

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS:**

*“TROMBOCITOPENIA COMO FACTOR DE RIESGO DE DUCTUS ARTERIOSO  
PERSISTENTE EN PREMATUROS DEL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE  
CAJAMARCA, ENERO 2017 – DICIEMBRE 2021”*

**PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:**

**MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR:**

Bach. JHON WILER VARGAS CRUZADO

**ASESOR:**

MC. MARCO ANTONIO BARRANTES BRIONES

**CÓDIGO ORCID 0000-0002-2747-5204**

**Cajamarca, Perú**

**2022**

## **DEDICATORIA**

A mis padres Manuel Vargas Pompa y Esvia Cruzado Marín, quienes son para mí el mayor ejemplo de fortaleza y superación personal.

A mi hermana Tania quien, además de ser mi ejemplo en la profesión médica, ha sido mi protectora y consejera.

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por la vida y la salud.

A la Universidad Nacional de Cajamarca, a la Facultad de Medicina lugar de mi formación integral a través de los grandes maestros, particularmente al maestro Marco A. Barrantes Briones por el valioso apoyo para la realización de este trabajo.

Al Hospital Regional Docente de Cajamarca por permitirnos realizar el internado médico pese a las adversas circunstancias; pero sin duda en especial a todos los médicos y personal de salud no médico que de manera desinteresada nos acompañaron en el proceso de aprendizaje final de la carrera de medicina.

# ÍNDICE DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	i
AGRADECIMIENTO .....	ii
ÍNDICE DE CONTENIDO .....	1
ÍNDICE DE TABLAS .....	3
RESUMEN .....	4
ABSTRACT .....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
1. EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN .....	9
1.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA .....	9
1.2. JUSTIFICACIÓN.....	9
1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	10
1.4. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN.....	10
1.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	11
2. MARCO TEÓRICO .....	12
2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA .....	12
2.2. BASES TEÓRICAS .....	17
2.3. MARCO CONCEPTUAL.....	33
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	38
3.1. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS .....	38

3.2.	OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	38
3.3.	TIPO DE ESTUDIO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN .....	39
3.4.	POBLACIÓN Y MUESTRA .....	39
3.5.	CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	41
3.6.	TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE INFORMACIÓN.....	42
4.	RESULTADOS .....	44
5.	DISCUSIÓN .....	47
6.	CONCLUSIONES .....	52
7.	RECOMENDACIONES .....	53
8.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	54
9.	ANEXOS .....	61

## ÍNDICE DE TABLAS

TABLA N°1. Características demográficas de casos y controles de DAP en prematuros menores de 34 semanas del HRDC, 2017 – 2021.....	44
TABLA N°2. Análisis de significancia de la edad gestacional y el peso al nacer entre casos y controles de DAP en prematuros menores de 34 semanas del HRDC, 2017 – 2021.....	45
TABLA N°3. Tabla de contingencia de trombocitopenia y DAP en prematuros menores de 34 semanas del HRDC, 2017 – 2021.....	45
TABLA N°4. Frecuencia de DAP-hs entre los prematuros menores de 34 semanas con DAP del HRDC, 2017 -2021.....	45
TABLA N°5. Análisis bivariado de factores de riesgo de DAP en prematuros menores de 34 semanas del HRDC, 2017 – 2021.....	46
TABLA N°6. Análisis multivariado de factores de riesgo de DAP en prematuros menores de 34 semanas del HRDC, 2017 -2021.....	46

## RESUMEN

**Objetivo:** Evidenciar si la Trombocitopenia es un factor de riesgo de ductus arterioso persistente (DAP) en prematuros menores de 34 semanas del Hospital Regional Docente de Cajamarca (HRDC) entre enero del 2017 y diciembre del 2021. **Metodología:** se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo en el HRDC entre enero 2017 y diciembre 2021. Se analizaron los casos de 43 prematuros de menos de 34 semanas con DAP y 85 controles sin DAP. Se recolectó información sobre características demográficas, trombocitopenia y la presencia de factores de confusión evaluados en un diagrama aciclico. Se aplicó la prueba estadística  $X^2$  entre los factores de riesgo observados con nivel de significancia  $p < 0.05$  y se midió la fuerza de asociación de cada una mediante el Odd Ratio con un IC del 95%. Finalmente se realizó un análisis multivariado de regresión logística para evaluar el OR ajustado para la trombocitopenia como factor de riesgo independiente de DAP. **Resultados:** los datos obtenidos indican que el síndrome de distrés respiratorio (OR:10.78), asfixia perinatal (OR:3.478) y sepsis neonatal temprana (OR:9.739) tienen asociación significativa con el desarrollo de DAP. Finalmente se evidenció que la trombocitopenia en el primer día de vida tiene una asociación significativa con el desarrollo de DAP con un OR ajustado en el modelo de regresión logística de 3.062 (IC95%: 1.079-8.684, p-valor:0.035). **Conclusiones:** se evidenció que la trombocitopenia es un factor de riesgo para DAP en prematuros menores de 34 semanas, existe 3 veces más riesgo de que un prematuro menor de 34 semanas desarrolle DAP si presentó trombocitopenia en el primer día de vida.

**Palabras clave:** Ductus arterioso persistente, trombocitopenia, prematuridad, factor de riesgo.

## **ABSTRACT**

**Objective:** To show whether thrombocytopenia is a risk factor for patent ductus arteriosus (PDA) in premature newborns under 34 weeks of the Regional Teaching Hospital of Cajamarca (HRDC) between January 2017 and December 2021.

**Methodology:** A retrospective case-control study was conducted at the HRDC between January 2017 and December 2021. The cases of 43 preterm infants less than 34 weeks with PDA and 85 controls without PDA were analyzed. Information about demographic characteristics, thrombocytopenia and the presence of confounding factors evaluated in an acyclic diagram was collected. The statistical test  $X^2$  was applied between the risk factors observed with a level of significance  $p < 0.05$  and the strength of association of each one was measured by means of the Odd Ratio with a CI of 95%. Finally, a multivariate logistic regression analysis was performed to evaluate the adjusted OR for thrombocytopenia as an independent risk factor for PDA. **Results:** the data obtained indicate that respiratory distress syndrome (OR: 10.78), perinatal asphyxia (OR: 3.478) and early neonatal sepsis (OR: 9.739) have a significant association with the development of PDA. Finally, it was shown that thrombocytopenia on the first day of life has a significant association with the development of PDA with an adjusted OR in the logistic regression model of 3.062 (95% CI: 1.079-8.684, p-value: 0.035). **Conclusion:** it was shown that thrombocytopenia is an independent risk factor for PDA in preterm infants under 34 weeks; there is a 3-fold increased risk that a preterm infant less than 34 weeks will develop PDA if he or she presents with thrombocytopenia on the first day of life.

**Keywords:** Patent ductus arteriosus, thrombocytopenia, prematurity, risk factor.



## INTRODUCCIÓN

El nacimiento es un acontecimiento extraordinario, no solo desde el punto de vista emocional y afectivo por parte de los padres del recién nacido, sino también desde el punto de vista médico y científico. El paso de la vida intrauterina a la vida extrauterina conlleva un conjunto de cambios adaptativos, entre los cuales destacan la adaptación circulatoria, respiratoria, térmica y metabólica (1). En la vida intrauterina para lograr una adecuada distribución de sangre oxigenada hacia los órganos de importancia, el sistema circulatorio fetal está organizado de tal manera que presenta diferentes comunicaciones vasculares fisiológicas como el conducto venoso de Arancio (CV), el agujero oval(AO) y el ductus arterioso (DA) (1). Estos dos últimos son cortocircuitos de derecha a izquierda que redirigen la sangre oxigenada desde la circulación pulmonar (con elevada resistencia vascular) hacia la circulación sistémica (baja resistencia vascular) (1,2).

El DA es un vaso fetal de derivación arterial que conecta la arteria pulmonar con el arco aórtico. Después del nacimiento, el DA cierra espontáneamente entre 24 a 72 horas en recién nacidos a término (RNAT) (3,4). Mientras, que en recién nacidos prematuros (RNPT) se mencionan cierres espontáneos del 34 al 55% al tercer día de vida, aumentando el porcentaje al séptimo día de entre 41 al 78% del total de RNPT (5,6). Es innegable que el DA puede cerrarse espontáneamente en un gran porcentaje de recién nacidos, sin embargo, es crucial un cierre oportuno del DA debido a las consecuencias negativas que puede desarrollar tanto RNAT como RNPT debido a la persistencia de esta comunicación vascular.

El ductus arterioso persistente (DAP) hace referencia a la falla del proceso de cierre y la permeabilidad continua de este canal fetal en la vida posnatal (7). Durante la etapa neonatal el DAP es una patología poco común en RNAT, teniendo una incidencia de 3 a 8 por cada 10 000 nacidos vivos (1,4), además, están asociadas principalmente a

cromosopatías (7). Por otra parte, en los RNPT la incidencia de DAP es mucho mayor y aumenta inversamente proporcional a la edad gestacional del neonato, se tiene una incidencia del 45 % en lactantes < 1750 g, y en lactantes <1000g la incidencia se acerca al 80 % (7).

Entre los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de DAP se encuentran: corioamnionitis, oligoamnios, bajo peso al nacer, prematuridad, resucitación en sala de partos, Síndrome de distrés respiratorio (SDR), tratamiento con surfactante, ventilación invasiva, encefalopatía hipóxico-isquémica y bajo conteo plaquetario (4,7,8). Este último factor de riesgo ha sido tema de controversia durante más de una década, desde la publicación de Echtler K. et al. (3) sobre el papel de las plaquetas en el cierre del DAP. Dichos autores proponen un modelo de cierre del DA en ratones, en los que la constricción inicial desencadena cambios en la pared vascular que adopta un fenotipo protrombótico; este proceso desencadena el reclutamiento, la acumulación y la activación de plaquetas circulantes en la luz residual del DA y la formación de un coágulo que termina el cierre de la luz residual del DA y supone un paso crucial en el cierre definitivo del DA. Junto a este estudio en ejemplares murinos, y frente a una similitud morfológica de la histología vascular de DA en RNPT y el modelo murino, realizaron un estudio retrospectivo que reveló que la trombocitopenia es un predictor independiente del fracaso del cierre de la DA en recién nacidos humanos prematuros, lo que indica que es probable que las plaquetas contribuyan al cierre de la DA en humanos (3).

A partir de la publicación de Echtler K. et al (3) se realizaron múltiples estudios, tanto retrospectivos como prospectivos, los cuales presentaron resultados discordantes y heterogéneos (8,9). Sin embargo, durante el último lustro diversas revisiones y meta-análisis muestran resultados modestos, pero estadísticamente significativos a favor de la trombocitopenia como factor de riesgo para presentar DAP y DAP hemodinámicamente

significativo (DAP-hs) (9). En el Perú, Saldaña Díaz C. et al. (10) realizaron un estudio retrospectivo que incluyó a 250 RNPT determinando que la trombocitopenia encontrada en el primer día de vida estuvo asociada de forma estadísticamente significativa con la presencia de DAP. Cajamarca, según Tauma-Arrue A. et al. (11), es una de las regiones a nivel nacional con mayor número de consultas por millón de habitantes relacionadas a diversos tipos de cardiopatías congénitas en diferentes etapas de la vida. Además, un estudio realizado por Zamora Raico A. (12) en el Hospital Regional Docente de Cajamarca (HRDC) determinó que el DAP es la segunda cardiopatía congénita más frecuente en la población general de recién nacidos y en RNPT.

Frente a lo expuesto, y teniendo en cuenta la alta incidencia del DAP en RNPT, es necesario realizar estudios de diversa índole, entre los que destaca el desentrañar la influencia de los factores de riesgo para el desarrollo del DAP. De esta manera apoyar a la evidencia científica con respecto a la importancia que juega la trombocitopenia en el desarrollo del DAP y sentar bases para futuros estudios que puedan requerir intervención frente a la trombocitopenia para disminuir la incidencia y la morbi-mortalidad del DAP.

# **1. EL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN**

## **1.1. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Es la trombocitopenia factor de riesgo de ductus arterioso persistente en prematuros menores de 34 semanas del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero del 2017 - diciembre del 2021?

## **1.2. JUSTIFICACIÓN**

A pesar de la abundante cantidad y calidad de estudios en ciencias básicas, clínica, epidemiología y tratamientos del ductus arterioso persistente (DAP) durante más de medio siglo, aún hay mucha controversia con respecto a la evaluación y manejo de los pacientes prematuros con esta patología. Dentro de las brechas del conocimiento que se tiene acerca del ductus arterioso (DA) en recién nacidos prematuros (RNPT) está el determinar si realmente las plaquetas tienen un rol mucho más importante de lo que se cree con respecto al éxito del cierre del DA en RNPT. La tendencia actual según los diferentes meta-análisis reflejan una asociación modesta pero estadísticamente significativa a favor de considerar a la trombocitopenia como factor de riesgo de DAP en RNPT.

Ante ello, este estudio surge frente a la necesidad de resolver esta incertidumbre, aportando al conocimiento que se tiene acerca del DAP, y de esta manera tener más evidencia del papel que cumplen las plaquetas en el cierre del DA en prematuros. Además, las conclusiones obtenidas pueden reforzar la necesidad de tener en cuenta este factor de riesgo para proponer modelos de prevención o algún tipo de intervención, como transfusión plaquetaria u otro tipo de manejo, para reducir la incidencia y la morbi-mortalidad del DAP en RNPT.

### **1.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

#### **1.3.1. Objetivo general**

Determinar si la trombocitopenia es factor de riesgo de ductus arterioso persistente en prematuros menores de 34 semanas del Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero del 2017 - diciembre del 2021.

#### **1.3.2. Objetivos específicos**

- Estimar la frecuencia de trombocitopenia en los prematuros menores de 34 semanas del Hospital Regional Docente de Cajamarca entre enero del 2017 y diciembre del 2021.
- Calcular la frecuencia de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo en los prematuros menores de 34 semanas con ductus arterioso persistente del Hospital Regional Docente de Cajamarca entre enero del 2017 y diciembre del 2021.
- Identificar la fuerza de asociación de otros factores de riesgo para ductus arterioso persistente en prematuros menores de 34 semanas del Hospital Regional Docente de Cajamarca entre enero del 2017 y diciembre del 2021.

### **1.4. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

- Limitaciones espaciales: por la situación actual de pandemia, los ambientes adecuados para la revisión de las historias clínicas estaban reducidas, retrasando la etapa de recolección de datos.
- Limitaciones de recursos: se evidenció el subregistro de historias clínicas con el diagnóstico de prematuridad. Al solicitar al departamento de Estadística del Hospital Regional Docente de Cajamarca (HRDC) la

relación de historias clínicas de recién nacidos prematuros de los últimos 5 años tan solo se contaban con 404 registros, número inferior al que se presume por la cantidad de nacimiento anuales en el HRDC según el ASIS de la institución y la incidencia de nacimientos prematuros en los diferentes centros hospitalarios según la Organización Mundial de la Salud (OMS).

- Limitaciones de diseño: al ser un estudio retrospectivo no se puede tener un control adecuado de los datos registrados en las historias clínicas, estando expuesto a malos registros u omisión de datos de importancia para la investigación.

## **1.5. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

El presente estudio es del tipo observacional analítico, por lo que el investigador solo observa, registrar y analizar los sucesos sin manipular o intervenir en el curso natural del fenómeno a estudiar (13). Además, este es un estudio retrospectivo que usa datos de registros previos, datos secundarios que son recolectados para el análisis estadístico correspondiente.

Los datos necesarios para el desarrollo del estudio fueron obtenidos de historias clínicas, solicitadas formalmente a las autoridades competentes del HRDC. Todos los datos obtenidos de las historias clínicas de los pacientes, tanto datos personales como datos clínicos, fueron manejados con códigos y solo el investigador es responsable de dicha información. No se nombraron a los bebés que participaron en él, sin embargo, los archivos pueden ser revisados por personal que supervisa el estudio para verificar la seguridad y la conducción adecuada del estudio.

## **2. MARCO TEÓRICO**

### **2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA**

#### **2.1.1. Internacionales**

Olukman O. et al. (14) realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles para evaluar la relación entre los parámetros plaquetarios y la aparición o cierre del DAP-hs en RNPT ingresados en el Hospital Infantil Behcet Uz de Turquía entre septiembre del 2007 a julio del 2011. Se analizaron los registros médicos de 824 prematuros con edad gestacional de entre 24 a 34 semanas, los cuales fueron divididos en un grupo de 208 casos con diagnóstico clínico/ecográfico de DAP-hs que requirieron tratamiento farmacológico o quirúrgico y un grupo de 616 controles sin DAP al cuarto día de vida. Se compararon los parámetros plaquetarios obtenidos durante los primeros 3 días de vida. En el análisis estadístico no se encontró diferencias significativas entre los parámetros plaquetarios de ambos grupos de estudio y la aparición de DAP-hs, además, se determinó que ninguno de los parámetros plaquetarios influye en el cierre ductal después del tratamiento.

Karabulut B. et al. (15) realizaron un estudio observacional de cohortes retrospectivo para evaluar la relación entre los parámetros plaquetarios y el DAP en RNPT admitidos en un centro hospitalario de Turquía entre agosto de 2017 y agosto del 2018. Se incluyó a RNPT < 34 semanas de edad gestacional con evaluación ecocardiografía entre las 24 y 72 horas de vida. Los pacientes fueron divididos de acuerdo con los hallazgos ecocardiográficos en grupo con DAP-hs (n=72) y grupo sin DAP (n=65). El grupo de pacientes con DAP-hs fueron tratados según la guía interna del nosocomio, finalmente se reevaluó y clasificó como DAP abierto o cerrado. Las muestras sanguíneas fueron extraídas de catéter umbilical antes de las 72 horas y a los 7 días de

vida. Se excluyeron aquellos con afecciones que podrían causar inflamación o afectar el recuento y/o la función de las plaquetas. Los resultados no mostraron diferencias demográficas entre ambos grupos. En el análisis estadístico no hubo diferencia entre los dos grupos en términos de volumen plaquetario medio (VPM), recuento de plaquetas e índice de masa plaquetaria. Sin embargo, el ancho de distribución plaquetario (PDW) y platocrito (PCT) fueron estadísticamente significativas en el grupo de estudio que en el grupo de control. Finalmente concluyen que el recuento de plaquetas, el VPM y el índice de masa plaquetaria no se pueden usar para predecir el DAP-hs o el éxito del tratamiento, pero se puede usar un PCT bajo y un PDW alto para predecir el DAP-hs, pero no el éxito del tratamiento.

Kazanci E. et al. (16) realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles para evaluar la utilidad de los índices plaquetarios posnatales tempranos en la predicción de la permeabilidad del DAP-hs y su respuesta al tratamiento farmacológico en RNPT en el Hospital de Investigación y Capacitación en Salud de la Mujer Zekai Tahir Burak en Turquía entre enero de 2012 y diciembre de 2017. Se analizaron retrospectivamente las historias clínicas de RNPT < 30 semanas y peso al nacer < 1500 g. Los bebés con DAP-hs que además recibieron tratamiento con ibuprofeno oral formaron el grupo de estudio y los que no tenían DAP formaron los controles. Registraron los datos de conteos sanguíneos completos y se calculó la relación ancha de distribución eritrocitaria/plaquetaria (RPR). Se incluyeron a 418 lactantes de los cuales 169 catalogados como casos y 312 controles. Con respecto a la trombocitopenia no se encontró diferencia significativa entre ambos grupos. Por otro lado, en análisis de regresión logística múltiple mostró que el síndrome de distrés respiratorio (SDR) (razón relativa [RR]: 2,39; intervalo de confianza [IC] del 95 %: 1,45–3,93;  $p < 0,001$ ),  $VPM <$



7,85 (RR: 3,71; IC del 95 %: 2,29–6,01;  $p < 0,001$ ) y RPR  $> 0,070$  (RR: 5,33; IC 95 %: 3,28–8,65;  $p < 0,001$ ) fueron factores de riesgo independientes para DAP-hs.

Akar S. et al. (17) realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles con el objetivo de evaluar la asociación entre los parámetros plaquetarios y el cierre del DAP en recién nacidos prematuros admitidos en el Hospital materno infantil de formación e investigación Zeynep Kamil en Estambul entre agosto del 2013 y julio del 2015. Evaluaron a RNPT con edad gestacional  $\leq 33$  semanas con DAP-hs (solo consideraron índices ecocardiográficos) (grupo 1, N=178) y un grupo control de RNPT prematuros sin DAP (grupo 2, N=211), de los cuales se registraron los parámetros plaquetarios en las primeras 24 horas de vida, los hallazgos demográficos y las morbilidades. Los resultados no mostraron diferencias demográficas entre grupos. El recuento medio de plaquetas en el grupo 1 y el grupo 2 fue de  $189,43 \pm 72,14$  ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ) y  $206,86 \pm 70,11$  ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ ), respectivamente ( $P < 0,05$ ). Los VPM fueron similares en ambos grupos ( $P > 0,05$ ). Los valores de masa plaquetaria fueron  $1443,70 \pm 572,40$  fl/nl en el Grupo 1 y  $1669,49 \pm 1200,42$  fl/nl en el grupo 2. Hubo una diferencia estadísticamente significativa en los valores de masa plaquetaria entre los dos grupos ( $P: 0,011$ ). Finalmente, el análisis multivariable mostró que el DAP-hs no se asoció de forma independiente con un recuento de plaquetas  $< 150\,000$  (OR = 1,001, IC del 95 %: 0,980–1,023;  $P = 0,921$ ), VPM (OR = 0,967, 95 % IC 0,587-1,596;  $P = 0,897$ ) o masa plaquetaria (OR = 0,999, IC 95 % 0,997-1,002;  $P = 0,681$ ).

Kusuma A. et al. (18) realizaron un estudio analítico retrospectivo de casos y controles para determinar los factores de riesgo de DAP en RNPT admitidos en el Sanglah Hospital Denpasar de Bali, Indonesia, entre julio del 2017 y abril del 2018. Se incluyeron a 86 neonatos prematuros con edad gestacional menor de 37 semanas, de estos, 43 casos de DAP al tercer día de vida evaluado por ecocardiografía y 43 controles con

ecocardiografía normal. La fuente de obtención de datos fueron los registros médicos de dicho hospital y se excluyeron aquellos registros incompletos y bebés con anomalías congénitas importantes o con sospecha/confirmación de síndrome congénito. La prueba estadística utilizada en el análisis bivariado de los factores de riesgo considerados fue la prueba Chi cuadrado. El análisis multivariado se realizó mediante la prueba de regresión logística. Encontraron que varios factores fueron identificados significativamente ( $P < 0.05$ ) como factores de riesgo para DAP incluyendo ruptura prematura de membranas  $> 12$  horas (OR 7.25; 95% IC: 2.08 - 25.09) y trombocitopenia en las primeras 24 horas (OR 15.11; 95% IC: 3,73 - 61,13).

Ahmed E. et al. (19) realizaron un estudio analítico prospectivo para estudiar el efecto del recuento de plaquetas y el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) en el DAP en RNPT ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Universitario Fayoum en Egipto durante el periodo de agosto del 2016 a octubre del 2017. Se incluyeron 75 RNPT con edad gestacional  $> 33$  semanas los cuales fueron evaluados mediante ecocardiografía Doppler después de 72 h de nacidos y clasificados en dos grupos (grupo 1: Ductus arterioso permeable (DAP) que incluyó 40 recién nacidos prematuros y grupo 2: grupo sin DAP que incluyó 35 recién nacidos prematuros). A todos ellos se les evaluó hemograma completo (CBC), proteína C reactiva (PCR) y PDGF sérico. Para el análisis estadístico usaron la prueba t de significancia para muestras independientes, la prueba de significación Chi cuadrado, además, se utilizó la prueba ANOVA y la curva ROC para evaluar el efecto PDGF en el cierre del DA después de la terapia médica. Se concluyó que el recuento bajo de plaquetas, el índice de masa plaquetaria y el ancho de distribución plaquetario alto se asocian con la persistencia del DAP y una respuesta deficiente al tratamiento médico, mientras que la tendencia al alza

del nivel de PDGF se asocia con el cierre espontáneo del DAP y una buena respuesta al tratamiento médico en RNPT.

Shekharappa B. et al. (20) realizaron un estudio retrospectivo transversal para evaluar si el tamaño del DAP tenía asociación con las características clínicas y los resultados neonatales en la UCI neonatales de nivel III del St. John's Medical College Hospital en India durante enero del 2016 a diciembre del 2017. Se recolectaron los datos de los registros médicos de la UCI, realizaron una clasificación en 3 grupos de todos los neonatos con DAP-hs, grupo 1 DAP-hs pequeño ( $DAP < 1.5\text{mm}$  y  $AI/Ao < 1,4:1$ ), grupo 2 DAP-hs moderado ( $DAP: 1,5-3\text{ mm}$  y  $AI/Ao > 1,4:1$ ) y grupo 3 DAP-hs grande ( $DAP > 3\text{ mm}$  con  $LA: Ao > 1,6:1$ ). Finalmente se incluyeron 88 neonatos de los cuales se obtuvo como resultados que el shock ( $p=0,005$ ), acidosis ( $p=0,015$ ) y trombocitopenia ( $p=0,029$ ) se asociaron significativamente con un tamaño de DAP más grande. Concluyeron que DAP se asocia con shock, trombocitopenia, acidosis, DBP y aumento de los días de ventilación.

### **2.1.2. Nacionales**

Saldaña Díaz C. et al. (10) realizaron un estudio retrospectivo de casos y controles para evaluar la trombocitopenia como factor predictor de cierre deficitario de DAP en lactantes prematuros en el Instituto nacional materno perinatal de Perú entre enero a julio del 2016. Se consideraron a RNPT de entre 24 a  $< 37$  semanas de edad gestacional, se excluyeron los pacientes con cardiopatías complejas y pacientes fallecidos antes de los 3 días de vida. Se consideraron los registros médicos de 250 lactantes de los cuales 87 fueron los casos con DAP con diagnóstico clínico-ecográfico y 163 controles. Con respecto a la trombocitopenia se evidenció que un recuento  $< 150\ 000/\mu\text{l}$  en el primer día de vida se asocia con 8.9 veces mayor riesgo de presentar DAP, además, los sujetos con DAP y trombocitopenia tienen 3.7 veces más riesgo de hacer DAP-hs (IC95% 1.5-9.4,  $p$

< 0.005). Con respecto a las complicaciones del DAP los resultados muestran que los pacientes tienen 3.5 veces más riesgo de presentar SDR en casos con DAP (OR 3.5, IC 95% 1.43 – 8.85,  $p < 0.05$ ).

## **2.2. BASES TEÓRICAS**

### **2.2.1. Variable independiente: Trombocitopenia neonatal**

#### **A. Definición**

La trombocitopenia neonatal es definida como un recuento plaquetario inferior a 150 000/ $\mu$ L en la población neonatal, es la misma definición que en la población adulta, esto debido a que este valor también corresponde al 5to percentil en la población neonatal (7,21). La trombocitopenia se puede clasificar dependiendo de la severidad en (21):

- Trombocitopenia Leve: recuento plaquetario menor de 150 000/ $\mu$ L a 100 000/ $\mu$ L.
- Trombocitopenia Moderada: recuento plaquetario entre 99 000/ $\mu$ L a 50 000/ $\mu$ L.
- Trombocitopenia Severa: recuento menor a 50 000/ $\mu$ L

Por el momento en el que se presenta la trombocitopenia, puede clasificarse en (22):

- Trombocitopenia temprana: se presenta durante las primeras 72 horas de vida. En los RNPT, a menudo se relaciona con la hipoxia fetal crónica, como se observa en la RCIU, la preeclampsia, las enzimas hepáticas elevadas por hemólisis y el síndrome de plaquetas bajas y la diabetes materna.
- Trombocitopenia tardía: inicio posterior a las 72 horas de vida. Las causas más frecuentes de trombocitopenia de inicio tardío son las infecciones bacterianas adquiridas, como en la sepsis neonatal, y la enterocolitis necrotizante (ECN). En caso de infección, la trombocitopenia se desarrolla rápidamente, suele ser grave y puede tardar varias semanas en recuperarse.

## **B. Epidemiología**

El riesgo de trombocitopenia es inversamente proporcional a la edad gestacional, un estudio multicéntricos con los datos de 47000 neonatos determinó que el 5to percentil en neonatos  $< o = 32$  semanas fue de  $104200/\mu\text{L}$  mientras que en la población de prematuros tardíos y en recién nacidos a término (RNAT) fue de  $123100/\mu\text{L}$  (23). La incidencia de trombocitopenia en RNT se estima en menos de 1% mientras que en RNPT ronda entre el 20% al 30%. La trombocitopenia es la anomalía hematológica más frecuente en neonatos ingresados a UCI. Es necesario mencionar la existencia de pseudo-trombocitopenias (error de laboratorio debido a la formación de grumos) se da en el 15% de todas las trombocitopenias aisladas (7).

Con respecto a las trombocitopenias severas, existe mayor riesgo mientras menor sea la edad gestacional, un estudio retrospectivo de 284 neonatos de peso extremadamente bajo al nacer ( $< 1000\text{g}$ ) se informó que el 28% de pacientes desarrollaron trombocitopenia severa, además, 56% tenían un recuento menor a  $100\ 000/\mu\text{L}$  y el 73% presentaron recuentos plaquetarios menores de  $150\ 000/\mu\text{L}$  durante los 3 primeros días de vida (24).

## **C. Etiología**

Las causas de la trombocitopenia se pueden clasificar principalmente por el aumento de la destrucción de plaquetas y la disminución de producción de las mismas. El aumento de la destrucción plaquetaria es el mecanismo más común e incluyen secuestro o agrupación y activación o consumo de plaquetas (21).

### **AUMENTO DE LA DESTRUCCIÓN DE PLAQUETAS**

Trombocitopenia inmunomediada: puede ser la trombocitopenia fetal/neonatal alo-inmune o la trombocitopenia autoinmune neonatal. La primera ocurre cuando las plaquetas fetales contienen antígenos paternos heredados que la madre carece, por lo que

durante el embarazo el sistema inmune de la madre forma anticuerpos anti plaquetarios contra los antígenos extraños heredados por el feto los cuales son anticuerpos anti plaquetarios de clase inmunoglobulina G (IgG) (25). Mientras que la segunda esta mediada por anticuerpos maternos que reaccionan tanto a plaquetas maternas como fetales, como en las patologías autoinmunes de la madre (21,26).

## SECUESTRO Y ATRAPAMIENTO

Hiperesplenismo: La trombocitopenia puede estar asociada a hiperesplenismo, el cual a su vez es desencadenado por anemia hemolítica, hepatitis congénita debido a infecciones virales y trombosis de la vena porta. La clínica de los neonatos está asociada a la patología subyacente que genera el hiperesplenismo y su manejo se basa en resolver la causa de la misma.

Fenómeno de Kasabach-Merritt: es una patología asociada a un hemangioendotelioma kaposiforme, el cual es un tipo de hemangioma gigante agresivo. La trombocitopenia en esta patología es causada por secuestro, activación y consumo plaquetario dentro de dicha malformación (26).

## ACTIVACIÓN Y CONSUMO DE PLAQUETAS

Coagulación intravascular diseminada (CID): es un proceso sistémico que produce tanto trombosis como hemorragias, es una respuesta al daño tisular de una variedad de enfermedades primarias subyacentes (sepsis, asfixia, aspiración de meconio, ECN o SDR neonatal grave) que provocan activación del sistema de coagulación (21).

Trombosis: esta patología se puede asociar a la presencia de trombocitopenia y se debe sospecharse al descartar otras condiciones patológicas que condicionan un recuento plaquetario bajo. El riesgo aumenta cuando el neonato está sometido a un cateterismo permanente o condiciones médicas que predisponen a trombosis como sepsis (21).

Enfermedad de Von Willebrand tipo 2B: en esta patología el factor de Von Willebrand anormal tiene mayor afinidad por el receptor Gp IB plaquetario, dando origen a pequeños agregados plaquetarios, estos finalmente se eliminan de la circulación y dan como resultado un recuento plaquetario bajo (21).

#### PRODUCCIÓN DIMINUIDA

Preeclampsia: La trombocitopenia neonatal asociada a preeclampsia se estima en 1:100 nacidos vivos, y es más común en prematuros. Los neonatos afectados presentan un nadir plaquetario durante los 2 a 4 días de vida, y resolución del mismo entre los 7 a 10 días. Comúnmente se asocia a neutropenia causada por una disminución de la producción medida por un inhibidor de producción neutrófilo (21).

Trastornos genéticos: estos pueden ser causantes de trombocitopenias aisladas o asociadas a otros hallazgos clínicos. Con respecto a los trastornos congénitos son numerosos pero raros. Por su parte las anomalías cromosómicas asociadas a trombocitopenia se encuentran las trisomías del 13, 18, 21 y el síndrome de Turner. Este tipo de anomalías cromosómicas pueden generar trombocitopenias intrauterinas (21).

Trastornos infiltrativos: estos trastornos como leucemia neonatal o neuroblastomas pueden provocar una disminución de la producción de plaquetas. Sin embargo, son raros en la etapa neonatal (21).

#### CAUSAS VARIAS

En algunas oportunidades la trombocitopenia neonatal está asociada a varias condiciones que no se pueden asociar a solo un mecanismo patológico antes mencionado. Entre estas encontramos las infecciones neonatales, asfixia, reacción medicamentosa o por hemodilución (21).

## **D. Presentación Clínica**

La trombocitopenia puede generar 3 situaciones diferentes:

- Pacientes con diagnóstico incidental por un recuento disminuido de plaquetas en exámenes solicitados por otras razones, en este caso el neonato puede estar asintomático o tener un aspecto enfermo debido al trastorno subyacente.
- En recién nacidos en riesgo o con factores de riesgo como antecedentes maternos de trombocitopenia por enfermedad autoinmune, un hermano afectado anteriormente o trastornos específicos asociados con trombocitopenia que pueden ser identificados por hallazgos físicos característicos.
- En neonatos sintomáticos, que pueden tener sangrados evidentes, petequias, equimosis grandes, cefalohematoma o hemorragias en sitios de punción (22).

## **E. Diagnóstico**

El primer paso de la evaluación es la verificación de un recuento bajo de plaquetas mediante la repetición de un hemograma completo. El enfoque diagnóstico se centra en el inicio de la trombocitopenia, la gravedad de la trombocitopenia, el estado clínico del lactante y los antecedentes maternos y neonatales, incluido el trabajo de parto y el parto. Con base en esta evaluación inicial, generalmente se identifica la etiología de la trombocitopenia (7,22).

La evaluación se centra en determinar la etiología de la trombocitopenia, sin embargo, es difícil determinarla debido a la superposición de la presentación clínica y las potenciales causas de la trombocitopenia. Inicialmente evaluamos el momento de detección de la trombocitopenia, si es de presentación temprana o tardía, esto ayuda a sospechar la posible causa como se mencionó anteriormente. En segunda instancia se evalúa la gravedad de la trombocitopenia (22).



El estado clínico del neonato nos da información importante de las posibles causas de la trombocitopenia. Así, un neonato con trombocitopenia mediada por el sistema inmune generalmente luce con buen aspecto general. Por el contrario, los lactantes que lucen enfermos tiene mayor posibilidad que la trombocitopenia esté asociada a enfermedades sistémicas como sepsis, NEC y asfixia grave. La edad gestacional del recién nacido también nos orienta en el diagnóstico, los prematuros tienen más probabilidades de tener trombocitopenia debido a insuficiencia placentaria, asfixia perinatal, infecciones congénitas o CID asociada a enfermedades sistémicas; mientras que en los RNAT es más frecuentes la destrucción plaquetaria mediada por mecanismos inmunitarios y la asfixia perinatal (22,27).

El examen fundamental en el diagnóstico de la trombocitopenia es el hemograma completo, al evaluar esta prueba debemos descartar otras alteraciones como anemia y/o neutropenia, de estar presentes se puede sospechar de supresión de la medula ósea o trastornos caracterizados por dos o más citopenias. Otro método para diferenciar entre la disminución de la producción y el aumento de la destrucción de plaquetas en recién nacidos con trombocitopenia es la determinación de la fracción de plaquetas inmaduras (FPI). La FPI (expresada como porcentaje de plaquetas inmaduras o como número absoluto por  $\mu\text{L}$  de sangre) aumenta en las trombocitopenias de algunos síndromes hereditarios (Wiskott-Aldrich). También, podemos realizar examen de frotis periférico para determina el tamaño y la morfología de las plaquetas, esto ayuda a distinguir entre un proceso destructivo o de consumo (plaquetas de gran tamaño) y una disminución en la producción de plaquetas (plaquetas de tamaño normal o pequeño) (22,28).

## **F. Tratamiento**

En la mayoría de los casos la trombocitopenia se resuelve espontáneamente en aproximadamente una semana, sin dejar secuelas. Sin embargo, es necesario realizar un

monitoreo continuo de recuento plaquetario para verificar la mejora. En pacientes críticos que necesitan alguna intervención es necesario monitorizar cada 6 horas el recuento plaquetario. Se debe obtener neuroimagenes en neonatos con diagnóstico de trombocitopenia alo-inmune neonatal y prematuros debido a un alto riesgo de HIV (22).

Se deben tener en cuenta medidas específicas (centradas en la etiología subyacente) y transfusión plaquetaria, generalmente administrada en lactantes con alto riesgo o sangrado activo. Las indicaciones para transfusión plaquetarias son (22):

- La transfusión de plaquetas se administra a cualquier recién nacido con hemorragia importante (hemorragia intracraneal, pulmonar, rectal franca y hemorragia potencialmente mortal que requiere reanimación con líquidos de emergencia o transfusión de glóbulos rojos) diagnosticada dentro de las 72 horas anteriores y un recuento de plaquetas  $<100\ 000/\mu\text{l}$ .
- La transfusión de plaquetas se administra antes de una cirugía mayor para cualquier recién nacido si el recuento de plaquetas es  $<100\ 000/\mu\text{l}$ .
- Para cualquier recién nacido sin sangrado activo, se realiza una transfusión de plaquetas si el recuento de plaquetas es  $<20\ 000/\mu\text{l}$ .
- Si el lactante luce enfermo (mala perfusión, letargo, dificultad respiratoria y/o apnea), se transfunde plaquetas si el recuento de plaquetario es  $<50\ 000/\mu\text{l}$ .
- En un recién nacidos con edad gestacional  $<28$  semanas o peso al nacer  $<1000$  g sin evidencia de sangrado activo, se transfunde plaquetas durante la primera semana si presenta un recuento plaquetario  $<50\ 000/\mu\text{l}$ .
- Si un neonato está hemodinámicamente inestables, se realiza una transfusión de plaquetas si el recuento de plaquetas es  $<50\ 000/\mu\text{l}$ .
- En los neonatos con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) se recomienda transfundir plaquetas si tiene un conteo plaquetario  $<100\ 000/\mu\text{l}$ .

La dosificación de plaquetas a transfundir es de 10 a 15 ml/kg de suspensión de plaquetas, las cuales aumentan el recuento plaquetario en 50 000 a 100 000 / $\mu$ l. Es necesario señalar que es una dosis mucho más alta a la utilizada en adultos (3-5ml/kg) por lo que existe la preocupación de que la cantidad de líquido durante la trasfusión podría aumentar el riesgo de hemorragia en recién nacidos. Al administrarse se debe realizar a través de catéter venoso periférico, y tan rápido como el bebé tolere el volumen de infusión (duración más de 1 hora y menos de 2 horas) (22,27).

### **2.2.2. Variable dependiente: Ductus Arterioso Persistente**

#### **A. Definición**

El ductus arterioso es una estructura vascular importante que conecta el tronco principal de la arteria pulmonar con la aorta, en la vida fetal este vaso desvía la sangre de la arteria pulmonar hacia la aorta, evitando la circulación pulmonar con una elevada resistencia vascular y permitiendo el paso de la sangre hacia la circulación general en el feto. El cierre ocurre en más del 50% de los neonatos sanos durante las primeras 24 horas y prácticamente todos los neonatos cierran el ductus arterioso hacia las 72 horas. El ductus arteriosos persistente (DAP) se refiere a la falla del proceso de cierre y la permeabilidad continua de este canal fetal (5,7).

#### **B. Epidemiología**

En los RNAT el cierre espontaneo del DA ocurre en prácticamente todos los pacientes hacia el tercer día de vida, se estima una incidencia de 3 a 8 por cada 10000 nacidos vivos, además, cuando se presenta un DAP en RNAT se sospecha principalmente en alteraciones cromosómicas (7).

En los RNPT diversos estudios mencionan que el cierre espontaneo está estrechamente ligado a la edad gestacional (5). Un metaanálisis que evaluó el cierre

espontaneo de DA en RNPT reveló un 34% de cierre espontáneo al tercer día de vida (72-96 h) entre los lactantes pequeños (<28 semanas de edad gestacional y/o peso al nacer <1.000 g), mientras que, si también se incluían lactantes mayores en los estudios estas tasas de cierre del DA aumentaron hasta un 55%. Hacia el séptimo día de vida postnatal (168-192 h) el DA se cerró en el 41% de los recién nacidos en los estudios de los lactantes más pequeños y hasta en el 78% en los estudios que también incluyeron grupos de mayor edad gestacional. Es necesario tener en cuenta que el riesgo de mortalidad en los bebés nacidos antes de las 29 semanas de gestación aumenta 8 veces si hay DAP presente (6).

### **C. Factores de riesgo**

En los RNAT es poco frecuente el DAP y generalmente se asocia a factores como cardiopatías complejas ductus dependientes, síndromes congénitos y eventos que generar hipoxia o isquemia desde el nacimiento como asfixia neonatal. En neonatos prematuros, además de los factores previamente mencionados se tienen en consideración otros como corioamnionitis, oligoamnios, menor edad gestacional, resucitación en sala de partos, SDR, tratamiento con surfactante, ventilación invasiva, encefalopatía hipóxico-isquémica, bajo conteo plaquetario y lugar de nacimiento a gran altitud (5,7).

Se sabe que a menor edad gestacional la incidencia del DAP aumenta, esto debido a una inmadurez en el desarrollo vascular del DA, la madurez vascular es fundamental debido a que se necesita de una capa media muscular adecuada para una constricción activa del DA y para la formación de almohadillas neointimales en la luz del DA (5,29).

Circunstancias que eventualmente condicionan hipoxia neonatal contribuyen a una inadecuada respuesta molecular a la constricción vascular del DA mediada por la vía del oxígeno, entre los factores de riesgo asociados a este mecanismo están la asfixia neonatal, SDR, DBP y nacimientos en lugares a gran altitud. Además, debemos destacar

que la tensión de oxígeno elevada puede reducir la sensibilidad del DA a la PGE<sub>2</sub>, atenuando así la respuesta vasodilatadora posnatal (30).

Factores de riesgo que pueden ocasionar disminución o alteración de la función de células sanguíneas como corioamnionitis, sepsis y trombocitopenia; basan su mecanismo en alterar el paso final que es la remodelación del DA. Por un lado, se sabe que las células mononucleares son necesarias para la formación del cojín de la íntima y, por otro lado, Echtler et al. demostraron que, durante la constricción de DA, las células endoteliales se desprenden y desencadenan el reclutamiento de plaquetas que pasan a través de la DA constreñida (3,30).

#### **D. Presentación Clínica**

Las características clínicas del DAP dependen de la magnitud de la derivación. Un DAP-hs tendrá hallazgos de sobre circulación pulmonar y sobrecarga del lado izquierdo del corazón. Este tipo de pacientes desarrollan signos durante los primeros dos o tres días después del nacimiento. Si el neonato recibe surfactante puede desarrollar antes alteraciones clínicas debido a una reducción de la RVP aumentando el cortocircuito de izquierda a derecha (5).

En pacientes con DAP de moderados a grandes, se puede auscultar un soplo que a menudo se escucha en todo el precordio, pero se escucha mejor en la región infraclavicular izquierda y el borde esternal superior izquierdo. En el parto con la RVP alta, el soplo inicialmente puede escucharse solo en la sístole porque la presión aórtica solo supera la presión pulmonar en sístole mas no en diástole. Recién cuando tanto la presión de la arteria pulmonar y la RVP bajen se podrá escuchar un soplo continuo (de maquinaria) típicamente asociado a DAP (5,7).

En pacientes con DAP pequeño puede no detectarse un soplo, incluso un DAP más grande puede ser clínicamente “silencioso” con ausencia de soplo, especialmente en los primeros 3 días de nacido. Si existe un DAP-hs, puede evidenciarse signos de sobre circulación pulmonar y sobrecarga ventricular izquierda según el grado de RVP (5).

Los hallazgos clínicos de DAP-hs incluyen signos de aumento de la circulación pulmonar (taquipnea, apnea, aumento de la retención de dióxido de carbono y/o aumento de las necesidades de asistencia respiratoria, incluida la ventilación mecánica), signos de sobrecarga del ventrículo izquierdo, acidosis, oliguria y distensión abdominal (5).

### **E. Diagnóstico**

Inicialmente se sospecha de DAP en presencia de signos clínicos mencionados, y se confirma con la ecocardiografía. Al combinar imágenes ecocardiográficas bidimensionales y mapeo de flujo de color Doppler se tiene una alta sensibilidad y especificidad (5).

Ecocardiograma: confirma la presencia de un DAP clínicamente significativo antes de iniciar la terapia. En los RNPT sin soplo u otros hallazgos físicos que sugieran DAP, con deterioro inexplicable del estado respiratorio, se necesita un ecocardiograma para determinar la presencia de un DAP "silencioso" (5).

Radiografía de tórax: esta prueba puede ser útil en el diagnóstico y la evaluación de DAP en bebés prematuros, pero es menos sensible y específica que la ecocardiografía. Se puede observar en la radiografía aumento del tamaño del corazón y marcas vasculares pulmonares mientras mayor sea el shunt de izquierda a derecha (5).

Biomarcadores: se han propuesto biomarcadores como el péptido natriurético tipo B (BNP), el pro-BNP N-terminal inactivo y la Troponina T como útiles en el diagnóstico

y tratamiento del CAP. Sin embargo, literatura actual sugiere la necesidad de mayores estudios antes de postular el uso rutinario de estos biomarcadores (5).

DAP hemodinámicamente significativo (DAP-hs): la decisión de intervenir debe basarse en un DAP-hs, que si no se trata conduce a sobre circulación pulmonar y sub-circulación sistémica. Es importante el determinar la presencia o no de un DAP-hs para evita tratamientos innecesarios a paciente que no lo requieren. El diagnóstico de un DAP-hs utiliza tanto los hallazgos clínicos como las mediciones ecocardiográficas para clasificar la gravedad del DAP y orientar las decisiones de tratamiento. Los hallazgos clínicos incluyen (5,31):

- Necesidad de oxigenación y soporte respiratorio.
- Evidencia de oliguria.
- Presencia y grado de acidosis.
- Hallazgos físicos de presión de pulso amplia.
- Hallazgos sugestivos de edema pulmonar (estertores).
- Episodios de hipotensión que requieren intervención farmacológica.

Los hallazgos ecocardiográficos utilizados para definir un DAP-hs incluyen (5):

- DAP de diámetro  $>1,4$  mm. Sin embargo, el diámetro transductal no se puede utilizar como la única medida de un DAP-hs y también se necesitan mediciones de la perfusión sistémica. Además, es posible que sea necesario ajustar el diámetro del DAP al tamaño relativo del paciente. Una relación de flujo DAP/API define los DAP grandes ( $\geq 1$ ), moderados ( $<1$  pero  $\geq 0,5$ ) y pequeños ( $<0,5$ ).
- Los criterios adicionales para la estimación de la perfusión sistémica incluyen uno o más de los siguientes:
  - Flujo diastólico invertido en la aorta descendente.

- Velocidad de flujo del conducto  $\leq 2,5\text{m/s}$  o gradiente de presión medio a través del conducto  $\leq 8\text{mmHg}$ .
- Evaluación del gasto ventricular izquierdo y evidencia de hipertrofia ventricular o auricular izquierda.
- Inversión del flujo holodiastólico en la aorta abdominal.

Existen diversos sistemas de puntuación para catalogar la gravedad del DAP, entre los principales algoritmos para el diagnóstico de DAP se considera el algoritmo diagnóstico del Brigham and Women's Hospital (5).

## **F. Tratamiento**

El manejo del DAP en recién nacidos prematuros incluye las siguientes estrategias: manejo conservador con medidas generales de soporte, cierre farmacológico usando inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) (indometacina, ibuprofeno) o acetaminofén (paracetamol), terapia profiláctica con inhibidores de la COX para prevenir el DAP y procedimientos quirúrgicos para el cierre del DAP (32).

No existe un consenso para determinar el tratamiento óptimo para lactantes prematuros con DAP, existen diferentes opiniones entre neonatólogos y cardiólogos pediatras. Existen diversas herramientas clínicas que se utilizan para evaluar el riesgo de DAP-hs basado en puntuación clínica y ecocardiográfica, como el utilizado por la división neonatal del Brigham and Women's hospital (32). Actualmente se tiene un enfoque de manejo escalonado, iniciando con medidas generales conservadoras iniciales, lo que da como resultado una disminución en el número de bebés que reciben tratamiento farmacológico dirigido, y rara vez hay necesidad de una intervención percutánea o quirúrgica. La terapia farmacológica dirigida subsiguiente para el cierre del DAP se administra a los bebés con DAP que siguen dependiendo de la ventilación mecánica



después de una semana de edad. Si hay fracaso del tratamiento farmacológico y el lactante sigue con máximo apoyo ventilatorio se puede usar terapias quirúrgicas (33).

#### MEDIDAS GENERALES

Todos los RN con DAP se tratan con una restricción moderada de líquidos para limitar el exceso de líquido pulmonar intersticial y evitar el edema pulmonar. Además, se prevén las siguientes medidas generales (32):

- Entorno térmico neutro (baja la demanda de la función ventricular izquierda).
- Soporte respiratorio mínimo que proporciona una oxigenación adecuada ( $SpO_2$  entre 90 y 95 %) y permite hipercapnia permisiva ( $PaCO_2$  50 a 55 mmHg).
- Mantenimiento del hematocrito en 35-40 % puede aumentar la RVP y reducir la derivación de izquierda a derecha.

Manejo de líquidos: la administración excesiva de líquidos (más de 170 ml/kg/día) se asocia con una mayor incidencia de DAP. Es razonable la ingesta diaria moderada de líquidos entre 120 y 130 ml/kg para limitar el edema pulmonar en lactantes con DAP-hs, sobre todo los neonatos con enfermedad respiratoria grave (32).

Terapia con diuréticos: a corto plazo el uso de diuréticos mejora la mecánica pulmonar, por otra parte, a largo plazo existe escasa evidencia de que el uso de diuréticos mejore el resultado clínico de neonatos con DAP. Sin embargo, se sugiere el uso de diuréticos para mejorar la función pulmonar en pacientes que siguen dependiendo del ventilador a pesar de una modesta restricción de líquidos (32).

#### TERAPIA FARMACOLÓGICA DIRIGIDA

La terapia farmacológica está dirigida a inhibir la prostaglandina sintetasa, ya que la PGE<sub>2</sub>, que tiene dos sitios catalíticos, promueve la permeabilidad ductal. Los

inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa (COX) (ibuprofeno e indometacina) inhiben el sitio de la COX y el acetaminofén (paracetamol) afecta el segmento de la peroxidasa (29,32).

- Inhibidores no selectivos de la COX: La elección del inhibidor de la COX depende del centro, sin embargo, algunos estudios muestran menor riesgo de NEC e insuficiencia renal transitoria con ibuprofeno frente a la indometacina (29).
  - Ibuprofeno: diversos estudios muestran efectividad similar a la indometacina para el cierre del DAP y se asoció con un menor riesgo de ECN e insuficiencia renal transitoria. Los riesgos fueron similares entre el ibuprofeno y la indometacina en cuanto a mortalidad, HIV de grado III - IV, hemorragia pulmonar, hemorragia intestinal, sepsis y retinopatía del prematuro (29). La dosis estándar para el cierre del DAP tanto para administración oral como intravenosa es una dosis inicial de 10 mg/kg seguida de dos dosis adicionales de 5 mg/kg administradas en intervalos de 24 horas (34).
  - Indometacina: diversos estudios abalan que la indometacina aumenta la tasa de cierre del DAP en comparación con el placebo o la ausencia de tratamiento dentro de las 24 horas posteriores a su administración. La indometacina generalmente se administra por vía intravenosa. La dosificación oscila entre 0,1 y 0,2 mg/kg por dosis administrada en intervalos de 12 a 24 horas. Por lo general, se requiere más de una dosis para una constricción sostenida. El programa de dosificación más común es de tres dosis (0,2 mg/kg/dosis) cada 12 horas (35).
- Acetaminofén (paracetamol): Si bien los datos son limitados, diversos estudios informan que las preparaciones orales e intravenosas (IV) de acetaminofén, que inhiben la prostaglandina sintetasa, presenta una eficacia y seguridad similar al ibuprofeno en el éxito de cierre del DAP en prematuros (36). Se usa acetaminofén

para pacientes en quienes la terapia con inhibidores COX no selectivos está contraindicada en una dosis de 15 mg/kg cada seis horas durante tres a siete días. Después del tercer día de terapia, se realiza un ecocardiograma para ver si ha habido respuesta a la terapia. Si el DAP está cerrado, la terapia se interrumpe. Sin embargo, si permanece abierto, se continúa con el acetaminofén hasta siete días completos de tratamiento (32).

### LIGADURA QUIRÚRGICA

La ligadura quirúrgica es de los últimos recursos para el cierre del DAP-hs en pacientes que no responden a uno o dos cursos de terapia farmacológica y requieren soporte ventilatorio máximo, o si por algún motivo está contraindicado el inicio de tratamiento farmacológico en un lactante con soporte ventilatorio máximo. Entre los principales riesgos de este procedimiento son las fluctuaciones de la presión arterial, compromiso respiratorio, DBP, HIV, quilotórax, parálisis del nervio laríngeo recurrente, infecciones y muerte (31,32).

### OCLUSIÓN PERCUTÁNEA TRANSCATÉTER

Aún se desconoce si esta intervención es tan efectiva y segura como la ligadura quirúrgica, especialmente en lactantes muy prematuros. En una revisión sistemática de 28 estudios que incluyeron a 373 lactantes que pesaban  $\leq 1,5$  kg, el cierre se completó con éxito en el 96 % de los casos, pero hubo una tasa del 8 % de eventos adversos importantes, incluidas cinco muertes relacionadas con el procedimiento y una incidencia de efectos adversos general del 27 por ciento (37). Actualmente esta intervención es un procedimiento que debe realizarse en centros especializados que dispongan de la pericia y experiencia necesaria con técnicas intervencionistas en prematuros hasta obtener datos

sólidos que demuestren eficacia y seguridad similar a procedimientos como ligadura quirúrgica (32).

## 2.3. MARCO CONCEPTUAL

### 2.3.1. Variable Independiente.

- **Trombocitopenia Neonatal:** definida como un recuento de plaquetas  $<150\,000/\mu\text{l}$  (7). Dependiendo de cuan bajo es el recuento plaquetario, se puede clasificar la trombocitopenia en:
  - Leve: recuento de plaquetas de  $100\,000$  a  $150\,000/\mu\text{L}$ .
  - Moderado: recuento de plaquetas de  $50\,000$  a  $99\,000/\mu\text{L}$ .
  - Grave: recuento de plaquetas  $<50\,000/\mu\text{L}$ .

### 2.3.2. Variable Dependiente

- **Ductus Arterioso Persistente (DAP):** definido como la falla del proceso de cierre y la permeabilidad continua del DA (7). En prácticamente todos los RNAT terminan el cierre del DA a las 72 horas de vida (7). Por otra parte, Hacia el cuarto día el 90% de prematuros tardíos completan el cierre, mientras que tan solo el 34% de RNPT  $< 28$  semanas de edad gestacional cierran espontáneo al tercer día de vida (6). Por otra parte el DAP-hs se define como tener un diámetro ductal  $\geq 1,5\text{mm}$  y/o relación aurícula izquierda/raíz aórtica de  $\geq 1,5$ . Los hallazgos clínicamente de DAP-hs incluyen soplo continuo, taquicardia, precordio hiperactivo, signos de hipoperfusión sistémica (hipotensión sistólica/diastólica, presión de pulso amplia, pulsos saltones, acidosis metabólica, oliguria) y signos de sobre circulación pulmonar (taquipnea, necesidad de  $\text{O}_2$  y soporte ventilatorio aumentado, aumento de los signos vasculares pulmonares y apnea) (5,16).

### 2.3.3. Variables interviniente

Al evaluar la trombocitopenia neonatal como factor de riesgo para el desarrollo de DAP se pueden apreciar algunas variables que pueden distorsionar la real asociación entre la variable dependiente e independiente. Al realizar un análisis de diagrama acíclico, supervisada por el asesor del estudio, podemos identificar a la prematuridad, el SDR del neonato, la asfixia perinatal, la sepsis neonatal temprana, los síndromes y anomalías congénitas mayores, la preeclamsia materna y la corioamnionitis materna como factores intervinientes que pueden alterar la relación que busca encontrar este estudio. (Anexo 1)

- **Prematuridad:** es definida como un nacimiento que ocurre antes de las 37 semanas completas de edad gestacional, los grados de prematuridad se clasifican según la edad gestacional, esta última se calcula a partir del primer día del último período de la madre (38). Así tenemos:
  - Recién nacidos prematuros tardíos: edad gestacional entre 34 semanas y 36 semanas y 6 días.
  - Recién nacidos prematuros moderados: edad gestacional entre 32 semanas y 33 semanas y 6 días.
  - Recién nacidos muy prematuros: edad gestacional <32 semanas.
  - Recién nacidos extremadamente prematuros: edad gestacional <28 semanas.
- **Síndrome de distrés respiratorio (SDR):** anteriormente conocida como enfermedad de la membrana hialina, es un problema común en los bebés prematuros. Este trastorno es causado principalmente por la deficiencia de agente tensoactivo pulmonar en un pulmón inmaduro. La definición de Vermont Oxford Network para SDR requiere que los bebés tengan (7):

- Una presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) <50mmHg y cianosis central en el aire ambiente, un requerimiento de oxígeno suplementario para mantener la PaO<sub>2</sub> >50mmHg o para mantener una saturación de pulso >85%.
- Una apariencia radiográfica de tórax característica (patrón reticulogranular uniforme a los campos pulmonares y broncograma aéreo) dentro de las primeras 24 horas de vida.
- **Asfixia Perinatal:** definida como hipoxemia persistente e hipercarbia que se evidencia en el peri-parto e intra-parto producto de una alteración del intercambio gaseoso o un flujo sanguíneo inadecuado en los diversos sistemas orgánicos del neonato. Los signos neonatales compatibles con un evento hipóxico-isquémico perinatal agudo incluyen (39):
  - Puntaje de Apgar de <5 a los 5 minutos y 10 minutos
  - pH de la arteria umbilical fetal <7,0 (y/o déficit de base  $\geq$ 12mmol/L),
  - Lesión cerebral observada en imágenes de resonancia magnética cerebrales o espectroscopia por RM compatible con hipoxia-isquemia aguda
  - Presencia de insuficiencia orgánica multisistémica compatible con encefalopatía hipóxico-isquémica.
- **Sepsis neonatal temprana:** la sepsis neonatal es definida como una condición sistémica que surge de origen bacteriano, viral o fúngico, asociada con cambios hemodinámicos y hallazgos clínicos que desencadenan resultados adversos en los neonatos (40). La sepsis de inicio temprano se define como aquella que ocurre en las primeras 72 horas de vida, la etiología de esta entidad generalmente es debida a transmisión vertical por ascenso de líquido amniótico

contaminado o contaminación neonatal durante el parto vaginal con un tracto vaginal colonizado por bacterias altamente patógenas (41).

- **Síndromes congénitos y anomalías congénitas mayores:** son alteraciones congénitas que pueden ser estructurales o funcionales, que ocurren durante la gestación. Tienen origen genético, infeccioso, ambiental o nutricional, aunque en muchas ocasiones no es posible identificarse su causa. Los trastornos congénitos más comunes y graves son los defectos cardíacos congénitos, los defectos del tubo neural y anomalías cromosómicas como el síndrome de Down (42).
- **Preeclampsia:** es la nueva aparición de hipertensión y proteinuria o la nueva aparición de hipertensión y disfunción significativa de órganos diana con o sin proteinuria después de las 20 semanas de gestación o posparto en una paciente previamente normotensa. El diagnóstico de preeclampsia con características graves (anteriormente preeclampsia grave) se realiza en el subgrupo de pacientes con preeclampsia que tienen hipertensión grave y/o signos o síntomas específicos de disfunción significativa de órganos diana que significan el extremo grave del espectro de preeclampsia (43).
- **Corioamnionitis:** es un trastorno caracterizado por la inflamación aguda generada por infección polimicrobiana de las membranas y la porción fetal de la placenta (corion), generalmente en pacientes cuyas membranas se han roto. Se sospecha de corioamnionitis cuando se presenta fiebre materna (Temperatura oral  $\geq 39^{\circ}\text{C}$  en cualquier momento o  $\geq 38^{\circ}\text{C}$  repetido en 2 ocasiones con 30 minutos de diferencia) sin un origen claro asociado a uno de los siguiente (44):

- Taquicardia fetal ( $>160$  latidos/minuto durante 10 minutos o más, excluyendo aceleraciones, desaceleraciones y períodos de marcada variabilidad)
- Recuento de glóbulos blancos maternos  $>15\ 000/\text{mm}^3$  en ausencia de corticoides.
- Líquido purulento definido del orificio cervical

El diagnóstico confirmatorio se basa en todo lo mencionado más hallazgos de laboratorio objetivos de infección.



### 3. MATERIALES Y MÉTODOS

#### 3.1. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

**H0:** la trombocitopenia no es factor de riesgo de ductus arterioso persistente en prematuros menores de 34 semanas del Hospital Regional Docente de Cajamarca entre enero del 2017 y diciembre del 2021.

**Hi:** la trombocitopenia es un factor de riesgo de ductus arterioso persistente en prematuros menores de 34 semanas del Hospital Regional Docente de Cajamarca entre enero del 2017 y diciembre del 2021.

#### 3.2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable Dependiente	Indicadores	Valor final	Tipo de variable
Ductus arterioso persistente (DAP)	Ductus arterioso documentado en la H.C. mediante informe Ecocardiografía pasado el 3° día de vida (>72 horas).	0: Ausente 1: Presente	Catagórico nominal
<b>Variable independiente</b>			
Trombocitopenia neonatal	Conteo plaquetario <150000/ $\mu$ l registrado en la H.C. durante el primer día de vida.	0: Ausente 1: Presente	Catagórico nominal
<b>Variables intervinientes</b>			
Prematuridad	Edad gestacional en semanas registradas en la H.C. por evaluación del pediatra.	0: Prematuro moderado 1: Muy prematuro 2: Prematuro extremo	Catagórica Ordinal
Síndrome de distrés respiratorio (SDR)	Diagnóstico de SDR durante los primeros 3 días de vida registrado en la H.C.	0: Ausente 1: Presente	Catagórico nominal
Asfixia perinatal	APGAR <5 puntos a los 5 y 10 minutos de nacido registrado en la H.C.	0: Ausente 1: Presente	Catagórico nominal
Sepsis neonatal temprana	Sepsis probable o confirmada antes de las 72 horas de vida, según H.C.	0: Ausente 1: Presente	Catagórico nominal

Síndromes y anomalías congénitas mayores	Defectos cardíacos congénitos complejos, defectos del tubo neural, defectos gástricos congénitos y/o anomalías cromosómicas registradas en H.C.	0: Ausente 1: Presente	Categorico nominal
Preeclampsia	Registro en historia prenatal de presencia de preeclampsia materna.	0: Ausente 1: Presente	Categorico nominal
Corioamnionitis	Registro en historia prenatal de presencia de corioamnionitis materna.	0: Ausente 1: Presente	Categorico nominal
<b>Variables epidemiológicas</b>			
Sexo	Evaluación de características sexuales primarias registradas en la H.C. por pediatra.	0: Femenino 1: Masculino	Categorico nominal
Tipo de parto	Vía del parto registrada en la H.C	0: Vaginal 1: Cesárea	Categorico nominal
Peso	Peso en gramos al nacer registrados en H.C. en neo-inmediatos.	0: Bajo peso 1: Muy bajo peso 2: Extremado bajo peso	Categorico ordinal

### 3.3. TIPO DE ESTUDIO Y NIVEL DE INVESTIGACIÓN

La presente tesis corresponde a un estudio observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles que abarca al nivel investigativo relacional.

### 3.4. POBLACIÓN Y MUESTRA

#### 3.4.1. Población

La población estuvo constituida por todos los neonatos prematuros menores de 34 semana de edad gestacional nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca entre enero del 2017 y diciembre del 2021. Se consideraron prematuros menores de 34 semanas puesto que estos presentan comorbilidades distintas a los prematuros tardíos (ej. mayor incidencia de SDR por inmadurez pulmonar) esto puede generar confusión en la asociación de interés que busca este estudio.

### 3.4.2. Muestra

Se consideró en la muestra a los neonatos prematuros menores de 34 semana de edad gestacional nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca entre enero del 2017 y diciembre del 2021 hospitalizados en los servicios de neonatología (neonatología intermedios y unidad de cuidados intensivos neonatales) que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Se empleó la fórmula de Fleiss para calcular el tamaño muestral necesario para este estudio:

$$n = \frac{\left[ z_{1-\alpha/2} \sqrt{2p(1-p)} + z_{1-\beta} \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

Donde:

- OR: valor aproximado del odds ratio que se desea estimar (w)
- P1: La frecuencia de la exposición entre los casos (p1)
- P2: La frecuencia de la exposición entre los controles (p2)
- La seguridad con la que se desea trabajar ( $\alpha$ ), o riesgo de cometer un error de tipo I. Generalmente se trabaja con una seguridad del 95% ( $\alpha = 0,05$ ).
- El poder estadístico ( $1-\beta$ ) que se quiere para el estudio, o riesgo de cometer un error de tipo II. Es habitual tomar  $\beta = 0,2$ , es decir, un poder del 80%.

Para el cálculo de la muestra (n) se empleó el programa online OpenEpi (45) mediante el cual se obtuvo como resultado un total de 43 casos y 85 controles a través del método Fleiss para estudios de casos y controles no pareados a razón de 2:1 (Anexo 2) con un valor  $\alpha = 0,05$  y un poder estadístico de 80%.

La muestra de la investigación fue tomada por el método de muestreo consecutivo, inicialmente se contaba con un registro brindado por el área de Estadística del HRDC que constaba de 404 registros con el diagnóstico de prematuridad (CIE-10 P07.3), de estos se seleccionó aleatoriamente las historias clínicas para su inclusión de manera consecutiva hasta completar la muestra requerida.

### **3.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **3.5.1. Criterios de inclusión:**

- Recién nacidos prematuros <34 semanas de edad gestacional hospitalizados entre enero del 2017 y diciembre del 2021 en los servicios de neo-inmediatos, neo-patológicos y UCINeo.
- Recién nacidos prematuros que cuenten con análisis sanguíneo de recuento plaquetario en las primeras 24 horas de vida.
- Recién nacidos prematuros que cuenten con evaluación ecocardiográfica posterior al tercer día de vida.

#### **3.5.2. Criterios de exclusión:**

- Neonatos que no hayan nacido en el Hospital Regional Docente de Cajamarca.
- Historias clínicas incompletas que no consignen datos de análisis sanguíneos o ecocardiográficos.
- Recién nacidos con anomalías congénitas importantes o con sospecha/confirmación de síndromes congénitos.
- Neonatos con cardiopatías complejas.
- Neonatos fallecidos antes de los 3 días de vida.

## **3.6. TÉCNICAS PARA EL PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE INFORMACIÓN**

### **3.6.1. Técnica de recolección de datos**

Para la recolección de datos, los cuales son datos secundarios no medidos por el investigador, se empleó la ficha de recolección de datos mostrada en el Anexo 3 el cual considera datos de identificación del paciente, datos demográficos de importancia y datos de variables intervinientes. Esta ficha es similar a las utilizadas en múltiples estudios internacionales con objetivos similares al de este estudio (3,10,18). La evaluación y la inclusión de datos intervinientes estuvo supervisada por el asesor del estudio.

### **3.6.2. Procedimiento de trabajo**

Inicialmente se solicitó la relación total de pacientes con el diagnóstico de prematuridad (CIE-10 P07.3) y otra relación de pacientes con el diagnóstico de ductus arterioso persistente (CIE-10 Q25.0) registrados en la base de datos del HRDC durante enero del 2017 y diciembre del 2021. Posteriormente se realizó un cruce de datos para determinar las bases de datos seleccionables para casos y para controles. De estos se seleccionó aleatoriamente las historias clínicas para su evaluación por la ficha de recolección de datos para determinar la inclusión o exclusión al estudio hasta completar la muestra requerida calculada por el método de Fleiss (Anexo2). El control del sesgo de confusión de las variables intervinientes anomalías congénitas mayores y prematuridad se realizó en diseño de estudio, excluyendo a neonatos que presentaban dichas anomalías y neonatos prematuros tardíos. Por otra parte, las variables intervinientes de SDR del neonato, asfixia perinatal, sepsis neonatal temprana, preeclampsia materna y corioamnionitis se ajustaron en la etapa de análisis estadístico mediante el análisis multivariado.

### **3.6.3. Análisis estadístico de los datos**

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS para Windows, versión 22.0. Se consideró estadísticamente significativo un valor inferior a 0,05. Se empleó la media para las variables numéricas. Las variables categóricas se expresaron como frecuencia y valores porcentuales relacionados y se compararon con la variable dependiente mediante la prueba de  $X^2$  con un nivel de significancia del 5% ( $p < 0.05$ ).

Dado que el estudio evalúa la trombocitopenia como factor de riesgo para ductus arterioso persistente en el prematuro, se evaluó el Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95% para evaluar la fuerza de asociación entre ambas. Se elaboró un diagrama aciclico para evaluar las posibles variables intervinientes, las cuales se analizaron junto a la trombocitopenia mediante un análisis multivariado de regresión logística para lograr determinar el OR ajustado para la trombocitopenia. Finalmente, la información analizada es representada en tablas de Contingencia, con tantas entradas como indicadores tengan las variables.

## 4. RESULTADOS

**TABLA N°1.** Características demográficas de casos y controles de DAP en los recién nacidos prematuros del HRDC, 2017 – 2021.

	<b>DAP</b>	<b>No DAP</b>
	<b>n(%)</b>	<b>n (%)</b>
<b>SEXO</b>		
Femenino	18 (41.9)	48 (56.5)
Masculino	25 (58.1)	37 (43.5)
<b>TIPO DE PARTO</b>		
Vaginal	30 (69.8)	47 (55.3)
Cesárea	13 (30.2)	38 (44.7)
<b>EDAD GESTACIONAL</b>		
Prematuro moderado	7 (16.3)	58 (68.2)
Muy prematuro	30 (69.8)	24 (28.2)
Extremadamente prematuro	6 (14)	3 (3.5)
<b>PESO AL NACER</b>		
Bajo peso al nacer	8 (18.6)	38 (44.7)
Muy bajo peso al nacer	25 (58.1)	38 (44.7)
Extremo bajo peso al nacer	10 (23.3)	9 (10.6)

DAP: ductus arterioso persistente. DAP-hs: HRDC: Hospital Regional Docente de Cajamarca

La variable sexo y tipo de parto no presentaron diferencias significativas. Sin embargo, las variables de edad gestacional y peso al nacer se evaluaron para analizar la significancia entre ambos grupos de estudio, esto presentado en la Tabla N°2.

**TABLA N°2.** Análisis de significancia de la edad gestacional y el peso al nacer entre casos y controles de DAP en prematuros menores de 34 semanas del HRDC, 2017 – 2021.

	<b>DAP</b>	<b>No DAP</b>	<b>Kolmogorov-Smirnov<sup>a</sup></b>	<b>U de Mann-Whitney</b>	<b>T student de independencia</b>
<b>EG (semanas)</b>					
Media	30.1	31.7	<b>&lt;0.001</b>	<b>&lt;0.001</b>	
(IC 95%)	(29.5-30.7)	(31.4-32)			
<b>PESO AL NACER (gamos)</b>					
Media	1389.3	1244	<b>0.086</b>		<b>0.016</b>
(IC 95%)	(1318.8-1459.8)	(1148.7-1339.2)			

DAP: ductus arterioso persistente. EG: edad gestacional. HRDC: Hospital Regional

Docente de Cajamarca

**TABLA N°3.** Tabla de contingencia de trombocitopenia y DAP en prematuros menores de 34 semanas del HRDC, 2017 – 2021.

		<b>DAP</b>	<b>No DAP</b>	<b>Total (%)</b>
		<b>n (%)</b>	<b>n(%)</b>	
<b>Trombocitopenia</b>	Presente	18 (41.9)	16 (18.8)	34 (26.6)
	Ausente	25 (58.1)	69 (81.2)	94 (73.4)
<b>Total</b>		85 (100)	43 (100)	128 (100)

DAP: ductus arterioso persistente. HRDC: Hospital Regional Docente de Cajamarca

**TABLA N°4.** Frecuencia de DAP-hs entre los prematuros menores de 34 semanas con DAP del HRDC, 2017 -2021.

		<b>DAP</b>
		<b>n (%)</b>
<b>DAP-hs</b>	<b>Presente</b>	17 (39.5)
	<b>Ausente</b>	26 (60.5)
<b>Total</b>		43 (100)

DAP: ductus arterioso persistente. DAP-hs: DAP hemodinamicamente significativo.

HRDC: hospital Regional Docente de Cajamarca.



**TABLA N°5.** Análisis bivariado de factores de riesgo de DAP en prematuros menores de 34 semanas del HRDC, 2017 – 2021.

	<b>DAP</b>		<b>No DAP</b>	<b>OR</b>	<b>IC(95%)</b>	<b>X<sup>2</sup></b>
	<b>n (%)</b>	<b>n (%)</b>				
<b>Neonatales</b>						
Trombocitopenia	18 (41.9)	16 (18.8)		<b>3.105</b>	1.376 - 7.009	<b>0.005</b>
SDR	40 (93)	47 (55.3)		<b>10.78</b>	3.092 - 37.579	<b>&lt;0.001</b>
Asfixia	20 (46.5)	17 (20)		<b>3.478</b>	1.561 - 7.749	<b>0.002</b>
Sepsis Temprana	42 (97.7)	69 (81.2)		<b>9.739</b>	1.246 - 76.137	<b>0.009</b>
<b>Maternos</b>						
Preeclampsia	7 (16.3)	26 (30.6)		0.44	0.174 - 1.120	0.08
Corioamnionitis	7 (16.3)	9 (10.6)		1.642	0.566 - 4.760	0.35

DAP: ductus arterioso persistente. HRDC: Hospital Regional Docente de Cajamarca. IC:

intervalo de confianza. OR: Odds Ratio. SDR: síndrome de distrés respiratorio. X<sup>2</sup>: Chi cuadrado.

**TABLA N°6.** Análisis multivariado de factores de riesgo de DAP en prematuros menores de 34 semanas del HRDC, 2017 -2021.

	<b>B</b>	<b>E.T.</b>	<b>Wald</b>	<b>p-valor</b>	<b>OR</b>	<b>I.C. 95%</b>	
						<b>Inferior</b>	<b>Superior</b>
<b>Trombocitopenia</b>	1.119	0.532	4.426	0.035	<b>3.062</b>	1.079	8.684
<b>SDR</b>	1.647	0.689	5.720	0.017	<b>5.193</b>	1.346	20.035
<b>Sepsis</b>	2.085	1.124	3.443	0.064	8.047	0.889	72.820
<b>EG &lt; 28 ss.</b>	2.091	0.514	16.538	<0.01	<b>8.091</b>	2.954	22.161
<b>EG 28-31.6 ss.</b>	1.760	0.832	4.472	0.034	<b>5.810</b>	1.137	29.677
<b>EG 32-33.6</b>					1	Ref.	
<b>Constante</b>	-5.371	1.305	16.944	<0.01	0.005		

DAP: ductus arterioso persistente. EG: edad gestacional. HRDC: Hospital Regional

Docente de Cajamarca. IC: intervalo de confianza. OR: Odds Ratio. SDR: síndrome de distrés respiratorio. ss: semanas. Ref: valor referencial.

## 5. DISCUSIÓN

El DAP es una patología muy frecuente en los prematuros, se estima una incidencia de 8 de cada 1000 nacidos vivos prematuros y tan solo un porcentaje de 55% de RNPT logran el cierre del ductus al tercer día de vida (6,7). Desde poco más de una década Echtler K. y colaboradores demostraron a través de un modelo experimental murino y un estudio de cohortes retrospectiva la influencia de las plaquetas en éxito del cierre del DA en prematuros (3). A partir de ese estudio diversos estudios han obtenido resultados dispares con respecto a si efectivamente los parámetros plaquetarios condicionan la aparición de DAP. Ante esta incertidumbre y la existencia de metaanálisis que respalda una asociación entre la trombocitopenia y el DAP se realizó este estudio (8,9).

Este estudio confirmó la hipótesis alternativa que postulaba a la trombocitopenia como factor de riesgo de ductus arterioso persistente en prematuros menores de 34 semanas del HRDC entre enero del 2017 y diciembre del 2021. En el análisis bivariado mostrado en la Tabla N°5 se aprecia que la trombocitopenia presenta una asociación significativa entre la trombocitopenia durante el primer día de vida y el desarrollo de DAP con un OR de 3.105 (IC 1.376-7.009 p-valor: 0.005). En el análisis multivariado (tablaN°6) se incluye a los factores intervinientes con asociación significativa al DAP encontrados (SDR, asfixia perinatal, sepsis temprana y edad gestacional). Este análisis multivariado corrobora la asociación entre la trombocitopenia y el desarrollo de DAP con un OR ajustado de 3.062 (IC 95% 1.079 – 8.684, p-valor: 0.035).

En el modelo final de regresión logística, además de los factores intervinientes analizados en el diagrama acíclico (anexo 1), se consideraron la edad gestacional y el peso al nacer debido a que mostraron diferencias significativas entre el grupo de caso y

el grupo de controles. La tabla N°2 muestra la diferencia significativa evaluada por U de Mann-Whitney  $< 0.001$  para la edad gestacional y T student de independencia  $0.016$  para los valores del peso al nacer. De estos solo la edad gestacional tuvo influencia en el modelo de regresión logística.

Los resultados de este estudio concuerdan con los obtenidos por Saldaña Díaz C. y colaboradores (10) quienes evidenciaron una asociación estadísticamente significativa entre la trombocitopenia en el primer día de vida y el desarrollo de DAP en prematuros con un OR:  $8.9$  (IC 95%  $4.7 - 16.8$ ,  $p$ -valor  $< 0.005$ ). Kusuma A. y colaboradores (18) por su parte también mostraron asociación significativa entre las variables de interés con un OR en el análisis bivariado de  $11.62$  (IC 95%  $3.81 - 35.44$   $p$ -valor  $< 0.001$ ), y su análisis multivariado reafirmó la asociación con un OR ajustado de  $15.113$  (IC 95%  $3.736 - 61.139$ ). Ambos estudios presentan un OR mayor al obtenido en este estudio, esto puede deberse a que ambos estudios tomaron en cuenta prematuros tardíos dentro del análisis estadístico, los cuales presentan características muy diferentes a prematuros de menor edad gestacional. Por otro lado Shekharappa B. y colaboradores (20) realizaron un estudio retrospectivo que evaluó diferentes características demográficas, clínicas y ecocardiográficas entre grupos de DAP pequeño, moderado y grande; concluyendo que trombocitopenia se asoció con la gravedad del DAP con un  $p$ -valor de  $0.029$ , sin embargo mencionan que al aplicar la regresión logística, ninguna de las características clínicas individualmente tenía una fuerte relación con el PDA.

Inicialmente se evaluó algunas características demográficas presentes en ambos grupos, la tabla N°1 muestra que los casos de DAP eran en su mayoría del sexo masculino ( $58\%$ ) dato que no fue estadísticamente significativo, esto concuerdan con los resultados presentados por Saldaña Díaz C. et al. (10) y Kusuma A. et al. (18), por otro lado, Ahmed E. et al. (19) encontraron diferencias significativas en el sexo de los neonatos siendo más

frecuente el DAP en el sexo masculino. Con respecto al tipo de parto nuestros datos indican que la mayoría de controles fueron producto de parto vaginal (69.8%), este dato también no fue estadísticamente significativo entre ambos grupos.

Se encontraron diferencias significativas con respecto a la edad gestacional de los grupos comparados, el grupo de casos con DAP eran menores con respecto a los controles, por un lado, los casos con DAP eran en su mayoría muy prematuros (69.8%) mientras que la mayor parte de los controles eran prematuros moderados (68.2%). EL peso al nacer entre ambos grupos también presentaba diferencias significativas, el porcentaje de pacientes extremado bajo peso al nacer en los casos con DAP fue del 23.3% mientras que en los controles tan solo del 10.6%. Estos datos fueron similares a los presentados por Saldaña Díaz C. et al. (10) y Ahmed E. et al. (19) quienes mencionan que los pacientes con DAP son menores y de menor peso al nacer que los controles.

En la tabla N°3 se muestra la proporción de trombocitopenia presente en cada grupo, por un lado, el 41.9% de los prematuros con DAP tuvieron trombocitopenia el primer día de vida, mientras que solo el 18.8% de los controles tuvieron trombocitopenia en el primer día de vida; además, se puede apreciar que de la muestra total de prematuros, incluidos en este estudio, la trombocitopenia está presente en el 26.6%. Este resultado es similar al mencionado en el tratado de neonatología de Gomella (7) quienes indican que la frecuencia de trombocitopenia en prematuros oscila entre 20–30%. Saldaña y colaboradores (10) obtuvieron datos similares, encontraron una frecuencia de trombocitopenia del 25.6% entre los prematuros que incluyeron en su estudio; por su parte Kusuma A. y colaboradores (18) obtuvieron una frecuencia de 35.8% de trombocitopenia entre los prematuros incluidos en su estudio.

Se indagó también en la frecuencia de DAP-hs entre los prematuros con DAP, según lo mostrado en la Tabla N°4 encontramos que el 39.5% de los prematuros con DAP

desarrollaron DAP-hs. Para considerar la significancia hemodinámica se consideró el informe ecocardiográfica y clínico del cardiólogo o cardiólogo pediatra que evaluó al paciente.

Se analizó la asociación entre los factores intervinientes y el DAP, los resultados son resumidos en la Tabla N°5 e indican que los factores que se asocian significativamente al desarrollo de DAP son SDR (OR: 10.78 IC95%: 3.092-37.579  $X^2 < 0.001$ ), asfixia perinatal (OR:3.478 IC95%:1.561-7.749  $X^2:0.002$ ) y sepsis temprana (OR: 9.739 IC95%:1.246 - 76.137  $X^2:0.009$ ), por otro lado, los factores que no tienen asociación significativa son preeclampsia materna (OR: 0.44 IC95%: 0.174-1.120  $X^2:0.08$ ) y corioamnionitis materna (OR:1.642 IC95%:0.566-4.760  $X^2:0.35$ ). Kusuma A. y colaboradores (18) encontraron asociación significativa de DAP con el asfixia perinatal (OR 4.77), mas no con el SDR. Chang L. y colaboradores (8) en su metaanálisis encontraron asociación significativa entre el DAP y corioamnionitis (OR = 1,317, IC95%: 1,081–1,604;  $I^2:41,5\%$ ), SDR (OR = 4,518; IC 95% = 3,160-6,460;  $I^2 = 82,053\%$ ) y sepsis (OR:1,994; IC 95%: 1,462-2,721;  $I^2: 54,919\%$ ). El no encontrar asociación significativa entre el DAP y los factores maternos puede deberse a un inadecuado registro u omisión de datos en el registro de datos en la historia perinatal del recién nacido, al ser un estudio retrospectivo no se tiene control sobre la seguridad y confiabilidad de estos datos, los cuales son generalmente extraídos de la historia obstétrica de las parturientas.

La principal limitación del estudio fue el subregistro de prematuros en la base de datos de archivos del HRDC. Esto debido a que el ASIS anual de la institución estima un promedio anual de 3500 nacimientos al año (46), de estos, tomando en cuenta la incidencia de nacimientos prematuros reportada por la OMS (47), se estima un número mínimo de 175 nacimientos prematuros anuales en el HRDC; sin embargo, al solicitar las historias clínicas con el diagnóstico de prematuridad solo existía el registro de 404

pacientes en 5 años, si bien no limitó el desarrollo de la investigación puede ser motivo de sesgo de selección. Para tratar de disminuir este posible sesgo que realizó un muestreo aleatorio simple, procurando que los sujetos incluidos en la muestra sean lo más homogéneos y similares a la población objetivo.

## 6. CONCLUSIONES

Como resultado de este trabajo de investigación se puede concluir:

- La trombocitopenia durante el primer día de vida es un factor de riesgo independiente para ductus arterioso persistente en el prematuro menor de 34 semanas con un OR ajustado de 3.062; existe 3 veces más riesgo de que un prematuro menor de 34 semanas desarrolle ductus arterioso persistente si presentó trombocitopenia en el primer día de vida.
- La frecuencia estimada de trombocitopenia en prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional fue de 26.6%.
- La frecuencia estimada de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo entre los pacientes prematuros menores de 34 semanas con ductus arterioso persistente fue de 39.5%.
- Otros factores de riesgo que presentaron asociación significativa con el ductus arterioso persistente en prematuros menores de 34 semanas fueron el síndrome de distrés respiratorio (OR:10.78), asfixia (OR:3.478) y sepsis temprana (OR:9.739).

## 7. RECOMENDACIONES

- Se recomienda tener en cuenta la trombocitopenia neonatal temprana para evaluar de manera minuciosa a los prematuros en búsqueda de ductus arterioso persistente, más aún si se asocia a síndrome de distrés respiratorio, asfixia perinatal y sepsis de inicio temprano.
- Se recomienda realizar estudios con diseño prospectivo para evaluar no solo la influencia de la trombocitopenia durante el primer día de vida, sino también la fluctuación de la trombocitopenia durante los primeros días de vida y su asociación con el desarrollo de ductus arterioso persistente.
- Se recomienda el registro minucioso de los diagnósticos presentes en los prematuros nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, para evitar el subregistro de patologías importantes que pueden darnos luces de intervenciones necesarias para mejorar la morbimortalidad de esta población.



## 8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Saliba E, Lopez E, Storme L, Tourneux P, Favrais G. Fisiología del feto y del recién nacido. Adaptación a la vida extrauterina. EMC - Pediatría. 2018 Junio; 53(2): p. 1-29.
2. Fernandes CJ. Physiologic transition from intrauterine to extrauterine life [UpToDate].; 2021 [cited 2021 Diciembre 31]. Available from: [www.uptodate.com/contents/physiologic-transition-from-intrauterine-to-extrauterine-life?search=ductus%20arterioso%20persistente&topicRef=1421&source=see\\_link](http://www.uptodate.com/contents/physiologic-transition-from-intrauterine-to-extrauterine-life?search=ductus%20arterioso%20persistente&topicRef=1421&source=see_link).
3. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. Nat Med. 2010 Enero; 16(1): p. 75-83.
4. Doyle T, Kavanaugh-McHugh A. Clinical manifestations and diagnosis of patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults [UpToDate].; 2020 [cited 2020 Diciembre 31]. Available from: [www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-patent-ductus-arteriosus-in-term-infants-children-and-adults?search=ductus%20arterioso%20persistente&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](http://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-patent-ductus-arteriosus-in-term-infants-children-and-adults?search=ductus%20arterioso%20persistente&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
5. Philips B. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis [UptoDate].; 2021 [cited 2021 Diciembre 31]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants-pathophysiology-clinical-manifestations-and->

[diagnosis?search=ductus%20arterioso%20persistente&topicRef=1421&source=se](#)  
[e\\_link](#).

6. de Klerk JC, Engbers G, van Beek , Flint RB, Reiss IK, Völler S, et al. Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2020 Septiembre 11; 8(541): p. 1-12.
7. Gomella TL, Eval FG, Bany-Mohammed F. *Gomella's Neonatology: Management, Procedures, On-Call Problems, Diseases, and Drugs*. Octava ed. Gomella TL, editor. New York: McGrawHill; 2020.
8. Chang L, Xingwang Z, Dinggang L, Yuan S. Related Factors of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2020 Enero 5; 8(605879).
9. González-Luis G, Bas-Suárez P, Ghirardello , Cavallaro , Mosca F, Clyman RI, et al. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr*. 2021 Enero 20; 8(613766).
10. Saldaña Díaz CV, Roque Quezada JC, Saldaña Montes P, de la Cruz Vargas J. Trombocitopenia como indicador predictivo de cierre deficitario de ductus arterioso en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal. *Rev Peru Investig Matern Perinat*. 2019 Junio; 8(2).
11. Tauma Arrué A, Chavez Saldivar S, Mego JC, Luis Ibáñez O, Coronado Quispe J, Lucena S, et al. Trends in outpatient visits and deaths due to congenital heart defects in Peru. *IJC Congenital Heart Disease*. 2022 Marzo; 7(100334) Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666668522000179#sec2>
12. Zamora Raico AdP. Características clínicas y epidemiológicas de las cardiopatías congénitas y su relación con la letalidad en neonatos atendidos en el servicio de

- neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca. agosto 2016 – diciembre 2017. [Tesis de Pregrado]. Cajamarca: Universidad Nacional de Cajamarca; 2018. Report No.: <https://repositorio.unc.edu.pe/handle/UNC/2224>.
13. Manterola C, Otzen T. Estudios Observacionales. Los Diseños Utilizados con Mayor Frecuencia en Investigación Clínica. *Int. J. Morphol.* 2014 Junio; 32(2).
  14. Olukman O, Ozdemir , Karadeniz C, Calkavur S, Mese T, Vergin C. Is there a relationship between platelet parameters and patency of ductus arteriosus in preterm infants? *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017 Enero; 28(1).
  15. Karabulut B, Simsek A, Arcagok BC. Platelets and Patent Ductus Arteriosus: Is there a Any Association Really? *Adv Card Res.* 2019 junio 3; 2(2).
  16. Kazanci EG, Buyuktiryaki M, Unsal H, Tayman C. Useful Platelet Indices for the Diagnosis and Follow-Up of Patent Ductus Arteriosus. *Am J Perinatol.* 2019 Diciembre; 36(14).
  17. Akar S, Topcuoglu S, Tuten A, Ozalkaya E, Karatepe HO, Gokmen T, et al. Is the First Postnatal Platelet Mass as an Indicator of Patent Ductus Arteriosus? *Arch Iran Med.* 2019 Diciembre; 22(12).
  18. Anak Agung Made Wijaya Kusuma , Eka Gunawijaya , I Gusti Ngurah Sanjaya Putra , Ni Putu Veny Kartika Yantie , I Made Kardana , I Made Gede Dwi Lingga Utama , et al. Risk Factors of Patent Ductus Arteriosus in Preterm. *American Journal of Pediatrics.* 2020 Abril; 6(2).
  19. Ahmed EG, Samra NM, Amin SA, Borayek HA, Abdelrazek G. Platelets and platelet derived growth factor and ductus arteriosus in preterm neonates. *Prog Pediatr Cardiol.* 2020 Junio; 57(101226).

20. Shekharappa B, Balakrishnan Elizabeth A, Balachander B. Association of patent ductus arteriosus size with clinical features and short-term outcomes in preterm infants less than 34 weeks. *Indian Journal of Child Health*. 2020 Noviembre; 7(3).
21. Fernandes CJ. Neonatal thrombocytopenia: Etiology [UpToDate].; 2021 [cited 2021 Diciembre 31. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/neonatal-thrombocytopenia-etiology?search=trombocitopenia%20neonatal&topicRef=97752&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-thrombocytopenia-etiology?search=trombocitopenia%20neonatal&topicRef=97752&source=see_link).
22. Fernandes CJ. Neonatal thrombocytopenia: Clinical manifestations, evaluation, and management [UpToDate].; 2021 [cited 2021 Diciembre 31. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/neonatal-thrombocytopenia-clinical-manifestations-evaluation-and-management?search=trombocitopenia%20neonatal&source=search\\_result&selectedTitle=2~47&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/neonatal-thrombocytopenia-clinical-manifestations-evaluation-and-management?search=trombocitopenia%20neonatal&source=search_result&selectedTitle=2~47&usage_type=default&display_rank=2).
23. Wiedmeier S, Henry E, Sola-Visner M, Christensen R. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system. *J Perinatol*. 2009 Febrero; 29(2).
24. Christensen R, Henry E, Wiedmeier S, Stoddard R, Sola-Visner M, Lambert D, et al. Thrombocytopenia among extremely low birth weight neonates: data from a multihospital healthcare system. *J Perinatol*. 2006 Junio; 26(6).
25. Araújo CS, Bruschi MM, Pelle LF, Salvadori NM, Link RA, Palaoro JS, et al. Púrpura trombocitopenia aloimmune neonatal. *Hematology, Transfusion and Cell Therapy*. 2021 Octubre; 43(1).
26. Corniero-Alonso P, Pertierra-Cortada A. Trombocitopenia en el neonato. *An. pediatr. contin*. 2010 Marzo; 8(2).

27. Gunnink SF, Vlug , Fijnvandraat K, van der Bom JG, Stanworth SJ, Lopriore E. Neonatal thrombocytopenia: etiology, management and outcome. *Expert Review of Hematology*. 2014 Marzo; 7(3).
28. Chakravorty , Roberts I. How I manage neonatal thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2012 Enero; 155(2).
29. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2020 Junio; 146(5).
30. Hung YC, Yeh JL, Hsu JH. Molecular Mechanisms for Regulating Postnatal Ductus Arteriosus Closure. *Int. J. Mol. Sci*. 2018 Junio; 19(7).
31. Prescott S, Keim-Malpass. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care*. 2017 Febrero; 17(1).
32. Philips B. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Management [UpToDate].; 2021 [cited 2021 Diciembre 31]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants-management?topicRef=5057&source=related\\_link#H1214585](https://www.uptodate.com/contents/patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants-management?topicRef=5057&source=related_link#H1214585).
33. Isayama T, Kusuda S, Reichman B, Lee SK, Lehtonen L, Norman M, et al. Neonatal Intensive Care Unit-Level Patent Ductus Arteriosus Treatment Rates and Outcomes in Infants Born Extremely Preterm. *J Pediatr*. 2020 Marzo; 220(1): p. 34-39.
34. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Febrero; 2(2).
35. Mitra S, Florez ID, Tamayo ED, 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*. 2018 Marzo; 319(12).

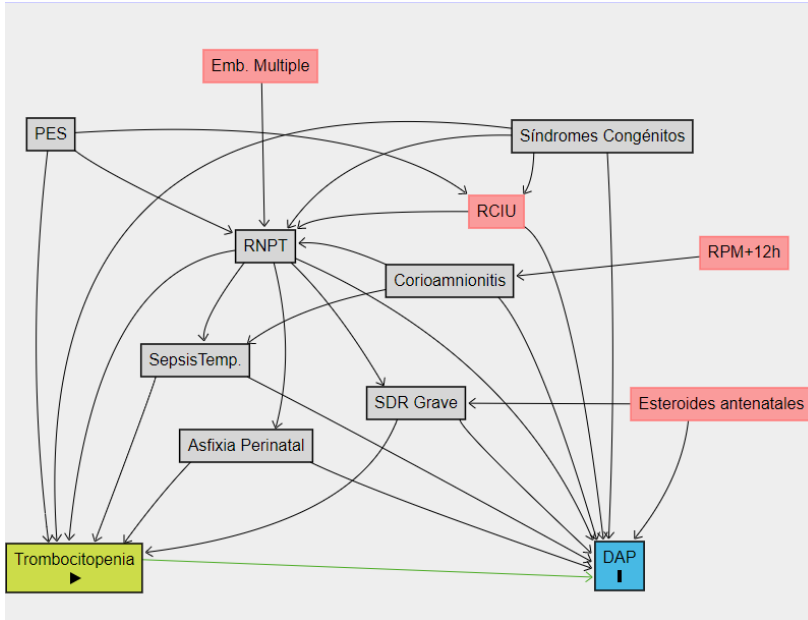
36. El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka S, Ahmed G, Abdel-Moez DG. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Mayo; 32(21).
37. Bischoff AR, Jasani B, Sathanandam SK, Backes C, Weisz DE, McNamara PJ. Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants 1.5 kg or Less: A Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2021 Octubre; 230: p. 84-92.
38. Mandy T. Preterm birth: Definitions of prematurity, epidemiology, and risk factors for infant mortality [UpToDate].; 2021 [cited 2021 Diciembre 31]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-definitions-of-prematurity-epidemiology-and-risk-factors-for-infant-mortality?search=parto%20pretermino&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/preterm-birth-definitions-of-prematurity-epidemiology-and-risk-factors-for-infant-mortality?search=parto%20pretermino&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2).
39. American College of Obstetricians and Gynecologists. Executive summary: Neonatal encephalopathy and neurologic outcome, second edition. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Neonatal Encephalopathy. *Obstet Gynecol.* 2014 Abril; 123(4).
40. Odabasi O, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* 2020 Junio; 54(2).
41. Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE. Management of Neonates Born at  $\leq 34$  6/7 Weeks' Gestation With Suspected or Proven Early-Onset Bacterial Sepsis. *Pediatrics.* 2018 Diciembre; 142(6).
42. Organizacion Panamericana de la Salud. Nacidos con defectos congénitos: historias de niños, padres y profesionales de la salud que brindan cuidados de por vida [OPS].; 2020 [cited 2021 Diciembre 31]. Available from:

<https://www.paho.org/es/noticias/3-3-2020-nacidos-con-defectos-congenitos-historias-ninos-padres-profesionales-salud-que#:~:text=Los%20defectos%20cong%C3%A9nitos%20son%20anomal%C3%ADas,es%20posible%20identificarse%20su%20causa.>

43. ACOG. Gestational Hypertension and Preeclampsia: ACOG Practice Bulletin, Number 222. Obstet Gynecol. 2020 Junio; 135(6).
44. Thevenet A. Intraamniotic infection (clinical chorioamnionitis) [UpToDate].; 2021 [cited 2021 Diciembre 31]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/intraamniotic-infection-clinical-chorioamnionitis?search=corioamnionitis&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/intraamniotic-infection-clinical-chorioamnionitis?search=corioamnionitis&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1).
45. Open-Source Project in Epidemiologic Computing. OpenEpi. [Online].; 2013 [cited 2022 Enero 30]. Available from: <http://www.openepi.com/BriefDoc/About.htm>.
46. Oficina de Epidemiología y Salud Ambiental HRDC. Analisis Situacional de Salud 2018. Hospital Regional Docente de Cajamarca. 2019 Julio: p. 56.
47. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos Prematuros [OMS].; 2018 [cited 2021 Diciembre 31]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>.

## 9. ANEXOS

**Anexo 1.** Diagrama aciclico de trombocitopenia neonatal y DAP elaborado mediante el programa DAGitty.



**Anexo 2.** Cálculo muestral mediante el programa OpenEpi para estudios de casos y controles no pareados.

Sample Size for Unmatched Case Control Study		
Two-sided confidence level	95	(1-alpha) usually 95%
Power(% chance of detecting)	80	Usually 80%
Ratio of Controls to Cases	2	For equal samples, use 1.0
Percent of controls exposed	11.7	Between 0.0 and 99.99
Please fill in one of the following. The other will be calculated.		
Odds ratio	3.7	
Percent of cases with exposure	32.90	Between 0.0 and 99.99

Sample Size for Unmatched Case-Control Study			
For:			
Two-sided confidence level(1-alpha)			95
Power(% chance of detecting)			80
Ratio of Controls to Cases			2
Hypothetical proportion of controls with exposure			11.7
Hypothetical proportion of cases with exposure:			32.9
Least extreme Odds Ratio to be detected:			3.70
Sample Size - Cases	Kelsey	Fleiss	Fleiss with CC
	40	43	49
Sample Size - Controls	80	85	98
Total sample size:	120	128	147
References			
Kelsey et al., Methods in Observational Epidemiology 2nd Edition, Table 12-15			
Fleiss, Statistical Methods for Rates and Proportions, formulas 3.18 & 3.19			
CC = continuity correction			
Results are rounded up to the nearest integer.			
Print from the browser menu or select, copy, and paste to other programs.			
Results from OpenEpi, Version 3, open source calculator--SSCC			
Print from the browser with ctrl-P			
or select text to copy and paste to other programs.			



**Anexo 3.** Ficha de recolección de datos.

<b>FICHA DE RECOLECCION DE DATOS</b>		
<b>Código de ficha:</b>		<b>N° Historia Clínica:</b>
Lugar de nacimiento	HRDC ( )	<b>Otro ( )</b>
Historia clínica incompleta	No ( )	<b>Si ( )</b>
Síndromes y/o anomalías congénitas mayores	No ( )	<b>Si ( )</b>
Falleció antes del 3° día	No ( )	<b>Si ( )</b>
<b>DATOS DEMOGRAFICOS</b>		
Edad gestacional al nacimiento		semanas
Peso al nacer		gramos
Sexo	Masculino ( )	Femenino ( )
Tipo de parto	Vaginal ( )	Cesárea ( )
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>		
DAP después del 3° día de vida	Presente ( )	Ausente ( )
DAP-hs después del 3° día de vida	Presente ( )	Ausente ( )
<b>VARIABLE INDEPENDIENTE</b>		
Trombocitopenia neonatal al 1° día de vida	Presente ( )	Ausente ( )
Conteo plaquetario al 1° día de vida		cel/ $\mu$ l
<b>VARIABLES INTERVINIENTES</b>		
SDR neonatal	Presente ( )	Ausente ( )
Asfixia perinatal	Presente ( )	Ausente ( )
Sepsis neonatal temprana	Presente ( )	Ausente ( )
Preeclampsia materna	Presente ( )	Ausente ( )
Corioamnionitis materna	Presente ( )	Ausente ( )