

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**EFICACIA DEL PARACETAMOL ENDOVENOSO PARA EL CIERRE DEL
CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS CON
EDAD GESTACIONAL MENOR A 35 SEMANAS DURANTE EL AÑO 2021
EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA**

PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA

EN:

PEDIATRÍA

Presentado por:

MC. JAVIER OSWALDO JULCAMORO YOPLA

Asesor:

M.C. MARCO ANTONIO BARRANTES BRIONES

CÓDIGO ORCID 0000-0002-2747-5204

CAJAMARCA – PERÚ

2023



Universidad Nacional de Cajamarca

“Norte de la Universidad Peruana”

Fundada por Ley 14015 del 13 de febrero de 1962

FACULTAD DE MEDICINA

Unidad de Investigación

CAJAMARCA-PERU



**CONSTANCIA DE REVISIÓN DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN POR EL
SOFTWARE ANTI PLAGIO TURNITIN**

El Director de la Unidad de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca, hace constar que: el Proyecto de Investigación titulado: **“EFICACIA DEL PARACETAMOL ENDOVENOSO PARA EL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS CON EDAD GESTACIONAL MENOR A 35 SEMANAS DURANTE EL AÑO 2021 EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA”**; elaborado por Médico Residente: JAVIER OSWALDO JULCAMORO YOPLA, pasó satisfactoriamente la revisión por el **Software Antiplagio Turnitin**, con un porcentaje de similitud del 20%; y le asigna el Código N° **oid:3117:300401253**.

Se expide la presente, a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Cajamarca, 11 de Enero del 2024



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA
FACULTAD DE MEDICINA
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

Mg. MC. Wilder A. Guevara Ortiz
DIRECTOR

I. GENERALIDADES

1.1. Título

EFICACIA DEL PARACETAMOL ENDOVENOSO PARA EL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS CON EDAD GESTACIONAL MENOR A 35 SEMANAS DURANTE EL AÑO 2021 EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA

1.2. Autor

Javier Oswaldo Julcamoro Yopla. Domicilio: Jr Los Andes 211, e-mail: jojulcamoroy12@unc.edu.pe Telf: 952824411

1.3. Especialidad

Residente de Pediatría

1.4. Asesor

Dr. Marco Antonio Barrantes Briones. Especialista en Pediatría.

1.5. Tipo de Investigación

Estudio cuantitativo, observacional, analítico, de cohorte retrospectiva

1.6. Régimen de la investigación

Libre.

1.7. Área de investigación

Salud materna, perinatal y neonatal

1.8. Línea de investigación

Evaluación del impacto de las intervenciones o programas para la prevención y control en la morbilidad materna, perinatal y neonatal.

1.9. Institución donde se desarrollará el proyecto

Hospital Regional Docente de Cajamarca.

1.10. Localidad donde se desarrollará el proyecto

Distrito Cajamarca. Provincia Cajamarca. Departamento Cajamarca.

1.11. Duración total del proyecto.

1.9.1. Fecha de inicio : Octubre de 2023

1.9.2. Fecha de término : Setiembre de 2024

1.12. Cronograma de actividades

ACTIVIDADES	TIEMPO EN MESES											
	O	N	D	E	F	M	A	M	J	J	A	S
DISEÑO Y ELABORACION DEL PROYECTO	X	X										
PRESENTACION DEL PROYECTO			X									
APROBACION DEL PROYECTO				X								
ELABORACION DE LOS INSTRUMENTOS DE INVESTIGACION					X							
APLICACIÓN DE LOS INSTRUMENTOS DE INVESTIGACION						X	X					
PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS								X	X			
REDACCION DE INFORME FINAL										X		
REVISION Y REAJUSTE DEL INFORME FINAL											X	
PRESENTACION DEL INFORME FINAL											X	
APROBACION DEL INFORME FINAL												X

1.13. Recursos Disponibles

1.1.1. Recursos Humanos

- 2 ayudantes para recolectar la información.

1.1.2. Recursos materiales

- Historias Clínicas
- Papel bond
- Lapiceros

1.1.3. Infraestructura

- Hospital Regional Docente de Cajamarca.

1.1.4. Equipos e instrumentos a utilizar

- Hoja de recolección de datos
- Impresora
- Fotocopiadora
- Laptop
- Calculadora

1.1.5. Servicios

- Pasajes, viáticos, movilidad, impresiones, procesamientos de datos, encuadernación, etc.

1.14. Presupuesto

RUBROS	CANTIDAD	PARCIAL	TOTAL
<i>Recursos humanos</i>			
Asesor	1	1500	1500
Asistente	2	500	1000
<i>Bienes</i>			
Material de escritorio	-	300	300
<i>Servicios</i>			
Impresiones	200 páginas	0.20	40.00
Computadora	100 horas	1.00	100.00
Fotocopias	500 unidades	0.10	50.00
Transporte	50 pasajes	3.00	150.00
Imprevistos			300.00
TOTAL			3440.00

1.15. Financiamiento

Autofinanciado.

II. PLAN DE INVESTIGACIÓN

2.1. DEFINICIÓN Y DELIMITACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

El conducto arterioso (CA) es un vaso de gran calibre que conecta el tronco pulmonar principal (o arteria pulmonar izquierda proximal) con la aorta descendente durante la vida fetal; su función principal es derivar el flujo sanguíneo desde la circulación pulmonar de alta resistencia vascular hacia la aorta descendente. En el momento del nacimiento comienza el cierre fisiológico, seguido del cierre anatómico. La persistencia del conducto arterioso (conducto arterioso persistente [CAP]) constituye un 10% del total de las cardiopatías congénitas, presentándose en un 45% en menores de 1,750 g y hasta en un 85% en menores de 750 g. Los datos históricos indican que la incidencia del CAP aislado en niños nacidos a término es de 1 entre 2,000-2,500 recién nacidos vivos. Las consecuencias clínicas están relacionadas con el grado de cortocircuito de izquierda - derecha, y a la presión diastólica, lo que contribuye a la redistribución del flujo sanguíneo, reduciendo la perfusión cerebral, intestinal y renal, incrementando el flujo sanguíneo pulmonar (1).

El cierre farmacológico de esta patología es la base del tratamiento, siendo los fármacos antiinflamatorios no esteroideos el factor crucial y que promueven eficazmente el cierre, al reducir la biosíntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras, independientemente del tratamiento quirúrgico. Se utilizan varios medicamentos para tratar el cierre del conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo. El primero que se utilizó con este fin fue la indometacina, con una tasa de éxito del 70% y reapertura del 35%; sin embargo, debido al alto costo han buscado otras alternativas, como el ibuprofeno; pero sus efectos adversos y su asociación con reducción de la perfusión renal, del mesenterio y cerebro, además, se asocia con hiperbilirrubinemia por lo que se busca un medicamento eficaz y provoque el menor número de efectos secundarios posibles; de ahí que el paracetamol ha surgido como una opción, y ha sido ampliamente aceptado por la comunidad científica, y cada vez su mecanismo de acción y su eficacia son cada vez más claros (2).

Con antecedente de estudios realizados, hay evidencia para poder establecer el uso de paracetamol en el cierre de conducto arterioso persistente en menores de 5 días de vida y con edad gestacional inferior o igual a 35 semanas (6).

2.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia del paracetamol endovenoso para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas durante el año 2021 en el Hospital Regional Docente De Cajamarca?

2.3. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

2.3.1. GENERAL

- Describir la eficacia del paracetamol endovenoso para el cierre farmacológico del conducto arterioso persistente en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas durante el año 2021 en el Hospital Regional Docente De Cajamarca

2.3.2. ESPECÍFICOS

- Describir las características sociodemográficas y clínicas de las madres, el nacimiento y los neonatos.
- Describir el cierre o no del conducto arterioso persistente posterior a un ciclo de paracetamol endovenoso
- Describir los efectos adversos del uso de paracetamol endovenoso en el cierre farmacológico del conducto arterioso persistente

2.4. JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

Sin duda que las cardiopatías congénitas son el problema cardiológico más importante de la edad pediátrica, no solo por su frecuencia sino por la gravedad de muchas de ellas. Este trabajo tiene como fin sentar bases para posteriores estudios que se realicen, ya que en años anteriores no se ha logrado tener un seguimiento adecuado en los recién nacidos prematuros que padecían de dicha patología.

Algunos neonatos prematuros fueron dados de alta sin controles ecocardiográficos oportunos, porque aún en la institución no se implementaba la especialidad de cardiología pediátrica, esto agregado a un diagnóstico tardío , provocaban que pacientes reciban tratamiento invasivo quirúrgico, lo cual se puede prevenir con una evaluación especializada, clínica, imagenológica y tratamiento médico con medicamentos como en este caso el paracetamol.

Esta patología es muy frecuente de observar en el área de Neonatología de este Hospital, donde se utilizan diversas estrategias de tratamiento farmacológico como el uso del ibuprofeno y últimamente se ha utilizado al paracetamol intravenoso en los recién nacidos prematuros, por lo cual es importante conocer las características maternas, recién nacidos y la eficacia del uso del paracetamol para el cierre de la persistencia del conducto arterioso con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad neonatal.

2.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN

El factor limitante en el presente estudio es el acceso a las historias clínicas, obtención de información fidedigna de los pacientes, el número reducido de pacientes, no existencia de un protocolo para el uso del paracetamol intravenoso en el cierre del conducto arterioso persistente en los prematuros, acceso a la obtención de paracetamol endovenoso en la institución por los familiares de los neonatos.

2.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

La muestra será confidencial y manejada únicamente por los investigadores.

III. MARCO TEÓRICO

3.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

Gálvez Cuitiva E. et al (3) realizaron un estudio de tipo observacional retrospectivo desde el 1 de enero de 2014 al 1 de junio de 2017. La población de estudio fueron recién nacidos menores de 35 semanas, menores de 5 días de nacido, con un total de 70 casos; se excluyeron 10, para un total de 60, de los cuales 6 recibieron un segundo ciclo en el que se usó paracetamol endovenoso a dosis de 15 mg/kg/dosis cada 6 horas, hasta un total de 12 dosis, por presentar persistencia del conducto arterioso con repercusión hemodinámica. Se realizaron estudios hematológicos de plaquetas, perfil hepático, perfil renal y ecografía cerebral tomados 24 horas antes y después de cada ciclo; además se describieron el aporte hídrico del primer al quinto día. Se concluye que el paracetamol endovenoso resultó ser eficaz y seguro para el cierre del conducto arterioso, en contraindicación de ibuprofeno, en neonatos afectados.

Gálvez Criado R. (7) realizó un estudio durante 4 años en donde se usó el paracetamol de forma satisfactoria, por vía oral o intravenosa, en 15 neonatos prematuros. Todos tenían diagnóstico de conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAPhs) con contraindicación o fracaso del uso de ibuprofeno. Los padres fueron informados acerca este trabajo. La edad media fue de 26 + 4 semanas (mediana: 26 + 6; rango: 24 + 6-29 + 1) y el peso medio al nacer fue de 928 g (mediana: 980 g; rango: 480-1.480 g). La principal indicación para el tratamiento con paracetamol (7/15) fue el diagnóstico de Hemorragia intraventricular reciente, que era de alto grado en 6/15. Tres pacientes tuvieron enterocolitis necrosante y 2 murieron. La mitad de los pacientes habían recibido ibuprofeno previamente. La dosis de paracetamol usada fue 15mg por kilogramo cada 6 horas. El cierre exitoso se consideró si se producía el cierre total del DAP como si pasaba de DAPhs a DAP mínimo sin repercusión y que no se necesitara posteriormente ningún otro

tratamiento adicional. En el estudio, el éxito se consiguió en 10/15 neonatos, precisando corrección quirúrgica los 5 pacientes en los que no se consiguió el cierre. No se observaron efectos secundarios al usar paracetamol.

Salazar Castillo C. (8) realizó una investigación de tipo observacional, longitudinal, que se realizó en el año 2018, con una muestra de 32 recién nacidos con diagnóstico de conducto arterioso permeable mediante ecocardiografía. Los resultados arrojaron que la eficacia del cierre del ductus utilizando el paracetamol endovenoso alcanzó un éxito de 46.87%. además los hallazgos indicaron una edad materna promedio de 27.09 años, controles prenatales con promedio de 3.21, predominó el sexo masculino en 62,50%, la edad promedio de 33.6 Semanas y el peso al nacimiento promedio de 1813.30g. La edad al diagnóstico fue un promedio de 3.71 días de vida y la clínica que motivaron al diagnóstico fue la presencia del soplo sistólico, seguido de taquicardia, pulsos amplios y aumento de la frecuencia respiratoria. El tratamiento duró en promedio de 3.75 días, con una dosis de 15 mg/kg/dosis sin efectos adversos. Conclusión: La eficacia del uso del paracetamol intravenoso para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros es de 46.87 por ciento, constituyendo una alternativa a los tratamientos planteados.

Conrad C. (14) en su trabajo comenta que el tratamiento óptimo del conducto arterioso persistente sigue siendo un tema a seguir investigando. Las opciones incluyen tratamiento conservador, médico, farmacológico y quirúrgico. El tratamiento médico / conservador incluye restricción leve de líquidos, aumento de la presión en las vías respiratorias y cuidados de apoyo. El tratamiento farmacológico se realiza con indometacina, ibuprofeno o paracetamol. El procedimiento quirúrgico es por cierre directo o por ligadura percutánea. El tratamiento puede ser preventivo, presintomático o sintomático. Las consecuencias del no tratamiento a largo plazo, incluyen enfermedad pulmonar crónica, retinopatía del prematuro y retraso en el desarrollo neurológico.

Cakir U. Et al (15) indican que sus resultados fueron los pioneros en la literatura en comparar los regímenes de infusión endovenoso de paracetamol para el ductus arterioso persistente, cuyos resultados indican que la infusión de bolo intermitente estándar sigue siendo el régimen de paracetamol intravenoso más apropiado para el tratamiento de esta patología.

Suarez Orellana M. (17) en su trabajo manifiesta que no existe relación entre la administración de paracetamol o ibuprofeno y el cierre del conducto arterioso persistente. Esto significa que el enfoque expectante fue la terapia con mayor tasa de éxito.

Al-Lawama M. et al (22) examinaron la seguridad y eficacia del paracetamol oral en comparación con el ibuprofeno oral en el manejo del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros. En este estudio aleatorizado se incluyeron recién nacidos prematuros con conducto arterioso persistente, una edad gestacional ≤ 32 semanas o un peso al nacer ≤ 1500 g. Esto dio como resultado que un total de 120 recién nacidos prematuros cumplieran los criterios de inclusión. De estos 120 bebés, 34 cumplieron los criterios de tratamiento y 22 fueron aleatorizados. No encontraron diferencias significativas en la mortalidad o cierre primario entre los dos grupos, ni diferencias significativas en los resultados neonatales a corto plazo. Se concluyó que el paracetamol oral y el ibuprofeno oral se pueden utilizar de forma segura y eficaz para tratar el CAP en recién nacidos prematuros.

3.2. BASES TEÓRICAS

A. DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

La persistencia del conducto arterioso se encuentra en 7 a 25% de los bebés prematuros y está relacionada con incremento considerable de la mortalidad neonatal. En los bebés prematuros, la baja concentración de oxígeno en el útero y la alta concentración de prostaglandinas contribuyen al mantenimiento de un conducto arterioso permeable (1).

El conducto arterioso es una estructura que conecta la aorta con la arteria pulmonar y es particularmente importante en la vida del feto porque ayuda a reducir la presión en la arteria pulmonar, evitando así sus efectos nocivos en los pulmones inmaduros. En la mayoría de los bebés nacidos a término, el conducto arterioso se cierra espontáneamente dentro de las 48 a 96 horas durante la vida extrauterina. Sin embargo, en los recién nacidos prematuros este tiende a permanecer abierto con una frecuencia que está inversamente relacionada con la edad gestacional y el peso al nacer, afectando al 40% de la población pretérminos; el porcentaje puede llegar al 80% en los neonatos con extremo bajo peso al nacer y 70% en recién nacidos (RN) antes de las 28 semanas (5).

El cierre del conducto arterioso es un evento clave en la adaptación del sistema circulatorio a la vida extrauterina. En los bebés prematuros, la persistencia de la enfermedad se asocia con una mayor morbilidad y puede estar asociada con enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar y cambios a largo plazo en el desarrollo neurológico. Los dos factores principales que contribuyen al cierre del conducto arterioso son el aumento de la presión arterial de oxígeno y la oclusión del flujo placentario. Por el contrario, el óxido nítrico, la hipoxemia, la endotelina I, la bradicinina, la noradrenalina y la prostaglandina E contribuyen a mantener una comunicación abierta. No existe evidencia específica para recomendar el tratamiento de un conducto permeable asintomático; sin embargo, el tratamiento del conducto arterioso persistente (CAP)

clínicamente significativo es importante para prevenir complicaciones cardiopulmonares y cardiovasculares en el recién nacido. Esto incluye el tratamiento conservador con equilibrio de líquidos neutro, cierre médico y cierre quirúrgico o endovascular en los casos en que el cierre médico es ineficaz o está contraindicado y cuando se producen defectos del conducto $>2,5$ mm de diámetro debido a una alta tasa de fracaso del tratamiento y complicaciones. Aún no se comprenden completamente el momento óptimo, la dosis y el beneficio del tratamiento conservador o la ligadura quirúrgica. Por lo tanto, siempre que sea posible se debe utilizar tratamiento médico, ya que el cierre quirúrgico puede asociarse con peores resultados, particularmente debido a los posibles efectos secundarios de la anestesia para el desarrollo del sistema nervioso (4).

La persistencia de un conducto arterioso hemodinámicamente significativo puede identificarse mediante criterios clínicos agrupados en el índice de Yeh. Incluye la determinación de taquicardia, pulso ancho, características del soplo cardíaco, índice precordial hiperdinámico e índice cardiorácico, asignándose un valor de 0 a 2, dependiendo del significado de cada parámetro. Un índice de Yeh ≥ 3 es sugestivo de persistencia del conducto arterioso hemodinámicamente significativo (4)

Existen algunos criterios ecocardiográficos aceptados que permiten el diagnóstico de un conducto arterioso hemodinámicamente significativo y la predicción de la necesidad de una intervención farmacológica o quirúrgica. Estos criterios son: diámetro del conducto $> 1,5$ mm, presencia de flujo diastólico retrógrado a nivel de la aorta retroductal y relación aurícula izquierda/raíz aórtica $> 1,4$ (6).

B. ACETAMINOFÉN (PARACETAMOL)

El paracetamol fue sintetizado por Morse en 1878 y Mering lo utilizó clínicamente como analgésico en 1887. La fenacetina y el paracetamol son del mismo origen y tienen propiedades analgésicas clínicas similares. Sin embargo, la fenacetina fue suspendida y descartada debido a los

graves problemas renales que provocaba. Posteriormente, la investigación de Brodie y Axelrod condujo al redescubrimiento del paracetamol, que finalmente se comercializó en los Estados Unidos en la década de 1950 como un analgésico no esteroideo ni opioide para reemplazar la toxicidad de la fenacetina (9).

El paracetamol se puede administrar de forma segura a recién nacidos y lactantes sin riesgo de hepatotoxicidad cuando se administra durante períodos cortos y en las dosis recomendadas (10 a 15 mg/kg). El paracetamol se metaboliza en el hígado mediante reacciones de conjugación o de fase II, procesos enzimáticos que son inmaduros en los primeros meses de vida y maduran al menos en el primer año de vida. La inmadurez de estos sistemas en los recién nacidos da como resultado una clearance baja en comparación con los niños mayores de al menos 4 a 6 años de edad. Una condición que justifica no aumentar la dosis de paracetamol en recién nacidos ni prolongar la duración de su administración. Actualmente, el tratamiento del conducto arterioso permeable se basa en inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa (COX), implicada en la síntesis de prostaglandinas, en particular indometacina e ibuprofeno, que favorecen el cierre de la unión hasta en un 70-93 %. El efecto neto de estos fármacos es reducir la concentración de prostaglandina E2 (Pg E2), que en condiciones fisiológicas tiende a mantener permeable el conducto arterioso (10, 16).

El complejo enzimático prostaglandina sintetasa tiene dos sitios activos: 1) ciclooxigenasa (COX), que convierte el ácido araquidónico en prostaglandina G2 mediante oxidación, y 2) peroxidasa (POX), que convierte este último en prostaglandina H2 mediante peroxidación. La prostaglandina H2 corresponde al producto intermedio a partir del cual se generan las prostaglandinas F2- α , E2, I2 y el tromboxano A2. El paracetamol inhibe el sitio de la peroxidasa y, por tanto, previene la síntesis de Pg E2. (11)

La disminución de los niveles de prostaglandinas produce un estrechamiento del conducto, generando hipoxia en los vasa vasorum ductales, lo que promueve la angiogénesis, la reforma de la íntima y la apoptosis. Esto, junto con el reclutamiento de plaquetas, produce obstrucción, fibrosis y, en última instancia, cierre del conducto arterioso. (12)

A largo plazo, algunos estudios han relacionado los trastornos del espectro autista con cambios en el desarrollo neurológico y han recomendado un seguimiento y una evaluación neuropsicológica minuciosos en los niños sometidos a este tratamiento (13).

3.3. MARCO CONCEPTUAL

- **Conducto arterioso persistente:** El conducto arterioso persistente (CAP) se define como la permeabilidad persistente del conducto arterioso después de la sexta semana de vida extrauterina (18).
- **Paracetamol:** Analgésico, antipirético, no esteroideo, no opioide, ejerce su acción inhibiendo el sitio de la peroxidasa, impidiendo así la síntesis de Pg E2 (9).

IV. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

4.1. HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS NULA

H1: El uso del paracetamol endovenoso es eficaz para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas durante el año 2021 en el Hospital Regional Docente De Cajamarca.

H0: El uso de paracetamol endovenoso no es eficaz para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas durante el año 2021 en el Hospital Regional Docente De Cajamarca.

4.2. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

HIPÓTESIS	COMPONENTES METODOLÓGICOS			COMPONENTES REFERENCIALES	
	VARIABLES	UNIDAD DE ANÁLISIS	CONECTORES LÓGICOS	EL ESPACIO	EL TIEMPO
El uso del paracetamol endovenoso es eficaz para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas durante el año 2021 en el Hospital Regional Docente De Cajamarca.	<p>Uso de paracetamol endovenoso.</p> <p>Cierre del conducto arterioso persistente</p>	<p>Recién nacidos con edad gestacional < 35 semanas</p>	<p>es eficaz</p>	<p>Hospital Regional Docente de Cajamarca</p>	<p>Periodo enero – diciembre 2021</p>

V. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

5.1. TIPO Y NIVEL DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de cohorte cuantitativo, observacional, analítico y retrospectivo.

Los pacientes se dividen en dos grupos. Un grupo incluye pacientes que recibieron paracetamol intravenoso y el otro grupo incluye pacientes que no recibieron paracetamol intravenoso.

MODELO PICOT

P : Recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas que presentan conducto arterioso persistente

I : uso de paracetamol endovenoso

C : no uso de paracetamol endovenoso.

O : Cierre o no del conducto arterioso persistente posterior a tratamiento con paracetamol endovenoso. Efectos adversos

T : Enero- diciembre del 2021.

5.2. TÉCNICAS DE MUESTREO Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

- POBLACIÓN

- Recién nacidos de edad gestacional menor a 35 semanas con diagnósticos de conducto arterioso persistente durante el año 2021 en el Hospital Regional Docente De Cajamarca

- SELECCIÓN DE MUESTRA

❖ CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- **Expuestos:** Recién nacidos de edad gestacional menor a 35 semanas con diagnósticos de conducto arterioso persistente tratados con paracetamol endovenoso

durante el año 2021 en el Hospital Regional Docente De Cajamarca

- **No expuestos:** Recién nacidos de edad gestacional menor a 35 semanas con diagnósticos de conducto arterioso persistente no tratados con paracetamol endovenoso durante el año 2021 en el Hospital Regional Docente De Cajamarca

❖ **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

- Recién nacidos a término
- Historia clínica incompleta, rota o deteriorada.
- Pacientes transferidos a otro centro hospitalario
- Pacientes que tuvieran otras patologías concomitantes

- **TAMAÑO MUESTRA**

Tamaños de muestra. Estudios de Cohorte:

Datos:

Riesgo en expuestos:	0,890%
Riesgo en no expuestos:	20,000%
Riesgo relativo a detectar:	0,044
Razón no expuestos/expuestos:	1,00
Nivel de confianza:	95,0%

Resultados:

Potencia (%)	Tamaño de la muestra*		
	Expuestos	No expuestos	Total
80,0	40	40	80

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

Fuente: Epidat 4.2 (21)

Debido a que se trata de un estudio de cohorte, se elegirán participantes que recibieron paracetamol intravenoso y aquellos que no, ambos grupos con un diagnóstico de oclusión persistente del conducto arterioso.

El grupo de “expuestos” se define mediante la recepción de la intervención y la administración de paracetamol intravenoso. En el grupo “no expuestos”, los participantes de este grupo mantienen las mismas características sociodemográficas y clínicas de la madre y del recién nacido (edad gestacional, paridad, morfometría fetal, características de la madre, nacidos en el mismo hospital, en el mismo momento y en el mismo lugar del estudio), pero varían en términos de exposición (no reciben intervención de paracetamol intravenoso). Por lo tanto, la asignación de grupos se basa en la presencia o ausencia de una intervención (20).

5.3. FUENTES E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

La información se recolectará de un conjunto de datos creado por el autor (APÉNDICE 1).

5.4. TÉCNICAS DE PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS

- **TÉCNICAS DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

- Debido a que se trata de una cohorte retrospectiva, la recopilación de datos se produce después de que se haya implementado la intervención y se hayan desarrollado los resultados de interés (19).
- Obtención de la aprobación del Director del Hospital y convenio con el Jefe del Servicio de Neonatología para la búsqueda de historias clínicas de recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas diagnosticados con conducto arterioso persistente en el año 2021 en el Hospital Regional Docente De Cajamarca.
- La información necesaria se recopila de la historia clínica mediante el formulario de recopilación de datos (Anexo N° 1).

- Los pacientes tratados con paracetamol intravenoso y los pacientes no tratados con paracetamol intravenoso se agruparán en dos grupos.

- **ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos recopilados se codificarán y almacenarán en una base de datos de Excel y se procesarán utilizando el paquete estadístico SPSS versión 26. Los resultados se expresan en tablas de doble entrada. El riesgo relativo (RR) se utiliza como medida de asociación.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminofén) para el conducto arterioso persistente en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 6(4).
2. EL-Khuffash A, James AT, Cleary A, Semberova J, Franklin O, Miletin J. Tratamiento médico tardío del conducto arterioso persistente con paracetamol intravenoso. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015 May;100(3):F253-6.
3. E. Gálvez-Cuitiva, G. Lonngi-Rojas, Uso del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas, *Perinatología y Reproducción Humana.*2018; 32(4):143-150.
4. Henry Sergio Carrillo-Arteaga, Jessica Valencia-Avendaño, Lucía Oliveros-Ruiz. Eficacia del paracetamol intravenoso para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros. *Acta Pediatr Mex.* 2015; 36 :18-25
5. Härkin P, Härmä A, Aikio O, Valkama M, Leskinen M, Saarela T, Hallman M. Paracetamol Accelerates Closure of the Ductus Arteriosus after Premature Birth: A Randomized Trial. *J Pediatr.* 2016 Oct;177:72-77
6. Inés Tofé Valera, María Pilar Jaraba Caballero, María Dolores Ruiz González, María Victoria Rodríguez Benítez, María José Parraga Quiles. Papel del paracetamol en el cierre del conducto arterioso permeable. ¿Una alternativa?. 2016; 69(11): 1103-1104.
7. Raquel Gálvez Criado, Silvia Rodríguez Blanco, Ignacio Oulego Erroz, Aquilina Jiménez González, Paula Alonso Quintela. *Anales de Ped.* 2018; 88(6) 353-355.
8. Salazar Castillo, Carmen E. Lucero. Eficacia del paracetamol intravenoso para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros en el HRDMI El Carmen – 2018. Tesis de maestría. Perú. 2019.
9. Enrique Hernández-Cortez. Acetaminofén: el medicamento más usado en pediatría. *Anestesia en México* 2016; 28(3): 1-4
10. Clyman RI, Chorne N. Patent Ductus Arteriosus: Evidence For and Against Treatment. *J Pediatr* 2007;150(3):216-219.

11. Márquez-González H, Castro-Contreras U, Cerrud-Sánchez CE, López-Gallegos D, Yáñez-Gutiérrez L. Experiencia en el tratamiento de cierre de conducto arterioso persistente. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2016;54 (3): 291-S295.
12. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, Sekar K. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatría.* Enero de 2009; 123 (1): e138-44.
13. Martínez-Roque AM, Valle Leal J, Martínez Limón AJ, Álvarez-Bastidas L. Repercusión hemodinámica en pacientes neonatos con conducto arterioso persistente: factores asociados . *Arch Cardiol Mex.* 2017;87(3):248-251.
14. Conrad C, Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population. *Junio de 2019; 19 (3): 179-187.*
15. Cakir U, Tayman C, Karacaglar NB, Beser E, Ceran B, Unsal H. Comparison of the effect of continuous and standard intermittent bolus paracetamol infusion on patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* Febrero de 2021; 180 (2): 433-440.
16. Hellmann Adrián Escobar, Gyhill Meneses-Gaviria, Nataly Revelo-Jurado, Julián Felipe Villa-Rosero , Jhon Edison Ijaji-Piamba, Alexander Burbano-Imbachí . Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. *Rev. Fac. Med.* 2019 Vol. 67 No. 2: 333-9.
17. Suarez Orellana Melissa Cristina. Efectividad del uso de Ibuprofeno y Paracetamol en el cierre del ductus arterioso persistente en neonatos prematuros durante septiembre de 2019 a febrero de 2020 en el Hospital General Norte de Guayaquil Los Ceibos. Ecuador.2020.
18. Raúl San Luis-Miranda, Laura G. Arias-Monroy. Persistencia del conducto arterioso. *Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (4): 453-463.
19. Quispe Antonio M., Porta-Quinto Thalia, Maita Yuri A., Sedano Claudia A.. Serie de Redacción Científica: Estudio de Cohortes. *Rev. Cuerpo Med. HNAAA [Internet].* 2020 Jul [citado 2023 Dic 04] ; 13(3): 333-338.
20. León Gordis. *Epidemiología. Capítulo 8 Estudios de cohortes.* Editorial Elsevier. 6ta edición, 2020. 420 p. ISBN 9788491135364

21. Epidat: Programa para análisis epidemiológico de datos. Version 4.2, julio 2016. Consellería de Sanidade, Xunta de Galicia, España; Organización Panamericana de la Salud (OPS-OMS); Universidad CES, Colombia. Disponible en: <https://www.sergas.es/Saude-publica/EPIDAT>
22. Al-Lawama M, Alammori I, Abdelghani T, Badran E. Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. J Int Med Res. 2018 Feb;46(2):811-818.

VII. ANEXOS

ANEXO N°1 FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Nombre: HCl:.....

I. Características sociodemográficas y clínicas de las madres y el nacimiento

- Edad materna:
- Número de controles prenatales:
- Maduración pulmonar: No () Incompleta () Sobretratada ()
- Vía de nacimiento: Vaginal () Cesárea ()
- Causa de nacimiento:
- Sin causa () Preeclampsia () Corioamnionitis () RPM > 18 horas ()
- Gemelar () Placenta previa sangrante ()
- Otros

II. Características sociodemográficas y clínicas de los neonatos

- Género neonato M () F ()
- APGAR 5 minutos:
- Peso al nacimiento, gramos: Talla nacimiento, cm:
- Edad gestacional semanas:
- Características clínicas de los neonatos que motivaron el diagnóstico de persistencia de conducto arterioso.
- Edad al diagnóstico: 3 días () 4 días () 5 días () Otro:
- Taquipnea ()
- Mayor dificultad respiratoria o requerimientos ventilatorios ()
- Taquicardia o precordio hiperdinámico ()
- Hallazgo por ecocardiograma de seguimiento ()
- Presencia de soplo sistólico ()
- Presencia de pulsos amplios ()

III. Características de la ecocardiografía al inicio del tratamiento en los neonatos

HALLAZGOS	INICIO	FINAL
Diámetro		
Qs/Qp (fljo pulmonar y sistémico)		
AI/AO: aurícula izquierda/raíz aórtica		

IV. Características del tratamiento con paracetamol:

Edad de inicio del tratamiento :
Dosis del tratamiento :
Número de dosis recibida :
Efectos adversos :