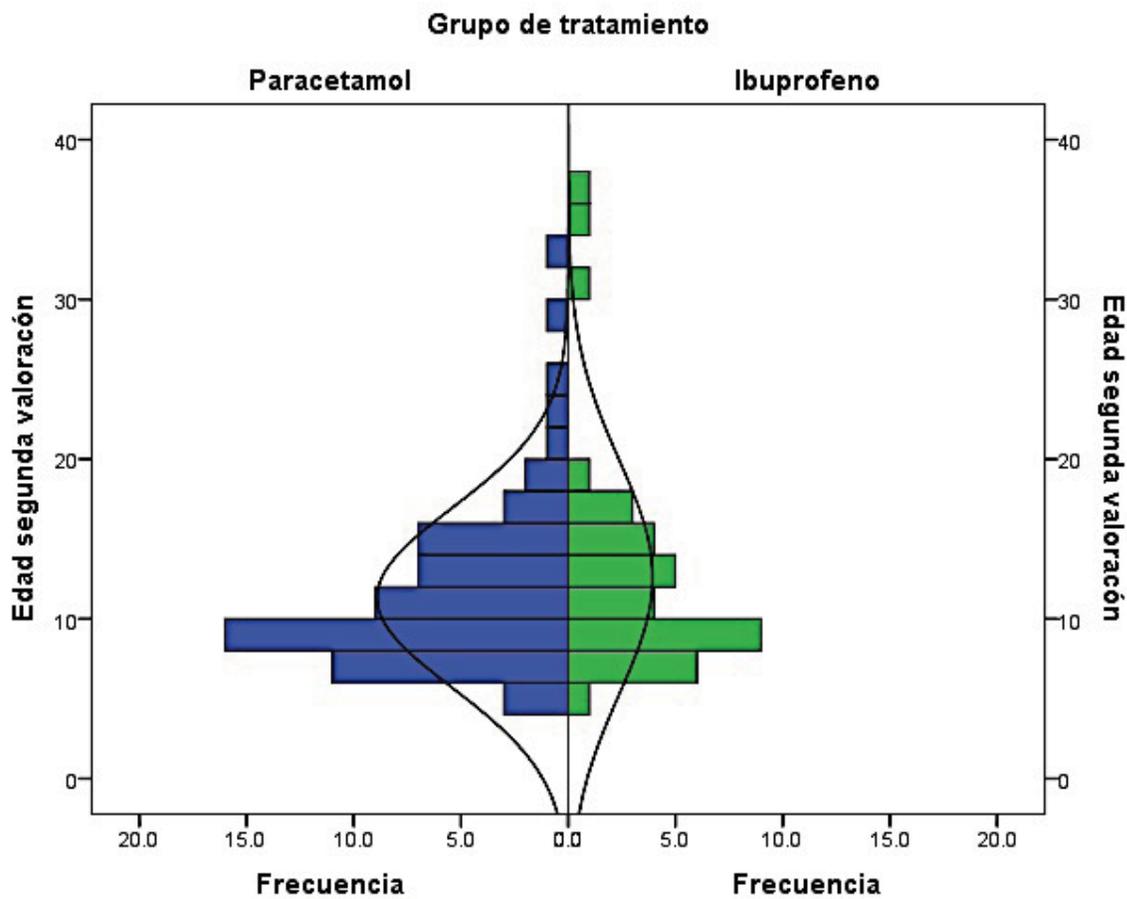


Figura 30. Distribución de la edad de segunda valoración según grupo de tratamiento.

El diámetro del conducto en la segunda evaluación fue en promedio de 2.3 ± 1.2 mm para los tratados con paracetamol y semejante al de grupo ibuprofeno que fue de 2.5 ± 1.3 mm. (Figura 31).

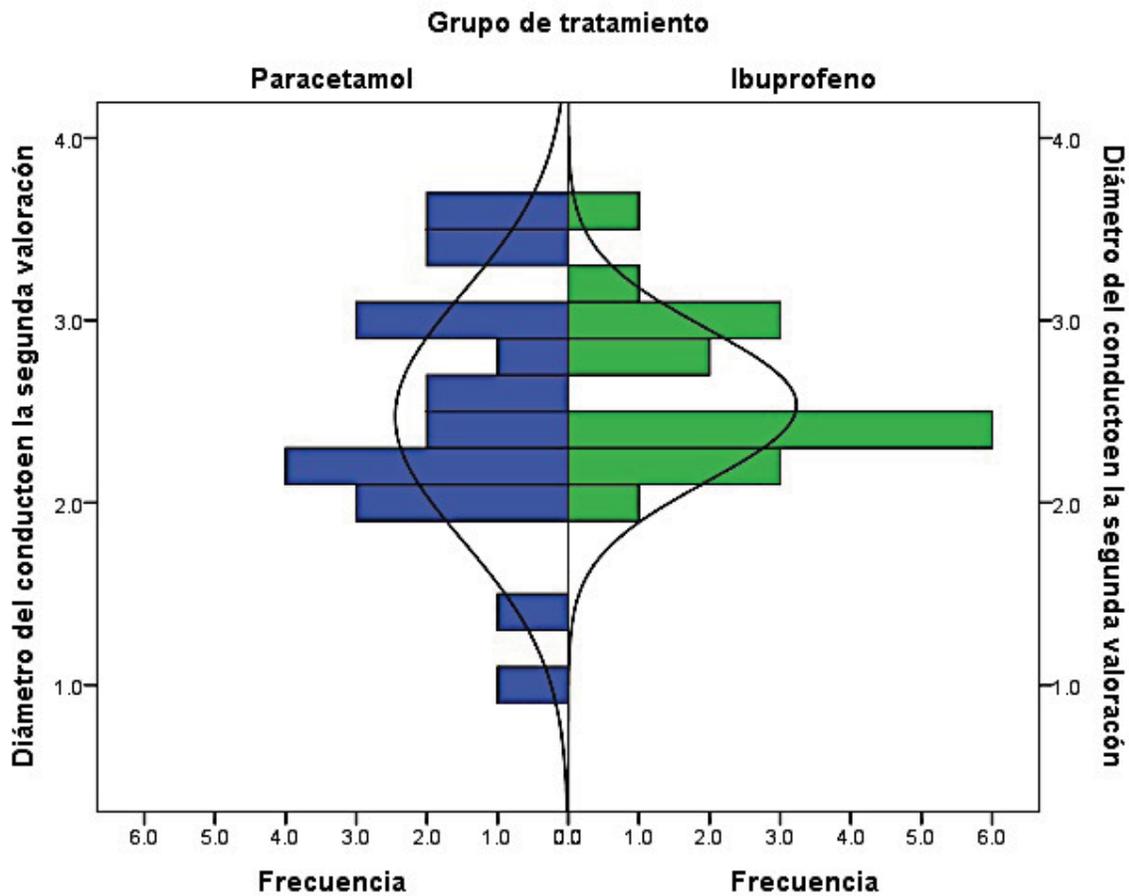


Figura 31. Distribución del diámetro del conducto en la segunda valoración, según grupo de tratamiento.

La relación AI/AO que mostró en conducto arterioso en la segunda valoración fue en promedio de 1.4 ± 0.7 para los pacientes tratados con paracetamol; de la misma forma el grupo tratado con ibuprofeno con promedio de 1.3 ± 0.7 . Destaca que esta medición disminuyó con relación a la reportada en la primer evaluación. (Figura 32).

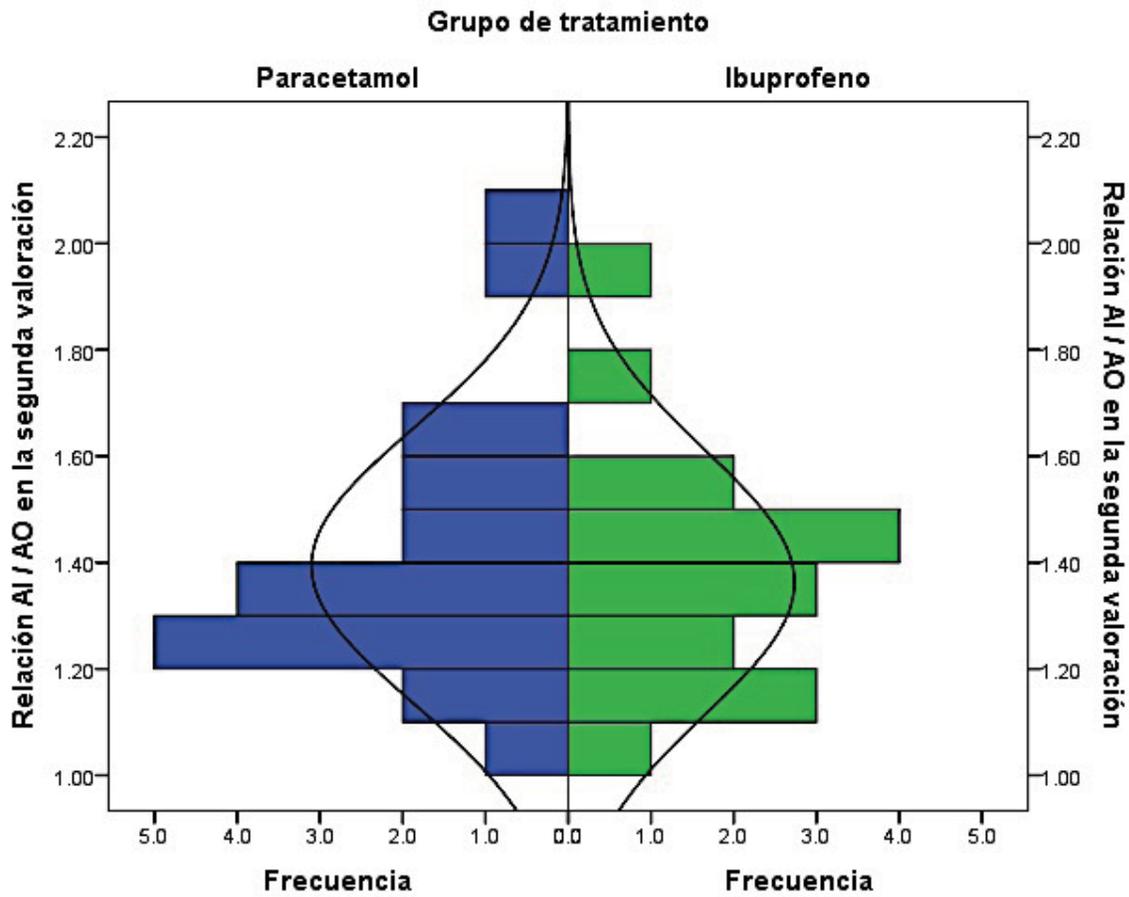


Figura 32. Distribución de la relación AI/AO en la segunda valoración según grupo de tratamiento.

Posterior a la segunda evaluación ecocardiográfica 46 pacientes ameritaron un segundo ciclo de tratamiento farmacológico para el conducto arterioso hemodinámicamente significativo; con paracetamol 47.8% y de Ibuprofeno 52.2%.

Cabe destacar que con el resultado de esta segunda evaluación ecocardiográfica 54 pacientes no ameritaron segundo ciclo de tratamiento, ya que 39 fueron exitosos y 15 requirieron tratamiento quirúrgico. (Figura 33).

□

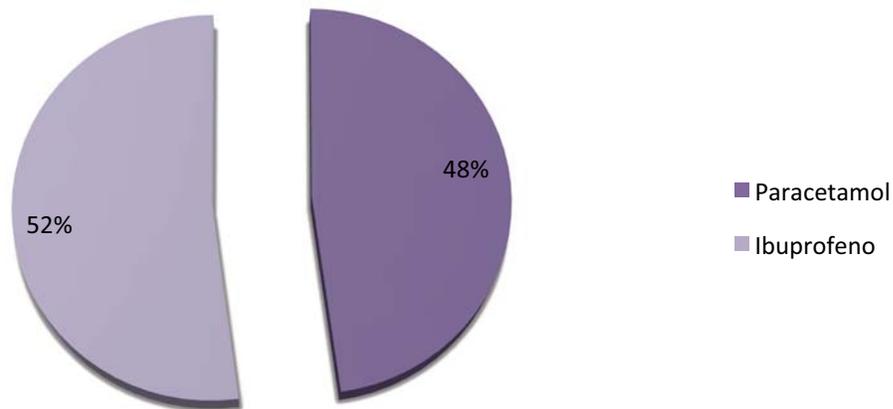


Figura 33. Frecuencia de tratamiento utilizado segunda valoración.

Algunos pacientes ameritaron de un segundo ciclo de tratamiento el cual se inicio a los 8.7 ± 5.2 días en el grupo de paracetamol y a los 9.8 ± 5.9 días en el grupo de ibuprofeno. (Figura 34).

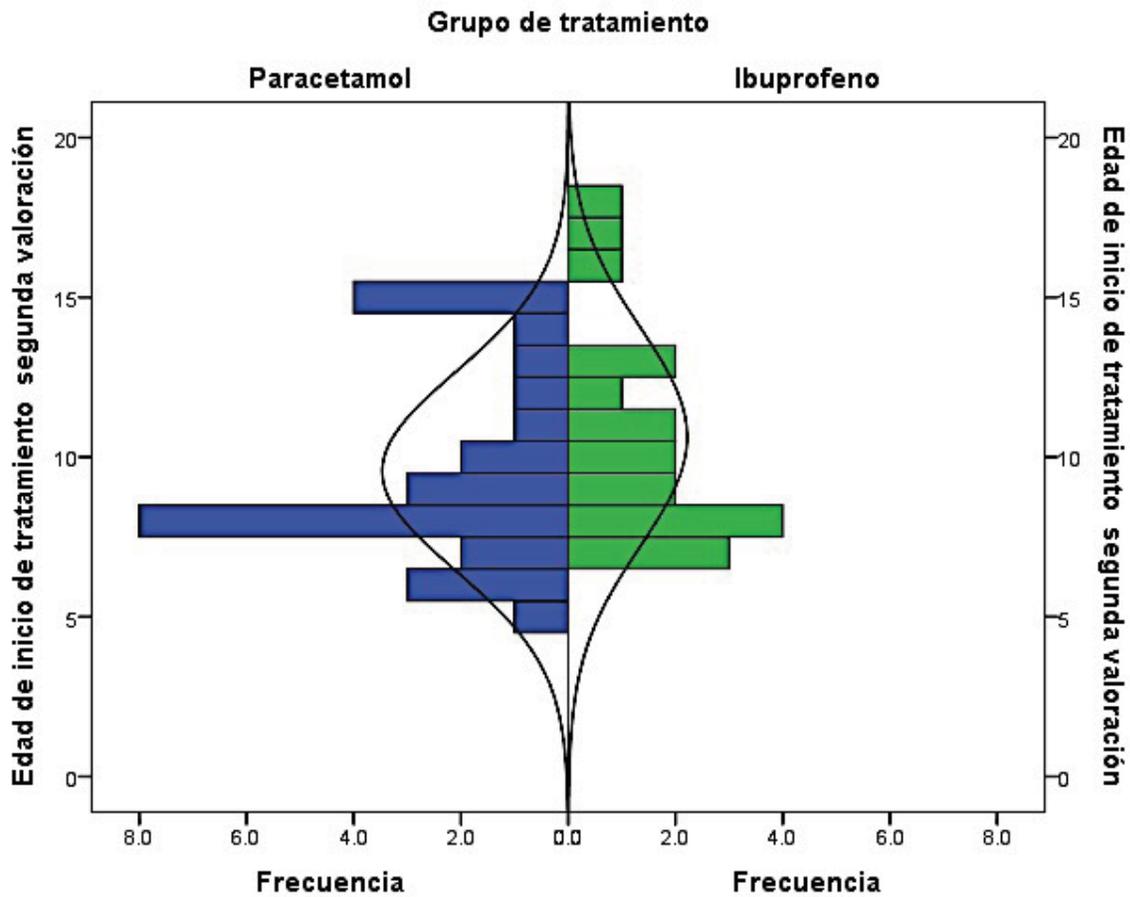


Figura 34. Distribución de la edad de inicio segundo ciclo de tratamiento.

El tiempo de administración del tratamiento farmacológico en el segundo ciclo fue semejante en ambos grupos (paracetamol 2.7 ± 1.8 e ibuprofeno 2.6 ± 1.9). (Figura 35).

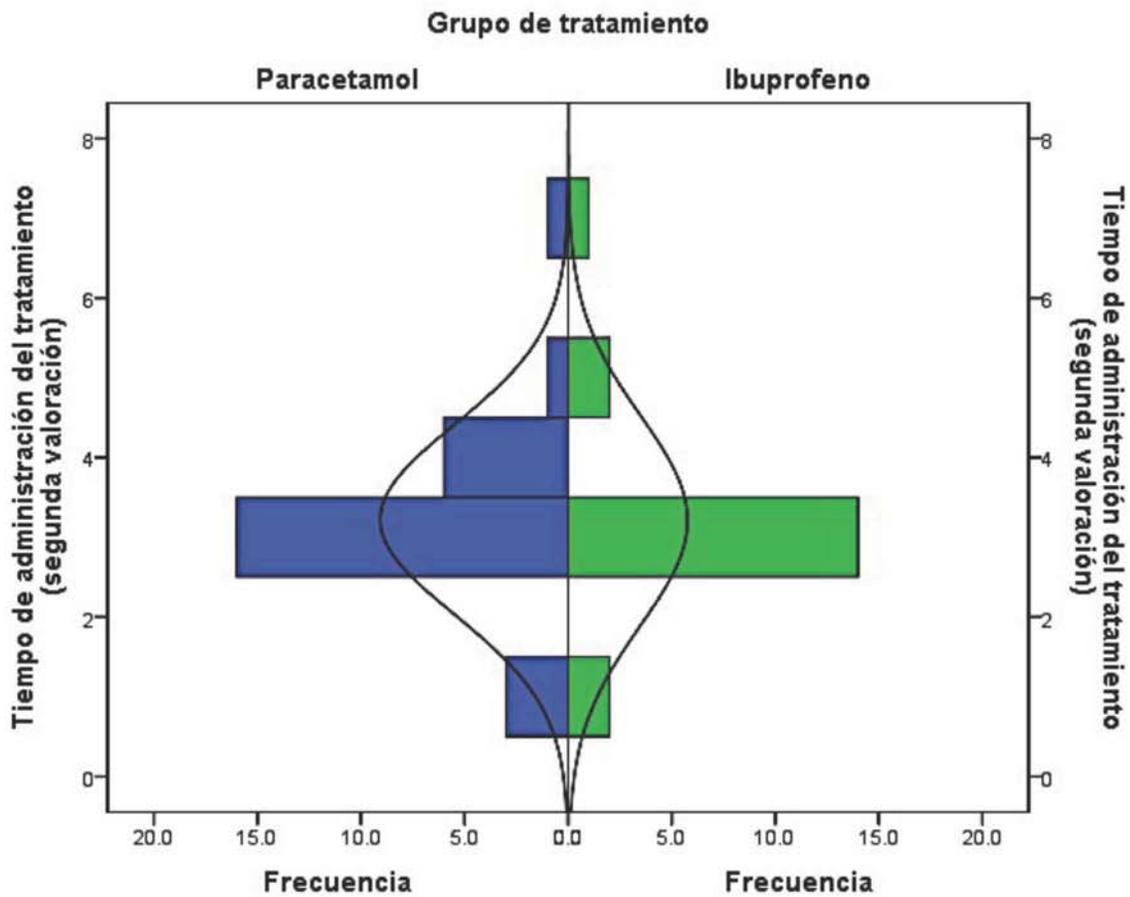


Figura 35. Distribución del tiempo de administración de tratamiento segunda valoración.

Para el segundo ciclo de tratamiento se reportó la presencia de eventos adversos, dos casos de enterocolitis y cuatro de falla renal para ambos grupos. (Figura 36).

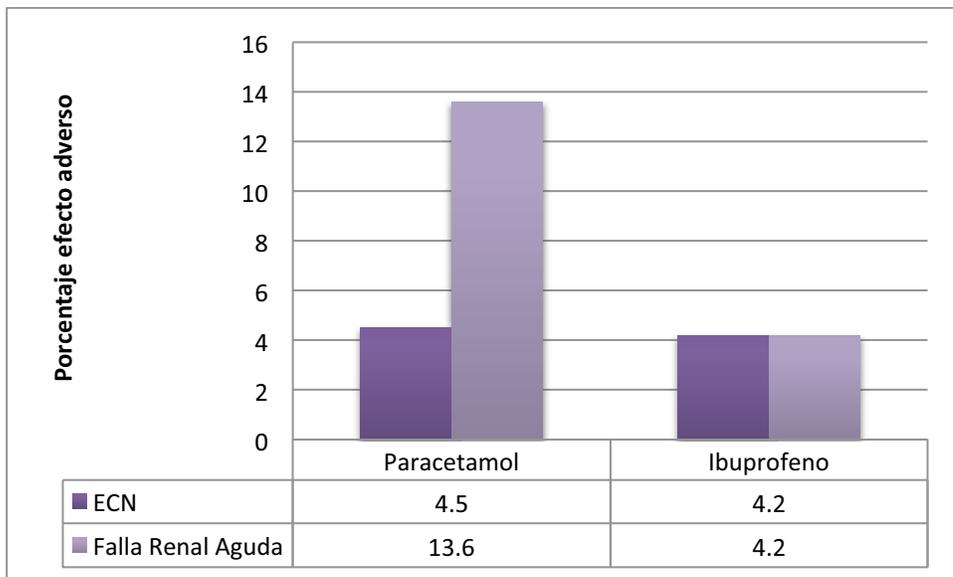


Figura 36. Frecuencia de efectos adversos según grupo de tratamiento segundo ciclo de tratamiento.

Para el segundo ciclo de tratamiento el cierre exitoso ocurrió en el 54.5% del grupo de paracetamol y en el 58.3% del grupo de ibuprofeno. (Ver gráfica 34).

Con el resultado de la tercera evaluación ecocardiografica 41 pacientes no ameritaron nuevo ciclo de tratamiento, ya que 26 fueron exitosos y 15 requirieron tratamiento quirurgico. (Figura 37).

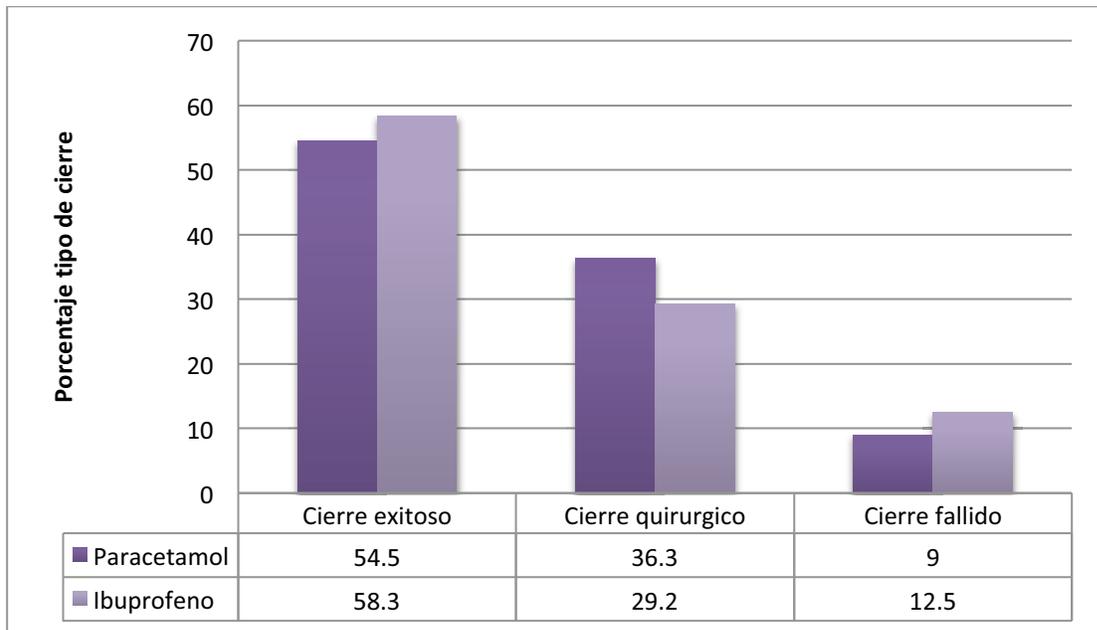


Figura 37. Resultado de cierre según grupo de tratamiento en segundo ciclo de tratamiento.

Sólo 5 pacientes ameritaron un tercer ciclo de tratamiento para cierre farmacológico de conducto arterioso, sugerido por el servicio de cardiología pediátrica. El paracetamol se utilizó en dos pacientes y el ibuprofeno en los 3 restantes.

Al término del tercer ciclo todos los pacientes fueron evaluados ecocardiográficamente, encontrando sólo un paciente del grupo de ibuprofeno que amerito tratamiento quirúrgico. (Figura 38).

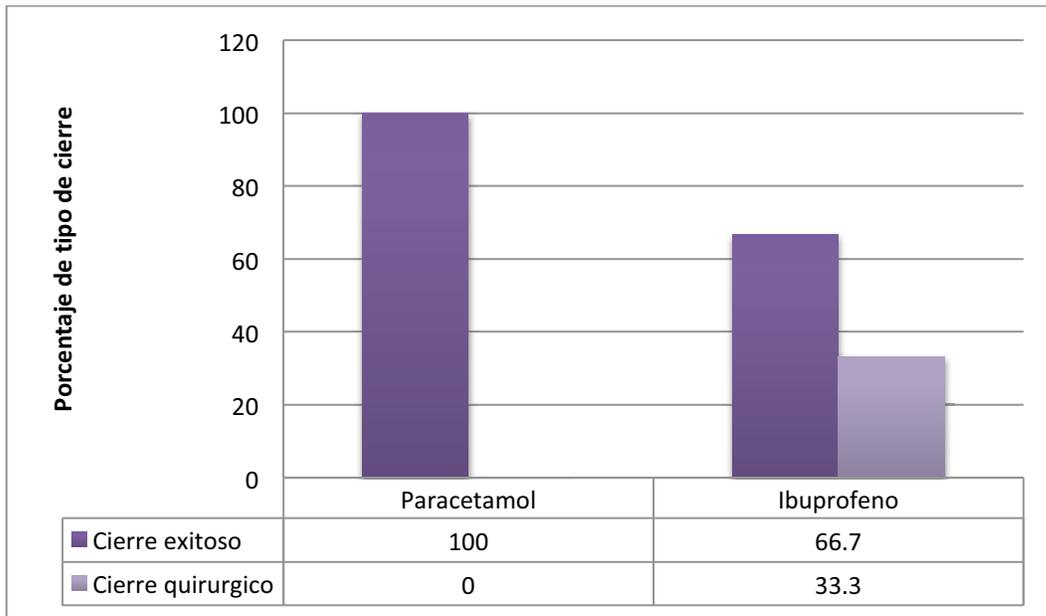


Figura 38. Resultado de cierre según grupo de tratamiento en tercer ciclo de tratamiento.

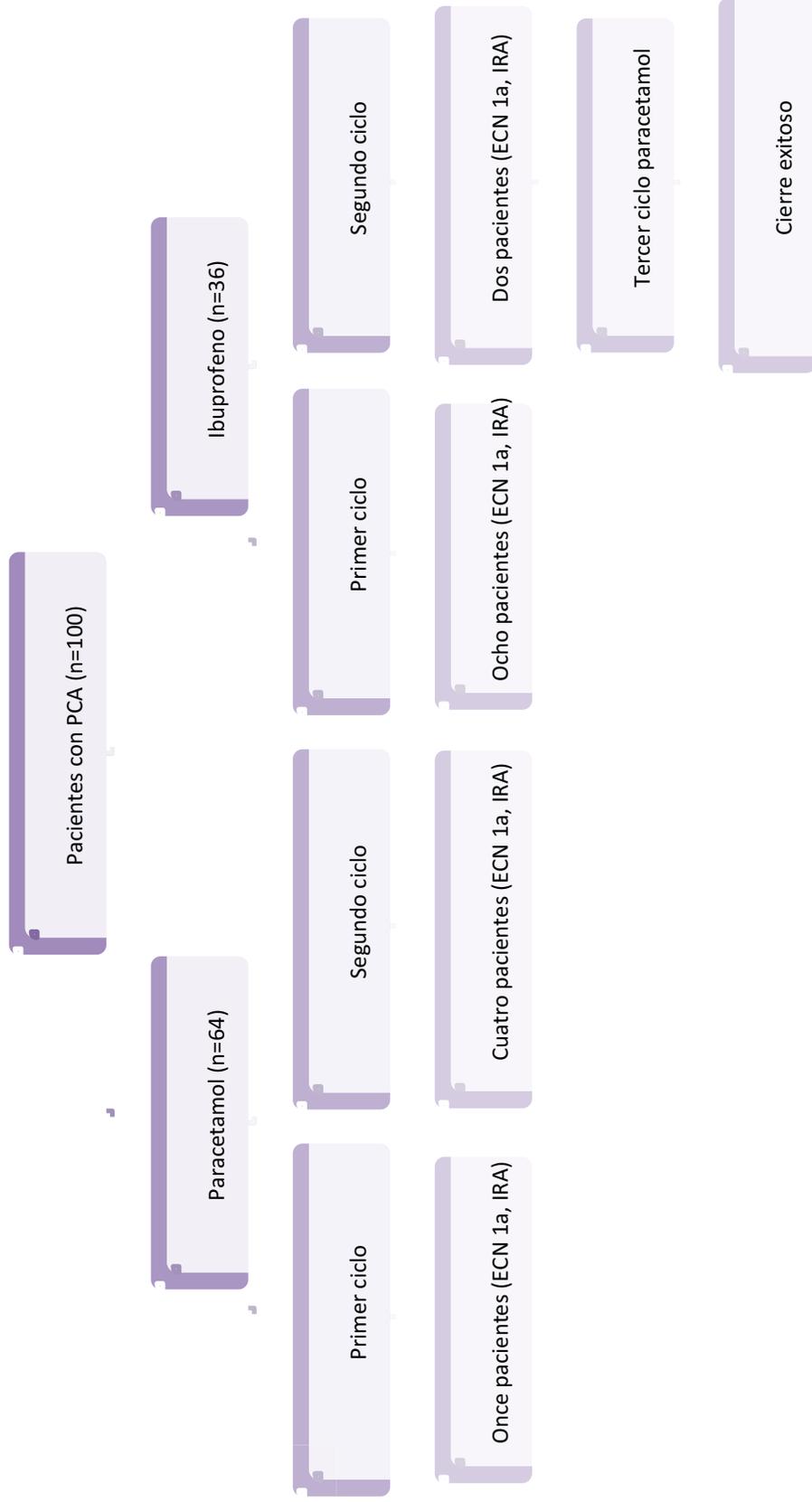


Diagrama 4. Pacientes con tratamiento incompleto por efectos adversos.

ECN 1a: Enterocolitis Necrosante 1a.
IRA: Insuficiencia Renal Aguda

Finalmente los pacientes tuvieron hasta cuatro evaluaciones ecocardiográficas de acuerdo a la respuesta al tratamiento, todos recibieron una basal en donde se realizó diagnóstico de conducto arterioso hemodinámicamente significativo y otra al finalizar el primer ciclo de cierre farmacológico.

Así sucesivamente, se realizó posterior a cada ciclo de cierre farmacológico una evaluación ecocardiográfica. (Figura 39).

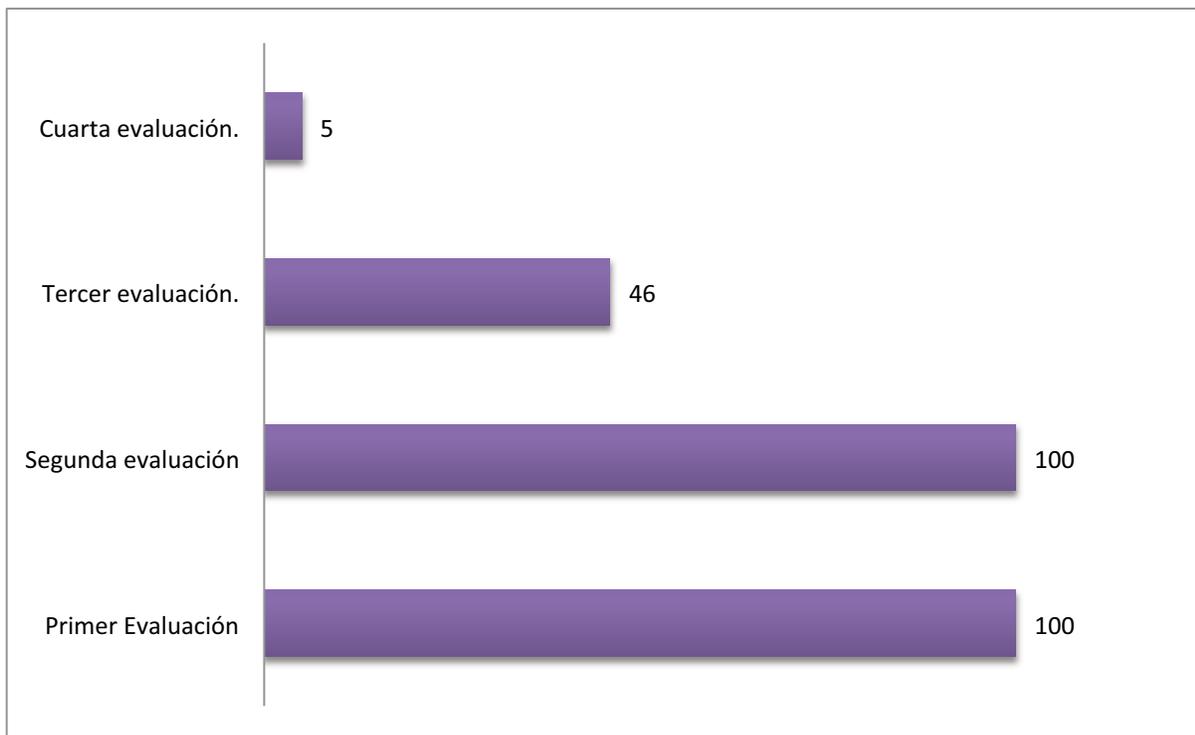


Figura 39. Número de pacientes valorados por segunda, tercera y cuarta ocasión.

En todas las evaluaciones ecocardiográficas se documentó un diámetro de conducto arterioso hemodinámicamente significativo (> 1.5 mm) con disminución progresiva. (Figura 40 y tabla 16).

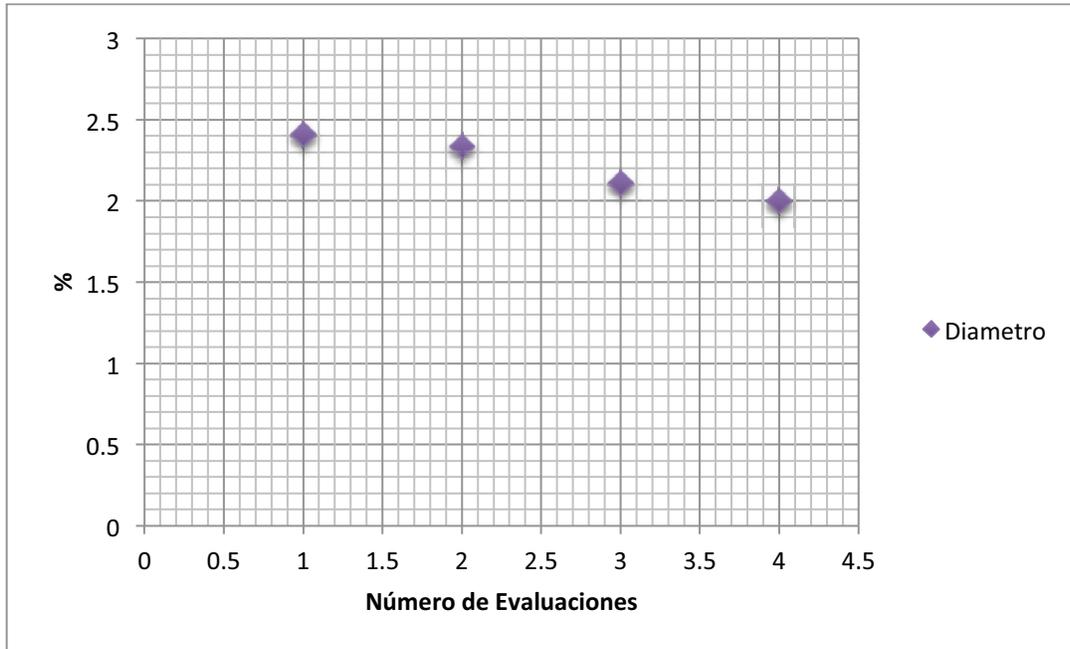


Figura 40. Diámetro del conducto arterioso en cada valoración.

Tabla 16. Diámetro del conducto en cada una de las valoraciones realizadas.

		Media
Diámetro del conducto	Primera valoración	2.4 ± 0.8
	Segunda valoración	2.3 ± 1.3
	Tercera valoración	2.1 ± 0.8
	Cuarta valoración	2 ± 0.2

Los valores de la relación AI/AO en todas las evaluaciones se reportaron por debajo del límite establecido como hemodinámicamente significativo. (Tabla 17).

Tabla 17. Relación AI/AO en cada una de las valoraciones realizadas.

		Mediana
Relación AI/AO	Primera valoración	1.4(1-2.1)
	Segunda valoración	1.3(1-2)
	Tercera valoración	1.4(1.1-1.6)
	Cuarta valoración	1.3(1.3)

En la tabla 18 se muestra como se distribuyeron los pacientes según tratamiento utilizado para cierre farmacológico de conducto arterioso.

Tabla 18. Tratamiento farmacológico recibido después de cada valoración.

	TRATAMIENTO	n	%
Primera valoración	Ibuprofeno	36 (36
	Paracetamol	64(64
Segunda valoración	Ibuprofeno	24(52.2
	Paracetamol	22(47.8
Tercera valoración	Ibuprofeno	3(60
	Paracetamol	2	40

El 38% de total de los pacientes estudiados (38 recién nacidos) fueron prematuros extremos. (Figura 41).

□

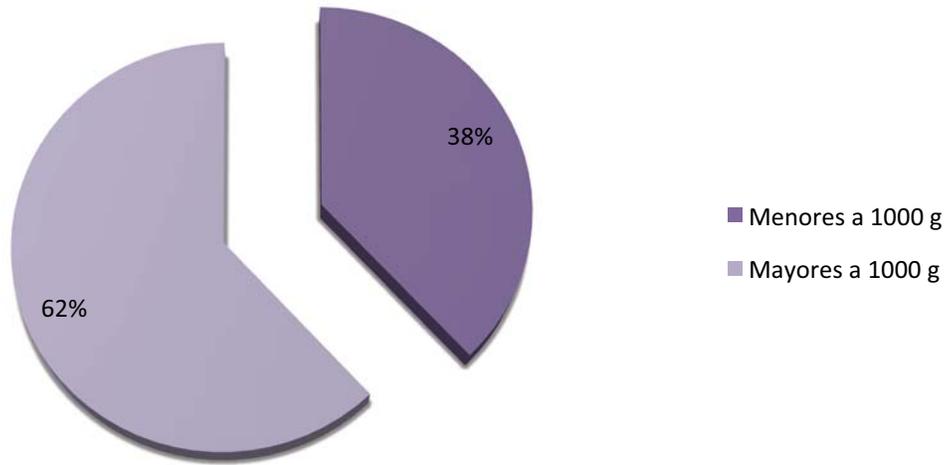


Figura 41. Distribución de peso al nacer menores de 1000 gramos.

El cierre exitoso en este grupo de pacientes ocurrió en 34.2% y requirieron tratamiento quirúrgico el 47.4%. (Tabla 19).

Tabla 19. Características generales en menores de 1000 g.

	Paracetamol (N= 64)
	Media
Peso promedio	838.5 ± 117.1
Edad Gestacional promedio.	27.6 ± 1.80
	Frecuencia
Cierre exitoso	13(34.2%)
Cierre quirúrgico	18(47.4%)

Vía de nacimiento mediante cesárea en un 68.4% (n=26) y vaginal 31.6% (n=12). (Figura 42).

□

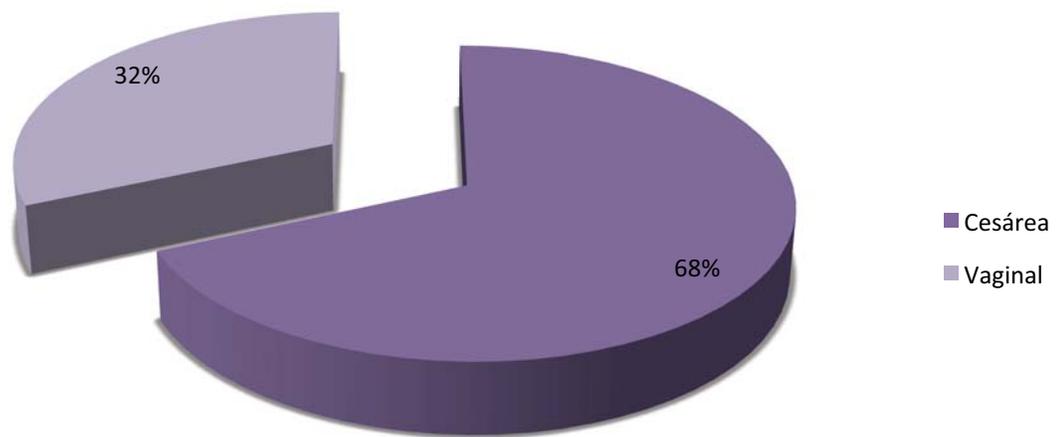


Figura 42. Distribución via de nacimiento menores de 1000 gramos.

Con una edad gestacional promedio de 27.6 ± 1.8 semanas. (Figura 43).

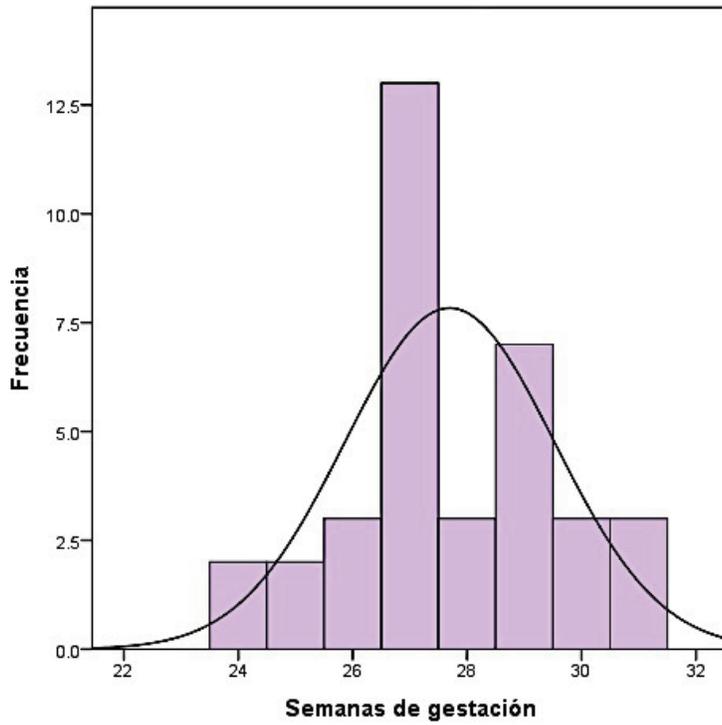


Figura 43. Distribución del promedio de edad gestacional en menores de 1000 gramos.

Y peso al nacer promedio de 838.5 ± 117.1 gramos. (Figura 44).

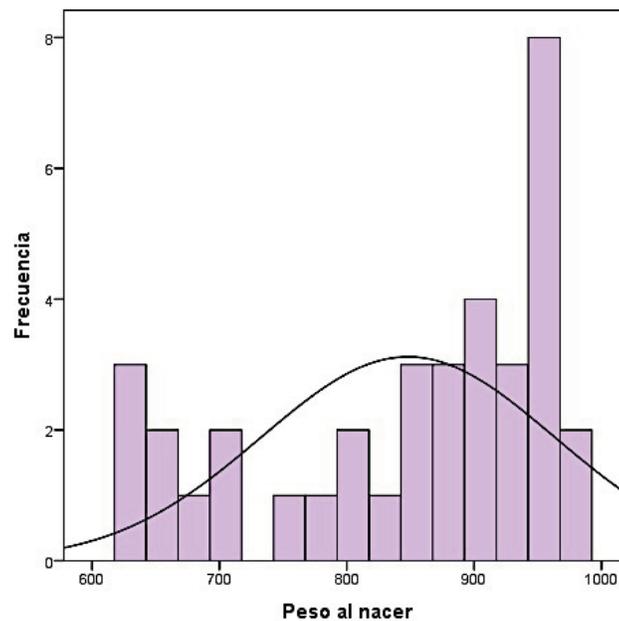


Figura 44. Distribución del promedio de peso al nacer en menores de 1000 gramos.

Con ambas fases se logran incluir 100 pacientes, lo que nos permite realizar conclusiones que responden a la pregunta inicialmente planteada por lo que se da por concluido dicho estudio.

DISCUSIÓN.

Romagnoli y colaboradores²⁵ realizaron un estudio con 283 pacientes sobre persistencia de conducto arterioso a diferencia del nuestro en donde incluimos 100 pacientes. El-Farrash y colaboradores²⁶ y Mehmet y colaboradores²⁷ cada uno reporta un estudio con 60 y 61 pacientes respectivamente.

Los prematuros que estudiaron Salas y colaboradores²⁸ la edad gestacional en promedio que reportan fue de 29 SDG; de la misma forma que nuestros pacientes estudiados en el grupo de paracetamol, no así con los de Ibuprofeno donde su edad gestacional fue mayor. A diferencia de lo publicado por El-Rahman y colaboradores²⁹ con 28 SDG. Mehmet y colaboradores²⁷ publicaron un grupo de pacientes con edad gestacional promedio de 28 SDG para los que recibieron paracetamol y 27 SDG para los de Ibuprofeno. En cambio Katheria y colaboradores³⁰ quienes estudiaron prematuros de menor edad gestacional (26 SDG en promedio).

El peso promedio de los pacientes que reporta El-Rahman y colaboradores²⁹ fue de 1100 g para los tratados con paracetamol y 1000 g para los de Ibuprofeno semejante a nuestros pacientes donde el peso promedio del grupo ibuprofeno es parecido, en cambio Mehmet y colaboradores²⁷ reporta 991 y 982 g para el grupo de paracetamol e ibuprofeno respectivamente. También Ecury-Goossen y colaboradores³¹ quienes describen un peso promedio de 920 gramos.

Los prematuros cursan con diversa morbilidad, una de las principales son problemas respiratorios siendo Síndrome de dificultad respiratoria la primer causa, Salas y colaboradores²⁸ publicaron una frecuencia en sus pacientes del de 87%, de la misma forma al nuestro.

Como consecuencia de estos problemas respiratorios los pacientes requieren de asistencia ventilatoria, El-Rahman y colaboradores²⁹ reportó una duración de ventilación mecánica asistida de 12.7 días en pacientes con falla al cierre farmacológico y de 6.5 días en cierre exitoso semejante a nuestros resultados.

La sepsis es otra patología frecuente en este grupo de recién nacidos; El-Rahman y colaboradores²⁹ reportaron sepsis que fue de 48% a diferencia de nuestros hallazgos; en contraste con la investigación de Mehmet y colaboradores²⁷ se detectó en el grupo de paracetamol 20% e Ibuprofeno en 25.8%.

También durante su estancia en la terapia intensiva neonatal los prematuros cursan con otras patologías, entre ellas la hemorragia intraventricular; Mehmet y colaboradores²⁷, reportaron HIV grado III y IV en el grupo de paracetamol en 6.7% y en Ibuprofeno 3.2%; Dang y colaboradores³² reportan en su estudio 11.3% para el grupo de paracetamol y 13.8% en el grupo de ibuprofeno, difiriendo con nuestros resultados. Aunque nuestros pacientes en ninguno se reportó hemorragia intraventricular grado IV. La leucomalacia se presentó en todos los grados en los pacientes tratados con paracetamol.

Entre los factores de riesgo para conducto arterioso permeable uno de ellos es el uso de líquidos altos; Stephens y colaboradores³³ refieren un manejo con líquidos en promedio de 170ml/kg/día, a diferencia de nuestros pacientes en donde el aporte hídrico fue menor, así como el uso de cargas hídricas elevadas (paracetamol 30.5% e ibuprofeno 37.5%).

Los pacientes cursaron con diversos datos clínicos que fueron evaluados con el índice de Yeh¹⁰ en nuestros pacientes ambos grupos obtuvieron el mismo puntaje.

Debido a los datos clínicos que presentaban nuestros pacientes, se solicitaba una evaluación ecocardiográfica, con lo que se determinó la necesidad de tratamiento por ser portadores de conducto arterioso hemodinámicamente significativo, predominando los pacientes que recibieron paracetamol.

El-Farrash y colaboradores²⁶ reportaron una edad de inicio de tratamiento en promedio de 6 días para el grupo de paracetamol y 7.8 días el de Ibuprofeno, a diferencia de El-Rahman y colaboradores²⁹ la reportan de 3 días en todos sus pacientes, de acuerdo a nuestros resultados donde la edad de inicio de tratamiento fue parecida a este último autor.

Con la evaluación Ecocardiográfica se midió el diámetro del conducto arterioso; El-Rahman y colaboradores²⁹ reportaron diámetro de 2.7 mm a diferencia de El-Farrash y colaboradores²⁶ que lo reportaron de 2.2 en paracetamol y 2.4 en ibuprofeno, semejante al diámetro reportado en nuestros pacientes.

Así mismo en dicha evaluación se reportó en nuestros pacientes, la Relación AI/AO ligeramente por debajo del punto de corte para significancia para ambos grupos.

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 9.4 días en el grupo de paracetamol y de 10.1 días en el grupo de ibuprofeno.

Al finalizar el primer ciclo de tratamiento farmacológico se pudieron documentar dos tipos de cierre, siendo exitosos o fallidos; nuestros pacientes reportaron un bajo porcentaje de cierre exitoso en ambos grupos a diferencia de El-Farrash y colaboradores²⁶ que reportó cierre exitoso en 93.3% en grupo Paracetamol y 80% para el grupo Ibuprofeno.

Así mismo al ser fallido el cierre farmacológico se consideró cierre quirúrgico, Mehmet y colaboradores²⁷ reportan que ningún paciente recibió tratamiento quirúrgico en el grupo paracetamol y 6.5% para los tratados con Ibuprofeno, en cambio El Farrash y colaboradores²⁶ en el que el 7.1% en el paracetamol y 6.7% en el de ibuprofeno se operaron. A diferencia de nuestros pacientes sobre todo los del grupo de paracetamol que ameritaron mayor intervención quirúrgica.

Posterior a la segunda evaluación ecocardiográfica se determina que 46 pacientes ameritan un segundo ciclo de tratamiento, el cual inicia en promedio a la edad de 9.4 días en el grupo de paracetamol y 10.1 días en el Ibuprofeno.

El-Farrash y colaboradores²⁶ reportan en la segunda evaluación un diámetro de conducto para el grupo paracetamol de 1.4 y los de ibuprofeno 1.9 a diferencia de nuestros pacientes en quienes el diámetro fue mayor para ambos grupos.

La relación AI/AO de la segunda evaluación en comparación a la previa es semejante.

El-Farrash y colaboradores²⁶ en el segundo ciclo de tratamiento administraron en 13.3% de Paracetamol y 26.7% de ibuprofeno a diferencia de nuestros pacientes donde fue mayor la necesidad de un segundo ciclo para el cierre farmacológico.

Posterior al segundo ciclo de tratamiento todos los pacientes ameritaron una evaluación ecocardiográfica que determinaba las condiciones del conducto arterioso, a la edad de 13.1 días en el grupo de paracetamol y de 14.5 días en el grupo de ibuprofeno.

El-Rahman y colaboradores²⁹ reportaron 88% de éxito en el cierre farmacológico con paracetamol y de 83% en el ibuprofeno; Dang y colaboradores³² publicaron un éxito

de 81.2% en paracetamol y de 78.8% en el ibuprofeno para el segundo ciclo de tratamiento. En contraste con nuestros pacientes en quienes el porcentaje de éxito fue menor para el segundo ciclo.

El cierre quirúrgico se requirió en una tercera parte de nuestros pacientes.

Muy pocos prematuros requirieron un tercer ciclo de tratamiento para cierre farmacológico del conducto arterioso El Farrash y colaboradores²⁶ para el tercer ciclo de tratamiento reportan el diámetros de conducto de 1.1 de grupo paracetamol y 1.7 para el grupo ibuprofeno al contrario de nuestros pacientes en donde el diámetro del conducto fue mayor, incluso lo reportado en la tercera evaluación ecocardiográfica.

Posteriormente al tercer ciclo los pacientes tratados por paracetamol tuvieron cierre exitoso.

Un paciente del grupo de Ibuprofeno amerito cierre quirúrgico posterior al tercer ciclo de cierre farmacológico.

Al igual que en nuestro estudio, Valerio y colaboradores³⁴ 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.

El uso de Paracetamol o Ibuprofeno como cierre farmacológico del conducto hemodinámicamente significativo condicionó la presencia de eventos adversos tales como falla renal o enterocolitis necrosante. Presentándose en el 25% del total de los pacientes.

En el grupo de paracetamol se presentaban 15 eventos adversos lo que representa el 23.4% de los pacientes; Para el grupo de Ibuprofeno se presentaron 10 de estos eventos lo cual representa el 27.7% de los pacientes tratados con este medicamento. Salas y colaboradores²⁸ reportaron IRA en 1% en los tratados con ibuprofeno y Enterocolitis necrosante en 4.2% la mitad que en el nuestro.

Con los resultados finales se puede observar que el uso de paracetamol o ibuprofeno como cierre farmacológico del conducto arterioso hemodinámicamente significativo no muestra diferencia de proporciones en el éxito.

En cambio el cierre quirúrgico se requirió en el doble de los pacientes tratados con paracetamol en comparación con los de ibuprofeno.

La falla al tratamiento farmacológico posterior al primer ciclo en el grupo de

paracetamol ocurrió en 42.1% a diferencia del grupo de ibuprofeno en donde esta fue de 52.7%; Para el segundo ciclo ambos grupos muestran una falla semejante (11.1% y 10.5% respectivamente).

Al parecer la efectividad del paracetamol como tratamiento farmacológico en el cierre del conducto arterioso es semejante a la que muestra el ibuprofeno.

El cierre quirúrgico fue más frecuente en el grupo de paracetamol en comparación con los que ameritaron cirugía del grupo de ibuprofeno.

Sin embargo los efectos adversos aunque no son frecuente, se presentaron en menor proporción en el grupo de paracetamol, aunque no se encontró significancia estadística.

La mayor ventaja que podría tener el paracetamol es la disponibilidad que tenemos y la vía de administración, ya que al ser intravenoso se puede usar en los prematuros extremos a diferencia del ibuprofeno que es vía oral y se contraindica en pacientes con ayuno.

Es de resaltar que el diámetro del conducto arterioso para los pacientes con cierre exitoso fue significativamente menor en comparación con el que mostraron los pacientes en que el tratamiento farmacológico falló.

Esto nos sugiere la posibilidad de buscar un punto de corte en dicho diámetro que nos pueda predecir el posible éxito en el cierre y así evitar un tratamiento medico innecesario que postergaría la inminente cirugía.

Por lo anterior se requiere realizar diversos estudios, para predecir la falla al tratamiento farmacológico de acuerdo al diámetro del conducto arterioso.

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 menos frecuentes en el grupo de paracetamol.
- 4) El cierre quirúrgico se requirió en una tercera parte de los prematuros de muy bajo peso al nacer con diagnóstico de conducto arterioso hemodinámicamente significativo.
- 5) El diametro del conducto arterioso fue significativamente menor en los pacientes con cierre exitoso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006;89:330-335.
2. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol* 1995;22:457-459.
3. San LR, Arias L, Peralta ML, Lázaro JL, León JL. Guía de práctica clínica Persistencia del conducto arterioso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012;50:453-463.
4. Larissa G, Claudia R, Ramón M. Ductus arterioso persistente y morbilidades intrahospitalarias en Recién Nacidos de muy bajo peso al nacer. *Pediatr (Asunción)* 2016;43:199-206.
5. Juárez G, Iglesias LJ, Rendón ME. Pesquisa o diagnóstico sintomático por ecocardiografía en la persistencia del conducto arterioso en prematuros. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015;53:136-1341.
6. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C et al. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)* 2008;69:454-4581.
7. Prescott S. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant; *Advances in Neonatal Care* 2017;17:10-18.
8. Mezu OJ, Ghanshyam A, Raghavan A, Pham JT, Ohler KH, Maheshwari A. Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates. *Drugs*. 2012;72:907-916.
9. Stephens BE, Gargus RA, Walden RV, Mance M, Nye J. 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. Hermes SE, Clyman R. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol*. 2006;26:14-18.
11. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2009;94:48-50.
12. Araújo JJ. Acetaminofén intravenoso en el cierre del conducto arterioso permeable en prematuros. *Rev Colomb Cardiol* 2016;23:340.e1-340.e5.
13. E. Bancalari. Ductus arterioso permeable. *An Pediatr (Barc)* 2008;69:397-399.
14. Kaempf J, Kaempf A, Mischel R. Permissive tolerance of the patent ductus arteriosus may increase the risk of chronic lung disease. *Res Rep Neonatol* 2013;3:5-10.
15. Weber SC, Weiss K, Bühner C. Natural History of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants after Discharge. *The Journal of Pediatrics* 2015;167:1149-1151.
16. Johnston PG, Gillam KM, Fuller MP, Reese J. Evidence based use of indomethacin and ibuprofen in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2012;39:111-136.

-
17. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer J.M, Langhendries J.P, Marguglio A. 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.
 18. 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* 2011;7:1-59.
 19. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;2:1-105.
 20. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006;89:330-335.
 21. Olgun H, Ceviz N, Kartal I, Caner I, Karacan M, Tastekin A et al. Repeated Courses of Oral Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: Efficacy and Safety, *Pediatrics and Neonatology* 2016;58:29-35.
 22. Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkestian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2011;96:45-52.
 23. 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.
 24. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Seminars in Neonatology* 2003;8:425-432.
 25. Romagnoli V, Pedini A, Santoni M, Scutti G, Colaneri M, Pozzi M et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants born before 30 weeks' gestation: high rate of spontaneous closure after hospital discharge. *Cardiology in the Young* 2018;28:995-1000.
 26. El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, Ahmed MG, Abdel-Moez DG. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* 2018;9:1-8.
 27. Mehmet YO, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: A randomized controlled trial. *World J Clin Pediatr* 2016;5:75-81.
 28. Salas R, Lavín P, Rincón Y, Miranda J, López M. Complicaciones digestivas y renales por indometacina e ibuprofeno en prematuros extremos con ductus arterioso permeable. *Rev Chil Pediatr* 2017;88:243-251.
 29. El-Rahman A, 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; 176:233-240.
 30. Katheria V, Poeltler DM, Brown M, Hassen KO, Patel D, Rich W et al. Early prediction of a significant patent ductus arteriosus in infants < 32 weeks gestational age. *J Neonatal Perinatal Med* 2018;20:1-7.

-
31. Ecury-Goossen GM, Marlou MA, Fleur AC, Risk HJ, Rosmalen JV, Irwin KM et al. Resistive indices of cerebral arteries in very preterm infants: values throughout stay in the neonatal intensive care unit and impact of patent ductus arteriosus. *Pediatr Radiol* 2016;46:1291-1300.
 32. 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;8:1-5.
 33. Stephens BE, Gargus RA, Walden RV, Mance M, Nye J, McKinley L et al. 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.
 34. Valerio E, Valente MR, Salvadori S, Frigo AC, Baraldi E, Lago P. Intravenous paracetamol for PDA closure in the preterm: a single-center experience. *Eur J Pediatr* 2016;175:953-966.

Anexo 1. Hoja de recolección de datos

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

Folio: _____

Datos personales

Nombre: _____ Afiliación: _____
 Edad: _____ días

Antecedentes maternos

Edad: _____ años Enfermedades previas: _____
 Patología del embarazo: _____
 AGO: G ___ P ___ C ___ A ___ FUM: _____ FPP _____ Esquema de esteroide completo: si () no ()

Antecedentes del RN

Fecha de nacimiento: _____ Vía de nacimiento: Vaginal _____ Cesárea _____
 Sexo: Femenino () Masculino ()
 Semanas de gestación por FUR/USG: _____ Peso al nacer: _____ gramos
 Diagnósticos de ingreso: _____
 SDR: Si () No () Dosis de surfactante: _____
 Días de Ventilación _____ Días de CPAP Nasal _____ 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 Ia/Ao _____

Manejo

Aporte hídrico _____ ml.kg.día Cargas sí _____ no _____ Número _____ Volumen _____
 Diuretico Sí _____ No _____ Cuál _____

	PARACETAMOL		IBUPROFENO	
	1erCiclo	2do Ciclo	1erCiclo	2do Ciclo
Edad de inicio (días)				
Tiempo administración (días)				
Esquema completo	Si ___ no ___			
Complicaciones				
Fecha de revaloración ecocardiograma				
Resultado	Cierre exitoso_fallido_	Cierre exitoso_fallido_	Cierre exitoso_fallido_	Cierre exitoso_fallido_
Requirió cierre quirúrgico	Sí ___ No ___			

Efecto Adverso Sí _____ No _____
 Paracetamol _____ Ibuprofeno _____

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 informo 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



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3606** con número de registro **17 CI 09 010 024** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NUM. 4 LUIS CASTELAZO AYALA, D.F. SUR

FECHA **26/06/2017**

MTRO. LEOVIGILDO MATEOS SÁNCHEZ

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

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

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2017-3606-26

ATENTAMENTE

DR.(A). OSCAR MORENO ALVAREZ

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3606

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL