

**UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESCUELA DE POSGRADO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS**



**“PARACETAMOL INTRAVENOSO COMO TRATAMIENTO EN EL CIERRE DEL  
CONDUCTO ARTERIOSO EN PREMATUROS DEL HOSPITAL NACIONAL DE  
NIÑOS BENJAMIN BLOOM 01 ENERO 2019 - 31 DICIEMBRE 2022”**

**Presentado Por:**

**Dr. Erick Noé Flores Pérez**

**Para Optar al Título de:**

**ESPECIALISTA EN MEDICINA PEDIÁTRICA**

**Asesor de temático:**

**Dra. Luis Ernesto Martínez Romero**

**Asesor metodológico:**

**Dra. Iliana María Hernández de Hernández**

**SAN SALVADOR, NOVIEMBRE DE 2023**

## GLOSARIO

1. **PCA:** persistencia del conducto arterioso.
2. **Conducto arterioso:** es un pequeño vaso que comunica la aorta con la arteria pulmonar. Está normalmente abierto en el feto, pero se cierra después del nacimiento.
3. **AINES:** antiinflamatorios no esteroideos.
4. **CO<sub>2</sub>:** dióxido de carbono.
5. **VEGF:** Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.
6. **TGF-BETA:** Factor de Crecimiento Transformante Beta.
7. **PGE<sub>2</sub>:** Prostaglandina E<sub>2</sub>.
8. **CAHS:** Conducto Arterioso hemodinámicamente significativo.
9. **PGHS:** sistema enzimático prostaglandina-H<sub>2</sub> sintetasa
10. **COX:** ciclooxigenasa.
11. **POX:** peroxidasa.
12. **FiO<sub>2</sub>:** Fracción inspirada de oxígeno.

## ÍNDICE

I.	RESUMEN .....	1
	ABSTRACT.....	2
II.	INTRODUCCION.....	3
III.	ANTECEDENTES .....	5
IV.	JUSTIFICACION .....	7
V.	OBJETIVOS .....	9
VI.	MARCO TEÓRICO. ....	10
	<b>CAPITULO I. GENERALIDADES SOBRE PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO.</b> ....	10
	1.1 Fisiología Cardiovascular fetal y postnatal.....	10
	1.2 Persistencia del conducto arterioso.....	11
	<b>CAPITULO II: DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO</b> .....	15
	2.1 Diagnóstico clínico .....	15
	2.2 Presentación clínica y complicaciones asociadas. ....	18
	2.2.1 Cardiovascular. ....	18
	2.2.2 Renal. ....	18
	2.2.3 Respiratorio.....	19
	2.2.4 Neurológico. ....	20
	2.2.5 Gastrointestinal. ....	20
	<b>CAPITULO III: TRATAMIENTO DE LA PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO</b> .....	21
	3.1 Tratamiento farmacológico de la persistencia del conducto arterioso con Paracetamol.....	21
	3.2 Mecanismo del Paracetamol en el Cierre del Conducto Arterioso Persistente.....	21
	3.3 Metabolismo y efectos adversos del paracetamol.....	22
VII.	DISEÑO Y MÉTODOS.....	24
	ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS. ....	25
	<b>TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN</b> .....	26
VIII.	PRESENTACIÓN DE RESULTADOS. ....	27

IX.	DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	38
X.	CONCLUSIONES.....	41
XI.	RECOMENDACIONES.....	42
XII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS. ....	43
XIII.	ANEXOS.....	47

## **I. RESUMEN**

La persistencia del conducto arterioso (PCA) en recién nacidos prematuros es una condición con una prevalencia del 7% al 25%, y está vinculada a un significativo aumento en la morbilidad y mortalidad.

Se plantea como objetivo describir el perfil clínico y epidemiológico, y determinar la tasa de cierre obtenida al usar paracetamol como alternativa de tratamiento; esto mediante un estudio observacional descriptivo de corte trasversal con recolección prospectiva de los datos realizándose en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, donde se abordaron 23 casos de PCA en neonatos prematuros, donde la edad gestacional media fue de 30.87 semana.

El peso promedio al nacer fue de 1575.2 gramos. Mayoría de pacientes de sexo femenino. En relación con la patología materna, los trastornos hipertensivos del embarazo fueron los más prevalentes. En lo que respecta al tratamiento de la PCA, se obtuvo una tasa de éxito del 65.22% de los casos. La media de edad gestacional en los casos con cierre exitoso fue de 29.86 semanas, y los diámetros del defecto oscilaron entre 1.2 mm y 1.8 mm.

La duración promedio del tratamiento con paracetamol fue de 7 días. Si bien estos resultados ofrecen una visión de las características de los pacientes con PCA en neonatos prematuros y la eficacia del tratamiento con paracetamol, la variabilidad en la respuesta al tratamiento y la duración del mismo subrayan la necesidad de investigaciones adicionales en este campo. Estos hallazgos pueden proporcionar valiosas perspectivas clínicas para mejorar la atención a prematuros con PCA a futuro.

## **ABSTRACT.**

Patent ductus arteriosus (PCA) in preterm infants is a condition with a prevalence of 7% to 25%, and is linked to a significant increase in morbidity and mortality. The objective is to describe the clinical and epidemiological profile, and determine the closure rate obtained when using paracetamol as an alternative treatment; This was done through a cross-sectional descriptive observational study with prospective data collection carried out at the Benjamín Bloom National Children's Hospital, where 23 cases of PCA in premature neonates were addressed, where the average gestational age was 30.87 weeks. The average birth weight was 1575.2 grams. Most of the patients are female. In relation to maternal pathology, hypertensive disorders of pregnancy were the most prevalent. Regarding the treatment of PCA, a success rate of 65.22% of cases was obtained. The mean gestational age in cases with successful closure was 29.86 weeks, and the defect diameters ranged between 1.2 mm and 1.8 mm. The average duration of paracetamol treatment was 7 days. While these results offer insight into the characteristics of patients with PCA in preterm neonates and the efficacy of acetaminophen treatment, the variability in treatment response and duration of treatment underlines the need for additional research in this field. These findings may provide valuable clinical insights to improve care of preterm infants with PCA in the future.

## II. INTRODUCCION

El paracetamol intravenoso (IV) se ha utilizado recientemente como una alternativa potencialmente segura y eficaz al tratamiento con antiinflamatorios no esteroides (AINEs) para cerrar la persistencia del conducto arterioso (PCA) en prematuros<sup>1</sup>. Aunque se sabe que los AINEs actúan inhibiendo la ciclooxigenasa (COX), el mecanismo exacto por el cual el paracetamol IV actúa para cerrar el conducto no está del todo claro <sup>2</sup>. Sin embargo, se cree que el paracetamol IV inhibe la síntesis de prostaglandinas en el conducto arterioso, lo que a su vez disminuye la vasodilatación y promueve el cierre <sup>2</sup>.

La PCA es una patología común en neonatos prematuros, que puede llevar a un aumento de la morbimortalidad, especialmente en aquellos con un peso al nacer muy bajo <sup>3</sup>. Los AINEs se han utilizado tradicionalmente para cerrar la PCA, pero su uso ha estado asociado con efectos secundarios significativos, como la disfunción renal y la hemorragia intraventricular <sup>3</sup>. Además, los AINEs están contraindicados en ciertas situaciones clínicas, como en neonatos con disfunción renal o coagulopatías <sup>3</sup>. Por lo tanto, se necesitaba una alternativa segura y eficaz al tratamiento con AINEs.

En los últimos años, ha habido un interés creciente en el uso del paracetamol IV como tratamiento para cerrar la PCA en prematuros. Un estudio de 2013 evaluó la eficacia y seguridad del paracetamol IV en comparación con el ibuprofeno IV en el cierre del conducto arterioso en neonatos prematuros con un peso al nacer extremadamente bajo (ELBW) <sup>4</sup>.

Los resultados mostraron que el paracetamol IV tuvo una tasa de éxito del 71%, lo que fue comparable a la tasa de éxito del ibuprofeno IV<sup>4</sup>. Además, el paracetamol IV tuvo menos efectos secundarios que el ibuprofeno, lo que sugiere que puede ser una alternativa segura y eficaz en el tratamiento de la PCA en neonatos prematuros.

Un estudio más reciente publicado en 2018 en la revista *Pediatrics* evaluó la eficacia y seguridad del paracetamol IV en el tratamiento de la PCA en neonatos prematuros y concluyó que el paracetamol IV puede ser una opción segura y efectiva para el tratamiento de la PCA en neonatos prematuros, especialmente en aquellos en los que el tratamiento con AINEs está contraindicado <sup>5</sup>.

Este estudio también encontró que el paracetamol IV tuvo una tasa de éxito del 68% en el cierre del conducto arterioso en prematuros, con una incidencia baja de efectos secundarios <sup>5</sup>.

### **III. ANTECEDENTES**

El uso de paracetamol intravenoso en el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso (PCA) en recién nacidos prematuros es una práctica relativamente nueva que ha ganado popularidad en los últimos años. En 2009, Hammerman y Kaplan propusieron por primera vez el uso de paracetamol intravenoso como tratamiento alternativo para la PCA en prematuros. Su estudio piloto incluyó a 12 prematuros con PCA que recibieron paracetamol intravenoso durante un período de 3 días, y se observó una tasa de cierre del conducto arterioso del 58%, sin efectos secundarios graves <sup>6</sup>.

Desde entonces, varios estudios han investigado la eficacia y seguridad del paracetamol intravenoso para el cierre de la PCA en prematuros. En 2013, Terrin y sus colegas llevaron a cabo un ensayo clínico aleatorizado y controlado en el que se comparó el paracetamol intravenoso con el ibuprofeno para el tratamiento de la PCA en prematuros. Los resultados del estudio mostraron que el paracetamol intravenoso tuvo una tasa de cierre del conducto arterioso del 72%, en comparación con el 87% del ibuprofeno, aunque no hubo diferencias significativas en cuanto a la seguridad <sup>6</sup>.

En 2016, se realizó un metaanálisis que incluyó 6 estudios y a 400 prematuros, y demostró que el paracetamol intravenoso fue eficaz en el cierre de la PCA, con una tasa de cierre del 70,2%. Además, se encontró que el paracetamol intravenoso se asoció con una menor incidencia de efectos secundarios en comparación con el ibuprofeno y la indometacina <sup>6</sup>.

Sin embargo, es importante destacar que, en El Salvador, hasta la fecha, no se ha encontrado evidencia de estudios que sometan a prueba estas terapias en el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso. Aunque existen investigaciones y estudios en otros países que respaldan el uso del paracetamol intravenoso en prematuros con PCA, es necesario realizar más investigaciones y ensayos clínicos en el contexto específico de El Salvador para evaluar su eficacia y seguridad en esta población.

En conclusión, el paracetamol intravenoso ha surgido como una opción terapéutica prometedora para el cierre de la PCA en recién nacidos prematuros. Aunque los estudios realizados hasta ahora muestran resultados alentadores en términos de eficacia y seguridad, es fundamental llevar a cabo investigaciones adicionales en El Salvador para respaldar su implementación y establecer pautas claras para su uso clínico en esta población.

#### **IV. JUSTIFICACION**

La persistencia del conducto arterioso es un problema especial en los recién nacidos prematuros que se están recuperando de algunos procesos como lo es la enfermedad de la membrana hialina, por mucho de las principales patologías relacionadas a la prematuridad. Con la mejoría de la oxigenación, la resistencia vascular pulmonar disminuye con rapidez, pero el ductus se mantiene permeable por la inmadurez de su respuesta al oxígeno en los recién nacidos prematuros. El cortocircuito izquierda-derecha resultante hace más rígido el pulmón, y el destete del recién nacido del respirador y de la oxigenoterapia se hace difícil, por lo que se terminan prolongando las estancias hospitalarias en unidades de cuidados intensivos, lo que innegablemente aumenta los costos a nivel hospitalario. Si el recién nacido debe permanecer conectado al respirador y con oxigenoterapia durante mucho tiempo, se desarrolla una displasia broncopulmonar, con la consiguiente hipertensión pulmonar (cor pulmonale) e insuficiencia cardíaca derecha. Los lactantes prematuros con un cortocircuito izquierda-derecha significativo sufren las consecuencias de una hipoperfusión prolongada en muchos órganos, como hemorragia intracraneal, insuficiencia renal, isquemia miocárdica y enterocolitis necrosante.

En el servicio de neonatología del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, de forma tradicional se ha optado por el cierre quirúrgico de la persistencia del conducto arterioso, con la limitante de que se requieren unas condiciones de peso en el recién nacido, que muchas veces retrasan la cirugía. Es por esto, que se ha optado desde el año 2019, a utilizar esquemas de tratamiento con paracetamol endovenoso, debido al reciente advenimiento de literatura que lo posiciona como una opción más segura, respecto al uso de Ibuprofeno e Indometacina, AINES que por el conocido perfil limitado de seguridad, no se han empleado para tratar esta patología en dicha unidad, para aquellos pacientes con conductos arteriosos hemodinámicamente significativos y en quienes la realización de la cirugía no es posible.

Es por esto que el diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de la persistencia del conducto arterioso son fundamentales para mejorar el pronóstico de estos

lactantes y mejorar el perfil de morbilidades asociadas, además, dichos resultados pueden ser de utilidad para considerar la elaboración de un protocolo sistemático que permita manejar de forma eficiente esta patología.

## **V. OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL:**

- Describir el perfil clínico/epidemiológico y cuál es la tasa de cierre del conducto arterioso persistente en prematuros, con el uso del paracetamol intravenoso como tratamiento en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, desde el 01 de enero 2019 a 31 de diciembre de 2022.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

1. Describir las características sociodemográficas y epidemiológicas de los pacientes prematuros con persistencia del conducto arterioso que recibieron paracetamol como tratamiento.
2. Caracterizar el perfil clínico de los pacientes prematuros con persistencia del conducto arterioso.
3. Determinar la tasa de cierre de la persistencia del conducto arterioso al administrar paracetamol intravenoso a los pacientes neonatos prematuros con este diagnóstico.

## **VI. MARCO TEÓRICO.**

### **CAPITULO I. GENERALIDADES SOBRE PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO.**

#### **1.1 Fisiología Cardiovascular fetal y postnatal**

La circulación fetal se configura de manera única para satisfacer las necesidades del feto en crecimiento. Durante esta etapa, el intercambio de gases y productos de desecho ocurre en la placenta, la cual recibe aproximadamente del 40% al 50% del gasto cardíaco fetal <sup>7</sup> La circulación fetal normal se caracteriza por dos circuitos paralelos: un circuito pulmonar de alta resistencia y un circuito sistémico de baja resistencia. <sup>8</sup>

En la circulación fetal, la sangre oxigenada y desoxigenada se mezclan en tres derivaciones distintas, que típicamente están presentes solo en esta etapa. Estas derivaciones son el conducto venoso, el foramen oval y el conducto arterioso. El conducto venoso permite que la sangre que retorna de la placenta se desvíe de la circulación portal, ingrese a la vena cava inferior y vuelva directamente al lado derecho del corazón. Por su parte, el foramen oval es una comunicación entre las aurículas derecha e izquierda que posibilita que la sangre oxigenada proveniente de la placenta se desvíe de la circulación pulmonar, permitiendo que sea bombeada por el corazón fetal hacia el cerebro y el miocardio <sup>8</sup>

El conducto arterioso es un vaso de tamaño similar al de la arteria pulmonar y la aorta descendente. En la circulación fetal, aproximadamente el 90% al 95% del flujo sanguíneo hacia el tronco pulmonar es desviado a través de este vaso. Esto permite que solo la cantidad necesaria de flujo sanguíneo llegue a los pulmones para su desarrollo, mientras que el resto del flujo sanguíneo sale a través de la aorta descendente. Al momento del nacimiento, se produce un cambio en este patrón de circulación y se establece la circulación adulta. <sup>8</sup>

La fisiología cardiovascular experimenta cambios drásticos al momento del nacimiento debido a la pérdida del circuito placentario de baja resistencia, el inicio de la respiración y la pérdida de las prostaglandinas placentarias. La pérdida del

circuito placentario provoca el cierre funcional del conducto venoso, lo cual conduce a una disminución del flujo sanguíneo a través de la vena cava inferior, y la expansión de los pulmones con la primera respiración inicia una cascada de eventos que resulta en una caída de la presión vascular pulmonar.<sup>9</sup>

El pinzamiento y corte del cordón umbilical genera acumulación de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), lo cual estimula el impulso respiratorio. El inicio de la respiración ocasiona un marcado aumento en la presión arterial parcial de oxígeno del lactante (PaO<sub>2</sub>). El oxígeno actúa como vasodilatador pulmonar, contribuyendo también a la reducción de la presión vascular pulmonar. Con el inicio de las respiraciones, el flujo de sangre hacia los pulmones aumenta de aproximadamente 35 ml/kg/min a alrededor de 160 a 200 ml/kg/min, facilitando el intercambio de gases. La presión pulmonar continúa disminuyendo durante los primeros días de vida. Esta disminución en la presión de la aurícula derecha y el aumento correspondiente en la presión de la aurícula izquierda cierran funcionalmente el foramen oval.<sup>9</sup>

Las prostaglandinas placentarias son hormonas lipídicas que actúan como vasodilatadores en el conducto arterioso, contribuyendo a su permeabilidad durante la vida fetal. La pérdida de las prostaglandinas placentarias, el rápido metabolismo de las prostaglandinas estimulado por el aumento del flujo sanguíneo pulmonar, el incremento de la concentración de oxígeno y el aumento del pH sanguíneo facilitan la constricción ductal. Es importante destacar que el cierre funcional de las derivaciones fetales ocurre antes del cierre anatómico. Aunque los cambios hemodinámicos cierran las derivaciones para evitar el flujo sanguíneo adicional (cierre funcional), la fibrina y otros productos celulares tardan más tiempo en sellar los orificios de forma permanente, lo que resulta en un cierre anatómico completo. Las derivaciones pueden cerrarse y reabrirse durante la transición a la circulación normal del recién nacido, según las presiones hemodinámicas.<sup>10</sup>

### **1.2 Persistencia del conducto arterioso.**

El conducto arterioso persistente (CAP) en recién nacidos prematuros es un dilema para la medicina neonatal, así como un factor de morbilidad y de mortalidad cuando

es hemodinámicamente significativo. Es necesario evaluar los datos hemodinámicos neonatales y analizar la circulación transicional en relación con el estado clínico para comprender los procesos fisiológicos y fisiopatológicos en los que se basa el tratamiento de estos niños, para mejorar el pronóstico de los grandes prematuros.<sup>11</sup>

Durante la embriogénesis, se forman pares de arterias del arco aórtico faríngeo que conectan el corazón con la aorta dorsal<sup>2</sup>. El conducto arterioso deriva del 6 ° arco aórtico situado entre el origen de la arteria pulmonar izquierda y la porción distal del istmo aórtico<sup>1</sup>. El conducto arterioso, está compuesto en última instancia de endotelio derivado del segundo campo cardíaco y musculo derivado de las células progenitoras de la cresta neural. Con el desarrollo anormal del arco arterial faríngeo puede causar una variedad de defectos cardíacos congénitos, incluido el conducto arterioso persistente<sup>12</sup>.

Su pared está compuesta por células derivadas de las crestas neurales cuya densidad es mayor en el origen pulmonar. En el proceso normal de cierre, aparecen lagos mucoides y una necrosis citolítica en la media muscular, procesos que no tienen lugar en caso de persistencia. El diámetro aumenta con las semanas de amenorrea y la pared incrementa su grosor. La oxigenación de la pared proviene de dos fuentes: de la luz ductal a lo largo de una distancia menor de 0,5mm y de la vasa vasorum en profundidad<sup>12</sup>.

El conducto arterioso tiene tono intrínseco y requiere de factores dilatadores (óxido nítrico, prostaglandinas E2, adenosina, péptido natriurético atrial, monóxido de carbono y canales de potasio) para mantener su permeabilidad.<sup>12</sup>

El cierre del conducto arterioso requiere de un proceso hipóxico que se ve favorecido por el engrosamiento de la zona avascular al final de la gestación y por la construcción del conducto arterioso, que oblitera la vasa vasorum de la capa muscular, lo que produce una isquemia-anoxia y suprime la producción local de prostaglandinas y de óxido nítrico.

De forma simultánea, se producen VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial Vascular), TGF-Beta (Factor de Crecimiento Transformante Beta) y fibronectina, a la vez que una apoptosis del musculo liso. En los prematuros extremos, la pared de menos de 0.5mm carece de vasa vasorum. El proceso hipóxico de cierre requiere una zona avascular de más de 0.25mm, que necesita una constricción de la luz, lo que inicia el proceso isquémico de la capa media muscular. La oxigenación de la pared procedente del flujo ductal contrarresta esta constricción.<sup>13</sup>

El cierre espontaneo del conducto arterioso ocurre con menos frecuencia en los recién nacidos prematuros con menos de 28 semanas de gestación. El tiempo que se tarda en lograr el cierre es inversamente proporcional a la edad gestacional al nacer, y en algunos casos requiere de meses a años para poder cerrarse. <sup>13</sup>

La persistencia del conducto arterioso se considera el resultado de la inmadurez generalizada del musculo liso y los mecanismos bioquímicos de detección de oxígeno. De hecho, el ducto prematuro es transcripcionalmente distinto de los vasos a término. La ausencia o la formación rudimentaria de almohadillas intimas en el ducto arterioso prematuro se asocia con la falta de cierre. <sup>14</sup>

De manera similar, los vasos prematuros tienen menos capas de células musculares lisas contráctiles y carecen de vasa vasorum. Esto puede resultar en una constricción posnatal parcial sin la remodelación impulsada por la isquemia critica para el cierre permanente.<sup>15</sup>

Las prostaglandinas juegan un papel crucial, es más sensible a la prostaglandina E2 (PGE2) por una alta afinidad de unión a los receptores. La producción de Adenosina Monofosfato Cíclico tiene un efecto importante sobre las vías reguladas por la proteína cinasa A. Si se inhibe esta actividad, el conducto inmaduro se comporta como un conducto maduro.<sup>16</sup>

El prematuro presenta una respuesta reducida a la inhibición de los canales de potasio dependientes de voltaje en normoxemia mediada por la disminución de a función/expresión de los canales de potasio dependientes de voltaje sensibles al oxígeno, Kv1.5 y Kv2.1.

La secuencia de constricción del conducto arterioso dependiente del oxígeno incluye una fase eléctrica precoz (inhibición de los canales de potasio Kv y activación de los canales de calcio de tipo L dependientes de voltaje), seguida de una fase de aumento de la síntesis de endotelina, y, por último, de una activación de la Rho-cinasa sensible al calcio.<sup>16</sup>

En los prematuros, la inmadurez de los componentes intramitocondriales reactivos al oxígeno retrasa la vasoconstricción dependiente de oxígeno y se acompaña de una ausencia del incremento dependiente de oxígeno de la expresión de la Rho-cinasa.<sup>17</sup>

Se ha descrito que las plaquetas reclutan a nivel de la luz ductal durante el cierre de este. Se adhieren a la superficie luminal con los monocitos, los macrófagos y los linfocitos para producir una acción aglomerante.

El cierre se altera si la adhesión y la agregación plaquetarias son anormales o en presencia de trombocitopenia. La persistencia de permeabilidad es más frecuente en caso de trombocitopenia.<sup>1</sup> Sin embargo, no se ha demostrado que las transfusiones de plaquetas aceleren el proceso de cierre de un ducto arterioso persistente.<sup>17</sup>

La incidencia es inversamente proporcional a las semanas de amenorrea, con cifras del 85%, 76,9%, 69,5%, 61,5% y 50% para los niños nacidos a las 23, 24, 25, 26 y 27 semanas, respectivamente. Esta frecuencia disminuye un 9% por semana de maduración. Un estudio de la red Vermont Oxford (2006) realizado con alrededor de 40.000 niños prematuros de 501 y 1.500 g al nacer muestra una incidencia global de persistencia del 37,2%.

El cierre espontáneo es del 37,2% en los niños menores de 1.500 g (Vermont Oxford) y del 86% al año. Según Benitz y el Comité sobre el Feto y el Recién Nacido<sup>3</sup>, al cuarto día de vida el Conducto Arterioso persistiría en alrededor del 10 % de los lactantes con edad gestacional (EG) entre 30 y 37 semanas, en el 80 % de aquellos con EG entre 25 y 28 semanas y en el 90% de los prematuros nacidos a las 24 semanas de EG. A partir del 7º día de vida posnatal el porcentaje de

lactantes con CAP en estos grupos se reduciría, respectivamente, a alrededor del 2%, 65% y 87%.<sup>17</sup>

Según la misma revisión de estos autores, el conducto arterioso se cerraría espontáneamente en el 73% de los lactantes con más de 28 semanas de edad gestacional y en el 94% de los lactantes con peso al nacer superior a los 1000g.

Existen pocos estudios sobre el cierre espontáneo del conducto arterioso persistente en recién nacidos con menor edad gestacional o menor peso al nacer, o en aquellos con síndrome de dificultad respiratoria, debido a que a menudo se realiza un cierre terapéutico del conducto arterioso en estas categorías de pacientes.<sup>18</sup>

## **CAPITULO II: DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE LA PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO**

### **2.1 Diagnóstico clínico**

En los pacientes prematuros, se realiza un estudio sistemático del conducto arterioso en los primeros días de vida, con el objetivo de detectar la persistencia del conducto arterioso. La gravedad de los signos observados depende de la magnitud del cortocircuito y del tamaño del conducto arterioso, lo cual tiene una correlación directa con la dependencia del oxígeno y el índice de oxigenación, la desaturación, la apnea y bradicardia, la dependencia de la asistencia ventilatoria (CPAP nasal o ventilación mecánica invasiva), la presencia de residuos gástricos, distensión abdominal, interrupción del tránsito intestinal, oliguria o elevación de la creatinina, disminución de las presiones arteriales media y diastólica, acidosis metabólica, hemorragia pulmonar y la necesidad prolongada de inotropos.<sup>18</sup>

El ecocardiograma es considerado el estudio de elección para el diagnóstico de la persistencia del conducto arterioso. Este se realiza mediante el uso de ecografía 2D, Doppler color y pulsado, con ajustes optimizados para una mejor visualización de las estructuras cardíacas y la evaluación de la circulación sanguínea. Durante el ecocardiograma, se analiza la morfología, el diámetro y la longitud del conducto

arterioso, así como el aspecto y el sentido del cortocircuito, y se evalúan las consecuencias circulatorias pulmonares y sistémicas <sup>18</sup>.

Es recomendable realizar la primera exploración ecocardiográfica en los tres primeros días de vida para evaluar la hemodinamia y el esquema circulatorio. Sin embargo, si existen anomalías clínicas o ecográficas, se debe repetir la evaluación. Durante la exploración ecocardiográfica, se puede observar variabilidad en el tamaño del conducto arterioso y el sentido de los cortocircuitos. El diámetro del conducto arterioso tiene implicaciones hemodinámicas importantes, especialmente cuando se considera un conducto arterioso hemodinámicamente significativo (CAHS) <sup>19</sup>.

Los estudios basados en los diámetros y los perfiles de flujo transductal son predictivos del cierre espontáneo o de la persistencia del conducto arterioso. Se han definido cuatro tipos de perfil de flujo: flujos bidireccionales indicativos de presiones pulmonares elevadas (Tipo A), flujos bidireccionales con un pequeño componente de derecha-izquierda y velocidades aumentadas de derecha-izquierda por aumento del cortocircuito (Tipo B), flujo arterializado indicativo de un conducto arterioso hemodinámicamente significativo (Tipo C), y perfil rectangular izquierda-derecha indicativo de un conducto arterioso en proceso de cierre (Tipo D) <sup>20</sup>.

Para un diagnóstico precoz, se han propuesto diferentes diámetros umbral que predicen la persistencia del conducto arterioso y sus consecuencias significativas. Por ejemplo, un diámetro mayor de 1.5 mm antes de las 30 horas de vida se ha asociado con un riesgo relativo de 5.5, mientras que un diámetro mayor de 1.5 mm junto con una FiO<sub>2</sub> mayor de 0.3 antes de las 48 horas de vida muestra una sensibilidad del 81%, especificidad del 84%, valor predictivo positivo del 65% y valor predictivo negativo del 93% <sup>20</sup>.

Además del tamaño del conducto arterioso, la evaluación de las consecuencias circulatorias permite definir el concepto de conducto arterioso hemodinámicamente significativo (CAHS). Un CAHS se define por la presencia de flujo invertido en la aorta descendente si el diámetro es mayor de 1.8 mm, o la asociación de una

relación  $A_1/A_0$  mayor de 1.4 con una velocidad promedio de la rama de la arteria pulmonar mayor de 42 cm/s, o una velocidad telediastólica de rama mayor de 20 cm/s cuando el diámetro del conducto es mayor de 14 mm/kg. Los diámetros mayores de 2 mm se asocian a presiones pulmonares elevadas y a un perfil de flujo pulsátil <sup>20</sup>.

Es importante destacar que el diagnóstico clínico de la persistencia del conducto arterioso no solo se limita al análisis ecocardiográfico. También se debe evaluar el componente circulatorio sistémico, lo cual incluye la medición del flujo en la vena cava superior y los perfiles del flujo en la cerebral media, la mesentérica superior y las arterias renales. Las alteraciones en estos flujos, como el aumento de la amplitud y la brevedad del flujo sistólico, así como la anulación o inversión del flujo diastólico, son indicativos del robo diastólico observado en la aorta intraductal que refluye hacia la circulación pulmonar. Además, se pueden observar cambios en el llenado auricular izquierdo, la distensibilidad del ventrículo izquierdo y la posible presencia de fuga mitral <sup>21</sup>.

La reducción de la distensibilidad del ventrículo izquierdo se aprecia mediante una relación  $E/A$  mayor de 1.5 y un índice de relajación isovolumétrica mayor de 60 ms. Esta reducción de la distensibilidad contribuye al edema pulmonar y puede inducir un cortocircuito izquierda-derecha intraauricular de descarga de las cavidades izquierdas. Además, se ha observado una sobrecarga intersticial de colágeno del miocardio en los prematuros, la cual es de 5-7 veces más elevada que en los neonatos a término <sup>21</sup>.

En conclusión, el diagnóstico clínico de la persistencia del conducto arterioso se basa en la evaluación de los signos clínicos y el ecocardiograma. El ecocardiograma es el método de elección y permite analizar la morfología, el tamaño, el sentido del cortocircuito y las consecuencias circulatorias del conducto arterioso. Además, el análisis de los diámetros y los perfiles de flujo transductal ofrece información predictiva sobre el cierre espontáneo o la persistencia. Es fundamental considerar el concepto de conducto arterioso hemodinámicamente significativo y evaluar el

componente circulatorio sistémico para una evaluación completa del paciente. El diagnóstico precoz y preciso es fundamental para tomar decisiones terapéuticas adecuadas y mejorar el pronóstico de los pacientes afectados <sup>18,19,20,21</sup>.

## **2.2 Presentación clínica y complicaciones asociadas.**

Un conducto arterioso persistente puede resultar en complicaciones significativas y tiene un patrón reconocible de presentación clínica. Aunque los signos físicos no necesariamente predicen la importancia hemodinámica del conducto, es importante reconocerlos en la evaluación. La sintomatología más común ocurre dentro de los sistemas cardiovascular, neurológico, renal, respiratorio y gastrointestinal.<sup>22</sup>

### **2.2.1 Cardiovascular.**

Los signos cardiovasculares más comunes de PDA son presiones de pulso amplias, un soplo sistólico áspero característico en el borde esternal izquierdo, un precordio activo e hipotensión. La perfusión sistémica comprometida durante la diástole provoca presiones de pulso amplias, mientras que el flujo sanguíneo turbulento a través de un conducto permeable provoca el soplo característico. El aumento de la precarga conduce a un precordio activo ya que la sobre circulación pulmonar provoca un mayor retorno de sangre al lado izquierdo del corazón durante la diástole. La desviación del flujo sanguíneo de la aorta a la arteria pulmonar durante la sístole provoca hipotensión sistémica y afecta la perfusión de los órganos. La disminución de la presión de perfusión es especialmente pronunciada durante la diástole. Cabe señalar que la perfusión de la arteria coronaria depende de la presión diastólica aórtica, lo que puede provocar un grado de isquemia miocárdica. Este robo ductal también es responsable de los síntomas en los sistemas renal y gastrointestinal.<sup>22</sup>

### **2.2.2 Renal.**

Las consecuencias renales del PDA incluyen retención de líquidos dentro del circuito cardiopulmonar, acidosis metabólica secundaria a hipoperfusión renal y oliguria (diuresis <1 ml/kg/h). Los hallazgos de laboratorio asociados pueden incluir hiponatremia y aumento de la creatinina.<sup>11</sup> Los estudios Doppler pueden mostrar flujo diastólico disminuido, ausente o revertido a las arterias renales.<sup>10</sup> La

hipoperfusión renal activa el sistema compensatorio renina-angiotensina-aldosterona, que comienza con la liberación de renina de las células yuxtaglomerulares de los riñones. La renina activa una vía de señalización que produce vasoconstricción periférica en un intento de retener sodio y agua y expandir el espacio intravascular.<sup>12</sup> En el caso del conducto arterioso persistente grande con derivación de izquierda a derecha, esta compensación antagoniza y aumenta aún más la circulación cardiopulmonar, mientras que la perfusión renal sigue siendo superior a la óptima.<sup>23</sup>

### **2.2.3 Respiratorio.**

Los efectos patológicos del exceso de derivación ductal de izquierda a derecha, es decir, aumento del líquido pulmonar, disminución de la distensibilidad pulmonar y deterioro de la oxigenación, se asocian con una mayor necesidad de asistencia respiratoria y ventilación mecánica, lo que contribuye a la lesión pulmonar.<sup>24</sup> El conducto arterioso persistente presenta el riesgo de edema pulmonar hemorrágico debido a la sobre circulación pulmonar, la redistribución de las presiones hidrostáticas, a los sitios de filtración capilar, la disfunción cardíaca del lado izquierdo y la hipertensión pulmonar poscapilar (venosa) consecutiva.<sup>14</sup> Los efectos cardiopulmonares de un conducto arterioso persistente grande incluyen la sobrecarga de la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo que conduce a la dilatación de la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo.

La función sistólica hiperdinámica inicial luego se convierte en una función sistólica disminuida del ventrículo izquierdo. En un conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo (CAHS) grande con flujo no restrictivo de la arteria pulmonar (AP), la presión de la AP se eleva al menos a un nivel sistémico, aumentando flujo y / o lesión por esfuerzo cortante, disfunción de las células endoteliales y eventual pulmonar hipertensión <sup>24</sup> con aumento de la resistencia vascular pulmonar.

La relación de causalidad entre conducto arterioso persistente y displasia broncopulmonar no se ha establecido en los estudios epidemiológicos, debido al carácter multifactorial. Esta relación no se ha demostrado, porque los estudios se

refieren al resultado del tratamiento del CA y no a los efectos de la persistencia sobre el desarrollo, la duración y/o la gravedad de la displasia pulmonar.<sup>7</sup> Sin embargo, la persistencia del CAHS provoca edema pulmonar y alteraciones de la mecánica ventilatoria hacia los 7-10 días de vida que pueden regresar tras el cierre con o sin mejoría de la distensibilidad pulmonar.

Las estrategias de ventilación en presencia de un CA consisten en elevar el nivel de presión positiva teleespiratoria o en aumentar las presiones medias de ventilación y la FiO<sub>2</sub> para compensar las disminuciones de distensibilidad asociadas a este CA. Estas medidas son factores causantes de displasia.<sup>25</sup>

#### **2.2.4 Neurológico.**

La disminución del flujo sanguíneo cerebral se aprecia por la medición del flujo de la vena cava superior [20]. La isquemia seguida de reperfusión tras el cierre de un conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo se ha señalado como causa de hemorragias intraventriculares. La presencia de un Conducto arterioso mayor de 1,5 mm al tercer día de vida conlleva un riesgo de hemorragia intraventricular de grado III-IV.<sup>26</sup>

#### **2.2.5 Gastrointestinal.**

Las complicaciones gastrointestinales del conducto arterioso persistente incluyen intolerancia alimentaria y mayor riesgo de enterocolitis necrotizante.<sup>1</sup> Estos resultados ocurren como consecuencia de la hipoperfusión sistémica y la desviación del flujo sanguíneo del tracto gastrointestinal. Se plantea la hipótesis de que el intestino se vuelve isquémico durante los períodos de hipoperfusión. Posteriormente, el intestino experimenta una lesión por reperfusión reoxigenación y un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante. En los prematuros menores de 28 semanas, la presencia de un conducto arterioso permeable mayor de 1,5 mm al tercer día de vida es la principal causa de mortalidad por enterocolitis; en caso de conducto de pequeño tamaño, en comparación con la población de niños con conducto cerrado. El cierre quirúrgico no tiene un efecto preventivo sobre la incidencia de enterocolitis y la ligadura no se puede recomendar como prevención de la enterocolitis necrotizante en los niños

menores de 32 semanas<sup>16</sup>. La presencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo retrasa la aplicación de la alimentación enteral. Los aportes tróficos digestivos durante el tratamiento con ciclooxygenasa favorecen una alimentación enteral más rápida. <sup>26</sup> No existe un riesgo mayor de enterocolitis cuando estos tratamientos se prescriben por vía enteral.

## **CAPITULO III: TRATAMIENTO DE LA PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO**

### **3.1 Tratamiento farmacológico de la persistencia del conducto arterioso con Paracetamol.**

El cierre farmacológico con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), principalmente ibuprofeno e indometacina, es actualmente el tratamiento de referencia para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros<sup>19</sup>.

Sin embargo, los AINE no son efectivos en alrededor del 25 al 30 % de los pacientes y pueden tener efectos secundarios como deterioro transitorio de la función renal, disminuye la agregación plaquetaria, causan hiperbilirrubinemia, hemorragia gastrointestinal y perforación <sup>10,11</sup>. Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) están contraindicados en presencia de insuficiencia renal, hemorragia intracerebral activa, problemas gastrointestinales (enterocolitis necrosante y perforación) y trombocitopenia.

La ligadura quirúrgica no está exenta de complicaciones por la cirugía cardiorácica. Además, se ha informado que está asociado con un resultado neurológico deficiente en bebés prematuros <sup>9</sup>. Recientemente, ha habido un interés significativo en el paracetamol para el tratamiento del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros.

### **3.2 Mecanismo del Paracetamol en el Cierre del Conducto Arterioso Persistente.**

El sistema enzimático prostaglandina-H2 sintetasa (PGHS) tiene dos sitios activos: los sitios de ciclooxygenasa (COX) y peroxidasa (POX). PGHS produce prostaglandinas circulantes (PG) que ayudan a regular la permeabilidad ductal <sup>27</sup>.

El sitio COX convierte el ácido araquidónico en PGG2 por oxidación, que posteriormente se convierte en PGH2 por el sitio POX. Después de la formación de PGH2, se convierte posteriormente en PGF2 $\alpha$ , PGE2, PGI2 o TXA2. Los inhibidores de la COX no selectivos, como los AINE, inhiben el sitio de la COX, mientras que el paracetamol inhibe el sitio de la POX <sup>21</sup>. El paracetamol actúa de este modo como cosustrato reductor para que menos PGG2 se puede convertir a PGH2. Por el contrario, la inhibición de la POX relacionada con el paracetamol es contrarrestada por el propio PGG2 o los hidroperóxidos lipídicos.

Los autores de estudios informados previamente han sugerido que la tasa de éxito del paracetamol en el cierre del conducto arterioso persistente depende de la dosis y la duración, lo que podría explicar por qué los investigadores han sugerido y usado una dosis de paracetamol más alto que la recomendada en bebés prematuros <sup>27</sup>. Las dosis de paracetamol utilizadas para tratar el conducto arterioso persistente en lactantes con Muy bajo peso al nacer son 15 mg/kg/q6h o 60 mg/kg/día durante 2-7 días. Estas dosis son al menos dos veces superiores a la dosis estándar recomendada en recién nacidos a término (7,5 mg/kg/q6h; máximo de 30 mg/kg/día).

### **3.3 Metabolismo y efectos adversos del paracetamol.**

El paracetamol se metaboliza principalmente en el hígado en productos tóxicos y no tóxicos. Una preocupación importante en el uso de paracetamol en lactantes con Muy bajo peso al nacer es el riesgo de hepatotoxicidad inducida por paracetamol. Esta complicación es causada por la formación de un metabolito altamente activo, N-acetil-pbenzoquinona-imina (NAPQ), por el sistema enzimático de función mixta dependiente del citocromo P450 hepático que involucra a CYP2E1, CYP1A2 y CYP3A4. Luego, NAPQ se conjuga irreversiblemente con grupos sulfhidrilo de glutatión. <sup>28</sup>. Aunque la actividad de CYP2E1 es baja en los recién nacidos, todavía se puede formar NAPQ en los recién nacidos y se desconocen las concentraciones de paracetamol asociadas con el aumento de la producción de NAPQ <sup>29</sup>. En los recién nacidos prematuros, la inmadurez de los transportadores hepáticos podría aumentar aún más este riesgo.

En cuanto a la precaución sobre la hepatotoxicidad del paracetamol en neonatos prematuros, estudios como el de Abd El-Rahman et al.<sup>30</sup>, reportan no haber encontrado cambios significativos en los niveles séricos de transaminasas en los diversos grupos de estudio posterior al tratamiento; situación que está en concordancia con un estudio realizado por Jacqz-Aigrain et al.<sup>31</sup>, quienes incluso, informaron que los neonatos tienden a sufrir menos los efectos hepatotóxicos del paracetamol que los niños mayores. Esto pudiendo explicarse por el metabolismo del paracetamol, el cual cambia con la edad.

En Adultos, la mayor parte del paracetamol se conjuga con ácido glucurónico, y en menor medida con sulfato. La glucoronidación hepática es relativamente inmadura al nacimiento. El conjugado de sulfato predomina en los neonatos prematuros, los recién nacidos y los lactantes pequeños. Con la maduración, estas vías de eliminación del paracetamol cambian. La proporción usual en adultos de 2:1 de conjugados de glucorónido a sulfato del paracetamol se alcanza en torno a los 12 años.

A pesar de eso, existen estudios como los realizados por Anderson et al.<sup>32</sup>, quienes informaron de hepatotoxicidad evidenciada por aumento hasta 3 veces en los niveles basales de transaminasas, en neonatos a término, posterior a 3 días de uso de paracetamol en dosis altas.

Una revisión reciente de Cochrane realizada por Ohlsson et al.<sup>3</sup> sobre el paracetamol para el cierre del conducto arterioso permeable en neonatos prematuros y de muy bajo peso al nacer concluyó que se deben realizar más ensayos que estudien la seguridad a largo plazo del paracetamol. Se han planteado preocupaciones con respecto al desarrollo de autismo o trastorno del espectro autista en la infancia después de la exposición prenatal del feto al paracetamol.

## **VII. DISEÑO Y MÉTODOS.**

A través de la metodología cuantitativa de investigación, se realizó un estudio observacional descriptivo de corte trasversal con recolección prospectiva de los datos.

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

**UNIVERSO:** Recién nacidos que se recibieron en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom en el periodo de 01 de enero de 2019 a 31 de diciembre de 2022, siendo estos 2469.

**POBLACION: recién nacidos** con diagnósticos de prematurez, con el Código CIE-10: **P07.3** Otros recién nacidos prematuros, que fueron en total 459.

**MUESTRA:** Recién nacidos prematuros con diagnostico por ecocardiografía de persistencia del conducto arterioso en el periodo de 01 de enero de 2019 a 31 de diciembre de 2022, que recibieron paracetamol intravenoso como tratamiento para el cierre y que fueron dados de alta con el diagnóstico siguiente según Código CIE-10: **Q25.0** Conducto Arterioso Permeable.

**Tipo de Muestreo:** Cálculo del tamaño de la muestra: **muestreo no aleatorio por conveniencia**

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN/ EXCLUSIÓN.**

#### **a. CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Paciente en periodo neonatal con prematurez.
2. Pacientes con diagnostico ecocardiográfico de persistencia del conducto arterioso.
3. Pacientes que recibieron paracetamol intravenoso como tratamiento para la persistencia del conducto arterioso.

#### **b. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Recién nacidos con cardiopatías complejas.
2. Pacientes con expedientes incompletos o destruidos.

**MÉTODO DE RECOGIDA DE DATOS:** Los datos se obtuvieron a través de la revisión de cada uno de los expedientes clínicos de los niños diagnóstico ecocardiográfico de persistencia del conducto arterioso que recibieron paracetamol intravenoso como tratamiento para la persistencia del conducto arterioso, los cuales fueron solicitados en el Archivo del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom, y revisados en el mismo lugar; la recolección se realizó durante el mes de agosto de 2023, los días sábados, realizando un total de 3 sesiones de 3 horas cada una, recolectando datos de 7 expedientes por cada sesión, exceptuando la última en la cual se revisaron 9 expedientes.

Se utilizó un instrumento de tipo lista de cotejo realizado en (Google Form), el cual fue llenado personalmente por el investigador utilizando como herramienta una Tablet de uso personal, de tal forma que se recopiló la información de una manera eficiente y almacenada en la nube de Google Drive. Siguiendo el principio de confidencialidad, se designó cada expediente con los siguientes códigos: A001, A002... A023, de esta manera no se utilizó ni nombres, ni números de expediente ni iniciales de los pacientes.

### **ENTRADA Y GESTIÓN INFORMÁTICA DE LOS DATOS.**

La información fue recopilada utilizando la herramienta Google Form y posteriormente guardada en la nube de Google Drive, lo que permitió el vaciado y procesamiento de la información en una matriz de datos para cada objetivo específico planteado, utilizando el programa informático Microsoft Excel, el cual sirvió para tabular la información, clasificación y procesamiento de datos.

Para la presentación formal de los datos de la investigación, fue necesario la utilización del programa informático Microsoft Word, en el cual fue elaborado el informe final.

Para la divulgación de los datos se utilizó el programa informático Microsoft Power Point, en el cual mediante el uso de diapositivas se presentan de forma clara y precisa los resultados de la investigación.

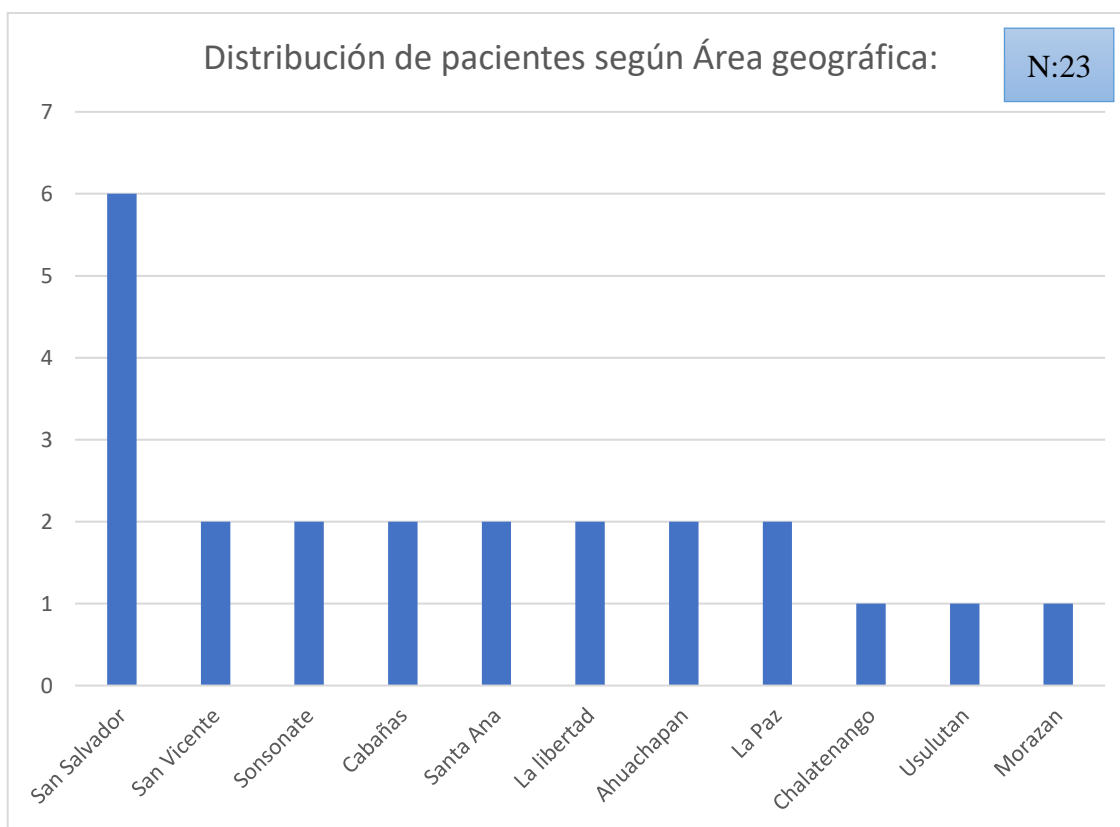
## **TÉCNICAS DE ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN**

La información obtenida a través del instrumento fue analizada con estadísticos descriptivos variados, de manera cuantitativa utilizando medidas de tendencia central, medidas de dispersión de datos, distribución de frecuencias, porcentajes, razones, permitiendo poder representar estos datos mediante tablas, gráfico de cajas, bigotes y barras.

## VIII. PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.

**OBJETIVO 1:** Describir las características epidemiológicas y sociodemográficas de los pacientes prematuros con persistencia del conducto arterioso que recibieron paracetamol como tratamiento.

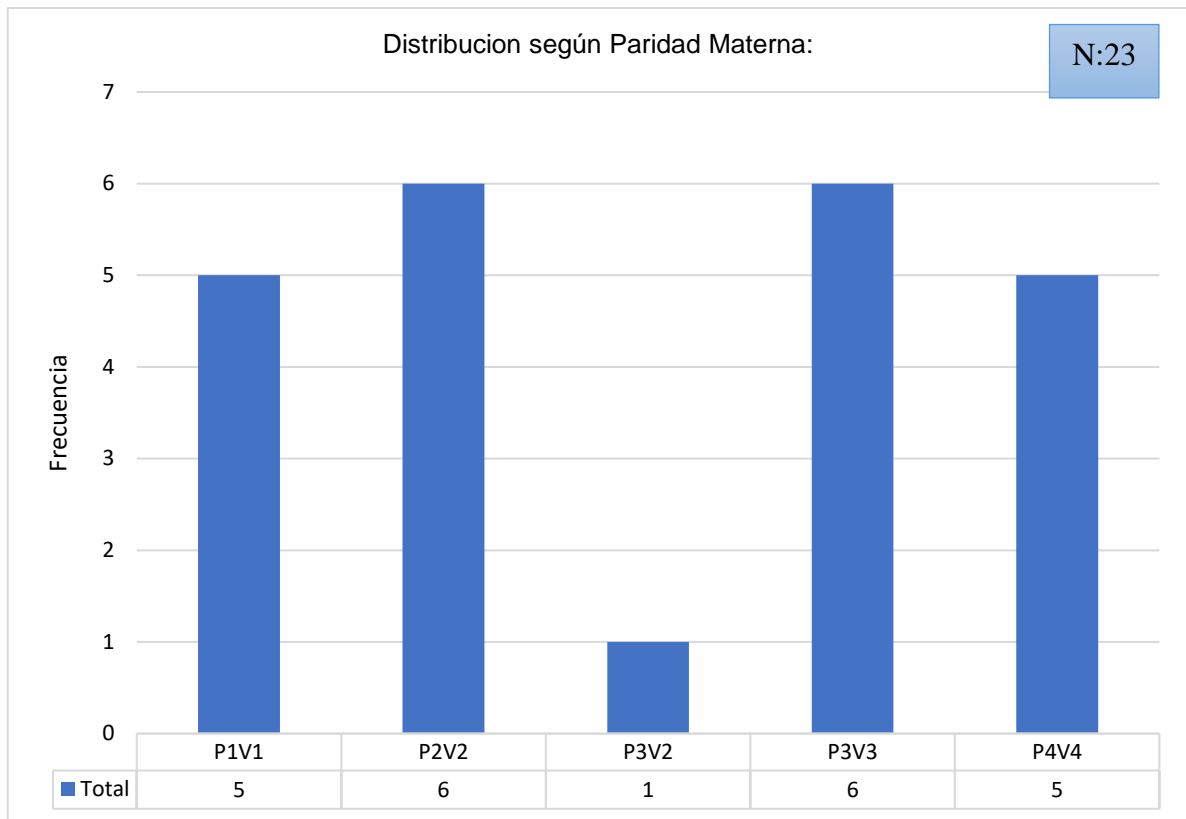
**GRAFICO N° 1: DISTRIBUCION DE PACIENTES SEGÚN SU DEPARTAMENTO DE PROCEDENCIA.**



Fuente: “Paracetamol intravenoso como tratamiento en el cierre del conducto arterioso en prematuros del hospital nacional de niños Benjamín Bloom 01 enero 2019 - 31 diciembre 2022”

En el grafico N° 1, se observa el departamento de San Salvador aportando 6 casos en total. Ahuachapán, Cabañas, La Libertad, La Paz, San Vicente, Santa Ana, Sonsonate con 2 casos cada uno; Usulután, Chalatenango y Morazán con 1 caso cada uno.

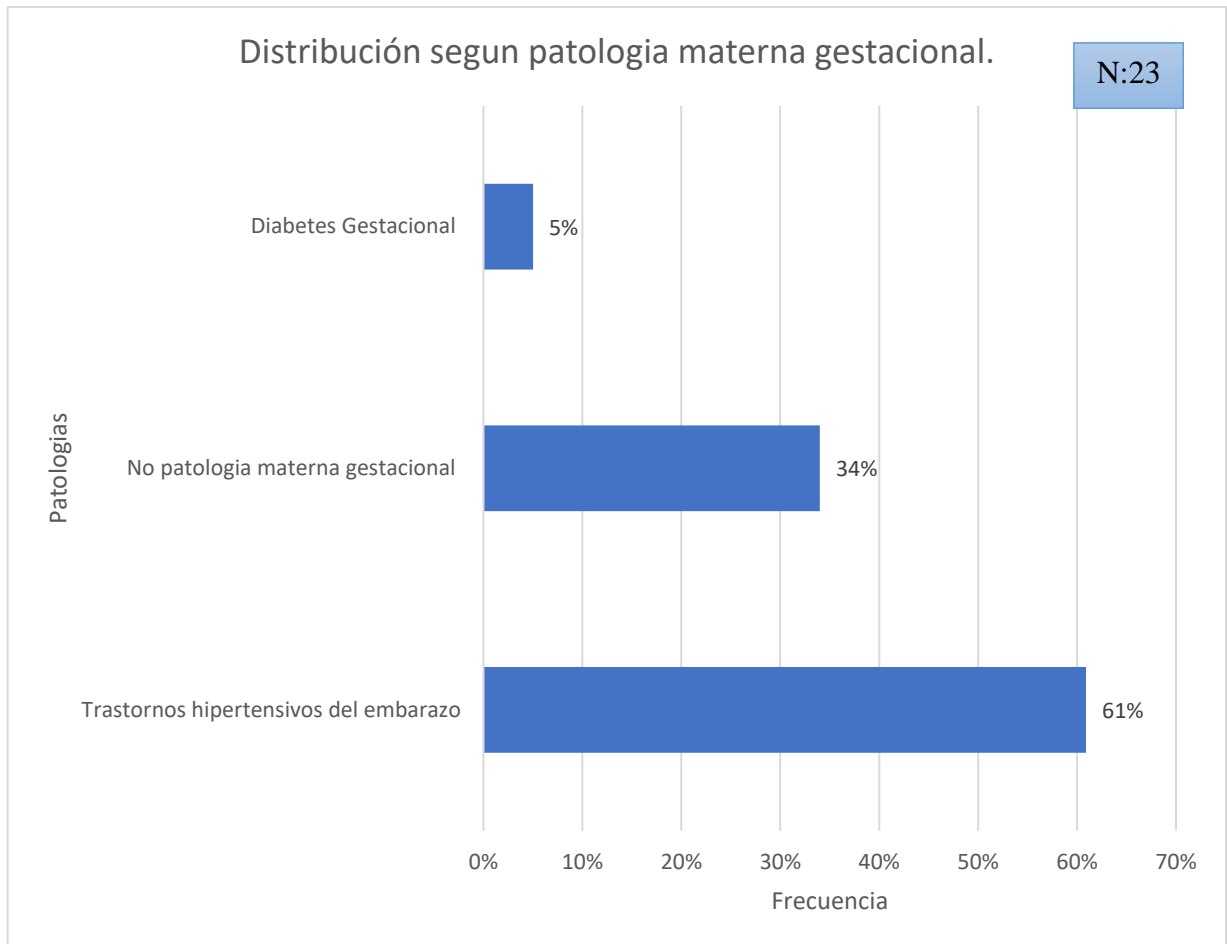
## GRÁFICO N°2: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN PARIDAD MATERNA.



Fuente: “Paracetamol intravenoso como tratamiento en el cierre del conducto arterioso en prematuros del hospital nacional de niños Benjamín Bloom 01 enero 2019 - 31 diciembre 2022”

Dentro del grupo estudiado, predomina la multiparidad como característica; encontrándose como primigestas 5 de los 23 casos; siendo múltiparas 17 de los casos. Se indagó en los expedientes estudiados y se encontró que no había antecedentes de patología materna pre gestacional.

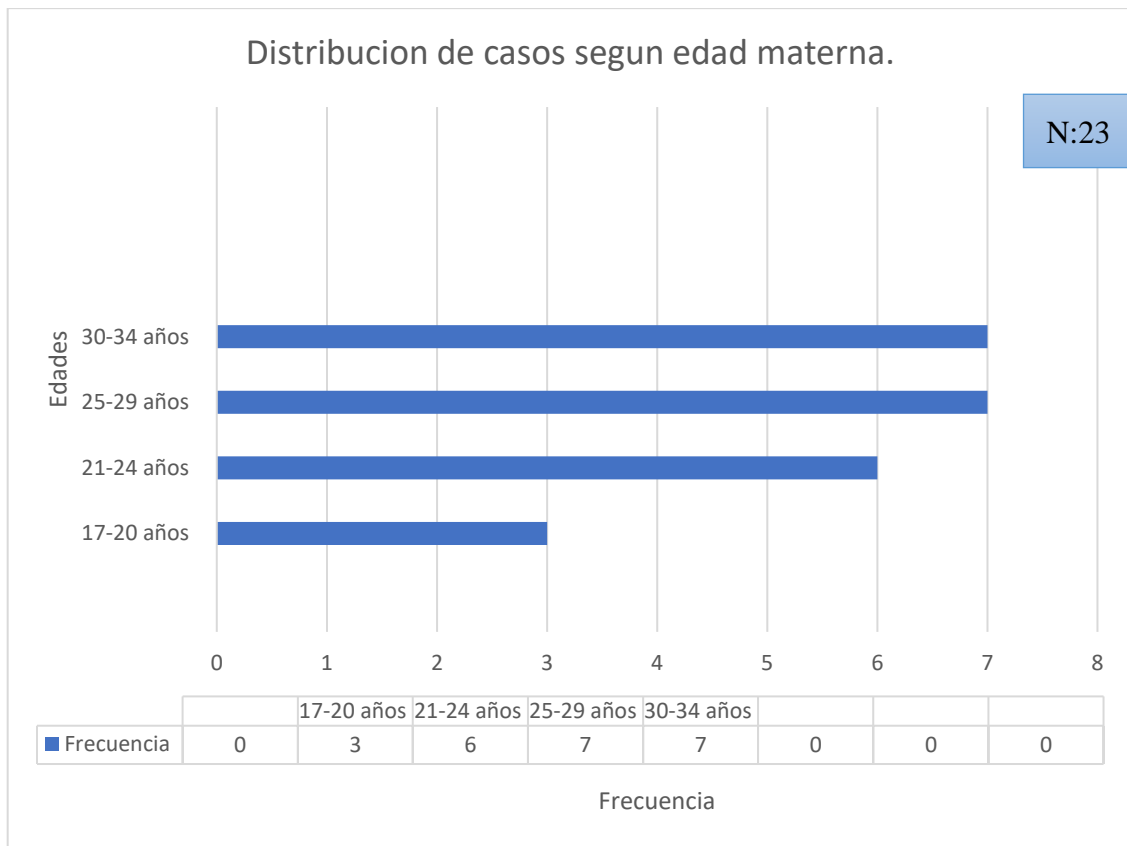
**GRÁFICO N°3: DISTRIBUCIÓN SEGÚN PATOLOGÍA MATERNA GESTACIONAL.**



Fuente: “Paracetamol intravenoso como tratamiento en el cierre del conducto arterioso en prematuros del hospital nacional de niños Benjamín Bloom 01 enero 2019 - 31 diciembre 2022”

En el Gráfico N°3, se aprecia las patologías gestacionales, con Trastornos Hipertensivos del Embarazo, con 14 casos en total. 1 caso de Diabetes Gestacional y 8 casos en los cuales no se constató existencia de patología gestacional en la muestra estudiada.

#### GRÁFICO N°4: DISTRIBUCIÓN SEGÚN EDAD MATERNA.

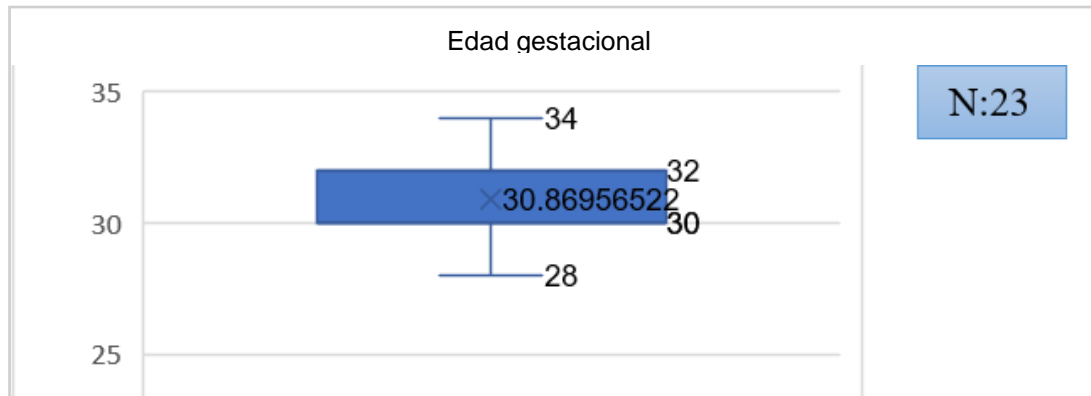


Fuente: “Paracetamol intravenoso como tratamiento en el cierre del conducto arterioso en prematuros del hospital nacional de niños Benjamín Bloom 01 enero 2019 - 31 diciembre 2022”

En la distribución de casos por edad materna, los rangos de edad de 25-29 años y de 30-34 años aportaron 7 casos cada uno. Seguido por el rango de 21-24 años, con 6 casos; y el rango de 17-20 años con 3 casos. Se puede observar que 20 de 23 pacientes, eran hijos de madres en edad fértil óptima.

**OBJETIVO 2: Caracterizar el perfil clínico de los pacientes prematuros con persistencia del conducto arterioso.**

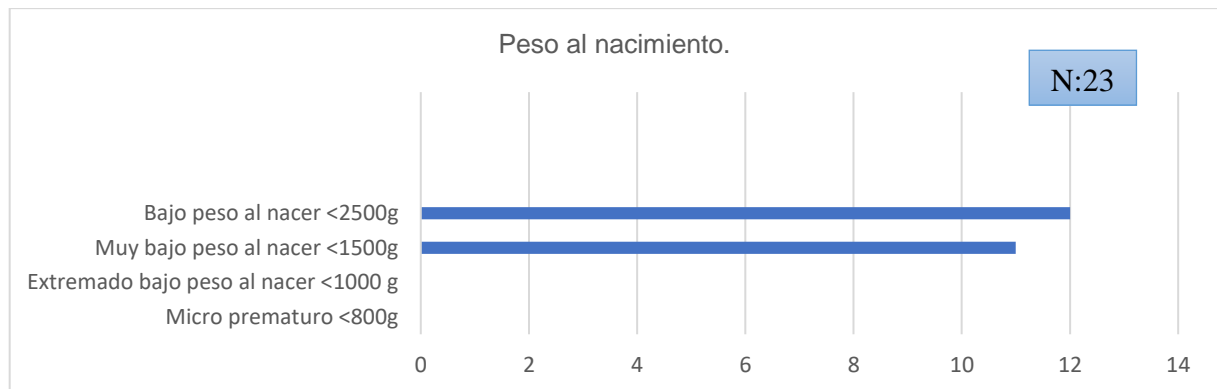
**GRÁFICO N° 5: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EDAD GESTACIONAL.**



Fuente: "Paracetamol intravenoso como tratamiento en el cierre del conducto arterioso en prematuros del hospital nacional de niños Benjamín Bloom 01 enero 2019 - 31 diciembre 2022"

La edad gestacional Media fue de 30.87 semanas, con una Mediana de edad gestacional de 30 semanas. El rango intercuartílico predominante fue el que está comprendido entre las 30 y 32 semanas.

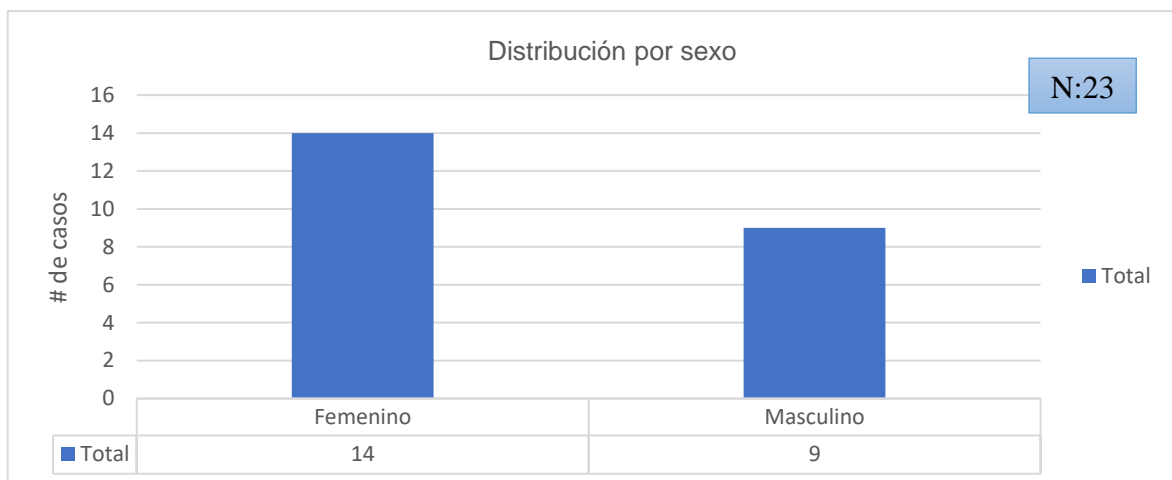
**GRÁFICO N°6: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN PESO AL NACIMIENTO.**



Fuente: "Paracetamol intravenoso como tratamiento en el cierre del conducto arterioso en prematuros del hospital nacional de niños Benjamín Bloom 01 enero 2019 - 31 diciembre 2022"

En el gráfico N° 6, se observa que la Media de peso en los pacientes estudiados fue de 1575.2 gramos; con un peso mínimo de 1060 y máximo de 2380. 11 de 23 pacientes se encontraron en el peso de 1000 a 1500 gramos y 12, arriba de los 1500 gramos. Ningún paciente de los estudiados tuvo un peso en las categorías de extremado bajo peso al nacer o micro prematuro.

## GRÁFICO N°7: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN SEXO.

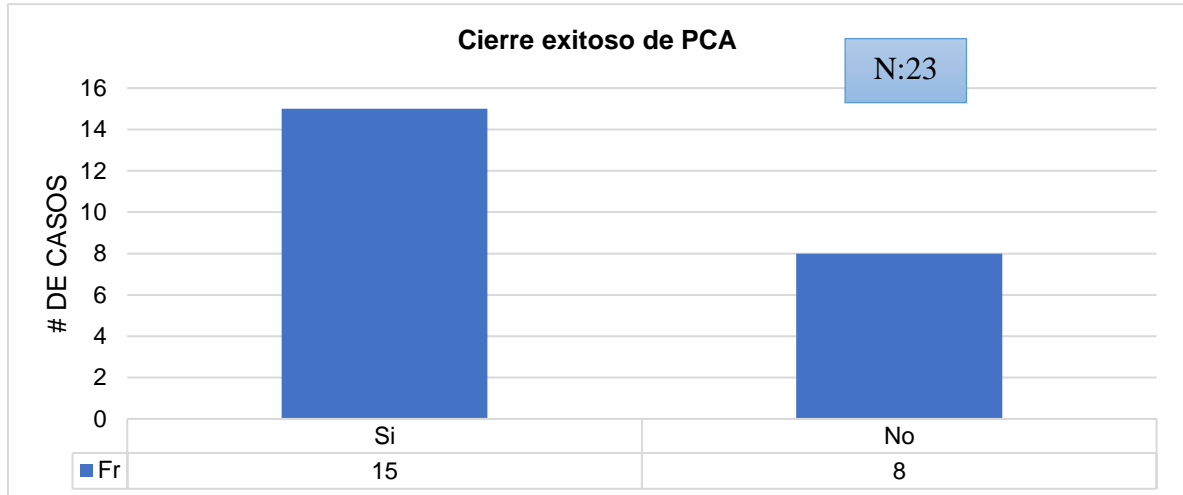


Fuente: “Paracetamol intravenoso como tratamiento en el cierre del conducto arterioso en prematuros del hospital nacional de niños Benjamín Bloom 01 enero 2019 - 31 diciembre 2022”

En el gráfico N° 7, se representa la distribución según sexo, demostrando una predominancia del sexo femenino con una **razón niña: niño 1:0.6**

**OBJETIVO 3: Determinar la tasa de cierre de la persistencia del conducto arterioso al administrar paracetamol intravenoso a los pacientes neonatos prematuros con este diagnóstico.**

**GRAFICA 8: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CIERRE FARMACOLÓGICO DE LA PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO.**



Fuente: "Paracetamol intravenoso como tratamiento en el cierre del conducto arterioso en prematuros del hospital nacional de niños Benjamín Bloom 01 enero 2019 - 31 diciembre 2022"

En el Grafico N°8 se observa que de los 23 pacientes que se analizaron, se observó el cierre del conducto arterioso en 15 casos y los restantes 8 casos como fallo en el cierre farmacológico.

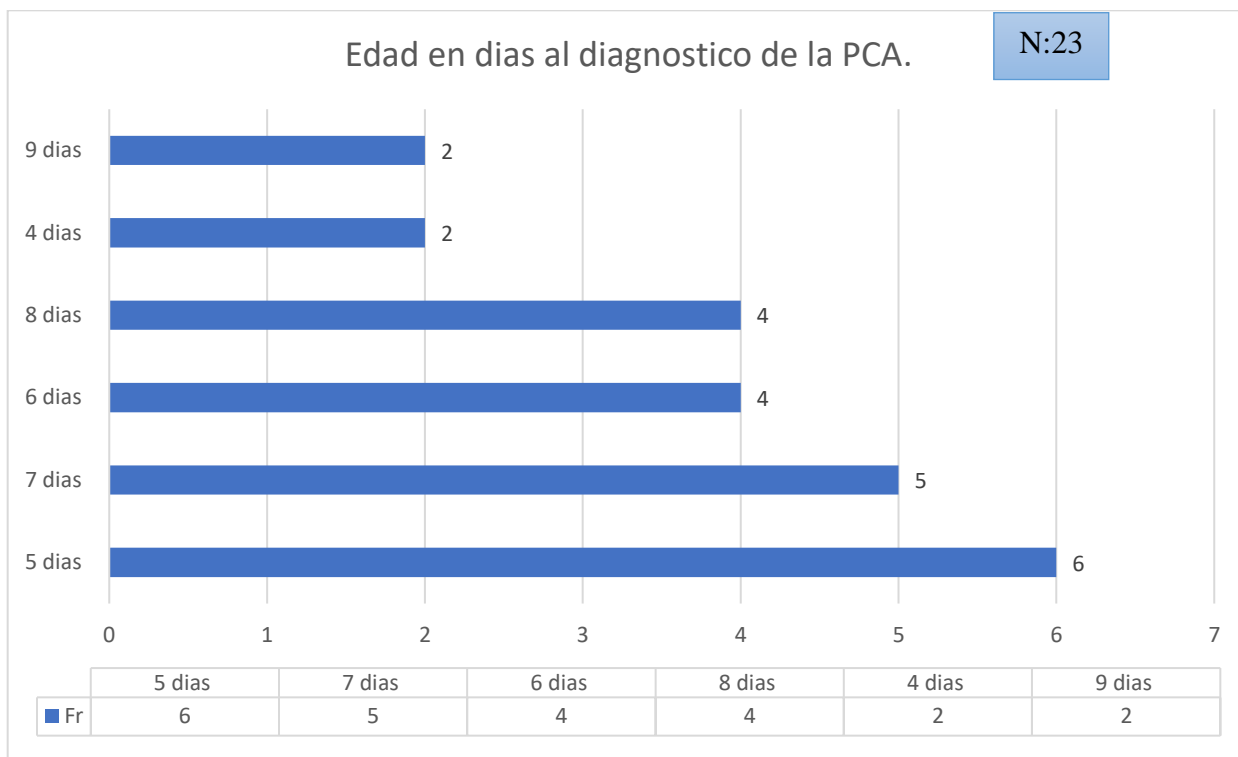
Tasa bruta de Éxito = (Número de casos con éxito / Número total de pacientes sometidos a la intervención) x 100

En este caso:

- Número de casos con éxito: 15.
- Número total de pacientes sometidos a la intervención: 23.

$Tasa\ de\ Éxito = (15\ casos\ con\ éxito / 23\ pacientes\ sometidos\ a\ la\ intervención) \times 100 \approx 65.22\%$

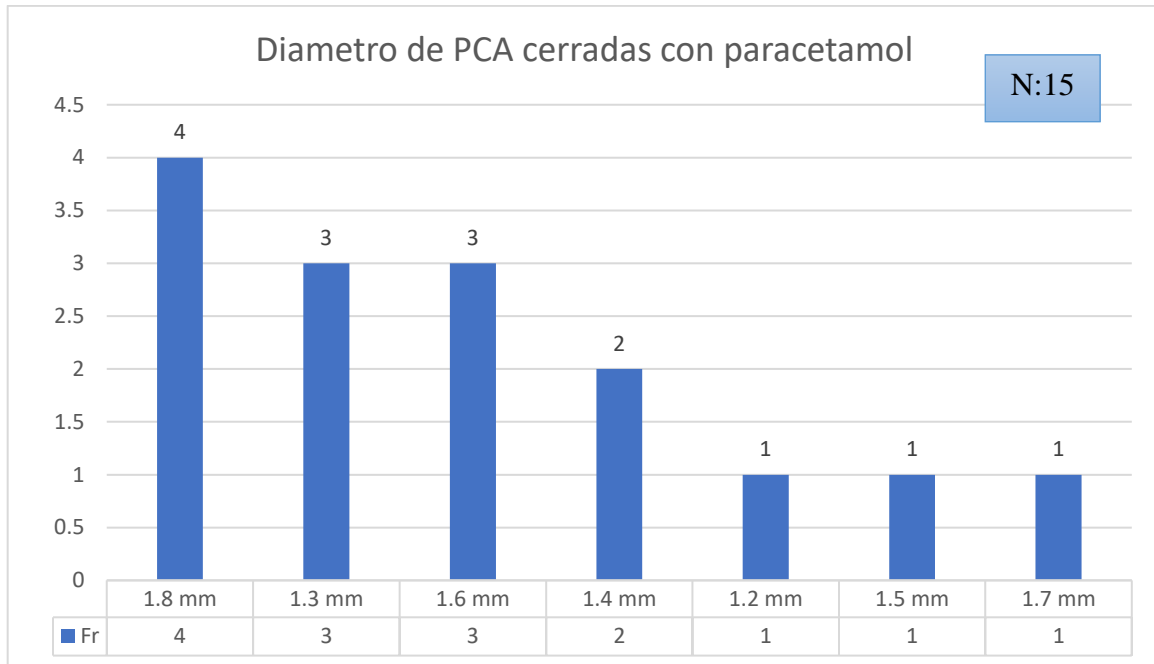
**GRAFICA N° 9: DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES SEGÚN EDAD AL MOMENTO DEL DIAGNÓSTICO DE LA PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO.**



Fuente: “Paracetamol intravenoso como tratamiento en el cierre del conducto arterioso en prematuros del hospital nacional de niños Benjamín Bloom 01 enero 2019 - 31 diciembre 2022”

De los 23 casos analizados la moda al momento del diagnóstico de la persistencia del conducto arterioso fue de 5 días de vida. Una mediana de 6 días, y una media de 6.39 días.

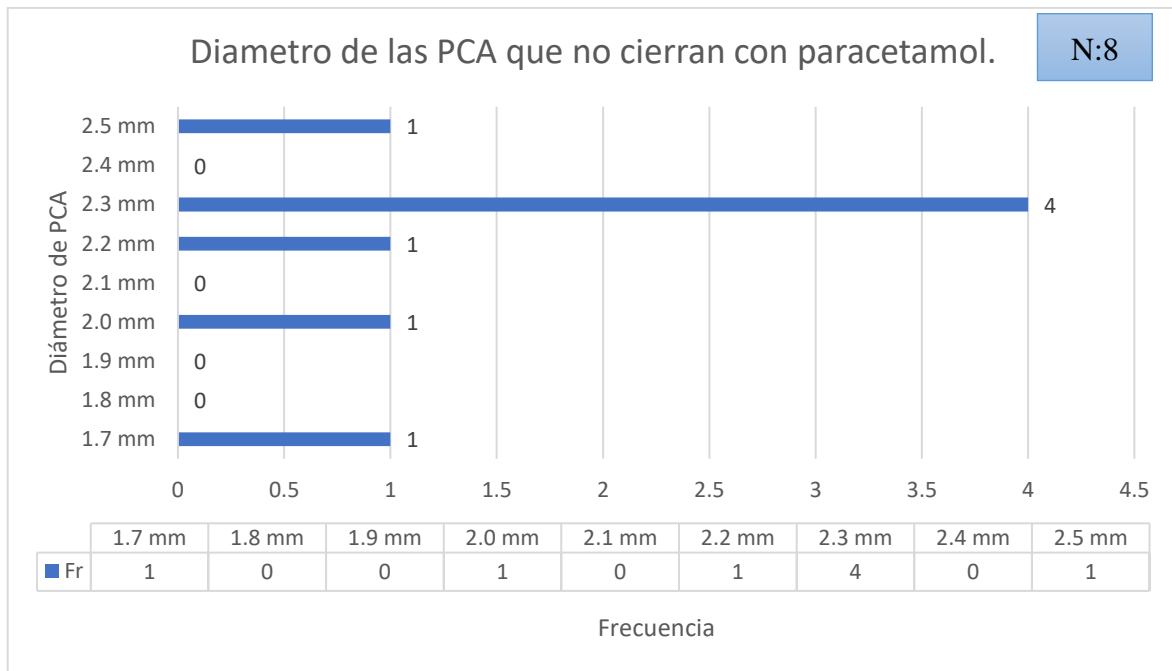
**GRÁFICO N° 10: DIÁMETRO DE LOS CONDUCTOS ARTERIOSOS CERRADOS FARMACOLÓGICAMENTE CON PARACETAMOL.**



Fuente: "Paracetamol intravenoso como tratamiento en el cierre del conducto arterioso en prematuros del hospital nacional de niños Benjamín Bloom 01 enero 2019 - 31 diciembre 2022"

En el Gráfico N° 10 se observa que de los 15 casos en que se logró el cierre farmacológico del conducto arterioso, los diámetros de estos oscilaron en un rango de los 1.2 mm a los 1.8mm; con una media de 1.54 mm y una mediana de 1.6mm.

**GRÁFICO 11: DIÁMETRO DE LOS CONDUCTOS ARTERIOSOS QUE NO CERRARON FARMACOLÓGICAMENTE CON PARACETAMOL.**



Fuente: “Paracetamol intravenoso como tratamiento en el cierre del conducto arterioso en prematuros del hospital nacional de niños Benjamín Bloom 01 enero 2019 - 31 diciembre 2022”

De los 8 casos en que hubo fallo en el cierre farmacológico; los diámetros internos de los conductos arteriosos persistentes se encontraron entre los 1.7 mm hasta los 2.5 mm; con una media de 2.2 mm y una mediana de 2.3 mm.

**TABLA 1: EDAD GESTACIONAL, DIÁMETRO DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE Y LOS DÍAS DE TRATAMIENTO CON PARACETAMOL ENDOVENOSO NECESARIOS PARA EL CIERRE DEL DEFECTO.**

<b>Edad gestacional</b>	<b>Diámetro de la PCA en mm</b>	<b>Cierre de persistencia del conducto arterioso:</b>	<b>Duración del tratamiento con paracetamol</b>
28	1.2	Si	10 días
28	1.3	Si	7 días
28	1.5	Si	7 días
28	1.4	Si	5 días
28	1.3	Si	7 días
30	1.8	Si	7 días
30	1.6	Si	7 días
30	1.8	Si	7 días
30	1.3	Si	7 días
30	1.4	Si	7 días
30	1.7	Si	7 días
32	1.6	Si	7 días
32	1.6	Si	7 días
32	1.8	Si	7 días
32	1.8	Si	7 días

Fuente: “Paracetamol intravenoso como tratamiento en el cierre del conducto arterioso en prematuros del hospital nacional de niños Benjamín Bloom 01 enero 2019 - 31 diciembre 2022”

En la Tabla N°1, se muestran las edades gestacionales, los diámetros de los conductos arteriosos y cuantos días de tratamiento fueron necesarios para el cierre. De forma predominante, los días requeridos de tratamiento para el cierre fueron 7 en 13 de los 15 casos. Un caso requirió 10 días de tratamiento y un caso requirió 5 días de tratamiento. La media de días requeridos fue de 7.

## **IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS.**

La persistencia del conducto arterioso durante el periodo neonatal de los pacientes con prematuridad, es una condición que incrementa considerablemente la morbi-mortalidad. En este estudio, se analizaron 23 casos que cumplían con los criterios de elección.

La distribución de los pacientes según edad gestacional mostro que la muestra tenía una edad gestacional media de 30.87 semanas; con una mediana de 30 semanas. Siendo los grupos predominantes aquellos con 30 y 32 semanas, con 7 casos cada uno, representando un 30.4% cada uno. El peso al nacimiento, mostro una media de 1575.2 gramos; la totalidad de la muestra distribuida en los grupos de Bajo peso al nacer (<2500gramos) y Muy bajo peso al nacer (<1500gramos). Sin encontrarse una diferencia significativa entre ambos grupos (Bajo peso al nacer 52.17% y Muy bajo peso al nacer 47.83%).

La distribución de los casos según sexo fue con marcado predominio femenino, con 14 de 23 (60.87%), con 9 casos masculinos (39.13%); y una razón de 1:0.64.

Referente a la procedencia de los pacientes, el mayor aporte de casos viene dado por San Salvador con 6 casos (26%); el resto de casos se divide de forma equitativa con los departamentos de Ahuachapán, Cabañas, La Libertad, La Paz, San Vicente, Santa Ana y Sonsonate con 2 casos por cada uno (8.7% cada uno) y los departamentos de Chalatenango, Morazán y Usulután que aportaron 1 caso cada uno (4.3% cada uno).

El conjunto de casos, al revisar los antecedentes de paridad materna, arrojaron que 5 de estos (21.7%) se trataban de madres primigestas; en los 17 casos restantes (78.3%) eran múltiparas.

Se abordaron, además, los datos de patología materna pre gestacional; no describiéndose ningún caso de patologías maternas pre gestacionales. En el apartado de patología materna gestacional, se encontró que los Trastornos

Hipertensivos del Embarazo representaron 14 casos (60.9%), situación que explica parcialmente la génesis de la prematuridad de nuestros pacientes. Se registro además 1 caso de Diabetes Gestacional (4.3%). El resto, sin descripción de patología materna gestacional en 8 casos (34.8%).

La edad materna, se distribuyó la predominancia de forma equitativa entre los grupos de edad de 25-29 años y 30-34 años, con 7 en ambos grupos (30.4% cada uno); seguido muy de cerca por el grupo de 21-24 años con 6 casos (25%) y 3 casos en el grupo de edad de 17 a 20 años (13%).

En cuanto a la tasa de cierre con el uso del paracetamol; en este estudio se obtuvo que en 15 casos (65.2%), se logró la confirmación del cierre del defecto; mientras que en los restantes 8 casos este fue fallido (34.8%). La media de edad gestacional entre los casos en que se logró el cierre de la persistencia del conducto arterioso fue de 29.86 semanas, y una mediana de 30 semanas; Oncel et al. utilizó paracetamol en 10 bebés prematuros menores de 30 semanas de edad gestacional, y reportaron una tasa del 100% de efectividad en la terapia.<sup>4</sup> Harkim et al, en un estudio realizado en 2016, con una muestra de 48 pacientes, con edad gestacional <32 semanas de gestación, describió resultados de 66% de efectividad.<sup>8</sup> En un estudio de Tofe et al con una muestra de 9 pacientes Se observó cierre completo en 7/9 (77,7%).<sup>33</sup> En 2009, Hammerman y Kaplan propusieron un estudio piloto que incluyó a 12 prematuros con PCA que recibieron paracetamol intravenoso durante un período de 3 días, y se observó una tasa de cierre del conducto arterioso del 58%<sup>6</sup>

Las edades de los pacientes al momento del diagnóstico de la persistencia del conducto arterioso oscilo desde los 4 días hasta los 9 días, con una media de 6.39 días y una mediana de 6 días. El estudio reportado por Oncel et al, mostro datos similares respecto al momento del diagnóstico, con una media de 4 días.<sup>4</sup>

Entre los casos en los que se logró el cierre del conducto arterioso, se describen diámetros del defecto que iban desde los 1.2mm hasta los 1.8 mm; con una media de 1.54 mm y una mediana de 1.6 mm. Une estudio realizado en México por el

Instituto Nacional de Pediatría<sup>34</sup>, con 9 pacientes, arrojo datos de diámetro del conducto arterioso que iban de los 2 mm a los 5mm, con un promedio de 2.81 mm, reportando cierre en ocho casos (89%). Los días de duración del ciclo de tratamiento con paracetamol requeridos para lograr el cierre, fueron de forma predominante 7, como se observa en 13 de los 15 casos (86.67%), con particularidades como un caso que requirió 10 días de tratamiento (6.66%) y un caso que requirió 5 días de tratamiento (6.66%). La mayoría de estudios como los presentados por Olsen et al, Harkim et al y Tofe et al, utilizaron esquemas de tratamiento con duración de 7 días, no describiendo tratamientos más prolongados que estos. Por el contrario, entre los casos que fue fallida la terapia, los diámetros oscilaron de los 1.7 mm hasta los 2.5mm; con una media de 2.2 mm y una mediana de 2.3 mm.

## **X. CONCLUSIONES.**

1. La edad gestacional promedio en el estudio fue de 30.87 semanas de gestación; con un peso al nacimiento promedio de 1575.2 gramos, con distribución equitativa entre los grupos de Bajo peso al nacer y muy bajo peso al nacer; con una predominancia en casos del sexo femenino del 60.87% y una relación 1:0.64.
2. La distribución geográfica de los casos, arrojo un predominio de estos en el departamento de San Salvador (26%), con los demás departamentos aportando significativamente menos casos.
3. El perfil materno fue a predominio de madres multíparas con un 78.3% de los casos; con edades que se distribuyeron casi de forma equitativa en los rangos de 25-29 y 30-34 años, representando entre ambos el 60.8% de los casos.
4. No se describieron antecedentes de patología materna gestacional, pero los Trastornos hipertensivos del embarazo como principal patología materna gestacional como antecedente (60.9%).
5. La tasa de cierre obtenida con el uso de paracetamol fue de 15 de 23 casos, representando el 65.2% de éxito. La edad gestacional media del grupo de pacientes que lograron el cierre del conducto arterioso fue de 29.86 semanas.
6. Del grupo de casos en que la terapia fue efectiva, el diámetro interno del conducto arterioso oscilo entre los 1.2 y 1.8mm, con una media de 1.54mm; mientras que en el grupo que la terapia fue fallida, el diámetro interno del conducto arterioso fue de 1.7 a 2.5mm, con una media de 2.2 mm.
7. En promedio, se requirieron 7 días de tratamiento con paracetamol endovenoso a dosis de 15 mg/kg/dosis cada 6 h para lograr el cierre farmacológico de la persistencia del conducto arterioso.

## **XI. RECOMENDACIONES.**

Ministerio de Salud:

- Reforzar las medidas de prevención del parto prematuro en todos los niveles de atención.

Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom:

- Desarrollar protocolos estandarizados dirigidos a la búsqueda y tratamiento activo de la persistencia del conducto arterioso en los pacientes prematuros que son referidos a las unidades de neonatología.
- Actualización y educación médica continua para el abordaje de las patologías asociadas a la prematuridad.
- Realizar trabajos de investigación con un enfoque de ensayo clínico, que permita enriquecer los resultados del presente estudio y poder ahondar más en patologías como la persistencia del conducto arterioso en prematuros desde un enfoque científico más complejo.

## XII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

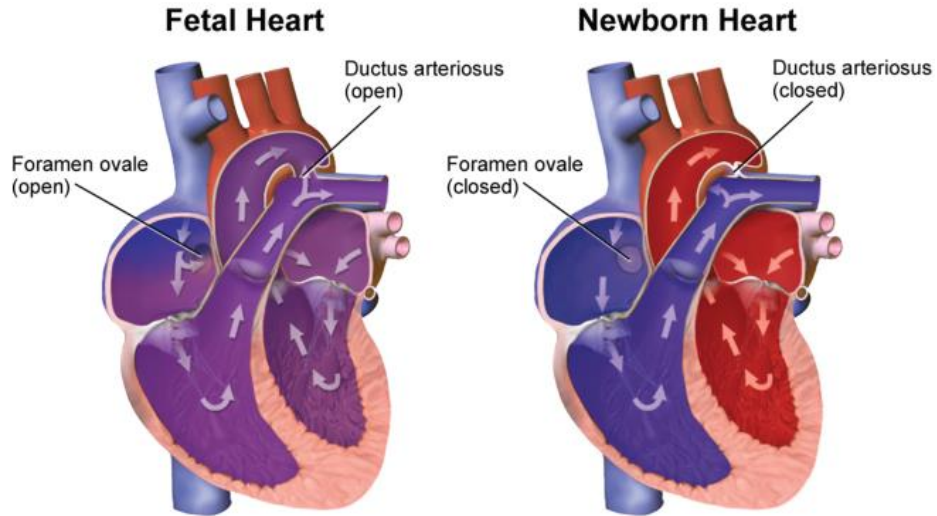
1. Hammer N, Ehrich JH, Seidenberg J, Müller C. Paracetamol intravenous infusion for the closure of patent ductus arteriosus in premature infants: A case report. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013;38(1):79-81.
2. Hammer GB, Verghese ST, Drover DR, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Acetaminophen in Infants. *Anesthesiology*. 2011;114(3): 684-694.
3. Ohlsson A, Shah SS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;4:CD010061.
4. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, et al. Oral Paracetamol versus Oral Ibuprofen in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Pediatrics*. 2014;164(3):510-514.
5. Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S. The Use of Paracetamol Concentration in Urine Samples as a Screening Test for Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Neonatology*. 2012;102(3):172-176.
6. Morville P. Conducto arterioso persistente en el recién nacido prematuro. *EMC - Pediatría*. 2018;53(1):1-8. [https://doi.org/10.1016/s1245-1789\(17\)88062-8](https://doi.org/10.1016/s1245-1789(17)88062-8).
7. Conrad C, Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population *Advances in Neonatal Care*. 2019;19(3):179-187. <https://doi.org/10.1097/anc.0000000000000590>.
8. Bardanzellu F, Neroni P, Dessì A, Fanos V. Paracetamol in patent ductus arteriosus treatment: Efficacious and safe? *BioMed Research International*. 2017;2017:1-25. <https://doi.org/10.1155/2017/1438038>.
9. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature.

10. El Hajjar M, Vaksman G, Razka T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. Failure of a repeat course of cyclooxygenase inhibitor to close a PDA is a risk factor for developing chronic lung disease in ELBW infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F419–22.
11. MacNamara PJ, Seghal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:424–7.
12. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant *Pediatrics.* 2020;146(5). DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-1209>.
13. Conrad C, Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population *Advances in Neonatal Care.* 2019;19(3):179-187. <https://doi.org/10.1097/anc.0000000000000590>.
14. Hoffman J, Thompson-Bowie N, Jnah A. Sistema cardiovascular. En: Jnah A, Trembath A, eds. *Fisiología Fetal y Neonatal para la Enfermera de Práctica Avanzada.* Nueva York, Nueva York: Springer Publishing; 2008.
15. Elsayed YN, Fraser D. Conducto arterioso persistente en bebés prematuros, parte 1: comprensión del vínculo fisiopatológico entre el conducto arterioso persistente y las complicaciones clínicas. *Red Neonatal.* 2017;36(5):265-272.
16. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Medicina Neonatal-Perinatal de Fanaroff & Martin.* 10ª ed. Filadelfia, Pensilvania: Elsevier Saunders; 2015:1223-1229.
17. Sehgal A, McNamara PJ. Perfusión de la arteria coronaria y rendimiento miocárdico después de la ligadura del conducto arterioso permeable. *J Thorac Cirugía Cardiovasc.* 2012;143:1271-1278.
18. Sherman J. Trastornos renales y genitourinarios. En: Verklan MT, Walden M, eds. *Currículo Básico para Enfermería de Cuidados Intensivos Neonatales.* San Luis, MO: Elsevier Saunders; 2015:719-733.

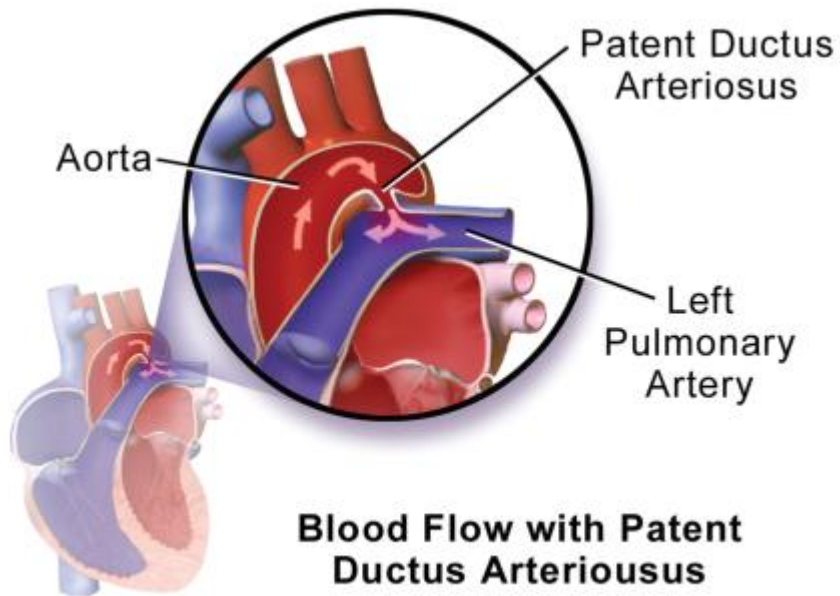
19. Dell KM. Homeostasis de líquidos, electrolitos y ácido-base. En: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Medicina Neonatal-Perinatal de Fanaroff y Martin*. 10ª ed. Filadelfia, Pensilvania: Elsevier Saunders; 2015:613-629.
20. Wyllie J. Ecocardiografía neonatal. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(3):173-180.
21. Clyman RI. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin Perinatol*. 2018;42(4):235–242.
22. Hansmann G. Pulmonary hypertension in infants, children, and young adults. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(20):2551–2569.
23. Yee WH, Scotland J, and EPIQ. Does primary surgical closure of the patent ductus arteriosus in infants <1500 g or ≤32 weeks' gestation reduce the incidence of necrotizing enterocolitis? *Paediatr Child Health*. 2012;17:125–8.
24. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U, et al. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2013;163:406–11.
25. Singh Y, Gooding N (2016) Paracetamol para el tratamiento del conducto arterioso permeable en lactantes de muy bajo peso al nacer. *J Neonatal Biol* 5: e116. doi:10.4172/2167-0897.100e116.
26. Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkestian A, Wright I (2011) Metanálisis en red de indometacina versus ibuprofeno versus placebo para PDA en bebés prematuros. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96:F45-52.
27. Aldeño YP, Favareto V, Mirpuri J (2012) Conducto arterioso permeable persistente prolongado: anomalías perdurables potenciales en bebés prematuros. *J Perinatol*. 2012;32:953-958.
28. Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B (2013) Paracetamol para inducir el cierre del conducto arterioso: ¿es válido? *Arch Dis Child*. 2013;98:462-466.
29. Ainsworth SB (2014) *Formulario Neonatal: Uso de Drogas en el Embarazo y el Primer Año de Vida*. 7ª edición, Wiley Blackwell.

30. El-Mashad, A. E.-R., El-Mahdy, H., El Amrousy, D., & Elgendy, M. (2016). Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, Ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *European Journal of Pediatrics*, 176(2), 233–240. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2830-7>.
31. Ziesenitz, V. C., Welzel, T., van Dyk, M., Saur, P., Gorenflo, M., & van den Anker, J. N. (2022). Efficacy and safety of nsaid in infants: A comprehensive review of the literature of the past 20 Years. *Pediatric Drugs*, 24(6), 603–655. <https://doi.org/10.1007/s40272-022-00514-1>.
32. Anderson BJ, ALLEGAERT K. Intravenous neonatal paracetamol dosing: The magic of 10 Days. *Pediatric Anesthesia*. 2009;19(4):289–95. doi:10.1111/j.1460-9592.2008.02680.x.
33. 1. Tofé Valera I, Jaraba Caballero MP, Ruiz González MD, Rodríguez Benítez MV, Parraga Quiles MJ. Papel del paracetamol en el cierre del conducto arterioso permeable. ¿Una alternativa? *Revista Española de Cardiología*. 2016;69(11):1103–4. doi:10.1016/j.recesp.2016.05.015.
34. Carrillo-Arteaga HS, Valencia-Avedaño J, Oliveros Ruiz L. Eficacia del paracetamol intravenoso para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros. *Acta Pediatr Mex* 2015;36:18-25.

### XIII. ANEXOS.



Comparación visual del flujo sanguíneo fetal y neonatal a través del corazón.



Derivación a través de un conducto arterioso permeable.

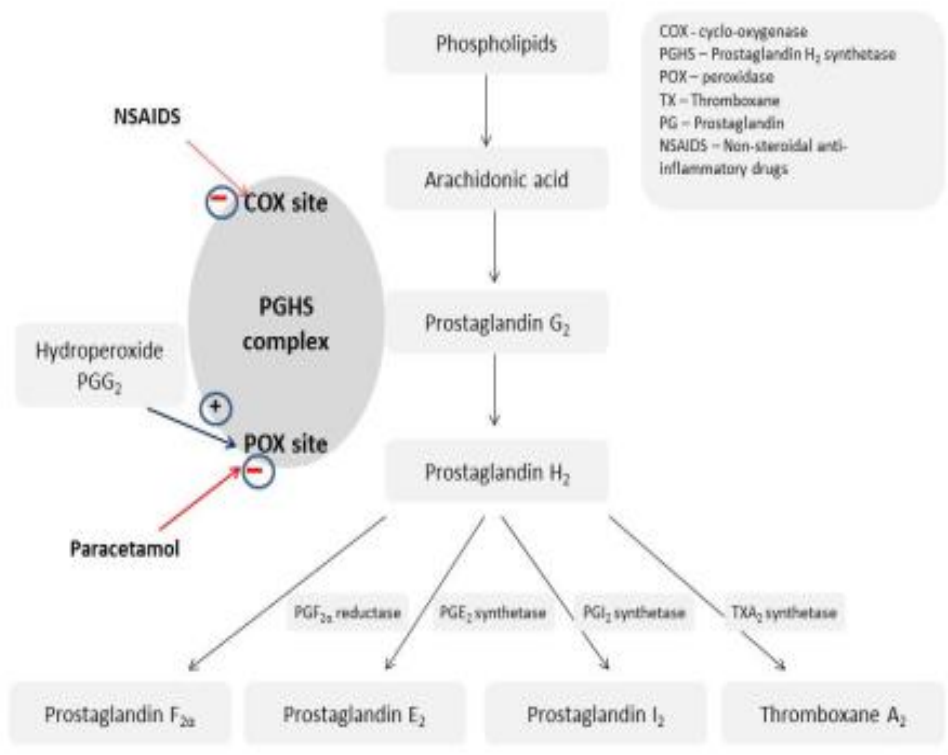
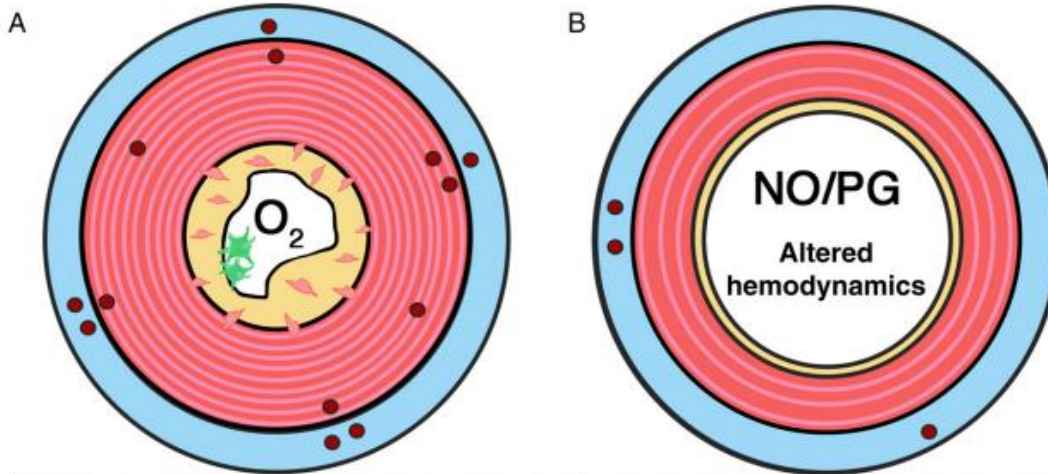


Figura 1: Muestra el metabolismo del ácido araquidónico y las interacciones de los fármacos inhibidores, los inhibidores de la COX y los inhibidores de la POX en las enzimas consecutivas involucradas en esta vía.



Factors Promoting Postnatal DA Closure	Factors Promoting Preterm DA Patency
<b>Molecular Factors</b>	
Increased O <sub>2</sub> tension Decreased vasodilating prostaglandins Activation of cytochrome P450 Increased endothelin-1 levels Production of isoprostanes (8-iso-PGF <sub>2</sub> α) Inhibition of potassium channels (K <sub>ATP</sub> , K <sub>v</sub> , BK <sub>Ca</sub> ) Activation of transient receptor potential channels Decrease in intracellular cAMP and/or cGMP levels Angiotensin II Bradykinin Acetylcholine Norepinephrine Activation of RhoA, RhoB, Rock1, and Rock2	Hypoxia Increased nitric oxide signaling Increased prostaglandin signaling
<b>Physiologic Factors</b>	
Decreased pulmonary vascular resistance Increased systemic vascular resistance	Prolonged bidirectional or right-to-left blood flow Low-velocity blood flow
<b>Structural Factors</b>	
Mature contractile smooth muscle cells Prominent intimal cushions Vasa vasorum Zone of ischemia and/or necrosis Platelet adherence to lumen	Thin layer or immature smooth muscle Insufficient intimal cushion development Thrombocytopenia or platelet dysfunction

Cuestionario para recolección de datos.

**“PARACETAMOL INTRAVENOSO COMO TRATAMIENTO EN EL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN PREMATUROS DEL HOSPITAL NACIONAL DE NIÑOS BENJAMIN BLOOM 01 ENERO 2019 A 31 DICIEMBRE DE 2022”**

Investigador: Dr. Erick Noé Flores Pérez.

1. Correlativo: \_\_\_\_\_.
2. Edad gestacional: \_\_\_\_\_ semanas.
3. Peso al nacimiento: \_\_\_\_\_ gramos.
4. Clasificación según peso al nacimiento:
  - Micro prematuro <800g
  - Extremado bajo peso al nacer <1000g
  - Muy bajo peso al nacer <1500g
  - Bajo peso al nacer <2500
  - Peso normal al nacer 2500-3999g
  - Alto peso al nacer 4000-4500g
  - Muy alto peso al nacer >4500g
5. Sexo al nacimiento:
  - Masculino
  - Femenino
  - Indeterminado
6. Área geográfica de procedencia:
  - Santa Ana
  - Sonsonate
  - Ahuachapán
  - Chalatenango
  - Cuscatlán
  - Cabañas
  - La Libertad
  - San Salvador
  - San Vicente
  - La Paz

- San Miguel
- Usulután
- Morazán
- La Unión.

7. Paridad materna:

P: \_\_\_\_ P: \_\_. A: \_\_ V: \_\_.

8. Edad materna:

\_\_\_\_\_ años.

9. Patología materna crónica pre gestacional:

- Enfermedad vascular
- Endocrinopatías
- Colagenopatias
- Enfermedades neurológicas
- Cardiopatías
- Otras

10. Enfermedad materna gestacional:

- Diabetes gestacional
- Trastorno hipertensivo del embarazo
- No patología materna gestacional

11. Cierre de persistencia del conducto arterioso:

- Si
- No

12. Edad al momento del diagnóstico del conducto arterioso:

\_\_\_\_\_ (días, semanas).

13. Diámetro del conducto arterioso que cerro con paracetamol:

\_\_\_\_\_ mm.

14. Diámetro del conducto arterioso que no cerro con paracetamol:

\_\_\_\_\_ mm.

15. Duración del tratamiento con paracetamol para lograr cierre del conducto arterioso:

\_\_\_\_\_ días.

OPERACIONALIZACION DE VARIABLES.

Objetivo 1: Describir las características epidemiológicas y sociodemográficas de los pacientes prematuros con persistencia del conducto arterioso que recibieron paracetamol como tratamiento.

	VARIABLES	Definición Conceptual	Valor de la Variable	Indicadores	Tipo de Variable.
1	Área Geográfica	Zonas territoriales que se delimitan según la distribución soberana de un país.	Departamento de procedencia de El Salvador.	Distribución de pacientes según procedencia.	Cualitativa nominal.
2	Paridad materna	Número de partos verificados durante la edad reproductiva.	Formula obstétrica (Partos a término, prematuros, abortos, hijos vivos)	Distribución de pacientes según formula obstétrica.	Cuantitativa discreta.
3	Patología materna crónica pre gestacional	Condición que perjudica la salud de una mujer previo a la gestación.	-Enfermedad vascular. -Endocrinopatías. -Colagenopatias. -Enfermedad renal crónica. -Enfermedad Neurológica -Cardiopatía	No. de madres según categoría.	Cuantitativa politómica

4	Patología materna gestacional	Condición que perjudica la salud de la mujer que se desarrolla durante el embarazo y/o asociado a este.	Diabetes gestacional Trastornos hipertensivos del embarazo.	No. de madres según categoría.	Cuantitativa politómica.
5	Edad materna	Tiempo que ha transcurrido una persona desde el momento de su nacimiento.	Edad en años cumplidos	Media, mediana y moda.	Cuantitativa continua.
Objetivo 2: Caracterizar el perfil clínico de los pacientes prematuros con persistencia del conducto arterioso					
	VARIABLES	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	VALOR DE LA VARIABLE	INDICADORES	TIPO DE VARIABLE.
1	Edad Gestacional por Test de Ballard	Test de Ballard: Test clínico que se utiliza para determinar la edad gestacional de un recién nacido a través de la observación de	Edad gestacional al momento del nacimiento.	Media y mediana.	Cuantitativa continua

		características físicas y neurológicas de madurez.			
2	Peso al nacer	Peso expresado en gramos registrado al momento del nacimiento.	Peso en gramos registrado al momento del nacimiento.	Media de edad.	Cuantitativa continua.
3	Sexo	Sexo biológico al nacimiento, determinado por los caracteres sexuales genitales.	Masculino Femenino	Razón de pacientes según sexo.	Cualitativa nominal
Objetivo 3: Determinar la tasa de cierre de la persistencia del conducto arterioso al administrar paracetamol intravenoso a los pacientes neonatos prematuros con este diagnóstico.					
	Variables	Definición Conceptual	Valor de la Variable	Indicadores	Tipo de Variable.
1	Cierre de persistencia del conducto arterioso.	Cierre funcional/anatómico del conducto arterioso evidenciado mediante ecocardiografía.	SI NO	No. de pacientes con cierre de conducto arterioso.  No. de pacientes sin cierre de conducto arterioso.	Cuantitativa dicotómica.

2	Edad al momento del diagnóstico de la persistencia del conducto arterioso	Días transcurridos posterior al nacimiento en que se hace diagnóstico ecocardiográfico de persistencia del conducto arterioso.	Edad en días cumplidos.	Media y mediana.	Cuantitativa continua
3	Diámetro de los conductos arteriosos cerrados con paracetamol	Diámetro interno en milímetros del conducto arterioso.	Diámetro en milímetros	Promedio de los diámetros en mm. Media de los diámetros en mm.	Cuantitativa discreta.
4	Diámetro de los conductos arteriosos que no cierran con paracetamol.	Diámetro interno en milímetros del conducto arterioso.	Diámetro en milímetros.	Promedio. Diámetro Mínimo en mm y Diámetro máximo en mm.	Cuantitativa discreta.
5	Duración del tratamiento.	Días de duración del ciclo de tratamiento con paracetamol para el cierre del conducto arterioso.	Número de días de tratamiento	Promedio de días de tratamiento. Mínimo de días de tratamiento y máximo de días de tratamiento.	Cuantitativa discreta.