

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO**  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
PROGRAMA DE ESTUDIO DE MEDICINA HUMANA



**TESIS PARA OPTAR POR EL TITULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO**

---

**“Efectividad del paracetamol como tratamiento para el cierre de ductus arterioso en recién nacidos en un hospital del norte del Perú”**

---

**Área de investigación:**

Cáncer y Enfermedades No Transmisibles

**Autor:**

Guzmán Sánchez, Ashly Mirella

**Jurado evaluador:**

**Presidente:** Norabuena Rossel, Luis Miguel

**Secretario:** Tipiani Muñoz, Margarita Elizabeth

**Vocal:** Gamarra Vilela, Jhon Omar Martin

**Asesor:**

Avellaneda Herrera, Manuel Edmundo

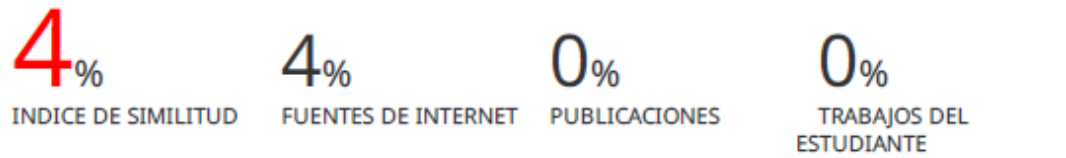
Código Orcid: <https://orcid.org/0009-0008-8440-4876>

**PIURA – PERÚ**  
**2024**

**Fecha de sustentación:** 26/04/2024

# “Efectividad del paracetamol como tratamiento para el cierre de ductus arterioso en recién nacidos en un hospital del norte del Perú”

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>repositorio.upao.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>4%</b>
----------	--	-----------

Excluir citas      Activo  
Excluir bibliografía      Activo

Excluir coincidencias < 3%

Manuel Sarmiento  
Avelazada Herrera Manuel Sarmiento  
MEDICO PEDIATRA  
CAMP N° 29-09 RNE N° 79617  
HOSP. Dr. ESPINO JOSE CAYETANO HEREDIA-PURUS  
I. A. En Salud

## Declaración de originalidad

Yo, **Manuel Edmundo Avellaneda Herrera**, docente del Programa de Estudio de Medicina Humana, de la Universidad Privada Antenor Orrego, asesor de la tesis de investigación titulada “**Efectividad del paracetamol como tratamiento para el cierre de ductus arterioso en recién nacidos en un hospital del norte del Perú**”, autora **Ashly Mirella Guzmán Sánchez**, dejo constancia de lo siguiente:

- El mencionado documento tiene un índice de puntuación de similitud de 4%. Así lo consigna el reporte de similitud emitido por el software Turnitin el 07 de mayo de 2024
- He revisado con detalle dicho reporte y la tesis, y no se advierte indicios de plagio.
- Las citas a otros autores y sus respectivas referencias cumplen con las normas establecidas por la universidad.

Lugar y fecha: 07 de mayo de 2024

### ASESOR

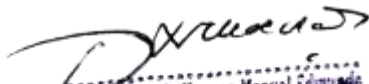
Dr. Avellaneda Herrera, Manuel Edmundo

**DNI:** 18071167

**Orcid:**

<https://orcid.org/0009-0008-8440-4876>

**FIRMA:**



Dr. Avellaneda Herrera Manuel Edmundo  
MEDICO PEDIATRA  
C.M.P. N° 29489 R.N.E. N° 29617  
HOSP. II EsSalud JOSE CAYETANO HEREDIA PUNTA  
VERDE EsSalud

### AUTOR

Guzmán Sánchez Ashly Mirella

**DNI:** 73173577

**Orcid:**

<https://orcid.org/0000-0003-3769-1899>

**FIRMA**



## **DEDICATORIA**

Le dedico el resultado de este trabajo a toda mi familia. Principalmente, a mis padres que me apoyaron, celebraron, alentaron y contuvieron tanto en los buenos como malos momentos. Gracias por la paciencia, el amor y los consejos para afrontar las dificultades que se presentaron sin perder nunca el objetivo y siempre pensando en positivo.

Me han enseñado a ser la persona que soy hoy, mis principios, mis valores, mi perseverancia y mi empeño. Todo ello con una enorme dosis de amor incondicional.

## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, a Dios por ser mi guía y mi compañero durante mi crecimiento tanto profesional como personal. Por escuchar e iluminarme en mis pensamientos cuando sentía que no podía más.

A mi madre, por alentarme, aconsejarme, contenerme, amarme y apoyarme durante toda mi carrera. Estando presente en los triunfos y en las caídas. Gracias por creer siempre en mí y en cada decisión que tomaba.

A mi padre, aun con su carácter fuerte, me apoyo e impulso a continuar para llegar a la tan ansiada meta.

A mi abuelita, mi mamá Olivia, por haber cuidado de mí con tanto amor y siempre encomendarme a Dios en sus oraciones.

A mis hermanos, María Belén y Víctor Andrés porque aun con sus bromas buscaron siempre lo mejor para mí, y me animaron a continuar.

A mi mejor amiga, Hilarie Flores y mis amigos, Alexis y Antonio, por hacer mi experiencia universitaria única e inolvidable. Por festejar mis triunfos y consolarme en los malos momentos. Por brindarme su amistad incondicional y siempre estar cuando los necesito, en especial en estos últimos meses.

## INDICE

DEDICATORIA.....	4
AGRADECIMIENTOS .....	5
INDICE.....	6
RESUMEN .....	7
ABSTRACT.....	8
<b>I. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>9</b>
1.1 Enunciado del problema.....	10
1.2 Objetivos.....	10
1.3 Hipótesis.....	12
<b>II. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
2.1 Tipo y Diseño de investigación.....	12
2.2 Población, muestra y muestreo.....	13
2.3 Variables y Operacionalización de variables.....	14
2.4 Procedimientos y técnicas.....	18
2.5 Plan de análisis de datos.....	18
2.6 Aspectos éticos.....	19
2.7 Limitaciones.....	20
<b>III. RESULTADOS.....</b>	<b>20</b>
<b>IV. DISCUSIÓN.....</b>	<b>30</b>
<b>V. CONCLUSIONES.....</b>	<b>33</b>
<b>VI. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>34</b>
<b>VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>35</b>
<b>VIII. ANEXOS.....</b>	<b>42</b>

## RESUMEN

**Objetivo:** Evaluar la efectividad del paracetamol como tratamiento de primera línea para cierre de ductus arterioso persistente y los factores clínicos relacionados.

**Métodos:** La presente investigación es un estudio de cohortes retrospectivo con una muestra total de 91 recién nacidos, tanto prematuros como a término, con diagnóstico de Ductus Arterioso Persistente (PCA) mediante ecocardiografía doppler de Hospital de la Amistad Perú-Corea II-2 en la ciudad de Piura, que además recibieron ciclos de paracetamol (15 mg/kg/dosis) como tratamiento de primera línea para cierre del PCA. Se empleó un muestreo probabilístico aleatorio.

**Resultados:** Se encontró que el 61.5% de la muestra fue de sexo masculino con un peso promedio de 2325 gr, 62.6% procedieron de un parto por cesárea, y solo 11% presentaron cianosis al nacimiento. Al intervenir a estos pacientes con un primer ciclo de paracetamol, 64 neonatos lograron cierre completo, representando 70.3% de la muestra. A los 27 restantes, se les administró un segundo ciclo de paracetamol, obteniendo el cierre completo en 19 de ellos. Logrando el cierre en un total de 83 neonatos (91.2%) de la muestra. Asimismo, se halló que entre las condiciones clínicas asociadas a un correcto cierre de DA estaban: peso mayor a 2500 gramos, tamaño ductal menor a 2 milímetros y una concentración de hemoglobina mayor a 17 gr/dL.

**Conclusiones:** El uso del paracetamol con solo un ciclo alcanza una probabilidad de cierre de 70,3%; mientras que con dos ciclos de paracetamol llega a 91.2% demostrando ser una buena elección como fármaco de primera línea para cierre de ductus arterioso persistente.

**Palabras claves:** Paracetamol, Conducto Arterioso Persistente, Farmacoterapia.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To evaluate the effectiveness of paracetamol as a first-line treatment for closure of patent ductus arteriosus and related clinical factors.

**Methods:** The present investigation is a retrospective cohort study with a total sample of 91 newborns, both premature and full-term, with a diagnosis of Patent Ductus Arteriosus (PCA) by Doppler echocardiography at the Peru-Korea Friendship Hospital II-2 in the city of Piura, which also received cycles of paracetamol (15 mg/kg/dose) as first-line treatment for closure of the PCA. We use random probability sampling.

**Results:** We found that 61.5% of the sample was male with an average weight of 2325 g, 62.6% had a cesarean section, and only 11% presented cyanosis at birth. When these patients were treated with a first cycle of paracetamol, 64 neonates achieved complete closure, representing 70.3% of the study population. The remaining 27 were administered a second cycle of paracetamol, of which only 19 had complete closure. Achieving complete closure in a total of 83 neonates (91.2%). Likewise, it was found that among the clinical conditions associated with correct ductus closure were: weight greater than 2500 grams, ductal size less than 2 millimeters and a hemoglobin concentration greater than 17 gr/dL.

**Conclusions:** The use of paracetamol with only one cycle achieves a closure probability of 70.3%; while with two cycles of paracetamol it reaches 91.2%, proving to be a good choice as a first-line drug for closure of patent ductus arteriosus.

**Keywords:** Acetaminophen, Ductus Arteriosus Patent, Drug Therapy.



## I. INTRODUCCIÓN

En los últimos años, la investigación sobre cardiopatías congénitas en niños se ha desarrollado rápidamente. La mayoría de los niños que nacen con cambios estructurales del corazón llegan a la vida adulta y es cuando los síntomas empiezan a aparecer (1). El ductus arterioso persistente (PCA) es la anomalía cardíaca más común en recién nacidos prematuros (2) con una incidencia general del 50-70%, y hasta el 80% en recién nacidos con muy bajo peso al nacer (<1000 gr) (3). La morbilidad y la mortalidad son elevadas debido a las diversas complicaciones que se pueden presentar como: hipertensión pulmonar, insuficiencia cardíaca o incluso endocarditis (4).

El ductus arterioso (DA), es un cortocircuito que se encuentra presente en la vida intrauterina necesaria para la circulación de sangre del ventrículo derecho hacia la aorta y retornar nuevamente hacia la circulación sistémica (5). Fisiológicamente se cierra durante las primeras 24 a 72 horas después del nacimiento (6). Si permanece persistente luego de este periodo, predispone al recién nacido a un cuadro de congestión pulmonar, produciendo inactivación del surfactante, generando una insuficiencia respiratoria, requiriendo soporte de oxígeno adicional (7,8). Muchos de estos casos son detectados por ecocardiografía doppler, en recién nacidos sometidos a una evaluación cardíaca de rutina, aun sin que se haya presentado signos o síntomas clínicos de hipoperfusión (9).

Una vez detectada esta anomalía cardíaca existen 3 opciones de manejo: 1) Tratamiento expectante, consiste en el manejo mediante restricción hídrica, con o sin manejo ventilatorio, con o sin administración de aminas vasoactivas y seguimiento ecocardiográfico hasta su cierre espontáneo (10); 2) Tratamiento quirúrgico, como la ligadura quirúrgica, técnica que se reserva para lactantes con PCA sintomático persistente tras fracaso de tratamiento médico (11,12) y 3) Tratamiento médico.

Las opciones farmacoterapéuticas actuales para tratamiento de PCA incluyen inhibidores de la ciclooxigenasa (COX-1), como la indometacina, ibuprofeno y paracetamol (13). Desde su descubrimiento en los setenta, la

indometacina ha sido el fármaco de elección para cierre de PCA en recién nacidos prematuros (14). Teniendo como efecto colateral la disminución del flujo sanguíneo cerebral, mesentérico y renal. Debiendo administrarse conjuntamente con glucocorticoides, incrementando el riesgo de perforación intestinal. (15). Si bien el uso de ibuprofeno disminuye estas complicaciones, habiendo una mejor tolerancia (16,17) aún no existe un consenso de cual fármaco es la mejor opción.

Recientemente, el paracetamol o acetaminofén, inhibidor selectivo de la enzima ciclooxigenasa 2, ha surgido como otra opción de tratamiento para la oclusión de PCA (18–20). Se postula que esta droga inhibe la enzima peroxidasa, lo que produce una regulación negativa de la producción de prostaglandina E2 (7). Siendo igual de efectivo que los otros antiinflamatorios no esteroideos estudiados. (21–23) Además de contar con una mayor bioseguridad al tener pocos efectos adversos (24–26), siendo de bajo costo, estando al alcance de familias con bajos recursos económicos.

El objetivo de este estudio es examinar la duración, la vía de administración, los posibles efectos secundarios y los factores clínicos que influyen en la oclusión del ductus arterioso para comprender mejor la efectividad del paracetamol como manejo farmacológico para PCA, entre ellos se incluye la diuresis, balance hídrico y el tipo de ventilación y oxigenoterapia.

### **1.1. Enunciado del problema**

¿Cuál es la efectividad del tratamiento con paracetamol para el cierre del ductus arterioso persistente en recién nacidos y que factores clínicos del recién nacido se asocian?

### **1.2. Objetivos:**

#### ***Objetivo general:***

Analizar la efectividad del paracetamol como tratamiento para el cierre del ductus arterioso persistente y los factores clínicos relacionados en recién

nacidos del Hospital de la Amistad Perú-Corea Santa Rosa II-2, de la ciudad de Piura.

***Objetivos específicos:***

- a) Analizar las características clínicas basales en la población de recién nacidos con diagnóstico de ductus arterioso persistente (PCA) atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Santa Rosa de Piura, desde julio 2022 a Setiembre del 2023.
- b) Analizar las patologías asociadas más prevalentes en la población de recién nacidos con diagnóstico de ductus arterioso persistente (PCA) atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Santa Rosa de Piura, desde julio 2022 a Setiembre del 2023.
- c) Analizar las cardiopatías congénitas más prevalentes en la población de recién nacidos con diagnóstico de ductus arterioso persistente (PCA) atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Santa Rosa de Piura, desde julio 2022 a Setiembre del 2023.
- d) Analizar la reducción de la prevalencia de persistencia del ductus arterioso tras la administración de paracetamol.
- e) Analizar la asociación entre el cierre completo del ductus arterioso después del primer y segundo ciclo de tratamiento con paracetamol y las características clínicas cualitativas de los pacientes sometidos a esta intervención.
- f) Analizar la asociación entre el cierre completo del ductus arterioso después del primer y segundo ciclo de tratamiento con paracetamol y las características clínicas cuantitativas de los pacientes sometidos a esta intervención.
- g) Calcular la probabilidad del cierre del ductus arterioso tras la administración de 1 ciclo de paracetamol correlacionado con el tamaño del ductus arterioso al nacer, peso al nacer y nivel de hemoglobina.
- h) Analizar la efectividad del tratamiento con paracetamol según el tipo de vía de administración oral vs endovenoso en el manejo de la persistencia del ductus arterioso tanto con el primer ciclo como en el segundo ciclo.

### 1.3. Hipótesis:

#### Hipótesis nula (H0):

El tratamiento con paracetamol no es efectivo para el cierre de ductus arterioso.

#### Hipótesis alternativa (H1):

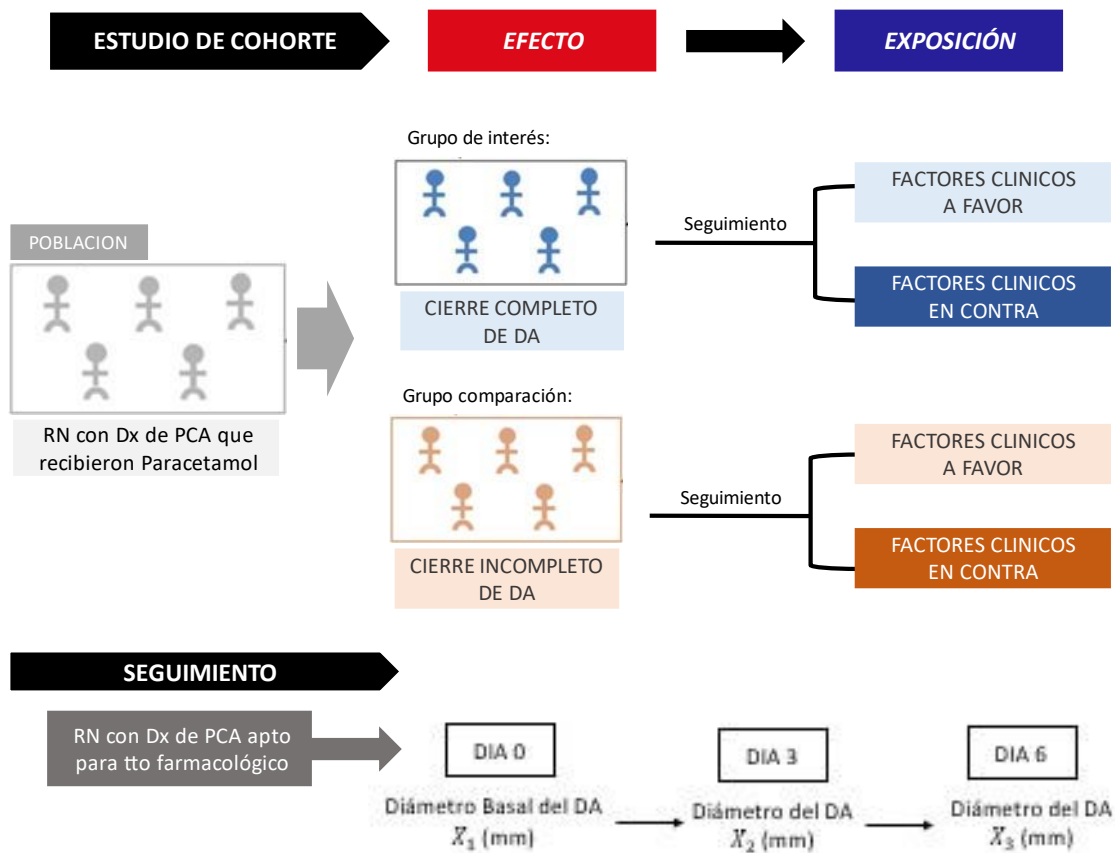
El tratamiento con paracetamol es efectivo para cierre de ductus arterioso.

## II. MATERIAL Y MÉTODO:

### 2.1. Diseño de estudio:

A. En relación a evolución del fenómeno: Retrospectivo

B. En función de la interferencia del investigador con el fenómeno:  
Cohorte – Observacional.



## **2.2. Población**

Recién nacidos vivos prematuros y a término, diagnosticados con ductus arterioso persistente (PCA) en el Departamento de Neonatología del Hospital Santa Rosa de Piura entre julio de 2022 y Setiembre de 2023

### **Criterios de inclusión**

- Recién nacidos en el Hospital Santa Rosa entre julio del 2022 hasta setiembre del 2023.
- Recién nacidos con diagnóstico de PCA mediante ecocardiografía doppler.
- Recién nacidos que cumpla con criterios clínicos para recibir tratamiento farmacológico para cierre de ductus arterioso (DD >1.5 mm, razón AI/Ao >1.4 y/o detección de flujo diastólico retrogrado a nivel de la aorta post ductal) (27)
- Recién nacidos con ecocardiografías control luego de iniciar tratamiento farmacológico al 3er y/o 6to día.

### **Criterios de exclusión**

- Recién nacidos con historias clínicas con datos incompletos
- Recién nacidos que tenga condiciones para mantener ductus arterioso persistente con uso de prostaglandinas E1.
- Recién nacidos sin seguimiento ecográfico luego de iniciado el tratamiento farmacológico.
- Recién nacidos que fueron dados de alta luego de iniciado el tratamiento con paracetamol.
- Recién nacidos que fueron dados de alta luego de iniciado el tratamiento con paracetamol y no tuvieron control por consultorio externo.
- Recién nacidos que fallecieron antes del control ecocardiográfico.

### **Tamaño de la muestra y muestreo**

Tamaño muestral para estudio de cohortes.

Para calcular del tamaño muestral se empleó el programa **Epidat** versión 4.2, donde:

Riesgo en expuestos:	79%
Riesgo en no expuestos:	40%
Riesgo relativo a detectar:	1,975
Razón no expuestos/expuestos:	1,00
Nivel de confianza	95%

Obteniendo un tamaño muestral:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	24	24	48
90,0	32	32	64

*\*Tamaño de muestra para aplicar el test x2 sin corrección por continuidad*

- El presente estudio trabajara con una muestra de 64 pacientes, distribuidos en 32 pacientes en la cohorte expuesta y 32 casos en la cohorte control.
- La tasa de cierre en el grupo oral (n = 15/19, 79%) en comparación con el grupo intravenoso (n = 8/20, 40%, p < 0,01). Datos obtenidos del estudio: Gover, A., Levy, PT, Rothschild, A. et al. Paracetamol oral versus intravenoso para el cierre del ductus arterioso persistente en recién nacidos prematuros. *Pediatr Res* 92 , 1146-1152 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41390-022-01944-w>
- **Muestreo:** Todos los casos que se administró paracetamol desde el 01 de julio del 2022 en la Unidad de Cuidados Intensivos e Intermedios Neonatales.

### 2.3. Variables

VARIABLES	CATEGORÍA DE LA VARIABLE	ESCALA DE LA VARIABLE	VALOR FINAL	FORMA DE REGISTRO
<b>VARIABLES DE EXPOSICIÓN</b>				

<b>Numero de ciclos de administración de Paracetamol a dosis de 15mg/kg.</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 ciclo</li> <li>• 2 ciclos</li> </ul>	Historia Clínica – Interconsulta
<b>Vía de administración del fármaco</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Endovenoso</li> <li>- Oral</li> </ul>	Historia Clínica - KARDEX
<b>VARIABLES DE RESPUESTA</b>				
<b>Cierre completo del ductus arterioso post tratamiento</b>	Cualitativa politémica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cierre completo</li> <li>- Reducción de tamaño</li> <li>- Mantiene tamaño</li> </ul>	Historia Clínica - Ecocardiografía
<b>Día de cierre del ductus arterioso post tratamiento.</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 3er día</li> <li>- 6to día</li> </ul>	Historia Clínica – Interconsulta
<b>Tamaño del ductus arterioso al nacimiento, 3er día y 6to día post tratamiento</b>	Cuantitativa continua	Razón	Milímetros	Historia Clínica - Ecocardiografía
<b>Fracción de eyección del ventrículo izquierdo al nacimiento, 3er día y 6to día post tratamiento</b>	Cuantitativa continua	Razón	Porcentaje (%) de sangre eyectada	Historia Clínica - Ecocardiografía
<b>Razón AI/Ao al momento del nacimiento, 3er día y 6to día post tratamiento</b>	Cuantitativa continua	Razón	Cociente AI/Ao	Historia Clínica - Ecocardiografía
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>				

<b>Peso al nacimiento del neonato</b>	Cuantitativa continua	Razón	Gramos	Historia Clínica - Ficha de nacimiento
<b>Semanas de gestación al nacimiento</b>	Cuantitativa discreta	Razón	Semanas gestacionales	Historia Clínica – Carnet Prenatal
<b>APGAR a los 5 minutos del nacimiento</b>	Cuantitativa discreta	Razón	Puntaje de escala de APGAR	Historia Clínica - Ficha de nacimiento
<b>Uso de ventilador mecánico</b>	Cualitativa dicotómica	Nominal	- Si - No	Historia Clínica de UCI
<b>Tipo de Oxigenoterapia</b>	Cualitativa politómica	Nominal	- Cánula - CPAP - Casco	Historia Clínica - Hoja de Monitoreo
<b>Balance Hídrico antes y durante el tratamiento con paracetamol</b>	Cuantitativa discreta	Intervalo	- Negativo - 0 - Positivo	Historia Clínica - Hoja de Monitoreo
<b>Patologías asociadas</b>	Cualitativa politómica	Nominal	- Sepsis neonatal - Enf. Memb. Hialina	Historia Clínica – Evoluciones clínicas
<b>Cardiopatías congénitas asociadas</b>	Cualitativa politómica	Nominal	- CIV - CIA - Atresia pulmonar	Historia Clínica – Ecocardiografía Doppler
<b>Efectos secundarios sobre la función hepática, renal y gastrointestinal durante tratamiento farmacológico.</b>	Cualitativa politómica	Nominal	- Ictericia neonatal - Enterocolitis necrotizante - Injuria renal	Historia Clínica – Evoluciones clínicas



## Definiciones operacionales

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN OPERACIONAL</b>
<i>Numero de ciclos de administración de Paracetamol a dosis de 15mg/kg.</i>	Se entiende como ciclo, a la administración de una dosis de 15 mg/kg cada 6 horas, con un total de 12 dosis por 3 días. (28)
<i>Vía de administración del fármaco</i>	Vía por la cual llega a nuestro cuerpo el medicamento de estudio. (29)
<i>Cierre completo del ductus arterioso post tratamiento</i>	Característica del ductus arterioso a la ecocardiografía control, comparando tamaños de diámetro.
<i>Día de cierre del ductus arterioso post tratamiento.</i>	Fecha en la que se realizó la ecocardiografía control y se halló cierre completo de DA.
<i>Tamaño del ductus arterioso al nacimiento, 3er día y 6to día post tratamiento</i>	Dimensión del DA con ecocardiografía Doppler, el cual tendrá mayor o menor volumen. (28)
<i>Fracción de eyección del ventrículo izquierdo al nacimiento, 3er día y 6to día post tratamiento</i>	Medida del porcentaje de cantidad de sangre que va del corazón hacia la circulación sistémica cada que se contraen los músculos cardiacos. (30)
<i>Razón A1/Ao al momento del nacimiento, 3er día y 6to día post tratamiento</i>	Medición de la razón entre aurícula izquierda y aorta para valorar el hiperflujo pulmonar. (31)
<i>Peso al nacimiento del neonato</i>	Cantidad de masa que tiene el cuerpo del recién nacido al nacimiento (32)
<i>Semanas de gestación al nacimiento</i>	Mediante el test de Capurro se estima la edad gestacional que tiene el recién nacido. (28)
<i>APGAR a los 5 minutos del nacimiento</i>	Puntuación establecida mediante la escala APGAR para valoración del recién nacido. (28)
<i>Uso de ventilador mecánico</i>	Técnica de respiración artificial que utilizan equipos para mejorar o complementar la función respiratoria. (33)

<i>Tipo de Oxigenoterapia</i>	Herramienta terapéutica que brinda respiración artificial de oxígeno en el aire inspirado buscando la oxigenación tisular. (34)
<i>Balance Hídrico antes y durante el tratamiento con paracetamol</i>	Equilibrio entre el aporte hídrico que ingresa y sale del organismo en un intervalo de tiempo determinado. (28)
<i>Patologías asociadas</i>	Enfermedades que tienen relación con el aporte de oxígeno y gasto energético en el recién nacido que no contribuyen al cierre fisiológico del DA.
<i>Cardiopatías congénitas asociadas</i>	Defecto anatómico del corazón que se produce durante el desarrollo fetal. (35)
<i>Efectos secundarios sobre la función hepática, renal y gastrointestinal durante tratamiento farmacológico.</i>	Efecto no deseado tras la administración de paracetamol a dosis terapéuticas. (36)

#### **2.4. Procedimientos y Técnicas:**

A. Se enviará el trabajo de investigación al comité de ética de la Universidad Privada Antenor Orrego para su revisión y corrección de observaciones. (Anexo 1)

B. Con la resolución de aprobación del proyecto por parte de la universidad, se presentará una solicitud al hospital en donde se desarrollará el proyecto. Para la obtención de datos, así como de historias clínicas de los recién nacidos con PCA. (Anexo 2)

C. La información de los neonatos nacidos en el 2022 y 2023 se recogerá de las historias clínicas recolectadas de los archivos de la Unidad de Apoyo a la Docencia en Investigación (UADI).

D. Toda la información será recolectada mediante una ficha de recolección de datos (Anexo 3) y luego registrada en una base de datos de MS Excel.

#### **2.5. Plan de análisis de datos**

El análisis de los datos se realizará con los softwares SPSS vs 27 y MedCalm.

Las pruebas de hipótesis que se emplearán serán las siguientes:

<i>Para el análisis univariado:</i>	<i>Se utilizará frecuencias y porcentajes para presentar los resultados de las variables categóricas</i>
	Se utilizará la media y desviación estándar para presentar los resultados de las variables numéricas.
<i>Para el análisis bivariado</i>	Antes de proceder con el análisis bivariado se examinará la distribución normal de las variables categóricas.
	Se emplearán pruebas paramétricas (t student, ANI OVA) para contrastar la prueba de hipótesis para variables numéricas con distribución normal.
	Se emplearán pruebas no paramétricas (Wilcoxon, U de Mac Whitney) para contrastar la prueba de hipótesis para variables numéricas con distribución no normal.
	Como medida de impacto se calculará el RR
<i>Para el análisis multivariado</i>	Se emplearán regresión logística bivariada para predecir la variable dependiente y calcular el OR ajustado

## **2.6. Aspectos éticos**

El proyecto de tesis será evaluado y aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina Humana y el Hospital Santa Rosa. Se requiere la autorización adecuada por parte de las entidades correspondientes de la institución donde se ejecutará el estudio para obtener los registros médicos de los neonatos diagnosticados con PCA (CIE 10: Q25.0). La información obtenida de los pacientes incluidos en el estudio se almacenará y utilizará únicamente con fines científicos. Se respetará la privacidad e integridad del paciente durante la ejecución del proyecto, el análisis de los datos y la preparación de informes apropiados.

## **2.7. Limitaciones:**

La principal limitación en este trabajo radica en las historias clínicas, al ser estas físicas y no contar con un sistema de archivo actualizado por parte del hospital en el que se trabajara, existe la posibilidad de no encontrarlas completas o que se hallan extraviado.

Al no contar con un Protocolo en el Hospital Santa Rosa para el manejo de cierre de ductus arterioso persistente, la administración de paracetamol se hará guiada por guías internacionales y protocolo del Instituto de Salud del Niño

## **III. RESULTADOS**

### **Características basales de la población en estudio:**

**Tabla 01:** Características clínicas de la población de recién nacidos con diagnóstico de ductus arterioso persistente (PCA) atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Santa Rosa de Piura, desde julio 2022 a Setiembre del 2023.

<b>Parámetros cuantitativos:</b>				
	Parámetros normales <sup>a,b</sup> Media	Desv. Desviación	Estadístico de prueba*	Sig. asintótica(bilateral)*
Edad Gestacional (semanas)	34.29	3.953	0.129	<b>,001<sup>c</sup></b>
Peso (gramos)	2325.46	979.571	0.078	,200 <sup>c,d</sup>
Talla (centímetros)	44.198	6.0598	0.117	<b>,004<sup>c</sup></b>
APGAR (1 minuto)	6.27	2.574	0.237	<b>,000<sup>c</sup></b>
APGAR (5 minutos)	7.89	1.545	0.280	<b>,000<sup>c</sup></b>
Hemoglobina	17.47	2.909	0.073	,200 <sup>c,d</sup>

**Parámetros categoricos:**

		Frecuencia	Porcentaje
Sexo	Femenino	35	38.5
	Masculino	56	<b>61.5</b>
Líquido Amniótico	Claro	69	<b>75.8</b>
	Sanguinolento	3	3.3
	Verde fluido	4	4.4
	Meconial	15	16.5
Tipo de Parto	Natural	34	37.4
	Cesarea	57	<b>62.6</b>
Cianosis	No	81	89.0
	Si	10	<b>11.0</b>
Grupo Sanguíneo	B+	2	2.2
	A+	11	12.1
	O+	78	<b>85.7</b>

Prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra

- La distribución de prueba es normal.
- Se calcula a partir de datos.
- Corrección de significación de Lilliefors.
- Esto es un límite inferior de la significación verdadera.

De una población de 91 neonatos que nacieron con persistencia del ductus arterioso y que reabrieron como modelo terapéutico Paracetamol vía oral o endovenoso, el 61.5% fue de sexo masculino con un peso promedio de 2325 gr, el 75.8% presentaron líquido amniótico claro, 62.6% procedieron de un parto por cesárea, con un puntaje de APGAR promedio de 6.27 puntos al minuto y 7.89 puntos a los 5 minutos. Solo 11% presentaron cianosis al nacimiento, con un nivel promedio de Hb de 17.47 mg/dl.

**Tabla 02:** Patologías Asociadas en la población de recién nacidos con diagnóstico de ductus arterioso persistente (PCA) en el servicio de neonatología del Hospital Santa Rosa de Piura, desde julio 2022 a Setiembre del 2023

		Frecuencia	Porcentaje
Sepsis neonatal	No	38	41.8
	Si	53	<b>58.2</b>
Enfermedad de membrana hialina	No	56	61.5
	Si	35	<b>38.5</b>
SALAM	No	88	96.7
	Si	3	<b>3.3</b>
TTRN	No	90	98.9
	Si	1	<b>1.1</b>
Neumonía	No	87	95.6
	Si	4	<b>4.4</b>
Enfermedad hipoxico isquemica	No	89	97.8
	Si	2	<b>2.2</b>
Hemorragia intraventricular	No	88	96.7
	Si	3	<b>3.3</b>
Síndrome de Down	No	88	96.7
	Si	3	<b>3.3</b>
Sífilis congénita	No	90	98.9
	Si	1	<b>1.1</b>
Sd. Danky Walker	No	90	98.9
	Si	1	<b>1.1</b>
Insuficiencia aortica	No	90	98.9
	Si	1	<b>1.1</b>
Insuficiencia tricuspídea	No	89	97.8
	Si	2	<b>2.2</b>
Insuficiencia Mitral	No	90	98.9
	Si	1	<b>1.1</b>
Hipoglicemia	No	87	95.6
	Si	4	<b>4.4</b>

Ficha de recolección de datos

La sepsis neonatal fue la patología más prevalente en esta población, presentándose en 53 neonatos, representando una prevalencia del 58.2%, seguido de la enfermedad de membrana hialina (n=35, 38.5%).

El SALAM (3.3%), TTRN (1.1%), Neumonía (4.4%) Hipoglicemia (4.4%), Enfermedad hipóxica isquémica (2,2%), Hemorragia intraventricular (3,3%) representaron una prevalencia menor al 5% en esta población.

**Tabla 03:** Cardiopatías congénitas asociadas en la población de recién nacidos con diagnóstico de ductus arterioso persistente (PCA) en el servicio de neonatología del Hospital

		Frecuencia	Porcentaje
Comunicación Interauricular	No	51	56.0
	Si	40	<b>44.0</b>
Comunicación Interventricular	No	86	94.5
	Si	5	<b>5.5</b>
Coartación de aorta	No	87	95.6
	Si	4	<b>4.4</b>
Atresia Tricuspeida	No	90	98.9
	Si	1	<b>1.1</b>
Doble Salida de VD	No	90	98.9
	Si	1	<b>1.1</b>

Ficha de recoleccion de datos

La comunicación interauricular fue la cardiopatía congénita más prevalente en esta población, presentándose en 40 neonatos y alcanzando una prevalencia de 44%.

La comunicación interventricular (5.5%), la coartación de aorta (4,4%), atresia tricúspidea (1,1%) y doble salida del VD (1,1%) representaron una prevalencia menor al 3% en esta población.

#### **ANÁLISIS BIVARIADO:**

**Tabla 04.** Reducción de la prevalencia de persistencia del ductus arterioso tras la administración de paracetamol.

		Ecocardiografia Control [Dia 1]	Ecocardiografia Control [Dia 4]	Ecocardiografia Control [Dia 7]	p*
		Inicio de tratamiento (Primer ciclo)	Segundo ciclo de paracetamol	Final del tratamiento con paracetamol	
		n (%)	n (%)	n (%)	
Evolucion del tamaño del ductus arterioso	Mantiene tamaño	91 (100%)	3 (3,3%)	3 (3,3%)	0.000
	Reduccion del tamaño	0	24 (26,4%)	5 (5,5%)	0.000
	Cierre completo	0	64 (70,3%)	83 (91,2%)	0.000

\*p valor: Sig. asintótica

\* p obtendio con la Prueba de Friedman

Durante el periodo de julio del 2022 a setiembre del 2023 se registraron 91 nacimientos con persistencia del ductus arterioso.

Al intervenir por 3 días con el primer ciclo de Paracetamol a dosis (15 MG/Kg/dosis), la prevalencia se redujo a 27%, medida por ecocardiograma al 4to día de tratamiento, 64 neonatos lograron un cierre completo (70,3%), tras la administración de paracetamol.

El 4to día de tratamiento, se realizó una segunda intervención con un segundo ciclo de paracetamol (15 MG/Kg/dosis) a los neonatos que persisten con ductus arterioso, lográndose que 19 neonatos más logren cerrar el ductus arterioso. En total 83 neonatos que representan el 91.2% de la población lograron un cierre completo tras la administración de dos ciclos de paracetamol medido por ecocardiografía al 7mo día.

**Tabla 05.** Asociación entre el cierre completo del ductus arterioso después del primer y segundo ciclo de tratamiento con paracetamol y las características clínicas de los pacientes sometidos a esta intervención.



	Ecocardiografía Dia 4.		Ecocardiografía Dia 7.	
	Z**	p*	Z**	p*
Sexo	-0.289	0.773	-1.455	0.146
Liquido Amniotico	-0.052	0.958	-0.731	0.465
Tipo de Parto	-1.374	0.170	-2.291	<b>0.022</b>
Cianosis	-0.754	0.451	-1.319	0.187
Grupo Sanguineo	-0.129	0.898	-1.201	0.230
Via de administracion	-0.985	0.325	-0.753	0.452
Cavidad Izquierda DILATADA	-0.093	0.926	-0.902	0.367
Signos de HTP	-0.520	0.603	-0.383	0.702
Drenaje venoso	-0.650	0.516	-0.310	0.756
Necesidad de Oxigeno Suplementario	-1.982	<b>0.047</b>	-0.369	0.712
Sepsis neonatal	-1.053	0.292	-1.001	0.317
Enfermedad de membrana hialina	-0.289	0.773	-0.058	0.954
SALAM	-1.419	0.156	-1.518	0.129
TTRN	-0.650	0.516	-0.310	0.756
Neumonía	-0.208	0.835	-0.632	0.528
Enfermedad hipoxico isquemica	-0.633	0.527	-0.442	0.659
Hemorragia intraventricular	-1.419	0.156	-1.518	0.129
Síndrome de Down	-0.140	0.888	-1.518	0.129
Sífilis congenita	-0.650	0.516	-0.310	0.756
Sd. Danky Walker	-0.650	0.516	-0.310	0.756
Insuficiencia aortica	-0.650	0.516	-0.310	0.756
Insuficiencia tricuspidea	-2.190	<b>0.029</b>	-2.070	<b>0.038</b>
Insuficiencia Mitral	-0.650	0.516	-0.310	0.756
Hipoglicemia	-2.019	<b>0.044</b>	-0.632	0.528
Comunicación Interauricular	-0.980	0.327	-1.100	0.271
Comunicación Interventricular	-0.484	0.628	-0.710	0.478
Coartación de aorta	-0.208	0.835	-0.632	0.528
Atresia Tricuspidea	-1.540	0.124	-3.221	0.001
Doble Salida de VD	-0.650	0.516	-0.310	0.756
Ictericia neonatal	-1.800	0.072	-1.805	0.071
NEC I	-0.924	0.356	-0.442	0.659

\* valor p : Sig. asintótica(bilateral)

\*\* Valor Z obtenido aplicando pruebas de U de Mann-Whitney y W de Wilcoxon

**Tabla 6.** Asociación entre el cierre completo del ductus arterioso después del primer y segundo ciclo de tratamiento con paracetamol y las características clínicas cuantitativas de los pacientes sometidos a esta intervención.

	Ecocardiografía Día 4.		Ecocardiografía Día 7.	
	Z	p	Z	p
Edad Gestacional (semanas)	-1.378	0.168	-0.387	0.699
Peso (gramos)	-2.724	<b>0.006</b>	-1.486	0.137
Talla (centímetros)	-2.524	<b>0.012</b>	-1.453	0.146
APGAR (1 minuto)	-1.210	0.226	-0.222	0.825
APGAR (5 minutos)	-0.772	0.440	-0.038	0.970
Hemoglobina	-2.529	<b>0.011</b>	-0.771	0.441
Tamaño del DA (mm)	-2.920	<b>0.003</b>	-1.811	<b>0.070</b>
FEVI (%)	-0.502	0.616	-0.021	0.983
AI/Ao	-0.128	0.899	-0.873	0.383
Balance hidrico [basal]	-0.217	0.828	-1.976	0.048
Balance hidrico [día 1]	-1.490	0.136	-0.484	0.629

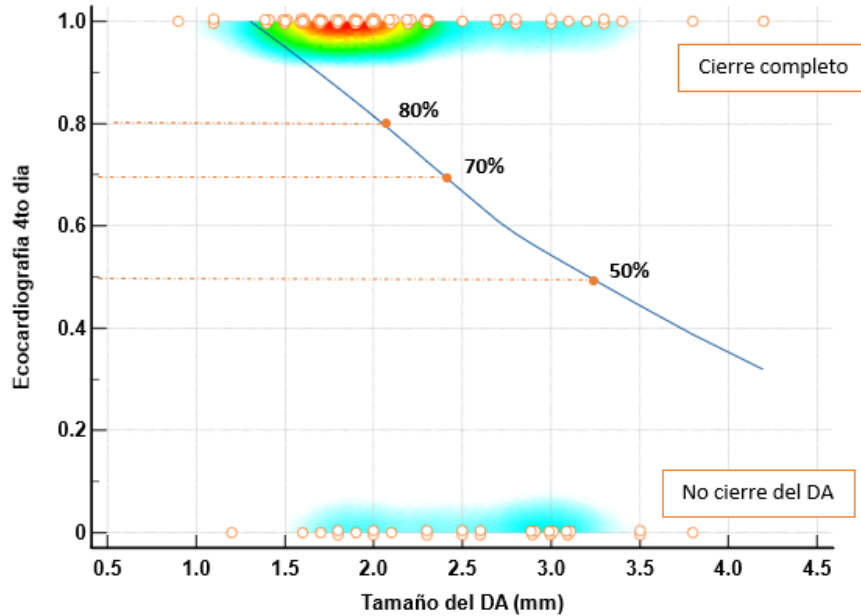
\* valor p : Sig. asintótica(bilateral)

\*\* Valor Z obtenido aplicando pruebas de U de Mann-Whitney y W de Wilcoxon

La necesidad de oxígeno suplementario ( $p=0.04$ ), la insuficiencia tricúspidea ( $p=0.02$ ) y la hipoglicemia ( $p=0.04$ ) así como el peso al nacer ( $p= 0.006$ ), el nivel de hemoglobina sérico ( $p=0.01$ ) y el tamaño del ductus arterioso ( $p=0.003$ ) se asociaron a la efectividad del primer ciclo de tratamiento con paracetamol en el cierre del ductus arterioso.

El tipo de parto ( $p=0.02$ ) la insuficiencia tricúspidea ( $p=0.03$ ) se asociaron con la efectividad del 2do ciclo del tratamiento con paracetamol en el cierre del ductus arterioso.

**Gráfico 01.** Probabilidad del cierre del ductus arterioso tras la administración de 1 ciclo de paracetamol correlacionado con el tamaño del ductus arterioso al nacer.



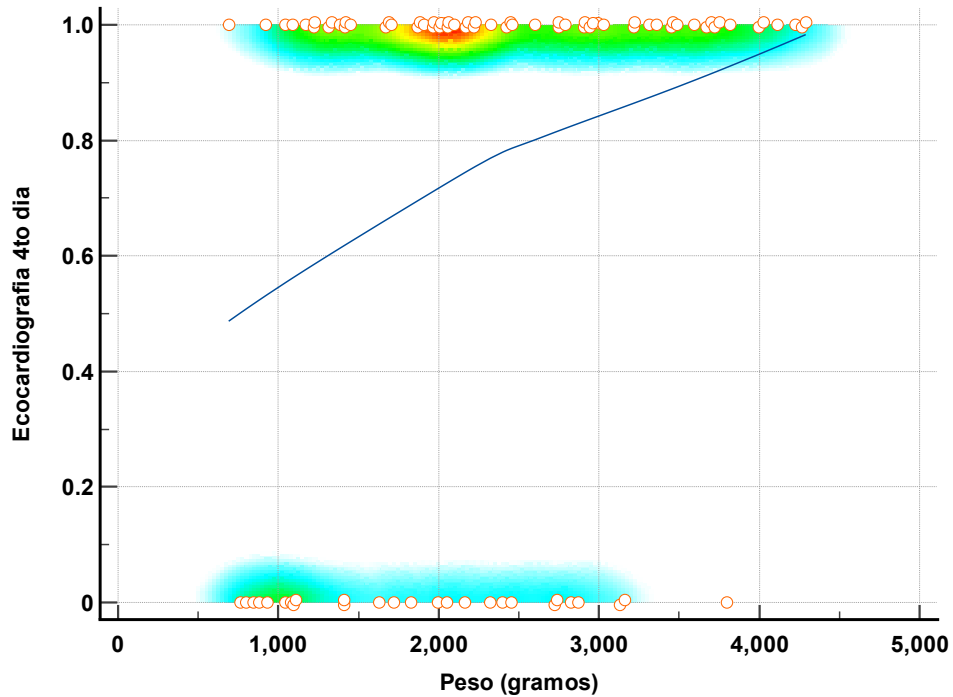
Tamaño muestral	91
Coefficiente de correlación r	0.2918
Nivel de significación	P=0.0050
Intervalo de confianza del 95 % para r	0.09133 a 0.4695

La efectividad del 1er ciclo con paracetamol se correlacionó de manera inversamente proporcional con el tamaño del ductus arterioso a las 48h del nacimiento ( $r= 0.29$  ,  $p=0.005$ ).

La probabilidad de cierre del ductus arterioso tras un primer ciclo de paracetamol es mayor al 80%, cuando el ductus arterioso es menor de 2mm a las 48h de vida.

Cuando el ductus arterioso es menor a 2.5mm la probabilidad de cierre es mayor al 70%, sin embargo, en ductus arterioso con diámetros >3mm a las 48h de vida la probabilidad de cierre es menor al 60%.

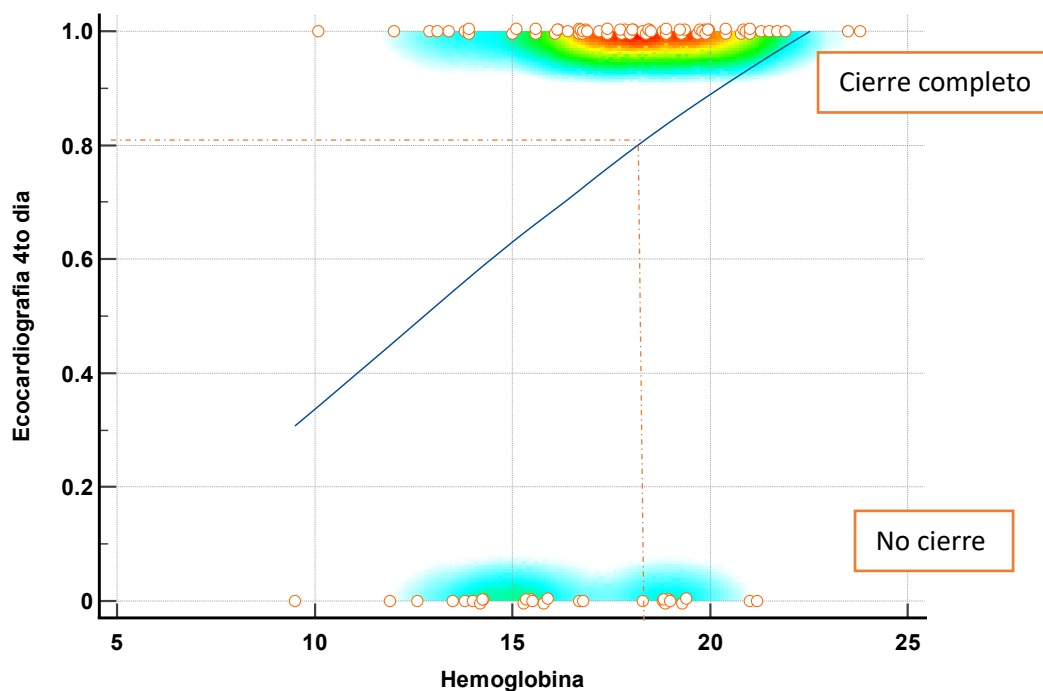
**Gráfico 02.** Probabilidad del cierre del ductus arterioso tras la administración de 1 ciclo de paracetamol correlacionado con el peso al nacer.



Tamaño muestral	91
Coefficiente de correlación r	0.2865
Nivel de significación	P=0.0059
Intervalo de confianza del 95 % para r	0.08564 a 0.4650

La efectividad del 1er ciclo de paracetamol se correlacionó de manera proporcional con el peso al nacer del neonato ( $r=0.28$ ;  $p=0.005$ ) con un peso al nacer  $>2500\text{gr}$ , la probabilidad de cierre del ductus arterioso tras un primer ciclo de paracetamol fue mayor al 80%. Sin embargo, cuando el peso al nacer es menor de 2000g la probabilidad de cierre es menor del 70%.

**Gráfico 03.** Probabilidad del cierre del ductus arterioso tras la administración de 1 ciclo de paracetamol correlacionado con la hemoglobina al nacer.



Tamaño muestral	91
Coefficiente de correlación r	0.2770
Nivel de significación	P=0.0079
Intervalo de confianza del 95 % para r	0.07539 a 0.4569

La efectividad del 1er ciclo de paracetamol se correlacionó de manera directamente proporcional con el nivel de hemoglobina sérica al nacimiento ( $r=0.27$ ;  $p=0.007$ ). Con un nivel de hemoglobina  $>17.5$  mg/dl al nacimiento, la probabilidad de cierre del ductus arterioso tras un primer ciclo de paracetamol es mayor al 80%.

**Tabla 7.** Resultados del primer ciclo y segundo ciclo de paracetamol según tipo de vía de administración y reducción del tamaño del ductus arterioso.

		Vía de administración del paracetamol		x <sup>2</sup> *	p**
		Vía oral	Vía endovenosa		
Ecocardiografía Control [Dia 4]					
Resultados del primer ciclo de paracetamol	Mantiene tamaño	1 (2,9%)	2 (3,5%)	1,001 <sup>a</sup>	0.606
	Reduccion del tamaño	7 (20,6%)	17 (29,8%)		
	Cierre completo	26 (76,5%)	38 (66,7%)		
	Total	34 (100%)	57 (100%)		

		Vía de administración del paracetamol		x <sup>2</sup> *	p**
		Vía oral	Vía endovenosa		
Ecocardiografía Control [Día 7]					
Resultados del segundo ciclo de paracetamol	Mantiene tamaño	0	3 (5,3%)	1,8	0,39
	Reducción del tamaño	2 (5,9%)	3 (5,3%)		
	Cierre completo	32 (94,1%)	51 (89,5%)		
	Total	34 (100%)	57 (100%)		

\*\*Significación asintótica (bilateral)

\*Chi-cuadrado de Pearson

La efectividad del tratamiento con paracetamol no mostró diferencias significativas con el tipo de vía de administración oral vs endovenoso en el manejo de la persistencia del ductus arterioso tanto con el primer ciclo ( $x^2= 1.0$ ;  $p=0.60$ ) como en el segundo ciclo ( $x^2=1.8$ ;  $p=0.39$ )

#### IV. DISCUSIÓN

Durante los últimos años, se han hecho estudios sobre diversos tratamientos para cierre de ductus arterioso persistente (PCA), desde el expectante o conservador, el cual se basa en el seguimiento a los neonatos hasta el cierre espontáneo del ductus, así como el farmacológico, donde varios autores han puesto en duda cual fármaco es mejor y más seguro de usar en estos casos.

Si bien es cierto, los estudios del uso de paracetamol como tratamiento para cierre del PCA ha ido en aumento y sobre todo en la población de recién nacidos pretérmino. Habiendo diversos ensayos clínicos aleatorios (ECA) que sugieren que el paracetamol puede ser un agente eficaz y seguro para este proceso. No solo comparando el placebo con este fármaco, tal como lo precisa el estudio de Schindler et al, indicando que de 58 recién nacidos 69% tuvieron cierre completo del PCA en comparación con el placebo (37) sino también comparándolo con otros AINEs como el ibuprofeno y la indometacina se encontró que la eficacia es la misma en prematuros y con menor probabilidad de enterocolitis necrotizante o hemorragia intraventricular (13,15,23,38).

Dentro de los hallazgo se puede observar de los resultados generales que los pacientes de sexo masculino representaron el 61.5% del total de la población estudiada, lo que concuerda con otros estudios realizados en países latinos como el de Gómez-Monroy et al, donde se obtuvo que 51.9% de su muestra de estudio eran de este mismo sexo (39). Sin embargo Gálvez-Cuitiva y

Lonngi-Rojas, hallaron que el sexo predominante era el femenino con 52% de su muestra (28).

Asimismo, encontramos que hubo una gran prevalencia de sepsis representando el 58.2%, seguido de la enfermedad de membrana hialina (EMH) con un 38.5%. Este hallazgo lo podemos asociar a factores maternos como ruptura prematura de membranas, corioamnionitis, trabajo de parto prolongado, múltiples exámenes vaginales, fiebre intraparto, líquido amniótico meconial o flujo vaginal maloliente. Así como a factores neonatales como reanimación al nacer, bajo peso al nacer (<1500 gramos), puntuación baja de APGAR al primer minuto, la prematuridad (<37 semanas), y el sexo masculino; tal y como lo señala en su metaanálisis Bech et Al sobre los factores de riesgo de sepsis neonatal (40). Se requieren más estudios asociados a factores de riesgo de sepsis en neonatos con cardiopatías congénitas.

Nuestro estudio tomo como población recién nacidos prematuros como a término, con una muestra total de 91 pacientes en el periodo de un año, teniendo una efectividad con solo 1 ciclo de paracetamol del 70,3% (64 recién nacidos) y con 2 ciclos de paracetamol del 91.2% (83 recién nacidos) de cierre completo. De esta muestra un total de 60 pacientes fueron prematuros, de este último grupo 41 pacientes tuvieron cierre completo tras 1 ciclo de paracetamol, representando el 68.3%; a los 19 restantes se le administro un segundo ciclo de paracetamol, de los cuales 13 tuvieron cierre completo tras administrar un segundo ciclo, teniendo una efectividad con 2 ciclos del 90% solo en prematuros. Lo que coincide con investigaciones previas como Gálvez-Cautiva et al, quienes demostraron una efectividad similar del 90% con el mismo régimen de dosis pero con una muestra menor de paciente, 60 neonatos (28). Por el contrario, autores como Dani et Al. Encontraron que el paracetamol fue menos efectivo para cierre de PCA en una población de 58 neonatos, con una efectividad de 52% con solo 1 ciclo de paracetamol y de 40% de los restantes con 2 ciclos de tratamiento (23).

Si nos enfocamos en cuales fueron las condiciones necesarias para un adecuado cierre de PCA, encontramos que autores como Gálvez-Cautiva y Lonngi-Rojas quienes señalan que un aporte hídrico por encima de 110 ml/kg se asocia al no cierre del PCA (28), mientras que en nuestro estudio no se

encontró significancia estadística entre un balance positivo durante el tratamiento con uno o dos ciclos de paracetamol. En cuanto al aporte de oxígeno suplementario, en nuestro estudio se evidencio que hay un nivel de significancia menor al 0.05 ( $p=0.04$ ) durante el primer ciclo de paracetamol demostrando que contribuye a la efectividad del paracetamol. Mientras que con 2 ciclos de paracetamol no mostro gran relevancia. Lo que contradice a los autores Clyman et Al y Balasubramanian et Al, quienes demostraron que el aporte de oxígeno no contribuye al cierre de PCA (41,42).

También encontramos que la mayor cantidad de cierre completo está relacionado con mayor peso al nacimiento, con 80% de probabilidad de cierre en aquellos que al nacimiento pesaron > 2500 gramos; menos de 50% de probabilidades si pesan <1000 gramos. Asimismo, encontramos una relación inversamente proporcional entre el tamaño del PCA y la probabilidad de cierre. Habiendo un 80% de probabilidad de cierre si el diámetro del ductus es menor de 2 milímetros. Datos que se contradicen con el meta análisis publicado por Xiao et Al, demostraron que tanto en pacientes con <1000 gramos y pacientes entre 1501-2500 gramos el paracetamol promovió el cierre de PCA (43), esto podría deberse que la muestra en los estudios incluidos fue solo de neonatos prematuros con pesos de < 2500 gramos. Durante el estudio también se pudo observar que existe un 80% de probabilidad de cierre si el neonato presenta hemoglobina mayor a 17 gr/dL, este hallazgo seria motivo de una investigación posterior.

La efectividad del paracetamol no se vio afectada por la vía de administración del medicamento obteniendo un nivel de significancia mayor a 0.05 tras el primer y segundo ciclo de tratamiento. Este hallazgo es similar a los ensayos clínicos estudiados en el meta análisis de Katsaras et Al, teniendo 1718 neonatos estudiados de 20 estudios elegidos, donde comparan las diversas vías de administración no solo entre el mismo fármaco sino con otros AINEs llegando a la conclusión que no hay mayor evidencia que demuestre que una vía es mejor que la otra (44). Sin embargo, Gover et Al que estudio la efectividad del paracetamol según la vía de administración con un muestra de 80 neonatos, encontró que la vía oral era más efectiva en un 78.9% que la vía endovenosa, que solo obtuvo 40% de éxito en el cierre de PCA (29) mismos



resultados obtuvieron Sancak et Al, con tasas de cierre de 88% vía oral versus 70% vía endovenosa en una población de 18 neonatos prematuros (45).

Finalmente, nuestro estudio no reveló efectos secundarios tras la administración de paracetamol. Lo que demuestra la bioseguridad de este fármaco al utilizarse como primera línea para cierre de PCA. Similares resultados hallaron Mitra et Al en su metaanálisis sobre intervenciones para cierre de PCA demostrando que el paracetamol tenía menos efectos secundarios que la indometacina e ibuprofeno, como menor riesgo de perforación intestinal, enterocolitis necrotizante, falla renal aguda o hemorragia intraventricular severa (46)

## **V. CONCLUSIONES**

1. De una población de 91 neonatos diagnosticados con PCA al nacimiento entre julio del 2022 a setiembre del 2023 en el Hospital de la Amistad Santa Rosa. El sexo con más prevalencia de PCA fue el sexo masculino (61.5%) con un peso promedio de 2325 gr, procedieron de un parto por cesárea, el 75.8% presentaron líquido amniótico claro, 62.6%, con un puntaje de APGAR promedio de 6.27 puntos al minuto y 7.89 puntos a los 5 minutos. Solo 11% presentaron cianosis al nacimiento, con un nivel promedio de Hb de 17.47 mg/dl.
2. La sepsis neonatal fue la patología más prevalente en esta población, seguida de la Enfermedad de Membrana Hialina.
3. La comunicación interauricular (44%) fue la cardiopatía congénita más prevalente en esta población, seguida de la comunicación interventricular (5.5%).
4. El uso del paracetamol con solo un ciclo alcanza una probabilidad de cierre de 70,3%; mientras que con dos ciclos de paracetamol llega a 91.2% demostrando ser una buena elección como fármaco de primera línea para cierre de ductus arterioso persistente.
5. La necesidad de oxígeno suplementario fue la característica clínica cualitativa que más se asoció a la efectividad del tratamiento con paracetamol en el cierre del ductus arterioso.
6. Un balance hídrico positivo no influye en la efectividad de cierre de PCA. Por el contrario, el tamaño del ductus arterioso, el peso al nacer y el nivel

de hemoglobina fueron las características clínicas cuantitativas que se asociaron a la efectividad del tratamiento con paracetamol en el cierre del ductus arterioso.

7. La probabilidad de cierre del ductus arterioso tras la intervención de paracetamol es mayor al 80%, cuando el ductus arterioso es menor de 2mm a las 48h de vida, con un peso al nacer >2500gr y con un nivel de hemoglobina >17.5 mg/dl al nacimiento
8. La efectividad del tratamiento con paracetamol no mostro diferencias según el tipo de vía de administración oral vs endovenoso en el manejo de la persistencia del ductus arterioso tanto con el primer ciclo como en el segundo ciclo.

## **VI. RECOMENDACIONES**

- Implementar en el hospital un protocolo de tratamiento de cierre de ductus arterioso persistente con el paracetamol como fármaco de primera línea, considerando los factores y condiciones que debe cumplir el recién nacido para iniciar el tratamiento y lograr un cierre completo del mismo.
- Realizar más estudios prospectivos, cuyo objetivo sería tener una población de estudio más controlada y evaluar mejor la eficacia de paracetamol para el cierre de ductus arterioso persistente, considerando los hallazgos en el presente estudio.
- Utilizando los hallazgos respecto a la concentración de hemoglobina para realizar estudios respecto a que parámetros laboratoriales previos y durante el tratamiento con paracetamol favorecen el cierre completo de ductus arterioso persistente.
- Realizar estudios comparativos entre monoterapias y terapias duales para cierre completo de PCA, en aquellos pacientes que presenten un tamaño ductal mayor a 2 milímetros.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Virani SS, Alonso A, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* [Internet]. 3 de marzo de 2020 [citado 12 de septiembre de 2023];141(9). Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000757>
2. Backes CH, Hill KD, Shelton EL, Slaughter JL, Lewis TR, Weisz DE, et al. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider. *J Am Heart Assoc*. 6 de septiembre de 2022;11(17):e025784.
3. González-Lorenzo RJ, Cedeño-Ramírez Y, Sotolongo-Castillo M de los Á, Mayo-Díaz AR. Caracterización de recién nacidos con ductus arterioso permeable, estudio de cinco años. *Rev Electrónica Dr Zoilo E Mar Vidaurreta* [Internet]. 16 de septiembre de 2019 [citado 23 de septiembre de 2023];44(5). Disponible en: <https://revzoilomarinello.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1944>
4. Evans P, O'Reilly D, Flyer JN, Soll R, Mitra S. Indomethacin for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 15 de enero de 2021 [citado 23 de septiembre de 2023];2021(1). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013133.pub2>
5. Loftin CD, Trivedi DB, Tiano HF, Clark JA, Lee CA, Epstein JA, et al. Failure of ductus arteriosus closure and remodeling in neonatal mice deficient in cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Proc Natl Acad Sci*. 30 de enero de 2001;98(3):1059-64.
6. Garcia RU, Peddy SB. Heart Disease in Children. *Prim Care Clin Off Pract*. marzo de 2018;45(1):143-54.
7. Mitra S, Gardner CE, MacLellan A, Disher T, Styranko DM, Campbell-Yeo M, et al. Prophylactic cyclo-oxygenase inhibitor drugs for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants: a network meta-analysis.

- Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 1 de abril de 2022 [citado 23 de septiembre de 2023];2022(4). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013846.pub2>
8. Peña-Juarez RA, Chávez-Saenz JA, García-Canales A, Medina-Andrade MA, Martínez-González MT, Gutiérrez-Cobián L, et al. Comparación de oxímetros para detección de cardiopatías congénitas críticas. Arch Cardiol México. 25 de abril de 2019;89(2):1923.
  9. De Freitas Martins F, Ibarra Rios D, F. Resende MH, Javed H, Weisz D, Jain A, et al. Relationship of Patent Ductus Arteriosus Size to Echocardiographic Markers of Shunt Volume. J Pediatr. noviembre de 2018;202:50-55.e3.
  10. Yang M, Chang YS, Ahn SY, Sung SI, Jo HS, Park WS. Conservative Management of Patent Ductus Arteriosus Is Feasible in the Peri-Viable Infants at 22–25 Gestational Weeks. Biomedicines. 28 de diciembre de 2022;11(1):78.
  11. Selcuk A, Cicek M, Yurdakok O, Kilic Y, İzgi Coskun F, Erdem H, et al. Ligation of patent ductus arteriosus through anterior thoracotomy in preterm infants: a 10-year experience. Cardiol Young. junio de 2021;31(6):985-91.
  12. Mitra S, De Boode WP, Weisz DE, Shah PS. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. Cochrane Neonatal Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 11 de abril de 2023 [citado 12 de septiembre de 2023];2023(4). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013588.pub2>
  13. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, 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. 27 de marzo de 2018;319(12):1221.

14. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the Ductus Arteriosus in Premature Infants by Inhibition of Prostaglandin Synthesis. *N Engl J Med.* 2 de septiembre de 1976;295(10):530-3.
15. Davidson JM, Ferguson J, Ivey E, Philip R, Weems MF, Talati AJ. A randomized trial of intravenous acetaminophen versus indomethacin for treatment of hemodynamically significant PDAs in VLBW infants. *J Perinatol.* enero de 2021;41(1):93-9.
16. Yadav S, Agarwal S, Maria A, Dudeja A, Dubey NK, Anand P, et al. Comparison of Oral Ibuprofen with Oral Indomethacin for PDA Closure in Indian Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Pediatr Cardiol.* junio de 2014;35(5):824-30.
17. Akar M, Yildirim TG, Sandal G, Bozdog S, Erdev O, Altug N, et al. Does ibuprofen treatment in patent ductus arteriosus alter oxygen free radicals in premature infants? *Cardiol Young.* marzo de 2017;27(3):507-11.
18. Bagheri MM, Bahman-Bijari B, Torabi-Nejad MH, Niknafs P, Mousavi H, Sabzevari F, et al. Is Prophylactic Parenteral Paracetamol Effective to Diminish Incidence of PDA in Preterm Neonates? A Randomized Trial. *Iran J Pediatr [Internet].* 2 de junio de 2018 [citado 23 de septiembre de 2023];28(4). Disponible en: <https://brieflands.com/articles/ijp-11735.html>
19. Angelis D, Jagarapu J, Wan-Huen P, Savani RC, Jaleel M. Part II. Acetaminophen and closure of ductus arteriosus in the newborns: Mechanisms of action, clinical studies, safety and efficacy. *Early Hum Dev.* agosto de 2021;159:105407.
20. Ghaderian M, Armanian A, Sabri M, 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(1):13.
21. Al-lawama M, Alammori I, Abdelghani T, Badran E. Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *J Int Med Res.* febrero de 2018;46(2):811-8.

22. Balachander B, Mondal N, Bhat V, Adhisivam B, Kumar M, Satheesh S, et al. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms – a prospective randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2 de mayo de 2020;33(9):1587-92.
23. Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* marzo de 2021;180(3):807-16.
24. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. Cochrane Neonatal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 27 de enero de 2020 [citado 23 de septiembre de 2023];2020(1). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD010061.pub4>
25. El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, Ahmed MG, Abdel-Moez DG. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2 de noviembre de 2019;32(21):3647-54.
26. Ghaderian M, Barekatin B, Dardashty A. Comparison of oral acetaminophen with oral ibuprofen on closure of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Res Med Sci.* 2019;24(1):96.
27. Escobar HA, Meneses-Gaviria G, Revelo-Jurado N, Villa-Rosero JF, Ijaji Piamba JE, Burbano-Imbachí A, et al. Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. *Rev Fac Med.* 1 de abril de 2019;67(2):333-9.
28. Gálvez-Cuitiva E, Lonngi-Rojas G. Uso del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas. *Perinatol Reprod Humana.* diciembre de 2018;32(4):143-50.
29. Gover A, Levy PT, Rotschild A, Golzman M, Molad M, Lavie-Nevo K, et al. Oral versus intravenous paracetamol for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Pediatr Res.* octubre de 2022;92(4):1146-52.

30. Das B, Deshpande S, Akam-Venkata J, Shakti D, Moskowitz W, Lipshultz SE. Heart Failure with Preserved Ejection Fraction in Children. *Pediatr Cardiol.* marzo de 2023;44(3):513-29.
31. Gómez LA, Sánchez AC. Ecocardiografía funcional en neonatología. *An Pediatría Contin.* marzo de 2014;12(2):78-84.
32. D'Amato G, Errico G, Franco C, Brunetti G, Petrillo F, Faienza MF, et al. Ductal size indexed to weight and body surface area correlates with morbidities in preterm infants  $\leq 32$  weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2 de octubre de 2021;34(19):3133-9.
33. Stevens TP, Blennow M, Myers EH, Soll R. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for respiratory distress syndrome. Cochrane Neonatal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 17 de octubre de 2007 [citado 12 de septiembre de 2023];2008(3). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD003063.pub3>
34. Luna Paredes MC, Asensio De La Cruz O, Cortell Aznar I, Martínez Carrasco MC, Barrio Gómez De Agüero MI, Pérez Ruiz E, et al. Fundamentos de la oxigenoterapia en situaciones agudas y crónicas: indicaciones, métodos, controles y seguimiento. *An Pediatría.* agosto de 2009;71(2):161-74.
35. Baumgartner H, De Backer J, Babu-Narayan SV, Budts W, Chessa M, Diller GP, et al. Guía ESC 2020 para el tratamiento de las cardiopatías congénitas del adulto. *Rev Esp Cardiol.* mayo de 2021;74(5):436.e1-436.e79.
36. Valerio E, Valente MR, Salvadori S, Frigo AC, Baraldi E, Lago P. Intravenous paracetamol for PDA closure in the preterm: a single-center experience. *Eur J Pediatr.* julio de 2016;175(7):953-66.
37. Schindler T, Smyth J, Bolisetty S, Michalowski J, Mallitt KA, Singla A, et al. Early PARacetamol (EPAR) Trial: A Randomized Controlled Trial of Early

- Paracetamol to Promote Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Neonatology*. 2021;118(3):274-81.
38. Vidavalur R. Efficacy and Costs of Three Pharmacotherapies for Patent Ductus Arteriosus Closure in Premature Infants. *Pediatr Drugs*. marzo de 2022;24(2):93-102.
39. Gómez-Monroy CA, Hoyos-Gómez LK, Acosta-Costilla ÁF, Muñoz-Torres LD, Fernández-Ávila DG. Prevalencia de las cardiopatías congénitas en relación con la altura sobre el nivel del mar en una región de Colombia. *Arch Cardiol México*. 11 de abril de 2023;93(1):8830.
40. Bech CM, Stensgaard CN, Lund S, Holm-Hansen C, Brok JS, Nygaard U, et al. Risk factors for neonatal sepsis in Sub-Saharan Africa: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open*. septiembre de 2022;12(9):e054491.
41. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdevé O, Bulbul A, Håkansson S, et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr*. febrero de 2019;205:41-48.e6.
42. Balasubramanian H, Jain V, Bhargat P, Parikh S, Kabra N, Mohan D, et al. Low dose paracetamol for management of patent ductus arteriosus in very preterm infants: a randomised non-inferiority trial. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. marzo de 2023;108(2):130-5.
43. Xiao Y, Liu H, Hu R, You Q, Zeng M, Jiang X. Efficacy and Safety of Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 18 de febrero de 2020;7:568.
44. Katsaras DN, Katsaras GN, Chatziravdeli VI, Papavasileiou GN, Touloupaki M, Mitsiakos G, et al. Comparative safety and efficacy of paracetamol versus non-steroidal anti-inflammatory agents in neonates with patent ductus arteriosus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. julio de 2022;88(7):3078-100.



45. Sancak S, Gokmen Yildirim T, Topcuoglu S, Yavuz T, Karatekin G, Ovali F. Oral versus intravenous paracetamol: which is better in closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2 de enero de 2016;29(1):135-9.
46. Mitra S, De Boode WP, Weisz DE, Shah PS. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. Cochrane Neonatal Group, editor. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 11 de abril de 2023 [citado 1 de febrero de 2024];2023(4). Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD013588.pub2>

## VIII. ANEXOS

### ANEXO 1: FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### A. DATOS DEL RECIEN NACIDO

NOMBRE NEONATO: \_\_\_\_\_ HC: \_\_\_\_\_

FECHA DE NACIMIENTO: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_\_\_ SEXO:  Femenino  Masculino

#### B. EVALUACIÓN AL NACIMIENTO:

EG: \_\_\_\_\_ PESO: \_\_\_\_\_ gr TALLA: \_\_\_\_\_ cm

APGAR: Al 1': \_\_\_\_\_ A los 5': \_\_\_\_\_

##### - LIQUIDO AMNIOTICO:

MECONIAL

VERDE FLUIDO

CLARO

SANGUINOLENTO

- TIPO DE PARTO:  NATURAL  CESÁREA

- LABORATORIO: HB: \_\_\_\_\_ gr/dl GS: \_\_\_\_\_

- PRESENTACIÓN CLÍNICA: CIANOSIS:  SI  NO

#### C. VARIABLE INTERVENCIÓN

MEDICACIÓN: PARACETAMOL

DOSIS: 15MG/KG/DOSIS C/6H

VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

DURACIÓN:

EV

3 DÍAS

VO

6 DÍAS

ECOCARDIOGRAFÍA CONTROL:

##### • DÍA 3:

FECHA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

REDUJO SU TAMAÑO  
DIAMETRO

CIERRE COMPLETO

AUMENTO DEL

##### • DÍA 6:

FECHA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

REDUJO SU TAMAÑO

CIERRE COMPLETO

AUMENTO DEL DIAMETRO

#### D. VARIABLE DEL DUCTUS ARTERIOSO

	<b>DIAMETRO (mm)</b>	<b>FEVI</b>	<b>AI/AO</b>
<b>DIA 0</b>			
<b>DIA 3</b>			
<b>DIA 6</b>			

DILATACIÓN CAVIDADES IZQUIERDAS:  SI  NO

SIGNOS DE HTP:  SI  NO

DRENAJE VENOSO:  NORMAL  SUPRACARDIACO  
 INTRACARDIACO  INFRACARDIACO

**E. COVARIABLES**

- CONDICIONES RESPIRATORIA:

- o VENTILACIÓN MECÁNICA:  SI  NO
- o OXIGENOTERAPIA:

CASCO  CANULA  CPAP

- BALANCE HIDRICO:

	<b>VOLUMEN</b>	<b>(+)</b>	<b>(-)</b>
<b>BASAL</b>			
<b>DIA 1</b>			
<b>DIA 2</b>			
<b>DIA 3</b>			
<b>DIA 4</b>			
<b>DIA 5</b>			
<b>DIA 6</b>			

- DIURESIS EN 24 HORAS:

	<b>VOLUMEN</b>	<b>POLIURIA</b>	<b>NORMAL</b>	<b>OLIGURIA</b>
<b>BASAL</b>				
<b>DIA 1</b>				
<b>DIA 2</b>				
<b>DIA 3</b>				
<b>DIA 4</b>				
<b>DIA 5</b>				
<b>DIA 6</b>				

- PATOLOGIAS ASOCIADAS:

- o SEPSIS NEONATAL  SI  NO
- o ENF. MEMB. HIALINA  SI  NO
- o HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR  SI  NO
- o HERNIA DIAFRAGMATICA  SI  NO
- o ENTERECOLITIS NECROTIZANTE  SI  NO

- ENCEFALOPATOIA HIPOXICA ISQUEMICA  SI  NO
  - ANO IMPERFORADO  SI  NO
  - OTROS:
- 
- 

- CARDIOPATIAS CONGENITAS:

- COMUNICACIÓN INTRAURICULAR  SI  NO
  - COMUNICACIÓN INTRAVENTRICULAR  SI  NO
  - ATRESIA PULMONAR  SI  NO
  - DOBLE SALIDA DE VD  SI  NO
  - TETRALOGIA DE FALLOT  SI  NO
  - COARTACION DE AORTA  SI  NO
  - HIPERTROFIA DE VI  SI  NO
  - OTROS:
- 
- 

- COMPLICACIONES POR EL PARACETAMOL:

✓ FALLA RENAL

- INSUFICIENCIA RENAL AGUDA  SI  NO
  - HIDRONEFROSIS  SI  NO
  - OTROS:
- 
- 

✓ FALLA HEPATICA

- ICTERICIA NEONATAL  SI  NO
  - INSUFICIENCIA HEPATICA  SI  NO
  - OTROS:
- 
- 

✓ FALLA GATROINTESTINAL

- ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE  SI  NO
  - PERFORACIÓN INTESTINAL  SI  NO
  - OTROS:
- 
-