

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 paracetamol comparado con el ibuprofeno para cierre del ductus arterioso persistente en prematuros atendidos en el Hospital de Moyobamba

Área de Investigación:
Medicina Humana

Autor:
M.C. CINTHYA ROCIO CONDORI CUSACANI

Asesor:
Zavaleta Medina, Segundo Luis
Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-2995-3433>

TRUJILLO – PERU
2022

I. DATOS GENERALES.

1. TITULO Y NOMBRE DEL PROYECTO

Eficacia del paracetamol comparado con el ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros atendidos en el Hospital de Moyobamba.

2. LINEA DE INVESTIGACION: Salud neonatal.

3. TIPO DE INVESTIGACION

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

3.2. De acuerdo a la técnica de contrastación: Observacional.

4. ESCUELA PROFESIONAL Y DEPARTAMENTO ACADEMICO:

Unidad de Segunda especialidad de la Facultad de Medicina humana.

5. EQUIPO INVESTIGADOR

5.1. Autora: M.C. Cinthya Rocío Condori Cusacani, Residente de tercer año del Servicio de Pediatría del Hospital de Moyobamba.

5.2. Asesor: Dr. Segundo Luis Zavaleta Medina, Asistente de Pediatría del Hospital de Moyobamba.

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

6.1. Localidad: Distrito de Moyobamba, Provincia de Moyobamba, Región San Martín

6.2. Institución: Hospital de Moyobamba

7. DURACION (FECHA DE INICIO Y TÉRMINO)

Inicio: 1 de julio del 2022.

Término: 31 de diciembre del 2022.

II. PLAN DE INVESTIGACION

1. RESUMEN DEL PROYECTO DE TESIS.

Este estudio se realizará con la finalidad de verificar la presencia de diferencias significativas entre el porcentaje de participantes tratados con paracetamol comparado con el ibuprofeno empleados para el cierre del conducto arterioso persistente en pacientes prematuros atendidos en el Hospital de Moyobamba; se incluirán a neonatos prematuros entre las 32 y 26 semanas de edad gestacional atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital de Moyobamba durante el periodo 2016 a 2021 mediante un diseño analítico, de cohortes retrospectivo, observacional. Con el estudio estadístico de los elementos de investigación, la prueba Chi cuadrado servirá para evidenciar si el porcentaje de pacientes usuarios de paracetamol que alcanzaron el cierre de ductus arterioso es significativamente mayor que el porcentaje de pacientes usuarios de ibuprofeno que alcanzaron el cierre de ductus arterioso. Se obtendrá el riesgo relativo puntual e interválico al 95% de seguridad; el estadígrafo para estudios de cohortes es el riesgo relativo.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El conducto arterioso persistente ocurre en aproximadamente el 20-50% de los neonatos nacidos antes de las 32 semanas de gestación y en hasta el 60% de los neonatos nacidos antes de las 29 semanas de gestación. De los datos en el continente asiático del Seguro Nacional de Salud en Corea, la prevalencia del conducto arterioso persistente en neonatos con muy bajo peso al nacer fue del 45%, mientras que la prevalencia de ligadura de persistencia de ductus arterioso en lactantes con muy bajo peso al nacer fue del 22 %, lo que fue comparable a los estudios de población de Norteamérica del conjunto de datos del seguro de atención médica de 429 900 bebés con muy bajo peso al nacer.

Se considera que el ductus arterioso persistente es la cardiopatía congénita más frecuente en los neonatos prematuros y es además inversamente proporcional al peso al nacer y a la edad gestacional; hasta

40% o menos en neonatos de 1500 gramos, y en aproximadamente el 65% en los prematuros de extremo bajo peso al nacer (igual o inferior a 1000 gramos). Se estima que en el Reino Unido la frecuencia de ductus persistente es de aproximadamente un 20% en los prematuros con edad gestacional menor e igual a 32 semanas, mientras que en prematuros con extremadamente bajo peso al nacer con edad de 26 semanas o menos, la frecuencia ronda el 80-90%.

En China la persistencia del conducto arterioso es considerada una complicación frecuente en recién nacidos prematuros con síndrome de dificultad respiratoria, el 60-70% de los neonatos prematuros de menores de 28 semanas de gestación reciben tratamiento médico y/o quirúrgico; el correcto manejo del ductus es objeto de un animado debate porque ensayos controlados aleatorios con fármacos a menudo fallan para demostrar beneficios relevantes en recién nacidos prematuros.

En el Servicio de Neonatología del Departamento de Pediatría en el Hospital de Moyobamba 2019 se registraron aproximadamente 38 casos de ductus arterioso persistente encontrando que en el 53% de los casos emplearon paracetamol como terapia para el cierre mientras que en el 38% de los casos emplearon ibuprofeno.

Problema

¿Es más eficaz el paracetamol que el ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros atendidos en el Hospital de Moyobamba durante el periodo 2016 a 2021?

3. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Kumar A, et al (Turquía, 2020); indagaron la hipótesis de que “el paracetamol oral no era inferior al ibuprofeno oral en el cierre del conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo”, de 1250 neonatos examinados, 161 fueron aleatorizados. Concluyeron que el paracetamol en su presentación oral no llegó a ser inferior al ibuprofeno oral para el cierre de hsPDA ($p = 0,47$)⁴.

Ghaderian M; et al (Arabia, 2019); compararon la efectividad del ibuprofeno oral y una dosis baja de paracetamol endovenoso para manejar la persistencia del conducto arterioso en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, en pacientes recién nacidos prematuros con una edad gestacional menor igual de 34 semanas y un peso mayor a 1000 g con ductus sintomático, se examinaron 40 recién nacidos prematuros, 20 recibieron paracetamol intravenoso y 20 lactantes recibieron ibuprofeno. En la agrupación de paracetamol e ibuprofeno, 16 (80 %) y 17 recién nacidos (85 %) respondieron (tasa de cierre del PDA) al tratamiento, respectivamente ($P = 0,68$)⁵.

Mehdi M, et al (Irán, 2017); evaluaron diferencias significativas entre el manejo del ductus persistente con acetaminofeno e ibuprofeno ambos administrados por vía oral en recién nacidos prematuros en 120 niños; el cierre del ductus se dio en el 50 % de la agrupación tratada con acetaminofén y en el 73,3% de la agrupación tratada con Ibuprofeno ($P = 0,21$)⁶.

Mora D, et al (México, 2019); compararon “la efectividad y seguridad del acetaminofén versus ibuprofeno para el tratamiento del conducto arterioso persistente”, estudio que concluyó que el cierre del ductus se dio de manera semejante entre ambos fármacos (87.3% con acetaminofén y 84.5% con ibuprofeno)⁷.

4. JUSTIFICACION DEL PROYECTO

Debido a la tendencia creciente en la prevalencia e incidencia de la prematuridad y como consecuencia del incremento de las probabilidades de supervivencia en grados más extremos de prematuridad se han reportado una mayor aparición de morbilidad neonatal relacionada, siendo la persistencia del conducto arterioso uno de los componentes más ominosos de la misma, si bien el enfoque conservador puede ser suficiente en caso de que el defecto tenga el potencial de autolimitarse en un buen número de casos es indispensable y suficiente la intervención

farmacológica en este sentido consideramos pertinente valorar el desempeño de dos pautas farmacológicas aplicadas con mayor frecuencia en nuestro entorno sanitario y teniendo en cuenta la ausencia de investigaciones sobre el tema, es que se decidió desarrollar la presente investigación.

Los beneficiarios indirectos de la investigación serán los neonatos con ductus arterioso persistente puesto que podrán recibir la estrategia terapéutica que mejorará de manera más efectiva el problema de salud del paciente en tanto que los beneficiarios directos será el personal asistencial pues los hallazgos permitirán ofrecer una alternativa corroborada por evidencia científica a sus pacientes.

5. OBJETIVOS

Objetivo general.

Determinar si el paracetamol es más eficaz que el ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros atendidos en el Hospital de Moyobamba durante el periodo 2016 a 2021

Objetivos específicos.

- Determinar la incidencia de casos de ductus arterioso persistente.
- Determinar el diámetro del ductus arterioso persistente mediante ecocardiografía previo al inicio del tratamiento.
- Determinar la edad gestacional y peso al nacer de los pacientes en estudio.
- Verificar el manejo concomitante como: soporte ventilatorio, aporte hídrico, hematocrito, soporte nutricional.
- Determinar la frecuencia de cierre del ductus arterioso persistente en prematuros usuarios de paracetamol.
- Determinar la frecuencia de cierre del ductus arterioso persistente en prematuros usuarios de ibuprofeno.
- Determinar el número de ciclos de cada fármaco usado para el cierre del ductus arterioso persistente.

- Comparar la frecuencia del cierre del conducto arterioso persistente al término del tratamiento con Ibuprofeno y Paracetamol mediante ecocardiografía control.
- Comparar las variables intervinientes entre prematuros usuarios del paracetamol comparado con ibuprofeno

6. MARCO TEORICO

Se ha descrito una amplia variación en las prácticas hospitalarias, debido a la ausencia de evidencia de una relación causal entre la gravedad del ductus y los resultados adversos para guiar el manejo, así como informes de efectos adversos a corto y largo plazo del tratamiento⁸.

El deterioro de la hemodinámica debido a la persistencia del ductus arterioso está relacionado con diversas complicaciones, por la aparición de un shunt grande de izquierda a derecha con sobrecirculación pulmonar y el robo diastólico del flujo sanguíneo sistémico el cual puede afectar la irrigación sanguínea cerebral, renal e intestinal, además puede estar asociada con riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar (DBP), hemorragias intraventriculares (HIV) y enterocolitis necrosante (ECN)⁹.

Debido a la posibilidad de cierre espontáneo del ductus arterioso persistente, la decisión de tratar sigue siendo controvertida. Las opciones de tratamiento para el cierre hemodinámicamente significativo incluyen manejo conservador, intervenciones farmacológicas, ligadura quirúrgica y un abordaje transcatéter para el cierre ductal. Sin embargo, un consenso sobre las estrategias de manejo sigue siendo difícil de alcanzar¹⁰. El tratamiento actual del ductus arterioso abarca dos pasos: el primero es el tratamiento farmacológico con un antiinflamatorio no esteroideo; la segunda, en caso de fracaso del tratamiento médico, es la ligadura quirúrgica, que debe evitarse, en lo posible, por las graves complicaciones asociadas¹¹.

La ligadura quirúrgica generalmente se considera cuando otros tratamientos médicos han fallado o estaban contraindicados, estudios

recientes afirmaron que “la ligadura quirúrgica del ductus persistente se asocia con mortalidad neonatal, morbilidad a corto plazo, retinopatía del prematuro, displasia broncopulmonar y deterioro del desarrollo neurológico en la primera infancia”. Otros estudios indicaron que tratar a los pacientes que tienen los síntomas más severos con tratamientos más agresivos podría producir sesgo¹².

En la práctica neonatal actual, todavía está indicada la ligadura quirúrgica del ductus persistente para niños con cortocircuitos grandes que causan insuficiencia respiratoria y cuya propensión al cierre espontáneo es mínimo. Los riesgos y beneficios de la ligadura quirúrgica del ductus en comparación con los del tratamiento conservador no se entienden completamente. La tendencia en la estrategia de tratamiento de ductus persistente en niños prematuros se ha desplazado hacia la adopción de una estrategia más conservadora la cual tiene limitaciones en el manejo de pacientes de riesgo elevado que necesitan intervenciones inmediatas a pesar de considerar efectos secundarios posteriores a su tratamiento¹³.

En cuanto a la terapia farmacológica empleada para realizar el cierre del (CAP) conducto arterioso persistente se incluye inducir el cierre con inhibidores de prostaglandinas, de los cuales la indometacina y el ibuprofeno son los agentes más ampliamente usados¹⁴. Por otro lado, el empleo de acetaminofén o paracetamol también surgió como una alternativa, con evidencia de que puede ser tan eficiente como la indometacina o el ibuprofeno en la inducción del cierre ductal¹⁵.

Tanto la indometacina como el ibuprofeno tienen éxito en la promoción del cierre ductal en 70-80% de los casos, sin embargo, estos medicamentos pueden causar efectos adversos graves, como perforaciones gastrointestinales, insuficiencia renal aguda y trastornos hemorrágicos, aunque en la actualidad se considera que el ibuprofeno parece ser el fármaco predilecto para inducir al cierre farmacológico, por sus menores efectos secundarios respecto a la indometacina, no representa el fármaco ideal debido a su perfil de seguridad subóptimo y

debido a su tasa de fracaso de aproximadamente el 30%; el perfil de seguridad del paracetamol se ha encontrado ser mejor que la de la indometacina y el ibuprofeno con menor tasa de efectos adversos gastrointestinales y renales y ningún efecto perjudicial sobre la oxigenación cerebral.^{16.17}

7. HIPOTESIS

Alternativa: El paracetamol es más eficaz que el ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros atendidos en el Hospital de Moyobamba durante el periodo 2016 a 2021.

Nula: El paracetamol no es más eficaz que el ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros atendidos en el Hospital de Moyobamba durante el periodo 2016 a 2021.

8. MATERIAL Y METODOLOGIA

a. Diseño de estudio:

El presente estudio será observacional, analítico, de cohortes, retrospectivo, longitudinal.

Diseño específico:

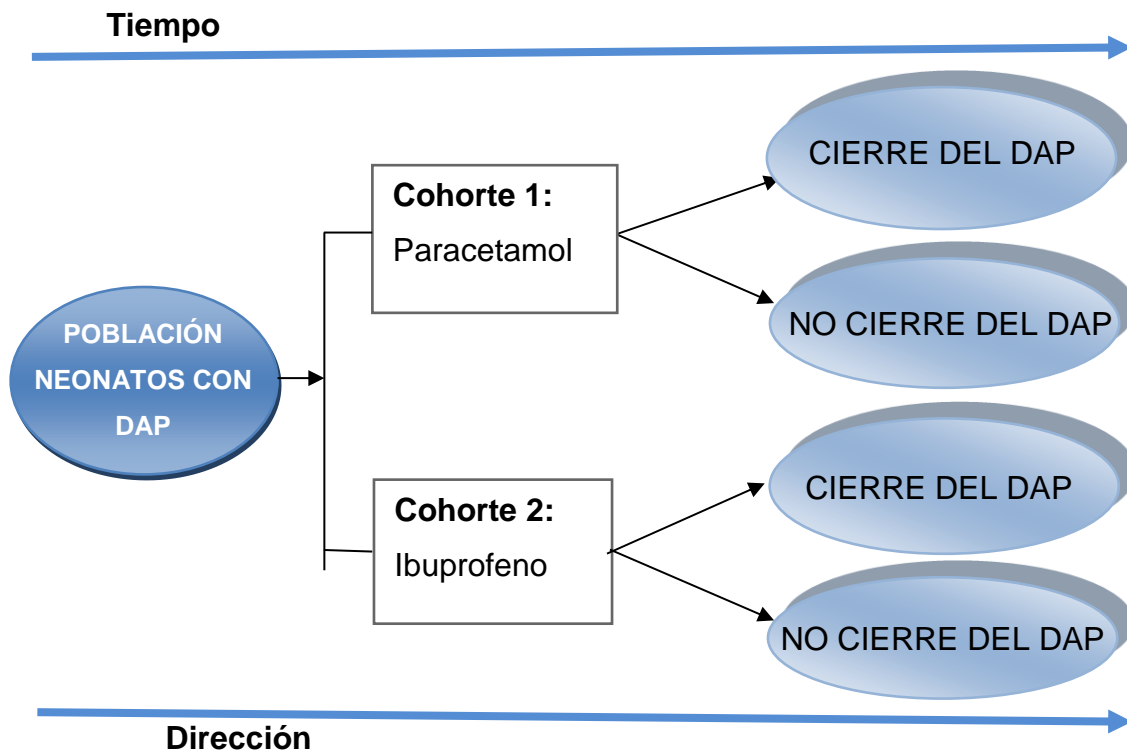
G1	X1
G2	X1

P : Población: neonatos con DAP

G1 : Paracetamol

G2 : Ibuprofeno

X1 : Cierre del DAP



b. Población, muestra y muestreo:

- I. **Población:** Neonatos prematuros entre las 26 y 32 semanas de edad gestacional con inestabilidad hemodinámica que fueron atendidos en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Moyobamba durante el periodo 2016 a 2021.

- **Criterios de selección:**

- **Criterios de inclusión:**

- **Criterios de Inclusión (Cohorte 1):**

- Neonatos prematuros entre las 26 y 32 semanas de edad gestacional usuarios de paracetamol.

- **Criterios de Inclusión (Cohorte 2):**

- Neonatos prematuros entre las 26 y 32 semanas de edad gestacional usuarios de ibuprofeno.

- **Criterios de exclusión:**

- - Neonatos menores de 26 semanas gestacional.

- Neonatos con diagnóstico de otras cardiopatías congénitas asociadas.
- Neonatos que no terminaron el ciclo de tratamiento farmacológico.

➤ **Tipo de muestreo:**

Para la investigación se realizará un muestreo aleatorio.

➤ **Unidad de análisis:**

Cada neonato que cumpla con los criterios de selección atendido en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital II-1 Moyobamba durante el periodo 2016 a 2021.

➤ **Tamaño muestral**

El presente estudio no requerirá un cálculo de tamaño muestral puesto que se estudiará el universo total de la muestra.

Fórmula¹⁸

$$n = \frac{p1(1 - p1) + p2(1 - p2)}{(p1 - p2)^2} * (Z_{\alpha/2} + Z_{\beta})^2$$

Dónde:

n = Número de casos

$Z_{\alpha/2} = 1,96$ para $\alpha = 0.05$

$Z_{\beta} = 0,84$ para $\beta = 0.20$

$P1 = 0.74^6$

$P2 = 0.50^6$

Reemplazando los valores, se tiene:

$$n = 63$$

COHORTE 1: (Paracetamol) = 63 pacientes.

COHORTE 2: (Ibuprofeno) = 63 pacientes.

c. Definición operacional de variables:

- **Estrategia farmacológica:** Corresponde al empleo de paracetamol endovenoso 15 mg/kg/do cada 6 horas o al empleo de ibuprofeno de 10 mg/kg/día el primer día, posteriormente por vía intravenosa en 2 dosis de 5 mg/kg/día cada una con un intervalo de 24 horas entre dosis⁵.
- **Cierre de ductus arterioso persistente:** Corresponde a la repercusión hemodinámica demostrada por ecocardiografía transtorácico, en donde se evidencia colapso del ductus⁷.

VARIABLE		TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
DEPENDIENTE:		Cualitativa	Nominal	Ausencia de flujo	Si – No
Cierre de ductus arterioso					
INDEPENDIENTE:		Cualitativa	Nominal	Paracetamol Ibuprofeno	Si –No
Estrategia farmacológica					
INTERVINIENTES:	Edad Gestacional	Cuantitativa	Discreta	<32 semanas	Si / No
	Genero	Cualitativa	Nominal	Masculino Femenino	Si /No
	Bajo Peso	Cuantitativa	Nominal	<de 1500 gramos	Si / No
	Anemia	Cualitativa	Nominal	Hematocrito< 33%	Si No
	Soporte Ventilatorio	Cualitativa	Nominal	Uso de ventilador	Si / No
	Soporte Nutricional	Cualitativa	Nominal	Enteral Parenteral	Si No

d. Procedimientos y Técnicas:

Luego de la aprobación del proyecto, se solicitará a la Dirección del Hospital autorización para la realización de la investigación; luego se solicitará a la Oficina de Estadística del Hospital el acceso a las Historias Clínicas de los pacientes, desde donde se procederá a:

Identificar a los neonatos según la exposición a paracetamol o a ibuprofeno según los hallazgos del expediente clínico.

Realizar el seguimiento retrospectivo de la respuesta al tratamiento por medio de la revisión del informe de la ecocardiografía para verificar el cierre del ductus arterioso persistente,

Se recogerán los datos de las variables intervinientes y se procederá a registrarlos en la ficha de datos (Anexo 1).

La efectividad de la estrategia terapéutica correspondiente se verificará cuando en la ecocardiografía control se documente el cierre del ductus arterioso.

e. Plan de análisis de datos:

Con los datos de la ficha de registro se construirá una base de datos en el programa Excel para su posterior traslado al programa SPSS 26 para el correspondiente procesamiento de acuerdo a los objetivos e hipótesis formulada.

Estadística Descriptiva:

Los resultados se presentarán en cuadros de doble entrada.

Estadística Analítica:

Se obtendrá el RR puntual e interválico al 95% de seguridad. La prueba X^2 (chi cuadrado) pondrá en evidencia si el porcentaje de los pacientes usuarios de paracetamol que alcanzaron el cierre de ductus arterioso es significativamente mayor que el porcentaje de pacientes usuarios de ibuprofeno que alcanzaron el cierre de ductus arterioso.

Estadígrafo de estudio: Por tratarse de un diseño de cohortes calcularemos el (RR) riesgo relativo, así como el intervalo de confianza al 95% para este estadígrafo.

f. Aspectos éticos:

Este estudio se desarrollará con el respectivo permiso del comité de ética e investigación del hospital Moyobamba y de la escuela de Postgrado de la Universidad, según la Declaración de Helsinki (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica)¹⁹, en los códigos éticos del Colegio Médico del Perú y la Ley General de Salud²⁰

9. CRONOGRAMA DE TRABAJO

	Actividades	Personas responsables	M E S E S					
			JUNIO 2022	JULIO 2022	AGOSTO 2022	OCTUBRE 2022	NOVIEMBRE 2022	DICIEMBRE 2022
1	Planificación y elaboración del proyecto	Investigador Asesor						
2	Presentación y aprobación del proyecto	Investigador						
3	Recolección de Datos	Investigador Asesor						
4	Procesamiento y análisis	Investigador Estadístico						
5	Elaboración del Informe Final	Investigador						
DURACION DEL PROYECTO (Semanas)			4	8	12	16	20	24

9.1. Horas dedicadas al proyecto:

- Autor: 5 horas semanales
- Asesor: 2 horas semanales
- Estadístico: 3 horas semanales

9.2. Recursos disponibles

1.1. Personal:

PARTICIPANTE	ACTIVIDADES DE PARTICIPACIÓN	HORAS
Investigador	(1), (2), (3), (4) (5)	180
Asesor	(1), (3)	56
Estadístico	(4)	12

1.2. Material y Equipo

- Material Bibliográfico
- Material de escritorio: papel Bond A4, lapiceros, folder, separadores de hojas y USB.
- Hojas de recolección de datos

1.3. Locales:

Oficina de Archivos de Historias Clínicas del Hospital de Moyobamba.

10. PRESUPUESTO DETALLADO

10.1. Insumos para la Investigación

Insumos	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
Folder	Unidad	2	4.00	Propio
Separador de hojas	Unidad	8	16.00	Propio
Papel Bond A4	Millar	1 ½	37.00	Propio
SUBTOTAL			57.00	Propio

10.2. Servicios:

Servicios	Unidad	Cantidad	Costo (S/.)	Financiado
Asesoría estadística	Horas	12	400.00	Propio
Transporte y viáticos	Día	20	80.00	Propio
SUBTOTAL			480.00	Propio

INSUMOS: S/.57.00

SERVICIOS: S/.480.00

TOTAL: S/.537.00

10.3. Financiación: El presente estudio será financiado por el autor.

11. BIBLIOGRAFÍA:

- 1.-Othman H. Ligation of patent ductus arteriosus in very low birth weight premature infants. *Pediatr Neonatol.* 2020;6 :399–405.
- 2.-Park J. Patent ductus arteriosus treatment trends and associated morbidities in neonates. *Scientific Reports* 2021; 11: 10689.
- 3.-Dani C. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *European Journal of Pediatrics* 2021; 180:807–816.
- 4.-Kumar A. Oral Paracetamol vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus: A Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *J Pediatr* 2020;222 :79-84.
- 5.-Ghaderian M, Armanian AM, Sabri MR, Montaseri M. Low-dose intravenous acetaminophen versus oral ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Res Med Sci.* 2019; 24 :13.
- 6.-Mehdi M. Comparison of Oral Acetaminophen Versus Ibuprofen in Premature Infants With Patent Ductus Arteriosus. *Iran J Pediatr.* 2017; 26(4): e3975.
- 7.-Mora D. Acetaminofén versus ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente en pretérminos: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev. Mex Pediatr* 2019; 86(3):94-103.
- 8.-Weisz D. Surgical management of a patent ductus arteriosus: Is this still an option?. *Semin. Fetal. Neonatal. Med.* 23, 255–266 (2018).
- 9.-Sung S. Natural evolution of ductus arteriosus with noninterventional conservative management in extremely preterm infants born at 23–28 weeks of gestation. *PLoS ONE* 14, e0212256 (2019).
- 10.-Clyman R. PDA-TOLERATE trial: an exploratory randomized controlled trial of treatment of moderate-to-large patent ductus arteriosus at 1 week of age. *J. Pediatr.* 205, 41–48 (2019).
- 11.-Sung S. Effect of nonintervention vs oral ibuprofen in patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2020; 174: 55–763.
- 12.-Othman H. Ligation of patent ductus arteriosus in very low birth weight premature infants. *Pediatr Neonatol.* 2020; 61: 399–405.

- 13.-Mitra S. et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319: 1221–1238.
- 14.-Lee J. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm neonates weighing less than 1500g: a 9-year single center experience. *J. Cardiothorac. Surg.* 2020; 15: 144.
- 15.-El-Mashad A, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr* 2017; 176:233–240
- 16.-Ohlsson A, Shah P. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 4: 01006
- 17.-Marconi E, Bettiol A, Ambrosio G, Perduca V, Vannacci A, Troiani S, Dani C, Mugelli A, Lucenteforte E. Efficacy and safety of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus closure: a systematic review and network meta-analysis of clinical trials and observational studies. *Pharmacol Res* 2019; 148:104418
- 18.-García J, Reding A, López J. Cálculo del tamaño de la muestra. *RME.* 2013; 2 (8): 217-224.
- 19.-Di M. Declaración de Helsinki, principios y valores bioéticos en juego en la investigación médica con seres humanos. *Revista Colombiana de Bioética* 2015; 6 (1): 125-145.
- 20.-. - Ley general de salud. No. 26842. Concordancias: Decreto Supremo No. 007-98-SA. Perú: 2012.

12. ANEXOS:

ANEXO N.º 01

Eficacia del paracetamol versus ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros atendidos en el Hospital de Moyobamba.

PROTOCOLO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha..... N.º.....

I. DATOS GENERALES:

Edad Gestacional: _____

Sexo: _____

Peso: _____

Anemia: _____

Soporte Nutricional: _____

Soporte Ventilatorio: _____

Restricción Hídrica: _____

II. VARIABLE INDEPENDIENTE:

Estrategia farmacológica: Paracetamol () Ibuprofeno ()

Número de Ciclos empleados: _____

III. VARIABLE DEPENDIENTE:

Cierre del ductus arterioso persistente: Si () No ()