

UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

TEMA:

**Paracetamol intravenoso versus ibuprofeno oral en el tratamiento de
conducto arterioso persistente en neonatos pretérminos del hospital
Roberto Gilbert Elizalde 2017-2018.**

AUTORA:

Dra. Ximena Fabiola Andrade Peñaloza

Trabajo de titulación previo a la obtención del título de

ESPECIALISTA EN PEDIATRA

TUTORA:

Dra. Cecilia Edith Massache Young

Guayaquil, Ecuador

2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por Dra. Ximena Fabiola Andrade Peñaloza, como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría**.

TUTOR (A)

f. _____

Dra. Cecilia Edith Massache Young

DIRECTOR DEL PROGRAMA

f. _____

Dra. Linna Betzabeth Vines Balanzategui

Guayaquil, 19 de noviembre del 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, Ximena Fabiola Andrade Peñaloza

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación, “Paracetamol intravenoso versus ibuprofeno oral en el tratamiento de Conducto arterioso persistente en neonatos pretérminos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde 2017-2018”, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 19 de noviembre del 2020

EL AUTORA

f. _____

Dra. Ximena Fabiola Andrade Peñaloza



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO

ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

AUTORIZACIÓN

Yo, Ximena Fabiola Andrade Peñaloza

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación, “Paracetamol intravenoso versus ibuprofeno oral en el tratamiento de Conducto arterioso persistente en neonatos pretérminos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde 2017-2018”, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 19 de noviembre del 2020

AUTORA:

f. _____

Dra. Ximena Fabiola Andrade Peñaloza

REPORTE DE URKUND



Document Information

Analyzed document TESIS TERMINADA NOVIEMBRE.docx (D87790026)
Submitted 12/4/2020 12:08:00 AM
Submitted by
Submitter email dra.ximenandrade@outlook.es
Similarity 4%
Analysis address posgrados.medicina.ucsg@analysis.orkund.com

Sources included in the report

W	URL: https://docplayer.es/7771609-Ductus-arterioso-persistente.html Fetched: 6/14/2020 4:06:05 AM	 1
W	URL: https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/1922/1/PROYECTO%20DE%20GRADO.pdf Fetched: 11/15/2019 5:47:52 AM	 1
SA	portafolio de farma.pptx Document portafolio de farma.pptx (D44473016)	 1
W	URL: https://repository.udca.edu.co/bitstream/11158/1919/1/Proyecto%20de%20Grado.pdf Fetched: 11/29/2020 12:03:35 AM	 3

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil / Suarez_Melissa_FINAL 12 sep.docx

Activ
11/10/20

AGRADECIMIENTO

Agradezco infinitamente al Ser Supremo que ha guiado mi camino desde el primer día que inicio mi formación como Profesional de la salud, por haberme regalado la dicha de disfrutar de sonrisas y momentos mágicos juntos a mis niños.

A mi Tutora de tesis Dra. Cecilia Massache Young, quien ha sabido con paciencia y dedicación corregir mi contenido de investigación, apoyarme durante el proceso de la misma y brindado motivación durante la presentación preliminar de la tesis.

A la institución que me formo, me lleno de conocimientos científicos, Hospital Roberto Gilbert Elizalde, en donde pude obtener el apoyo necesario para la obtención de datos estadísticos, información y guía por varios Docentes y tratantes interesados en el tema de Titulación.

DEDICATORIA

Dedico sinceramente mi trabajo de investigación a mis padres Oswaldo y Emérita, quienes han sido los pilares fundamentales durante toda mi carrera estudiantil, quienes me han brindado palabras de aliento y apoyo, y han sabido guiarme desde pequeña.

A mi esposo, Víctor por haber caminado junto a mi durante estos 4 años, por haberme brindado su comprensión en todo momento y por ser mi soporte diario, especialmente en los días complicados.

A mi pequeña hija María Victoria, por ser mi motivación diaria, por regalarme fortaleza cuando más lo necesito y por ser quien termino de formarme como pediatra.

INDICE DE CONTENIDOS

AGRADECIMIENTO.....	VI
INDICE DE CONTENIDOS	VIII
ÍNDICE DE TABLAS	X
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
RESUMEN	XII
ABSTRACT	XIV
INTRODUCCIÓN	2
CAPITULO I	3
1. EL PROBLEMA	3
1.1 Planteamiento del Problema	3
1.2 Formulación	4
1.3 Preguntas directrices.....	4
1.3 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	4
1.3.1 Objetivo General.....	4
1.3.2 Objetivos Específicos	4
1.4 Justificación	4
1.4 Hipótesis de la Investigación.....	5
CAPÍTULO II	6
MARCO TEÓRICO.....	6
2.1 Ductus arterioso persistente (DAP).....	6
2.2 Desarrollo embriológico.....	6
2.3 Fisiopatología.....	7
2.4 Factores de riesgo.....	8
2.5 Manifestaciones clínicas	9
2.5.1 Ductus silente	9
2.5.2 Ductus arterioso pequeño.....	10
2.5.3 Ductus arterioso moderado	10

2.5.4	Ductus arterioso grande	11
2.6	Diagnóstico	12
2.7	Tratamiento. Grupos de intervención y comparación.....	14
2.7.1	Ibuprofeno	14
2.7.2	Paracetamol.....	15
2.8	Comparación de ibuprofeno vs Paracetamol	17
METODOLOGÍA.....		19
3.1	Justificación de la elección del método	19
3.2	Diseño de la investigación.....	19
3.3	Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio	19
3.4	Procedimiento de recolección de la información	20
3.5	Técnicas de recolección de información	21
3.6	Técnicas de análisis estadístico	21
	Operacionalización de variables	22
RESULTADOS.....		24
CONCLUSIONES.....		44
RECOMENDACIONES		45
Bibliografía		46

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla1 Factores de Riesgo	8
Tabla2 Clasificación de los conductos arteriosos persistentes.....	9
Tabla3 Datos ecocardiográficos que definen la magnitud del DAP	14
Tabla4 Técnicas de estudio.....	21
Tabla5 Operacionalización de las variables	22
Tabla6 Sexo	24
Tabla7 Tipo de tratamiento.....	25
<i>Tabla8</i> Edad.....	26
<i>Tabla9</i> Edad gestacional	27
<i>Tabla10</i> Peso	28
Tabla11 Diámetro del conducto arterioso PA	29
Tabla12 Edad inicio de tratamiento PA	30
Tabla13 Tiempo de recuperación PA	31
Tabla14 Porcentaje de pacientes que ameritaron cateterismo PA.....	32
<i>Tabla15</i> Porcentaje de pacientes fallecidos PA	33
Tabla16 Diámetro del conducto arterioso IB	34
Tabla17 Edad inicio de tratamiento IB.....	35
Tabla18 Tiempo de recuperación IB	36
<i>Tabla19</i> Porcentaje de pacientes que ameritaron cateterismo IB	37
Tabla20 Porcentaje de pacientes fallecidos IB.....	38
Tabla21 Tabla cruzada entre tipo de tratamiento y complicaciones.....	39
Tabla22 Tabla cruzada entre tipo de tratamiento y complicaciones.....	40
Tabla 23 Eficacia del tratamiento entre ibuprofeno y paracetamol.....	41

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Eje paraesternal corto. Visión del ducto flujo de doppler continuo. ...	13
Figura 2. Eje paraesternal corto. Visión del ducto. Medición de la relación AI/Ao desde para esternal eje largo.....	13
Figura 3 Sexo.....	24
Figura 4 Tipo de tratamiento	25
Figura 5 Edad.....	26
Figura 6 Edad gestacional.....	27
Figura 7 Peso.....	28
Figura 8 Diámetro del conducto arterioso PA.....	29
Figura 9 Edad inicio de tratamiento PA.....	30
Figura 10 Tiempo de recuperación PA.....	31
Figura 11 Porcentaje de pacientes por cateterismo	32
Figura 12 Porcentaje de pacientes fallecidos.....	33
Figura 13 Diámetro del conducto arterioso IB	34
Figura 14 Edad inicio de tratamiento IB	35
Figura 15 Tiempo de recuperación IB	36
Figura 16 Porcentaje de pacientes por cateterismo IB.....	37
Figura 17 Porcentaje de pacientes fallecidos IB.....	38
Figura 18 Tiempo de recuperación.....	40

TEMA: “Paracetamol intravenoso versus ibuprofeno oral en el tratamiento de Conducto arterioso persistente en neonatos pretérminos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde durante el periodo 2017-2018”

AUTORA: DRA. XIMENA FABIOLA ANDRADE PEÑALOZA

TUTORA: DRA. CECILIA EDITH MASSACHE YOUNG

RESUMEN

Introducción: El ductus arterioso persistente es un defecto en el que el vaso sanguíneo provisorio que comunica la arteria pulmonar izquierda a la aorta en el corazón del recién nacido no se cierra después del nacimiento, las complicaciones asociadas a la falta de cierre incluyen la prolongación de la ventilación asistida, displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, entre otras.

Objetivo: Comparar el uso de paracetamol intravenoso versus ibuprofeno oral en el tratamiento de Conducto arterioso persistente en neonatos pretérminos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde durante el periodo 2017-2018

Materiales y Métodos: Se realizó un Estudio con enfoque cuantitativo de carácter observacional, analítico en sentido retrospectivo con medición transversal en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde durante el periodo 2017-2018

Resultados: En la actual investigación se trabajó con un total de 97 pacientes neonatos pretérminos hospitalizados en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el período 2017-2018, de ellos el 53,6% eran de sexo femenino y el restante 46,4% del sexo masculino, de dichos pacientes un 80,41% recibieron tratamiento con Paracetamol intravenosos, mientras que un 19,59 % recibió Ibuprofeno oral como tratamiento de conducto arterioso persistente.

La tasa de ausencia de complicaciones con el uso de paracetamol fue del 100% en contraste con el ibuprofeno, en donde se observa que la misma tasa fue del 89,5%, mientras que en el 10.5% de los pacientes en quienes se administró ibuprofeno si presentó complicaciones (enterocolitis necrotizante). La tasa de requerimiento de cateterismo en paciente tratados con paracetamol fue del 6.4% en contraste del ibuprofeno oral que presentó una tasa del 10.5%. Finalmente

mostrando que la eficacia de paracetamol fue del 93.6% y la eficacia con administración de ibuprofeno oral fue del 89.5%,

Conclusiones: El Ductus arterioso persistente se presenta con mayor frecuencia en pacientes de sexo femenino, con edad gestacional entre las 30 - 33 semanas y con un peso menor a 1 kilogramo. Reflejando que a menor edad gestacional y peso de nacimiento, es mucho más frecuente el diagnóstico de esta patología.

Así mismo los pacientes tratados con paracetamol intravenoso no presentaron complicaciones ni efectos secundarios durante su administración, mientras que los pacientes en quienes se administró ibuprofeno oral se evidenció desarrollo de enterocolitis necrotizante en el 10.5% de los neonatos, así como también menor eficacia de cierre de ductus arterioso persistente ya que requirieron en un mayor porcentaje la resolución de la patología con cateterismo intervencionista.

PALABRAS CLAVE: Ductus arterioso persistente, paracetamol, ibuprofeno, factores de riesgo.

TITLE: “Intravenous paracetamol versus oral ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants of the Roberto Gilbert Elizalde Hospital during the period 2017-2018”

AUTHOR: DRA. XIMENA FABIOLA ANDRADE PEÑALOZA

TUTOR: DRA. CECILIA EDITH MASSACHE YOUNG

ABSTRACT

Introduction: The persistent arterial duct is a defect in the provisional blood vessel that communicates the left pulmonary artery to the aorta in the heart of the newborn is not closed after birth, complications associated with the lack of closure include prolonged assisted ventilation, bronchopulmonary dysplasia, pulmonary hemorrhage, necrotizing enterocolitis, intraventricular hemorrhage, among others.

Objective: To compare the use of intravenous paracetamol versus oral ibuprofen in the treatment of persistent arterial duct in preterm infants of Roberto Gilbert Elizalde Hospital during the 2017-2018 period

Materials and Methods: A study was carried out with a quantitative approach of an observational, analytical character in retrospect with a transversal measurement in the Roberto Gilbert Elizalde Hospital during the 2017-2018 period

Results: The current investigation worked with a total of 97 preterm neonatal patients hospitalized at the Roberto Gilbert Elizalde Hospital in the period 2017-2018, of which 53.6% were female and the remaining 46.4% male. Of these patients, 80.41% received intravenous Paracetamol treatment, while 19.59% received oral Ibuprofen as a treatment for patent ductus arteriosus. The rate of absence of complications with the use of paracetamol was 100% in contrast to ibuprofen, where it is observed that the same rate was 89.5%, while in 10.5% of the patients in whom ibuprofen was administered if it presented complications (necrotizing enterocolitis). The catheterization requirement rate in patients treated with paracetamol was 5.1% in contrast to oral ibuprofen, which presented a rate of 10.5%.

Conclusions: Patent ductus arteriosus occurs more frequently in female patients, with a gestational age between 30-33 weeks and weighing less than 1 kilogram. Reflecting that the lower gestational age and birth weight in neonates, the diagnosis of patent ductus arteriosus is much more frequent. Likewise, the patients treated with intravenous paracetamol did not present complications or side effects during its administration, while the patients in whom oral ibuprofen was administered, development of necrotizing enterocolitis was evidenced in 10.5% of neonates, as well as lower efficacy of closure of patent ductus arteriosus as they required a higher percentage of pathology resolution with interventional catheterization.

Key words: Persistent Arterial Duct, paracetamol, ibuprofen, risk factors.

INTRODUCCIÓN

El ductus arterioso persistente (DAP) también conocido con el nombre de ductus arterioso permeable (DAP) comprende la cardiopatía más frecuente en los recién nacidos pretérmino. (1) Se define como una estructura vascular que permite la conexión entre la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal, cerca del origen de la rama pulmonar izquierda. Su presentación es inversamente proporcional con la edad gestacional, pues tiene una incidencia en neonatos pretérmino entre 50-70%, siendo 53% en los menores de 34 semanas de gestación y más de 65% en menores de 26 semanas. (2) El DAP afecta al 80% de los recién nacidos de extremo bajo peso al nacer (< 1.000 g), al 45 % de los recién nacidos con peso menor a 1.750 g y sólo a uno de cada 5.000 RN a término.

Posterior al nacimiento, en la mayoría de los recién nacidos (RN) se inicia una constricción del ductus arterioso secundario a la hipoxia de la capa íntima, remodelación y cierre definitivo. (3) Este proceso ocurre dentro de las 72 primeras horas en la mayoría de los RN a término, y en los RN pretérmino >29 semanas de edad gestacional (EG) ocurre generalmente al cuarto día. Sin embargo, en los extremadamente prematuros, < 28 semanas, el ductus persiste abierto en el 70% de los casos y hasta un 80% en aquellos menores de 24-25 semanas. (4)

Existen diversos factores de riesgo tanto genéticos como ambientales relacionados con el DAP, de los cuales se mencionan: el peso menor de 1500 g, edad gestacional menor de 30 semanas, las áreas urbanas de grandes alturas, procesos infecciosos y/o respiratorios, prematurez, entre otros. (5) Existe una gran asociación de esta condición con las trisomías 21, 18 y 13, así como la rubeola congénita. (6)

Se ha informado que el conducto se cierra sin tratamiento en el 73% de los bebés nacidos en EG > 28 semanas, y en 94% de los RN con un peso al nacer > 1000 g. (7)

Existen diversos tratamientos establecidos para el DAP, de los cuales se menciona los inhibidores de las prostaglandinas H2 sintetasa: ibuprofeno e

indometacina; el paracetamol, la ligadura quirúrgica del ductus, el cierre tardío mediante cateterismo intervencionista, entre otros. (8)

CAPITULO I

1. EL PROBLEMA

1.1 Planteamiento del Problema

El ducto arterioso persistente se caracteriza por ser una comunicación entre la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal que persiste al momento del nacimiento. Esta condición es la cardiopatía más frecuente en los RN pretérmino, pues tiene una incidencia de entre 50-70%. Está relacionada a una alta morbilidad y mortalidad que perjudica la calidad de vida de aquellos que la padecen. (9)

Dentro de las complicaciones ligadas a esta enfermedad, se detalla que la persistencia del ductus aumenta el flujo sanguíneo a nivel pulmonar, lo que favorece la aparición de edema pulmonar y reducirá la compliance pulmonar, disminuyendo el volumen pulmonar y la capacidad funcional residual. El tiempo de ventilación mecánica se alargará, y se incrementarán las necesidades de oxígeno, aumentando el riesgo de padecer una enfermedad pulmonar crónica. (10)

Los recién nacidos con esta condición son manejados a través del tratamiento de primera línea que consiste en la administración de ibuprofeno oral. Sin embargo, el uso de los antagonistas de prostaglandinas para el manejo de esta enfermedad en RN, muestran mayor incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN) o perforación intestinal aislada (PIA), que el resto de niños prematuros. Por lo previamente argumentado, recientemente se han efectuado trabajos de investigación de los efectos del paracetamol como alternativa de tratamiento pues en varios estudios muestran una tasa de éxito similar al ibuprofeno y con menos efectos secundarios. (11)

1.2 Formulación

¿En relación al uso del ibuprofeno oral vs el paracetamol intravenoso para el manejo del ductus arterioso persistente, cuál tiene mayor tasa de éxito?

1.3 Preguntas directrices

- ¿Qué fármaco desarrolla efectos secundarios más frecuentemente?
- ¿Qué vías de administración del ibuprofeno y del paracetamol están indicadas para el manejo del conducto arterioso persistente?
- ¿Cuáles son las complicaciones asociadas al uso del ibuprofeno y del paracetamol en el manejo del conducto arterioso persistente?

1.3 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

1.3.1 Objetivo General

Comparar el uso del paracetamol intravenoso versus ibuprofeno oral en el tratamiento de conducto arterioso persistente en neonatos pretérminos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde durante el periodo 2017-2018

1.3.2 Objetivos Específicos

- Comparar la evolución clínica y ecocardiográfica de recién nacidos pretérminos tratados con paracetamol intravenoso con recién nacidos pretérminos tratados con ibuprofeno oral.
- Determinar las principales complicaciones y efectos secundarios asociadas con el uso de ibuprofeno y paracetamol como tratamiento para el cierre del ductus arterioso persistente.

1.4 Justificación

El ductus arterioso persistente en neonatos pretérmino tiene una incidencia entre el 50-70%, lo que obliga a prestarle una debida consideración por parte de los profesionales de la salud en cuanto al diagnóstico y tratamiento de esta condición. El presente estudio se justifica al plantear la comparación del tratamiento a través de ibuprofeno Oral con la administración de paracetamol intravenoso en el cierre del ductus arterioso persistente. Esto debido a que el

manejo de esta patología con administración de ibuprofeno oral muestra una gran tasa de éxito, sin embargo, suele presentar efectos secundarios que perjudican la calidad de vida de los neonatos a corto y a largo plazo, lo cual hace menester la investigación de otras fuentes terapéuticas como la administración de paracetamol, con el que se ha observado menor tasa de complicaciones en estudios realizados a nivel mundial.

En tal sentido, con este trabajo de investigación se beneficiará el servicio de Neonatología del Hospital Roberto Gilbert Elizalde, al permitir plantear justificadamente el uso de determinado tratamiento farmacológico como terapéutica de cierre de DAP. Además, este estudio pretende servir como base de futuras investigaciones relacionado con la misma problemática, de manera que aporte a la ciencia médica.

1.4 Hipótesis de la Investigación

El paracetamol en comparación con el ibuprofeno oral en el manejo del cierre del ductus arterioso persistente, se asocia a menos reacciones secundarias y compliaciones, presentando una ventaja terapéutica.

CAPÍTULO II

MARCO TEÓRICO

2.1 Ductus arterioso persistente (DAP)

El ductus arterioso persistente, también denominado como ductus arterioso permeable (DAP) es una estructura vascular que permite la comunicación de la aorta ascendente con la arteria pulmonar principal. (12) Específicamente, se localiza inmediatamente a la izquierda de la ramificación del tronco de la arteria pulmonar y a nivel aórtico en la unión del arco aórtico con la aorta descendente, a 1cm de la salida de la arteria subclavia izquierda. (13)

Los estudios encontrados reportaron tasas de incidencia muy divergentes, cuya presentación es inversamente proporcional a la edad gestacional, cuya incidencia en neonatos pretérmino fue de 50 a 70%, siendo 53% en los menores de 34 semanas de gestación y más de 65% en menores de 26 semanas. (2) El DAP afecta al 80% de los recién nacidos de extremo bajo peso al nacer (< 1.000 g), al 45 % de los recién nacidos con peso menor a 1.750 g y sólo a uno de cada 5.000 RN a término. (14)

El cierre fisiológico del ducto arterioso ocurre horas posteriores al nacimiento, entre 10-72 horas. Sin embargo, la mayoría de los neonatos pretérmino, generalmente con peso inferior a 1.500 g y con síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido, este mecanismo se ve afectado. (15)

2.2 Desarrollo embriológico

El conducto arterioso persistente es una de las anomalías congénitas más comunes de los grandes vasos en los que una estructura vascular persistente conecta la aorta descendente proximal con el techo de la arteria pulmonar principal. El conducto arterioso fetal que normalmente se cierra espontáneamente después del nacimiento es una estructura importante que es esencial para el desarrollo fetal normal. Su función durante el período fetal es permitir que el gasto ventricular derecho se desvíe de la circulación pulmonar de alta resistencia.

En el desarrollo cardiovascular normal, el sexto arco aórtico emite una rama importante que crece hacia el brote pulmonar en desarrollo. En ambos lados, la

parte proximal del sexto arco aórtico se convierte en el segmento proximal de las arterias pulmonares derecha e izquierda. El segmento distal de este arco en el lado derecho pierde su conexión con la aorta dorsal y desaparece, mientras que en el lado izquierdo la porción distal persiste durante la vida intrauterina como el conducto arterioso. El conducto arterioso fetal es una estructura importante que es esencial para el desarrollo fetal normal, ya que permite que la mayor parte de la sangre del ventrículo derecho evite los pulmones no funcionales llenos de líquido del feto. La constricción o el cierre prematuro pueden conducir a insuficiencia cardíaca derecha, lo que resulta en hidropesía fetal. Al cerrarse después del nacimiento, el conducto arterioso se convierte en una banda fibrosa conocida como ligamento arterioso. El fracaso del cierre del conducto arterioso después del nacimiento conduce a DAP. (16)

2.3 Fisiopatología

La persistencia fetal del DA y su cierre espontáneo después del nacimiento es el resultado de una equilibrada y compleja interacción entre el oxígeno, factores neurohumorales locales y circulantes y de las especiales características de la estructura del músculo liso de la pared ductal. (17)

La circulación fetal normal depende de la placenta y la permeabilidad del conducto arterioso. El DA se mantiene abierto con los efectos de las prostaglandinas (especialmente PGE1) secretadas por la placenta y el óxido nítrico (NO) y un ambiente relativamente hipóxico ($paO_2 = 18-28$ mm Hg) porque es una necesidad fisiológica en este período. Después del nacimiento y con la separación de la placenta y el inicio de la respiración, la circulación cambia y el cierre del conducto comienza de inmediato. Estos eventos, que ocurren sin incidentes en los bebés a término, se ven obstaculizados en los bebés prematuros. Los mecanismos fisiopatológico responsables de la falta de cierre de DA en bebés prematuros son los siguientes: (18)

- El conducto arterioso tiene una pared delgada. La pared vascular puede tomar O_2 al alimentarse directamente del lumen arterial sin necesidad de vaso vasorum. No se puede proporcionar el entorno hipóxico necesario para el cierre del conducto arterioso.

- La sensibilidad a Ca^{++} y K^+ , que aumenta con O_2 , es baja en las células del músculo liso ductal; Los canales de Ca^{++} son inmaduros.
- La sensibilidad a las prostaglandinas (PG) (especialmente PGE_2) en el conducto arterioso es alta en las primeras semanas de gestación. A medida que avanza la gestación, el DA se vuelve más sensible al O_2 y menos sensible a los PG.
- Niveles de prostaglandina: en los bebés a término, los niveles de PG en la circulación se reducen rápidamente después del nacimiento, pero esta reducción es lenta en los bebés prematuros debido a la inmadurez del pulmón. (19)

2.4 Factores de riesgo

Se ha reportado que esta patología es más frecuente en el sexo femenino, en áreas urbanas de mayor altitud, cuando existen antecedentes de consanguinidad entre padres, cuadros febriles e infecciones maternas durante la gestación, exposición materna a fluoxetina, premadurez y bajo peso al nacimiento. (20) Los factores de riesgo se resumen en la siguiente tabla:

Tabla1
Factores de Riesgo

Peso menor de 1.500 g.
Edad gestacional menor de 30 semanas.
No haber recibido corticosteroides prenatales.
Procesos infecciosos y/o respiratorios.
Sobrecarga de volumen.
Cardiopatías asociadas.
Asociación sindromica.
Uso de diuréticos (furosemida).

Elaborado por: Ximena Andrade

Fuente: Romero, H; Peña, J. 2017. 23(3): 168-176. Manejo del paciente pretérmino con ductus arterioso persistente.

2.5 Manifestaciones clínicas

La clínica se relaciona con el tamaño del ductus, la cuantía del cortocircuito, la relación entre las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas, y la sobrecarga de volumen del miocardio. (21) Los conductos arteriosos se los pueden clasificar de la siguiente manera:

Tabla2

Clasificación de los conductos arteriosos persistentes

Silentes Pacientes que no presentan soplo ni datos de hipertensión arterial pulmonar y son diagnosticados solo por ecocardiografía
Pequeños Pacientes con soplo continuo audible, insignificantes cambios hemodinámicos, sin sobrecarga en cavidades izquierdas ni hipertensión arterial pulmonar.
Moderados Pacientes con soplo continuo, pulsos amplios, sobrecarga de volumen en cavidades izquierdas, hipertensión arterial pulmonar leve a moderada. Con o sin datos de insuficiencia cardiaca leve (compensada)
Grandes Pacientes con soplo continuo, pulsos amplios, sobrecarga importante de volumen en cavidades izquierdas, hipertensión arterial pulmonar moderada o severa, con datos clínicos de insuficiencia cardiaca descompensada.

Elaborado por: Ximena Andrade.

Fuente: Peralta, M. Rev. Med. Inst. Mex Seguro Soc. 2017; 50(4): 453-463.

Persistencia del conducto arterioso.

2.5.1 Ductus silente

Actualmente, y como consecuencia al desarrollo de la ecocardiografía, ha sido frecuente el hallazgo de un DAP pequeño en una exploración ecocardiográfica en pacientes sin datos clínicos ni soplo típico. Algunos denominan también silentes a aquellos ductus que tras su cierre quedan con un mínimo cortocircuito no significativo con desaparición del soplo. No hay datos amplios sobre la evolución clínica a largo plazo o sobre el riesgo de endocarditis. (22)

2.5.2 Ductus arterioso pequeño

En estos casos, la resistencia vascular de los pulmones disminuye regularmente después del período neonatal. La corriente restrictiva ofrece un pequeño cortocircuito izquierda-derecha, con una expansión en la corriente pulmonar contrastada al sistémico y sin datos de insuficiencia cardíaca izquierda. No muchos pacientes tienen efectos secundarios. El signo característico es el soplo a la auscultación. El desarrollo es normal, con la excepción de la rubéola congénita. Los ritmos marginales son normalmente llenos, y la presión del pulso arterial suele ser algo mayor que la habitual. No suele encontrarse un impulso precordial aumentado a la palpación torácica. (23)

A la auscultación, el primer y segundo ruido son normales y suele haber un soplo que no se ausculta en el período neonatal y que aparece cuando bajan las resistencias pulmonares; es un soplo sistólico en los niños pequeños y continuo en los niños mayores. Se ausculta mejor en el segundo espacio intercostal izquierdo infraclavicular y aumenta con la inspiración. (23)

El ECG y la radiografía de tórax son normales, salvo por una leve prominencia del tronco de la arteria y las ramas pulmonares. La ecocardiografía es la prueba que confirma esta sospecha diagnóstica, como en el resto de los casos. (23)

2.5.3 Ductus arterioso moderado

La existencia de un cortocircuito izquierda-derecha moderado puede promover manifestaciones clínicas como dificultad en las tomas, irritabilidad, taquipnea y retraso ponderal. La sintomatología aumenta a partir del segundo y tercer mes de nacimiento. En la mayoría de los casos se produce una hipertrofia miocárdica compensatoria y la situación general mejora. Pese a ello, los niños crecen en percentiles bajos y se fatigan fácilmente. El pulso está incrementado, los cuales son periféricos llenos y con rebote, la presión arterial diferencial sistémica es amplia, con presión diastólica baja. El precordio es hiperdinámico, con aumento del impulso apical. Se suele palpar un frémito en el borde esternal superior izquierdo. A la auscultación, el primer y segundo ruidos están enmascarados por un soplo fuerte. A veces se escucha un tercer tono en el ápex. La progresión del soplo sistólico a continuo es más rápida que en el grupo anterior. (24)

El ECG no suele presentar anomalías en los lactantes, pero pueden aparecer signos de hipertrofia en los niños mayores: profundas ondas Q y R prominentes en II, III y aVF y precordiales izquierdas (V5, V6) como dato de hipertrofia del ventrículo izquierdo. Una onda P ancha indica una dilatación de la aurícula izquierda. La radiografía de tórax presenta muchas veces cardiomegalia, con prominencia del ventrículo y la aurícula izquierda, el tronco y las ramas pulmonares, así como aumento de la vasculatura pulmonar periférica. (24)

2.5.4 Ductus arterioso grande

Los lactantes con un PDA grande tienen síntomas como irritabilidad, dificultad en las tomas, retraso ponderal, cansancio fácil y sudoración con las tomas. Tienen taquipnea y tiraje y cuadros de infección respiratoria frecuentes. Todo ello es consecuencia de la insuficiencia cardiaca izquierda y del edema pulmonar. (25) En la inspección física destacan la taquicardia, taquipnea, ruidos crepitantes, pulsos saltones, presión arterial diferencial amplia con disminución marcada de la presión diastólica y, en casos severos, disminución de la presión sistólica. El precordio es hiperdinámico; a la palpación se siente el impulso del ventrículo izquierdo, así como un frémito marcado. (26) El primer y segundo ruidos están acentuados y aparece un tercer tono en el ápex. Generalmente se escucha un soplo sistólico rudo en el foco pulmonar y en el tercer espacio intercostal. El soplo se extiende a toda la sístole y ocupa el primer tercio de la diástole. Es raro el soplo continuo. Se pueden encontrar otros soplos sistólicos inespecíficos en foco aórtico o retumbo diastólico mitral en el ápex. (27)

El ECG muestra el crecimiento del ventrículo izquierdo con ondas Q profundas y R prominentes. Las ondas T pueden ser difásicas o invertidas. El crecimiento auricular izquierdo se objetiva con ondas P anchas. La radiografía de tórax exhibe cardiomegalia a expensas de la aurícula y el ventrículo izquierdo, junto al crecimiento del tronco y las ramas pulmonares y aumento de la vasculatura pulmonar periférica. Se puede encontrar un aumento del patrón venoso pulmonar e infiltrado intersticial. El crecimiento de la aurícula izquierda puede colapsar algún bronquio lobar y producir atelectasias o enfisema pulmonar. (28)

2.6 Diagnóstico

El diagnóstico del DAP en los RN pretérmino debe ser ecocardiográfico por varios motivos:

- Los signos clínicos son, con frecuencia, poco fiables y puede existir un ductus grande, con gran paso izquierda derecha en ausencia de síntomas.
- Las resistencias vasculares pulmonares están elevadas y por tanto existe poca diferencia de presión entre aorta y pulmonar y la velocidad del flujo puede ser insuficiente para generar soplo.
- Es necesario, antes de iniciar tratamiento para el cierre, descartar cardiopatías congénitas sobre todo ductus dependientes como por ejemplo la coartación de aorta.
- Existen causas frecuentes de soplo en el neonato, como estenosis de ramas pulmonares o insuficiencia tricúspide leve, que no requieren ningún tratamiento. (29)

La ecocardiografía debe hacerse en el momento que produce manifestaciones clínicas. Lo que no está protocolizado es en aquellos prematuros asintomáticos, cuándo debe realizarse por screening y a partir de qué edad gestacional, siendo amplia la variabilidad entre los distintos centros. Lo más efectivo parece realizarlo al tercer día de vida en menores de 30 semanas. En el pretérmino menor de 1000g con ventilación mecánica no debemos esperar a que aparezcan los síntomas para realizar el diagnóstico de DAP. Debiendo realizarse sistemáticamente a las 48-72 horas de vida. (30)

La ecocardiografía debe valorar los siguientes parámetros:

- Dirección del shunt y patrón de flujo durante el ciclo cardiaco
- Diámetro interno del ductus.
- Función cardiaca.
- Tamaño de la aurícula izquierda y relación Aurícula izquierda (AI) / (Ao) Raíz aórtica.
- Efectos en la circulación periférica.

La proyección ecocardiográfica ideal para diagnosticar el ductus, la dirección del paso y el diámetro del mismo es la visión en paraesternal eje corto. Para valorar la función cardíaca y la relación AI/Ao es en paraesternal eje largo. Por último, para los efectos en la circulación, fundamentalmente el robo diastólico en aorta es la ventana supraesternal. (31)

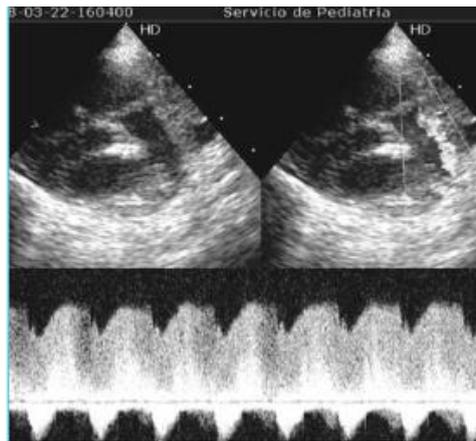


Figura 1. Eje paraesternal corto. Visión del ducto flujo de doppler continuo.
Fuente: González (31)



Figura 2. Eje paraesternal corto. Visión del ducto. Medición de la relación AI/Ao desde para esternal eje largo.
Fuente: González (31)

Tabla3

Datos ecocardiográficos que definen la magnitud del DAP

Hallazgos ecocardiográficos	Pequeño	Moderado	Grande
Diámetro del DAP por doppler color	<1.5 mm	1,5-2mm	>2mm
AI/ Ao	<1.4	1.4-1.6	>1.6
Fracción de acortamiento	>40%	30-40%	<30%

Elaborado por: Ximena Andrade.

Fuente: González, M; Gómez, E; Párraga, J; Tejero, M; Guzmán, J. 2016.

Ductus arterioso persistente

2.7 Tratamiento. Grupos de intervención y comparación.

El manejo terapéutico actual para el cierre del ductus arterioso persistente consiste en la administración de indometacina o ibuprofeno, que estimulan la contracción del ductus arterioso por bloqueo de la síntesis de prostaglandinas por inhibición del segmento ciclooxigenasa de la prostaglandina sintetasa; sin embargo, estos fármacos tienen efectos adversos tales como la hemorragia, plaquetopenia, enterocolitis, insuficiencia renal e hiperbilirrubinemia. (32)

A diferencia de los otros mencionados, el paracetamol puede inhibir el segmento peroxidasa de la prostaglandina sintetasa. La peroxidasa es estimulada a concentraciones de peróxido diez veces más bajas en contraste a la ciclooxigenasa y su inhibición mediada por el paracetamol es facilitada por la reducción de las concentraciones locales de peróxido en situaciones como hipoxia. Esto da paso a que la inhibición de la peroxidasa sea efectiva en condiciones en que la inhibición de la ciclooxigenasa es menos activa. (32)

2.7.1 Ibuprofeno

El ibuprofeno es un medicamento antiinflamatorio no esteroideo (AINE) derivado del ácido propiónico (ácido débil). El tiempo en que alcanza la concentración máxima, después de la administración oral, varía de 1-2 horas, y la vida media de eliminación es de 2-3 horas. Se excreta rápidamente en la orina, especialmente en forma de metabolitos y sus conjugados. Es uno de los antiinflamatorios más consumidos en todo el mundo, ya que se considera uno de

los analgésicos antiinflamatorios antipiréticos de primera elección, indicado para el dolor traumático postoperatorio leve o moderado y en condiciones febriles, tanto en adultos como en niños, además de ser uno de los AINE, con mejor tolerabilidad gastrointestinal y han demostrado ampliamente su eficacia y seguridad. (33)

En la actualidad, es utilizada por unidades neonatales como fármaco de primera elección para inducir el cierre ductal en el prematuro extremo. De esta manera la suspensión oral de ibuprofeno se administra a través de tubos orogástricos en una dosis de 10 mg / kg / dosis seguida de 5 mg / kg / dosis después de 24 y 48 horas desde la primera dosis. (34)

Para Cordero et.al en su artículo de investigación publicado en el año 2016 “Experiencia con ibuprofeno para el tratamiento de la persistencia de conducto arterioso en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México” destaca que el mayor porcentaje de éxito para el cierre de PCA con ibuprofeno a dosis estándar (10-5-5 mg/kg/día) se obtiene cuando se diagnóstica y maneja en la primera semana de vida. De esta manera al utilizar un segundo ciclo de ibuprofeno a partir de la segunda semana de vida no hay diferencias significativas entre iniciarlo de manera temprana o tardía. (34)

En base a lo expuesto se determina que, con las dosis de ibuprofeno actualmente utilizadas, el porcentaje de éxito en un segundo ciclo es menor que con el primer ciclo, pero sin diferencias indicadoras.

2.7.2 Paracetamol

Tanto los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa (COX) (ibuprofeno e indometacina) como el paracetamol inhiben la prostaglandina sintetasa, que tiene dos sitios catalíticos. La enzima COX es inhibida por los inhibidores de la COX, mientras que el paracetamol parece afectar al segmento de la peroxidasa. (35) Existen datos limitados sobre el uso de paracetamol (paracetamol) para inducir el cierre del conducto arterioso. En revisiones de la literatura, se ha informado que tanto las preparaciones orales como las intravenosas de paracetamol dan como resultado el cierre de DAP. (36)

La administración de paracetamol se realiza a una dosis de 15 mg / kg / dosis en intervalos de seis horas durante tres días consecutivos. (37)

Uso y eficacia

El paracetamol se ha propuesto como un medicamento alternativo para cerrar el conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo. Los resultados de los estudios analizados apoyan principalmente la eficacia del paracetamol en el cierre ductal, con una elevación baja y transitoria inconstante de las enzimas hepáticas como efecto secundario informado o según otros estudios, eventos de toxicidad hepática aguda más graves.

Se ha demostrado una seguridad renal probablemente más alta de este medicamento que describe una reducción significativamente menor en la excreción urinaria de PGE2 y una menor incidencia de oliguria comparando dos grupos de lactantes tratados con paracetamol versus ibuprofeno. Estas ventajas estarían relacionadas con los diferentes mecanismos de acción del fármaco, porque el paracetamol no es un AINE clásico, solo tiene una actividad antiplaquetaria y antiinflamatoria débil. Ejerce principalmente efectos centrales (analgésicos, antipiréticos) y reduce la síntesis de prostaglandinas a través de la inhibición de la prostaglandina sintetasa (PGHS), como ocurre con los AINE, pero actúa en un sitio enzimático diferente, llamado región de peroxidasa (POX).

Los efectos de la administración profiláctica de paracetamol en el cierre de PDA han sido evaluados retrospectivamente por Gálvez y Rojas en su estudio realizado en Bogotá en el año 2018. Los resultados extrapolados de 60 neonatos con edad gestacional menor de 35 semanas que fueron manejados paracetamol endovenoso a dosis de 15 mg/kg por dosis cada 6 h, se obtuvo una efectividad del 90%. (38)

Efectos secundarios en el uso del paracetamol

Se han descrito algunos efectos secundarios hepáticos después de la administración IV de paracetamol, que pueden determinar un aumento transitorio de la concentración de enzimas hepáticas o, según otros estudios, eventos de toxicidad hepática aguda más graves. La hepatotoxicidad en los recién nacidos no está determinada directamente por el paracetamol en sí, pero puede ser causada por la producción de metabolitos de N-acetil-p-benzoquinona imina (NAPQI) por la enzima oxidasa de función mixta dependiente del citocromo P450 (CYP) hepático. Los mecanismos de formación de NAPQI, eliminación de sulfato

y tasa de producción de glucurónido aún no se conocen exactamente en los prematuros. La evidencia clínica muestra una toxicidad hepática baja o ausente en los recién nacidos, lo que sugiere la existencia de un amplio rango de concentración sérica terapéutica para el paracetamol. (38)

2.8 Comparación de ibuprofeno vs Paracetamol

En un estudio publicado en el 2019 de cohorte observacional y retrospectivo realizado en Turquía en bebés nacidos con ≤ 28 semanas de gestación ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (Manisa Merkezefendi State Hospital, Manisa, Turquía) entre febrero de 2015 y abril de 2018 con hallazgos clínicos de ductus arterioso persistente se comparó el tratamiento del ibuprofeno en contraste con el paracetamol. Los resultados mostraron que los hallazgos clínicos más comunes para el diagnóstico de PDA fueron circulación hiperdinámica, taquicardia y aumento de la necesidad de oxígeno. En total, 43 de los 51 recién nacidos prematuros (84,3%) en el grupo de ibuprofeno y 32 de los 36 (88,8%) en el grupo de paracetamol lograron el cierre de DAP después del primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en términos de morbilidad respiratoria, función renal y hepática, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, duración de la estancia hospitalaria y mortalidad. La conclusión obtenida de este estudio indica que el paracetamol oral fue tan efectivo como el ibuprofeno oral en el tratamiento médico del PDA. (39)

En Israel, un estudio publicado en el 2018 titulado con el nombre “Adding Paracetamol to Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study” tuvo como objetivo comparar la tasa de cierre del conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo con el ibuprofeno y el paracetamol intravenoso en recién nacidos prematuros de 24 a 31 semanas gestacional. Entre los resultados se destaca que no hubo diferencia estadística en las características basales de los dos grupos. Los parámetros de la ecocardiografía fueron comparables antes del tratamiento en ambos grupos. No se asociaron efectos adversos, clínicos o de laboratorio, con la adición de paracetamol. (40)

En China, un estudio retrospectivo publicado por Jinmiao Lu et al en el año 2019 titulado “Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants”, se incluyó a 255 recién nacidos prematuros con un peso al nacer de ≤ 1.5 kg a los cuales se les confirmó ecocardiográficamente el DAP. Los sujetos se clasificaron en 3 grupos: el grupo I (grupo de dosis estándar de ibuprofeno) recibió 10 mg / kg de ibuprofeno oral seguido de 5 mg / kg / día durante 2 días. El grupo II (grupo de ibuprofeno en dosis altas) recibió 10 mg / kg / día de ibuprofeno oral durante 3 días. El grupo III (grupo paracetamol) recibió 15 mg / kg / 6 h de paracetamol oral durante 3 días. El día 9 después del inicio de la medicación, se logró el cierre de PDA en 61 (71.7%) pacientes asignados al grupo de ibuprofeno en dosis altas, (63.8%) en el grupo de dosis estándar de ibuprofeno, y 33 (37.9%) de aquellos en el oral grupo paracetamol ($P < .001$). La dosis estándar oral de ibuprofeno fue más efectiva que el paracetamol oral ($P = .001$). El conducto se cerró más rápido en el grupo de dosis altas de ibuprofeno que en el grupo de dosis estándar (tiempo medio de cierre 3.9 ± 1.0 versus 4.4 ± 1.0 días, $P = .009$). La bilirrubina total aumentó significativamente en el grupo de dosis altas de ibuprofeno ($p = 0,02$). No se informaron efectos adversos gastrointestinales, renales o hematológicos. Los análisis de subgrupos indicaron que el paracetamol fue mínimamente efectivo en lactantes. (cierre de PDA 13%). Este estudio demostró que el paracetamol puede ser una alternativa médica deficiente para el manejo de PDA en lactantes con VLBW y ELBW. Dosis altas de ibuprofeno se asociaron con una mejoría clínica más rápida y una mayor tasa de cierre de PDA. (41)

Otro estudio que aporta al presente proyecto investigativo, realizado en Irán, publicado por Ohlsson el 2019 titulado “Comparison of acetaminophen iv with oral ibuprofen on closure of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm neonates”. Este estudio fue un ensayo clínico aleatorizado con cuarenta recién nacidos prematuros que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos neonatales con DAP sintomático de ≤ 32 semanas o peso corporal al nacer ≤ 1500 g. Veinte recién nacidos recibieron paracetamol IV [Grupo A] y veinte recién nacidos recibieron ibuprofeno oral [Grupo B] y se compararon con la ecocardiografía para encontrar cada grupo para PDA cerrado antes y después del régimen de tratamiento. Los resultados mostraron que la tasa de cierre

primario de PDA fue del 70% (intervalo de confianza [IC] del 95%: 49,9% –90%) y del 65% (IC del 95%: 54,3% –75,7%) en los grupos de paracetamol e ibuprofeno, respectivamente, y estadísticamente no se observaron diferencias significativas entre los dos grupos ($P = 0,74$). (6)

Todos estos estudios planteados por diversos académicos del mundo han mostrado en sus resultados que la eficacia para el manejo del cierre del DAP usando paracetamol vs el ibuprofeno es estadísticamente similar, y con bajos efectos adversos en ambos fármacos. Sin embargo, aún es menester persistir con el análisis de nuevos estudios que demuestren qué manejo terapéutico tiene mayor ventaja y que sea de mayor tolerancia para los recién nacidos pretérmino.

METODOLOGÍA

3.1 Justificación de la elección del método

Se realizará un estudio de enfoque cuantitativo de carácter observacional con el objetivo analizar la utilidad del paracetamol intravenoso versus ibuprofeno oral en el tratamiento de Conducto arterioso persistente en neonatos pretérminos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.

3.2 Diseño de la investigación

Estudio Observacional analítico en sentido retrospectivo con medición transversal, el universo está conformado por todos los neonatos pretérmino menores de 37 semanas de edad gestacional con diagnóstico comprobado mediante ecocardiografía de ductus arterioso persistente. La obtención de muestra será con todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión.

3.3 Criterios y procedimientos de selección de la muestra o participantes del estudio

Criterios de inclusión:

- RN pretérmino con una edad gestacional de ≤ 37 semanas

- Uno de los siguientes criterios ecocardiográficos:

- Tamaño de conducto > 1.5 mm.
- Relación atrio-aorta izquierda > 1.5
- Flujo retrógrado aórtico diastólico.
- Función cardíaca deficiente.

Criterios de exclusión:

- Cardiopatías congénitas dependientes de los ductos arteriosos.

- Malformaciones congénitas mayores.

-Historias clínicas incompletas de RN diagnosticados con DAP.

3.4 Procedimiento de recolección de la información

El instrumento utilizado para el desarrollo de esta investigación fue una fuente secundaria de información, representada por la historia clínica digital del Hospital Roberto Gilbert Elizalde, previa autorización de las autoridades del establecimiento de salud. También se utilizó la base de datos del sistema informático de la institución, donde la información fue solicitada de acuerdo al código CIE-10 a través del siguiente código: (Q25.0) Persistencia del conducto arterioso. Para la recolección de la información, se empleó un formulario de recolección de datos diseñado, posteriormente la información recogida se transfirió a una matriz de datos o tabla madre en Microsoft Excel 2016 y para el tratamiento de resultados se utilizó el paquete estadístico SPSS, donde se organizan las variables a investigar acorde a los objetivos específicos de la investigación en columnas y cada paciente que intervino en el estudio en filas.

3.5 Técnicas de recolección de información

Las técnicas empleadas para recolectar la información fueron:

Tabla4

Técnicas de estudio

Variable	Técnica
Pretérminos con Ductus arterioso persistente	Categórica Nominal
Uso de paracetamol	Categórica Nominal
Uso de ibuprofeno	Categórica Nominal
Efectos secundarios	Categórica Nominal
Mediciones ecocardiográficas	Numérica Discreta
Factores de riesgo	Categórica Nominal
Edad gestacional	Numérica Discreta
Sexo	Categórica Nominal

Elaborado por: Ximena Fabiola Andrade, 2019

3.6 Técnicas de análisis estadístico

El análisis de los resultados se realizó en el software estadístico SPSS, donde todos los datos se expresaron como frecuencia absoluta y porcentaje. Adicionalmente, se utilizó de dicho programa el cálculo del chi cuadrado para establecer la asociación entre el tipo de tratamiento y el tipo de complicaciones que se presentaron.

Operacionalización de variables

Tabla5

Operacionalización de las variables

Variable	Indicador	Unidades, Categorías o Valor Final	Tipo/Escala
Variable dependiente, de respuesta o de supervisión*			
Pretérmino con Ductus arterioso persistente	Recién nacido vivo con menos de 37 semanas de gestación y tamaño de conducto arterioso >1.5 mm.	<37 semanas de gestación >1.5 mm de conducto arterioso.	Categórica Nominal
Variables independientes, predictivas o asociadas*			
Uso de paracetamol	Dosis 10mg/kg/dosis, Vía oral con duración 3 días	Si – No	Categórica Nominal
Uso de ibuprofeno	Dosis 10mg/kg/dosis en el primer día y 5mg/kg/dosis en segundo y tercer día, vía oral durante 3 días.	Si – No	Categórica Nominal
Efectos secundarios	Afectación de función renal, hepatotoxicidad, enterocolitis necrotizante, hipertensión pulmonar	Presencia Ausencia	Categórica Nominal
Mediciones ecocardiografías	Tamaño de conducto > 1.5 mm. Relación atrio-aorta izquierda > 1.5	Diámetro de DAP (mm) Flujo a través del DAP	Numérica Discreta

	Flujo retrógrado aórtico diastólico. Función cardíaca deficiente.		
Factores de riesgo	Bajo peso, pretérmino, procesos respiratorios, sobrecarga de volumen, uso de diurético, asociación sindrómicas, cardiopatía asociada.	Presencia Ausencia	Categórica Nominal
Variables intervinientes (sólo especificar si el nivel de investigación es explicativo) *			
Edad gestacional	Período de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento.	Pretérmino No pretérmino	Numérica Discreta
Sexo	Formulario de recolección de datos	Masculino Femenino	Categórica Nominal

Fuente: Desarrollo del proceso de investigación, 2019

RESULTADOS

Características sociodemográficas

Tabla 6

Sexo

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Masculino	45	46.4	46.4	46.4
Femenino	52	53.6	53.6	100.0
Total	97	100.0	100.0	

Fuente: Desarrollo del proceso de investigación, 2019

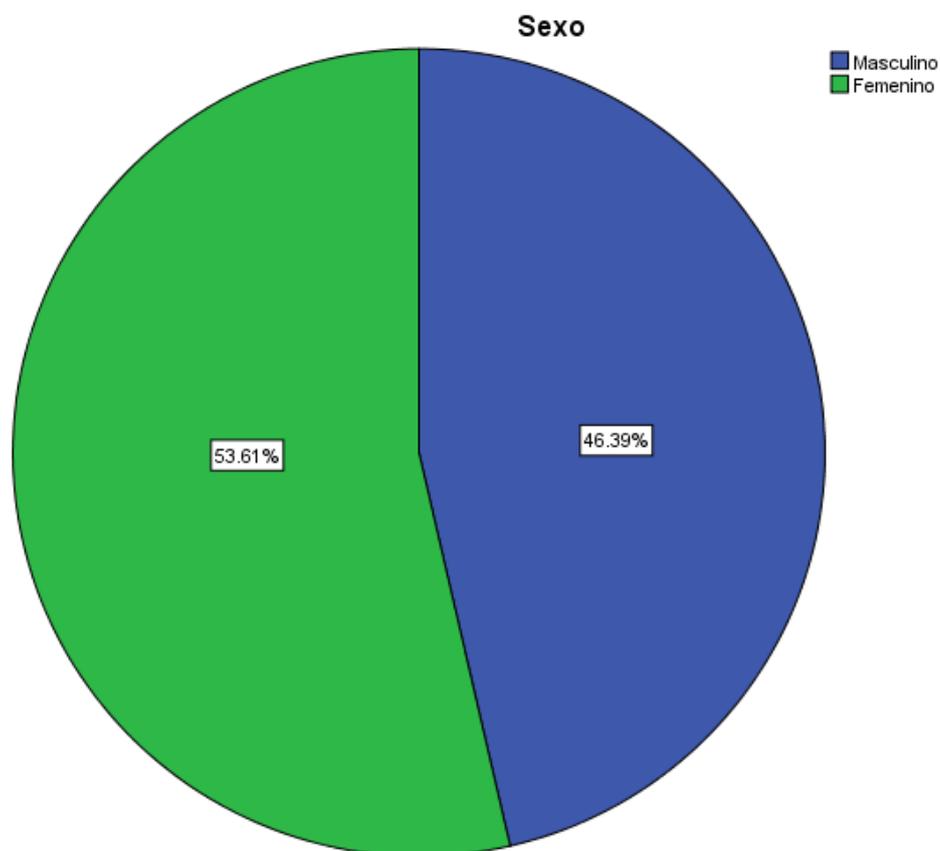


Figura 3 Sexo

Fuente: Desarrollo del proceso de investigación, 2019

De acuerdo a la estadística presentada se puede observar que del total (97 de pacientes) de la población de neonatos pretérmino que recibieron paracetamol intravenoso o ibuprofeno oral en el tratamiento de conducto arterioso el 53,61% fue femenino, mientras que el 46,39 fue de sexo masculino.

Tabla7
Tipo de tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido Tratados con Paracetamol intravenoso	78	80.4	80.4	80.4
Tratados con Ibuprofeno oral	19	19.6	19.6	100.0
Total	97	100.0	100.0	

Fuente: Desarrollo del proceso de investigación, 2019

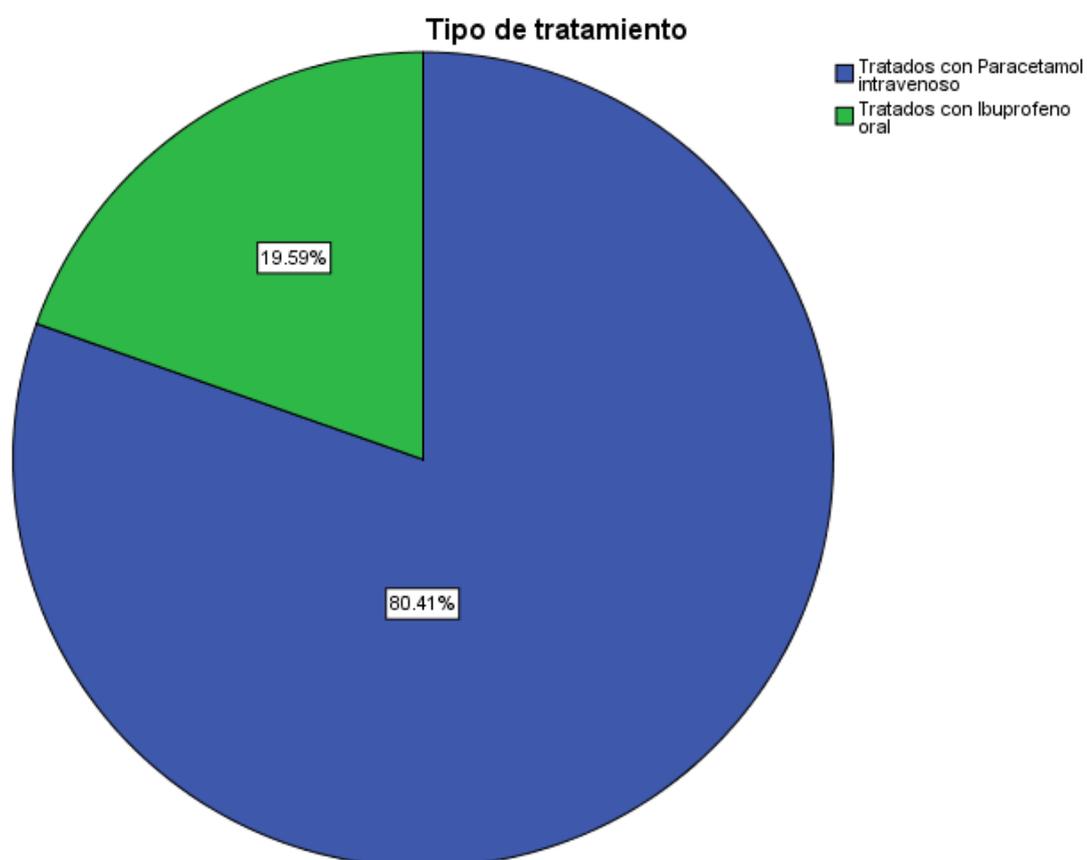


Figura 4 Tipo de tratamiento

De los 97 pacientes, un total de 78 pacientes fueron sometidos al tratamiento con paracetamol intravenoso, mientras que los 19 restantes recibieron tratamiento con ibuprofeno oral como se puede observar en el estadístico anterior.

Tabla 8

Edad

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 2 - 4 días	65	67.0	67.0	67.0
5 - 8 días	19	19.6	19.6	86.6
9 - 12 días	7	7.2	7.2	93.8
13 - 17 días	6	6.2	6.2	100.0
Total	97	100.0	100.0	

Fuente: Desarrollo del proceso de investigación, 2019

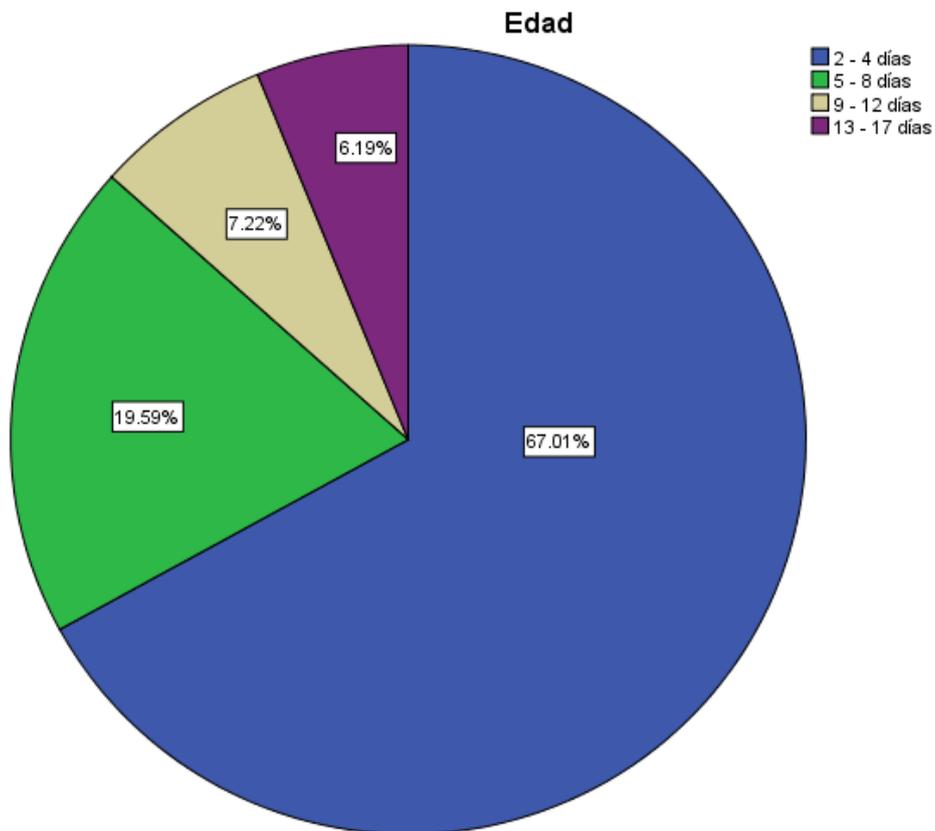


Figura 5 Edad

En lo que respecta a la edad de los pacientes en el momento de inicio de tratamiento, estuvo comprendida entre paciente con edad de 2 a 17 días de nacido; 67 pacientes estuvieron entre los 2 y 4 días de edad; 19 entre los 5 y 8 días; 7 de ellos entre los 9 y 12 días; y por último 6 de ellos entre los 13 y 17 días de nacido.

Tabla9

Edad gestacional

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 26 - 29 sem	22	22.7	22.7	22.7
30 - 33 sem	41	42.3	42.3	64.9
34 - 36 sem	34	35.1	35.1	100.0
Total	97	100.0	100.0	

Fuente: Desarrollo del proceso de investigación, 2019

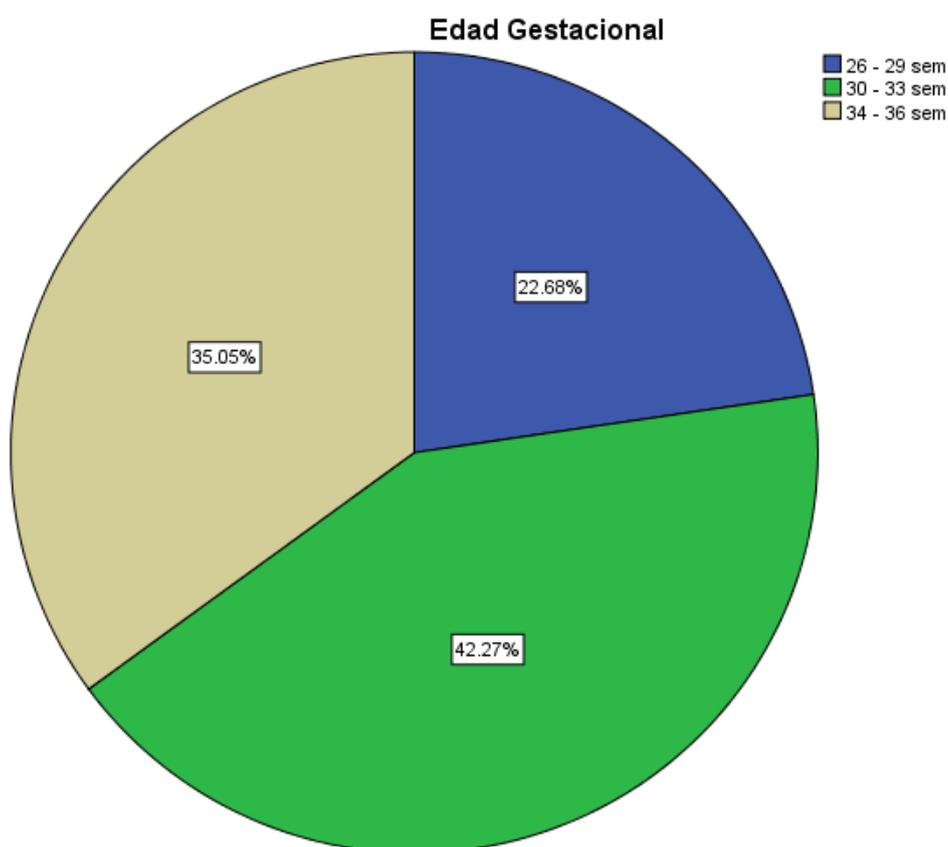


Figura 6 Edad gestacional

En cuanto a la edad gestacional de paciente con Diagnostico de Conducto arterioso persistente, se obtuvo que un 22,68 % de la población presento una media de entre 26 – 29 semanas de gestación; mientras que un 35,05 % estuvo entra las 34 y 36 semanas; por último, la mayoría de la población estuvo comprendida entre las 30 y 33 semanas de gestación.

Tabla10

Peso

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 0.69 - 1 kg	18	18.6	18.6	18.6
1.01 - 1.45 kg	34	35.1	35.1	53.6
1.46 - 1.95 kg	20	20.6	20.6	74.2
1.96 - 2.5 kg	23	23.7	23.7	97.9
Mayores a 2.5 kg	2	2.1	2.1	100.0
Total	97	100.0	100.0	

Fuente: Desarrollo del proceso de investigación, 2019

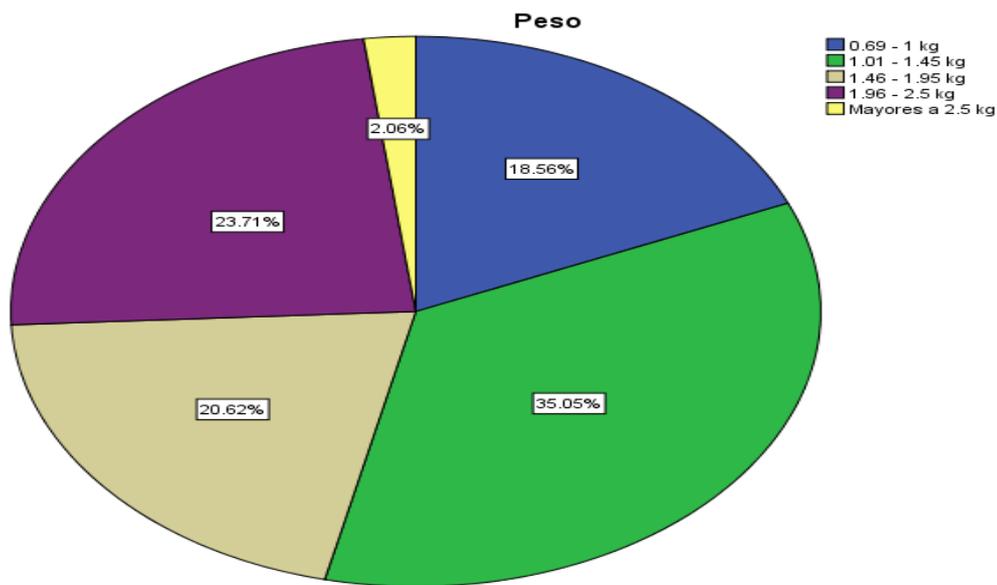


Figura 7 Peso

En relación al peso la población de neonatos al momento del diagnóstico de Ductus arterioso persistente, se observó un 18,56% para los neonatos comprendidos entre los intervalos 0,69 – 1kg; un 35,05% para los que estuvieron entre 1,01 – 1,45 kg; 26,62% para el intervalo entre 1,46 – 1,95 kg; por otro lado, un 23,71% presentaron los neonato en el intervalo 1.96 – 2,5 kg; y por último, un 2,06% lo conformó los que pesaron más de 2.5 kg.

Tratamiento con Paracetamol intravenosos

Tabla11

Diámetro del conducto arterioso PA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1,7 - 2,5 mm	18	23.1	23.1	23.1
2,6 - 3 mm	24	30.8	30.8	53.8
3,1 - 5 mm	36	46.2	46.2	100.0
Total	78	100.0	100.0	

Fuente: Desarrollo del proceso de investigación, 2019

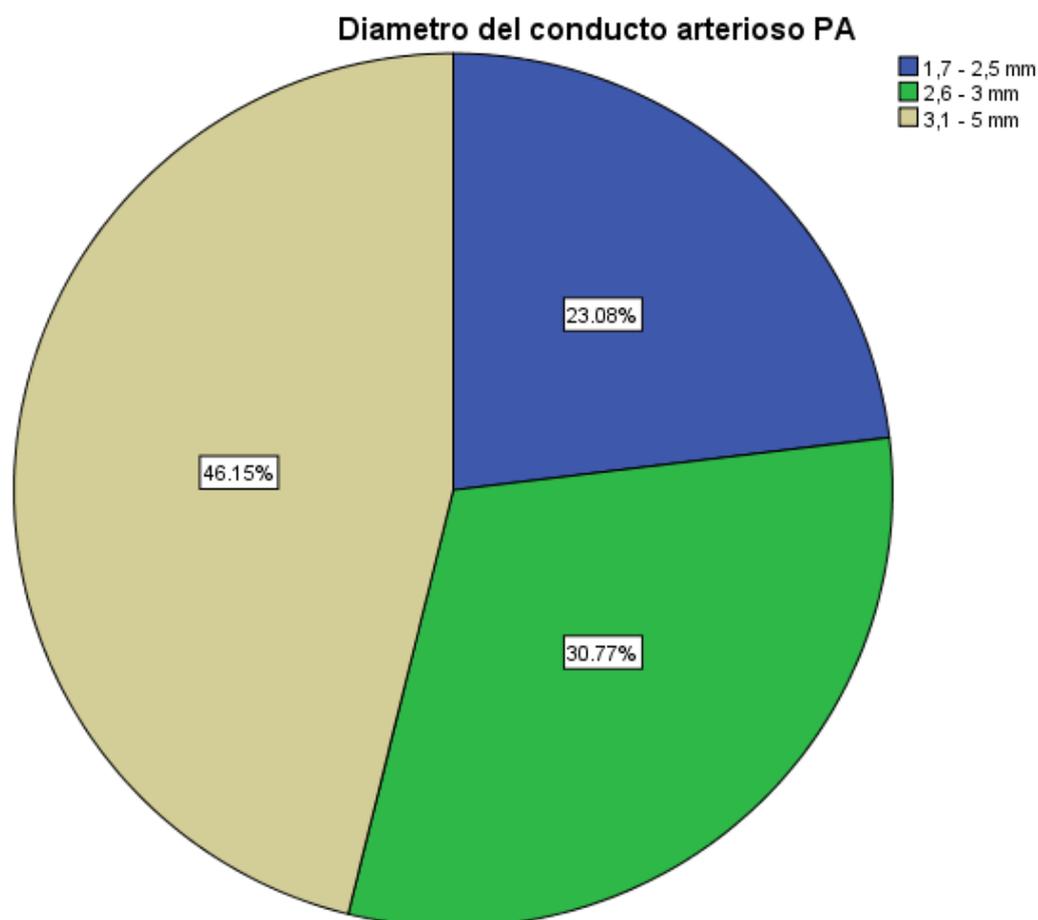


Figura 8 Diámetro del conducto arterioso PA

El Diámetro del conducto arterioso en los pacientes tratados con Paracetamol intravenoso estuvo comprendido entre 1,7 y 5mm, de los cuales: 23,08%

correspondieron al intervalo 1,7 – 2,5 mm; 30,77 % correspondieron al intervalo 2,6 – 3 mm; y por último, un 46,15% correspondió al intervalo 3,1 – 5 mm.

Dosis con Paracetamol intravenoso

- 10mg/kg/dosis
- Cada 6 horas

Tabla12
Edad inicio de tratamiento PA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 2 - 4 días	51	65.4	65.4	65.4
5 - 8 días	19	24.4	24.4	89.7
9 - 12 días	6	7.7	7.7	97.4
13 – días	2	2.6	2.6	100.0
Total	78	100.0	100.0	

Fuente: Desarrollo del proceso de investigación, 2019

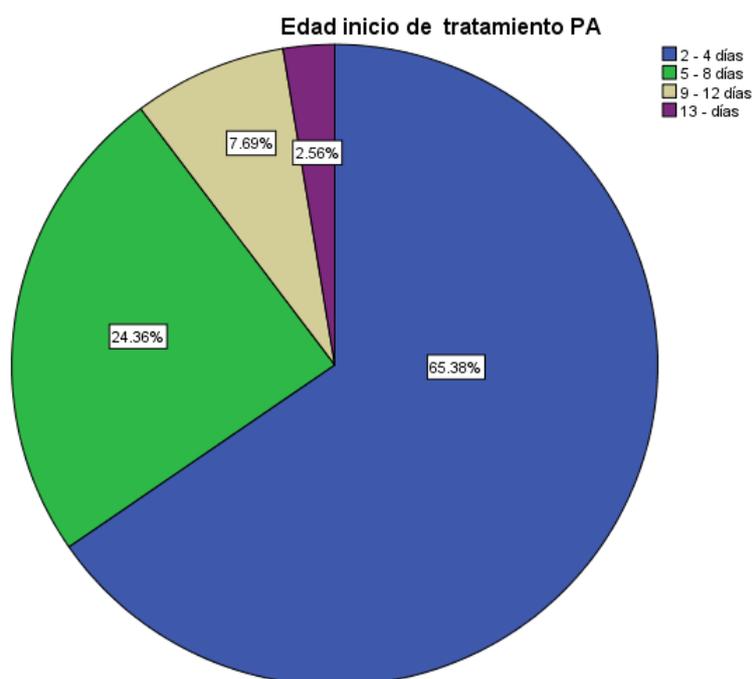


Figura 9 Edad inicio de tratamiento PA

El inicio de tratamiento en los pacientes que recibieron Paracetamol intravenoso estuvo comprendido entre los 2 y 13 días, de esta manera: 65, 38% recibió el tratamiento entre los 2 y 4 días de nacido; un 24,36% lo recibió en edades comprendidas entre los 5 y 8 días; un 7,69 % entre los 9 y 12 días; y por último, un 2,56% recibió tratamiento a los 13 días de nacido.

Tabla13
Tiempo de recuperación PA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 3 - 6 días	42	53.8	53.8	53.8
7 - 10 días	24	30.8	30.8	84.6
Paciente fallecido	7	9.0	9.0	93.6
No fue positivo, terminó en cirugía	5	6.4	6.4	100.0
Total	78	100.0	100.0	

Fuente: Desarrollo del proceso de investigación, 2019

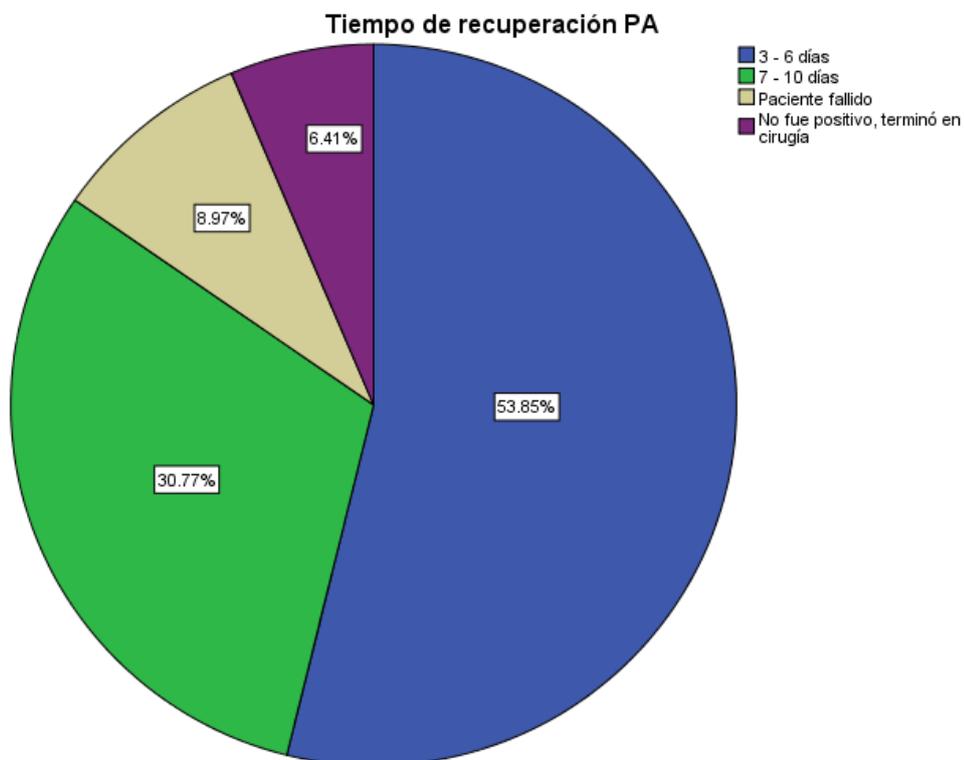


Figura 10 Tiempo de recuperación PA

Una vez tratados los pacientes con paracetamol intravenoso se estimó el tiempo de recuperación o no, de los pacientes sometidos al mismo. De esta

manera se obtuvo que: 53,85 % tuvo una recuperación comprendida entre los 3 y 6 días; un 30,77% presento una recuperación de entre los 7 y 10 días; por otro lado, un 8,97% de la población resultó en fallecimiento, mientras que el restante 6,41 % no tuvo resultados positivos al tratamiento y terminaron en cirugía.

Tabla14

Porcentaje de pacientes que ameritaron cateterismo PA

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido NO	73	93.6	93.6	93.6
SI	5	6.4	6.4	100.0
Total	78	100.0	100.0	

Fuente: Desarrollo del proceso de investigación, 2019

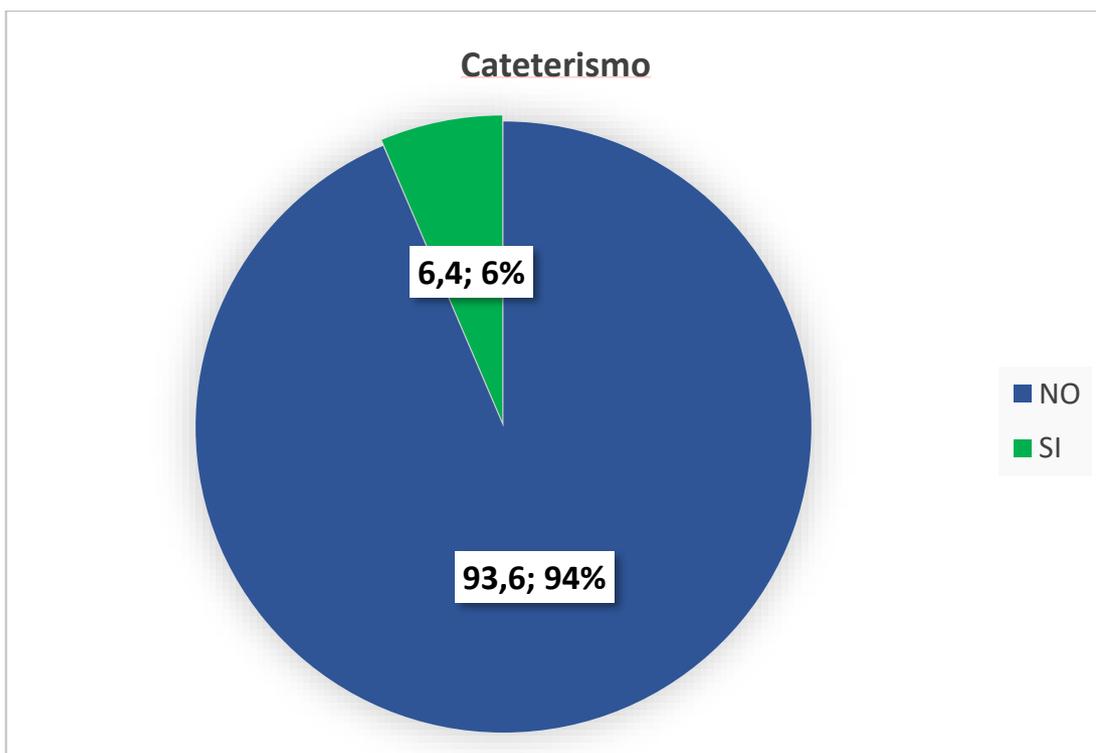


Figura 11 Porcentaje de pacientes por cateterismo

Una vez conocido el tiempo de recuperación de los pacientes, se estimó el porcentaje de aquellos pacientes que ameritaron cateterismo. En este sentido, los resultados sugieren que el 93.6% de la muestra no ameritó dicho procedimiento ya que el tratamiento con paracetamol intravenosos fue eficaz, mientras que el 6.4% si ameritó por cateterismo.

Tabla 15

Porcentaje de pacientes fallecidos PA

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	NO	71	91	91	91
	SI	7	9	9	100.0
	Total	78	100.0	100.0	

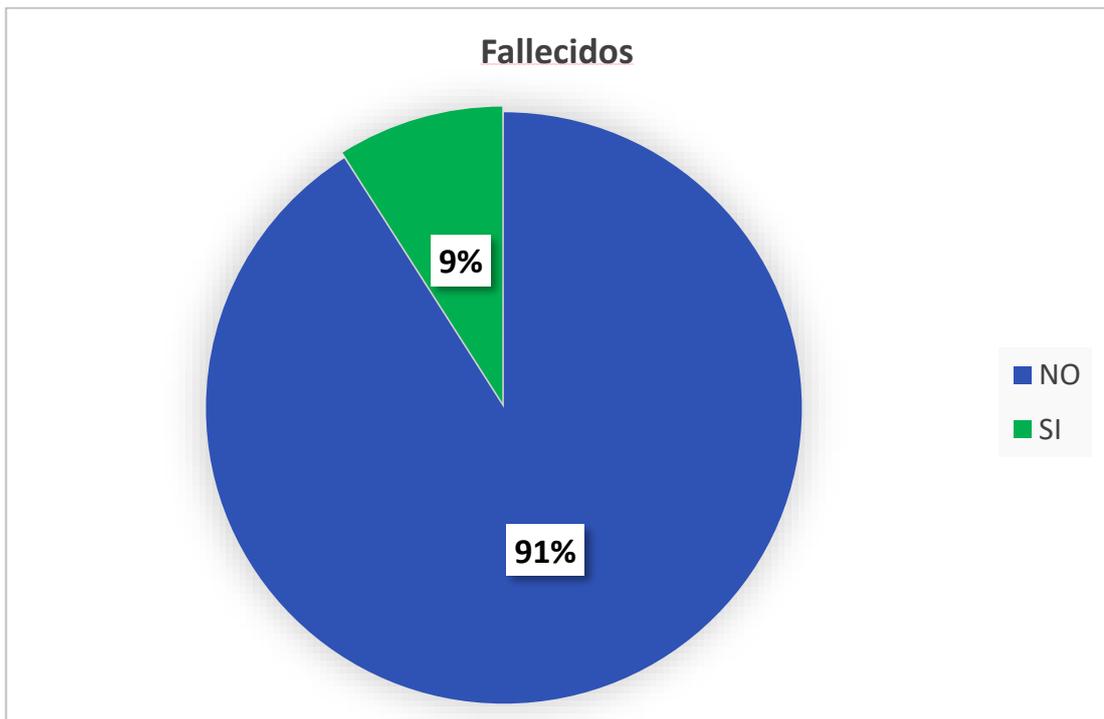


Figura 12 Porcentaje de pacientes fallecidos

La figura expuesta muestra el porcentaje de pacientes fallecidos durante el tratamiento con paracetamol intravenoso, los resultados muestran que el 9% de los pacientes fallecieron, mientras que el 91% no murieron durante el tratamiento. Cabe recalcar que el porcentaje de pacientes que fallecieron fueron por distintas causas que no se relacionan con el suministro del medicamento, sin embargo es de importancia mencionarlo ya que en estos pacientes no fue posible conocer si el tratamiento usado tendría o no efectos positivos.

Tratamiento con Ibuprofeno oral

Tabla16

Diámetro del conducto arterioso IB

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 1,7 - 2,5 mm	5	26.3	26.3	26.3
2,6 - 3 mm	6	31.6	31.6	57.9
3,1 - 5 mm	8	42.1	42.1	100.0
Total	19	100.0	100.0	

Fuente: Desarrollo del proceso de investigación, 2019

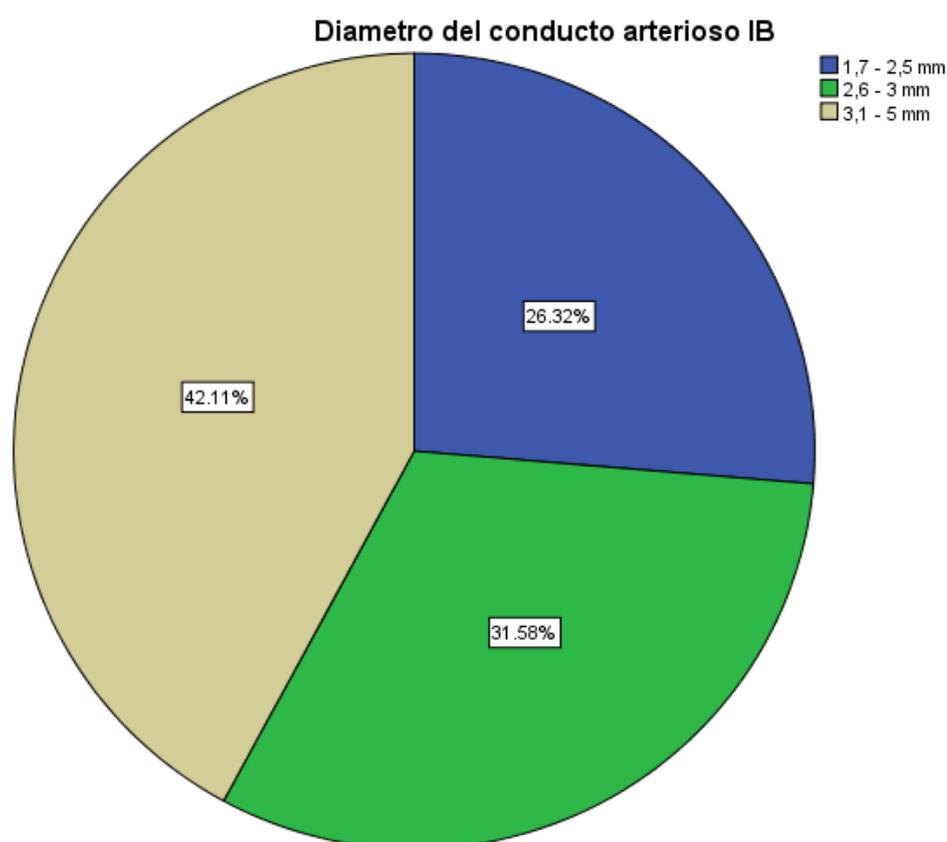


Figura 13 Diámetro del conducto arterioso IB

En el tratamiento con Ibuprofeno oral los pacientes al igual que con el tratamiento con paracetamol presentaron diámetro del conducto arterioso comprendidos entre los 1,7% y 5 mm, siendo para este caso: un 26,32% para

los comprendidos entre 1,7 y 2,5mm; un 34,58% para los comprendidos entre 2,6 y 3mm; por último, un 42,11% comprendidos entre el intervalo 3,1 y 5 mm

Dosis con Ibuprofeno oral

- 10mg/kg/día el primer día y luego 5mg/kg/día durante 2 días
- 1 vez al día

Tabla17

Edad inicio de tratamiento IB

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 2 - 4 días	16	16.5	84.2	84.2
Mayores a 4 días	3	3.1	15.8	100.0
Total	19	19.6		

Fuente: Desarrollo del proceso de investigación, 2019

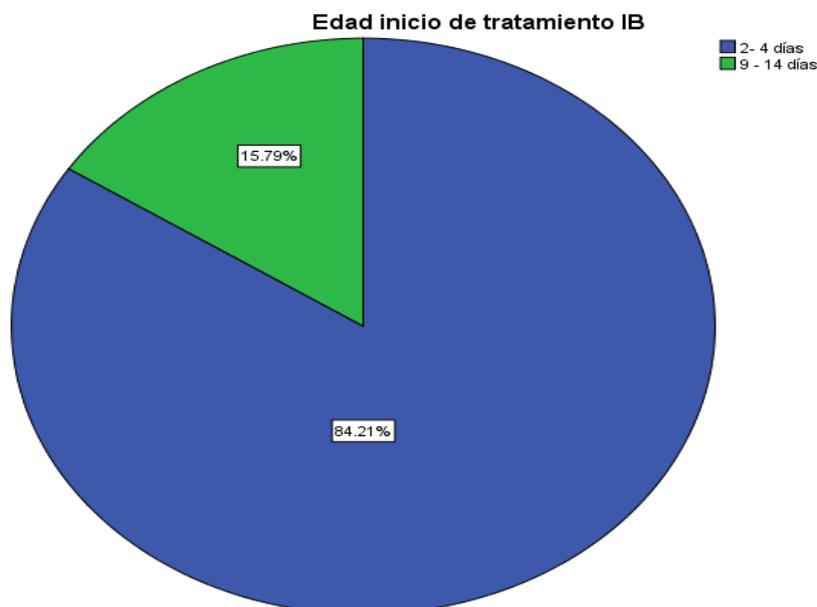


Figura 14 Edad inicio de tratamiento IB

La edad de inicio del tratamiento presento un total de 84,21% para los pacientes a los cuales se les inicio el tratamiento entre los 2 a 4 días de nacido, y un 15,79% para los que se les inicio posterior a los 4 días de vida.

Tabla18
Tiempo de recuperación IB

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido 3-4 días	16	84.2	84.2	84.2
5-6 días	3	15.8	15.8	100.0
Total	19	100.0	100.0	

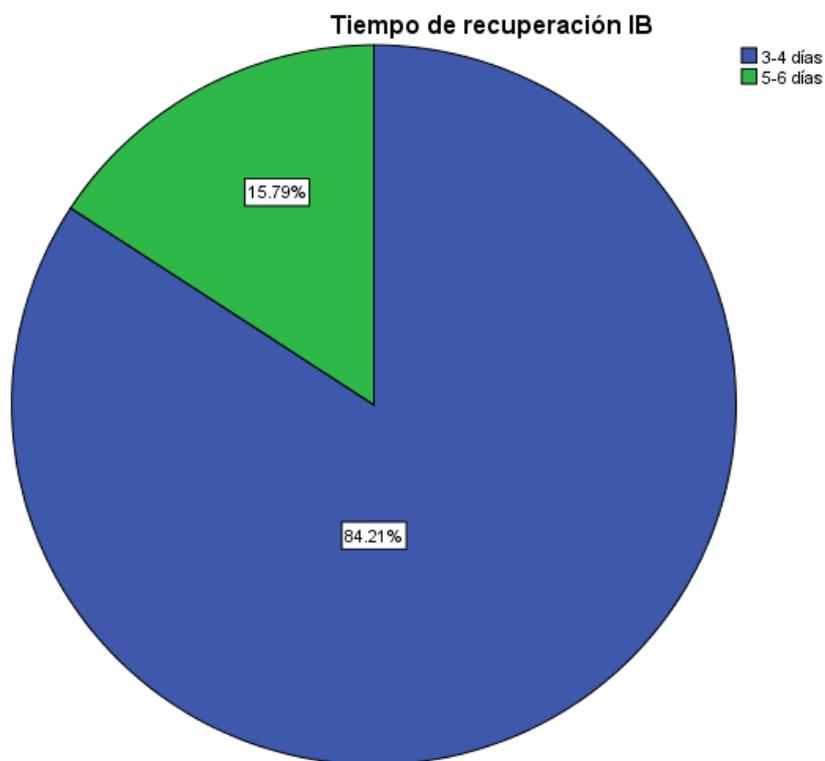


Figura 15 Tiempo de recuperación IB

En cuanto al tiempo de recuperación en los pacientes con tratamiento de ibuprofeno oral se obtuvo que el 84,21% mejoró entre los 3 y 4 días posteriores al inicio del tratamiento; y 15,79% presentó una recuperación entre 5 y 6 días.

Tabla 19

Porcentaje de pacientes que ameritaron cateterismo IB

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido NO	17	89.5	89.5	89.5
SI	2	10.5	10.5	100.0
Total	19	100.0	100.0	

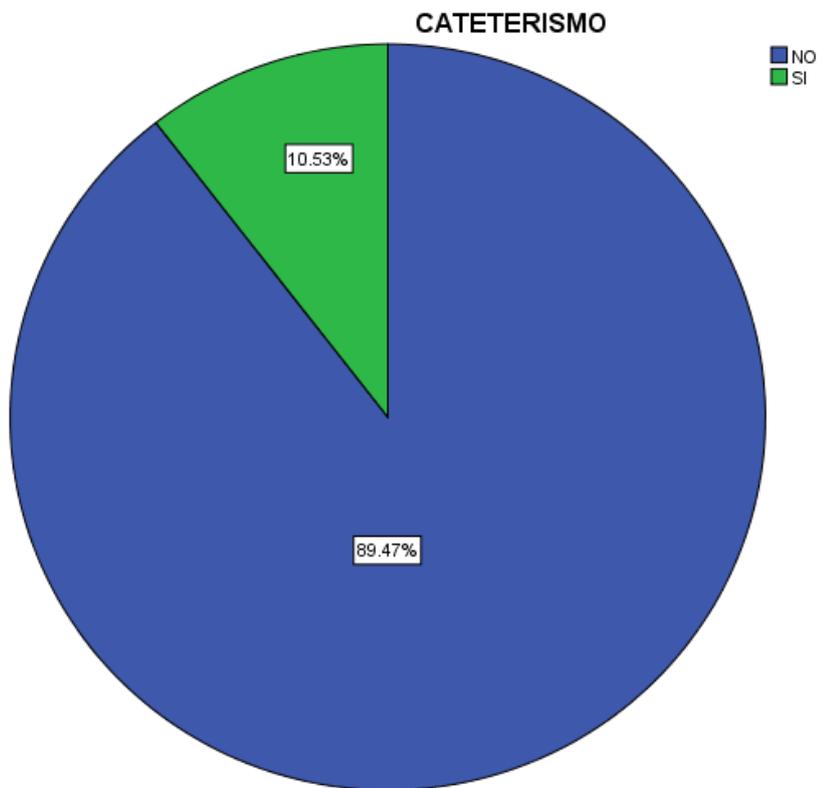


Figura 16 Porcentaje de pacientes por cateterismo IB

Una vez conocido el tiempo de recuperación de los pacientes, se observó que el 89.5% de la muestra no ameritó intervención con cateterismo debido a los resultados positivos con tratamiento de ibuprofeno oral, mientras que el 10.5% de los pacientes si ameritó cateterismo, debido a que el tratamiento farmacológico no permitió el cierre de ductus.

Tabla20
Porcentaje de pacientes fallecidos IB

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido NO	19	100.0	100.0	100.0

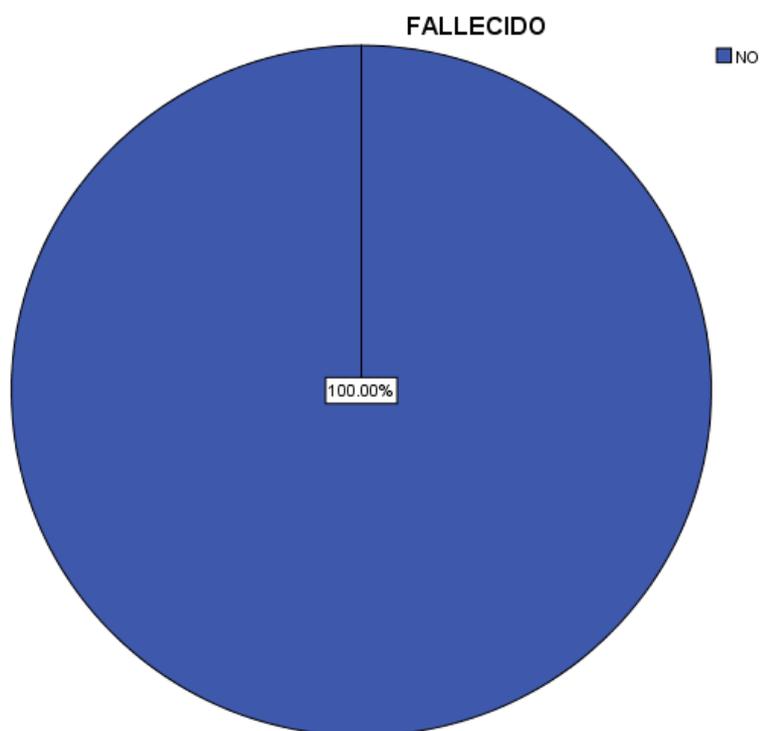


Figura 17 Porcentaje de pacientes fallecidos IB

La figura expuesta muestra el porcentaje de pacientes fallecidos durante el tratamiento con ibuprofeno oral, los resultados muestran que el 100% de los pacientes no fallecieron. Lo que permitió conocer en su totalidad el resultado positivo o no del tratamiento.

Eficacia de los tratamientos

Tabla21

Tabla cruzada entre tipo de tratamiento y complicaciones

		Complicaciones		Total
		Ninguna	SI	
Tratamiento Ibuprofeno	Recuento	17	2	19
	% dentro de Tratamiento	89.5%	10.5%	100.0%
	% dentro de Complicaciones	17.9%	100.0%	19.6%
	% del total	17.5%	2.1%	19.6%
Paracetamol	Recuento	78	0	78
	% dentro de Tratamiento	100.0%	0.0%	100.0%
	% dentro de Complicaciones	82.1%	0.0%	80.4%
	% del total	80.4%	0.0%	80.4%
Total	Recuento	95	2	97
	% dentro de Tratamiento	97.9%	2.1%	100.0%
	% dentro de Complicaciones	100.0%	100.0%	100.0%
	% del total	97.9%	2.1%	100.0%

Elaborado por: Ximena Andrade (2020)

La tabla cruzada muestra la relación entre el tipo de tratamiento realizado a los pacientes frente a las complicaciones (enterocolitis necrotizante) que tuvieron por dicho tratamiento. Los resultados sugieren que los pacientes tratados por paracetamol no presentaron complicaciones al tener una tasa del 0%. Sin embargo, aquellos que pasaron por el tratamiento de ibuprofeno mostro una tasa de complicaciones del 10.5%.

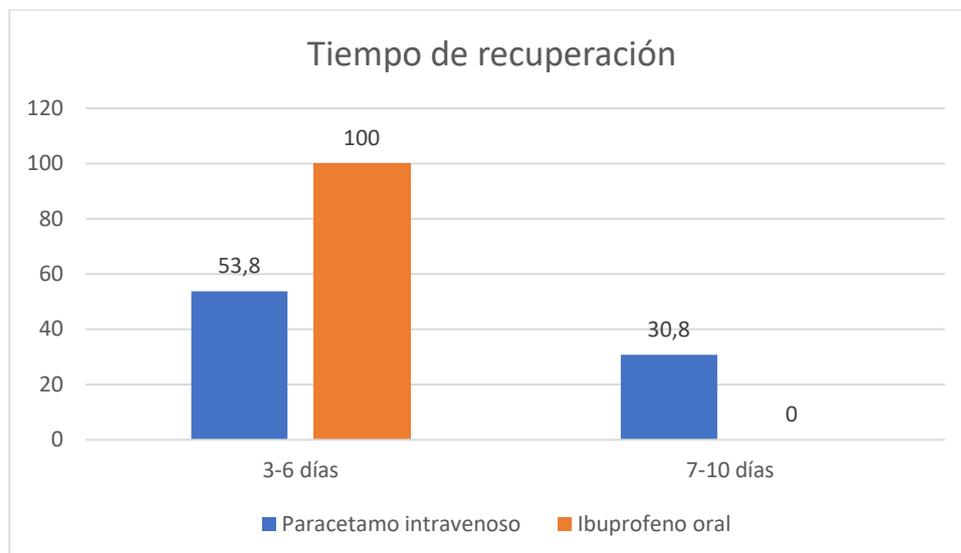


Figura 18 Tiempo de recuperación

Al comparar el tiempo de recuperación para ambos tratamientos se puede notar que para el paracetamol intravenoso fue necesario un período de 3 a 10 días para obtener el cierre de ductus, en el cual el mayor porcentaje (53,85%) se ubicó en el período de los 3 a 6 días y un 30,77% en el período de 7 a 10 días, mientras que en el tratamiento con ibuprofeno oral, el tiempo necesario fue entre los 3 y 6 días con un mayor porcentaje de recuperación (84,21%) en el período de 3 a 4 días y un 15,79% en el período 5 a 6 días.

Tabla 22

Tabla cruzada entre tipo de tratamiento y complicaciones

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	8.383 ^a	1	.004		
Corrección de continuidad	3.981	1	.046		
Razón de verosimilitud	6.698	1	.010		
Prueba exacta de Fisher				.037	.037
N de casos válidos	97				

Elaborado por: Ximena Andrade (2020)

A partir de los resultados mostrados por la tabla cruzada, la tabla 22 muestra el chi cuadrado para determinar si existe relación entre el tipo de tratamiento y la complicación que haya tenido. En este sentido, los resultados muestran un valor p de 0.4%, indicando que se rechaza la hipótesis nula de independencia de variables y se concluye que el tipo de tratamiento que se realice en los pacientes está relacionado a que tenga complicaciones o no.

Tabla 23

Eficacia del tratamiento entre ibuprofeno y paracetamol

		CATETERISMO		Total
		NO	SI	
Tratamiento Ibuprofeno	Recuento	17	2	19
	% dentro de Tratamiento	89.5%	10.5%	100.0%
Paracetamol	Recuento	73	5	78
	% dentro de Tratamiento	93.6%	6.4%	100.0%
Total	Recuento	90	7	97
	% dentro de Tratamiento	92.8%	7.2%	100.0%

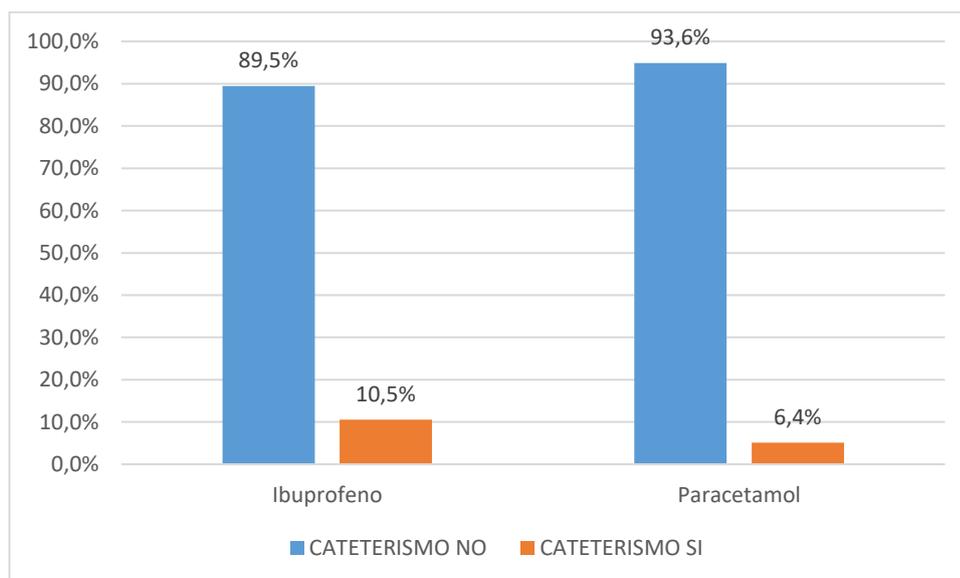


Figura 19 Eficacia del tratamiento entre ibuprofeno y paracetamol

En la tabla 23 se puede observar la tasa de efectividad entre los tratamientos ibuprofeno y paracetamol, valorados ecográficamente por el cierre de ductus arterioso. Los resultados demuestran que la efectividad del ibuprofeno fue del 89.5%, mientras que con el paracetamol fue del 94.9%. Evidenciando que el paracetamol tiene una mayor efectividad en comparación al ibuprofeno.

DISCUSIÓN

En este estudio se enrolaron un total de 97 pacientes neonatos pretérminos hospitalizados en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde en el período 2017-2018, de ellos el 53,6% pertenecían al sexo femenino y el restante 46,4% al sexo masculino, de dichos pacientes un 80,41% recibieron tratamiento con Paracetamol intravenosos, mientras que un 19,59 % recibió Ibuprofeno oral como tratamiento de conducto arterioso persistente. Esta prevalencia del tratamiento del paracetamol intravenoso por sobre el de ibuprofeno oral puede ser consecuencia a los diversos estudios con evidencia científica que ven a este tratamiento como el más adecuado para esta patología por presentar menor efectos secundarios y complicaciones. Estudios como el llevado a cabo por Carrillo, Valencia y Oliveros (42) afirman que el uso del paracetamol es una alternativa que puede dar resultados más eficaces que los presentados por otros fármacos como el ibuprofeno o la indometacina.

Tal como se observó en la tabla cruzada, la tasa de ausencia de complicaciones con el uso de paracetamol fue del 100%, en contraste con el ibuprofeno, en donde se observa que la misma tasa fue del 89,5%, mientras que en el 10.5% de los pacientes en quienes se administró ibuprofeno si presentó complicaciones (enterocolitis necrotizante). Además de ello, otro punto que sustenta la eficacia del paracetamol se debe al ameritar cateterismo intervencionista posterior a no encontrarse mejoría con el tratamiento farmacológico, ya que en pacientes manejados con paracetamol intravenoso se observó una tasa de requerimiento de cateterismo del 6.4% en contraste del ibuprofeno oral que presentó una tasa del 10.5%, mostrando que en los pacientes en quienes se administró ibuprofeno oral no presentaron cierre de ductus en su totalidad y requirieron cateterismo en un mayor porcentaje que los pacientes manejados con paracetamol.

En base a lo anteriormente descrito se comprueba que el tratamiento con paracetamol intravenoso en este estudio ha resultado más eficaz. Por último, es importante destacar que no se asociaron efectos adversos, clínicos o de laboratorio con el uso tanto de ibuprofeno como paracetamol.

CONCLUSIONES

Luego de realizar el estudio y comparar la evolución clínica y ecocardiográfica de recién nacidos pretérminos tratados con paracetamol intravenoso o ibuprofeno oral para lograr cierre de ductus arterioso persistente, se demuestra que esta patología se presentó con mayor frecuencia en pacientes de sexo femenino, con edad gestacional entre las 30 - 33 semanas y con un peso menor a 1 kilogramo. Reafirmando que a menor edad gestacional y peso de nacimiento es mucho más frecuente el diagnóstico de Ductus arterioso persistente.

Así mismo se observó que los pacientes tratados con paracetamol intravenoso no presentaron complicaciones ni efectos secundarios durante su administración, mientras que los pacientes en quienes se administró ibuprofeno oral se evidenció desarrollo de enterocolitis necrotizante en el 10.5% de los neonatos, así como también menor eficacia de cierre de ductus arterioso persistente ya que requirieron en un mayor porcentaje de resolución de la patología por medio de cateterismo intervencionista.

Finalizando el estudio con la obtención de resultados de eficacia de paracetamol en el 93.6% y eficacia con administración de ibuprofeno oral en el 89.5%,

Por lo que se concluye que el tratamiento con el fármaco Paracetamol intravenoso mostró mayor efectividad y menor frecuencia de complicaciones asociadas al mismo.

RECOMENDACIONES

- Es recomendable la realización de estudios similares relacionados a la eficacia de los tratamientos presentados, teniendo en cuenta el contraste que se halla en la literatura en este tema.
- De igual manera se recomienda la comparación de estos fármacos en el tratamiento del conducto arterioso persistente en neonatos con otros similares como por ejemplo la indometacina.

BIBLIOGRAFÍA

x

1. Bo Y, Xiangyu G, Yi R, Yun W, Qinglin Z. Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized controlled trial. 2016; p. 2531-2536.
2. Marconi E, Bettiol A, Ambrosio G, Perduca V, Vannacci A, Troiani S, et al. Efficacy and safety of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus closure: A systematic review and network meta-analysis of clinical trials and observational studies. *Pharmacol Res.* 2019.
3. Yingqi X, Hui L, Rujun H, Qiang Y, Min Z, Xiaolian J. Efficacy and Safety of Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr.* 2020
4. Den-Harink T, Clura S, Van-der L, Van-Deutekoma A. Ductus arteriosus and failed medical therapy. *J Neonatal Perinatal Med.* 2020
5. Ohlsson A, Shah S. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020
6. Ghaderian M, Barekatin B, Dardashty A. Comparison of oral acetaminophen with oral ibuprofen on closure of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Res Med Sci.* 2019
7. Su BH, Lin HY, Chiu HY, Tsai ML, Chen YT, Lu IC. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *ScienceDirect.* 2019 p. 1-9.
8. Dueñas J. Métodos diagnósticos del ductus arterioso persistente en recién nacidos pretérmino. 2019.
9. Sardar S, Saha AK MB, Chatterjee S. Prediction of ductus closure and development of adverse clinical outcome by functional echocardiography in very low birth weight newborn. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019

10. Raju T. From Galen to Gross and beyond: a brief history of the enigmatic patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2019; 39(11): p. 1442-1448.
11. Mirza H, Garcia J, McKinley G, Hubbard L, Sensing W, Schneider J, et al. Duration of significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *J Perinatol.* 2019; 39(12): p. 1648-1655.
12. Slaughter J, Cua C, Notestine J, Rivera B, Marzec L, Hade E, et al. Early prediction of spontaneous Patent Ductus Arteriosus (PDA) closure and PDA-associated outcomes: a prospective cohort investigation. *BMC Pediatr.* 2019; 19(1).
13. De-Klerk J, Van-Paassen N. Ibuprofen treatment after the first days of life in preterm neonates with patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019.
14. Lu J, Li Q, Zhu L, Chen C, Li Z. Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(31).
15. Stankowski T, Aboul-Hassan S, Seifi-Zinab F. Descriptive review of patent ductus arteriosus ligation by video-assisted thoracoscopy in pediatric population: 7-year experience. *J Thorac Dis.* 2019; 11(6): p. 2555-2563.
16. Manyama M. Co-existence of patent ductus arteriosus and left brachiocephalic artery: a case report. *J Cardiothorac Surg.* 2015.
17. Arman D, Sancak S, Gürsoy T, Topcuoğlu S, Karatekin G, Ovalı F. The association between NIRS and Doppler ultrasonography in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020; 33(7): p. 1245-1252.
18. Krishnappa S, Shah P, Jain A, Resende M, McNamara P, Weisz D. Predictors of Early Extubation after Patent Ductus Arteriosus Ligation among Infants Born Extremely Preterm Dependent on Mechanical Ventilation. *J Pediatr.* 2019.

19. Köksal N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turk Pediatri Ars.* 2018; p. S76–S87.
20. Romero H, Peña J. Manejo del paciente pretérmino con ductus arterioso persistente. *Repert.med.cir.* 2017; 23(3): p. 168-176.
21. Peralta M. Persistencia del conducto arterioso. *Rev. Med. Inst. Mex Seguro Soc.* 2017; 50(4): p. 453-463.
22. Ansems S, Kirpalani H, Mercer-Rosa L, Wang Y, Hopper R, Fraga M, et al. Patent Ductus Arteriosus and the Effects of Its Late Closure in Preterm Infants with Severe Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology.* 2019; 116(3): p. 236-243.
23. Dani C, Mosca F, Cresi F, Lago P, Lista G, Laforgia N. Patent ductus arteriosus in preterm infants born at 23-24 weeks' gestation: Should we pay more attention? *Early Hum Dev.* 2019; p. 16-22.
24. Guimarães A, Araújo F, Meira Z, H T. Acetaminophen in low doses for closure of the ductus arteriosus of the premature. *Ann Pediatr Cardiol.* 2019; 12(2).
25. Guler E, Buyuktiryaki M, Unsal H, Tayman C. Useful Platelet Indices for the Diagnosis and Follow-Up of Patent Ductus Arteriosus. *Am J Perinatol.* 2019; 36(14).
26. McPherson C, Luecke C, Liviskie C, Zeller B, Vesoulis Z. Acetaminophen Serum Concentrations in Infants Treated Intravenously for Patent Ductus Arteriosus. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019; 24(2): p. 134-137.
27. Ghaderian M, Armanian A, Sabri M, Montaseri M. Low-dose intravenous acetaminophen versus oral ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Res Med Sci.* 2019.
28. Apalodimas L, Waller I, Philip R. A comprehensive program for preterm infants with patent ductus arteriosus. *Congenit Heart Dis.* 2019; 14(1): p. 90-94.

29. Philip R, Nathaniel J, Naik R. Effect of patent ductus arteriosus on pulmonary vascular disease. *Congenit Heart Dis.* 2019; 14(1): p. 37-41.
30. Fink D, Nitzan I, Bin-Nun A, Mimouni F, Hammerman C. Ductus arteriosus outcome with focus on the initially patent but hemodynamically insignificant ductus in preterm neonates. *J Perinatol.* 2018; 38(11): p. 1526-1531.
31. González M, Gómez E, Párraga J, Tejero M, Guzmán J. Ductus arterioso persistente. *AEP.* 2016.
32. Perrier S, Konstantinov I. Pharmacotherapy for closure of large patent ductus arteriosus in preterm neonates: Fail once, not twice. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 156(5).
33. Villalva O. Estudio de bioequivalencia del ibuprofeno genérico 400mg tabletas. *Rev. perú. med. exp. salud pública.* 2017; 24(4).
34. Mashally S, Nield L, McNamara P. Late oral acetaminophen versus immediate surgical ligation in preterm infants with persistent large patent ductus arteriosus. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 156(5).
35. Kumar J, Yadav A. Comparison of efficacy of paracetamol and ibuprofen in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; p. 1-41.
36. Vaidya R, Wilson D, Paris Y, Madore L, Singh R. Use of acetaminophen for patent ductus arteriosus treatment: a single center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019; p. 1-7.
37. Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus. *Neoreviews.* 2018; 19(7): p. e394-e402.
38. Bardanzellu F. Paracetamol in Patent Ductus Arteriosus Treatment: Efficacious and Safe? *Biomed Res Int.* 2017.
39. Ohlsson A. Commentary on paracetamol in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2019; 108(3).

40. Hochwald O. Adding Paracetamol to Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 35(13): p. 1935-1936.
41. Lu J. Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98(31).
42. Carrillo H, Valencia J, Oliveros L. Eficacia del paracetamol intravenoso para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros. *Acta Pediatr Mex.* 2015 Enero; 36(18).
43. Jinmiao L, Qin L, Lin Z, Chao C, Zhiping L. Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Medicina (Baltimore).* 2019 agosto; 98(31).
44. Curichumbi Guacho M. Prevalencia de la persistencia del conducto arterioso en prematuros tratados con paracetamol. Hospital Carlos Andrade Marín octubre 2014-2016. 2017 febrero. referentes bibliográficos.
45. Dani C, Poggi C, Mosca F, Schena F, Lista G, Ramenghi L, et al. Efficacy and safety of intravenous paracetamol in comparison to ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: study protocol for a randomized control trial. *Trials journal.* 2016 abril; 182(17).
46. Cordero-González G, Gómez-Tamayob T, Santillán-Briceño V, Machuca-Vaca A, Fernández-Carrocer A. Experiencia con ibuprofeno para el tratamiento de la persistencia de conducto arterioso en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México. *Perinatología y Reproducción Humana.* 2016 Julio; 30(3).
47. Su B, Lin HY, Chiu HY, Tsai M, CY, Lu I. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *Pediatrics and Neonatology.* 2019.

48. Sung S. Controversy in the diagnosis and treatment of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Korean J Pediatr.* 2019; 62(11).
49. Aguado IC, López IJ, Pinilla MLC, García IC, Bengoechea PB, Fernández MB, et al. Eficacia de ibuprofeno y paracetamol como antitérmicos. *Anales de Pediatría.* 2005 febrero; 62(2).
50. Villanueva R, Fiorela A. Eficacia Analgesica post operatoria de Paracetamol-Naproxeno Sodico y Paracetamol-Diclofenaco Sodico en Pacientes sometidos a exodoncias complejas.; 2016.
51. Paracetamol (Acetaminophen) for Patent Ductus Arteriosus in Preterm or Low-Birth-Weight Infants. *Cochrane Database Syst Rev.*

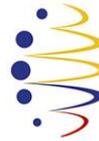
x



**Presidencia
de la República
del Ecuador**



**Plan Nacional
de Ciencia, Tecnología,
Innovación y Saberes**



SENESCYT
Secretaría Nacional de Educación Superior,
Ciencia, Tecnología e Innovación

DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Ximena Fabiola Andrade Peñaloza**, con C.C: 0704784891 autora del trabajo de titulación: “Paracetamol intravenoso versus ibuprofeno oral en el tratamiento de Conducto arterioso persistente en neonatos pretérminos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde 2017-2018” previo a la obtención del título de **Pediatra** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 19 de **noviembre del 2020**

f. _____

Nombre: **Ximena Fabiola Andrade Peñaloza**

C.C: **070478489**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	"Paracetamol intravenoso versus ibuprofeno oral en el tratamiento de Conducto arterioso persistente en neonatos pretérminos del Hospital Roberto Gilbert Elizalde 2017-2018"		
AUTOR(ES)	Ximena Fabiola Andrade Peñaloza		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Cecilia Edith Massache Young		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Sistema de Posgrado/Escuela de Graduados en Ciencias de la Salud		
CARRERA:	Especialización en Pediatría		
TÍTULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatría		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	19 de noviembre del 2020	No. PÁGINAS:	DE 51
ÁREAS TEMÁTICAS:	neonatología, cardiología, pediatría		
PALABRAS CLAVES/ KEYWORDS:	Ductus arterioso persistente, paracetamol, ibuprofeno, factores de riesgo.		

RESUMEN/ABSTRACT

El ductus arterioso persistente es un defecto en el que el vaso sanguíneo provisorio que comunica la arteria pulmonar izquierda a la aorta en el corazón del recién nacido no se cierra después del nacimiento, las complicaciones asociadas a la falta de cierre incluyen la prolongación de la ventilación asistida, displasia broncopulmonar, hemorragia pulmonar, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular, entre otras. Su presentación es inversamente proporcional con la edad gestacional, pues tiene una incidencia en neonatos pretérmino entre 50-70%, siendo 53% en los menores de 34 semanas de gestación y más de 65% en menores de 26 semanas. El DAP afecta al 80% de los recién nacidos de extremo bajo peso al nacer (< 1.000 g), al 45 % de los recién nacidos con peso menor a 1.750 g y sólo a uno de cada 5.000 RN a término.

Existen diversos tratamientos establecidos para el Ductus arterioso persistente, de los cuales se menciona los inhibidores de las prostaglandinas H2 sintéticas: ibuprofeno e indometacina; el paracetamol, la ligadura quirúrgica del ducto, el cierre tardío mediante cateterismo intervencionista, entre otros.

ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0999198592	E-mail: cmassache@jbggye.org.ec
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Vincés Balanzategui Linna	
	Teléfono: 0987165741	
	E-mail: linavi40blue@hotmail.com	

SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA

Nº. DE REGISTRO (en base a datos):	
Nº. DE CLASIFICACIÓN:	
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):	