



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS EN POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

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

**"PREVALENCIA DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR  
EN RECIÉN NACIDOS <1200 GRAMOS, ASOCIADO AL  
USO TEMPRANO DE PARACETAMOL PARA CIERRE DE  
DUCTO ARTERIOSO."**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
DRA. ALEJANDRA LOERA OLVERA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:  
NEONATOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. MARCOS VICENTE MARÍN ALPÍZAR**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:  
659.2020**



**ISSSTE**

**CIUDAD DE MÉXICO 2021**



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS EN POSGRADO E  
INVESTIGACIÓN**

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

**"PREVALENCIA DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR  
EN RECIÉN NACIDOS <1200 GRAMOS, ASOCIADO AL  
USO TEMPRANO DE PARACETAMOL PARA CIERRE DE  
DUCTO ARTERIOSO."**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
DRA. ALEJANDRA LOERA OLVERA**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD EN:  
NEONATOLOGÍA**

**ASESOR DE TESIS:  
DR. MARCOS VICENTE MARÍN ALPÍZAR**

**NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO:  
659.2020**



**2021**

*[Handwritten signature]*

DR. RAMÓN MINGUET ROMERO  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Hospital Regional  
"Lic. Adolfo López Mateos"  
Coordinación de  
Enseñanza e Investigación



ISSSTE

04 JUN 2021



RECIBIDO

Hora: \_\_\_\_\_  
Recibido: \_\_\_\_\_



ISSSTE

I. S. S. S. T. E.  
DIRECCIÓN MÉDICA

11 JUN 2021

SUBDIRECCIÓN DE REGULACIÓN  
Y ATENCIÓN HOSPITALARIA

**ENTRADA**

*[Handwritten signature]*

DR. FÉLIX ESPINAL SOLÍS  
JEFE DE ENSEÑANZA MÉDICA

*[Handwritten signature]*

DR. MARTHA EUNICE RODRIGUEZ ARELLANO  
JEFE DE INVESTIGACIÓN



ISSSTE

31 MAY 2021

JEFATURA DE  
INVESTIGACION



gk m - f

---

DRA. PERLA KARINA GARCÍA MAY  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

UA

---

DR. MARCOS VICENTE MARÍN ALPÍZAR  
ASESOR DE TESIS

gk m - f

---

DRA. PERLA KARINA GARCÍA MAY  
ASESOR METODOLÓGICO

## RESUMEN

**Introducción:** La prematuridad es un problema de salud pública, siendo el ductus arterioso permeable el defecto cardíaco más común en esta población; su presencia puede comprometer la perfusión cerebral por un corto circuito que provoca fluctuaciones en los flujos cerebrales, por lo que es factor de riesgo para el desarrollo de hemorragia intraventricular, la cual constituye una de las principales causas de secuelas neurológicas en los prematuros. El cierre farmacológico, se prefiere como primera línea de manejo para el ductus arterioso con repercusión hemodinámica, y el uso de paracetamol para tal fin se ha implementado con éxito en la terapia intensiva neonatal de nuestra unidad, por lo que es posible que esta práctica disminuya el porcentaje de hemorragia intraventricular o su grado de severidad, lo cual reafirmaría el cierre temprano en todos los recién nacidos menores de 30 semanas de gestación y 1200 gramos de peso al nacimiento como práctica benéfica para nuestra población. **Objetivo:** Conocer el porcentaje de hemorragia intraventricular que se presenta en los recién nacidos pretérmino menores a 30 semanas de gestación y con peso al nacer menor a 1200 gramos que recibieron paracetamol intravenoso temprano y que tuvieron un cierre exitoso del ductus arterioso. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal; se incluyeron pacientes recién nacidos prematuros menores a 30 SDG y menores a 1200 gramos, se evaluó el porcentaje de hemorragia intraventricular y cierre de ducto arterioso, y se compararon entre aquellos que recibieron paracetamol temprano y aquellos que no lo recibieron. **Resultados:** Se contó con un total de 38 expedientes completos de recién nacidos prematuros de 30 semanas de gestación o menos y con peso menor a 1200 gramos al nacer, conformando un grupo con características epidemiológicas homogéneas en cuanto a las semanas de gestación, talla, valoración de Apgar a los 5 minutos, vía de nacimiento y uso de aminas durante su hospitalización. Las comorbilidades presentadas por nuestro grupo de estudio, fueron estadísticamente significativas, siendo la más común el SDR y la sepsis. Se utilizó paracetamol intravenoso como tratamiento temprano para cierre de conducto arterioso en 22 pacientes (56.4%), reportándose cierre exitoso del ducto arterioso en 17 pacientes (77.2%)  $p < 0.001$ , con reporte de hemorragia intraventricular en 4 casos (23.5%)  $p 0.593$ , con grado 4 como la más frecuente en este grupo, masculinos 29.4%  $p 0.033$  y asfixia 16.6%  $p 0.018$ . **Conclusiones:** No disminuyó la frecuencia de presentación de hemorragia intraventricular en los pacientes prematuros menores a 30 semanas de gestación y con peso al nacer menor a 1200 gramos que tuvieron un cierre exitoso del ductus arterioso tras la administración temprana paracetamol intravenoso, pero se reafirma que su implementación es la alternativa más efectiva, segura y asequible para tal fin en nuestro hospital, disminuyendo considerablemente una de las principales patologías del prematuro, mejora la atención y pronóstico de nuestros pacientes.

## ABSTRACT

**Introduction:** Prematurity is a public health problem, being the patent ductus arteriosus the most common heart defect in this population. Its presence can compromise cerebral perfusion by a shunt that causes fluctuations in cerebral flows, therefore, it is a risk factor for the development of intraventricular hemorrhage, which is one of the main causes of neurological sequelae in premature newborns. Pharmacological closure is preferred as the first line of management for ductus arteriosus with hemodynamic repercussions, and the use of paracetamol for this purpose has been successfully implemented in the neonatal intensive care unit of our medical unit, so there is a possibility of this practice to reduce the percentage of intraventricular hemorrhage or its degree of severity, which would reaffirm early closure in all newborns under 30 weeks of gestation and 1200 grams of birth weight as a beneficial practice for our population. **Objective:** To know the percentage of intraventricular hemorrhage that occurs in preterm newborns less than 30 weeks' gestation and with birth weight less than 1200 grams who received early intravenous paracetamol and who had a successful closure of the ductus arteriosus. **Materials and methods:** Descriptive, retrospective, cross-sectional study; Preterm newborn patients less than 30 SDG and less than 1200 grams were included, the percentage of intraventricular hemorrhage and closure of the ductus arteriosus was evaluated, and they were compared between those who received paracetamol early and those who did not receive it. **Results:** There were a total of 38 complete records of premature newborns of 30 weeks of gestation or less and weighing less than 1200 grams at birth, forming a group with homogeneous epidemiological characteristics in terms of weeks of gestation, height, assessment Apgar score at 5 minutes, route of birth and use of amines during hospitalization. The comorbidities presented by our study group were statistically significant, the most common being RDS and sepsis, male 29.4%  $p$  0.033 and asphyxia 16.6%  $p$  0.018. **Conclusions:** The frequency of presentation of intraventricular hemorrhage was not reduced in premature patients less than 30 weeks of gestation and with birth weight less than 1200 grams who had a successful closure of the ductus arteriosus after early intravenous paracetamol administration, but it is reaffirmed that its use implementation is the most effective, safe and affordable alternative for this purpose that is available in our hospital, considerably reducing one of the main pathologies of prematurity, the most frequent heart defect, and with it, improving the care and prognosis of our patients.

## **AGRADECIMIENTOS**

A Dios por regalarme el don de la vida; por ser luz, amor y fuerza en cada paso dado en mi vida profesional y personal.

A papá y mamá, por inspirarme a vivir con amor y dedicación al prójimo; por tomar siempre mi mano y llenarme de amor, apoyo incondicional y paciencia.

A todos mis maestros, especialmente a la Dra. Perla y Dr. Marín, por sus enseñanzas profesionales y personales, por contribuir en mi formación y guiarme en este camino.

A mis bebecitos y sus familias, por todas las enseñanzas que me han regalado, por inspirar mi corazón y mente para darles lo mejor de mí. Con amor, profunda admiración y eterna gratitud.

## **DEDICATORIA**

A mis papás, Juanito y Ale; a mi hermana Eli, y a mis sobrinos David y Gustavo, con todo mi amor, ustedes son mi tesoro más preciado.

A Pablo, por ser y estar, por sostenerme y motivarme, por ese 99% en mis días difíciles, por todo tu amor y apoyo incondicional. Te amo.

A abuelita Lupita, eres entrega. A abuelita Chabe, eres fortaleza. A abuelito Vidal, eres trabajo. A abuelito Toño, eres integridad. Ustedes son los pilares de mi corazón. Los amo para siempre.

Para Honey, Hanna y Cubby, por ser mis compañeros de aventuras, desvelos y descanso.

Ale Loera

## ÍNDICE

RESUMEN .....	iii
ABSTRACT.....	iv
AGRADECIMIENTOS.....	v
ÍNDICE .....	1
INTRODUCCIÓN .....	2
MARCO TEORICO .....	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	12
JUSTIFICACION.....	13
OBJETIVOS.....	14
HIPOTESIS .....	15
MATERIAL Y METODOS .....	15
CRITERIOS DE SELECCIÓN.....	16
VARIABLES.....	17
ANÁLISIS.....	17
RESULTADOS.....	18
DISCUSIÓN .....	36
CONCLUSIONES .....	38
BIBLIOGRAFÍA .....	39

## INTRODUCCIÓN

La prematuridad es un problema de salud pública, siendo el ductus arterioso permeable el defecto cardíaco más común en esta población; su presencia puede comprometer la perfusión cerebral ya que el corto circuito que se genera a través de él ocasiona fluctuaciones en los flujos cerebrales, por lo que es un factor de riesgo para el desarrollo de hemorragia intraventricular, la cual constituye una de las principales causas de secuelas neurológicas en los recién nacidos prematuros.

El cierre farmacológico del ductus arterioso se prefiere como primera línea de manejo para el ductus arterioso con repercusión hemodinámica, y el uso de paracetamol temprano para tal fin se ha implementado con éxito en la terapia intensiva neonatal de nuestra unidad, por lo que es posible que esta práctica disminuya el porcentaje de hemorragia intraventricular o su grado de severidad siempre que no se cuente con otros factores bien definidos para provocarla, lo cual reafirmaría la práctica del cierre temprano en todos los recién nacidos menores de 30 semanas de gestación y 1200 gramos de peso al nacimiento como práctica benéfica para nuestra población.

## MARCO TEORICO

Actualmente en Neonatología, el parto pretérmino es el principal reto clínico, ya que la mayor parte de las muertes neonatales ocurren en este grupo de neonatos. Además, la prematuridad representa el factor de riesgo más importante para morbilidades que ameritan manejo hospitalario, y que generan deficiencias y discapacidad con repercusión social y familiar significativa. A nivel global se ha observado un incremento en la tasa de prematuridad.

Un recién nacido prematuro es aquel que nace antes de las 37 semanas de gestación. La mayor parte de la morbimortalidad afecta a los recién nacidos cuya edad gestacional es inferior a las 32 semanas, especialmente a los pretérminos extremos, que son aquellos nacidos antes de las 28 semanas de gestación.

El riesgo de nacimiento prematuro para la población general se estima entre el 8 al 10% de todas las gestaciones. A nivel global, la Organización Mundial de la Salud reporta tasas de nacimientos prematuros de entre 5 al 18%. En nuestro país, se estimó hasta el 2019 que cerca del 9.8% de los nacimientos fueron bebés prematuros.

### I. Ductus arterioso persistente

La transición de la vida intrauterina a la extrauterina representa una fase crítica de adaptación fisiológica en la que intervienen muchos órganos y sistemas, sobre todo el corazón y los pulmones. La mayoría de los recién nacidos a término completan esta transición sin complicaciones, sin embargo, la desregulación de la adaptación postnatal normal puede conducir a una inestabilidad cardiopulmonar aguda, lo que puede requerir soporte avanzado y cuidados intensivos, y en algunas situaciones, incluso desencadenar la muerte o deterioro neurosensorial.

La vida fetal se caracteriza por la no participación de los pulmones, así como por la dependencia de la circulación placentaria para el intercambio gaseoso y otras funciones metabólicas. La circulación fetal se organiza en serie: la mayor parte del retorno venoso procedente de la placenta no pasa por la circulación hepática a través del conducto venoso, que llega a la vena cava inferior justo antes de su entrada a la aurícula derecha. Habilitada por la ubicación anatómica de la vena cava inferior y el alto volumen de retorno venoso umbilical, la mayor parte de la sangre oxigenada cruza hacia la aurícula izquierda a través del foramen oval (FO), que se mantiene ampliamente abierto por la presión auricular derecha más alta en comparación con la izquierda. De la sangre restante bombeada a la arteria pulmonar por el ventrículo derecho fetal, una gran porción se une a la circulación

sistémica sin pasar por el lecho vascular pulmonar a través del ductus arterioso (DA); como consecuencia, sólo el 10 al 20% del gasto cardíaco biventricular total ingresa a los pulmones durante la vida fetal, incrementando aproximadamente al 30% al final de la gestación como consecuencia del aumento en la reactividad vascular del pulmón fetal.

El mantenimiento de la circulación fetal, así como su rápida adaptación después del nacimiento a una circulación paralela, donde casi la totalidad del gasto cardíaco debe pasar a través de los pulmones para la oxigenación, es resultado de una cascada de factores mecánicos, bioquímicos y hormonales concurrentes, interconectados.

El evento centinela que desencadena la adaptación circulatoria al nacer es el inicio de la ventilación. La distensión repentina y rítmica de los pulmones con la entrada del aire, ayudada por la alta presión negativa de las primeras respiraciones, provocan el desplazamiento del líquido pulmonar del espacio alveolar al intersticial, dando como resultado el establecimiento de una interfaz aire-líquido en los alveolos ventilados y la gran caída inicial de las RVP.<sup>1</sup> Después del nacimiento, se presenta una caída progresiva de las resistencias vasculares pulmonares (RVP) durante las primeras 48 a 72 horas, como respuesta al reclutamiento pulmonar y al incremento en la concentración alveolar de oxígeno. A medida que caen las RVP, la dirección del flujo a través del DA y del FO se invierte de izquierda a derecha (es decir, derivación sistémica a la pulmonar). A esto le sigue el cierre del DA, del ductus venoso y finalmente el FO.

La derivación a través del DA juega un papel crucial a nivel fisiológico en la circulación de transición normal. Fisiológicamente, el DA es una estructura vascular que en la vida uterina conecta la aorta descendente con la arteria pulmonar, por lo que es fundamental para que se lleve a cabo la circulación fetal. Deriva del sexto arco aórtico e histológicamente se constituye de una túnica media pobre en fibras elásticas y rica en fibras musculares helicoidales que le permiten la contracción y dilatación. Durante la vida fetal, éste permanece permeable debido a las condiciones intrauterinas de baja presión parcial de oxígeno, producción local de prostaglandinas y de óxido nítrico. Al nacimiento, las fibras musculares se contraen rápidamente debido al brusco incremento de la presión arterial de oxígeno, lo cual inhibe los canales de calcio intracelular. Esta respuesta de las fibras musculares se ve incrementada proporcionalmente a la edad gestacional, por lo cual los neonatos prematuros tienen menor respuesta a estos cambios fisiológicos.<sup>2</sup>

Como segundo factor relevante para la permeabilidad del conducto, se encuentran las prostaglandinas vasodilatadoras, destacando la prostaglandina E2 (PGE2). La inhibición de su síntesis 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 las primeras 3 horas de vida. En los RNPT los niveles de PGE2 circulantes son más altos ya que no se metabolizan completamente por la inmadurez, por lo que incluso cuando el conducto arterioso se contrae, esto no es suficiente para generar la hipoxia media necesaria para que se lleve a cabo su cierre anatómico, por lo cual es posible la reapertura posterior. Debido a lo anterior, 70 a 80% de los recién nacidos por debajo de 1000 gramos pueden tener un ductus arterioso persistente (DAP).<sup>3</sup>

El DAP es el defecto cardíaco más común en los recién nacidos, su incidencia en RNPT es entre 50 a 70%, y es inversamente proporcional a la edad gestacional. De acuerdo a la literatura, cerca del 50-55% de los recién nacidos menores a 34 semanas de gestación (SDG) presentan CAP, y en los RNPT menores a 28 SDG más del 65%. En términos del peso al nacimiento, el CAP afecta al 80% de los recién nacidos (RN) de extremado bajo peso (<1000 gramos), y al 45% de los RN con peso entre 1000 a 1750 gramos, debido a que el cierre anatómico del conducto arterioso se ve afectado por la disminución en el número de fibras musculares y del tono intrínseco de la pared ductal y del tejido subendotelial que presentan los recién nacidos prematuros.

El papel del DA durante la transición en recién nacidos prematuros ha sido un tema de mucha investigación y discusión, probablemente se deba al fallo de los procesos biológicos normales que modulan el cierre y la asociación conocida con varias complicaciones relacionadas con la prematuridad. Es un hecho bien establecido que es menos probable que el DA en recién nacidos prematuros se cierre espontáneamente como parte de la transición a la vida extrauterina.

Un conducto arterioso hemodinámicamente significativo se traduce en el descenso del gasto cardíaco secundario a la presencia de un cortocircuito de izquierda a derecha. Existe una distribución del flujo sanguíneo sistémico alterado por la disminución en la presión diastólica y vasoconstricción arteriolar reactiva a la disminución del gasto cardíaco; como consecuencia, la perfusión sistémica se ve reducida, trayendo consigo la aparición de morbilidades asociadas a la presencia del CAP.

## II. Cierre del ductus arterioso persistente.

Según el 1er consenso SIBEN para evitar la presencia de un conducto arterioso persistente con repercusión hemodinámica, se debe intentar un cierre farmacológico dentro de las dos primeras semanas de vida (máximo en las primeras tres semanas), aunque aún sigue siendo muy controvertido cuál es el

mejor momento para instaurar un tratamiento médico y prevenir la morbilidad asociada.<sup>4</sup>

Existe evidencia de que el tratamiento profiláctico para el cierre del conducto arterioso (en las primeras 24 horas de vida) en los bebés extremadamente prematuros puede reducir la incidencia de hemorragia intraventricular grave y la necesidad de ligadura quirúrgica, utilizando indometacina como fármaco, sin embargo su uso profiláctico no es recomendable puesto que a largo plazo no se ha visto que mejore el neurodesarrollo, y al no haber un beneficio claro, no se justifica considerando los potenciales efectos adversos a este medicamento.<sup>3</sup>

En la actualidad se emplea más comúnmente el tratamiento temprano "pre sintomático", que consiste en la instauración de tratamiento curativo en los primeros 2 a 3 días post natales en los bebés en quienes el ecocardiograma confirma la presencia de DAP hemodinámicamente significativo. La indometacina y el ibuprofeno se emplean frecuentemente para este tratamiento, sin embargo, estos medicamentos se asocian a eventos adversos graves entre los cuales se incluye la perforación intestinal, falla renal y la hemorragia intraventricular.<sup>5</sup>

En caso de existir falla del cierre farmacológico del DAP o que este método se encuentre contraindicado, se indica la ligadura quirúrgica, sin embargo, con este procedimiento además de las complicaciones propias de la toracotomía, se ha encontrado que podría incrementar la probabilidad de deterioro del neurodesarrollo, enfermedad pulmonar crónica y retinopatía del prematuro, por lo que la relación riesgo/beneficio del cierre quirúrgico debe evaluarse cuidadosamente de manera individual.

En cuanto al cierre farmacológico, en la actualidad los estudios informan acerca de la eficacia y seguridad del paracetamol en el tratamiento del DAP en recién nacidos prematuros.<sup>6</sup> El paracetamol actúa inhibiendo la fracción de peroxidasa de la enzima prostaglandina sintetasa, disminuyendo con ello la síntesis de prostaglandinas, lo que provoca la vasoconstricción del ductus. En un estudio realizado en 2016, se introdujo el paracetamol por vía intravenosa como manejo para reducción de los requerimientos de opiáceos durante el tratamiento del SDR después del nacimiento: se administró paracetamol a 41 recién nacidos entre 24 y 27 SDG, en los cuales se observe una disminución de la incidencia cercana al 24% del DAP, documentada con ecocardiograma que evidenciaba el cierre del DA, así como disminución del calibre en un 37% con la consiguiente mejoría clínica, sin complicaciones asociadas al paracetamol.<sup>6</sup>

En otro estudio realizado en el Louis Children's Hospital en el que se incluyeron 41 recién nacidos, se administró paracetamol como tratamiento para cierre de DA, en los cuales el peso al nacer oscilaba entre 614 a 948 gramos, con edad

gestacional entre 24 y 27 SDG, concluyendo con un porcentaje de cierre exitoso de DA estadísticamente significativo, sin observarse efectos adversos graves (como por ejemplo hepatotoxicidad).<sup>6</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 DAP con paracetamol versus ibuprofeno, sin encontrarse 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 versus ibuprofeno. Dos estudios compararon la administración profiláctica de paracetamol vs placebo o ninguna intervención para un DAP: 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>7</sup>

En México, en el Hospital Infantil de Especialidades en Tuxtla Gutiérrez se administró paracetamol por vía intravenosa a 21 pacientes menores de 32 SDG a dosis de 15 mg/kg cada 6 horas durante 3 a 6 días, identificando el cierre del DAP 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 DAP, 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 igualmente se identificó un mejor porcentaje de éxito de cierre, de hasta el 81%.<sup>8</sup>

En nuestra unidad de llevó a cabo un estudio retrospectivo observacional entre enero y diciembre del 2018, en donde se describieron los datos de pacientes menores a 34SDG o con un peso menor a 1700 gramos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), a los cuales se administró un ciclo de paracetamol a dosis de 15mg/kg/dosis cada 6 horas por vía intravenosa durante 7 días, iniciado durante las primeras 24 horas de vida. En este estudio se revisaron en total expedientes de 45 pacientes sin diagnóstico antenatal de cardiopatía cianógena compleja o con más de 7 días de vida al ingreso a la UCIN, y sin malformaciones mayores, reportándose una prevalencia de DAP en 14 pacientes

(13.3%), de los cuales sólo dos pacientes requirieron cierre quirúrgico (4.4%), y el resto con cierre farmacológico exitoso, concluyendo que el uso de paracetamol en recién nacidos con alto riesgo para presencia de DAP de manera oportuna incrementa la efectividad del tratamiento, siendo una opción terapéutica adecuada al no contar con otros antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como el ibuprofeno o la indometacina, recomendados por las guías de práctica clínica o en pacientes que tienen contraindicación el uso de estos, siempre y cuando se descarte por ultrasonido fetal o tamizaje cardiaco, la presencia de cardiopatías conducto dependientes, recomendando el uso temprano o profiláctico de paracetamol para mejorar la mortalidad o secuelas de DAP en los RNPT menores a 30 SDG o con peso menor a 1200 gramos.<sup>9</sup>

A pesar de lo anterior y la evidencia comentada, la terapia con paracetamol no se encuentra exenta de riesgos. El principal efecto adverso de su uso es la hepatotoxicidad, manifestada por signos clínicos (vómito, malestar general, diaforesis y hepatomegalia), seguidos por alteraciones en las enzimas hepáticas y bilirrubinas, típicamente tras 3 a 5 días de uso de paracetamol; sin embargo, el uso de paracetamol ofrece mayor seguridad en comparación con otros AINES.<sup>17</sup> Por lo anterior, se observa que el paracetamol parece tener tasas de éxito en el tratamiento del DAP similares a la indometacina e ibuprofeno, pero con un perfil de seguridad más elevado.<sup>10</sup>

### III. Hemorragia Intraventricular.

La hemorragia intracraneal (HIC) es una causa importante de morbi mortalidad neonatal, y son variados los trastornos, tanto hereditarios como adquiridos, los que pueden desencadenarla. Un insulto al cerebro durante el periodo neonatal a menudo resulta en efectos adversos significativos del neurodesarrollo debido a que este periodo es crítico para el desarrollo cerebral. Estos efectos sobre el neurodesarrollo en los neonatos con HIC están determinados por la madurez cerebral, la localización y extensión de la o las lesiones, así como la etiología subyacente y la presencia de alteraciones concomitantes. Dentro de las diversas etiologías de la HIC neonatal, encontramos la hemorragia intraventricular (HIV), aquella relacionada con la prematuridad, y que se origina en la matriz germinal subependimaria.<sup>11</sup>

En Estados Unidos, alrededor de 12 mil recién nacidos prematuros desarrollan hemorragia intraventricular cada año. La incidencia de HIV de moderada a severa no ha incrementado significativamente en los últimos 20 años, sin embargo, es un problema de suma importancia en los prematuros, puesto que un gran número de ellos desarrollan secuelas neurológicas como consecuencia. Aproximadamente

50 a 75% de los prematuros con HIV desarrollan parálisis cerebral infantil, retraso en el neurodesarrollo y/o hidrocefalia. Una cuarta parte de los sobrevivientes a HIV sin discapacidad desarrollan trastornos psiquiátricos y en funciones ejecutivas. Por lo tanto, la HIV y sus secuelas neurológicas y psiquiátricas siguen siendo un problema de salud pública importante en todo el mundo.<sup>11</sup>

La más común de las HIC observadas en los recién nacidos pretérmino (RNPT) es la hemorragia intraventricular (HIV); la tasa y la severidad de ésta son inversamente proporcionales a la edad gestacional y peso al nacer. La HIV generalmente se origina en la matriz germinal peri ventricular. Esta región cerebral es conocida como la eminencia ganglionar. Consta de células precursoras neuronales y gliales, y es más prominente en la cabeza del núcleo caudado.

La matriz germinal subependimaria está sumamente vascularizada, y cuenta con escaso tejido conectivo de sostén, por lo tanto, es vulnerable a la hemorragia. La matriz germinal comienza su involución entre las 20-26 semanas de gestación (SDG), donde disminuye su grosor, hasta casi desaparecer a las 36-37 SDG, por lo que se encuentra generalmente ausente al término de la gestación, aunque pueden permanecer restos en la escotadura caudotalámica y justo detrás del tálamo, sitio más común de localización de la HIV en prematuros.<sup>12</sup>

La patogenia de la HIV es compleja y heterogénea, interviniendo múltiples factores para su desarrollo. Como ya se comentó, la fragilidad inherente de la vasculatura de la matriz germinal prepara el terreno para una hemorragia, induciendo su ruptura la fluctuación en el flujo sanguíneo cerebral. Los vasos sanguíneos a nivel cerebral son únicos, ya que forman una barrera hematoencefálica, la cual sirve como una interfaz dinámica entre la sangre y el cerebro, y consta de uniones endoteliales estrechas, lámina basal, pericitos y las porciones terminales de los astrocitos; sin embargo, a diferencia de otras regiones cerebrales, se ha identificado que en la matriz germinal, la barrera hematoencefálica presenta escasez de pericitos, disminución en la fibronectina de la lámina basal así como de las porciones terminales de los astrocitos, lo cual debilita la vasculatura e incrementar la propensión a la hemorragia.<sup>13</sup>

Si además de esto se tienen alteraciones plaquetarias o de la coagulación, los mecanismos de homeostasis se afectan acentuando la hemorragia. Una variación anatómica considerable en el sistema venoso profundo en neonatos prematuros comparado con neonatos a término, puede también jugar un rol en el incremento de la tasa de HIV vista en este grupo. Particularmente, la curvatura estrecha en la porción terminal de la vena talamoestriada se asocia con tasas más altas de hemorragia de la matriz germinal en prematuros, probablemente como resultado de la alteración del flujo sanguíneo, drenaje deficiente y tensión intermitente. Cuando la hemorragia de la matriz germinal es sustancial, el epéndimo

subyacente se rompe y la hemorragia progresa a HIV, a medida que la sangre llena el ventrículo cerebral lateral.<sup>14</sup>

Para la clasificación de la severidad de la hemorragia de la matriz germinal (HMG) es ampliamente utilizada la clasificación de Papile: el grado I se limita a la matriz germinal subependimaria y es vista clásicamente en el surco caudotalámico; el grado II se define por la presencia de sangre dentro de los ventrículos sin incrementar su tamaño; el grado III consiste en la hemorragia intraventricular que ocupa más del 50% del ventrículo con dilatación del mismo, y el grado IV se acompaña de hemorragia parenquimatosa.<sup>15</sup>

Los grados más elevados de hemorragia se asocian con peor pronóstico del neurodesarrollo. El grado I y II aislados de HMG generalmente se asocian con buenos resultados neurológicos a largo plazo. La discapacidad a largo plazo se relaciona mayormente con hemorragias grado III cuando la ventriculomegalia post hemorrágica no es tratada adecuadamente, así como en los sobrevivientes con HIV grado IV, principalmente cuando la lesión parenquimatosa afecta los tractos corticoespinales.<sup>15</sup> Debido a que la HIV se atribuye a la fragilidad vascular de la matriz germinal y a alteraciones del FSC, las estrategias en su prevención deben dirigirse a la estabilización de este flujo y a la protección de la matriz germinal.

#### IV. El papel del ductus arterioso persistente en la hemorragia intraventricular.

El ductus arterioso persistente en recién nacidos prematuros está asociado con incremento en la mortalidad, así como a varias complicaciones importantes a corto plazo, destacando la HIV y la hemorragia pulmonar (HP). Las investigaciones fisiológicas y epidemiológicas han proporcionado información sobre el momento del pico de incidencia de estas complicaciones, las cuales se relacionan estrechamente con el momento en que el shunt de izquierda a derecha a través del DA aumenta progresivamente en su volumen; por otra parte, han informado sobre las intervenciones que muestran reducción en la incidencia de HI y/o HP, como lo son el uso de esteroides prenatales el uso de indometacina profiláctica para el cierre del DA.<sup>22</sup> Un estudio de cohorte pre y post retrospectivo demostró una reducción en la incidencia de HIV con la implementación de la práctica estandarizada de detección temprana y tratamiento dirigido al DAP en recién nacidos prematuros, sin embargo el tamaño de la muestra en este estudio era pequeño.<sup>16</sup>

Aunque aún hace falta mayor investigación, existen estudios con ecocardiografía secuencial en cohortes relativamente grandes de recién nacidos prematuros extremos en donde se ha observado una fuerte asociación entre el bajo flujo de la vena cava superior (VCS) durante las primeras horas después del nacimiento en

RNPT y el desarrollo posterior o progresión a HIV de mayor grado. El flujo bajo de la VCS a las 5 horas de edad se relacionó directamente con el diámetro ductal observado y el uso de mayor presión media de las vías, probablemente debido a su efecto negativo sobre la resistencia vascular sistémica y el retomo venoso sistémico, respectivamente.<sup>17</sup> Otro estudio fisiológico prospectivo encontró que a menor gasto cardiaco, función ventricular y flujo cerebral durante las primeras 12 horas de vida y su posterior aumento preceden al desarrollo de HIV de alto grado en RNPT extremos.<sup>18</sup> Estas observaciones son consistentes con la teoría reconocida de isquemia-reperusión para la aparición de HIV y sugieren un vínculo con el shunt izquierda-derecha a través del DA. Se ha relacionado además una interacción entre el miocardio prematuro inmaduro y la exposición a un shunt DA no restrictiva durante la transición del post parto como un factor contribuyente importante para la fisiopatología en la ocurrencia de HIV y HP en el RNPT.

El impacto sistémico del shunt del DA de izquierda a derecha no restrictivo y sostenido incluye una menor resistencia vascular posductal, lo que conlleva a una disminución de la perfusión cerebral. En ausencia del aumento compensatorio del gasto ventricular izquierdo, resulta un estado de relativa hipoperfusión cerebral, especialmente si se excede la capacidad de autorregulación cerebral del bebé. A medida que el ventrículo izquierdo se adapta a los cambios de volumen, responde incrementando su gasto, primero al rango normal y posteriormente incluso más alto, si el shunt de izquierda a derecha continúa, hasta persistir e incrementar de volumen. Como el lecho vascular cerebral es pre ductal, teóricamente está expuesto a esta repentina restauración e incremento del flujo sanguíneo, creando la comentada fisiopatología de isquemia-reperusión, predisponiendo así a la presencia de HIV.<sup>19</sup> Sin embargo, esta asociación puede tener varios estratos de interacciones entre el huésped y la enfermedad, lo que plantea un gran desafío para demostrar dicho vínculo en el ámbito clínico. Por ejemplo, en un grupo de pacientes, la gravedad de la hipoperfusión preexistente puede ser tal que el estado de reperusión normal es suficiente para producir HIV sin contribución del shunt del DA, mientras que en otros puede ser una combinación de ambos. Por otro lado, en algunos pacientes la extensión del shunt puede ser lo suficientemente alta como para remplazar la capacidad autorreguladora cerebral, es decir, generar hiperperusión. Además, los bebés prematuros enfermos pueden presentar periodos de falta de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, lo que los hace aún más propensos a la aparición de hemorragia intraventricular.<sup>20</sup> Por lo tanto, es posible que el subgrupo de lactantes con evidencia de hipoperfusión preexistente, si es identificable, pueda beneficiarse más de un tratamiento dirigido temprano para promover el cierre ductal, lo cual no ha sido aun consistentemente probado y justifica mayor investigación<sup>21</sup>, inquietud de la cual se deriva el presente estudio.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hemorragia interventricular en los recién nacidos prematuros tiene una incidencia elevada y repercute en la morbimortalidad del individuo que la presenta a corto, mediano y largo plazo. Ésta se debe principalmente a alteraciones en los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral (fluctuación, aumento o disminución), que lleva a ruptura y hemorragia de la microvasculatura en la matriz germinal.

El ductus arterioso persistente es el más común de los defectos cardíacos en los recién nacidos prematuros, y en algunos casos puede comprometer la perfusión sistémica y el flujo sanguíneo cerebral, por lo que se ha identificado como factor de riesgo para la presencia de hemorragia intraventricular. El uso profiláctico de medicamentos que favorecen su cierre se recomienda en los prematuros menores a 1200 gramos, y el paracetamol ha demostrado una eficacia aceptable con el mínimo de complicaciones asociadas.

Por lo anterior, nuestro grupo de investigadores se realiza el siguiente cuestionamiento:

*¿Qué porcentaje de hemorragia intraventricular se presenta en los recién nacidos prematuros muy extremos de menos de 30 semanas de gestación o menor de 1200 gramos al nacer, con el uso de paracetamol intravenoso profiláctico para el cierre del conducto arterioso?*

## JUSTIFICACION

Tanto la hemorragia intraventricular como el ductus arterioso persistente son patologías frecuentemente observadas en los pacientes prematuros atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de nuestra unidad, y aunque son múltiples los factores que intervienen en su patogenia, nuestro grupo de investigación busca determinar si existe una disminución en el porcentaje de hemorragia intraventricular presentado en el recién nacido pretérmino de 30 semanas o menos y con peso menor a 1200 gramos al nacer, tras recibir esquema con paracetamol intravenoso para cierre temprano del ductus arterioso, que es actualmente utilizada en nuestra unidad.

De corroborarse esta relación, se beneficiaría a los recién nacidos de estas características, disminuyendo el riesgo que les confiere la presencia de conducto arterioso persistente para su neurodesarrollo, al ser éste un factor desencadenante de hemorragia intraventricular.

Se disminuiría a corto, mediano y largo plazo algunas de las secuelas neurológicas relacionadas con la prematurez y el peso bajo al nacimiento. Por otro lado, se reforzaría el uso de paracetamol como el fármaco de elección en el manejo farmacológico del cierre del ductus arterioso pues, aunque en las guías de práctica clínica se describen múltiples alternativas para este fin, el paracetamol ha mostrado similar efectividad con menores efectos adversos, y en nuestro caso, además, es un fármaco accesible y asequible, al ser parte del cuadro básico en la Institución.

## OBJETIVOS

### I. OBJETIVO GENERAL

Conocer el porcentaje de hemorragia intraventricular que se presenta en los recién nacidos pretérmino menores a 30 semanas de gestación y con peso al nacer menor a 1200 gramos que recibieron de manera temprana paracetamol intravenoso y que tuvieron un cierre exitoso del ductus arterioso.

### II. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Conocer el número de recién nacidos pretérmino menores a 30 semanas de gestación y con peso menor a 1200 gramos al nacer que fueron atendidos en la UCIN del HRLALM en el periodo comprendido entre marzo 2017 a marzo 2021.
- Describir las características demográficas de la población estudiada.
- Determinar el grupo de recién nacidos prematuros muy extremos de menos de 30 semanas o menores a 1200 gramos que recibieron régimen profiláctico de paracetamol intravenoso para lograr el cierre del conducto arterioso de forma temprana.
- Establecer el porcentaje de recién nacidos pretérmino menores a 30SDG y <1200g que lograron cierre exitoso de ductus arterioso tras recibir esquema de paracetamol intravenoso temprano.
- Observar el porcentaje de RNPT 30SDG y <1200g que obtuvieron un reporte de USG transfontanelar con hemorragia intraventricular al término de un esquema de paracetamol intravenoso para cierre temprano de DA.
- Determinar el porcentaje de RNPT 30SDG y <1200g con evidencia de hemorragia intraventricular en un reporte de USG transfontanelar que no recibieron esquema de paracetamol intravenoso para cierre temprano de DA.
- Comparar el porcentaje de los RNPT 30SDG y <1200g que tuvieron HIV tras recibir esquema con paracetamol intravenoso para cierre temprano de DA con aquellos que no lo recibieron.

## **HIPOTESIS**

El uso temprano de paracetamol intravenoso para cierre farmacológico del ductus arterioso en los recién nacidos pretérmino menores a 30 semanas de gestación o con peso al nacer menor a 1200 gramos, disminuye el porcentaje de hemorragia intraventricular en este grupo de neonatos.

## **MATERIAL Y METODOS**

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, en el cual se analizaron los expedientes médicos de pacientes ingresados al nacimiento en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" del ISSSTE, en el periodo comprendido del 01 de enero de 2017 al 30 de abril de 2021. Por tratarse de un estudio descriptivo, no se requirió cálculo de tamaño de la muestra; se realizó un muestreo no probabilístico en el cual se incluyeron todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión a conveniencia. Se incluyó a todos los pacientes recién nacidos prematuros menores a 30 semanas de gestación y con peso menor a 1200 gramos al nacer; se excluyeron aquellos pacientes con causa identificable de hemorragia intracraneal y aquellos pacientes con diagnóstico perinatal de malformación mayor del sistema nervioso central o cardiopatía congénita; se eliminó para el análisis de datos a aquellos pacientes con expediente incompleto o con falta de seguimiento establecido con ecocardiograma y ultrasonido transfontanelar antes de los 14 días de vida y a aquellos que fallecieron dentro de las primeras 2 semanas de vida.

Se evaluó la frecuencia de hemorragia intraventricular reportada en ultrasonido transfontanelar dentro de los primeros 14 días de vida en los pacientes que recibieron paracetamol intravenoso para cierre temprano de ducto arterioso y en aquellos que no lo recibieron, y se comparó si existe diferencia en el porcentaje de hemorragia intraventricular. Así mismo, se analizaron las características demográficas y comorbilidades en el grupo estudiado.

Se analizó la base de datos con un análisis estadístico con Wizard Pro versión 23, se utilizó estadística descriptiva mediante el cálculo de mínimos, máximos, medias, frecuencias, coeficientes, con un p estadísticamente significativa de  $p < 0.05$ , intervalos de confianza al 95%.

## **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

### **I. Criterios de inclusión:**

1. Pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados intensivos neonatales al nacimiento, en el periodo comprendido de 01 de enero 2017 a 30 de abril de 2021.
2. Recién nacidos con peso al nacimiento menor a 1200 gramos.
3. Recién nacidos menores a 30 semanas de gestación

### **II. Criterios de exclusión:**

1. Pacientes con causa identificable de hemorragia intracraneal.
2. Pacientes con diagnóstico perinatal de malformación mayor del sistema nervioso central o cardiopatía congénita.

### **III. Criterios de eliminación:**

1. Pacientes con expediente incompleto o con falta de seguimiento establecido con ultrasonido transfontanelar y/o ecocardiograma en los primeros 14 días de vida.
2. Pacientes que hayan fallecido en las primeras 2 semanas de vida.

## VARIABLES

Nombre de la variable	Definición Operacional	Tipo de variable	Escala de Medición
Edad gestacional	Edad gestacional que tiene un neonato prematuro al nacimiento reportada en semanas.	Cuantitativa Discreta	Semanas de gestación (SDG)
Peso	Peso del recién nacido prematuro al nacimiento, medido en una balanza.	Cuantitativa Continua	Gramos (g)
Presencia de hemorragia Intraventricular	Reporte en el expediente clínico de hemorragia intraventricular en ultrasonido transfontanelar del recién nacido menor a 1000 gramos reportado por médico especialista en Imagenología, en los primeros 14 días de vida extrauterina	Cualitativa Nominal dicotómica	-Presente -No presente
Grado de hemorragia Intraventricular	Clasificación de la hemorragia intraventricular reportada en ultrasonido transfontanelar de los primeros 14 días de vida, de acuerdo a clasificación de Papile, asentado en reporte ultrasonográfico por médico especialista en Imagenología	Cuantitativa Ordinaria	-Grado I -Grado II -Grado III -Grado IV
Paracetamol Intravenoso temprano para cierre de ductus arterioso	Es el inicio de tratamiento con paracetamol desde el nacimiento, a dosis de 15mg/kg cada 6 horas por 7 días efectivos con fin de cierre de ductus arterioso	Cualitativa Nominal	-Se realizó -No se realizó
Cierre farmacológico de ductus arterioso	Reporte por ecocardiografía pediátrica entre el día 7 a 14 de vida, de cierre exitoso de ductus arterioso tras uso de ciclo con fármaco antiinflamatorio no esteroideo, en el recién nacido menor de 1000 gramos	Cualitativa nominal	-Cierre exitoso -Ductus arterioso persistente

## ANÁLISIS

Se analizó la base de datos con un análisis estadístico con Wizard Pro versión 23, se utilizó estadística descriptiva mediante el cálculo de mínimos, máximos, medias, frecuencias, coeficientes, con un p estadísticamente significativa de  $p < 0.05$ , intervalos de confianza al 95%.

## RESULTADOS

La muestra obtenida fue de 54 pacientes recién nacidos prematuros de 30 semanas de gestación o menos y con peso menor a 1200 gramos al nacer, en el periodo de estudio comprendido entre enero de 2017 y abril de 2021. De ellos se excluyeron del estudio de acuerdo al diseño metodológico, a 15 pacientes que fallecieron antes de los 14 días de vida y a un paciente con malformaciones mayores del sistema nervioso central (*gráfico 1*).

Para el estudio y análisis de datos se contó con un total de 38 expedientes completos que cumplieron con los criterios de inclusión. Este grupo contó con características epidemiológicas homogéneas en cuanto a las semanas de gestación, talla, valoración de Apgar a los 5 minutos, vía de nacimiento y uso de aminos durante su hospitalización, con una P estadísticamente significativa menor a 0.05 y con un intervalo de confianza de 95%.

En cuanto a las semanas de gestación se reportaron entre las 27.9-28.9 SDG ( $28.436 \pm 0.525$ ). El peso se registró entre 917.2-1018.15 gramos ( $967.6 \pm 50.4$ ). La talla de nuestros pacientes se encontró entre 33.49-35.38 centímetros ( $34.4 \pm 0.94$ ). El sexo predominante fue el femenino con un 57.9%, mientras que el sexo masculino se reportó en 42.1%. La calificación de Apgar otorgada a los 5 minutos fue de 9 en el 53.8%, 8 en 25.6%, 7 en 10.3%, 5 en 7.7% y 3 en 0.97% de los pacientes estudiados. La vía de nacimiento más frecuente fue la cesárea con un 81.6%, mientras que el parto distócico se presentó en el 13.2% de los casos, y con menor frecuencia, se ubicó el parto eutócico con 5.3%. Se registró el uso de aminos durante la hospitalización en los primeros 14 días de vida en el 25.6% de los pacientes, mientras que el 74.4% no las requirió durante el periodo de estancia intrahospitalaria estudiado (*Tabla 1*).

Se analizaron las comorbilidades más frecuentemente tratadas en nuestra práctica cotidiana dentro la terapia intensiva neonatal, y que fueron presentadas por nuestro grupo de estudio, siendo también estadísticamente significativas y manteniendo homogeneidad de nuestros pacientes, con un Z score y  $p < 0.001$  en todas ellas, con in IC 95%. El SDR fue la patología presentada en el 100% de los pacientes estudiados. El síndrome de fuga aérea se presentó en 1 paciente (2.6%). Las coagulopatías aparecieron en el 12.8% de la muestra (5 pacientes), mientras que 33 no la presentaron (87.2%). La asfixia se presentó en 1 paciente (2.6%). El 79.5% de los pacientes cursaron con sepsis neonatal (30), mientras que 8 no la presentaron (20.5%). La hipertensión arterial pulmonar se presentó en 7 pacientes (17.9%), y en 31 no se desarrolló (82.1%). 8 de nuestros pacientes cursaron con neumonía neonatal (20.5%), mientras que 30 no la presentaron (97.4%). Se reportó hemorragia pulmonar en 1 paciente (2.6%), y 6 de nuestros

pacientes cursaron con choque de algún tipo en sus primeros 14 días de vida (15.4%) contra 31 que no lo presentaron (84.6%).

Del total de la muestra, se detectó el uso de paracetamol intravenoso como tratamiento temprano para cierre de conducto arterioso en 22 pacientes (56.4%), mientras que en 18 pacientes no se utilizó (41%), con una P de <0.001. De los pacientes que recibieron esquema completo con paracetamol intravenoso, se obtuvo un ecocardiograma al término del esquema que reportó cierre exitoso del ducto arterioso en 17 pacientes (77.2%), mientras que en 5 se reportó un ecocardiograma con ducto arterioso permeable (22.8%). En los pacientes que no recibieron esquema con paracetamol, se obtuvo un ecocardiograma con reporte de ducto arterioso no permeable en 1 (6.25%), mientras que en 15 (93.75%), se reportó el ecocardiograma con un ducto arterioso permeable.

En cuanto a la presencia de hemorragia intraventricular, se encontraron expedientes con reporte positivo de la misma en ultrasonido transfontanelar dentro de los primeros 14 días de vida en 6 casos (15.4%), contra 32 (84.6%) en quienes el reporte fue negativo, con una P estadísticamente significativa de 0.001. Los grados de hemorragia intraventricular en nuestra muestra fueron en orden de frecuencia grado 4 de Papile en 3 pacientes (7.89%), grado 1 en 2 pacientes (5.26%) y grado 2 en 1 paciente (2.63%).

En los pacientes en que se utilizó esquema con paracetamol intravenoso y se corroboró cierre exitoso de conducto arterioso, se reportó la presencia de hemorragia intraventricular en 4 casos (23.5%), y en 13 de ellos no se presentó hemorragia (76.5%). Los grados de hemorragia intraventricular en este grupo fueron en orden de frecuencia grado 4 en dos casos (50%), grado 1 y 2 con un caso cada uno (25%).

En el grupo de pacientes que no recibieron esquema de paracetamol se reportaron 2 casos de hemorragia intraventricular (12.5%), mientras que hubo 14 pacientes (87.5%) que no presentaron dicha complicación. Los grados de hemorragia que se reportaron en este grupo fueron grado 1 y grado 4 con un caso cada uno (50%).

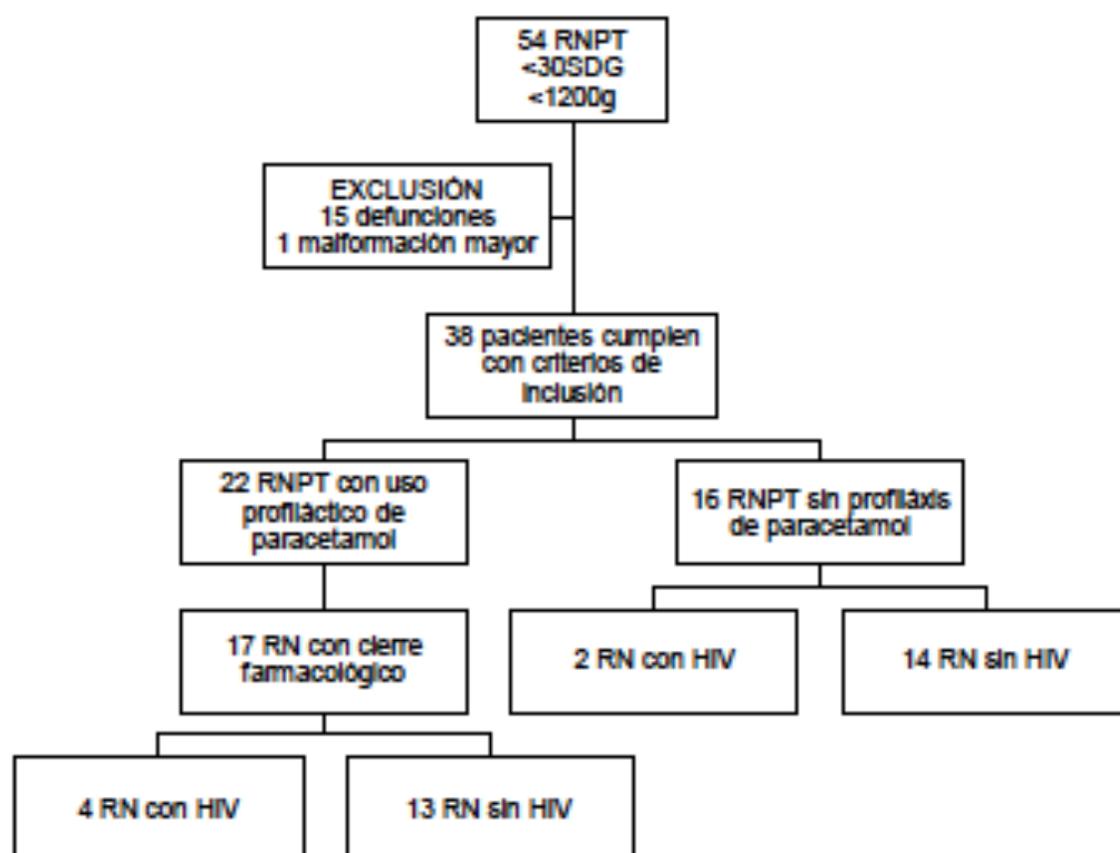
Se analizó la relación de las comorbilidades reportadas en nuestro grupo de estudio con la hemorragia intraventricular, utilizándose Z score para la correlación, encontrándose con p estadísticamente no significativas. El SDR estuvo presente en el 100% de los pacientes (8). Ningún paciente presentó síndrome de fuga aérea (p 0.678). 2 pacientes (33.3%) presentaron coagulopatías contra 4 que no (66.6%), p 0.102. Se reportó un caso de asfixia perinatal (16.6%), siendo la comorbilidad con relación estadísticamente significativa (p0.018). Los casos de sepsis fueron en el 100% de este grupo (8 casos), con p 0.176. Con hipertensión pulmonar y hemorragia intraventricular se reportaron 2 pacientes (33.3%), con p 0.288; al igual

que la neumonía neonatal se encontró presente en el 33.3% de los casos ( $p$  0.398), y el choque con 2 casos (22.2%), con  $p$  0.185. Ningún paciente de este grupo presentó hemorragia pulmonar ( $p$  0.666).

Se buscó correlación entre las semanas de gestación, el peso, el sexo y el Apgar, con la presencia de hemorragia intraventricular, encontrándose  $p > 0.033$  en el sexo, con un 29.4% para el sexo masculino y 4.5% para el femenino. Las semanas de gestación se reportaron en orden de frecuencia 33.3% de 28-29 SDG, 28-28SDG 25%, y 29-30 18.2%. El peso se reportó con un 33.3% para 630-800 gramos, 801-880 gramos 16.7%, 881-1000 gramos 22%, y 20% para 101-1200 gramos, con una  $p$  0.150. El Apgar a los 5 minutos  $< 3$  se reportó en 1 paciente ( $p$  0.125).

La prevalencia de hemorragia intraventricular en los pacientes menores a 1200 gramos y menores de 30 SDG del 01 de enero del 2017 al 30 de abril de 2021 es de 0.15.

**DIAGRAMA 1. Flujograma de pacientes.**



**GRÁFICO 1: pacientes eliminados por defunción antes de los 14 días de vida.**

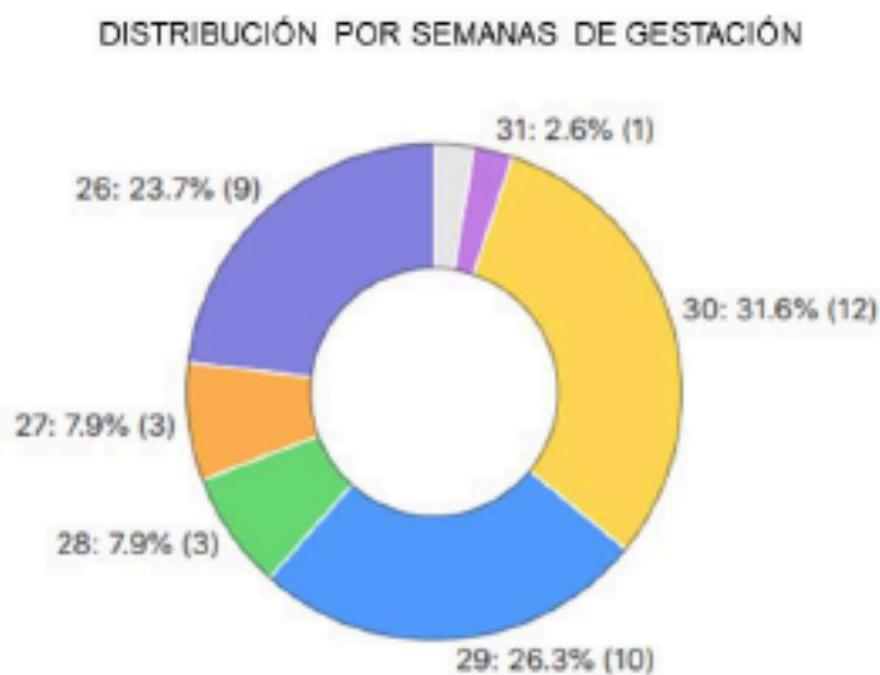
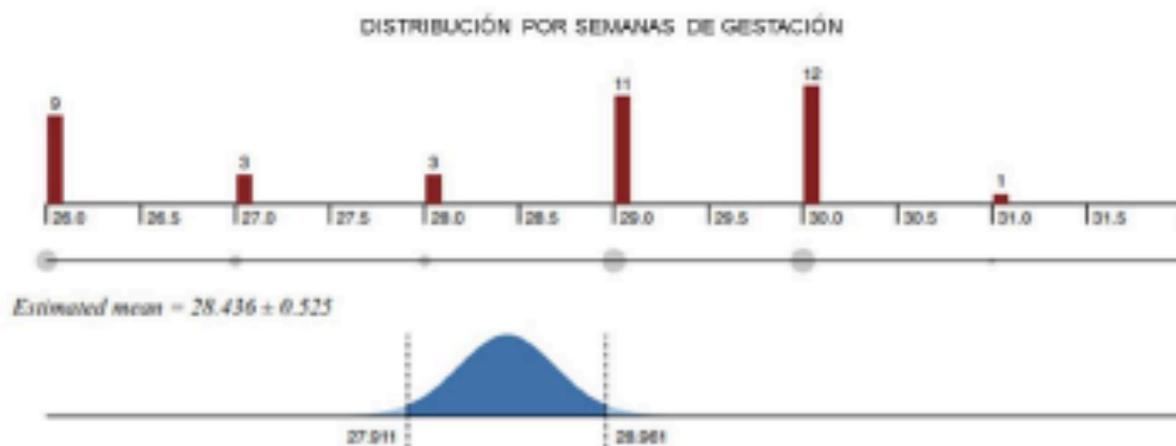


**TABLA 1. Tabla inicial.**

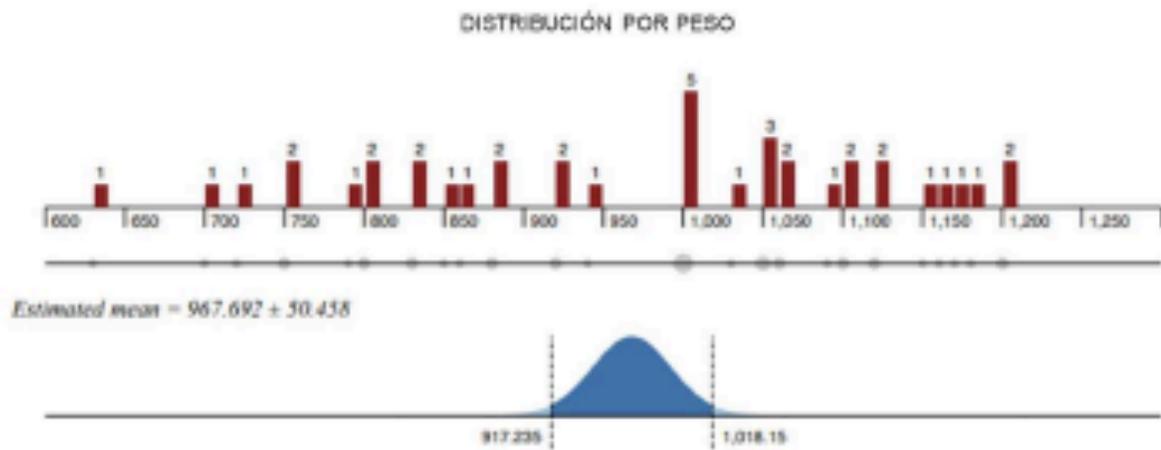
TABLA INICIAL		p*
Semanas de gestación (SDG)	27.911-28.961 (28.436 ± 0.525)	0.031
PESO (gramos)	917.235-1018.15 (967.692 ± 50.458)	0.058
TALLA (cm)	33.49-35.382 (34.436 ± 0.946)	<0.001
SEXO		
Femenino (F)	(F) n= 22 (57.9%)	0.423
Masculino (M)	(M) n= 16 (42.1%)	
APGAR A LOS 5 MINUTOS	9 n= 21 (53.8%) 8 n= 9 (25.6%) 7 n= 4 (10.3%) 5 n= 3 (7.7%) 3 n= 1 (0.97%)	<0.001
VÍA DE NACIMIENTO		
Parto eutócico (E)	(E) n= 2 (5.3%)	<0.001
Parto distócico (D)	(D) n= 5 (13.2%)	
Cesárea (C)	(C) n= 31 (81.6%)	
USO DE AMINAS		
Sí uso (S)	(S) n= 10 (25.6%)	0.002
No usó (N)	(N) N= 28 (74.4%)	

\*P (Kolmogorov-Smirnov SDG, peso, talla, vía de nacimiento; Z score sexo y uso de aminas; Chi cuadrada Apgar)

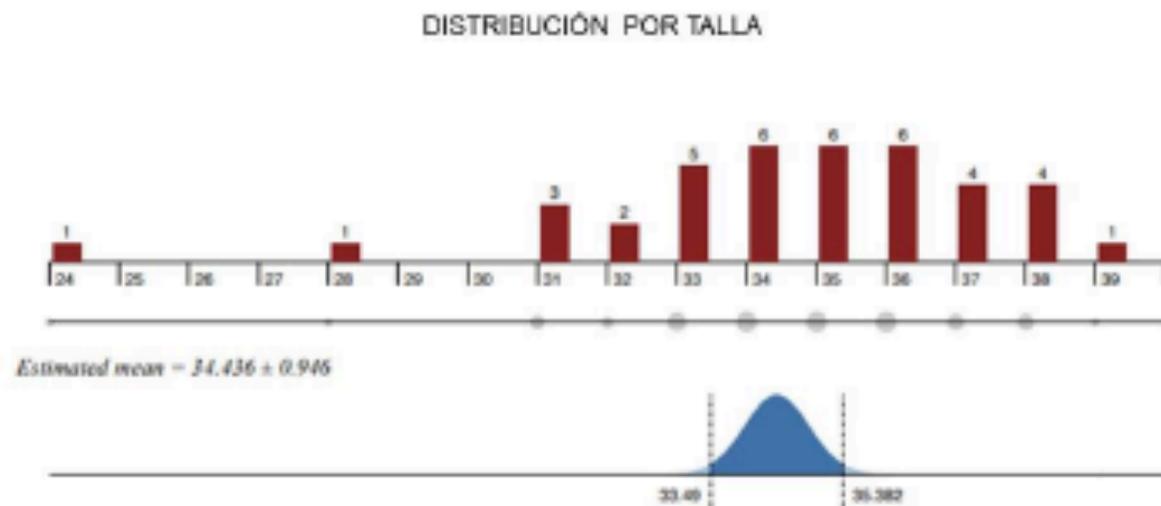
**Gráfico 2: distribución por semanas de gestación.**



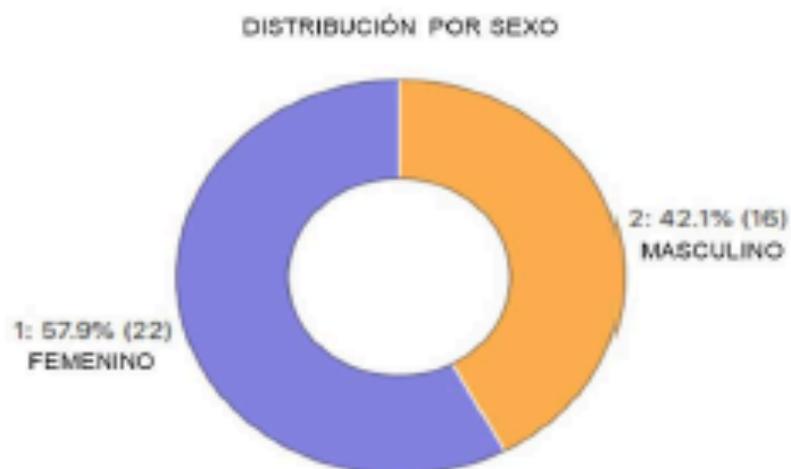
**Gráfico 3: distribución por peso al nacimiento.**



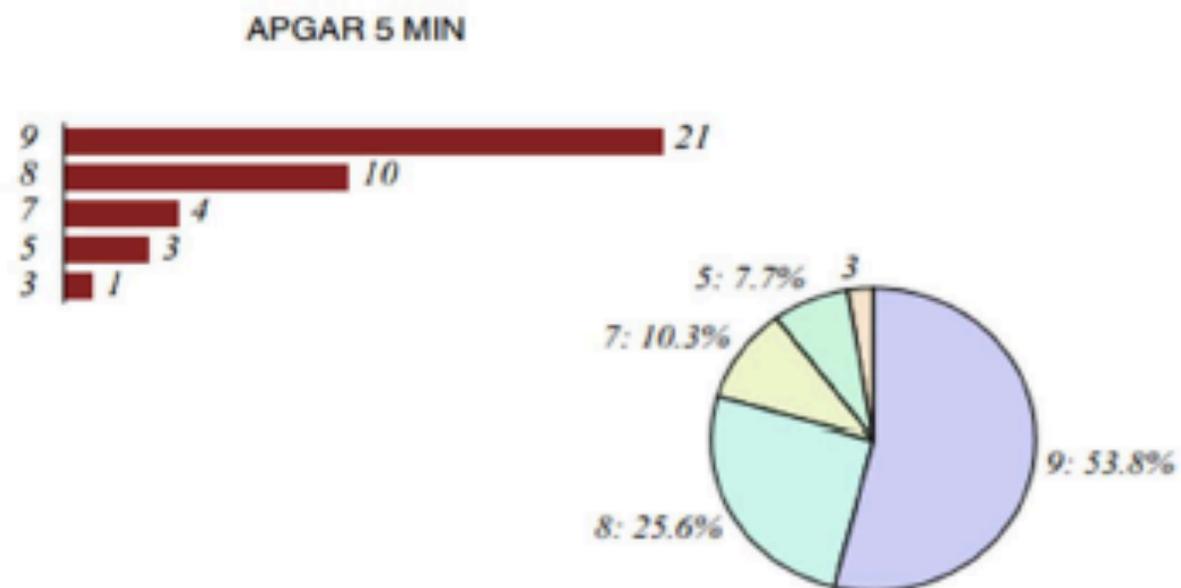
**Gráfico 4: distribución por talla al nacimiento.**



**Gráfico 5: distribución por sexo**



**Gráfico 6: distribución por valoración de Apgar a los 5 minutos.**



**Gráfico 7: distribución por vía de nacimiento.**



**Gráfico 8: distribución por requerimiento de aminas.**



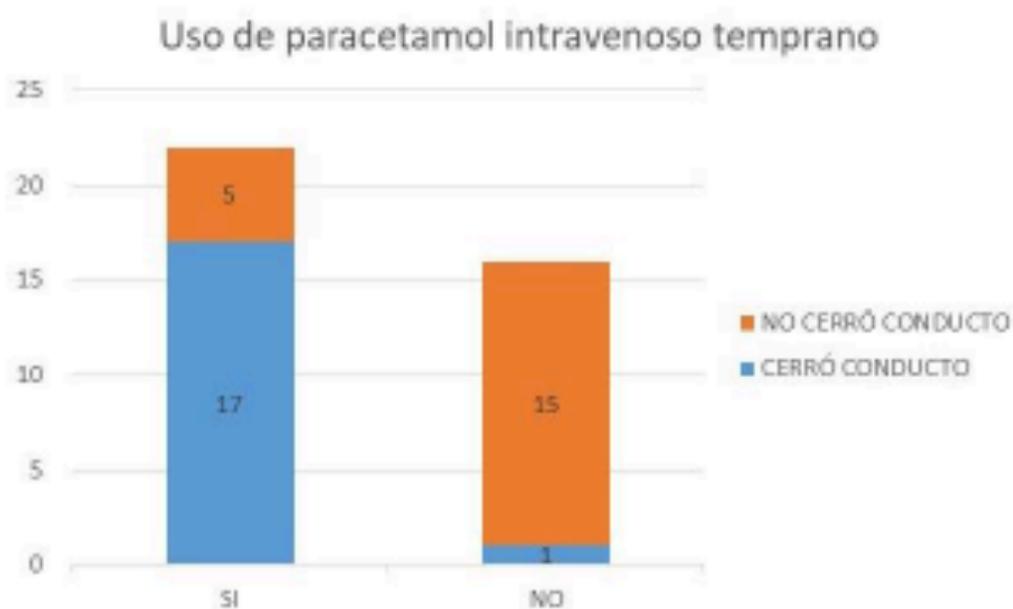
**TABLA 2. Tabla inicial de comorbilidades.**

TABLA INICIAL DE COMORBILIDADES		P (Z score)
Síndrome de dificultad respiratoria (SDR)		-
Sí	(Sí) n= 38 (100%)	
No		
Fuga aérea		<0.001
Sí	(Sí) n= 1 (2.6%)	
No	(No) n= 37 (97.4%)	
Coagulopatía		<0.001
Sí	(Sí) n= 5 (12.8%)	
No	(No) n= 33 (87.2%)	
Asfixia		<0.001
Sí	(Sí) n= 1 (2.6%)	
No	(No) n= 37 (97.4%)	
Sepsis		<0.001
Sí	(Sí) n= 8 (20.5%)	
No	(No) n= 30 (79.5%)	
Hipertensión pulmonar (HAP)		<0.001
Sí	(Sí) n= 7 (17.9%)	
No	(No) n= 31 (82.1%)	
Neumonía neonatal		<0.001
Sí	(Sí) n= 8 (20.5%)	
No	(No) n= 30 (79.5%)	
Hemorragia pulmonar		<0.001
Sí	(Sí) n= 1 (2.6%)	
No	(No) n= 37 (97.4%)	
Choque		<0.001
Sí	(Sí) n= 6 (15.4%)	
No	(No) n= 37 (84.6%)	

**TABLA 3: Uso de paracetamol intravenoso para cierre temprano de ductus arterioso.**

SE USÓ PARACETAMOL TEMPRANO			P (Z score)
SI SE USÓ	(S) n= 22		<0.001
Cerró conducto	(Cerró) n= 17 (77.2%)	66.4%	
No cerró conducto	(No cerró) n= 5 (22.8%)		
NO SE USÓ	16		
Cerró conducto	(Cerró) n= 1 (6.25%)	41%	
No cerró conducto	(No cerró) n= 15 (93.75%)		

**Gráfico 9: Uso de paracetamol intravenoso para cierre temprano de ductus arterioso.**

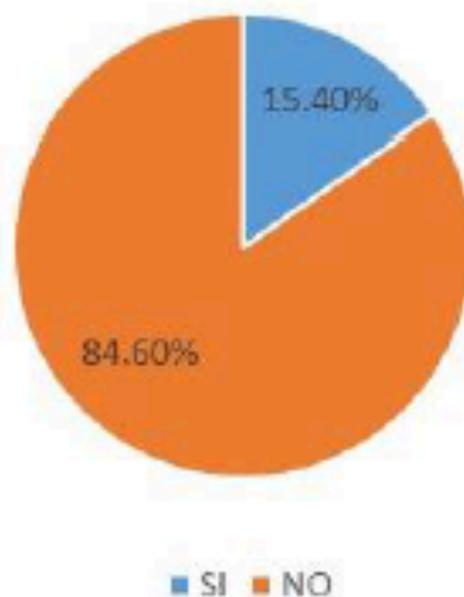


**TABLA 4: presencia de hemorragia intraventricular.**

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR			P (Z score)
SI	6	15.4%	0.001
NO	32	84.6%	

**Gráfico 10: presencia de hemorragia intraventricular.**

## HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR



**TABLA 5: grados de hemorragia intraventricular de acuerdo a clasificación de Papile.**

GRADO DE HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR		
1	2	5.26%
2	1	2.63%
3	0	0%
4	3	7.89%
NO TUVO	32	84.21%

**Gráfico 11: grados de hemorragia intraventricular de acuerdo a clasificación de Papile.**



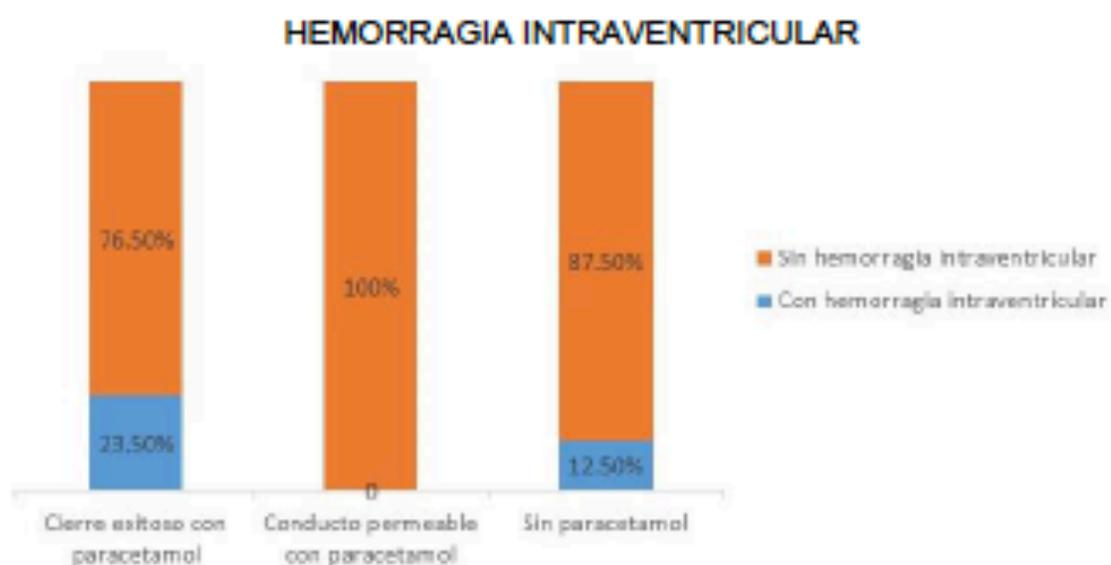
**TABLA 6: Hemorragia intraventricular posterior al cierre exitoso del ducto arterioso con paracetamol temprano.**

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR POSTERIOR A USO DE PARACETAMOL CON CIERRE EXITOSO		P (Z score)
Con hemorragia	4 (23.5%)	0.593
Grado 1	1 (25%)	
Grado 2	1 (25%)	
Grado 4	2 (50%)	
Sin hemorragia	13 (76.5%)	

**TABLA 7: Hemorragia intraventricular sin antecedente de uso de paracetamol para cierre temprano del ducto arterioso.**

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR SIN USO DE PARACETAMOL		P (Z score)
Con hemorragia	2 (12.5%)	0.593
Grado 1	1 (50%)	
Grado 4	1 (50%)	
Sin hemorragia	14 (87.5%)	

**Gráfico 12: Hemorragia intraventricular sin antecedente de uso de paracetamol para cierre temprano del ducto arterioso.**



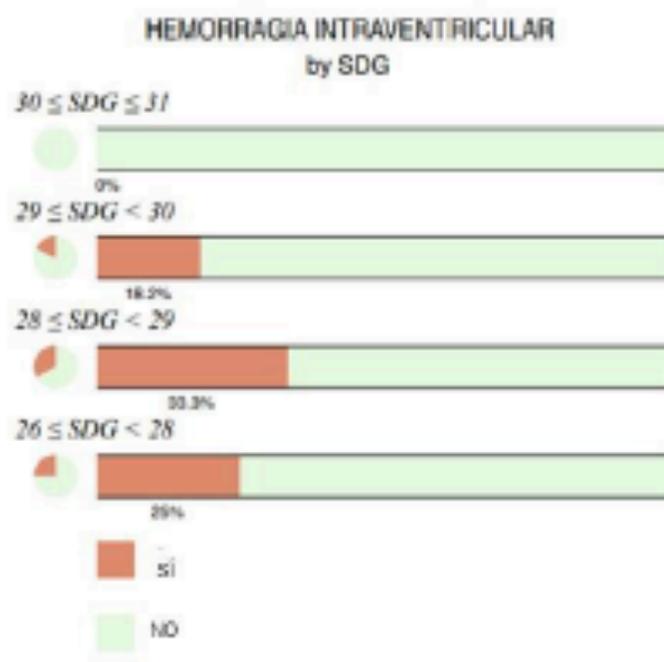
**TABLA 8: Hemorragia intraventricular y comorbilidades.**

COMORBILIDADES Y HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR		P (Z score)
Síndrome de dificultad respiratoria (SDR)		-
Si	(Si) n= 6 (100%)	
No		
Fuga aérea		0.676
Si	(Si) n= 0 (0%)	
No	(No) n= 6 (100%)	
Coagulopatía		0.102
Si	(Si) n= 2 (33.33%)	
No	(No) n= 4 (66.66%)	
Asfixia		0.018
Si	(Si) n= 1 (16.6%)	
No	(No) n= 5 (83.4%)	
Sepsis		0.176
Si	(Si) n= 6 (100%)	
No	(No) n= 0 (0%)	
Hipertensión pulmonar (HAP)		0.286
Si	(Si) n= 2 (33.33%)	
No	(No) n= 4 (66.66%)	
Neumonía neonatal		0.398
Si	(Si) n= 2 (33.33%)	
No	(No) n= 4 (66.66%)	
Hemorragia pulmonar		0.666
Si	(Si) n= 0 (0%)	
No	(No) n= 6 (100%)	
Choque		0.185
Si	(Si) n= 2 (33.33%)	
No	(No) n= 4 (66.66%)	

**TABLA 9: Hemorragia intraventricular y características demográficas.**

HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR		P*
Semanas de gestación (SDG)		
29-30	18.2%	0.069
28-29	33.3%	
26-28	25%	
Peso (gramos)		
630-800	33.3%	0.150
801-880	16.7%	
881-1000	22%	
1001-1120	20%	
Sexo		
Femenino (F)	(F) n= 4.5%	<0.033
Masculino (M)	(M) n= 29.4%	
Apgar a los 5 minutos	<3 = 1 (100%)	0.125

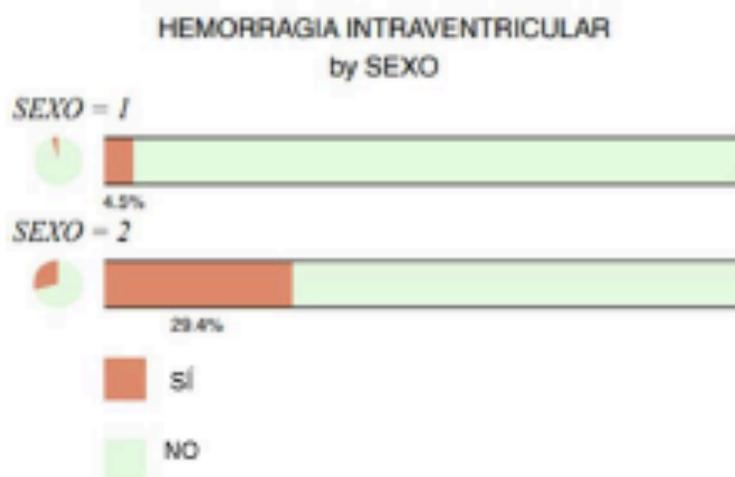
**Gráfico 13: Hemorragia intraventricular y semanas de gestación.**



**Gráfico 14: Hemorragia intraventricular y peso al nacimiento.**



**Gráfico 15: Hemorragia intraventricular y sexo.**



**Gráfico 15: Hemorragia intraventricular y valoración de Apgar a los 5 minutos.**



## DISCUSIÓN

Las características epidemiológicas y comorbilidades presentadas por nuestro grupo estudiado contaron con significancia estadística, lo cual refleja una población de estudio homogénea.

Los prematuros menores a 30 semanas de gestación y con peso menor a 1200 gramos al nacimiento que fueron analizados, cursaron con las comorbilidades asociadas a prematuridad que se observan de forma cotidiana en la UCIN, siendo la patología más frecuentemente asociada a esta condición de vulnerabilidad el SDR y, en segundo lugar, la sepsis neonatal, lo cual coincide con la morbilidad reportada en la literatura. La patología con menor presencia en nuestro grupo de estudio fue el síndrome de fuga aérea y la asfixia, ambos también de relevancia clínica en la morbilidad de los prematuros de acuerdo a lo reportado a nivel mundial.

Derivado de un protocolo de investigación realizado en el 2019 en nuestra unidad, se ha empleado desde entonces el paracetamol intravenoso para cierre temprano del ducto arterioso en prematuros menores a 30 SDG y 1200 gramos sin diagnóstico perinatal de cardiopatía cianógena o malformaciones mayores, lo cual previo a este estudio no se realizaba. El actual trabajo corrobora que los pacientes en quienes se administra el paracetamol presentan mayor tasa de éxito en el cierre del ducto arterioso comparado con aquellos en los que no se administra.

En cuanto a la presencia de hemorragia intraventricular, su prevalencia en los pacientes menores a 1200 gramos y menores de 30 SDG del 01 de enero del 2017 al 30 de abril de 2021 es de 0.15. La frecuencia en nuestro grupo de estudio es mucho menor a la reportada en la literatura (15.7 % vs. 30-70 %), sin embargo, la más frecuente fue grado III, lo cual difiere con la descrita a nivel global en donde las más frecuentes son las de menor grado (I y II).

En los pacientes en que se corroboró cierre exitoso de conducto arterioso posterior al empleo de paracetamol intravenoso temprano, la presencia de hemorragia intraventricular fue mayor que en el grupo de pacientes en quienes no se empleó el paracetamol, e incluso mayor que en aquellos en quienes el cierre farmacológico con paracetamol fracasó, lo cual invalida nuestra hipótesis inicial. Sin embargo, es importante no perder de vista que, aunque en efecto, las fluctuaciones en el flujo sanguíneo cerebral derivadas del shunt del ducto arterioso contribuyen a un mayor riesgo de presentar hemorragia intraventricular, no hay evidencia documentada hasta el momento de que el ducto arterioso con repercusión hemodinámica sea un factor determinante, y sí la hay acerca de la etiología multifactorial de la hemorragia. Aunque nuestro estudio sirve para descartar que nuestros pacientes

adquieren un beneficio adicional con el empleo de paracetamol intravenoso temprano, y no se contribuye a un menor riesgo neurológico, también genera un área de oportunidad para identificar los factores que contribuyen en nuestro medio a mantener una prevalencia de la hemorragia intraventricular menor que la reportada en otros estudios; por otro lado, abre la puerta para generar investigación acerca de cuáles pudieran ser aquellos factores que han contribuido a que los casos de hemorragia intraventricular presentados en nuestros pacientes, tengan una mayor severidad que el resto de los estudios publicados.

La hemorragia intraventricular relacionada con la comorbilidad y características demográficas en nuestros prematuros no fue estadísticamente significativa, excepto en el caso de la asfixia en el cual sí se demuestra una correlación con p estadísticamente significativa. No se logró establecer correlación entre la hemorragia intraventricular con el SDR ni con la sepsis, puesto que todos los pacientes con hemorragia presentaron estas patologías.

## CONCLUSIONES

No se disminuyó la frecuencia de presentación de hemorragia intraventricular en los pacientes prematuros menores a 30 semanas de gestación y con peso al nacer menor a 1200 gramos que tuvieron un cierre exitoso del ductus arterioso tras la administración temprana de paracetamol intravenoso. La prevalencia de hemorragia intraventricular en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales en pacientes menores de 30 SDG entre el 01 de enero del 2017 al 30 de abril de 2021 es de 0.15. La frecuencia en nuestro grupo de estudio es mucho menor a la reportada en la literatura, sin embargo, el grado de severidad es mayor.

Los recién nacidos prematuros atendidos en nuestra Unidad de Cuidados intensivos neonatales cuenta con características demográficas y curso con comorbilidades asociadas a la prematuridad muy similares a las reportadas en la bibliografía, excepto que en nuestra población la presentación de hemorragia intraventricular es mucho menor a la reportada en otros estudios, sin embargo, el grado de severidad tiende a ser mayor en nuestros neonatos, por lo que se identifica como área de oportunidad la detección de los factores que intervienen en esta situación, para futura investigación e intervención.

Se reafirma que el uso de paracetamol intravenoso de forma temprana para el cierre del conducto arterioso en los recién nacidos pretérmino menores a 30 semanas de gestación y con peso menor a 1200 gramos es la alternativa más efectiva, segura y asequible para tal fin con la que se cuenta en nuestro hospital, disminuyendo considerablemente una de las principales patologías del prematuro, el defecto cardíaco más frecuente, y con ello, mejora la atención y pronóstico de nuestros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rudolph, A. M., Auld, P. A., Golinko, R. J., & PAUL, M. H. (1981). Pulmonary vascular adjustments in the neonatal period. *Pediatrics*, 28, 28–34.
2. Gao, Y., & Raj, J. U. (2010). Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiological reviews*, 90(4), 1291–1335.
3. Gourmay V. (2011). The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Archives of cardiovascular diseases*, 104(11), 578–585.
4. Golombek, S. G., Sola, A., Baquero, H., Borbonet, D., Cabañas, F., Fajardo, C., Goldsmit, G., Lemus, L., Miura, E., Pellicer, A., Pérez, J. M., Rogido, M., Zambosco, G., van Overmeire, B., & Primer Grupo de Consenso Clínico SIBEN (2008). Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino [First SIBEN clinical consensus: diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns]. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain : 2003)*, 69(5), 454–481.
5. El-Mashad, A. E., El-Mahdy, H., El Amrousy, D., & Elgendy, M. (2017). Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *European journal of pediatrics*, 176(2), 233–240.
6. Luecke, C. M., Liviskie, C. J., Zeller, B. N., Vesoulis, Z. A., & McPherson, C. (2017). Acetaminophen for Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low-Birth-Weight Neonates. *The journal of pediatric pharmacology and therapeutics: JPPT: the official journal of PPAG*, 22(6), 461–466.
7. Ohlsson, A., & Shah, P. S. (2020). Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), CD010061.
8. Gálvez-Cancino F. (2017). Paracetamol (acetaminofeno) intravenoso para cierre de conducto arterioso permeable en prematuros  $\leq 32$  semanas de gestación. *Gaceta medica de Mexico*, 153(7), 752–756.
9. Ríos Ríos Yeraldy Mayte (2019). Cierre farmacológico profiláctico con paracetamol del conducto arterioso en prematuros. México, Universidad Nacional Autónoma de México. Tesis.
10. Terrin, G., Conte, F., Oncel, M. Y., Scipione, A., McNamara, P. J., Simons, S., Sinha, R., Erdeve, O., Tekgunduz, K. S., Dogan, M., Kessel, I., Hammerman, C., Nadir, E., Yurttutan, S., Jasani, B., Alan, S., Manguso, F., & De Curtis, M. (2018). Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 101(2), F127–F136.

11. Tan, A. P., Svrckova, P., Cowan, F., Chong, W. K., & Mankad, K. (2018). Intracranial hemorrhage in neonates: A review of etiologies, patterns and predicted clinical outcomes. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society*, 22(4), 690–717.
12. Levene, M. I., Fawer, C. L., & Lamont, R. F. (1982). Risk factors in the development of intraventricular haemorrhage in the preterm neonate. *Archives of disease in childhood*, 57(6), 410–417.
13. Kirton, A., Shroff, M., Pontigon, A. M., & deVeber, G. (2010). Risk factors and presentations of periventricular venous infarction vs arterial presumed perinatal ischemic stroke. *Archives of neurology*, 67(7), 842–848.
14. Bauman, M. E., Cheung, P. Y., & Massicotte, M. P. (2011). Hemostasis and platelet dysfunction in asphyxiated neonates. *The Journal of pediatrics*, 158(2 Suppl), e35–e39.
15. Skovgaard, A. L., & Zachariassen, G. (2017). Cranial ultrasound findings in preterm infants predict the development of cerebral palsy. *Danish medical journal*, 64(2).
16. O'Rourke, D. J., El-Khuffash, A., Moody, C., Walsh, K., & Molloy, E. J. (2008). Patent ductus arteriosus evaluation by serial echocardiography in preterm infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 97(5), 574–578.
17. Kluckow, M., & Evans, N. (2000). Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 82(3), F188–F194.
18. Noori, S., McCoy, M., Anderson, M. P., Ramji, F., & Seri, I. (2014). Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to periventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *The Journal of pediatrics*, 164(2), 264–70.e703.
19. Deshpande, P., Baczynski, M., McNamara, P. J., & Jain, A. (2018). Patent ductus arteriosus: The physiology of transition. *Seminars in fetal & neonatal medicine*, 23(4), 225–231.
20. O'Leary, H., Gregas, M. C., Limperopoulos, C., Zaretskaya, I., Bassan, H., Soul, J. S., Di Salvo, D. N., & du Plessis, A. J. (2009). Elevated cerebral pressure passivity is associated with prematurity-related intracranial hemorrhage. *Pediatrics*, 124(1), 302–309.
21. Kluckow, M., Jeffery, M., Gill, A., & Evans, N. (2014). A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 99(2), F99–F104.
22. Schmidt, B., Davis, P., Moddemann, D., Ohlsson, A., Roberts, R. S., Saigal, S., Solimano, A., Vincer, M., Wright, L. L., & Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators (2001). Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *The New England journal of medicine*, 344(26), 1966–1972.