



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“CIERRE FARMACOLOGICO PROFILÁCTICO CON PARACETAMOL DEL CONDUCTO  
ARTERIOSO EN PREMATUROS”**

Trabajo de Investigación que presenta:

**DRA. YERALDY MAYTE RIOS RIOS**

Para obtener el diploma de Especialidad en:

**NEONATOLOGIA**

**ASESOR DE TESIS**

**DR MARCOS VICENTE MARIN ALPIZAR**

NÚMERO DE REGISTRO: 053.2019



**ISSSTE**

AÑO: 2019  
CIUDAD DE MÉXICO



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.



---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“CIERRE FARMACOLOGICO PROFILÁCTICO CON PARACETAMOL DEL CONDUCTO  
ARTERIOSO EN PREMATUROS”**

Trabajo de Investigación que presenta:

**DRA. YERALDY MAYTE RIOS RIOS**

Para obtener el diploma de Especialidad en:

**NEONATOLOGIA**

**ASESOR DE TESIS**

**DR MARCOS VICENTE MARIN ALPIZAR**

**NÚMERO DE REGISTRO: 053.2019**



**AÑO: 2019**

---

---

**DR. DANIEL ANTONIO RODRÍGUEZ ARAIZA**  
**COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

---

**DRA. FLOR MARIA DE GUADALUPE AVILA FEMATT**  
**JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA**

---

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO**  
**JEFE DE INVESTIGACIÓN**

---

---

**DRA. ALMA OLIVIA AGUILAR LUCIO**  
**PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE NEONATOLOGIA**

---

**DR MARCOS VICENTE MARIN ALPIZAR**  
**ASESOR DE TESIS**

“Gran parte del éxito se asienta sobre la insistencia.”

*Woody Allen*

## **AGRADECIMIENTOS**

El presente trabajo es la culminación del curso de neonatología, considero que los logros y resultados obtenidos hasta este momento son producto de un esfuerzo conjunto y no únicamente profesional. Convencida de haber elegido la mejor de las especialidades y la mejor de las subespecialidades para apoyar a los recién nacidos al inicio de la vida, en donde no solo se trata de sanar, sino de prevenir, rehabilitar y desafortunadamente en otras solo consolar.

Doy gracias primeramente a Dios quien puso en mí una chispa de inteligencia, me dio la fuerza y salud necesarias para llegar a donde estoy.

A mi madre y padre quienes me han apoyado con sus fuerzas, sus recursos, desvelos y oraciones, para lo cual me faltan palabras y una vida para agradecer todas y cada una de las cosas que me han brindado.

A mis hermanos Javier y Citlaly, quienes con su apoyo y cariño incondicional han evitados que desmaye en el camino.

Motivo de admiración y pilares en mi formación Dr. Marcos Marin Alpizar y Dra. Alma Aguilar Lucio quienes con sus enseñanzas y ejemplo han influido en mi vida y formación como sub especialista.

Sin embargo, sería extenuante e injusto describir a cada una de las personas que en poco o mucho han contribuido en mi formación y por temor a dejar pasar por alto el nombre de alguno de ellos compañeros, amigos, maestros, pacientes y demás quienes formaron parte de mi vida, llevándolos en mi memoria y esperando un día tener la oportunidad de devolver el favor.

**A todos ¡MUCHAS GRACIAS!**

Dra. Yeraldly Mayte Ríos Ríos

Abril del 2019

## INDICE

1. RESUMEN	8
2. SUMMARY	9
3. INTRODUCCION	10
4. ANTECEDENTES	12
5. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	14
6. JUSTIFICACION	14
7. OBJETIVOS	15
8. HIPOTESIS	16
9. MATERIALES Y METODOS	16
10. RESULTADOS.	18
11. DISCUSION	23
12. CONCLUSIONES.	25
13. ANEXOS	26
14. REFERENCIAS	28

# RESUMEN

## ANTECEDENTES

El conducto arterioso permeable (CAP) afecta aproximadamente el 80% de los recién nacidos pretérmino de extremado bajo peso (<1.000 g), a alrededor del 45 % de los niños con un peso al nacer inferior a 1.750 g y sólo a uno de cada 5.000 recién nacidos a término. Esto debido a que los recién nacidos prematuros presentan disminución del número de fibras musculares, del tono intrínseco de la pared ductal y del tejido subendotelial lo que va a facilitar que fracase el cierre del conducto arterioso. Es el más común de los defectos cardiacos en neonatos. La incidencia global en recién nacidos pretérmino es del 50-70%, y es más frecuente cuanto menor es la edad gestacional. Se ha estimado que el CAP 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.

## OBJETIVO GENERAL

Describir si con la administración profiláctica de paracetamol se logra disminuir la necesidad de cierre quirúrgico de conducto arterioso persistente en pacientes prematuros de menos de 34 semanas de gestación o con un peso menor de 1700 gramos.

## MATERIAL Y METODOS

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional en donde enero a diciembre de 2018 se describieron los datos de los pacientes menores de 34 semanas de gestación o con un peso menor de 1700gramos, ingresados en unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Adolfo López Mateos. A los cuales se administró un ciclo de paracetamol con una dosis de 15 mg/kilogramos/dosis de forma intravenosa cada 6 horas por 7 días, y en los cuales se inició la administración durante las primeras 24 horas de vida. Se excluyeron a los pacientes que tenían diagnóstico antenatal de cardiopatía congénita cianógena compleja, o con más 7 días de vida al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, pacientes con malformaciones mayores.

## RESULTADOS

Se revisó el expediente clínico de 45 pacientes que nacieron durante 2018 menores de 34 semanas de gestación con un peso menor de 1700gramos, sin diagnóstico antenatal de cardiopatía cianógena compleja, o con más 7 días de vida al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, pacientes con malformaciones mayores. Se reportó una prevalencia de conducto arteriosos en 14 pacientes que corresponde a una 13.3% de los cuales solo dos pacientes requirió de cierre quirúrgico lo que corresponde a un 4.4% del total de los pacientes. Esto representa una disminución del 48.7% de la incidencia de conducto arterioso en la Unidad de Cuidados intensivos neonatales. Con una disminución del 23.6% de la necesidad de cierre quirúrgico entre los pacientes menores de 34 semanas de gestación.

**CONCLUSION** La conclusión final es que la diferencia, es el momento de oportunidad del uso de paracetamol en recién nacidos de alto riesgo para conducto arterioso incrementa la efectividad, siendo una opción terapéutica al no contar con AINES recomendados por las guías de práctica clínica o que tengan contraindicación para su uso, siempre y cuando se descarte por ultrasonido fetal o tamizaje cardiaco, cardiopatías cianógenas. Por lo que finalmente recomendamos el uso temprano o profiláctico de paracetamol para mejorar mortalidad y secuelas

## **SUMMARY**

### **BACKGROUND**

Parenteral patent ductus arteriosus (CAP) affects approximately 80% of preterm infants of extremely low weight (<1,000 g), about 45% of children with a birth weight of less than 1,750 g and only one in 5,000 term newborns. This is due to the fact that premature newborns present a decrease in the number of muscle fibers, the intrinsic tone of the ductal wall and subendothelial tissue, which will facilitate the closure of the ductus arteriosus. It is the most common of cardiac defects in neonates. The overall incidence in preterm infants is 50-70%, and it is more frequent the lower the gestational age. It has been estimated that CAP occurs in 53% of newborns less than 34 weeks of gestation, and in more than 65% of newborns less than 26 weeks old.

### **OVERALL OBJECTIVE**

To describe if, with the prophylactic administration of paracetamol, the need for surgical closure of patent ductus arteriosus is reduced in premature patients less than 34 weeks of gestation or weighing less than 1700 grams.

### **MATERIAL AND METHODS**

A retrospective, observational study was carried out where from January to December of 2018 the data of patients under 34 weeks of gestation or weighing less than 1700 grams, admitted to the Neonatal Intensive Care Unit of the Adolfo López Mateos Regional Hospital were described. . To which was administered a paracetamol cycle with a dose of 15 mg / kg / dose intravenously every 6 hours for 7 days, and in which the administration was started during the first 24 hours of life. We excluded patients who had an antenatal diagnosis of complex cyanogenic congenital heart disease, or who were older than 7 days of admission to the intensive care unit, patients with major malformations.

### **RESULTS**

We reviewed the clinical file of 45 patients who were born during 2018 under 34 weeks of gestation with a weight less than 1700 grams, without an antenatal diagnosis of complex cyanotic cardiopathy, or with more than 7 days of life on admission to the intensive care unit, patients with major malformations. A prevalence of ductus arteriosus was reported in 14 patients, corresponding to 13.3% of which only two patient's required surgical closure, which corresponds to 4.4% of all patients. This represents a 48.7% decrease in the incidence of ductus arteriosus in the Neonatal Intensive Care Unit. With a 23.6% decrease in the need a surgical closure among patients under 34 weeks of gestation.

### **CONCLUSION**

The final conclusion is that the difference, is the time of opportunity for the use of paracetamol in high-risk newborns for ductus arteriosus increases the effectiveness, being a therapeutic option since it does not have NSAIDs recommended by the clinical practice guidelines or that have contraindication for its use, as long as it is discarded by fetal ultrasound or cardiac screening, cyanotic cardiopathies. Therefore, we recommend the early or prophylactic use of paracetamol to improve mortality and sequelae.

## ANTECEDENTES

El conducto arterioso es de suma importancia para la circulación fetal, es una estructura vascular que conecta la arteria pulmonar con la aorta descendente. Embriológicamente deriva del sexto arco aórtico. Histológicamente posee una túnica media pobre en fibras elásticas y rica en fibras musculares en forma helicoidal que le permiten contraerse y dilatarse.<sup>1</sup>

Los factores considerados agentes en el mantenimiento de la permeabilidad del conducto en el feto incluyen: exposición a la baja presión parcial de oxígeno circulatorio, la producción local de prostaglandinas y la producción local de óxido nítrico.<sup>1</sup>

Después del nacimiento el brusco incremento en la tensión arterial de oxígeno inhibe los canales de calcio intracelular lo que condiciona contracción de las fibras musculares del conducto arterioso. Se ha demostrado que la respuesta de las fibras musculares a las concentraciones de oxígeno incrementa acorde con la edad gestacional.<sup>1</sup>

Las prostaglandinas vasodilatadoras, especialmente prostaglandina E2 (PGE2), juegan un papel en mantener la permeabilidad del conducto durante la vida fetal y neonatal. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas, a través de la inhibición de la enzima ciclooxigenasa, da como resultado la constricción del ductus fetal. Después del nacimiento, PGE2 se metaboliza en los pulmones y su concentración cae rápidamente en 3 horas.<sup>1</sup>

Los niveles circulantes de PGE2 son particularmente altas en el bebé prematuro porque no pueden ser metabolizados completamente por inmadurez. Incluso cuando el ductus se contrae, esta constricción no es suficiente para producir la profunda hipoxia media necesaria para el cierre anatómico por lo que la reapertura posterior del ductus puede ocurrir. Todos estos elementos explican el hecho que del 70 al 80% de los bebés con un peso al nacer por debajo de 1000 g puedan tener un conducto arterioso permeable (CAP).<sup>1</sup>

Es el más común de los defectos cardíacos en neonatos. La incidencia global en recién nacidos pretérmino es del 50-70%, y es más frecuente cuanto menor es la edad gestacional. Se ha estimado que el CAP 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. El conducto arterioso permeable (CAP) afecta aproximadamente el 80% de los recién nacidos pretérmino de extremado bajo peso (<1.000 g), a alrededor del 45 % de los niños con un peso al nacer inferior a 1.750 g y sólo a uno de cada 5.000 recién nacidos a término. Esto debido a que los recién nacidos prematuros presentan disminución del número de fibras musculares, del tono intrínseco de la pared ductal y del tejido subendotelial lo que va a facilitar que fracase el cierre del conducto arterioso.<sup>2</sup>

En recién nacidos de menos de 26 semanas sólo en el 36 % el CAP se cerró espontáneamente y esto ocurrió en los más maduros, con mayor prevalencia de administración de corticoides prenatales, retraso del crecimiento intrauterino e hipertensión materna, y con menos (Síndrome de Distres Respiratorio) SDR.<sup>2</sup>

Las consecuencias clínicas del conducto arterioso hemodinámicamente significativo (CAP-HS) se relacionan con el descenso del gasto cardíaco secundario al cortocircuito de izquierda a derecha. La

distribución del flujo sistémico está alterada por la disminución en la presión diastólica y la vasoconstricción arteriolar reactiva por disminución del gasto cardíaco. Esto da como resultado una reducción de la perfusión, que contribuye a la aparición de algunas morbilidades que se asocian con el conducto arterioso persistente<sup>2</sup>

El mejor momento para el tratamiento médico para prevenir la morbilidad sigue siendo muy controvertido. La estrategia descrita es tratamiento profiláctico, consiste en la administración de indometacina dentro de las primeras 24 horas de vida a todos bebés extremadamente prematuros. Aunque este enfoque reduce la incidencia de hemorragia intraventricular grave y la necesidad para la ligadura quirúrgica, no mejora el neurodesarrollo a largo plazo. Por lo tanto, un uso profiláctico no es recomendable porque no hay un beneficio claro que supere la exposición innecesaria al lado potencial de efectos de los bebés que podrían haber cerrado su conducto espontáneamente.<sup>1</sup>

Según el 1er consenso SIBEN para evitar la presencia de un conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo se debe intentar lograr un cierre farmacológico dentro de las dos primeras semanas (o como máximo tres semanas) para evitar su persistencia.<sup>2</sup>

Actualmente, la estrategia más utilizada es el tratamiento curativo temprano "presintomático", es decir, el tratamiento con administración de 2 a 3 días después del nacimiento de los bebés en quienes el ecocardiograma se confirma la presencia de ducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo.<sup>2</sup>

La indometacina y el ibuprofeno se utilizan comúnmente en el tratamiento inicial de conducto arterioso hemodinámicamente significativo (CAP-HS). Sin embargo, estos medicamentos están asociados con eventos adversos graves, que incluyen perforación intestinal, insuficiencia renal y hemorragia intraventricular.<sup>1-3</sup>

En caso de fallo en cierre farmacológico o que esté contraindicado, se indica la ligadura quirúrgica, en donde además de las complicaciones de la toracotomía, recientemente se ha sugerido que la ligadura quirúrgica podría aumentar la probabilidad del deterioro del neurodesarrollo, enfermedad pulmonar crónica y retinopatía del prematuro. Por lo tanto, la relación riesgo / beneficio de la cirugía debe ser evaluada cuidadosamente sobre una base individual.<sup>1</sup>

Actualmente hay estudios que informan sobre la eficacia y la seguridad del paracetamol para el tratamiento del CAP en recién nacidos prematuros<sup>3</sup>. El Paracetamol inhibe la fracción de peroxidasa de la enzima prostaglandina sintetasa, disminuye la síntesis de prostaglandinas, provocando una vasoconstricción del conducto arterioso<sup>4</sup>. Varios son los autores que voltearon a ver al paracetamol como una opción segura para el cierre farmacológico de conducto arterioso.

En 2016 Caitlyn y colaboradores introdujo el paracetamol intravenoso en un intento por reducir los requerimientos de opiáceos durante el tratamiento de distrés respiratorio después del nacimiento. Administró paracetamol a 41 recién nacidos de entre 24 y 27 semanas de gestación en los cuales observó una disminución de la incidencia del 24% de conducto arterioso permeable, con un cierre ecocardiográfico documentado y una disminución del calibre en un 37% con la consiguiente mejoría clínica, sin complicaciones asociadas al uso de paracetamol.<sup>4</sup>

En el Louis Children's Hospital se realizó un estudio donde se incluyeron 41 recién nacidos, se administró paracetamol para tratamiento del cierre de CAP, con peso al nacer de 760 gramos (IQR 614-948 g) y una edad gestacional media de 25 semanas (IQR 24-27 semanas). Concluyendo un

porcentaje de cierre del CAP estadísticamente significativo, además de no observar efectos adversos graves, como hepatotoxicidad.<sup>4</sup>

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital de la Universidad Marmara de Estambul entre noviembre de 2012 a junio de 2014 fueron tratados con paracetamol intravenoso para cierre de CAP significativo 11 recién nacidos (con peso al nacer: 415-1580 g, edad gestacional: 23-30,3 semanas), en presencia de contraindicaciones para ibuprofeno o indometacina, se logró el cierre exitoso del conducto en 10 de 11 bebés (90.9%). No se observaron efectos secundarios o adversos durante el tratamiento.<sup>5</sup>

En 2018 se realizó una Revisión sistemática en Cochrane incluyendo ocho estudios que informaron sobre 916 bebés. Uno de estos estudios comparó paracetamol con ibuprofeno e indometacina. Cinco estudios compararon el tratamiento de CAP con paracetamol versus ibuprofeno, no hubo una diferencia significativa entre el paracetamol y el ibuprofeno por falla del cierre ductal después del primer ciclo de administración del medicamento. Cuatro estudios encontraron menor hemorragia gastrointestinal con paracetamol vs ibuprofeno. Los niveles séricos de creatinina fueron más bajos con paracetamol vs ibuprofeno en cuatro estudios, así como los niveles de bilirrubina después del tratamiento en dos estudios. Los recuentos de plaquetas y la producción diaria de orina fueron más altos en paracetamol en comparación con ibuprofeno. Un estudio informó el seguimiento a largo plazo de 18 a 24 meses de edad después del tratamiento con paracetamol versus ibuprofeno. No hubo diferencias significativas en los resultados neurológicos a los 18 a 24 meses (baja calidad de la evidencia). Dos estudios compararon la administración profiláctica de paracetamol vs placebo o ninguna intervención para un CAP. El paracetamol tuvo mayor tasa de cierre ductal después de 4 a 5 días de tratamiento en comparación con el placebo o ninguna intervención. Dos estudios compararon paracetamol con indometacina. No hubo diferencias significativas. Los niveles séricos de creatinina fueron significativamente más bajos en el grupo de paracetamol en comparación con el grupo de indometacina. Los recuentos de plaquetas y la producción diaria de orina fueron significativamente más altos en el grupo de paracetamol. Durante la revisión sistemática los autores concluyeron que el paracetamol es tan eficaz como el ibuprofeno, o la indometacina.<sup>6</sup>

Por otro lado, en América latina en Colombia se reportan una serie de 32 casos donde por condiciones de gravedad y contraindicaciones para el uso de AINES, se utilizó paracetamol por su seguridad para el cierre de conducto arterioso permeable y hemodinámicamente significativo, logrando cierre exitoso.<sup>7</sup>

En el Hospital Universitario de Oulu, en Finlandia de 2002 a 2015 en 295 recién nacidos extremadamente prematuros o de muy bajo peso, nacidos con menos de 28 semanas o 1000 gr, se administró paracetamol por vía intravenosa a 128 recién nacidos iniciando dentro de las primeras 72 horas de vida. El ibuprofeno ( $p < 0.001$ ) y la ligadura ( $p = 0.002$ ) fueron más bajos en un 4 % vs 8.6% en el grupo de paracetamol que en los controles. No se detectaron efectos adversos. Paracetamol no se asoció con otras morbilidades.<sup>8</sup>

En 2015 Asli y colaboradores iniciaron terapia con paracetamol 11 neonatos quienes tenían contraindicación para uso de ibuprofeno, logrando el cierre exitoso de 10 de los bebés, sin observarse efectos adversos durante el tratamiento.<sup>9</sup>

En nuestro país en el Hospital Infantil de Especialidades en Tuxtla Gutiérrez se administró paracetamol por vía intravenosa a 21 pacientes menores de 32 semanas de gestación a dosis descritas de 15 mg/kg cada 6 horas durante 3 a 6 días, identificando el cierre del CAP en 5 de los 21 pacientes con el esquema de 3 días y en 11 pacientes más al completar 6 días de tratamiento. Finalmente se logró el cierre del CAP, corroborado por ecocardiograma, en 16 pacientes, lo que se traduce en un 76%. En los

pacientes con peso < 1 kg se encontró un mayor porcentaje de éxito de cierre, de hasta el 89%, en comparación con los de peso > 1 kg, en los que se logró el cierre en el 69%. En los que tenían < 30 sdg (semanas de gestación) (igualmente se identifica un mejor porcentaje de éxito de cierre, de hasta el 81% (n = 13)).<sup>10</sup>

Durante el año 2016 en el Hospital Universitario de Oululu en Finlandia se dio seguimiento al uso de paracetamol mediante un estudio aleatorizado doble ciego incluyendo a recién nacidos menores de 32 semanas de gestación, asignados aleatoriamente para la administración de paracetamol en las primeras 24 horas posteriores al nacimiento por 4 días. Antes de la intervención, sus calibres ductales eran similares. Reportaron que el conducto se cerró más rápido en el grupo de paracetamol. Los niveles séricos de paracetamol estuvieron dentro del rango terapéutico, y no se observaron efectos adversos.<sup>11</sup>

Sin embargo, la terapia con paracetamol no está exenta de riesgos. El principal efecto adverso del paracetamol es la hepatotoxicidad que se manifiesta primero por signos clínicos que incluyen vómitos, malestar general, diaforesis y agrandamiento hepático, seguidos de bilirrubina elevada y enzimas hepáticas, típicamente de 3 a 5 días en el curso del paracetamol, pero comparado con ibuprofeno-indometacina ofrece mayor seguridad.<sup>4</sup> Con esto observamos que el paracetamol parece tener tasas de éxito similares en comparación con la indometacina y el ibuprofeno en el cierre del conducto arterioso en prematuros recién nacidos, pero con un mejor perfil de seguridad.<sup>12</sup>

Pia y colaboradores en 2014 realizaron un estudio retrospectivo en el cual se investigó una dosis más baja efectiva de paracetamol para cierre de conducto, con una dosis inicial estándar en 15mg por kilo por dosis cada 6 horas con disminución de la dosis en aquellos que desarrollaron elevación de las transaminasas a 10mg por kilo por dosis, con una tasa de cierre de 83.5% del total de los pacientes usados en contraindicación de uso de ibuprofeno.<sup>13</sup>

Mientras tanto Kardi y colaboradores en 2014 realizó un estudio comparativo entre paracetamol y placebo administrado de forma temprana incluyendo a 63 recién nacidos donde se observó una disminución de la incidencia de CAP de 30.7% a 14.7%, sin observar un aumento detectable de los efectos adversos.<sup>14</sup>

Recientemente en 2018 Danni y colaboradores del Hospital de Florencia Italia publicaron un estudio en el cual se evalúan los efectos del paracetamol vs ibuprofeno en la oxigenación cerebral en recién nacidos de menos de 32 semanas con CAP hemodinámicamente significativo. En este estudio no se encontraron cambios significativos en la oxigenación cerebral. Concluyeron que el paracetamol no afecta la oxigenación cerebral y perfusión en recién nacidos muy prematuros con PDA y esto confirma su buen perfil de seguridad.<sup>15</sup>

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de este Hospital a partir de enero de 2018 se inició la administración de paracetamol dentro de las primeras 72 horas de vida con la finalidad de disminuir la necesidad de cierre quirúrgico dentro de los recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas de gestación o con peso menor a 1700kg.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El uso profiláctico de medicamentos que favorecen el cierre del conducto arterioso previo a la presentación de manifestaciones clínicas es una recomendación en los prematuros menores 1700 gramos o menores de 34 semanas en los cuales la prevalencia es de más del 60%. Y el paracetamol ha demostrado una eficacia aceptable con el mínimo de complicaciones asociadas.

¿El Uso de paracetamol profiláctico para cierre de conducto disminuye la necesidad de cierre quirúrgico en los recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación?

## **JUSTIFICACIÓN**

La incidencia de conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros sobre todo de peso extremadamente bajo al nacer es de más del 80%, de los cuales solo el 20% probablemente presentara un cierre espontaneo durante de las dos primeras semanas de vida, el resto presenta datos de repercusión hemodinámica y con esto aumento de la morbilidad. En la actualidad los tratamientos profilácticos con diversos fármacos representan la primera opción terapéutica ya que se administran antes de que aparezcan manifestaciones clínicas, incluso de la descompensación hemodinámica, situación muy frecuente en prematuros extremos evitando como opción terapéutica el cierre quirúrgico, con lo cual se incrementaría la morbimortalidad entre los prematuros y los días de estancia en UCIN.

Estudios recientes reportan que el paracetamol es una opción eficaz y segura para el cierre de conducto arterioso con un mínimo de efectos adversos como son la elevación transitoria de enzimas hepáticas. La administración temprana pretende disminuir la necesidad de cierre quirúrgico.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Describir si con la administración profiláctica de paracetamol se logra disminuir la necesidad de cierre quirúrgico de conducto arterioso persistente en pacientes prematuros de menos de 34 semanas de gestación o con un peso menor de 1700 gramos.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- .- Determinar características epidemiológicas de la población estudiada
- .- Que edad gestacional tuvo mayor incidencia de cirugía
- .- Determinar si hay asociación entre edad gestacional y cierre farmacológico
- .- Determinar si existe asociación entre peso al nacimiento y cierre farmacológico
- .- Realizar una comparación histórica con respecto al año previo a uso de paracetamol profiláctico

## **HIPOTESIS**

H0: El paracetamol profiláctico no disminuye la frecuencia del cierre quirúrgico de conducto arterioso en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación o menores de 1700gramos.

Hi: El paracetamol profiláctico si disminuye la frecuencia del cierre quirúrgico de conducto arterioso en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación o menores de 1700gramos.

## **MATERIALES Y MÉTODOS**

En el presente estudio se llevó a cabo una revisión de expedientes de enero a diciembre 2017 en los cuales se incluyeron a los Pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, sin tratamiento profiláctico con paracetamol. De enero a diciembre de 2018 se describieron los datos de los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y en los que se utilizó tratamiento profiláctico con paracetamol como una práctica terapéutica común en el servicio de UCIN. Ambos grupos estuvieron conformados por los recién nacidos menores de 34 semanas o con un peso de 1700 gramos ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional Adolfo López Mateos. A los cuales se administró un ciclo de paracetamol con una dosis de 15 mg/kilogramos/dosis de forma intravenosa cada 6 horas por 7 días, y en los cuales se inició la administración durante las primeras 24 horas de vida. Se excluyeron a los pacientes que tenían diagnostico antenatal de cardiopatía congénita cianógena compleja, o con más 7 días de vida al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, pacientes con malformaciones mayores. Se eliminaron a aquellos pacientes que fallecieron dentro de las primeras 24 horas de vida. En el presente estudio se evaluó la frecuencia de aquellos casos con conducto arterioso hemodinamicamente significativo en quienes se requirió de cierre quirúrgico, valorando edad gestacional y peso al nacer, y tipo de cierre quirúrgico. Además de la comparación histórica de prevalencia del conducto arterioso permeable en pacientes de las mismas características epidemiológicas sin la administración de paracetamol durante el año 2017. La recolección de datos se llevó a cabo mediante una cedula de recolección de datos extraídos del expediente clínico, con datos demográficos del paciente como son edad gestacional, sexo, y peso al nacer, más los resultados eco cardiográficos, y si este requirió de cierre quirúrgico transtorácico en caso de fracaso en el cierre farmacológico. El análisis de los resultados se llevó a cabo mediante análisis en SPSS, calculando prevalencia, media, mediana y desviación estándar de los resultados, los cuales se expondrán mediante tablas y gráficas en Excel. Se describió cual es la edad gestacional de mayor incidencia de conducto arterioso permeable, si existe una relación entre el peso al nacer y la tasa de éxito de cierre, si hay disminución posterior a la administración del uso de paracetamol en la necesidad de cierre quirúrgico.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

Recién nacido entre el periodo de estudio con menos de 34 semanas de gestación  
Recién nacidos en el periodo de estudio con peso menor a 1700kg

## **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Recién nacidos con malformaciones mayores  
Recién nacidos mayores de 35 semanas  
Recién nacidos de más de 1700 kg  
Recién nacidos con diagnostico antenatal o posnatal con cardiopatía congénita cianógena

## **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN**

Recién nacidos que fallezcan dentro de las primeras 24 hrs de vida

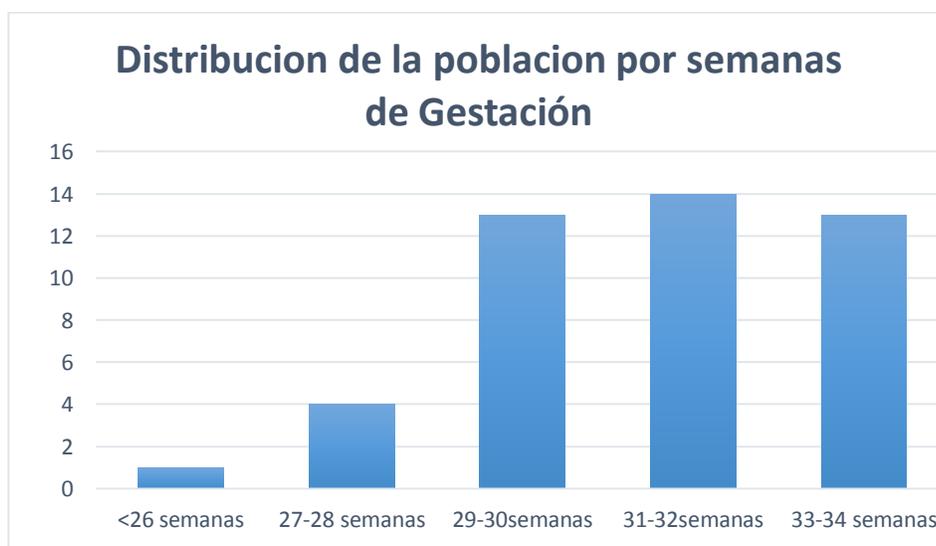
## RESULTADOS

En la UCIN del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, se reportó durante el año 2017 una incidencia del 62% de persistencia de conducto arterioso, en los pacientes menores de 34 semanas de gestación, y con un peso menor de 1700gramos. En los cuales un 28.5% de los casos requiere manejo quirúrgico para el cierre.

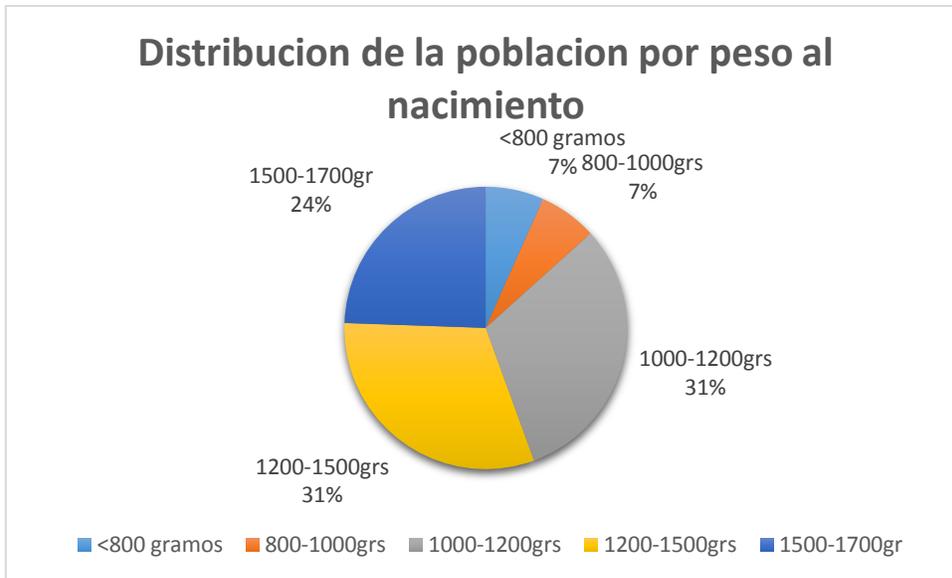
En el año 2018 se inició con la administración de Paracetamol dentro de las primeras 24 horas de vida una dosis de 15mgkdo cada 6 horas durante 7 días a todos los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación con peso menor de 1700 gramos. A quienes se les realizó un ecocardiograma dentro de las primeras 24 horas de vida y al finalizar el esquema de paracetamol dentro de los 7 a 10 días de vida.

Se revisó el expediente clínico de 45 pacientes que nacieron durante 2018 menores de 34 semanas de gestación con un peso menor de 1700gramos, sin diagnóstico antenatal de cardiopatía cianógena compleja, o con más de 7 días de vida al ingreso a la unidad de cuidados intensivos, pacientes con malformaciones mayores. Se eliminaron a aquellos pacientes que fallecieron dentro de las primeras 24 horas de vida.

De estos 45 pacientes que entraron al estudio se reportó una media de edad gestacional de 31.2 semanas de gestación con una desviación estándar de 1.99, una mediana de 30.8 semanas, en cuanto al peso con una media de 1236 gramos al nacimiento con una desviación estándar de 234 gramos. De los casos estudiados un 57.8% corresponden al sexo femenino y un 42.2% corresponden a sexo masculino.



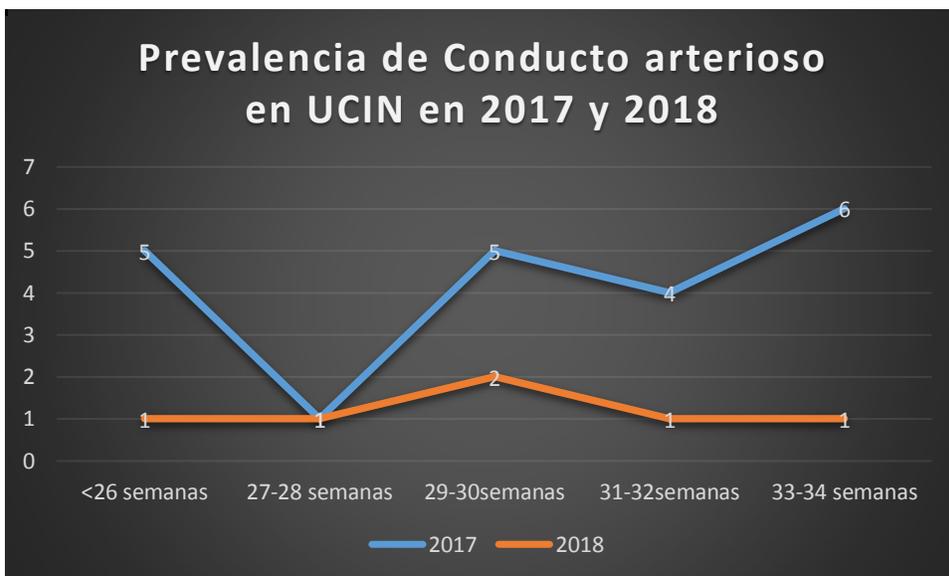
**Figura No. 1.** Distribución de la población estudiada por semanas de gestación. Fuente revisión de expedientes clínicos.



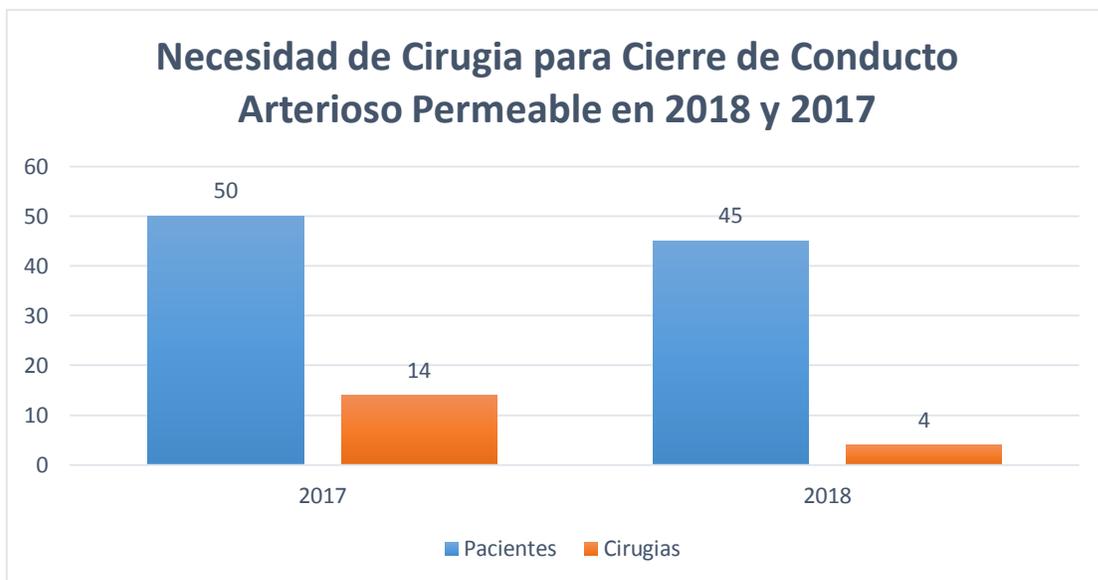
**Figura No 2.** Distribución de la población estudiada por peso al nacimiento. Fuente revisión de expediente clínico.

De los 45 pacientes incluidos en la revisión 2018 con paracetamol de inicio temprano, se reportó una prevalencia de conducto arteriosos en 14 pacientes que corresponde a una 13.3% de los cuales solo dos pacientes requirió de cierre quirúrgico lo que corresponde a un 4.4% del total de los pacientes.

Esto representa una disminución del 48.7% de la incidencia de conducto arterioso en la Unidad de Cuidados intensivos neonatales. Con una disminución del 23.6% de la necesidad de cierre quirúrgico entre los pacientes menores de 34 semanas de gestación.



**Figura No.3** Prevalencia de Conducto arterioso en UCIN durante los años 2017 y 2018. Fuente revisión de expedientes clínicos.



**Figura No.4** Necesidad de Cirugía correctiva para cierre de conducto arterioso en UCIN durante los años 2017 y 2018. Fuente revisión de expedientes clínicos.

Por otro lado, de los 6 pacientes con diagnóstico de Conducto Arterioso permeable en 2018 durante el primer ecocardiograma, tres de ellos conducto arterioso en vías de cierre, es decir, con un diámetro menor de 2mm; los otros tres restantes con conducto arterioso mayor de 2mm sin repercusión hemodinámica.

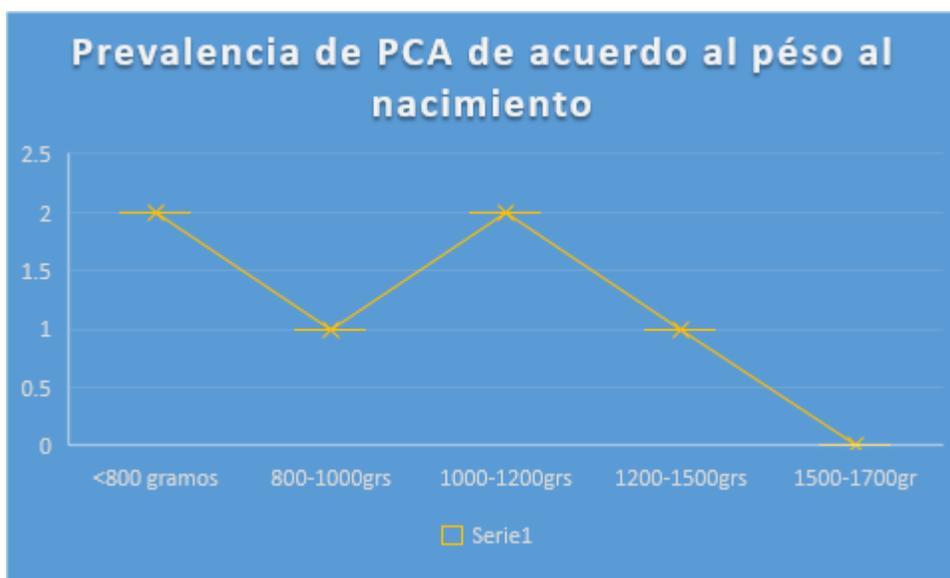
Al finalizar el esquema propuesto de paracetamol se realizó un segundo ecocardiograma donde tres de los pacientes con conducto menor de 2 mm cerro. De los restantes tres que tenían un diámetro mayor de 2mm, dos de ellos disminuyo el calibre, y al final por morbilidad asociada dos requirieron cierre quirúrgico.

Paciente	Edad gestacional	Peso al nacer	Primer ECO	Segundo ECO	Cirugía
1	32	1570	PCA GRANDE	PCA 1 MM	NO
2	30	1180	PCA 2MM	SANO	NO
3	30	1050	PCA 2.4M, FO 2MM	SANO	NO
4	29	920	PCA 1MM	SANO	NO
5	27	750	PCA 2.5MM + CIA	PCA 2.5MM	SI
6	26	700	PCA 1.6-2+ CIA	PCA 1.5MM	SI

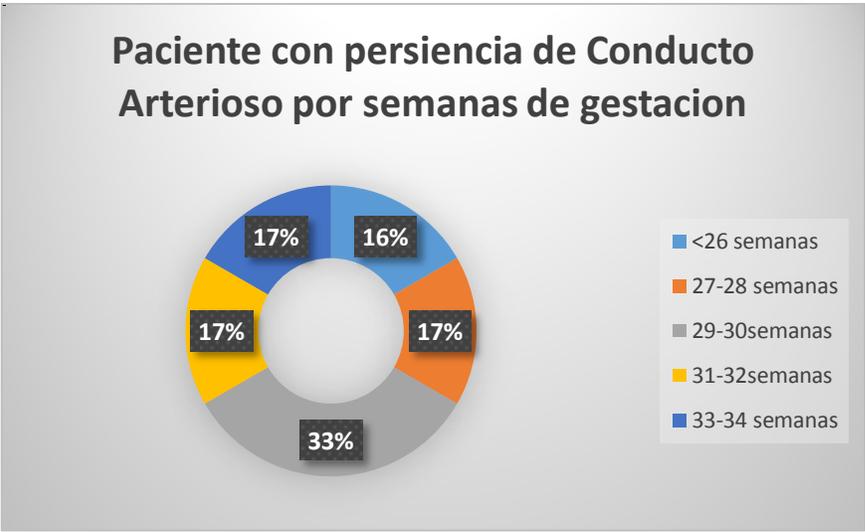
**Tabla No.1** Resultados de ecocardiogramas en pacientes con Conducto Arterioso Permeable durante el año 2018. Fuente revisión de expediente clínico.

Con relación a los dos casos que requirieron corrección quirúrgica se trata de pacientes de sexo femenino de 26 y 27 semanas de gestación con peso de 700 y 750 gramos respectivamente. Una de las cuales se reportó con conducto arterioso en vías de cierre con un tercer ecocardiograma a las 3 semanas de vida con reporte de reapertura de conducto arterioso de 3 mm con repercusión hemodinámica, el segundo caso se reportó con PCA de 2.5 mm más una comunicación interventricular sin repercusión hemodinámica con datos de falla renal e hipotensión durante la tercera semana de vida.

Durante el estudio se observó que la persistencia de conducto arterioso permeable es inversamente proporcional al peso menor de 1200gramos o una edad gestacional menor de 29 semanas.



**Figura No.5.** Prevalencia de conducto arterioso de acuerdo al peso al nacimiento durante el 2018. Fuente revisión de expedientes clínicos.



**Figura No.5.** Prevalencia de conducto arterioso de acuerdo al peso al nacimiento durante el 2018. Fuente revisión de expedientes clínicos.

## DISCUSIÓN

La persistencia del con ducto arterioso es una patología frecuente en los recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación o con peso menor de 1200 gramos, en algunos estudios se reporta una prevalencia de hasta el 70 a 80%, con lo que se incrementa la morbilidad y la mortalidad en este grupo de pacientes con mayor días de apoyo de ventilación mecánica, el riesgo de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante y falla renal.

Actualmente existen varias opciones farmacológicas a base de AINES para el cierre de conducto arterioso como son el ibuprofeno y la indometacina, las cuales son de alto costo. Además de contraindicarse en pacientes con hemorragia activa, o alteración en los tiempos de coagulación, alteración de la función renal, alteraciones plaquetarias, sin embargo, el paciente prematuro menor de 32 semanas de gestación son frecuentes todas estas alteraciones durante la primera semana de vida, disminuyendo las posibilidades de administración durante la primera semana de vida.

Por otro lado los efectos adversos como incremento en el riesgo de hemorragia intraventricular, falla renal, incremento en riesgo de enterocolitis y mantener en ayuno durante la administración del medicamento limitan aún más el uso de AINES en este tipo de pacientes.

Fue hasta 2016 donde Caitlyn y colaboradores durante un ensayo con la administración de paracetamol en su intento para disminuir los requerimientos de opiáceos en el tratamiento de distrés respiratorio en recién nacidos de 24 a 27 semanas de gestación observaron una disminución del 24% de los casos con conducto arterioso permeable y una disminución del 37% del calibre con la consiguiente mejoría clínica, es así como surge una nueva opción terapéutica segura y hasta el momento con mínimos efectos adversos.

Existen múltiples estudios con respecto al uso de paracetamol para cierre de conducto arterioso con una efectividad variable de hasta un 70%. Sin embargo todos estos estudios se ha usado el paracetamol des forma mediata, cuando hay confirmación ecocardiografica y descompensación hemodinámica, es decir después de los 3 a 7 días de vida. Con lo que creemos que impacta la efectividad del paracetamol.

Sabemos que los niveles circulantes de PGE2 son particularmente altos en los recién nacidos prematuros ya que no pueden ser metabolizados completamente por inmadurez, incluso cuando el conducto arterioso se contrae, esta constricción no es suficiente para condicionar un cierre anatómico, además de la morbilidad respiratoria asociada particularmente en estos pacientes, lo que condiciona el no cierre o reapertura del conducto arterioso; consideramos que parte del éxito de usar paracetamol

profiláctico en pacientes con alto riesgo de conducto arterioso permeable es que actúa como inhibidor de este ciclo de prostaglandinas.

Es por esta situación en la UCIN del Hospital Lic. Adolfo López Mateos no contamos con AINES intravenosos en el cuadro básico, por lo que el tratamiento se basa en restricción de líquidos, manejo confortable ventilatorio y en algunos el cierre quirúrgico, lo que llevó a mayores complicaciones, estancia hospitalaria e incluso secuelas. Al iniciar el uso profiláctico de paracetamol en pacientes con alto riesgo de conducto arterioso permeable demostramos la disminución en la prevalencia de conducto arterioso disminuyendo mortalidad y comorbilidades, secundariamente la estancia hospitalaria y las secuelas que no fue el fin de este estudio. Además de cumplir con la recomendación de una guía para el manejo del dolor en pacientes de estas condiciones, además de cumplir con los procesos de calidad de esta unidad hospitalaria.

La conclusión final es que la diferencia, es el momento de oportunidad del uso de paracetamol en recién nacidos de alto riesgo para conducto arterioso incrementa la efectividad, siendo una opción terapéutica al no contar con AINES recomendados por las guías de práctica clínica o que tengan contraindicación para su uso, siempre y cuando se descarte por ultrasonido fetal o tamizaje cardiaco, cardiopatías cianógenos. Por lo que finalmente recomendamos el uso temprano o profiláctico de paracetamol para mejorar mortalidad y secuelas.

## **CONCLUSION**

La conclusión final es que la diferencia, es el momento de oportunidad del uso de paracetamol en recién nacidos de alto riesgo para conducto arterioso incrementa la efectividad, siendo una opción terapéutica al no contar con AINES recomendados por las guías de práctica clínica o que tengan contraindicación para su uso, siempre y cuando se descarte por ultrasonido fetal o tamizaje cardiaco, cardiopatías cianógenos. Por lo que finalmente recomendamos el uso temprano o profiláctico de paracetamol para mejorar mortalidad y secuelas.

## ANEXOS

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Ciudad de México, a \_\_\_\_ de \_\_\_\_ del 2018

A quien corresponda:

Nosotros: \_\_\_\_\_ y \_\_\_\_\_,  
padres del paciente: \_\_\_\_\_ declaramos libre y voluntariamente aceptar que a mi hijo se le administre paracetamol intravenoso con la finalidad de propiciar el cierre profiláctico de conducto arterioso.

Estamos conscientes de que los procedimientos, pruebas y tratamientos para lograr los objetivos mencionados consisten en que:

1. Se administre desde su nacimiento paracetamol intravenoso a una dosis de 15mgkdo cada 6 hrs por 7 días.
2. Y como efectos adversos posible para mi hijo(a) pueden estar:

La hepatotoxicidad que se manifiesta primero por signos clínicos que incluyen vómitos, malestar general, diaforesis y agrandamiento hepático, seguidos de bilirrubina elevada y enzimas hepáticas, típicamente de 3 a 5 días en el curso del paracetamol.

Entiendo que del presente estudio se derivarán los siguientes beneficios.

1. Se ha observado que los pacientes en los cuales se logra el cierre de conducto arterioso disminuyen la incidencia y gravedad de síndrome de membrana hialina, disminución de días de ventilación mecánica, disminuye el riesgo de alteraciones hemodinámicas secundarias al conducto arterioso como son la insuficiencia cardiaca, hemorragia intraventricular, falla renal y riesgo de enterocolitis.
2. El paracetamol ofrece un mejor perfil de seguridad en comparación con el uso de fármacos de la familia AINES, ya que como tratamiento de cierre de conducto arterioso reporta una menor incidencia de hemorragias, falla renal y riesgo de enterocolitis.
3. Además de permitir continuar con la alimentación durante el tratamiento debido a que no observan variaciones importantes de flujo sanguíneo a nivel intestinal durante la administración.
4. A pesar de no contar con una guía de práctica clínica para el cierre de conducto arterioso en pacientes recién nacidos, existen consensos y recomendaciones de diversas sociedades médicas a nivel mundial donde se sugiere el uso de paracetamol para cierre de conducto arterioso mostrando un mejor perfil de seguridad en comparación con la indometacina y el ibuprofeno, los cuales son los medicamentos actualmente recomendados, con la misma eficacia.

Es de mi conocimiento que seré libre de retirarme de esta investigación en el momento que yo así lo desee. También que puedo solicitar información adicional acerca de los riesgos y beneficios de mi participación en este estudio.

**Entiendo que mi información personal será manejada con las reservas que establece la normatividad vigente en materia de protección de datos personales.**

En caso de que decidiera retirarme, la atención que como paciente recibo en esta institución no se verá afectada.

Nombre y firma del Padre.		Firma:
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma de la Madre.		Firma:
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del testigo.		Firma:
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del testigo.		Firma:
Domicilio.	Teléfono	

Nombre y firma del Investigador responsable.		Firma.
Domicilio.	Teléfono	

c. c. p. Paciente o familiar c. c. p. Investigador (conservar en el expediente de la investigación).

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Véronique Gournay, (2011) Review The ductus arteriosus: Physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. 2010. El Sevier Masson SAS. Archives of Cardiovascular Disease, Vol. 104, No5, 578-585.
2. Golombek SG, A. Sola, H. Baqueroa, y Cols. (2008). Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretermino, Sociedad Iberoamericana de Neonatología, Anales de Pediatría (Barcelona), Vol. 69 No (5), 454-81.
3. Abd.El-Rahman El-Mashad, Heba El-Mahdy, Doaa El Amrousy (2017), Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and Indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates, Europe Journal Pediatrics Vol. 176, No (2), 233–240.
4. Caitlyn M. Luecke, Pharm. (2017) Acetaminophen for Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low-Birth-Weight Neonates, The Journal Pediatric Pharmacology and Terapeutics. Vol. 22 No. 6 461-466.
5. Asli Memisoglu, Zeynep Alp Ünkar, Nilufer Cetiner, Figen Akalın, Hulya Ozdemir, Hülya Selva Bilgen & Eren Ozek (2016). Ductal closure with intravenous paracetamol: a new approach to patent ductus arteriosus treatment, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, Vol. 29, No 6, 987-990.
6. Arne Ohlsson, Prakeshkumar S Shah. 2015. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Vol. 6 No 4, 1465-1859.
7. John J. Araújo, Margarita M. Echeverry, (2016) Acetaminofén intravenoso en el cierre del conducto arterioso permeable en prematuros, Revista Colombiana de Cardiología. Vol. 23, No (4): 340.1-340.5
8. S Juujärvi, T Saarela, M Hallman O Aikio, (2014). Intravenous paracetamol was associated with closure of the ductus arteriosus in extremely premature infants, Foundation Acta Paediatrica. Vol 107, No 4, 605–610.
9. Asli Memisoglu, Zeynep Alp Ünkar, Nilufer Cetiner, Figen Akalın, Hulya Ozdemir, Hülya Selva Bilgen & Eren Ozek (2016). Ductal closure with intravenous paracetamol: a new approach to patent ductus arteriosus treatment, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, Vol. 29, No 6, 987-990.
10. Galvez Cacino Franco, (2017). Paracetamol intravenoso para cierre de conducto arterioso permeable en prematuros menores de 32 semanas de gestación, Garceta Medica de México, Vol. 153: N8, 752-756.
11. Pia Harkin, MD, Antti Harma, MD, Outi Aikio, MD, PhD, Marita Valkama, MD, (2016). Paracetamol Accelerates Closure of the Ductus Arteriosus after Premature Birth: A Randomized Trial, The Journal of Pediatrics. Vol. 177, pág. 72-79.
12. Gianluca Terrin, Francesca Conte, (2016). Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis, Arch Dis Child Fetal Neonatal. Vol. 101: Pag. 27-36.
13. Kadir Şerafettin Tekgündüz, Naci Ceviz, (2015). Intravenous paracetamol with a lower dose is also effective for the treatment of patent ductus arteriosus in pre-term infants, Cardiology in the Young, Vol. 25, pág. 1060–1064.
14. Outi Aikio<sup>1</sup>, Pia Harkin, (2014). Early paracetamol treatment associated with lowered risk of persistent ductus arteriosus in very preterm infants, Journal Matern Fetal Neonatal Medicine, Vol. 2, No. 12: 1252–1256.
15. Carlo Dani, Chiara Poggillaria, Cianchiluri Corsini, Venturella Vangi, Simone Pratesi. (2018). Effect on cerebral oxygenation of paracetamol for patent ductus arteriosus in preterm infants, European Journal of Pediatrics (2018) Vol. 177, No 4: Pag533–539.