

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



**TESIS:**

**“EFICACIA DEL PARACETAMOL PARA EL CIERRE DEL CONDUCTO  
ARTERIOSO EN PREMATUROS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE  
CAJAMARCA, ENERO - DICIEMBRE 2022”**

**PARA OPTAR EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO**

**AUTOR:**

**BACH. DIANA VICTORIA COTRINA CÓRDOVA**

**ASESOR:**

**WILDER ANDRÉS GUEVARA ORTIZ**

**Código ORCID: 0000-0002-9444-3149**

**CAJAMARCA, PERÚ**

**2024**

## CONSTANCIA DE INFORME DE ORIGINALIDAD

1. Investigador: Diana Victoria Cotrina Córdova  
DNI: 71228614  
Escuela Profesional: Medicina Humana
2. Asesor: M.C. Mg. Wilder Andrés Guevara Ortiz  
Facultad/ Unidad UNC: Facultad de Medicina
3. Grado Académico o título Profesional: Título de Médico Cirujano
4. Tipo de Investigación: Tesis
5. Título de Trabajo de Investigación: **"EFICACIA DEL PARACETAMOL PARA EL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN PREMATUROS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE DE CAJAMARCA, ENERO – DICIEMBRE 2022"**
6. Fecha de Evaluación: 11/03/2024
7. Software Antiplagio: TURNITIN
8. Porcentaje de Informe de Similitud: 23%
9. Código Documento: oid: 3117: 339142752
10. Resultado de la Evaluación de Similitud: **APROBADO**

Cajamarca, 12 de Marzo del 2024



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA  
*Wilder A. Guevara Ortiz*  
Mg. M.C. Wilder A. Guevara Ortiz  
DIRECTOR

## **DEDICATORIA**

A mis padres que son el pilar fundamental por todo el apoyo incondicional brindado a lo largo de toda la carrera y en cada etapa de vida, por inculcarme buenos valores y enseñarme a trabajar para conseguir lo que deseo.

A mi hermano por cuidarme, guiarme y apoyar cada paso que doy en la vida.

## **AGRADECIMIENTO**

A mis padres y hermano por apoyarme a lo largo de toda la carrera y confiar en mí.

A mis docentes y amigos por sus enseñanzas y apoyo desde que inicié la carrera de Medicina Humana.

A mi asesor, Dr. Wilder Guevara Ortiz por guiarme en el desarrollo de esta investigación con sus conocimientos y tiempo.

## ÍNDICE GENERAL

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO .....	3
ÍNDICE GENERAL.....	4
ÍNDICE DE TABLAS.....	5
ÍNDICE DE GRÁFICOS.....	5
RESUMEN .....	6
ABSTRACT .....	7
CAPITULO I: GENERALIDADES.....	8
1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	8
1.2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	9
1.3. JUSTIFICACIÓN .....	9
1.4. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN .....	10
1.4.1. OBJETIVO GENERAL .....	10
1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	10
1.5. LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN .....	11
1.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	11
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	12
2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA .....	12
2.2. BASES TEÓRICAS .....	20
3. CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES .....	26
3.1. Hipótesis .....	26
3.2. Definición de variables.....	26
3.3. Operacionalización de variables.....	26
4. CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN.....	27
4.1. Material y métodos: .....	27
4.1.1. Objeto de estudio:.....	27
4.1.2. Diseño de investigación:.....	27
4.1.3. Población y muestra.....	27
4.1.4. Métodos y técnicas de recolección de datos:.....	28
CAPÍTULO V: RESULTADOS .....	30
CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN.....	36
CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES .....	38
CAPÍTULO VIII: RECOMENDACIONES.....	39
CAPÍTULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	40
CAPÍTULO X: ANEXOS .....	45

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla N° 01: Síntomas o signos que presentaron los pacientes prematuros con conducto arterioso persistente nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022. ....	31
Tabla N° 02: Tratamiento empleado en prematuros con diagnóstico de conducto arterioso persistente nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022 según el largo del ductus arterioso, medido por ecografía transtorácica... 32	32
Tabla N° 03: Cierre del conducto arterioso luego del Paracetamol EV u otro tratamiento en pacientes prematuros nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022. ....	34
Tabla N° 04: Cierre del conducto arterioso según edad del paciente al comenzar el tratamiento con Paracetamol EV en prematuros nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022.....	34
Tabla N° 05: Cierre del conducto arterioso según duración del tratamiento con Paracetamol EV en pacientes prematuros nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022 con diagnóstico de conducto arterioso persistente. ....	35
Tabla N° 06: Dosis de Paracetamol EV administrado como tratamiento en pacientes prematuros con diagnóstico de conducto arterioso persistente nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022.....	35

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico N° 01: Prevalencia de pacientes prematuros con conducto arterioso persistente nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022 según su edad gestacional en semanas. ....	30
Gráfico N° 02: Distribución de pacientes prematuros con conducto arterioso persistente nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022 según su peso al nacer. ....	31
Gráfico N° 03: Distribución de pacientes prematuros con conducto arterioso persistente nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022 según número de días al momento del diagnóstico. ....	32
Gráfico N° 04: Cierre del conducto arterioso luego del tratamiento con Paracetamol EV en pacientes prematuros nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022 con diagnóstico de conducto arterioso persistente.....	33

## RESUMEN

**Introducción:** El conducto arterioso es una estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal y la arteria pulmonar izquierda que debería cerrarse fisiológica y anatómicamente después de nacer, pero puede permanecer abierto y es lo que denominamos Persistencia del conducto arterioso, un diagnóstico frecuente en la población de prematuros.

**Objetivo:** Determinar la eficacia del paracetamol por vía intravenosa para el cierre del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero - diciembre de 2022. **Materiales y métodos:** Se llevó a cabo un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, se incluyeron 12 historias de pacientes que cumplieron criterios de inclusión. **Resultados:** La incidencia de PCA en prematuros nacidos en el HRDC en 2022 fue 6%, la eficacia de cierre del conducto arterioso por Paracetamol EV fue de 83.3% con mayor número de cierre cuando el tratamiento se inició en el primer y segundo día de vida, la dificultad respiratoria fue el síntoma más frecuente, seguido de los pacientes asintomáticos. **Conclusión:** La eficacia del paracetamol fue mayor al 20% sin embargo no se puede generalizar este resultado debido a la limitada muestra que se logró obtener en este estudio.

## ABSTRACT

**Introduction:** The ductus arteriosus is a vascular structure connects the proximal descending aorta and the left pulmonary artery that should close physiologically and anatomically after birth, but can remain open and we call Persistent ductus arteriosus, a frequent diagnosis in preterm infants. **Objective:** To determine the effectiveness of intravenous paracetamol for the closure of the patent ductus arteriosus in preterm infants at the Cajamarca Regional Teaching Hospital in the period January - December 2022. **Materials and methods:** An observational, descriptive, retrospective, 12 stories of patients who met inclusion criteria were included. **Results:** The incidence of PCA in pretermn infants at the HRDC in 2022 was 6%, the efficacy of closure of the ductus arteriosus by Paracetamol EV was 83.3% with a greater number of closures when the treatment was started on the first and second day of life, respiratory distress was the most frequent symptom, and the second most frequent were asymptomatic patients. **Conclusion:** The effectiveness of paracetamol was greater than 20%, however this result cannot be generalized due to the limited sample that was obtained in this study.



## **CAPITULO I: GENERALIDADES**

### **1.1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El ductus arterioso es una estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal y la arteria pulmonar izquierda que es esencial en la vida fetal pero luego del nacimiento este debe cerrar espontáneamente dentro de 24-72 horas, lo que sucede en la mayoría de recién nacidos a término, sin embargo, en los prematuros y debido a que todavía no han alcanzado la madurez para adaptarse adecuadamente a la vida extrauterina, el cierre del ductus puede retrasarse o fallar;(1) por esta razón hay una mayor incidencia de persistencia del conducto arterioso a medida que el recién nacido es más prematuro, así tenemos que entre los recién nacidos menores de 28 semanas se presenta hasta en un 70% y en los recién nacidos menores de 32 semanas un 20 a 50%.(2)

Una gran parte puede cerrar espontáneamente, pero si no se diagnostica a tiempo y se toman medidas de tratamiento habrá un cortocircuito de izquierda a derecha a través del conducto que permanece abierto y un aumento del flujo sanguíneo pulmonar y disminución de la perfusión al cerebro, al intestino y al riñón, lo que podría conllevar a otras morbilidades como displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante o perforación intestinal focal y trastornos del desarrollo neurológico.(3,4)

Para el cierre del conducto arterioso se emplean medidas conservadoras, tratamiento farmacológico o cierre quirúrgico; dentro del tratamiento farmacológico se consideraban medidas estándar la indometacina y el ibuprofeno que son inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, posteriormente se empezó el uso de paracetamol debido a los efectos adversos presentados por los dos medicamentos antes mencionados y como una alternativa en caso de contraindicaciones para el empleo de ibuprofeno.(5-7) Por lo mencionado, este último medicamento es motivo de estudio e investigación con el fin de emplear el

tratamiento farmacológico que tenga buena tasa de cierre y menores efectos adversos para no recurrir al cierre quirúrgico ni generar complicaciones que comprometan el desarrollo de esta población de prematuros.

## **1.2.FORMULACIÓN DEL PROBLEMA**

¿Cuál es la eficacia del paracetamol por vía intravenosa para el cierre del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero - diciembre de 2022?

## **1.3.JUSTIFICACIÓN**

Con el aumento en la sobrevivencia de recién nacidos prematuros y debido a ello también aumento de persistencia de conducto arterioso ya que en prematuros se ve la mayor incidencia de este diagnóstico es que se considera necesario establecer el mejor tratamiento para emplearlo de manera precoz y evitar de esta manera las potenciales complicaciones que repercuten en la morbilidad de esta población neonatal, es por lo expuesto que se realiza el presente trabajo para contribuir con las conclusiones a las que se llegan como producto del presente trabajo.

## **1.4.OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

### **1.4.1. OBJETIVO GENERAL**

Determinar la eficacia del paracetamol por vía intravenosa para el cierre del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero - diciembre de 2022

### **1.4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Identificar las características clínicas de los recién nacidos prematuros con conducto arterioso permeable en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero - diciembre de 2022.
- Identificar los efectos adversos relacionados a la administración de paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero - diciembre de 2022.
- Determinar la incidencia de conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros en el hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero - diciembre de 2022.

## **1.5.LIMITACIONES DE LA INVESTIGACIÓN**

Dentro de las principales limitaciones que se tuvo fue la falta de registro con diagnóstico de Persistencia de conducto arterioso en hospitalización de Neonatología por lo que no se logró obtener historias clínicas directamente de Hospitalización, se obtuvieron historias que fueron codificadas con el diagnóstico en consultorios externos cuando acudieron para control. Las historias clínicas incompletas, con hojas de ecocardiograma o historia de nacimiento faltantes fue otra limitación para la recolección de datos, dichas historias no se consideraron debido a la falta de información básica para este trabajo. No se registraron efectos adversos en el periodo de tiempo que duró el tratamiento, se necesitaría de mayor tiempo para este objetivo.

## **1.6.CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Esta investigación se realizó respetando los principios éticos, el procedimiento realizado para el presente estudio preserva la integridad y derechos fundamentales de los pacientes sujetos a estudio, de acuerdo a los lineamientos de las buenas prácticas clínicas y de ética en investigación biomédica se garantizó la confidencialidad de los datos obtenidos.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1. ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

**Balasubramanian H et al (8)**, realizaron un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego, unicentro en la unidad de cuidados intensivos neonatales de nivel III en el oeste de la India con la finalidad de comparar la eficacia de paracetamol intravenoso de corta duración en dosis bajas con un régimen de dosis convencional para el cierre temprano del conducto arterioso (CA). En el estudio se incluyó a 102 recién nacidos prematuros con edad gestacional (EG) <30 semanas que requieren ventilación mecánica o presión positiva continua en las vías respiratorias con  $FiO_2 \geq 0,35$  y diagnosticados con PCA hemodinámicamente significativo (hsPCA) a las 18-24 horas de edad posnatal, las intervenciones fueron: dosis baja (10 mg/kg/dosis cada 6 horas durante 72 horas) versus dosis convencional (15 mg/kg/dosis cada 6 horas durante 120 horas) de tratamiento intravenoso con paracetamol. La mediana de la EG y el peso al nacer de los lactantes incluidos fue de 26,4 semanas y 830 g respectivamente, se logró el cierre del PCA en el 92 % de los lactantes del grupo de dosis baja en comparación con el 94 % de los del grupo de dosis estándar (diferencia de riesgos: -1,6 %, IC del 95 %: -11,6 % al 8,5%,  $p=0,38$ ) al sexto día posnatal. Las tasas de terapias de rescate, efectos adversos y otras morbilidades neonatales fueron comparables en ambos grupos. Concluyeron que en los recién nacidos muy prematuros con soporte respiratorio significativo, el tratamiento con paracetamol intravenoso de corta duración a dosis bajas no fue inferior al régimen de dosificación convencional de paracetamol para el cierre del CA en la primera semana de edad posnatal.

**Jasani B, Mitra S, Shah PS (9)**, realizaron una revisión sistemática con el objetivo de determinar la eficacia y seguridad del paracetamol como monoterapia o como parte de la terapia combinada por cualquier vía de administración, dosis y duración, en comparación con placebo, ninguna intervención u otro inhibidor de prostaglandinas, para la profilaxis o

el tratamiento de un PCA diagnosticado por ecocardiografía en prematuros con bajo peso al nacer, para lo cual realizaron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE, Embase y en tres registros de ensayos, se incluyeron ECA y ensayos controlados cuasialeatorios. Utilizaron el enfoque GRADE para evaluar la certeza de la evidencia para los siguientes resultados a obtener: fracaso del cierre ductal después del primer ciclo de tratamiento; mortalidad por todas las causas durante la estancia hospitalaria inicial; y enterocolitis necrosante. Incluyeron 27 estudios que incluyeron a 2278 lactantes. Dentro de sus resultados encontraron que hubo poca o ninguna diferencia entre el paracetamol y el ibuprofeno en cuanto al fracaso del cierre ductal después del primer curso (RR 1,02, IC del 95%: 0,88 a 1,18; 18 estudios, 1535 lactantes). Hubo poca o ninguna diferencia entre el paracetamol y el ibuprofeno para la mortalidad por todas las causas durante la estancia hospitalaria (RR 1,09, IC del 95 %: 0,80 a 1,48; 8 estudios, 734 lactantes) y para ECN (RR 1,30, 95 % IC 0,87 a 1,94; 10 estudios, 1015 lactantes; evidencia de certeza moderada). Hubo poca o ninguna diferencia entre el paracetamol y la indometacina en cuanto al fracaso del cierre ductal después del primer ciclo (RR 1,02; IC del 95%: 0,78 a 1,33; 4 estudios, 380 lactantes), de igual manera para la mortalidad por todas las causas durante la estancia hospitalaria (RR 0,86; IC del 95%: 0,39 a 1,92; dos estudios, 114 lactantes) y la tasa de ECN puede ser menor en el grupo de paracetamol (3,7 %) versus el grupo de indometacina (9,2 %) (RR 0,42; IC del 95 %: 0,19 a 0,96; 4 estudios, 384 lactantes). El paracetamol profiláctico (17 %) en comparación con placebo/ninguna intervención (61 %) puede reducir el fracaso del cierre ductal después de un ciclo (RR 0,27; IC del 95 %: 0,18 a 0,42; 3 estudios, 240 lactantes). Hubo poca o ninguna diferencia entre el paracetamol profiláctico y el placebo/ninguna intervención para la mortalidad por todas las causas durante la estancia hospitalaria (RR 0,59; IC del 95%: 0,24 a 1,44; 3 estudios, 240 lactantes). El tratamiento temprano con paracetamol (28 %) en comparación con placebo/ninguna intervención (79 %)

puede reducir el fracaso del cierre ductal después de un curso cuando se usa antes de los 14 días de edad posnatal (RR 0,35, IC del 95 % 0,23). a 0,53; 2 estudios, 127 lactantes; evidencia de certeza baja). Hubo poca o ninguna diferencia entre el paracetamol tardío y el placebo para el fracaso del cierre ductal después de un ciclo de tratamiento cuando se usó a los 14 días de edad posnatal o después (RR 0,85; IC del 95%: 0,72 a 1,01; 1 estudio, 55 lactantes; evidencia de certeza baja) o ECN (RR 1,04; IC del 95 %: 0,07 a 15,76; 1 estudio, 55 lactantes). Hubo poca o ninguna diferencia entre paracetamol adicionado al ibuprofeno en comparación con ibuprofeno más placebo o ninguna intervención para el fracaso del cierre ductal después del primer ciclo (RR 0,77; IC del 95%: 0,43 a 1,36; 2 estudios, 111 lactantes). Hubo poca o ninguna diferencia entre paracetamol adicionado al ibuprofeno en comparación con ibuprofeno más placebo o ninguna intervención para la ECN (RR 0,33; IC del 95%: 0,01 a 7,45; 1 estudio, 24 lactantes. Concluyeron que según la evidencia hay poca o ninguna diferencia en la efectividad entre el paracetamol y el ibuprofeno, que el paracetamol profiláctico puede ser más efectivo que el placebo/ninguna intervención, que el tratamiento temprano con paracetamol puede ser más efectivo que el placebo/ninguna intervención, que hay poca o ninguna diferencia entre el tratamiento tardío con paracetamol y el placebo, y poca o ninguna diferencia en la efectividad entre la combinación de paracetamol con ibuprofeno versus ibuprofeno solo para el cierre del PCA después del primer ciclo de tratamiento.

**Aikio O et al** (10), realizaron un ensayo controlado aleatorizado para evaluar la asociación entre el tratamiento con paracetamol y los biomarcadores inflamatorios séricos en recién nacidos muy prematuros con dificultad respiratoria. Asignaron al azar, recién nacidos, a paracetamol intravenoso o placebo durante los primeros 4 días de vida, y otros recibieron una dosis más baja de paracetamol sin cegamiento, las muestras de suero se utilizaron para el análisis de 10 citocinas, proteína C reactiva (PCR) y malondialdehído

(MDA). Se evaluó el impacto del paracetamol sobre los biomarcadores, en función de los niveles durante la edad posnatal temprana (<60 h) y tardía (60-120 h). Analizaron 296 muestras de suero de 31 lactantes del grupo de paracetamol y 25 del grupo de placebo. El paracetamol no tuvo efecto sobre los niveles de citocinas durante las primeras 60 h, cuando se produjeron la mayoría de las contracciones del PCA inducidas; el tratamiento posterior con paracetamol se asoció con niveles séricos más bajos de varias citocinas, incluida la IL-10, la proteína inducida por interferón gamma y la proteína 1 quimioatrayente de monocitos y los niveles de PCR fueron más bajos en el grupo de paracetamol durante el tratamiento inicial. Entre los lactantes que tenían morbilidades graves, la MDA fue mayor ( $p = 0,045$ ), independientemente del tratamiento con paracetamol. Concluyeron que no se observaron diferencias significativas en los niveles de citoquinas entre los grupos de tratamiento y placebo. Sin embargo, durante el tratamiento temprano, los niveles de PCR fueron más bajos en el grupo de paracetamol.

**Schindler T et al** (11), realizaron un ensayo doble ciego, paralelo, aleatorizado, controlado con placebo, con el objetivo de investigar si el tratamiento temprano con paracetamol reduce el número de lactantes que requieren intervención por conducto arterioso permeable y evaluar el perfil de seguridad del paracetamol durante el período posnatal temprano. Se asignaron al azar 58 recién nacidos prematuros con < 29 semanas de gestación con un conducto arterioso >0,9mm a las 6h de vida, de los cuales a 29 se les administró paracetamol por vía intravenosa (inicialmente 15 mg/kg y luego 7,5 mg/kg cada 6 h) y a los 29 restantes se les administró dextrosa intravenosa, durante 5 días. Los resultados fueron que en el grupo que se administró paracetamol, 6 (21%) requirieron intervención quirúrgica, frente a 17 (59%) [ $p = 0,003$ ] hasta los 5 días; reducción del riesgo relativo 0,35 [IC 95 % 0,16-0,77; NNT 2,6]); además, en el grupo de intervención hubo una mayor tasa de cierre ductal (20 [69 %] frente a 8 [28 %] lactantes [ $p = 0,002$ ]) y un tamaño ductal más pequeño



(1,0 mm [ $\pm 0,8$ ] frente a 1,4 mm [ $\pm 0,9$ ];  $p = 0,04$ ). Ocurrieron 3 muertes, de los cuales 2 fueron en el grupo de intervención, pero no se atribuyen a la intervención, además no se informaron otros eventos adversos. Concluyeron que el tratamiento temprano con paracetamol redujo el número de lactantes que requirieron intervención por PCA y los datos de seguridad a corto plazo fueron tranquilizadores.

**Härmä, A et al** (12), llevaron a cabo un análisis de subgrupos en un ensayo doble ciego con el objetivo de monitorear secuencialmente los efectos del paracetamol sobre la presión arterial y la oxigenación del tejido cerebral en recién nacidos muy prematuros (<32 semanas de gestación) que son tratados con paracetamol para la contracción del PCA. Se incluyeron 48 prematuros en el ensayo; 23 fueron aleatorizados al grupo de paracetamol (dosis de carga de 20 mg/kg) a partir de las 24 h posteriores al nacimiento durante 4 días, y 25 al grupo de placebo. Sus resultados fueron que en comparación con el placebo, la dosis de carga de paracetamol disminuyó la PA transitoriamente y durante el tratamiento los niños tratados con paracetamol tenían valores más altos de SatO<sub>2</sub> trascutánea preductal ( $p = 0,042$ ) y SatO<sub>2</sub> cerebral regional ( $p = 0,036$ ) en comparación con los niños del grupo placebo, además, los prematuros con conducto cerrado tenían una oxigenación tisular más alta y una extracción de oxígeno tisular fraccionado cerebral más bajo que los lactantes con conducto abierto. Concluyeron que el paracetamol provocó efectos hemodinámicos modestos y aumentó la oxigenación cerebral; en su mayoría se debieron a la contracción temprana del ductus y no se descartan efectos adicionales directos del fármaco en el cerebro.

**Xiao Y et al** (13), realizaron una búsqueda bibliográfica con el objetivo de confirmar la eficacia y seguridad del paracetamol en comparación con las de otros medicamentos o placebos para el cierre del PCA en recién nacidos prematuros, utilizaron las bases de datos Cochrane Library, PubMed, CINAHL y EMBASE para ECA y ensayos controlados cuasialeatorios utilizando las pautas PRISMA para dirigir el proceso, y el principio PICO

para construir el tema, además combinaron los datos de la investigación a través de resúmenes cualitativos o metanálisis. Incluyeron 15 ensayos finales ( $N= 1.313$ ) obteniendo como resultado que no se observaron diferencias significativas entre el paracetamol y el ibuprofeno, excepto por una media más corta de días que pasaron para el cierre del PCA, menor riesgo de hemorragia gastrointestinal e hiperbilirrubinemia; no existió diferencia significativa entre paracetamol e indometacina y el paracetamol oral fue más eficaz que el placebo en lactantes que pesaban entre 1501 y 2500g. Según los hallazgos concluyen que el paracetamol puede inducir el cierre temprano del PCA sin efectos secundarios significativos pero su eficacia no supera a la de la indometacina.

**Ohlsson A, Shah PS** (14), realizaron una revisión sistemática con la finalidad de determinar la efectividad y la seguridad del paracetamol IV u oral en comparación con placebo o ninguna intervención, indometacina IV, ibuprofeno IV u oral, o con otros inhibidores de la COX para el tratamiento del PCA diagnosticado ecocardiográficamente en recién nacidos prematuros o de BPN. Se realizaron búsquedas en bases de datos, de ensayos clínicos, resúmenes de congresos y listas de referencias de artículos recuperados para ECA y ensayos cuasialeatorios y se utilizó el enfoque GRADE para evaluar la calidad de la evidencia. Incluyeron 8 estudios, uno de estos estudios comparó el paracetamol con ibuprofeno e indometacina, 5 estudios compararon el tratamiento con paracetamol versus ibuprofeno. No hubo diferencias significativas entre el paracetamol y el ibuprofeno para el fracaso del cierre ductal después del primer ciclo de administración del fármaco (RR típico 0,95, IC del 95 %: 0,75 a 1,21; DR típica -0,02, IC del 95 % -0,09 a 0,09);  $I^2 = 0\%$  para RR y RD; 4 estudios ( $n = 537$ ) informaron hemorragia gastrointestinal, que fue menor en el grupo de paracetamol que el grupo de ibuprofeno (RR típico 0,28, IC del 95%: 0,12 a 0,69; DR típico -0,06, IC del 95%: -0,09 a -0,02);  $I^2 = 0\%$  para RR y RD, además, los niveles séricos de creatinina fueron más bajos en el grupo de paracetamol que el grupo de ibuprofeno

en 4 estudios, al igual que los niveles de bilirrubina sérica después del tratamiento en 2 estudios (n = 290). Los recuentos de plaquetas y la diuresis diaria fueron mayores en el grupo de paracetamol en comparación con el grupo de ibuprofeno; un estudio informó sobre el seguimiento a largo plazo hasta los 18 a 24 meses de edad después del tratamiento con paracetamol versus ibuprofeno de lo cual no hubo diferencias significativas en los resultados neurológicos (n = 61), 2 estudios compararon la administración profiláctica de paracetamol para PCA con placebo o ninguna intervención en 80 lactantes, el paracetamol dio lugar a una tasa inferior de fracaso del cierre ductal después de 4 a 5 días de tratamiento en comparación con placebo o ninguna intervención, lo que tuvo una significación limítrofe para el RR típico 0,49 (IC del 95%: 0,24 a 1,00; P = 0,05); pero significativa para la RD típica -0,21 (IC del 95 %: -0,41 a -0,02); I<sup>2</sup> = 0 % para RR y RD; NNTB 5 (IC del 95%: 2 a 50); 2 estudios (n = 277) compararon paracetamol con indometacina, no hubo una diferencia significativa en el fracaso para cerrar un PCA (RR típico 0,96, IC del 95 %: 0,55 a 1,65; I<sup>2</sup> = 11 %; DR típico -0,01, IC del 95 %: -0,09 a 0,08; I<sup>2</sup> = 17 %) y los niveles de creatinina sérica fueron más bajos en el grupo de paracetamol en comparación con el grupo de indometacina y los recuentos de plaquetas y la diuresis diaria fueron más altos en el grupo de paracetamol, pero significativa para la RD típica -0,21 (IC del 95 %: -0,41 a -0,02); I<sup>2</sup> = 0 % para RR y RD; NNTB 5 (IC del 95%: 2 a 50). Concluyeron que según evidencia de calidad moderada el paracetamol es tan efectivo como el ibuprofeno; pruebas de baja calidad indican que el paracetamol es más efectivo que el placebo o que ninguna intervención; y evidencia de baja calidad sugiere que el paracetamol es tan efectivo como la indometacina para cerrar un PCA.

**Kluckow M et al** (15), realizaron un ensayo piloto aleatorio multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo en tres unidades de cuidados intensivos neonatales en Australia con el objetivo de explorar la eficacia y los riesgos del paracetamol oral en el tratamiento

posterior (>2 semanas) del PCA. Se incluyeron 55 recién nacidos <33 semanas con PCA hemodinámicamente significativo, de los cuales 27 fueron tratados con un curso de 5 días de paracetamol oral y 28 con placebo. La edad postnatal media fue de 25 días, 4 de los 27 conductos tratados con paracetamol se cerraron frente a 0 de 28 tratados con placebo ( $p = 0,05$ ); 13 de 27 que recibieron paracetamol frente a 7 de 28 que recibieron placebo mostraron una constricción significativa ( $p = 0,008$ ), además no se observaron efectos adversos, concluyendo que hubo alguna evidencia de aumento del cierre con paracetamol oral a la edad posnatal > 2 semanas; sin embargo, la eficacia general no fue alta.

**Babaei H, Nemati R, Daryoshi H** (16), realizaron un ensayo clínico aleatorizado con el objetivo de evaluar el efecto del paracetamol oral sobre el cierre del PCA en recién nacidos prematuros. Se incluyeron 69 recién nacidos con PCA hemodinámicamente significativo, los cuáles se dividieron aleatoriamente en dos grupos: de casos ( $n=36$ ) y controles ( $n=33$ ): el grupo de casos fue tratado con paracetamol oral a dosis de 15 mg/kg/dosis cada 6 horas durante 72 horas y el grupo control no recibió ninguna intervención; después de 72 horas, los grupos fueron reevaluados por ecocardiografía y en caso de cierre fallido del PCA, se administró otro ciclo de paracetamol. Encontraron que la tasa global de cierre del PCA en el grupo que recibió paracetamol fue del 94,4 %; el conducto arterioso se cerró en el 75% de los pacientes con el primer ciclo de tratamiento, además el 19,4 % de los pacientes no respondieron al primer ciclo del tratamiento, pero su conducto arterioso se cerró con el segundo ciclo de tratamiento con paracetamol; el 5,6 % del total no respondió a ambos ciclos de tratamiento con paracetamol y para el grupo de control, la tasa de cierre de PCA fue del 15,1%. Concluyeron que el paracetamol oral es una alternativa de tratamiento eficaz para el PCA en recién nacidos prematuros.

## **2.2. BASES TEÓRICAS**

### **CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE**

El conducto arterioso, estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal y la arteria pulmonar, en la vida fetal permite que el flujo sanguíneo proveniente del ventrículo derecho evite en gran medida la circulación arterial pulmonar y con ayuda de la alta resistencia vascular pulmonar, gran parte pase a la aorta. Sin embargo, después de 12 a 18 horas del nacimiento hay un cierre funcional del conducto, y a las 2 a 3 semanas este se cierra anatómicamente.(17) En gran porcentaje de recién nacidos prematuros no se produce este cierre espontáneo o se retrasa, persistiendo el pase de sangre a través del conducto arterioso, a esto denominamos Conducto arterioso permeable y tiene mayor incidencia a mayor prematuridad.(18)

En un estudio en el año 2012 describen que según evaluaciones ecocardiográficas con Doppler pulsado el cierre funcional del conducto arterioso aumento a 4 días en recién nacidos con menos de 30 semanas de edad gestacional, además encuentran una incidencia de 65% de permeabilidad de conducto arterioso en esta población de recién nacidos menores de 30 semanas que presentan dificultad respiratoria grave.(19)

### **FISIOLOGÍA DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE**

El cierre ductal, en la vida extrauterina, se produce en dos pasos: la vasoconstricción funcional y la remodelación anatómica. La constricción del conducto se produce gracias a que después del nacimiento hay una disminución significativa de los niveles de PGE<sub>2</sub>, por el aumento de la presión arterial de oxígeno y por la disminución de la resistencia vascular pulmonar, pero el cierre funcional por si solo no es suficiente para evitar el flujo sanguíneo a través del ductus y es necesario el cierre anatómico permanente en el cual hay una lesión hipóxica de células musculares lisas y endotelio que desencadenan liberación de factores

del crecimiento que estimula la proliferación endotelial y matriz extracelular, finalmente el conducto sufre apoptosis y permanece como el ligamento arterioso.(20)

Las prostaglandinas circulantes que se originan en la placenta, el óxido nítrico derivado del endotelio ductal y la respuesta vasodilatadora de los músculos a la baja tensión de oxígeno en la sangre mantienen la permeabilidad del ductus arterioso. Las concentraciones de prostaglandinas son altas debido a que estas se metabolizan en los pulmones y el flujo sanguíneo pulmonar bajo en el feto reduce la eliminación de prostaglandinas, lo que aumenta aún más su concentración, dentro de ellas la PGE2 se considera la más importante involucrada en la regulación de la permeabilidad del conducto.(17,20)

### **FACTORES RELACIONADOS**

- Prematuridad
- Bajo peso al nacer
- Exposición de la madre a Fluoxetina durante la gestación
- Infecciones maternas durante la gestación
- Asociado a trisomías (21,22)

### **CLASIFICACIÓN**

En el año 2008 Working Group on Management of Congenital Heart Diseases in India (23) publican el “Consenso sobre el momento de la intervención para las cardiopatías congénitas comunes” donde clasifican al PCA de la siguiente manera:

- Silentes: Pacientes sin soplos ni hipertensión pulmonar y diagnosticados solo por ecocardiografía.
- Pequeños: Pacientes con soplo continuo o sistólico, con sobrecarga cardiaca izquierda mínima o nula, sin hipertensión pulmonar ni insuficiencia cardiaca congestiva.

- Moderados: Pacientes con soplo continuo, grado leve de sobrecarga de volumen de cavidades izquierdas, con hipertensión pulmonar de leve a moderada e insuficiencia congestiva leve o nula.
- Grandes: Poco probable que pacientes tengan soplo fuerte o continuo, tienen sobrecarga de volumen importante de cavidades izquierdas, con hipertensión arterial pulmonar severa e insuficiencia cardiaca congestiva.

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

El PCA puede ser sintomático, siendo el soplo el hallazgo más frecuente, como asintomático, lo que depende de la cantidad de sangre de más que recircula en la arteria pulmonar, capilares, venas pulmonares, la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo, la aorta, pero también tiene gran implicancia el tiempo que persista permeable el ductus arterioso, de esta manera tenemos que según el tamaño del PCA habrá las siguientes manifestaciones:

En los PCA grandes, que permitan el paso de un gran volumen de sangre, tempranamente se desarrolla congestión pulmonar, disminución de la distensibilidad pulmonar e insuficiencia del ventrículo izquierdo, a las semanas del nacimiento, habrá un retraso en el crecimiento, susceptibilidad a infecciones pulmonares recurrentes que pueden conducir incluso hasta la muerte y en aquellos que sobreviven desarrollan hipertensión pulmonar que va progresando hasta hacerse severa; en los pacientes con un PCA moderado hay una buena compensación durante la infancia permaneciendo asintomáticos incluso hasta la adultez temprana y por su parte los pacientes con un PCA pequeño pueden no presentar síntomas en ninguna etapa de vida.(17)

De manera general en un examen físico del recién nacido prematuro se puede encontrar un soplo continuo diastólico de “maquinaria”, ventrículo izquierdo prominente, taquicardia, taquipnea, distensión abdominal, hipotensión prediastólica y posdiastólica; los cuales

pueden presentarse en mayor o menor medida y dependiendo de si hay complicaciones por el PCA.(24)

### **DIAGNÓSTICO DE PCA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS**

Se prefiere, como modalidad no invasiva, a la ecocardiografía transtorácica (ETT) para evaluar el PCA en prematuros, sin dejar de lado el examen físico que es fundamental. La ETT permite evaluar el tamaño del conducto, la geometría, el grado de derivación y las presiones de la arteria pulmonar.

De manera general en una evaluación mediante ecocardiograma en un prematuro con PCA se encuentra una reversión del flujo diastólico en el arco posductal, dilatación del ventrículo izquierdo, diámetro ductal indexado a la arteria pulmonar izquierda, se evalúa el volumen máximo del PCA y se observa el flujo diastólico ductal de izquierda a derecha. (17,25)

Un PCA hemodinámicamente significativo (hsPCA) moderado presenta un diámetro transductal de 1,5 a 3mm y sobrecarga de volumen de corazón izquierdo leve-moderada y en un hsPCA grande el diámetro transductal >3mm con sobrecarga de volumen del lado izquierdo más significativo.(24)

### **CONSECUENCIAS CLÍNICAS**

Pueden desarrollarse comorbilidades multiorgánicas debido al aumento del flujo sanguíneo pulmonar y el exceso de derivación ductal de izquierda a derecha que a su vez puede dejar secuelas pulmonares como la disminución de la distensibilidad pulmonar y un deterioro de la oxigenación, además la exposición sostenida al PCA puede contribuir a la displasia broncopulmonar.(3)

En el corazón se produce una remodelación del ventrículo izquierdo llegando a desarrollarse una hipertrofia ventricular izquierda cuando hay una regresión gradual de los cambios de resistencia vascular pulmonar.(18)

Otras complicaciones clínicas que se reportan con frecuencia son:



- Hemorragia intraventricular.
- Enterocolitis necrosante.
- Perforación intestinal focal.

### **TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

Hay tres fármacos (Indometacina, Ibuprofeno y Paracetamol) más usados para el cierre del conducto arterioso en prematuros, estos se han ido estudiando a lo largo de los años y los tres tienen similar eficacia para el cierre farmacológico del ductus arterioso sin embargo es en la seguridad y efectos adversos en los que difieren cada uno, a continuación, se detalla cada fármaco:

- Indometacina: Inhibe la ciclooxigenasa (COX), impidiendo la transición de ácido araquidónico a prostaglandina, en múltiples ensayos se ha demostrado su eficacia para el cierre del CA, sin embargo se han identificado efectos adversos como oliguria y aumento en las concentraciones de creatinina sérica y un mayor riesgo de perforación intestinal espontánea.(24)
- Ibuprofeno: También es un inhibidor de la COX, tiene una eficacia para el cierre del CA comparable al de la indometacina, pero tiene menores efectos adversos al tener menos riesgo de enterocolitis necrosante y lesión renal aguda.(4)
- Paracetamol: Varios ensayos que compararon paracetamol e ibuprofeno para el cierre del CA sugieren una equivalencia terapéutica debido a que no encontraron diferencias en las tasas de cierre ductal, sin embargo, aún hacen falta ensayos a mayor escala para demostrar la eficacia del paracetamol en el cierre del CA. La incidencia de insuficiencia renal posterior al tratamiento con este fármaco es menor que con ibuprofeno lo que sugiere que sería de elección para tratar prematuros con otras morbilidades en los que la indometacina o ibuprofeno causarían más daño que beneficio.(4)

Los diversos estudios hasta el momento concuerdan en que la ventaja del paracetamol radica en que tiene menor riesgo de hemorragia gastro intestinal, hiperbilirrubinemia, enterocolitis necrosante, falla renal entre otros efectos adversos que si se dan con ibuprofeno e indometacina.

### **2.3.TÉRMINOS BÁSICOS**

#### **a) Edad gestacional**

Se refiere a la duración de la gestación, se mide a partir del primer día del último período menstrual normal hasta el momento de la medición, se expresa en días o en semanas completas y cuando no se dispone de la fecha de la última menstruación normal, la edad gestacional debe basarse en la mejor estimación clínica, para lo que se suele usar la ultrasonografía. Posterior al nacimiento se suele evaluar con el test de Capurro y/o test de Ballard (26)

#### **b) Bajo peso al nacer**

La OMS define recién nacido prematuro a aquel recién nacido vivo antes de que se hayan completado 37 semanas de edad gestacional. (27)

#### **c) Ecocardiografía**

Por medio de esta herramienta se hace el registro ultrasónico del tamaño, forma, movimiento, composición del corazón y de los tejidos que lo rodean, esta se utiliza como herramienta diagnóstica esencial para evaluar las cardiopatías congénitas y el método estándar es transtorácico.(28)

#### **d) Conducto arterioso**

El conducto arterioso o ductus arterioso es un vaso sanguíneo fetal que conecta a la arteria pulmonar en su rama izquierda, con la aorta descendente y que a los días de nacer se cierra fisiológicamente.(1)

### 3. CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

#### 3.1. Hipótesis

Por ser un estudio descriptivo puede obviarse la formulación de hipótesis.

#### 3.2. Definición de variables

- Variable independiente: Paracetamol endovenoso.
- Variable dependiente: Cierre del conducto arterioso.

#### 3.3. Operacionalización de variables

Variable	Definición	Tipo	Escala
Cierre del conducto arterioso	Cierre del CA demostrado por ETT	Cualitativa	Nominal
Tratamiento farmacológico	Administración de Paracetamol	Cualitativa	Nominal
Edad gestacional	Tiempo en semanas desde FUR hasta el nacimiento	Cuantitativa	Ordinal
Peso al nacer	Peso del neonato inmediatamente después de nacer	Cuantitativa	Ordinal
Sexo	Sexo según caracteres sexuales	Cualitativa	Nominal

## **4. CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN**

### **4.1. Material y métodos:**

#### **4.1.1. Objeto de estudio:**

El presente trabajo de investigación tuvo por objeto de estudio determinar la eficacia del paracetamol por vía intravenosa empleado en recién nacidos prematuros para el cierre del conducto arterioso permeable, a los que se le realizó ecocardiografía transtorácica tanto para el diagnóstico como para evidenciar el cierre o persistencia del conducto arterioso posterior al tratamiento, los cuáles nacieron en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero - diciembre 2022

#### **4.1.2. Diseño de investigación:**

El estudio se realizó en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, fue de tipo observacional, descriptivo y retrospectivo para lo cual se realizó una revisión de historias clínicas de pacientes prematuros nacidos en el periodo enero – diciembre del año 2022 con diagnóstico de persistencia del conducto arterioso mediante ecocardiograma transtorácica en los cuáles se empleó paracetamol por vía intravenosa como tratamiento para el cierre del conducto arterioso, posterior a lo cual se les haya realizado nueva ecocardiografía transtorácica para evidenciar el cierre o persistencia.

#### **4.1.3. Población y muestra**

La población está conformada por todos los prematuros diagnosticados con Persistencia del conducto arterioso que nacieron en el periodo enero - diciembre 2022 en el Hospital Regional Docente de Cajamarca; se realizó muestreo por conveniencia dando como resultado 12 pacientes prematuros cuyas historias clínicas cumplieron con los criterios de inclusión.

### **Criterios de inclusión**

- Pacientes recién nacidos con menos de 37 semanas de edad gestacional.
- Nacidos en el periodo de tiempo enero-diciembre de 2022.
- Nacidos en el HRDC.
- Recién nacidos con diagnóstico de conducto arterioso persistente mediante Ecocardiografía transtorácica.
- Pacientes tratados con paracetamol por vía intravenosa.
- Pacientes con ecocardiografía transtorácica posterior al tratamiento con paracetamol.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes tratados con ibuprofeno u otro inhibidor de la COX.
- Pacientes tratados con paracetamol e ibuprofeno.

#### **4.1.4. Métodos y técnicas de recolección de datos:**

##### **4.1.4.1. Materiales**

- Historias clínicas proporcionadas por el servicio de estadística del Hospital Regional Docente de Cajamarca del periodo enero – diciembre 2022.
- Computadora
- Tablet

#### **4.1.4.2. Técnica**

Revisión de historias clínicas de acuerdo a la población muestral.

Se presentó ante la oficina de docencia e investigación del HRDC los requisitos para aprobación del proyecto de tesis por el comité de investigación del HRDC, se realizó una carta de permiso a la oficina de estadística, de dónde se brindó el listado con los números de historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de Persistencia del conducto arterioso con CIE-10 Q25.0 atendidos en el periodo enero – diciembre 2022, además del número total de prematuros nacidos en el HRDC en el año 2022; luego se realizó la selección de historias clínicas eliminando historias repetidas y se alcanzó el listado a la oficina de archivo de dónde se brindaron las historias clínicas y se realizó la revisión y selección según criterios de inclusión.

#### **4.1.4.3. Instrumento**

Se realizó el llenado de la hoja de recolección de datos (Anexo 1) según datos de cada historia clínica, lo que incluía: N° de historia clínica, sexo, edad gestacional (semanas), peso al nacer (kg), síntomas, fecha de diagnóstico (en días de vida del paciente) por ETT, largo del ductus arterioso, tratamiento farmacológico usado, dosis y duración, ecocardiograma al finalizar el tratamiento y éxito en el cierre del ductus arterioso.

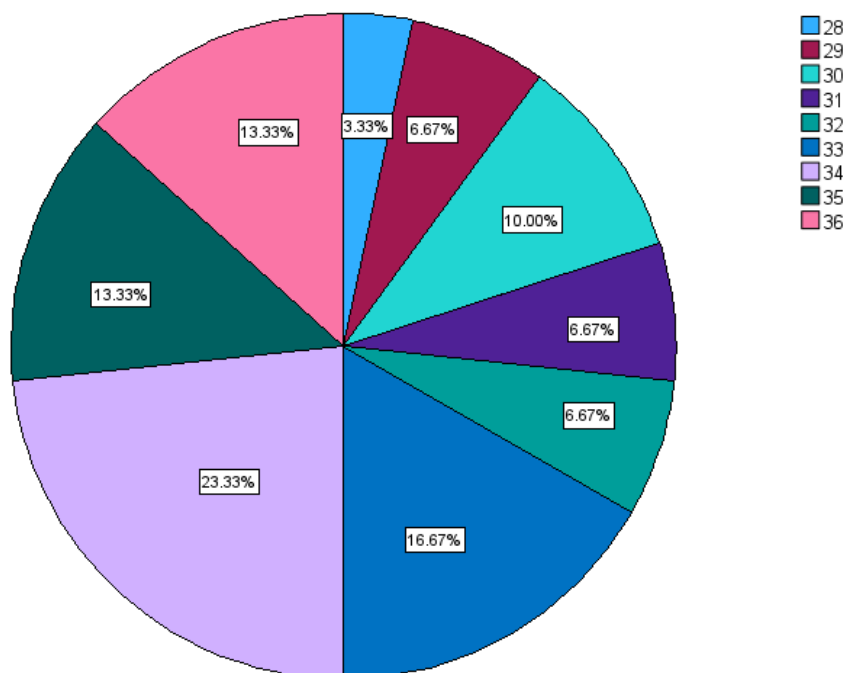
#### **4.1.4.4. Proceso y análisis de recolección de datos**

Una vez concluida la revisión y recolección de datos de las historias clínicas que cumplieron criterios de inclusión, se digitaron los datos obtenidos en el programa SPSS 29.0 y se procesaron, los resultados se plasmaron en tablas de doble entrada y gráficos estadísticos considerando las variables en estudio y los objetivos

## CAPÍTULO V: RESULTADOS

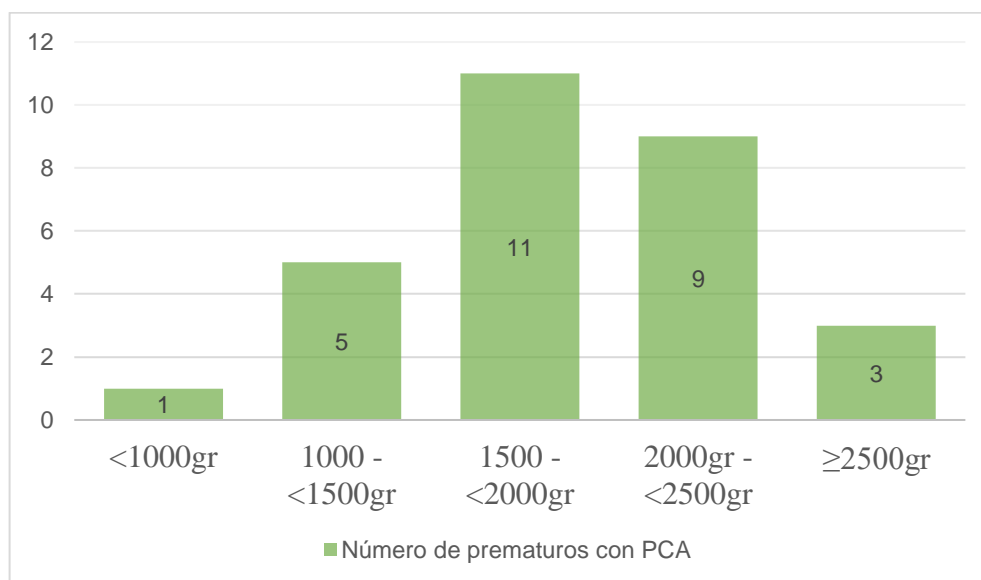
El presente estudio se realizó en el HRDC, con una población total de 38 pacientes prematuros con diagnóstico de Persistencia del conducto arterioso de un total de 624 prematuros nacidos en el año 2022 en el HRDC, de las cuáles 8 historias estaban incompletas; de las 30 historias restantes 18 recibieron tratamiento distinto de Paracetamol EV, por lo que la población y muestra final fue de 12 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, el 53,3% fueron del sexo femenino. Se realizó cierre quirúrgico de conducto arterioso en 3 pacientes.

**Gráfico N° 01: Prevalencia de pacientes prematuros con conducto arterioso persistente nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022 según su edad gestacional en semanas.**



FUENTE: Hospital Regional Docente de Cajamarca: Fichas de recolección enero – diciembre 2022.

**Gráfico N° 02: Distribución de pacientes prematuros con conducto arterioso persistente nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022 según su peso al nacer.**



FUENTE: Hospital Regional Docente de Cajamarca: Fichas de recolección enero – diciembre 2022.

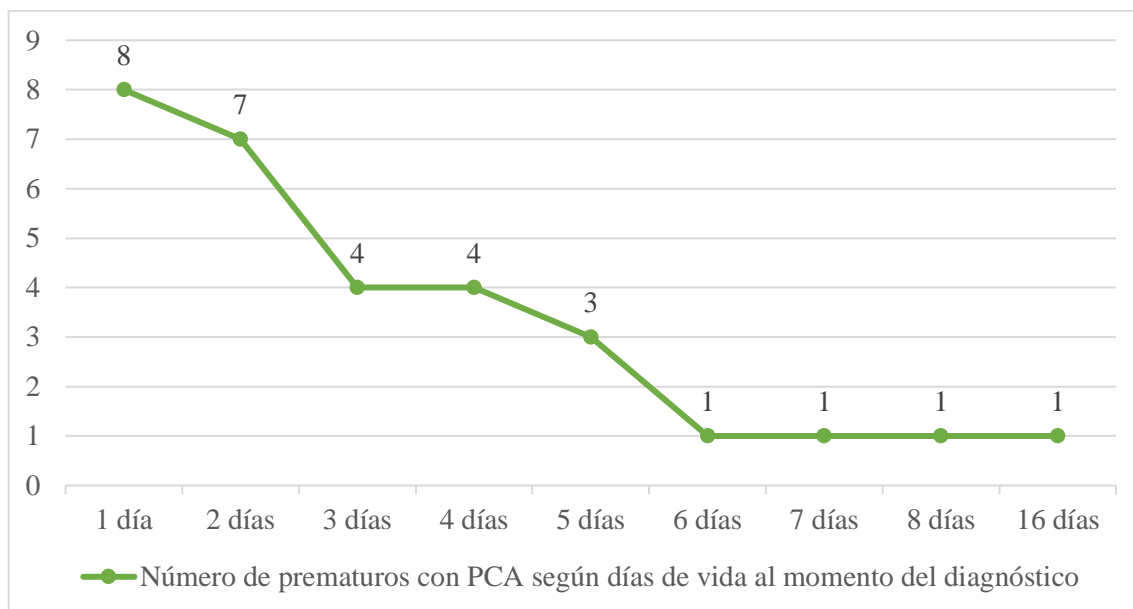
**Tabla N° 01: Síntomas o signos que presentaron los pacientes prematuros con conducto arterioso persistente nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022.**

Síntoma o signo	Frecuencia	Porcentaje (%)
Dificultad respiratoria	15	50.0
Cianosis	3	10.0
Asintomático	12	40.0
Total	30	100.0

FUENTE: Hospital Regional Docente de Cajamarca: Fichas de recolección enero – diciembre 2022.



**Gráfico N° 03: Distribución de pacientes prematuros con conducto arterioso persistente nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022 según número de días al momento del diagnóstico.**



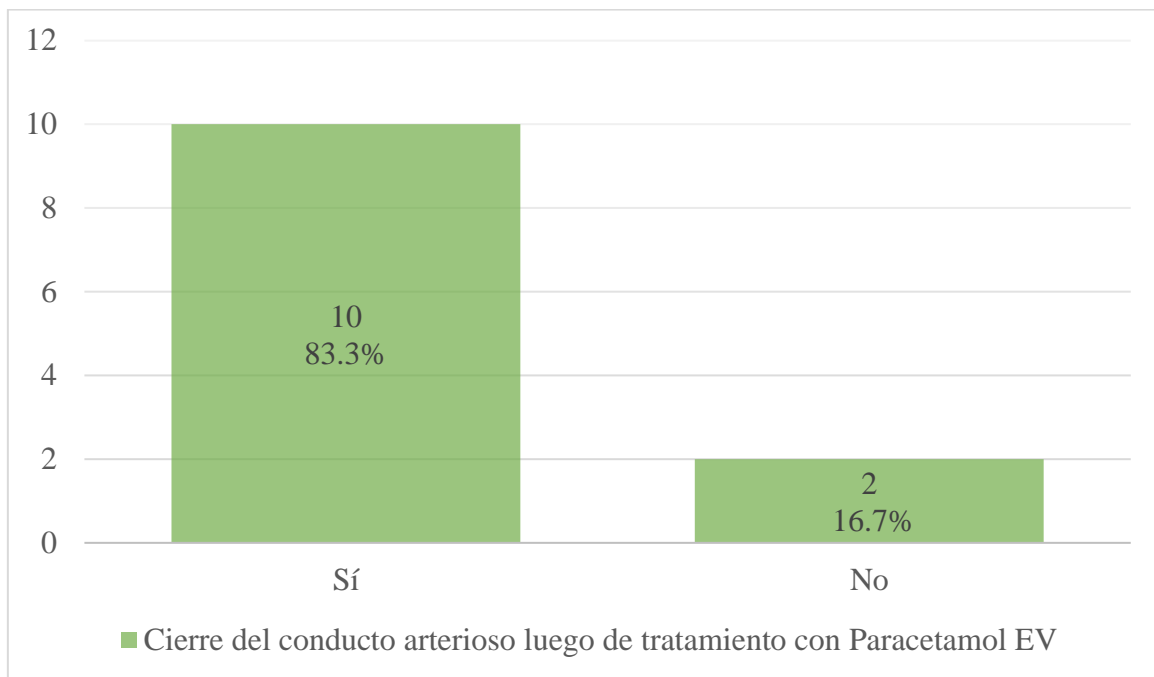
FUENTE: Hospital Regional Docente de Cajamarca: Fichas de recolección enero – diciembre 2022.

**Tabla N° 02: Tratamiento empleado en prematuros con diagnóstico de conducto arterioso persistente nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022 según el largo del ductus arterioso, medido por ecografía transtorácica.**

Medicamento y vía de administración usado		Largo del ductus arterioso en mm por ETT							Total
		1	2	3	4	5	6	7	
Paracetamol EV Ibuprofeno VO Conservador	Paracetamol EV	0	0	1	4	4	2	1	12
	Ibuprofeno VO	0	0	0	0	0	0	1	1
	Conservador	9	3	2	0	1	1	1	17
<b>Total</b>		<b>9</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>30</b>

FUENTE: Hospital Regional Docente de Cajamarca: Fichas de recolección enero – diciembre 2022.

**Gráfico N° 04: Cierre del conducto arterioso luego del tratamiento con Paracetamol EV en pacientes prematuros nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022 con diagnóstico de conducto arterioso persistente.**



FUENTE: Hospital Regional Docente de Cajamarca: Fichas de recolección enero – diciembre 2022.

**Tabla N° 03: Cierre del conducto arterioso luego del Paracetamol EV u otro tratamiento en pacientes prematuros nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022.**

		PCA cerrado por ETT al terminar tratamiento		Total
		Sí	No	
Medicamento y vía de administración usado	Paracetamol EV	10 (83.3%)	2 (16.7%)	12 (100%)
	Otro	13 (72.2%)	5 (27.8%)	18 (100%)
Total		23 (76.7%)	7 (23.3%)	30 (100%)

Chi cuadrado de Pearson: 0.481

FUENTE: Hospital Regional Docente de Cajamarca: Fichas de recolección enero – diciembre 2022.

**Tabla N° 04: Cierre del conducto arterioso según edad del paciente al comenzar el tratamiento con Paracetamol EV en prematuros nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022.**

		PCA cerrado por ETT al terminar tratamiento		Total
		Sí	No	
Edad del paciente al comenzar el tratamiento	1 día	4 (100%)	0 (0%)	4 (100%)
	2 días	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)
	3 días	2 (66.7%)	1 (33.3%)	3 (100%)
	4 días	1 (50%)	1 (50%)	2 (100%)
Total		10 (83.3%)	2 (16.7%)	12 (100%)

FUENTE: Hospital Regional Docente de Cajamarca: Fichas de recolección enero – diciembre 2022.

**Tabla N° 05: Cierre del conducto arterioso según duración del tratamiento con Paracetamol EV en pacientes prematuros nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022 con diagnóstico de conducto arterioso persistente.**

		PCA cerrado por ETT al terminar tratamiento		Total
		Sí	No	
Número de días de tratamiento	3	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)
	5	6 (85.7%)	1 (14.3%)	7 (100%)
Total		10 (83.3%)	2 (16.7%)	12 (100%)

FUENTE: Hospital Regional Docente de Cajamarca: Fichas de recolección enero – diciembre 2022.

**Tabla N° 06: Dosis de Paracetamol EV administrado como tratamiento en pacientes prematuros con diagnóstico de conducto arterioso persistente nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022.**

Dosis de Paracetamol EV empleado	Frecuencia	Porcentaje
15mg/Kg/dosis	10	83.3
20mg/Kg/dosis	2	16.7
Total	12	100.0

FUENTE: Hospital Regional Docente de Cajamarca: Fichas de recolección enero – diciembre 2022.

## CAPÍTULO VI: DISCUSIÓN

Con el propósito de lograr un tratamiento oportuno del conducto arterioso persistente y la menor repercusión en la morbimortalidad de pacientes prematuros, se describen distintas formas de tratamiento, como el conservador, el cierre quirúrgico y el farmacológico dentro del cual tenemos al paracetamol que es motivo de estudio en esta investigación, este medicamento administrado por vía endovenosa es uno de los tratamientos más usados como una alternativa para el cierre del conducto arterioso y que ha cobrado especial relevancia por la eficacia y seguridad estudiados (16,29,30).

Según datos obtenidos para el presente estudio se reporta una incidencia del 6% de prematuros con conducto arterioso persistente nacidos en el periodo enero- diciembre 2022 en el HRDC , se evidencia una mayor incidencia de este diagnóstico entre prematuros con peso al nacer entre 1500 y 2000 gr, como también mayor incidencia en RN con EG de 33, 34 y 35 semanas, tal como se toma en cuenta para investigaciones en esta población (15,31). Hay predilección por el tratamiento conservador y solo un paciente tratado con Ibuprofeno VO a dosis de 10mg/Kg cada 24 horas por 1 día y 5mg/Kg cada 24 horas por 2 días, de los 12 pacientes tratados con Paracetamol EV se efectuó el cierre del conducto en el 83.3% con referencia de cierre según estudios de entre 77 a 94% (7,16,31), de estos pacientes hay un 85.7% que cerró con duración de tratamiento de 5 días y 80% con duración de 3 días que es equivalente a 12 dosis, según el presente estudio no hay gran diferencia entre el porcentaje de cierre con duración de tratamiento de 5 o 3 días lo que se contrasta con estudios que reportan efectividad de cierre entre 90 y 92% con 12 dosis (8,31), en cuanto a la dosis se registra 2 pacientes a los que se les administró Paracetamol EV a dosis de 20mg/Kg cada 6 horas, a los restantes a dosis convencional de 15mg/Kg cada 6 horas, al respecto Balasubramanian H et al (8) concluye que la eficacia de cierre del conducto arterioso a dosis bajas y de corta duración (10mg/Kg cada 6 horas por 72 horas) no es muy

inferior a la eficacia de dosis convencional, mientras que los resultados de Bouazza N et al (32) muestran que la dosis mínima efectiva de Paracetamol endovenoso para el cierre del conducto es 25mg/Kg como dosis de carga, seguido de 10mg/Kg cada 6 horas durante 5 días. El síntoma que presentó la mayoría de pacientes es dificultad respiratoria, seguido en frecuencia por los asintomáticos, la dificultad respiratoria se podría explicar por la menor edad gestacional que presentan y la inmadurez pulmonar que estos presentan lo que puede llevar a dificultad respiratoria en el tránsito de su adaptación, en este estudio no se registró cianosis como un síntoma, lo que puede explicarse según estudios a que este signo puede evidenciarse a una edad más avanzada (12,17). El mayor número de diagnósticos se reporta el primer día de vida lo que va disminuyendo con el mayor número de días del paciente, lo que podría ser una ventaja para el tratamiento temprano con Paracetamol ya que los resultados también muestran tasa de cierre del 100% en pacientes que iniciaron tratamiento en el primer y segundo día de vida y la falla en el cierre del conducto arterioso se reporta a mayor edad de inicio del tratamiento, lo que puede suponer según concluyen estudios que el inicio temprano de Paracetamol EV es más efectivo y disminuye el número de intervenciones quirúrgicas por fracaso del tratamiento.(9,11)

## CAPÍTULO VII: CONCLUSIONES

- La eficacia del paracetamol endovenoso para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros fue 83.3%, sin embargo, este resultado no se generaliza debido a la poca población y muestra que se obtuvo.
- Dentro de las características clínicas, la dificultad respiratoria se presenta de forma más frecuente, pero podría deberse a una adaptación por la inmadurez pulmonar en prematuros, lo que sigue en frecuencia son los pacientes asintomáticos por lo que la ecocardiografía transtorácica en pacientes con mayor prematuridad (menores de 34 semanas de edad gestacional), que es donde hay mayor incidencia de PCA, cobra vital importancia para manejo oportuno y evitar complicaciones.
- El tratamiento con paracetamol EV a dosis de 15mg/Kg cada 6 horas por 3 días tiene una eficacia similar a la duración de 5 días y no se reporta efectos adversos con el uso de paracetamol endovenoso en el tiempo de duración del tratamiento, por lo que se necesitaría un seguimiento a largo plazo para mayor estudio.
- Según el presente trabajo de investigación la incidencia de conducto arterioso persistente en prematuros nacidos en el Hospital Regional Docente de Cajamarca en el periodo enero – diciembre 2022 fue del 6%.

## **CAPÍTULO VIII: RECOMENDACIONES**

- Se recomienda inicio de tratamiento con paracetamol endovenoso de forma temprana para mayor tasa de efectividad y evitar recurrir a cierre quirúrgico en caso de fracaso en el cierre farmacológico.
- Se recomienda mayor precisión en la codificación del diagnóstico de Persistencia del conducto arterioso en el servicio de hospitalización de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca, de la misma manera mejorar el registro completo de datos en las historias clínicas para lograr resultados más cercanos a la realidad.
- Se invita a realizar un trabajo de investigación de seguimiento a largo plazo, considerando la recomendación anterior, con mayor número de pacientes para contrastar resultados obtenidos, ya que el presente trabajo se limita por la pobre muestra obtenida.



## CAPÍTULO IX: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Eursiriwan S, Okascharoen C, Vallibhakara SAO, Pattanaprateep O, Numthavaj P, Attia J, et al. Comparison of Various Pharmacologic Agents in the Management of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm: A Network Meta-Analysis and Risk-Benefit Analysis. *Biomed Hub*. 24 de octubre de 2022;7(3):125-45.
2. Park J, Yoon SJ, Han J, Song IG, Lim J, Shin JE, et al. Patent ductus arteriosus treatment trends and associated morbidities in neonates. *Sci Rep*. 21 de mayo de 2021;11:10689.
3. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics* [Internet]. 1 de noviembre de 2020 [citado 4 de marzo de 2023];146(5). Disponible en: <https://publications.aap.org/pediatrics/article/146/5/e20201209/75323/Patent-Ductus-Arteriosus-of-the-Preterm-Infant>
4. Parkerson S, Philip R, Talati A, Sathanandam S. Management of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants in 2020. *Front Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 7 de marzo de 2023];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.590578>
5. Fowle PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2010 [citado 4 de marzo de 2023];(7). Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD000174.pub2/full>
6. Balachander B, Mondal N, Bhat V, Adhisivam B, Kumar M, Satheesh S, et al. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms - a prospective randomized clinical trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. mayo de 2020;33(9):1587-92.

7. Tofe I, Ruiz-González MD, Cañete MD, Pino A, Rueda RL, Parraga MJ, et al. Efficacy of Paracetamol in Closure of Ductus Arteriosus in Infants under 32 Weeks of Gestation. *Front Pediatr.* 14 de febrero de 2018;6:25.
8. Balasubramanian H, Jain V, Bhalgat P, Parikh S, Kabra N, Mohan D, et al. Low dose paracetamol for management of patent ductus arteriosus in very preterm infants: a randomised non-inferiority trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* marzo de 2023;108(2):130-5.
9. Jasani B, Mitra S, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 15 de diciembre de 2022;12:CD010061.
10. Aikio O, Härmä A, Härkin P, Leskinen M, Valkama M, Saarela T, et al. Inflammatory biomarkers in very preterm infants during early intravenous paracetamol administration. *Early Hum Dev.* octubre de 2021;161:105464.
11. Schindler T, Smyth J, Bolisetty S, Michalowski J, Mallitt KA, Singla A, et al. Early PARacetamol (EPAR) Trial: A Randomized Controlled Trial of Early Paracetamol to Promote Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Neonatology.* 2021;118(3):274-81.
12. Härmä A, Aikio O, Härkin P, Leskinen M, Valkama M, Saarela T, et al. Subgroup analysis of the early paracetamol trial to preterm infants found haemodynamic changes and improved oxygenation. *Early Hum Dev.* 2020;105042-105042.
13. Xiao Y, Liu H, Hu R, You Q, Zeng M, Jiang X. Efficacy and Safety of Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2019;7:568.

14. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 27 de enero de 2020;1(1):CD010061.
15. Kluckow M, Carlisle H, Broom M, Woods P, Jeffery M, Desai D, et al. A pilot randomised blinded placebo-controlled trial of paracetamol for later treatment of a patent ductus arteriosus. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. enero de 2019;39(1):102-7.
16. Babaei H, Nemati R, Daryoshi H. Closure of patent ductus arteriosus with oral acetaminophen in preterm neonates: A randomized trial. *Biomed Res Ther*. 2 de marzo de 2018;5(02):2034-44.
17. Anilkumar M. Patent ductus arteriosus. *Cardiol Clin*. agosto de 2013;31(3):417-30.
18. Philip R, Towbin JA, Sathanandam S, Goldberg J, Yohannan T, Swaminathan N, et al. Effect of patent ductus arteriosus on the heart in preterm infants. *Congenit Heart Dis*. 2019;14(1):33-6.
19. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol*. abril de 2012;36(2):123-9.
20. Ovalı F. Molecular and Mechanical Mechanisms Regulating Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants. *Front Pediatr [Internet]*. 2020 [citado 7 de marzo de 2023];8. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00516>
21. Krichenko A, Benson LN, Burrows P, Möes CA, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol*. 1 de abril de 1989;63(12):877-80.
22. Philip R, Waller BR, Agrawal V, Wright D, Arevalo A, Zurakowski D, et al. Morphologic characterization of the patent ductus arteriosus in the premature infant and

the choice of transcatheter occlusion device. *Catheter Cardiovasc Interv Off J Soc Card Angiogr Interv.* 1 de febrero de 2016;87(2):310-7.

23. Working Group on Management of Congenital Heart Diseases in India. Consensus on timing of intervention for common congenital heart disease. *Indian Pediatr.* febrero de 2008;45(2):117-26.

24. Backes CH, Hill KD, Shelton EL, Slaughter JL, Lewis TR, Weisz DE, et al. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis.* 3 de septiembre de 2022;11(17):e025784.

25. Ramos FG, Rosenfeld CR, Roy L, Koch J, Ramaciotti C. Echocardiographic predictors of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely-low-birth-weight preterm neonates. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* agosto de 2010;30(8):535-9.

26. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. Gestational Age. [citado 14 de marzo de 2023]. Disponible en:

[https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=29399&filter=ths\\_termall&q=edad%20gestacional](https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=29399&filter=ths_termall&q=edad%20gestacional)

27. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros [Internet]. [citado 26 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/factsheets/detail/preterm-birth>

28. Alves B/ O/ OM. DeCS [Internet]. Echocardiography. [citado 14 de marzo de 2023]. Disponible en:

[https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=23233&filter=ths\\_termall&q=ecocardiografia](https://decs.bvsalud.org/es/ths/resource/?id=23233&filter=ths_termall&q=ecocardiografia)

29. Jasani B, Weisz DE, McNamara PJ. Evidence-based use of acetaminophen for hemodynamically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Semin Perinatol.* junio de 2018;42(4):243-52.

30. Noureldein M, Hu K, Groucutt J, Heaver R, Gurusamy K. Paracetamol for patent ductus arteriosus in preterm infants: a UK national survey. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* abril de 2022;35(7):1408-11.
31. Gálvez-Cuitiva E, Lonngi-Rojas G. Uso del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas. *Perinatol Reprod Humana.* 1 de diciembre de 2018;32(4):143-50.
32. Bouazza N, Cambonie G, Flamant C, Rideau A, Tauzin M, Patkai J, et al. Prophylactic Intravenous Acetaminophen in Extremely Premature Infants: Minimum Effective Dose Research by Bayesian Approach. *Paediatr Drugs.* enero de 2024;26(1):83-93.

## CAPÍTULO X: ANEXOS

### Anexo 1:

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS:

Nº de historia clínica: \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_

Edad gestacional (semanas): \_\_\_\_\_

Peso al nacer (kg): \_\_\_\_\_

Síntomas: \_\_\_\_\_

Fecha de diagnóstico (en días de vida del paciente) por ETT: \_\_\_\_\_

Diámetro Ao: \_\_\_\_\_

Diámetro API: \_\_\_\_\_

Largo del ductus arterioso: \_\_\_\_\_

Tratamiento farmacológico (medicamento usado): \_\_\_\_\_

Dosis/ duración: \_\_\_\_\_

Ecocardiograma al finalizar el tratamiento: \_\_\_\_\_

Diámetro Ao: \_\_\_\_\_

Diámetro API: \_\_\_\_\_

Largo del ductus arterioso: \_\_\_\_\_

Éxito en el cierre del ductus arterioso: \_\_\_\_\_