



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



**CENTRO MÉDICO NACIONAL “20 DE  
NOVIEMBRE”**

**DIVISIÓN DE PEDIATRÍA**

**SERVICIO DE NEONATOLOGÍA**

**“RELACIÓN DE TROMBOCITOPENIA CON EL FRACASO  
DE CIERRE FARMACOLÓGICO DE PERSISTENCIA DE  
CONDUCTO ARTERIOSO EN PACIENTES PREMATUROS”**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL GRADO DE:**

**SUBESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA**

**Alumno: Areli Rojas Gómez**

Residente de Neonatología

**Asesor: Dra. Mónica Romero Macías**

Neonatóloga

Medico Adscrito al Servicio de UCIN

**CIUDAD DE MÉXICO**

**DICIEMBRE 2023**

**No. De registro de protocolo: 541.2023**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

Asesor de tesis

Dra. Mónica Romero Macías

Médico Subespecialista en Neonatología. Médico Adscrito al Servicio de Neonatología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Avenida Félix Cuevas #540, Col. Del Valle , Código Postal 03229 Delegación Benito Juárez. Ciudad de México.

Teléfono: 52-00-50-03

Correo electrónico: monicmacias@hotmail.com

Tesista

Dra. Areli Rojas Gómez

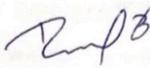
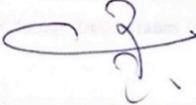
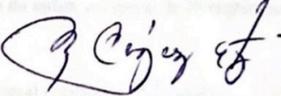
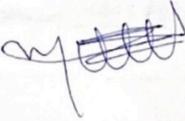
Médico residente de segundo año de Neonatología

Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Avenida Félix Cuevas #540, Col. Del Valle , Código Postal 03229 Delegación Benito Juárez. Ciudad de México.

Teléfono 55-23-06-09-12

Correo electrónico: arela\_270593@hotmail.com

Título de tesis <b>RELACIÓN DE TROMBOCITOPENIA CON EL FRACASO DE CIERRE FARMACOLÓGICO DE PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO EN PACIENTES PREMATUROS</b>
<b>Folio: 541.2023</b>
Dra. Denisse Añorve Bailón Subdirectora de enseñanza e investigación 
Dr. Christian Gabriel Toledo Lozano Encargado de la coordinación de investigación 
Dr. José Luis Aceves Chimal Encargado de la coordinación de enseñanza 
Dr. Jesús Alfredo Rojas Escartín Jefe de servicio 
Dr. Manuel Cázarez Ortiz Profesor titular del curso 
Dra. Mónica Romero Macías Asesor de Tesis 
Dra. Areli Rojas Gómez Tesisista 

23/noviembre/2023

## INDICE

Resumen.....	5
Introducción.....	6
Marco teórico.....	7
Planteamiento del problema.....	11
Justificación.....	12
Hipótesis.....	12
Objetivo.....	13
Metodología.....	13
Cronograma de actividades .....	17
Aspectos éticos.....	17
Recursos.....	19
Resultados.....	19
Discusión.....	25
Conclusiones.....	27
Referencias.....	29

## RESUMEN

El conducto arterioso persistente en prematuros es una patología frecuente que conlleva a alteraciones a diferentes niveles, sobretodo a nivel pulmonar, que desencadena mayor morbimortalidad a largo plazo. En la experiencia de nuestro hospital se conocen las causas principales por las que hay mayor fracaso en el cierre farmacológico del conducto y existe a nivel internacional el estudio de que la trombocitopenia pueda ser una causa significativa de fallo, por lo que se propone este estudio de relación de trombocitopenia con el cierre farmacológico no exitoso del conducto en estos pacientes.

**Objetivo:** Determinar la relación de la trombocitopenia con el fracaso en el tratamiento farmacológico para cierre de conducto arterioso en el paciente prematuro.

**Método:** Del registro de la UCIN, se identificarán a los pacientes prematuros sin cardiopatías asociadas con conducto arterioso persistente del CMN "20 de Noviembre" que cursaron con trombocitopenia y fueron tratados con paracetamol o ibuprofeno en el último año comprendido de enero a diciembre 2022.

**Resultados:** Se encontraron 25 pacientes (n=25) con diagnóstico de PCA y 18 con trombocitopenia, 11 de ellos, presentaron fracaso al cierre. El ibuprofeno en este estudio, no fue útil en el tratamiento para el cierre, ya que el 100% de estos pacientes, no presentaron cierre exitoso. El punto de corte de 124,000 plaquetas/mm<sup>3</sup> o menos tuvo una especificidad de 85% parara discriminar la falla al tratamiento con un odds ratio diagnóstico de 14.19 (IC 95% 1.72 - 207.78).

**Conclusiones:** La trombocitopenia es un factor significativo relacionado con el fracaso en el cierre farmacológico del conducto arterioso persistente, por lo que se debe tomar acción para mejorar los niveles de plaquetas en los pacientes que tengan mayor riesgo de presentar esta patología, para incrementar la efectividad del tratamiento farmacológico y así evitar el procedimiento invasivo y mejorar la calidad de vida.

Abreviaturas:

PCA: Persistencia de conducto arterioso

RN: Recién nacido

SDG: semanas de gestación

UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales

## **INTRODUCCIÓN**

Este estudio se enfoca en la trombocitopenia como factor de riesgo significativo para el fracaso de cierre farmacológico de conducto arterioso, cabe destacar que la función plaquetaria en neonatos pretérmino no está muy bien descrita sin embargo, existen estudios en los que, la citometría de flujo han confirmado la hiporreactividad de las plaquetas en este grupo comparado con los bebés a término. Linder y cols. (16) demostraron que la adhesión plaquetaria a la matriz extracelular era menor en los prematuros y que esta condición no se relacionaba con bajos niveles de FvW (factor de von Willebrand), sino a las propiedades intrínsecas de la plaqueta, incluso los tiempos de sangrado se ha demostrado que son más largos en esta población específica.

El conducto arterioso por su parte, es el vaso más importante en la vida fetal y que al nacimiento, con la primera respiración, se logra el cierre fisiológico, pero en muchas ocasiones el cierre anatómico no sucede por factores de riesgo asociados con el recién nacido y otras patologías, en este caso, las plaquetas, como ya se ha comentado, toma importancia al momento de la adhesión y formación de coágulo para el cierre definitivo por lo que llama la atención y nos acercamos a la justificación y objetivo de nuestro estudio, el cual es encontrar relación de la trombocitopenia con el fracaso en el cierre farmacológico de conducto arterioso persistente para así tomar medidas preventivas en los pacientes que tienen un alto riesgo de cursar con esta patología y mejorar calidad de vida y prevenir complicaciones secundarias y graves.

La persistencia de conducto arterioso es una de las patologías más comunes y representa, en algunos casos incremento en el riesgo de desarrollar lesión renal aguda, displasia broncopulmonar, entre otras, estas siendo unas de las más importantes y por su parte, la trombocitopenia es muy frecuente encontrar

en pacientes que son hijos de madre con enfermedad hipertensiva del embarazo y que en muchas ocasiones, en la población del instituto, se refieren un gran número de madres con esta patología.

## **MARCO TEÓRICO**

### **CIRCULACIÓN FETAL**

El desarrollo del feto humano depende del intercambio de nutrientes, gases, agua y productos de desecho entre las porciones materna y fetal de la placenta, por lo que la sangre es bombeada a través del cordón umbilical y la placenta evitando así el contacto con los pulmones del feto. En los fetos, el corazón y los vasos sanguíneos que en este momento son primitivos, se desarrollarán al final de la tercera semana de gestación (17).

La circulación fetal inicia con la sangre fetal que se encuentra oxigenada en la placenta y entra en el feto a través de la vena umbilical, posteriormente pasa por el ducto venoso evitando la circulación hepática e ingresa en el corazón a través de la vena cava inferior en donde llega a la aurícula derecha y pasa a través del foramen oval a la aurícula izquierda y de ahí al ventrículo izquierdo pasando por la aorta ascendente, donde la sangre venosa regresa a través de la cava superior entrando a la aurícula derecha y ventrículo derecho y va a la arteria pulmonar. Esta sangre vuelve desde el cuerpo a la placenta por las arterias umbilicales. (15).

### **CONDUCTO ARTERIOSO**

El conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros es una patología frecuente de morbilidad y de mortalidad elevada cuando es hemodinámicamente significativo y que en muchas ocasiones conlleva a complicaciones como hemorragia pulmonar o edema pulmonar que como consecuencia, implica mayor ventilación mecánica, desarrollando así displasia broncopulmonar e hipertensión pulmonar que desencadena mayor morbimortalidad a largo plazo en estos pacientes. (1)

El conducto es una estructura que proviene de la porción distal del sexto arco aórtico izquierdo y que el proceso de su maduración se divide en 4 etapas: la primer etapa como conducto histológicamente inmaduro en el cual se describe que existe una cantidad importante de sustancia mucoide con una lámina interna y endotelio, la etapa 2 en donde hay formación de cojines en la íntima, etapa 3 que consta del conducto "maduro" en el cual existen los cojines intimaes prominentes y en la etapa 4 en donde hay proliferación de la intima posnatal que obstruye la luz del conducto y la cual se refiere a la etapa del cierre posnatal, está descrito por la doctora Adriana Gittemberger de Groot en la etapa IIIA, una lámina elástica subendotelial sobre los cojines de la íntima que forma parte del defecto anatómico que podría explicar la persistencia de este (2).

En neonatología existen criterios clínicos que se toman en cuenta para conocer si existe una repercusión hemodinámica importante en el paciente los cuales se conocen como criterios de Yeh, los cuales toman en cuenta frecuencia cardiaca, hiperactividad precordial, pulsos periféricos, soplo e índice cardio torácico.

El uso de fármacos como el ibuprofeno y la indometacina, actúan contribuyendo a la constricción del conducto por el bloqueo de la síntesis de prostaglandinas por inhibición del segmento ciclooxygenasa de la prostaglandina sintetasa. El paracetamol en cambio, está en estudio para el cierre de conducto y se sabe que inhibe el segmento peroxidasa de la prostaglandina sintetasa, esta peroxidasa, es activada a concentraciones de peróxido 10 veces más bajas en relación a la ciclooxygenasa y su inhibición mediada por el paracetamol, es facilitada por la reducción de las concentraciones locales de peróxido en situaciones de hipoxia (3).

Se describe en la literatura (12) que las plaquetas se reclutan al nivel de la luz ductal durante el cierre. Se adhieren a la superficie luminal con los monocitos, los macrófagos y los linfocitos para producir una acción aglomerante. El cierre se altera si esta adhesión y agregación plaquetarias no son normales o en presencia de plaquetopenia. La persistencia de permeabilidad es más

frecuente en estos casos.

En un estudio realizado en 2009 (Echtler), se estudiaron ratones observando que existe una constricción reversible de DA. Existe un reclutamiento de plaquetas formando así un tapón de estas que sella la luz residual del conducto por lo que el cierre se altera si la adhesión y la agregación plaquetarias son anormales o en presencia de trombocitopenia, por lo que dicho estudio concluyó que la persistencia de permeabilidad es más frecuente en caso de trombocitopenia (4).

En un estudio retrospectivo de 88 bebés realizado en Córdoba, Argentina se evaluó además la inflamación y niveles de plaquetas, pero con el fin de evaluar si la PCR estaba asociada con un bajo recuento plaquetario ( $<150\ 000$ ) y persistencia de conducto, encontrando así una asociación, sin embargo no lo suficientemente significativa. (6).

Por su parte, Hannes Salmon en 2018, reportó en un estudio que el estudio de las plaquetas y la asociación del cierre de conducto es controvertido y que la relación de la trombocitopenia no es clara. Se estudió a 471 bebés prematuros con peso menor a 1500 gr al nacer que fueron tratados con ibuprofeno, y se concluyó en dicho estudio que sí existió una asociación entre el recuento de plaquetas bajas durante la terapia farmacológica para la PCA hemodinámicamente significativa (pacientes con retroceso respiratorio con requerimiento de oxígeno suplementario  $>30\%$  y/o ventilación mecánica, una relación AI/AO  $>1.4$  en ecocardiograma o diámetro ductal de  $>2.5$  mm) mientras que el recuento de plaquetas antes del inicio de dicha terapia, no afectó el resultado final y que afectaron otros factores como la sepsis, ser hijos de madre preecláptica, entre otros (5).

En Colombia se realizó un estudio sobre el cierre de conducto con paracetamol en pacientes menores de 35 semanas y si fue exitoso o no el tratamiento, tomando en cuenta una variable que fue trombocitopenia, encontrando que 15 pacientes con plaquetopenia  $<150\ 000$  previo al inicio de tratamiento, ninguno de ellos cerró durante el primer ciclo (7) por lo que en dicho estudio, aunque no fue el estudio principal de la asociación de las plaquetas con el cierre con

paracetamol, sí fue significativo al completar el estudio, además de otras asociaciones como lo fueron el peso y alteraciones prenatales.

Continúa el estudio del uso del índice plaquetario hasta 2019 en un estudio retrospectivo y casos y controles de 971 neonatos menores a 30 semanas de gestación y menores de 1500 gr que en las primeras horas de vida presentaron un volumen medio plaquetario bajo y plaquetopenia, lo cual se asoció como factor de riesgo para el desarrollo de PCA o de PCA refractaria a tratamiento con ibuprofeno, incluso llegaron a ameritar cierre quirúrgico y concluyeron además que en los recién nacidos prematuros, el volumen medio plaquetario alto y el aumento asociado de la masa plaquetaria promueven la trombosis del conducto arterioso y el cierre anatómico (13).

En este mismo año (2019) en Turquía se estudiaron 258 recién nacidos menores de 34 semanas de gestación de los cuales 121 fueron excluidos del estudio, el grupo que se estudió fueron 72 neonatos con persistencia de conducto arterioso con repercusión hemodinámica, se aplicó tratamiento farmacológico y 65 neonatos control quienes tuvieron cierre espontáneo, se concluyó que en cuanto al conteo plaquetario, no hubo diferencias entre ambos grupos (11).

Además del estudio en animales, Echler, (8) informó sobre una cohorte realizada en 123 bebés prematuros en los que el recuento de plaquetas bajo en las primeras 24 horas de vida, estuvo más asociado a una mayor incidencia de persistencia de conducto, sin embargo en Japón, en el año 2011, se concluyó que no se pudo encontrar ninguna asociación en la primer semana de vida, pero sí se pudo observar que existía una menor incidencia en la persistencia de conducto en pacientes que mantuvieron conteo de plaquetas constante por arriba de 230 n/L (9).

Entre los años 2013 y 2014, en Turquía nuevamente, la doctora Dilek Kahvecioglu estudió a sesenta bebés prematuros, con edad gestacional de 30 semanas y peso bajo de 1500 g. en dos grupos, incluido el grupo 1 con conducto arterioso abierto y el grupo 2 con conducto cerrado, evaluados por ecocardiografía Doppler entre las 72-96 horas de vida. En pacientes en el

grupo de conducto abierto, necesitaron ser tratados con ibuprofeno intravenoso u oral o paracetamol oral, y dos casos que no respondieron fueron tratados con ligadura quirúrgica, sin embargo concluyeron que el recuento plaquetario no influyó directamente en el cierre o no del conducto (14).

Existen otros estudios que toman en cuenta otros parámetros plaquetarios, como fue en el año 2020 con Demirel G, et.al. quien en el cual se incluyeron 50 niños con persistencia de conducto hemodinámicamente significativo y 50 controles. La semana gestacional media de los pacientes fue de 28 semanas y el peso medio al nacer de los pacientes fue de 1237 gr, y en el cual se concluyó que no existe asociación entre la PCA hemodinámicamente significativa y el recuento de plaquetas, masa plaquetaria o MPV en el primer día de vida pero que, si estuvo asociado más alto de ancho de distribución de plaquetas en el primer día, que es un indicador más específico de la activación plaquetaria que otros parámetros plaquetarios. (10).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La trombocitopenia en el paciente prematuro es frecuente y es causada por muchas otras patologías, llama la atención la importancia a nivel fisiológico ya que las plaquetas toman importancia al desencadenar reclutamiento, acumulación y la activación de plaquetas circulantes en la luz del conducto y esto nos lleva a la formación de un coágulo que ocluye la luz residual del conducto, con lo que se cierra de forma definitiva el conducto arterioso.

Llama la atención que en nuestra institución, existe un número importante de pacientes prematuros que cursan con trombocitopenia en los primeros días de vida y que, al no ser un tema del que hayan estudios recientes y los que existen en la actualidad, no logran definir de manera concreta si la trombocitopenia es un factor de riesgo principal para el fracaso del cierre del conducto, en algunos estudios y metaanálisis se comenta que puede ser significativo, por lo que nos lleva al siguiente planteamiento del problema en nuestra institución:

¿Existe relación de la trombocitopenia con el fracaso farmacológico de cierre

de conducto arterioso en el paciente prematuro?

## **JUSTIFICACIÓN**

En nuestra institución tenemos claras las diferentes causas que nos llevan al fallo en el tratamiento farmacológico de cierre del conducto arterioso en el paciente neonatal, como son la prematurez, la sepsis, patologías maternas, cardiopatías asociadas, entre otras, sin embargo otra causa poco estudiada y comparada en diferentes estudios a nivel mundial es la trombocitopenia que podría ser causada además por más alteraciones en el paciente prematuro, además de que fisiológicamente, ya comentado que para el cierre anatómico de este tiene mucha importancia así como los factores de coagulación por el reclutamiento y formación de coágulo para el cierre definitivo anatómico del conducto.

Realizar este estudio y demostrar en nuestros pacientes que esta sea una causa significativa, puede ser de utilidad para que así, en un futuro implementar estrategias de tratamiento para el manejo de la trombocitopenia temprana per se como es la transfusión de plaquetas para mayor éxito en el tratamiento farmacológico sin necesidad de cierre quirúrgico y más riesgo e invasión al paciente.

Epidemiológicamente, esta patología es una de las más frecuentes en el paciente prematuro y una de las causas principales de morbimortalidad, por lo que resulta de importancia conocer si este factor de riesgo poco estudiado, tiene significancia directa.

Académicamente, esta tesis y sus resultados se emplearán para obtener titulación de la investigadora principal y se podrían presentar en dado caso, en sesiones generales o en servicio y como parte de la enseñanza de médicos en formación.

## **HIPÓTESIS**

H1: Existe una relación en los pacientes prematuros con conducto arterioso permeable que cursan con trombocitopenia dentro de los primeros días de vida con el fracaso farmacológico para el cierre de este.

## **OBJETIVO PRINCIPAL**

Identificar y describir la relación entre la trombocitopenia y el fracaso del cierre farmacológico del conducto arterioso en pacientes prematuros del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características generales de la muestra.
2. Identificar a los pacientes que presentaron fracaso en el tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso.
3. Identificar a los pacientes con y sin trombocitopenia, los grados de la misma y el valor discreto de plaquetas en la primer semana de vida.
4. Identificar el mejor punto de corte en el conteo plaquetario para predecir la falla terapéutica.
5. Describir la repercusión de acuerdo al grado de trombocitopenia en el fracaso del cierre farmacológico de conducto arterioso
6. Conocer si existe mayor fracaso farmacológico con paracetamol o ibuprofeno en pacientes con trombocitopenia y persistencia de conducto arterioso.

## **METODOLOGÍA**

Diseño de estudio:

Estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y analítico, en un hospital de tercer nivel, CMN “20 de Noviembre” en un periodo de 12 meses.

## **DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN**

Población de estudio y universo de trabajo

Todos los pacientes prematuros con persistencia de conducto arterioso ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del ingresados CMN “20 de Noviembre” de enero a diciembre del 2022, el cual se llevará a cabo en un estimado de junio a octubre 2023.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

Criterios de inclusión:

- Recién nacidos prematuros de entre 28-36 semanas de edad gestacional ingresados en la UCIN del CMN “20 de Noviembre”.
- Niños y niñas.
- Diagnóstico de persistencia de conducto arterioso con repercusión hemodinámica moderada-severa.
- Pacientes tratados con al menos, un ciclo farmacológico para cierre de conducto (paracetamol o ibuprofeno).

Criterios de exclusión:

- Recién nacidos con diagnóstico de cardiopatías complejas con conducto arterioso persistente
- Recién nacidos de término

Criterios de eliminación

Pacientes con información incompleta en el expediente clínico.

## **MUESTREO NO PROBABILÍSTICO**

Por conveniencia de acuerdo con los criterios de selección

## **METODOLOGÍA PARA EL CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA**

Considerando la relación mencionada en hipótesis, se utiliza estudio transversal en el cual, utilizando una fórmula para proporciones:

$$n = \left\lceil \frac{Z_{\alpha/2}^2 p(1-p)}{d^2} \right\rceil$$

Donde,  $Z_{\alpha/2}$  es el valor crítico de alfa,  $p$  la proporción y  $d$  el margen de error. Se tomó como parámetro para el cálculo, un valor predictivo positivo de 80% para la trombocitopenia como predictor de falla del cierre farmacológico del conducto arterioso persistente. La significancia (alfa) se consideró con 0.05 y el margen de error permisible se fijó en 20%. Sustituyendo estos parámetros en la ecuación, obtenemos tamaño muestral mínimo de 16 pacientes.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Unidad
Edad gestacional	Número de semanas entre el primer día del último periodo menstrual normal de la madre y la fecha de parto	Edad gestacional caculada al nacimiento	Cuantitativa ordinal	-Pretérmino extremo ( $\leq 28$ sdg) -Muy prematuro (28-31.6 sdg) - Moderadamente prematuro (32-33.6 sdg) -Prematuro tardío (34-36 sdg)
Sexo	Condición orgánica de un ser vivo determinada por el tipo de células germinales	Caracteres sexuales externos que distinguen hombre y mujer al nacer	Cualitativa dicotómica	-Femenino -Masculino
PCA	Cardiopatía congénita de tipo acianógena de flujo pulmonar aumentado	Diagnóstico establecido durante la estancia en terapia intensiva neonatal	Cualitativa dicotómica	-Sí -No
Tratamiento médico	Conjunto de medios cuya finalidad es la curación o el alivio de enfermedades o síntomas	Tratamiento que se inicia al diagnóstico de la patología principal en UCIN	Cualitativa nominal	-Paracetamol -Ibuprofeno
Trombocito	Cantidad baja de	Diagnóstico	Cualitativa	-Leve

penia	plaquetas en sangre	establecido en las primeras 72 horas de vida del paciente en UCIN	nominal	(100,000-150,000) -Moderado (50,000-99,000) -Severo (<50,000)
Peso al nacer	Peso en gramos de un recién nacido inmediatamente después de su nacimiento	Peso establecido a su ingreso a terapia intensiva neonatal	Cuantitativa discreta	-<1000 gr -1000-1500 gr -1500-2000 gr

## **TÉCNICAS Y PROCEDIMIENTOS A EMPLEAR**

Del registro de la UCIN, se identificaron los pacientes prematuros sin cardiopatías asociadas con conducto arterioso persistente del CMN “20 de Noviembre” que cursaron con trombocitopenia y fueron tratados con paracetamol o ibuprofeno en el último año y del expediente clínico se registrarán las siguientes variables: semanas de gestación, sexo, si cursaron o no con trombocitopenia (leve, moderada o severa), diagnóstico de conducto sin cardiopatía asociada.

## **PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Se realizó la captura de datos en Microsoft Excel ©, de los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y se analizaron con SPSS versión 22.

Se realizó el análisis descriptivo con medidas de tendencia central, de dispersión, para las variables cuantitativas y con frecuencias absolutas y relativas para las cualitativas.

El análisis inferencial se realizó con la prueba exacta de Fisher para el análisis de asociación, la curva ROC (característica operativa del receptor, por sus siglas en inglés) para la identificación del número de plaquetas que permite

discriminar mejor a los pacientes con falla terapéutica del cierre farmacológico del PCA y posteriormente el cálculo de la sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivos y negativos. La significancia se consideró con p menor de 0.05.

### **CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES**

<b>ACTIVIDADES</b>	<b>JUNIO-JULIO 2023</b>	<b>AGOSTO-SEPTIEMBRE 2023</b>	<b>OCTUBRE 2023</b>
Evaluación por comités	<b>X</b>		
Desarrollo del estudio		<b>X</b>	
Análisis de información y tesis			<b>X</b>

### **ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES**

El protocolo será sometido a evaluación y aprobación a los Comités Locales de Bioética e investigación.

En caso de ser aceptado el estudio, se ejecutará con estricto apego a los principios éticos para la investigación en seres humanos, que incluyen: respeto, beneficencia, no maleficiencia y justicia.

Este trabajo de investigación se llevará a cabo de acuerdo con el marco jurídico de la Ley General en Salud que clasifica la investigación como sin riesgo dado que se trata de un estudio transversal retrospectivo que se realizará a partir de los expedientes.

También el estudio se apegará a los principios para investigaciones médicas en seres humanos establecidos por la Asamblea Médica Mundial en la declaración de Helsinki (1964) y ratificados en Rio de Janeiro (2014). Así como a la última enmienda hecha por la última en la Asamblea General en octubre 2013 y a la

declaración de Taipei sobre las consideraciones éticas sobre las bases de datos de salud y los biobancos que complementa oficialmente a la Declaración de Helsinki desde el 2016; de acuerdo a lo reportado por la Asamblea Médica Mundial.

Se hará uso correcto de los datos y se mantendrá absoluta confidencialidad de estos. Esto de acuerdo con la Ley Federal de Protección de Datos Personales, a la NOM-004-SSA2-2012, Del expediente clínico (apartados 5.4, 5.5 y 5.7).

Se solicita dispensa del consentimiento informado con base en el punto 10 de las pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la investigación en salud con seres humanos, elaboradas por el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas en colaboración con la Organización Mundial de la Salud.

#### **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Dado que el presente estudio es transversal retrospectivo, se solicita al comité de ética en investigación se condone el proceso y documento de consentimiento informado.

#### **CONFLICTO DE INTERESES**

Los investigadores declaran que no existe conflicto de intereses.

#### **CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD**

De acuerdo con el marco jurídico de la Ley General en Salud y NOM-012-SSA3-2012 que clasifica la investigación como sin riesgo dado que se trata de un estudio transversal que se realizará a partir de los expedientes, solo se revisará información contenida en el expediente clínico, por lo que no existe riesgo de bioseguridad para el paciente ni para el investigador.

## RECURSOS

Recursos humanos:

Investigador principal: Dra. Mónica Romero Macías

Actividad asignada: Supervisión en la elaboración del protocolo de investigación, recolección de datos, análisis y presentación de resultados.

Investigador principal asociado: Dra. Areli Rojas Gómez

Actividad asignada: Investigación bibliográfica, recolección de datos, análisis y presentación de resultados.

## RESULTADOS

Se hizo revisión de los expedientes de ingreso del servicio de cuidados intensivos neonatales en un periodo de enero a diciembre del 2022 de los pacientes prematuros que cursaron con el diagnóstico de persistencia de conducto arterioso sin otras cardiopatías asociadas, donde se identificaron un total de 25 pacientes prematuros de entre las 27 a 35 semanas de gestación con diagnóstico de PCA (n=25) (Tabla 1).

<b>Edad gestacional</b>	<b>Peso (gr)</b>	<b>Talla (cm)</b>	<b>Edad materna</b>	<b>Nivel de plaquetas (plq/m3)</b>
<b>34</b>	1304	41	23	95 000
<b>32.4</b>	1250	38	30	155 000
<b>28.5</b>	1020	35	28	143 500
<b>34</b>	1250	42	25	230 000
<b>30</b>	1218	41	35	76 000
<b>35.5</b>	1308	47	23	340 000
<b>30.3</b>	1120	38	37	223 000

<b>Edad gestacional</b>	<b>Peso (gr)</b>	<b>Talla (cm)</b>	<b>Edad materna</b>	<b>Nivel de plaquetas (plq/m3)</b>
<b>35</b>	1450	48	43	43 000
<b>33.2</b>	1080	45	29	301 000
<b>33.5</b>	1150	46	33	132 000
<b>27.2</b>	1050	34	32	141 000
<b>31</b>	1420	36	42	88 200
<b>35</b>	1550	45	22	330 000
<b>31</b>	1300	40	38	406 300
<b>28</b>	950	35	40	53 000
<b>35</b>	2000	47	33	124 000
<b>31</b>	1240	43	31	77 300
<b>32</b>	1840	42	40	98 000
<b>34</b>	1420	39	34	50 000
<b>34</b>	1615	43	35	90 300
<b>29</b>	1290	40	28	53 400
<b>28</b>	965	33	39	125 000
<b>31.5</b>	1860	37	40	222 000
<b>28</b>	665	31	42	84 700
<b>29</b>	1075	34	37	133 000

Tabla 1.

De los 25 pacientes con PCA se identificaron 12 pacientes del sexo femenino (48%) y el resto (13 pacientes) fueron del sexo masculino 52%, asociando más al sexo masculino para padecer la patología.

Las cardiopatías asociadas a PCA (no complejas) fueron foramen oval permeable en un 50% de estos, CIA en un 11.1% y la menos frecuente, foramen oval permeable con CIV en un 4% (Figura 1).

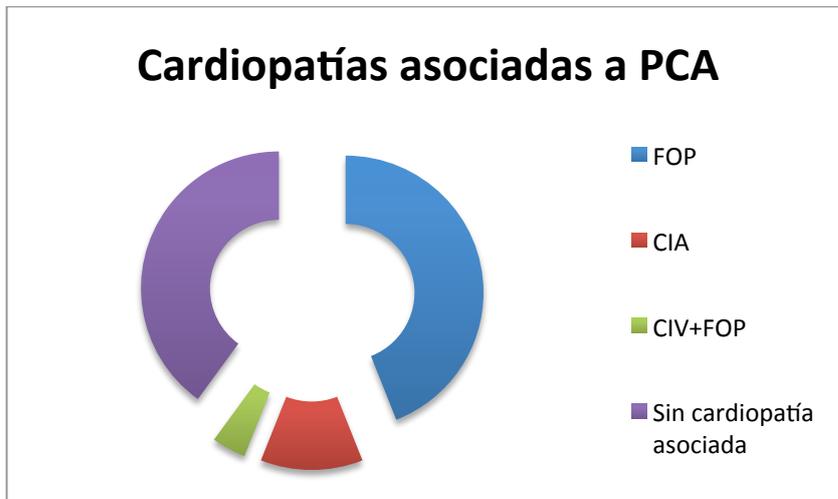


Figura 1.

De nuestra población en estudio (25 pacientes) se encontró que 18 de ellos (72%) presentaron trombocitopenia, mientras que el resto, no cursaron con esta alteración hematológica (28%) (Figura 2).

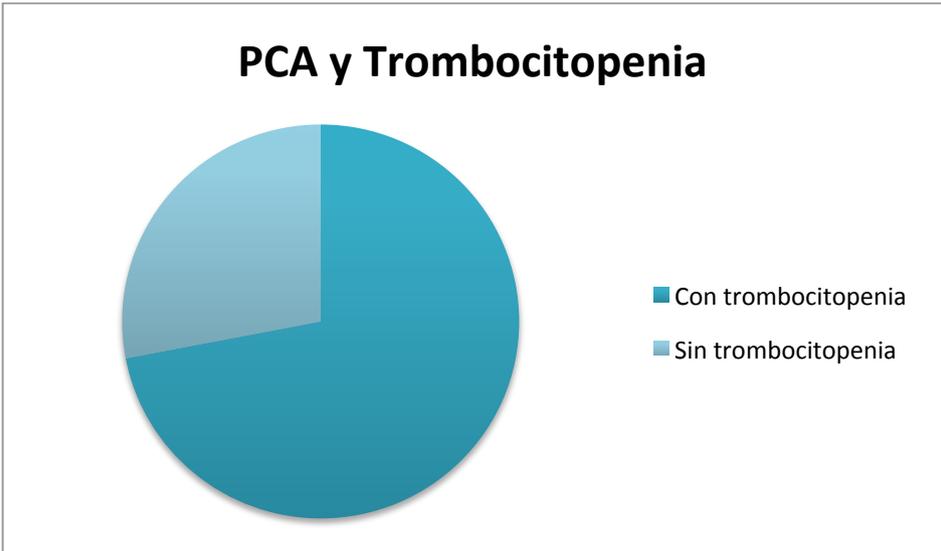


Figura 2.

De los 18 pacientes con trombocitopenia, se encontró relación con el fracaso del cierre farmacológico de PCA en un total de 9 pacientes (50%) contra el resto que tuvo un adecuado cierre farmacológico (50%) (Figura 3).

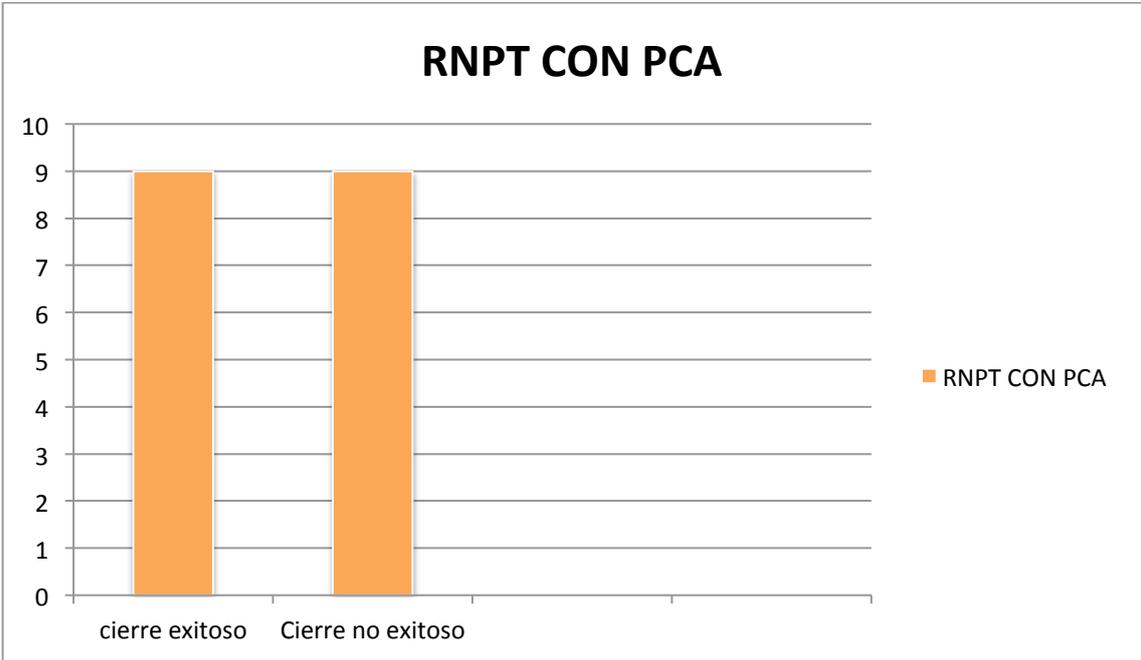


Figura 3

Llamó la atención además que los pacientes que cursaron con fracaso al cierre y trombocitopenia, fueron menores de 1500 gr, solo 3 pacientes fueron menores de 1000 gr, de los cuales 2 de ellos tuvieron fracaso al cierre. No

hubo significancia clínica con el peso al nacimiento para cierre exitoso o no de conducto arterioso.

El medicamento más utilizado para el cierre fue el paracetamol sin embargo en los pacientes en los que se utilizó ibuprofeno, llama la atención que no tuvieron éxito en el cierre farmacológico. De los 18 pacientes totales, 9 de ellos, tuvieron un cierre no exitoso, y de estos, con 6 pacientes, (66.6%) se utilizó ibuprofeno. (Figura 4).

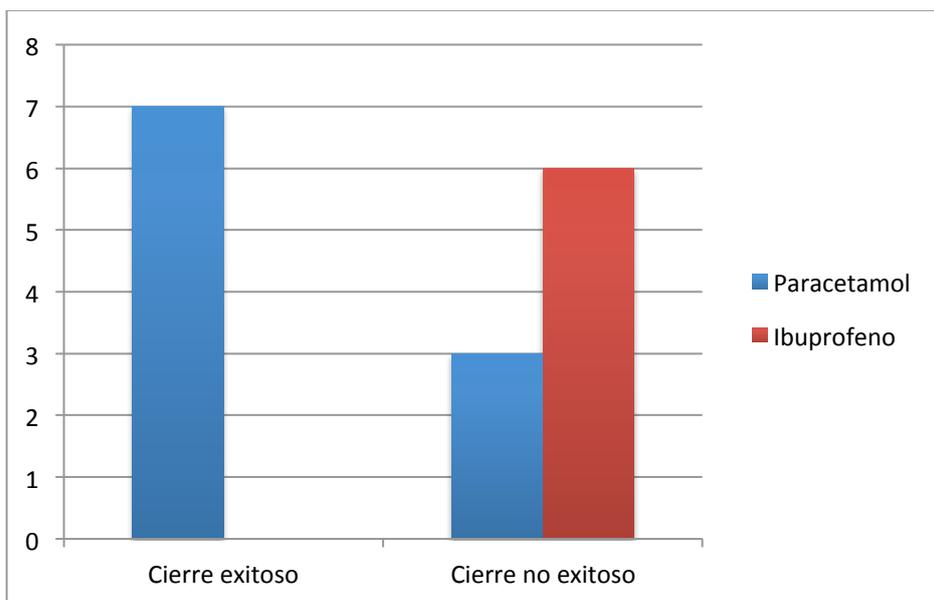


Figura 4

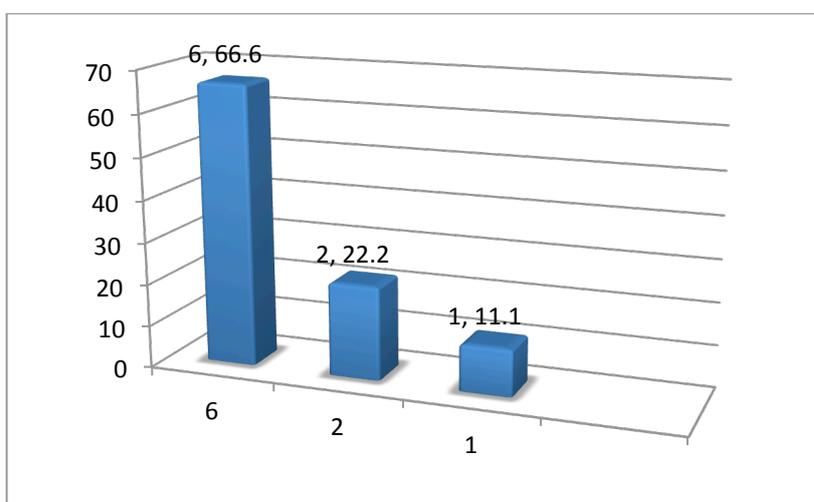
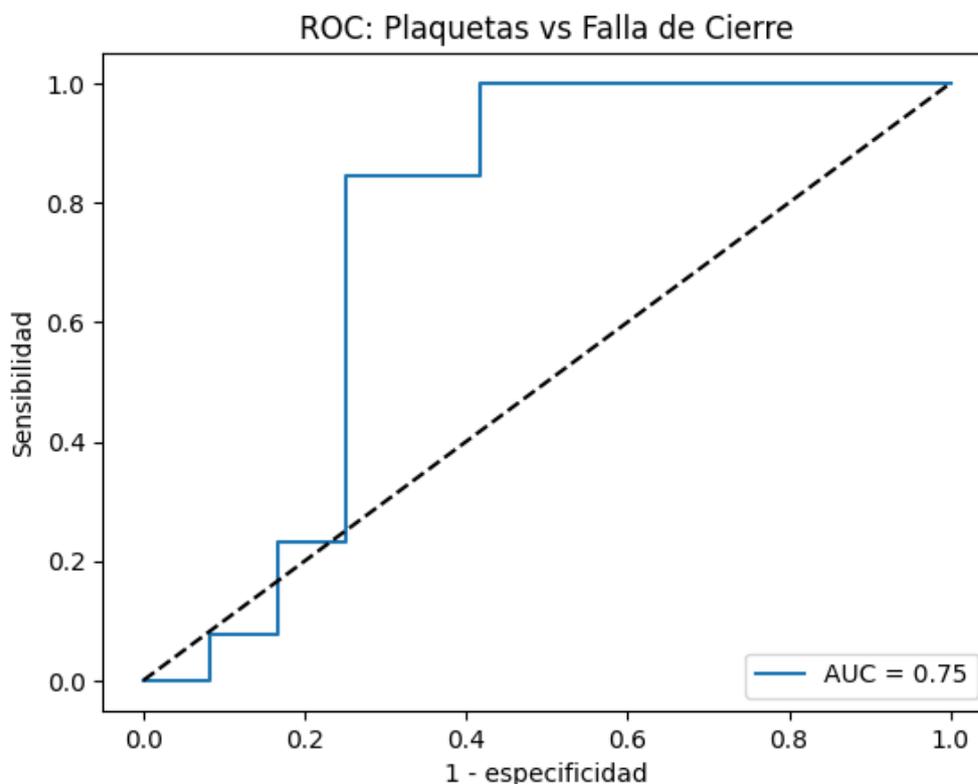


Figura 5

De los 9 pacientes con trombocitopenia y fracaso del cierre farmacológico de PCA, 2 de ellos (22.2%) presentaron trombocitopenia leve (150 000-100 000), 6 presentaron trombocitopenia moderada (66.6%) (<100 000-50 000) y sólo 1 de ellos cursó con trombocitopenia severa (11.1%) (<50 000). (Figura 5). Sin embargo del otro grupo de pacientes con cierre exitoso, encontramos 2 de ellos con trombocitopenia severa.

Figura 6



AUC=Área Bajo la Curva (por sus siglas en inglés).

Por medio de la curva ROC (Característica Operativa del Receptor, por sus siglas en inglés), se buscó el mejor punto de corte para el número de plaquetas para la predicción de la falla del tratamiento para el cierre del conducto arterioso, encontrando el valor de 124,000 plaquetas/m<sup>3</sup>, la tabla de contingencia y los parámetros de idoneidad diagnóstica se muestran en las tablas 2 y 3 respectivamente.

Tratamiento Farmacológico

Plaquetas	Éxito	Fallo	Total	p*
Más de 124000/mm <sup>3</sup>	11	3	14	0.0048
Menos de 124000/mm <sup>3</sup>	2	9	11	
Total	13	12	25	

\* p por prueba exacta de Fisher

Tabla 2: Tabla de Contingencia para el valor obtenido en la Curva ROC

Parámetro	%
Sensibilidad	75
Especificidad	85
Valor Predictivo Positivo	81
Valor Predictivo Negativo	79

Tabla 3: Parámetros de idoneidad diagnóstica para el punto de corte de 124,000/mm<sup>3</sup> plaquetas.

Encontramos que, para la población del estudio, el punto de corte de 124,000 plaquetas/m<sup>3</sup>, fue un buen predictor de la falla del tratamiento médico para el cierre de la PCA, como se observa en la tabla 3, este punto de corte tiene un valor predictivo positivo de 81%, el odds ratio diagnóstico es de 14.19 (IC 95% 1.72 – 207.78), lo que dimensiona el tamaño del efecto, lo anterior con significancia estadística con p menor a 0.005.

## DISCUSIÓN

La realización de este estudio tuvo como propósito identificar y describir la relación entre la trombocitopenia y el fracaso de cierre farmacológico de PCA en pacientes prematuros de este CMN “20 de Noviembre”. En este estudio se incluyeron 25 pacientes con diagnóstico de PCA y prematuridad de <35 SDG de los cuales, 18 de ellos cursaron con trombocitopenia. Existieron cardiopatías no complejas asociadas como lo fue el foramen oval permeable un total de 11 pacientes (44%) de nuestra población, y el menos frecuente asociado a foramen oval y CIV en un 4%, 10 de ellos, sin cardiopatías asociadas. Hubo

ligera predominancia del sexo masculino sobre el femenino con un 52% el sexo masculino.

Se encontraron 18 pacientes con trombocitopenia y PCA de los cuales la mitad (50%) de esta población presentó cierre exitoso contra la otra mitad con fracaso al cierre, por lo que no hubo diferencia importante de esta variable en específico.

Al buscar la asociación entre trombocitopenia, es decir menos de 150,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, no se encontró significancia estadística, probablemente por características aleatorias de la muestra, sin embargo, por medio de la curva ROC, se encontró que con el punto de corte de 124,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, sí se encuentra significancia en la asociación con el fracaso en el cierre farmacológico; este punto de corte, además, mostró un odds ratio diagnóstico de 14.2, lo que significa que quienes tuvieron menos de ese número de plaquetas, tuvieron 14 veces más probabilidades de también tener fracaso en el cierre del conducto arterioso. Si bien, la sensibilidad de 75% no nos permite sugerir este punto de corte como un factor de tamizaje, el valor predictivo positivo de 81%, sí resalta la necesidad clínica de vigilar estrechamente el manejo médico, en prematuros trombocitopénicos, ya que en caso de presentar PCA, sus probabilidades de requerir un manejo invasivo, son mayores; recordando que el mal manejo de líquidos, entre otros, es una de las causas de la persistencia.

De acuerdo con el estudio realizado por Carrillo (3), se comenta el estudio del paracetamol como fármaco para el cierre de conducto y que el uso de ibuprofeno e indometacina son los adecuados para el cierre, se contraponen con el resultado de nuestro estudio en el que se observó que el uso del paracetamol fue más eficaz para el cierre que el ibuprofeno y que incluso, un 66.6% de los pacientes con fracaso al cierre farmacológico se utilizó el ibuprofeno. La indometacina no fue utilizada en ninguno de nuestros pacientes ya que están estudiados los efectos adversos que este fármaco tiene en los prematuros.

En el estudio realizado en Córdoba, España de 88 bebés (4), evaluó inflamación y niveles plaquetarios con  $<150,000$  plaquetas y la persistencia de conducto arterioso, sin embargo, no se encontró significancia. En el caso de nuestro estudio, tampoco encontramos significancia con este punto de corte.

El peso en nuestro estudio no fue significativo, ya que existieron pacientes con trombocitopenia severa (2), y con peso menor de 1000 gr que respondieron bien al tratamiento farmacológico con paracetamol. Comparando este resultado con el realizado en 2019 en Turquía (13), donde el peso  $<1500$  y 30 semanas de gestación no fue factor predisponente a la falla del cierre.

Los pacientes que cursaron con trombocitopenia tuvieron factores diversos que los llevaron a presentarlo, como madres con hipertensión crónica previo a la interrupción del embarazo, con datos de preeclampsia o pacientes que cursaron con sepsis neonatal y que no se tomó en cuenta en nuestro estudio pero es relevante para el desarrollo de trombocitopenia.

Dentro de las limitantes de el estudio fue que en esta unidad, muchas veces es tomado en cuenta si el conducto tiene repercusión hemodinámica o no, y en muchas ocasiones no se utiliza manejo farmacológico para el cierre.

## **CONCLUSIONES**

-En nuestra población estudiada de 25 pacientes con PCA y de los cuales 18 de ellos presentaron trombocitopenia, sin embargo, no se encontró significancia en la asociación entre tener menos de  $150,000/\text{mm}^3$  y presentar falla del cierre del ducto arterioso.

- El punto de corte de  $124,000/\text{mm}^3$ , en la población del estudio, fue un buen punto de corte para discriminar a los neonatos con mayor probabilidad de presentar falla del cierre farmacológico de la PCA.

- Se requieren más estudios para estudiar esta asociación y describir los mecanismos subyacentes de esta asociación.

- Es importante definir el tamaño del conducto y la repercusión clínica del paciente para poder normar la administración de medicamento para su cierre ya que son fármacos que pueden producir efectos adversos en el neonato y no usarse de manera desmedida en todos los pacientes con conducto arterioso persistente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.- Guyton-Hall, Tratado de Fisiología Médica, 14ª edición, Elsevier, España, 2021.
- 2.- Díaz Góngora, Gabriel, et.al. Cardiología pediátrica, 1ª edición. McGraw Hill, Colombia, 2003.
- 3.- Carrillo H, Valencia-Avendaño J, Oliveros-Ruíz L, Eficacia del paracetamol intravenoso para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros, Acta Pediatr Mex, 2015; 36:18-25
- 4.- Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. Nat Med .2010; 16(1):75–82.
- 5.- Sallmon H, Weber SC, Dirks J, Schiffer T, Klippstein T, Stein A, et al. Association between platelet counts before and during pharmacological therapy for patent ductus arteriosus and Treatment Failure in Preterm Infants. Front Pediatr. 2018;6.
- 6.- Meinarde L, Hillman M, Rizzotti A, Basquiera AL, Tabares A, Cuestas E. Proteína C reactiva, plaquetas y conducto arterioso permeable. Plaquetas. 2016; 27(8):821–3.
- 7.- Gálvez-Cuitiva E, Lonngi-Rojas G. Uso del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas. Perinatol Reprod Hum. 2018;32(4):143–50.
- 8.- Simon SR, van Zogchel L, Bas-Suárez MP, Cavallaro G, Clyman RI, Villamor E. Platelet counts and patent ductus arteriosus in preterm infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. Neonatología. 2015; 108(2):143–51.
- 9.- Sallmon H, Timme N, Atasay B, Erdevé Ö, Hansmann G, Singh Y, et al. Controversia actual sobre las plaquetas y el cierre del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. Front Pediatr. 2021; 9:612242.
- 10.- Demirel G, Yilmaz A, Vatansever B, Tastekin A. Is higg platelet distribution width in the first hours of life can predict hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm newborns?. J Matern Fetal Neonatal Med. 2020; 33(12):2049–53.

- 11.- Biron K, Ayse S, Baran Cengiz A. Platelets and Patent Ductus Arterious: Is there a any Association Really?. Adv Car Res 2(2)-2019.
- 12.- Morville P. Conducto arterioso persistente en el recién nacido prematuro. EMC – Pediatr. 2018;53(1):1–8.
- 13.- Guler Kazanci E, Buyuktiryaki M, Unsal H, Tayman C. Useful Platelet índices for the Diagnosis and Follow-Up of Patent Ductus Arteriosus. Soy J Perinatol 2019; 36(14):1521–7.
- 14.- Kahvecioglu D, Erdeve O, Akduman H, Ucar T, Alan S, Çakır U, et al. Influencia del recuento de plaquetas, el índice de masa plaquetaria y la función plaquetaria en el cierre espontáneo del conducto arterioso en la prematuridad. Pediatr Neonatol. 2018; 59(1):53–7.
- 15.-MacDonald, M. Avery Neonatología Diagnóstico y tratamiento del recién nacido. 7ma edición, 2016.
- 16.- Linder N, Shenkman B, Levin E, Sirota L, Vishne TH, Tamarin I. et. al. Deposition of whole blood platelets on extracelular matrix under flow conditions in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2002;86:127-30.
- 17.- Wang, Y., & Zhao, S. (2010). *Placental blood circulation*. Morgan & Claypool Life Sciences.