

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
SEGUNDA ESPECIALIDAD EN MEDICINA HUMANA



**PROYECTO DE INVESTIGACION PARA OBTENER EL TITULO DE
SEGUNDA ESPECIALIDAD PROFESIONAL DE MEDICO ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA**

**Eficacia del uso de Paracetamol endovenoso para el cierre del ductus
arterioso persistente en prematuros del Hospital Regional Docente de
Trujillo Enero 2021 - Diciembre 2021**

Área de Investigación:

Medicina Humana

Autor:

M.C. PATRICIA ROSA MANTILLA CARRION

Asesor:

Zafra Alegre, William Robert

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-4188-7667>

TRUJILLO – PERU

2023

I. DATOS GENERALES

1. TITULO:

Eficacia del uso de Paracetamol endovenoso para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros del Hospital Regional Docente de Trujillo Enero 2021-Diciembre 2021.

2. LINEA DE INVESTIGACION

Mortalidad materna e infantil

3. TIPO DE INVESTIGACION

3.1. **De acuerdo a la orientación o finalidad:** Aplicada

3.2. **De acuerdo a la técnica de contrastación:** Observacional analítico, cohorte retrospectiva

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO

Unidad de Segunda Especialidad_ Facultad de Medicina Humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1 Autor: M.C. Patricia Rosa Mantilla Carrión

5.2 Asesor: Medico Zafra Alegre, William Robert

6. INSTITUCION Y/O LUGAR DONDE SE EJECUTA EL PROYECTO:

Hospital Regional Docente de Trujillo

7. DURACION TOTAL DEL PROYECTO:

- Fecha de inicio: enero 2022
- Fecha de término: junio 2022

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN EJECUTIVO DEL PROYECTO DE TESIS

El ductus arterioso es una estructura vascular esencial en la vida fetal, que cierra de manera espontánea después del nacimiento en la mayoría de los neonatos a término, no así en los prematuros ya que este cierre es luego de la primera semana de vida. Es así como siendo esta la cardiopatía congénita más frecuente en los recién nacidos prematuros, se asocia al desarrollo de entidades como síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante hemorragia intraventricular, parálisis cerebral y muerte.

Conocedores, que la etapa neonatal es un periodo crítico de la vida más aun siendo prematuros, se propone por ello que, el cierre farmacológico temprano del conducto arterioso disminuirá notablemente las comorbilidades asociadas, y el presente estudio pretende responder a la interrogante: si el uso de Paracetamol endovenoso es eficaz en el cierre del ductus arterioso en prematuros.

Se realizará un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo en recién nacidos menores de 37 semanas con diagnóstico de persistencia del ductus arterioso atendidos en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo enero 2021 a diciembre 2021. Se utilizará el paquete IBM SPSS Statistics v25.0 para su procesamiento, para luego presentarlas en tablas simples comparativas usando frecuencias porcentuales y absolutas.

Durante la investigación se tendrá en cuenta las consideraciones éticas respecto al manejo de base de datos en salud, así como las normas que rigen sobre el manejo de información de los pacientes.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

Conocido es, que la persistencia del ductus arterioso en el pretérmino constituye un gran problema, así como en aquellos que presentan dificultad respiratoria de gran repercusión. Sin embargo, a pesar de su

incidencia y de las complicaciones graves que suelen acompañar, aún tenemos dudas y discrepancias en cuanto a la significación clínica y a su tratamiento en este grupo etario. Es en este contexto que resulta importante valorar alternativas terapéuticas a fin de contribuir a establecer protocolos o guías de atención, y siendo el paracetamol uno de los fármacos de accesibilidad en nuestro medio, se pretende determinar su eficacia.

¿Es el paracetamol endovenoso eficaz en el cierre del ductus arterioso persistente, en prematuros del Hospital Regional Docente de Trujillo, durante el periodo de enero 2021 a diciembre 2021?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA:

Gálvez Criado et al., realiza en 2018 un estudio de casos y controles en el servicio de pediatría del Complejo asistencial universitario, en León, España. Este informa, que, en su servicio, la indicación de cierre para ductus se aplica a los recién nacidos pretérminos sintomáticos, o que en la ecocardiografía se evidencie alteración hemodinámica de moderada a severa, sumado a baja probabilidad de cierre espontáneo. En su servicio, a lo largo de los años, el tratamiento de primera línea fue ibuprofeno por vía intravenosa, pero en los últimos 4 años se ha iniciado el paracetamol como opción terapéutica. El paracetamol se administró a 15 pacientes, los cuales presentaban contraindicación o fracaso al ibuprofeno previo, a una dosis de 15 mg por kilogramo de peso cada 6 horas. El cierre fue considerado exitoso, si era total, o en su defecto pasaba de un ductus hemodinámicamente severo a uno sin repercusión hemodinámica. El éxito fue conseguido en 10, de los 15 pacientes con ductus arterioso sin efectos secundarios propios del paracetamol, los 5 restantes precisaron cirugía (1).

Gálvez E et al. en 2018, realizan una investigación retrospectiva en Colombia con la finalidad de describir la efectividad y establecer si este medicamento: paracetamol, es seguro o no en el cierre de ductus

arterioso persistente con repercusión hemodinámica. La población en cuestión, fueron 60 neonatos con edad gestacional menor a 35 semanas, administrándoles paracetamol a dosis de 15mg por kilogramo de peso cada 6 horas. El resultado fue exitoso, con una efectividad de cierre del ductus en el 90% de los casos, sin ningún efecto adverso por el tratamiento con paracetamol. (2)

Babaei et al. propone una investigación en 2018, en Kermanshah (Irán), dividiendo a 69 recién nacidos con ductus arterioso persistente significativo, en un grupo de casos (n=36) tratados con paracetamol a dosis de 15 mg por kilogramo cada 6 horas y un grupo control (n=33), sin ningún tratamiento médico. En el grupo de casos, el éxito del cierre fue en un 94,4% en comparación del 15,1% del grupo control. El estudio concluye que el paracetamol es una alternativa segura en el manejo del ductus arterioso persistente respecto al cierre de este. (3)

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO:

Sabiendo que el ductus arterioso persistente constituye la patología cardíaca congénita más común en los neonatos pretérminos, resulta de suma importancia determinar el manejo farmacológico de esta patología, estableciendo su eficacia y así contribuir a disminuir las complicaciones en el grupo etario en estudio. Así mismo nos permitirá realizar protocolos de manejo médico y/o farmacológico para cierre temprano de ductus arterioso.

Por último, resulta importante mencionar que en el departamento de la Libertad aún no se han realizado estudios similares o revisiones sistemáticas entre otros, con respecto a la eficacia paracetamol en recién nacidos pretérmino.

5. OBJETIVOS:

Objetivo General:

Determinar si el Paracetamol endovenoso es eficaz en el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de enero 2021 a diciembre 2021.

Objetivos Específicos:

- Determinar la frecuencia de pacientes prematuros con diagnóstico de ductus arterioso persistente en el Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo de enero 2021 a diciembre 2021.
- Determinar el promedio de edad gestacional y peso al nacer de los neonatos que presentaron ductus arterioso persistente.
- Determinar la frecuencia de cierre exitoso de ductus arterioso persistente por tratamiento con Paracetamol endovenoso en pacientes prematuros del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo enero 2021 a diciembre 2021.
- Determinar la frecuencia de cierre no exitoso de ductus arterioso persistente por tratamiento con Paracetamol endovenoso en pacientes prematuros del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo enero 2021 a diciembre 2021.

6. MARCO TEORICO

Debemos mencionar respecto a la epidemiología de la entidad en estudio, que en el 2014 se llevó a cabo una investigación realizada por Romero, H., & Peña, J. P. (2014). Manejo del paciente pretérmino con ductus arterioso persistente. Revista Repertorio de Medicina y Cirugía, donde se muestra la incidencia de ductus arterioso persistente en un 50-70% de prematuros; siendo aproximadamente el 53% menores a las 34 semanas de edad gestacional y menores a las 26 semanas de gestación en el 65% (4)

Se evidencia en una investigación realizada en el año 2020, que recién nacidos prematuros menores de 28 semanas padecían ductus arterioso persistente en porcentajes mayores al 50%. Así mismo el 60-70% fue

resuelto por tratamiento médico, de los afectados el 10% presento anomalías congénitas y/o mutaciones genéticas (5).

El ductus arterioso es una estructura anatómica derivante del sexto arco aórtico, que durante la vida fetal conecta la arteria pulmonar principal y la aorta descendente, con el objetivo de que el 80% del débito ventricular derecho sea dirigido a la circulación sistémica, mientras que el 20% a la circulación pulmonar (1).

El cierre del ductus arterioso es una situación importante en la vida del recién nacido, ocurre entre las 24 a 96 horas posterior al nacimiento. Se explica en 2 fases, una funcional, por vasoconstricción de la musculatura lisa del ductus explicada por un aumento de la presión arterial de oxígeno y el citocromo p450 asociado a la expresión de un poderoso vasoconstrictor conocido como “endotelina” y a la disminución significativa de prostaglandina E2. La otra fase, es la anatómica, en donde las células endoteliales del ductus proliferan y producen grandes cantidades de ácido hialurónico, lo que permita que la túnica intima progresivamente se engrose. Por el contrario, la túnica media sufre adelgazamiento por apoptosis de las células musculares dado a la isquemia secundaria a contracción de los miocitos. Finalmente, luego de iniciarse la contracción del ductus, se produce estasis sanguínea con la consecuente afectación nutricional de la pared del ductus, terminando en isquemia degenerativa, pared necrótica y cambios citolíticos, que con la proliferación de fibroblastos a posteriori conlleva a que el ductus, pase a convertirse en ligamento arterioso. (1)

Hamrick et al, menciona que aún no se tiene un acuerdo o consenso sobre los criterios diagnósticos, tanto ni clínicos ni ecográficos que definan la precisión del cierre del ductus arterioso persistente (DAP). Sin embargo, se considera el estándar de oro para su diagnóstico y valorar el estado hemodinámico, a la ecocardiografía transtorácica. (8)

Clínicamente, se ha observado presencia de hiperdinamia precordial, disnea, polipnea, taquicardia y soplo sistólico de eyección, además de una silueta cardíaca aumentada en la radiografía.

Pero sin duda, la mejor ayuda diagnóstica que se tiene para esta patología, es el ecocardiograma, el cual se lleva a cabo entre las 24 y 72 horas de vida, en aquellos con peso menor a 1500 gramos hemodinámicamente inestables, en todos los menores de 28 semanas, en aquellos que se encuentran en ventilación mecánica menores de 30 semanas y/o cuando los parámetros ventilatorios no descienden o son críticos (9). Un parámetro estudiado, es el diámetro ductal, que cuando es mayor o igual a 1,5 mm en las primeras horas de vida sugiere el desarrollo de un ductus arterioso persistente sintomático en neonatos igual o menor a 28 semanas. Otros parámetros alterados son, en la arteria post-ductal un flujo diastólico retrogrado y una relación entre aurícula izquierda sobre la raíz aórtica mayor o igual a 1,4 mm, (8).

Resulta importante conocer el tratamiento farmacológico, el mismo que está basado en la inhibición de la ciclooxigenasa, la cual, mediante dos pasos intermedios, transforma el ácido araquidónico en prostaglandinas. Actualmente los medicamentos de elección para esta patología son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), quienes tienen el mecanismo de acción antes mencionado, siendo el Ibuprofeno y la Indometacina sus representantes. Por el contrario, el fármaco últimamente utilizado el Paracetamol, ejercería su efecto en el segmento de peroxidasa (11, 12, 13, 14).

Así tenemos que el paracetamol actúa interrumpiendo la producción de las prostaglandinas, bloqueando la función peroxidasa de la prostaglandina H₂. La dosis que se viene utilizando es de 15 miligramos por kilogramo de peso, cada 6 horas por 3 hasta 7 días.

Respecto a la farmacocinética del Paracetamol, aún se encuentran en estudio. Se han observado efectos adversos a nivel hepático, hematológico y gastrointestinal. (15)

Se evidencia en una revisión sistemática actualizada, resultados comparativos entre el uso de paracetamol contra ibuprofeno endovenoso, encontrando evidencia de calidad moderada que expone al primero, como

un fármaco tan efectivo como el ibuprofeno, pero con la ventaja de producir menos hemorragia gastrointestinal y hallazgos de creatinina sérica en cifras más bajas. (15) Por ello resulta de suma importancia además de interesante realizar este estudio.

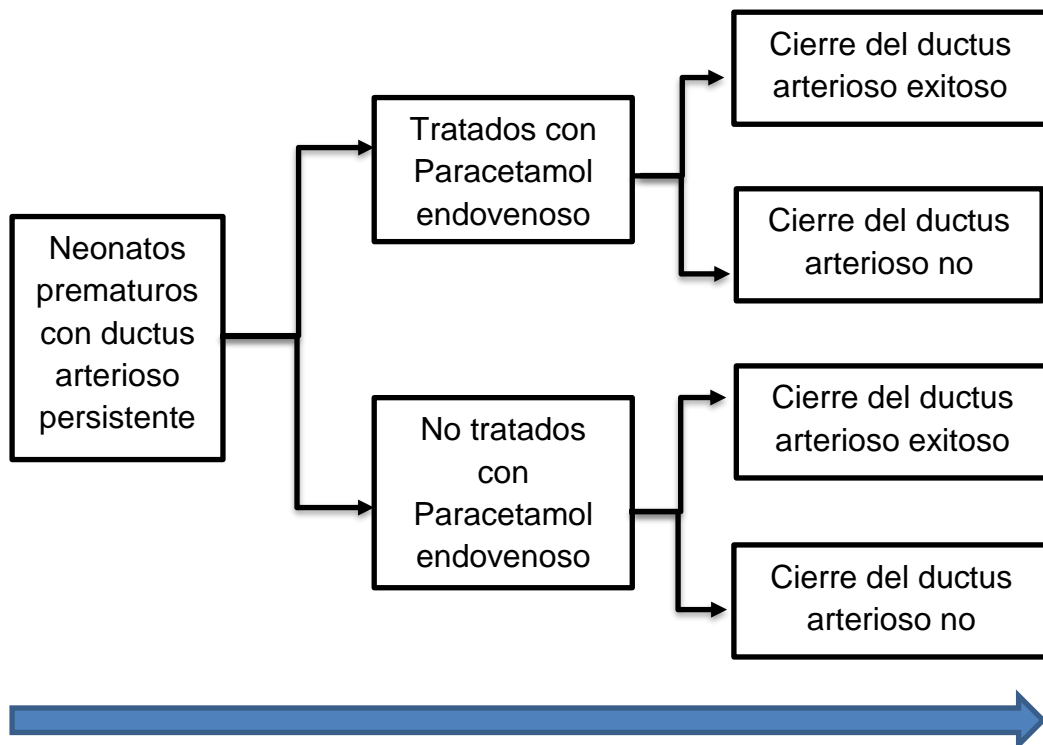
7. HIPOTESIS

Ha: El paracetamol endovenoso es efectivo para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo enero 2021 a diciembre 2021.

Ho: El paracetamol endovenoso no es efectivo para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo enero 2021 a diciembre 2021.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño de estudio: Tipo de estudio: Diseño observacional, analítico, cohorte retrospectiva.



b. Población, muestra y muestreo

Población

Recién nacidos menores de 37 semanas de edad gestacional con diagnóstico de ductus arterioso persistente por ecocardiografía en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo en el periodo comprendido de enero 2021 a diciembre 2021.

Criterios de selección:

Criterios de Inclusión:

- Recién nacidos menores a 37 semanas con diagnóstico ecocardiográfico de ductus arterioso con un diámetro interno $\geq 1.5\text{mm}$ y relación aurícula izquierda / raíz aortica $\geq 1.4\text{mm}$ en el tercer día de vida.
- Recién nacidos de ambos sexos.

1. Criterios de inclusión para los pacientes expuestos: Pacientes tratados con Paracetamol endovenoso a dosis de 15 miligramos por kilogramo dosis cada 8 horas por 7 días.

2. Criterios de inclusión para los pacientes no expuestos: Pacientes no tratados con Paracetamol endovenoso.

Criterios de Exclusión:

- Neonatos a término.
- Prematuros con más de un defecto cardiaco o patología compleja.
- Prematuros gravemente enfermos, con enfermedades renales o hepáticos.
- Prematuros con valores de Plaquetas menores de 100,000 o con sangrado activo.

Muestra

Unidad de Análisis: Formada por cada recién nacido menor a 37 semanas hospitalizado en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo enero 2021 a diciembre 2021 y que cumplen los criterios de selección.

Unidad de Muestreo: Formado por los registros médico / historia clínica/ecocardiografía de cada recién nacido menor a 37 semanas hospitalizado en el Área de Neonatología del Hospital Regional Docente de Trujillo durante el periodo enero 2021 a diciembre 2021 y que cumplen los parámetros de selección utilizados.

Tamaño muestral: [Machín (1997, p. 19-20)] Para el cálculo del tamaño de la muestra se usó la fórmula estadística para comparación de dos proporciones muestrales independientes:

$$n_1 = \frac{\left(Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \sqrt{(1 + \phi) \bar{P}(1 - \bar{P})} + Z_{1-\beta} \sqrt{\phi P_1(1 - P_1) + P_2(1 - P_2)} \right)^2}{\phi(P_1 - P_2)^2} ;$$

$$n_2 = \phi n_1$$

Donde:

- P_1 es la proporción esperada en la población $i, i = 1, 2,$
- ϕ es la razón entre los dos tamaños muestrales
- $\bar{P} = \frac{P_1 + \phi P_2}{1 + \phi}$
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (Coeficiente de Confiabilidad al 95% de confianza)
- $Z_{1-\beta} = 0,8416$ (Potencia de prueba del 80%)
- P_1 = Proporción de mejora clínica en grupo 1: Paracetamol
- P_2 = Proporción de mejora clínica en grupo 2: No paracetamol
- $\phi = 1$

Tamaños de muestra. Estudios de cohorte

Datos:

Riesgo en expuestos	76,000%
Riesgo en no expuestos	60,000%
Riesgo relativo a detectar	1,267
Riesgos no expuestos/expuestos	1,00
Nivel de confianza	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	133	133	266

- ❖ Tamaños de muestra para aplicar el test χ^2 sin corrección por continuidad.

Cálculo: Se utilizó el programa EPIDAT 4.2

Referencia: Soria Garcés et al. Factores predisponentes para administrar segundo ciclo de paracetamol o cierre quirúrgico del ductus arterioso persistente en recién nacido pretérmino, Rev. ecuat. podiatra; 20(1): 45-56, Agosto2019. (19)

c. Definición Operacional de las Variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	DEFINICION OPERACIONAL	INDICE
DE COMPARACIÓN Ductus arterioso persistente	Cualitativa	Nominal dicotómica	Diagnostico ecocardiográfico de ductus arterioso con un diámetro interno $\geq 1.5\text{mm}$ y relación aurícula izquierda / raíz aortica $\geq 1.4\text{mm}$ al tercer día de vida	SI – NO
DE EXPOSICIÓN: Tratado con Paracetamol endovenoso 15mg/kg	Cualitativa	Nominal dicotómica	Aplicación de Paracetamol endovenoso 15mg/kg a dosis de cada 8 horas por 7 días.	0: Cierre exitoso 1: Cierre no exitoso
INTERVINIENTES Sexo	Cualitativa	Nominal dicotómica	Masculino Femenino	0: Masculino 1: Femenino
Edad gestacional	Cuantitativa	Discreta	Número de semanas de gestación transcurrido hasta el nacimiento.	Semanas
Peso al nacer	Cuantitativa	Continua	Peso corporal del neonato	Kilogramos

			expresada en Kilogramos.	
--	--	--	-----------------------------	--

d. Procedimientos y Técnicas

1. El proyecto de investigación “Eficacia del uso de Paracetamol endovenoso para el cierre del ductus arterioso en prematuros del Hospital regional docente de Trujillo Enero 2021-Diciembre 2021” se presentará al comité de ética e investigación de la Universidad Privada Antenor Orrego.
2. Posteriormente con este proyecto a de solicitarse la autorización al Hospital Regional Docente Trujillo para la ejecución del mismo.
3. Se acudirá a archivos de historias clínicas del Hospital Regional Docente de Trujillo y se revisarán las características clínicas de recién nacidos prematuros con ecocardiografía positiva para ductus arterioso persistente, que cumplan los criterios de selección durante el periodo comprendido entre enero 2021 a diciembre 2021.
4. Así mismo se revisará el tratamiento aplicado para cada paciente, clasificando en expuestos a pacientes que se les aplico Paracetamol endovenoso a dosis de 15mg/kg dosis cada 8 horas, por 7 días, y en no expuestos a quienes no se les aplico dicho tratamiento.
5. Finalmente, se revisará en las mismas historias clínicas, si al octavo día posterior al tratamiento, en el ecocardiograma control, se visualiza cierre exitoso o no exitoso del ductus arterioso persistente para ambos grupos.
6. Todos los datos relevantes obtenidos, se colocarán en la ficha de recolección de datos, para su posterior análisis estadístico mediante el paquete IBM SPSS Statistics v25.0 e informe final.

e. Plan de análisis de datos:

Los datos recopilados del registro de archivo de las historias clínicas se procesaron el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.

Estadística Descriptiva

En el presente estudio el análisis descriptivo permitirá la recolección, recuento, síntesis y análisis. Así mismo se utilizarán tablas de doble entrada en las que se consignaran cifras absolutas y relativas, finalmente para un mejor conocimiento se realizaran representaciones gráficas. Pudiendo utilizar medidas de tendencia central y medidas de variabilidad o dispersión.

Estadística Analítica

Utilizaremos datos estadísticos como de Chi Cuadrado (X^2) que permitirá realizar la ponderación de los datos recopilados en unas tablas de contingencia y posteriormente valorar la asociación entre el facto y la patología. Se considera que tener un valor de $p < 0.05$ delimitara la significancia pronostica y contrastación de la premisa o hipótesis.

f. Aspectos éticos

En la investigación a realizarse se tendrán en consideración los siguientes criterios de investigación en personas:

- **Internacionales:** Declaración de la AMM sobre las Consideraciones Éticas de las Bases de Datos de Salud (53ª Asamblea General de la AMM, Washington 2002) (16). En cumplimiento de los principios 15 y 16, la información obtenida sólo será utilizada para los fines estipulados por la autorización y será deber de los investigadores mantener la información segura.
- **Nacionales:** Se tomará en consideración y respeto la pauta ética n°18 de CIOMS y las normas que rigen sobre el manejo de información de los pacientes, asumidas en el Código de Ética y Deontología del Colegio Médico del Perú Art. 63, 89 y 95. (17) y en la Ley General de

Salud (Título Cuarto: de la información en salud y su difusión, Art. 117 y 120 (18).

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

ETAPAS	FECHA DE INICIO	FECHA DE TERMINO	DEDICACION horas/semanas
Elaboración del proyecto	01/01/2022	28/02/2022	8
Recolección de datos	01/03/2022	31/03/2022	8
Análisis de resultados	01/04/2022	30/04/2022	8
Redacción del Informe	01/05/2022	30/06/2022	8
TOTAL	24 semanas		192

MES	ENERO	FEBRERO	MARZO	ABRIL	MAYO	JUNIO
Elaboración del proyecto de investigación						
Revisión y corrección del proyecto de investigación						
Ejecución del proyecto de investigación						
Elaboración del informe de investigación						
Revisión y corrección del informe de investigación						

Presentación del informe de investigación						
---	--	--	--	--	--	--

10. PRESUPUESTO DETALLADO

RECURSO	CANTIDAD
Laptop	1 unidad
Impresora	1 unidad
Memoria USB	1 unidad

CURSO	UM	CANTIDAD	PRECIO UNITARIO	MONTO (S/.)
Lapicero azul y negro	UN	4	3	12
Papel bond A4 80gr.	Millar	1	22	22
Folders plastificados	UN	4	6	24
Corrector liquido	UN	1	7	7
Tinta impresora	UN	2	65	130
CD-RW	UN	10	3	30
Pasajes y gastos de transporte	UN	100	2	200
Impresiones	HJ	1000	0.2	200
Encuadernados	UN	10	9	90
Procesamientos de datos	UN	1	450	450
Subvenciones financieras	UN	1	700	700
TOTAL				1865

11. BIBLIOGRAFÍA:

1. Gálvez R, Rodríguez S. Paracetamol: tratamiento útil de elección para el ducto arterioso persistente en prematuros de muy bajo peso. *Cartas científicas*. Elsevier España. 2017; 353- 355.
2. Gálvez E, Lonngi G. Uso del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas. *Perinatol Reprod Hum*. 2018; 32 (4): 143 – 150
3. Babaei H, Nemati R, Daryoshi H. Closure of patent ductus arteriosus with oral acetaminophen in preterm neonates: A randomized trial. *Biomed Res Ther* 2018,5(2): 2034-2044.
4. Héctor Romero MD JPPM. Manejo del paciente pretérmino con ductus arterioso persistente. *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2014; 23(3).
5. Torres DCH. Ductus Arterioso Persistente. State of the Art Review Article. 2020; 146(5).
6. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Seminars in Neonatology* 2003;8: 425- 432.
7. Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2005; 10: 177-184.
8. Shannon E.G, Hamrick M, Hannes Sallmon M, Allison T, Rose M, Diego Porras M, Elaine L, Shelton P, Jeff Reese MaGHMP. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *American Academy of Pediatrics*. 2020; 146(5): p. 1-15.
9. Trefz M, Wilson N, Acton R, Hess DJ, Bass JL. Echocardiographic assessment of ductal anatomy in premature infants—lessons for device design. *Echocardiography*. 2010; 27(5):575-579.
10. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr*. 1995; 127(5):774-779.

11. Martinez J. Estudio descriptivo del manejo del ductus arterioso persistente en una unidad de neonatología de tercer nivel y su adecuación a la evidencia actual, RIUMA. 2016, 27-162.
12. Bardanzella F, Neroni P, Dessi A et al, Paracetamol in Patent Ductus Arteriosus Treatment: Efficacious and Safe? BioMed Research International 2017(5):1-25.
13. Tofe I, Ruiz MD, Cañete MD et al. Efficacy of Paracetamol in Closure of Ductus Arteriosus in Infants under 32 Weeks of Gestation. Front. Pediatr, 2018 (6), 25, 1-5.
14. Oncel M, Erdeve O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus, World J Clin Pediatr 2016, 8; 5(1): 75-81.
15. Hellmann Adrián et al, Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. ARTÍCULO DE REVISIÓN. 2017; 67(2).
16. Asociación Médica Mundial. Declaración De La AMM Sobre Las Consideraciones Éticas De Las Bases De Datos De Salud y Biobancos.
17. Colegio Médico del Perú. Código De Ética Y Deontología Del Colegio Médico Del Perú. Lima: CMP; 2017. Principios éticos
18. Congreso de la República. Ley General de Salud. Ley Nª 26842. El Peruano. 20 de julio de 1997. Principios éticos.
19. Soria Garcés et al. Factores predisponentes para administrar segundo ciclo de paracetamol o cierre quirúrgico del ductus arterioso persistente en recién nacido pretérmino, Rev. ecuat. podiatra ; 20(1): 45-56, Agosto2019

12. ANEXOS

“EFICACIA DEL USO DE PARACETAMOL ENDOVENOSO PARA EL CIERRE DEL DUCTUS ARTERIOSO EN PREMATUROS DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE TRUJILLO ENERO 2021-DICIEMBRE 2021”

- **Numero Historia clínica:**
- **Sexo:**
- **Edad gestacional:**
- **Peso al nacer:**
- **Ecocardiografía diagnostica al 3er día:**
 - Ductus arterioso con diámetro interno $\geq 1.5\text{mm}$ SI () NO ()
 - Relación aurícula izquierda / raíz aortica $\geq 1.4\text{mm}$ SI () NO ()
- **Tratamiento con Paracetamol endovenoso (15mg/kg dosis por 7 días)**
 - Cierre exitoso al octavo día evidenciado en ecocardiografía ()
 - Cierre no exitoso al octavo día evidenciado ecocardiografía ()