



BUAP

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

Número de Registro SIRELCIS: R-2019-2104-047

**RESPUESTA A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA CIERRE DEL
CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE EN EL RECIÉN NACIDO
PRETÉRMINO**

Tesis para obtener el Título de Especialidad en:
Pediatría

Presenta:
Dr. Daniel Gilberto Blanco Velasco

Directores de Tesis:
**Dr. Eduardo Vázquez Cruz
Dra. Dolores Guillermina Martínez Marín
Dra. María Enriqueta Juan Martínez**



H. Puebla de Z. Febrero 2020



BUAP

**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**“RESPUESTA A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA CIERRE DEL
CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE EN EL RECIÉN NACIDO
PRETÉRMINO”**

Número de Registro SIRELCIS: R-2019-2104-047.

Tesis para obtener el Título de Especialidad en:
Pediatría

Presenta:
Dr. Daniel Gilberto Blanco Velasco

Directores de Tesis:
**Dr. Eduardo Vázquez Cruz
Dra. Dolores Guillermina Martínez Marín
Dra. María Eriqueta Juan Martínez**

H. Puebla de Z. Febrero 2020

AGRADECIMIENTOS

Grupo de expertos:

Dra. María Enriqueta Juan Martínez

Directores de Tesis

Dr. Eduardo Vázquez Cruz

Dra. Guillermina Dolores Martínez Marín

Instituciones:

Instituto Mexicano del Seguro Social

Delegación Puebla

DEDICATORIA

A todos mis profesores que estuvieron en mi camino desde que inició este sueño, los que me formaron con mano firme y los que me mostraron el tipo de profesionista que quiero ser en el futuro.

A cada uno de mis pacientes que me ayudaron a ser mejor cada día, a los que ya no están con nosotros en persona, pero los llevo como un valioso recuerdo y aprendizaje.

A la Dra. Irma Barojas por mostrarme la pasión con la que uno puede hacer su trabajo, a dar siempre más por sus pacientes sin importar los obstáculos que tenga, mil gracias.

A mi familia, tía Laura Blanco, tío Julio Vargaz, a mis abuelitas Graciela Reyes y Leonor Acosta, tía Laura Acosta, por las adversidades que sufrimos a lo largo de estos años y siempre estar para mí y mis hermanos, por mantener un apoyo constante no solo económico sino espiritual, gracias a ustedes.

A mi mejor amiga, mi amor, mi compañera de vida, a ti que me escuchaste cuando me sentí afligido, a ti que me prestas toda tu atención cuando estoy feliz y emocionado, a ti que no me soltaste ni un solo momento, a ti que me has tenido paciencia y comprensión en cada paso que doy, a ti que me impulsas y me inspiras para ser mi mejor versión, a ti Chajari Vargas, mi amor y agradecimientos son infinitos.

Finalmente, a mi madre Blanca Estela Velasco, no tengo palabras para decirte lo agradecido que estoy por todo tu sacrificio, tus desvelos, tu desgaste físico y emocional para darme a mí y a mis hermanos todo, no me imagino mi vida sin ti, amor eterno e inolvidable son poco para ofrecerte, pero son desde mi corazón, gracias por siempre mamá, te amo.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	3
OBJETIVO	3
Determinar cómo es la respuesta al tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso permeable en el recién nacido pretérmino.	3
MATERIALES Y MÉTODOS	3
RESULTADOS	3
1. INTRODUCCIÓN	4
3. JUSTIFICACIÓN	14
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	15
5. HIPÓTESIS DE TRABAJO	17
6. OBJETIVO GENERAL	18
7. MATERIAL Y MÉTODOS	19
7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	19
7.2 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL	19
7.3 MUESTREO	19
7.3.1 DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN	19
7.3.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA	19
7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO	19
7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	19
7.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	20
7.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	20
7.5 DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO	20
7.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA	20
7.7 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	21
7.7.1 DEFINICIÓN OPERACIONAL	21
7.7 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN	22
7.8 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	23
8. ANÁLISIS DE DATOS	23
9. ASPECTOS ÉTICOS	24
10. RESULTADOS	26
11. DISCUSIÓN	36
12. CONCLUSIONES	37
13. PROPUESTAS	38

RESUMEN

“RESPUESTA AL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA EL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO.”

R-2019-2104-047

DG. Blanco-Velasco * E. Vázquez- Cruz ** ME Juan Martínez-*** Dra. DG Martínez Marín****
Residente Pediatría IMSS Puebla*. Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud U.M.F. No. 6.
Puebla**. Médico Cardiólogo Pediatra de Hospital Segundo Nivel ***. Jefa de la División de Educación e
Investigación en Salud Delegación Puebla ****

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico del conducto arterioso permeable (CAP) se realiza tras una evaluación Cardiológica minuciosa, la importancia de su detección e inicio del tratamiento se debe a la elevada morbilidad asociada. Actualmente el tratamiento médico se basa en Paracetamol e Ibuprofeno, ambos descritos con elevadas tasas de éxito.

OBJETIVO

Determinar cómo es la respuesta al tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso permeable en el recién nacido pretérmino.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal en todo lactante derechohabiente de la U.M.F. No. 6 que ingresaron a la UCIN en el periodo comprendido del 1 de enero 2018 al 31 de diciembre de 2018, que cumpla con los criterios de selección y que acudieron a la U.M.F. No 6 en la ubicación temporal de este estudio. Se tomó el número total de expedientes de los pacientes derechohabientes de la U.M.F No. 6 IMSS Puebla que hayan ingresado a la UCIN con diagnóstico de RNPT y CAPcrh durante el periodo del 1 enero 2018 a 31 diciembre de 2018. Se revisó la base de datos del servicio de Cardiología Pediátrica para identificar a los pacientes con diagnóstico de CAPcrh, se revisaron los expedientes para determinar el tratamiento administrado en cada paciente y las revaloraciones por servicio de Cardiología Pediátrica posteriores. El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS versión 25.

RESULTADOS

Se observó que el mayor número de casos de CAPcrh se presentaron en pacientes con edad gestacional inferior a las 30 semanas, siendo hasta un 60% en la muestra estudiada. Se determinó el porcentaje de paciente con respuesta al tratamiento farmacológico, siendo este del 82.5% y el 17.5% con falla al tratamiento médico y que requirieron de cierre quirúrgico.

CONCLUSIÓN

Dadas las características y tamaño del estudio, podemos concluir que en nuestra población la respuesta al tratamiento farmacológico para cierre del conducto arterioso permeable es similar a lo descrito en la literatura, con muy pocas variaciones respecto a la asociación entre peso y edad gestacional para el fracaso del tratamiento.

1. INTRODUCCIÓN

El conducto arterioso es una estructura vascular que juega un rol muy importante en la circulación fetal ya que permite el flujo sanguíneo a través del cortocircuito que forma, favoreciendo la distribución sanguínea por los distintos sistemas de presión presentes.

Esta estructura es uno de los 3 “shunts” o cortocircuitos fisiológicos que permiten la circulación fetal, la cual es considerablemente distinta a lo que conocemos como circulación sistémica del adulto. La primera diferencia radica en el sitio de oxigenación que se lleva a cabo en la placenta materna, a través de los vasos umbilicales llega a circulación vena cava inferior y llega a corazón fetal, en donde se presenta una comunicación interauricular fisiológica denominada “foramen oval” en donde se encuentra un flujo bidireccional entre ambas aurículas, posteriormente pasa este flujo sanguíneo a los ventrículos derecho e izquierdo a través de las válvulas auriculoventriculares, del ventrículo derecho se eyecta el volumen sanguíneo y al toparse con la resistencia vascular pulmonar se desvía hacia la aorta a través de éste conducto arterioso, lo que permite el flujo sanguíneo sistémico, posterior al nacimiento esta estructura colapsará.

Una vez que se presenta el cierre funcional y anatómico alrededor de las 3 - 4 semanas de vida el recién nacido cuenta ya con la circulación sistémica que mantendrá hasta su vida adulta, sin embargo, hay múltiples factores que impiden se lleve a cabo este proceso en los recién nacido pretérmino.

La importancia de detecta y tratar esta anomalía radica en las múltiples comorbilidades que se presentan al presentarse un flujo incrementado en la circulación pulmonar, desencadenando complicaciones severas que pueden culminar en la muerte del paciente.

Para asegurar que se haga una detección oportuna de esta estructura vascular se requiere de la evaluación por un Cardiólogo Pediatra y mediante una ecocardiografía determine si el conducto arterioso permeable en el recién nacido presenta o no repercusión en la circulación sistémica y pulmonar.

Al realizar esta investigación, se realizó una búsqueda de los pacientes que presentaron este conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica (CAPcrh), se investigó que medicamento recibieron como parte del tratamiento para el cierre farmacológico del mismo y cómo fue la respuesta a éste, buscando si lo reportado en la literatura mundial coincide con nuestra población.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES GENERALES

El conducto arterioso es una estructura vascular encargada de mantener el "cortocircuito" que desvía la sangre del sistema de alta resistencia representada por la vasculatura pulmonar hacia un sistema de baja resistencia como lo es la circulación sistémica, permitiendo así la perfusión a los distintos órganos durante la vida fetal. Este conducto se cierra normalmente tras el nacimiento permitiendo la separación de la circulación pulmonar de la sistémica, dividiéndose en cierre anatómico y funcional. En todos los recién nacidos el mecanismo de cierre se presenta a partir del aumento en la presión parcial de oxígeno, lo que favorece la síntesis de endotelina-1, produciendo así una contracción de las fibras musculares de la capa media originando isquemia en la pared interna, así como degeneración celular y como resultado el cierre definitivo del conducto arterioso (1).

Sin embargo, este proceso es distinto en el Recién Nacido Pretérmino (RNPT) comparado al Recién Nacido de Término (RNT). Algunas de las diferencias fundamentales son el número de fibras musculares, el tono intrínseco de la pared ductal, una presencia de escaso tejido subendotelial, una alta concentración y sensibilidad a prostaglandinas vasodilatadoras como la prostaglandina E2 y la I2 en el endotelio vascular del RNPT, una mayor tendencia a la producción de óxido nítrico en este endotelio que prematuramente al tener contacto con mayores concentraciones de oxígeno, logra una alta acción vasodilatadora (2).

Se considera al CAP como una patología que tiene una presentación inversamente proporcional a la edad gestacional al nacimiento y al peso del nacimiento, siendo esta misma modificada de igual forma respecto a los días de vida. Se ha documentado que alrededor del 4to día de vida extrauterina puede encontrarse CAP hasta en el 10% de los recién nacidos de entre 30-37 semanas de gestación (sdg), esta prevalencia incrementa al 80% en los RNPT de 25-28 semanas de gestación, alcanzando un pico máximo del 90% en los RNPT de 24 semanas gestación. Es importante señalar que a partir del 7mo día de vida esta prevalencia decrece hasta un 2%, 65% y 87% para cada uno de los grupos previamente mencionados (2).

A medida que se van evaluando a los pacientes con CAP es posible obtener algunas variaciones clínicas como son asintomático y aquel que cursa con repercusión hemodinámica. El diagnóstico del CAP con repercusión hemodinámica se realiza tras una evaluación ecocardiográfica y la importancia de su detección e inicio de tratamiento temprano es la elevada morbilidad presentando complicaciones como son hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante llegando incluso a la muerte del paciente. Las características fisiopatológicas del conducto arterioso permeable y la repercusión

hemodinámica que pueda tener en el paciente, dependerá de la magnitud del corto circuito de izquierda a derecha y la capacidad de los distintos órganos afectados de adaptarse a estos cambios hemodinámicos (3).

Es indispensable previo al inicio del tratamiento para el cierre farmacológico del CAP tener una evaluación completa ecocardiográfica que permita diferenciar los cabos de origen y destino de esta estructura vascular, sus dimensiones y en dado caso detectar cuando se trate de una cardiopatía que dependa del corto circuito generado por el conducto arterioso para mantener estabilidad hemodinámica, evitando de esta forma iniciar tratamiento empírico que podría desencadenar deterioro y complicaciones severas en algunos pacientes. Dentro de la evaluación ecocardiográfica contamos con el Índice Aurícula Izquierda/Aorta (AI/Ao) el cual relaciona las dimensiones de la aurícula izquierda en diástole con el diámetro aórtico, siendo el punto de corte de éste >1.3 para considerar que el CAP cursa con repercusión hemodinámica (4).

Con respecto al tratamiento, desde el descubrimiento del papel de las prostaglandinas en la fisiopatología del CAP, se ha dado a la búsqueda de un tratamiento farmacológico seguro y eficaz para el cierre de esta estructura vascular. La indometacina fue uno de los primeros medicamentos que fueron utilizados para el tratamiento del Conducto Arterioso Permeable con repercusión hemodinámica (CAPcrh), sin embargo, a lo largo de múltiples estudios se determinó la presencia de complicaciones secundarias al tratamiento, por lo que se planteó la posibilidad de buscar una alternativa terapéutica (5).

Se planteó al Ibuprofeno como una alternativa dada su mayor seguridad y menor cantidad de efectos adversos como la nefrotoxicidad. Este esquema de tratamiento puede ser administrado vía oral o intravenoso a razón de 10mg/kg/dosis durante el primer día, seguido de 5 mg/kg/dosis durante el 2do y 3er días. Sin embargo, a pesar de las notorias ventajas sobre la Indometacina, el Ibuprofeno se ha asociado con numerosos y severos efectos secundarios además de la nefrotoxicidad, como hipertensión pulmonar, hiperbilirrubinemia, perforación intestinal y disfunción plaquetaria. Se han enlistado contraindicaciones para el uso de Ibuprofeno para el cierre de CAPcrh; la presencia de hemorragia intracraneal reciente o activa (últimas 48 horas), trombocitopenia $<50,000/mm^3$, alteraciones en tiempos de coagulación con un INR >1.5 y/o presencia de hematuria, sangre en heces, diagnóstico de Sepsis, Enterocolitis Necrotizante, disfunción renal caracterizada con presencia de oliguria (urésis horaria $<1ml/kg/hr$) o niveles de creatinina >1.2 mg/dL (6).

Un hallazgo que permitió la progresión en el tratamiento de esta patología fue la administración de paracetamol en pacientes que habían recibido ya 2 ciclos de tratamiento con Ibuprofeno y con falla en el cierre del CAPcrh. El paracetamol

actúa en la enzima prostaglandinsintetasa en la región peroxidasa de esta enzima, con lo que se logra la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. Una de las principales razones por las que el Paracetamol ha acaparado la atención de científicos, es precisamente por la ausencia de potenciales efectos adversos que, si poseen los inhibidores de la ciclooxigenasa, sin embargo, es necesario recalcar que ese no es el propósito de este trabajo. Una vez aclarado esto podemos comentar que actualmente contamos con 2 opciones terapéuticas en nuestro país, siendo el Paracetamol y el Ibuprofeno las principales opciones terapéuticas. Múltiples estudios han sido realizados para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento con ambos fármacos siendo bastante seguros y con un porcentaje de respuesta aceptable, obteniendo para el paracetamol una respuesta terapéutica que puede ir desde un 70 hasta un 100% y para el ibuprofeno que oscila entre 40 a 95% de respuesta (4, 6,7).

2.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

El Dr. Ohlsson et al realizaron una revisión sistemática publicada en la biblioteca Cochrane por primera vez en 2002 y con la actualización más reciente a Septiembre de 2018 en el que se determina la efectividad y seguridad del tratamiento con Ibuprofeno para el CAP en RNPT con bajo peso al nacimiento, se incluyeron un total de 39 estudios y 2843 pacientes encontrando que el ibuprofeno es tan efectivo como la Indometacina para el cierre del CAP, presentando algunos efectos secundarios transitorios a nivel renal y, comparado a la Indometacina, con una disminución en el riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante, por lo que el ibuprofeno ha ido desplazando a la Indometacina como primera línea de tratamiento para el cierre farmacológico en el CAP con repercusión hemodinámica(8). A pesar de que el Ibuprofeno fue un hallazgo importante en la evolución del tratamiento del CAPcrh en los RNPT, conforme se fue utilizando y se realizaron estudios como son reportes de caso, ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis se fueron documentando numerosas contraindicaciones para su uso. Un hallazgo muy importante fue en Julio 2011, cuando Hammerman presenta una serie de reportes de caso en los que documentan en 5 RNPT con peso bajo para edad gestacional una respuesta al tratamiento para CAPcrh con paracetamol. Tras reportarse un hallazgo en un RNPT de 26 semanas de gestación con un CAP de grandes dimensiones y hemodinámicamente significativo que recibió paracetamol posterior a la administración de 2 ciclos de tratamiento con ibuprofeno, el conducto se cerró, esto permitió que se generara la hipótesis de una alternativa terapéutica al cierre farmacológico del CAPcrh sin los numerosos efectos adversos o complicaciones observadas con el uso del ibuprofeno o como una segunda línea tras el fracaso del intento de cierre farmacológico, llegando a ser incluso utilizado de primera intención cuando las condiciones clínicas no eran adecuadas para el uso del mismo (7). Posterior a este estudio se dio lugar a la búsqueda por un tratamiento que fuera lo suficientemente seguro y con una tasa de éxito similar o inclusive superior a las primeras opciones terapéuticas descritas. Fue el mismo Ohlsson y Shah quienes publican una revisión sistemática en la Biblioteca Cochrane en el que su objetivo principal fue determinar la efectividad y seguridad del paracetamol intravenoso u oral comparado con un placebo o ninguna intervención, con Indometacina

intravenosa, ibuprofeno intravenoso u oral y con otros inhibidores de ciclooxigenasa para el cierre del CAP en los recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer. Ohlsson identificó ocho estudios con un total de 916 RNPT y compararon la efectividad y seguridad del paracetamol versus ibuprofeno en el tratamiento del CAP en la vida temprana, encontrando una tasa de éxito del paracetamol mayor que la del placebo y similar a la del ibuprofeno e Indometacina. Esto lográndose con una menor tasa de efectos adversos sobre las funciones renales y hepáticas, considerando un estudio pequeño en el que se realizó seguimiento hasta los 18 a 24 meses de edad de los pacientes y concluyendo que no hubo diferencias en el desarrollo neurológico, con una calidad de evidencia como moderada (9)

Eventualmente surgió la duda con respecto a las vías de administración de ambos fármacos, para el caso del Paracetamol inicialmente se administró de manera enteral como es en la serie de reportes de casos de Hammerman en 2011, sin embargo, Oncel et al documentaron en 2013 otra serie de casos de CAPcrh en RNPT, administrado a una dosis de 15mg/kg/dosis cada 6 horas durante 3 días. El estudio se conformó por un total de 10 pacientes pretérmino, de los cuáles se caracterizaban por ser de una edad gestacional promedio de 27 sdg con un mínimo de 24 semanas y un máximo de 29 semanas y a la evaluación ecocardiográfica con un diámetro interno del conducto arterioso de 2mm, llama la atención que en este trabajo se administró el Paracetamol vía intravenosa, siendo éste la primera serie de casos en que se utilizó esta vía de administración y alcanzando una tasa de respuesta al tratamiento del 100%, siendo un punto de partida para estudios posteriores(10). Al ver en retrospectiva, hasta este punto habían sido registrados alrededor de 74 pacientes tratados con Paracetamol tanto IV como oral para el CAPcrh, con una tasa de éxito del 89% (promedio) y con una baja incidencia de efectos adversos. En el 2016 Dani et al realizaron un estudio prospectivo, aleatorizado, multicéntrico y de grupos paralelos que incluyó a cinco Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de Italia. Se incluyeron 110 pacientes repartidos en 2 grupos, con edad gestacional de 25 – 31 semanas y que hayan recibido una evaluación ecocardiográfica que corrobore el diagnóstico con la posterior administración de Ibuprofeno y Paracetamol en cada grupo, obteniendo resultados muy similares a los descritos en la literatura previa (11). De igual forma

El-Farrash et al hicieron un estudio comparativo entre el Paracetamol y el Ibuprofeno en el tratamiento del CAPcrh en RNPT, siendo este un ensayo clínico aleatorizado, conformado por 60 RNPT con una edad gestacional <34 semanas de gestación y con una edad entre 2 y 7 días de vida, siendo asignados de manera aleatoria en 2 grupos de 30 pacientes cada uno, de los cuáles los pertenecientes al primer grupo recibieron Ibuprofeno en su presentación oral y el segundo grupo de 30 RN recibió Paracetamol oral, encontrando que éste último es tan efectivo como el Ibuprofeno y observando una seguridad similar en términos de complicaciones como son perforación gastrointestinal o sangrado, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, trombocitopenia y falla o lesión renal y hepática, concluyendo que el Paracetamol oral es un tratamiento altamente efectivo y bien tolerado en el tratamiento del CAPcrh(12).

En nuestro país se realizó un estudio similar con el objetivo de determinar el grado de respuesta al tratamiento farmacológico en pacientes prematuros y con CAPcrh, Cordero et al en 2017 en el Instituto Nacional de Perinatología en la Ciudad de México evaluaron al ibuprofeno como tratamiento para cierre farmacológico del CAP, obteniendo una respuesta del 41% muy similar a la descrita en la literatura (13).

Un estudio similar se hizo por Karabulut et al, quienes realizan un estudio retrospectivo con pacientes RNPT con edad gestacional al nacimiento <28 semanas durante febrero 2015 y abril 2018. Siendo únicamente la edad gestacional y la corroboración ecocardiográfica del diagnóstico como criterios de inclusión, Karabulut decide excluir del estudio a todos aquellos pacientes con presencia de cardiopatía congénita, sepsis, asfixia perinatal, trombocitopenia <100,000/mm³, coagulopatía, cualquier anomalía cromosómica, falla renal aguda. Y para la determinación del CAPcrh consideraron un diámetro del CAP >1.5mm, un índice AI/Ao >1.5, éste último con distintos puntos de cohorte acorde a cada fuente bibliográfica. Sus resultados coinciden con lo descrito anteriormente, teniendo un total de 206 RNPT y de los cuáles solo fueron incluidos 87 pacientes en el estudio dados los criterios de inclusión y exclusión, obteniendo como resultado una falta de diferencia estadísticamente significativa entre ambos medicamentos, describiendo

una tasa de éxito de cierre farmacológico del CAPcrh del 84.3% en el grupo del ibuprofeno (43 de 51 pacientes) y del 88.8% (32 de 36 pacientes) en el grupo con Paracetamol. Llama la atención que 6 pacientes del grupo de tratamiento con ibuprofeno (11.7%) y 3 pacientes del grupo correspondiente al Paracetamol (8.3%) requirieron de un segundo ciclo de cierre farmacológico, siendo ambos resultados carentes de significancia estadística (14).

Esta prometedora respuesta no solo ha sido reportada de manera aislada, en 2014 Ozmert et al evaluaron a siete RNPT con una edad gestacional de 26+ 3.2 sdg, sin embargo, algo notorio en este trabajo fue la previa administración de Ibuprofeno durante dos ciclos de 3 días y con una edad post natal promedio de 34+9.8 días. Ozmert documentó una respuesta al tratamiento con un ciclo de Paracetamol del 71.4% a una dosis 15mg/kg/dosis con duración de 3 días y prolongación hasta 6 días en el caso de que persistiera el CAPcrh, por lo que solo 2 de los 5 pacientes evaluados requirieron de una intervención quirúrgica (15). Viendo estos resultados un estudio de cohorte retrospectivo guiado por Vaidya tomo a todos los pacientes RNPT con edad gestacional <34 semanas con CAPcrh y tratados con Paracetamol o Indometacina, siendo un total de 43 pacientes de los cuáles 43 fueron tratados con Paracetamol y 18 con Indometacina, obteniendo una tasa de éxito del 40% y del 55.5% respectivamente, una diferencia que fue considerada como sin significancia estadística para esta pequeña cohorte (16). Kluckow et al realizaron un estudio multicéntrico doble ciego, controlado con grupo placebo y aleatorizado en 3 Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales en Australia, con pacientes menores de 33 sdg con CAPcrh, siendo tratados durante 5 días con Paracetamol o Placebo acorde al grupo de estudio asignado, se incluyeron en total 55 pacientes de los cuáles 27 recibieron Paracetamol y 28 Placebo siendo ambos grupos homodémicos, de éstos el 80% ya había recibido previamente al menos un ciclo de tratamiento con Aine y con una edad postnatal promedio de 25 días, obteniendo únicamente un 14.8% de respuesta en el grupo de estudio versus un 0% en el grupo control, concluyendo que a pesar de que la efectividad del tratamiento no fue alta a una edad postnatal mayor de 2 semanas, si fue significativamente superior en el grupo tratado con Paracetamol respecto al placebo(17). Varias revisiones sistemáticas y meta análisis se han llevado a cabo

comparando el tratamiento con ambos medicamentos, en gran medida es debido a que se busca que el Paracetamol desplace al Ibuprofeno y la Indometacina como primera línea de tratamiento para el CAPcrh. Gianluca publica un meta análisis en 2015 en el que demuestra que la respuesta al tratamiento con Paracetamol es dependiente de la edad gestacional así como de la vía de administración, sin embargo hay otros estudios más recientes que no apoyan estos resultados, a pesar de ser un estudio con pobre grado de evidencia ya que el estudio incluyó solo 2 ECAs y 14 estudios no controlados, los resultados muestran similitud y diferencias en distintos rubros, en los estudios controlados no se documentó diferencias estadísticamente significativa después de 3 a 6 días de tratamiento comparando al paracetamol con el ibuprofeno, contrario a los estudios no controlados en los que se comprueba que hay diferencia en la respuesta dependiendo de la edad gestacional (>28 sdg) y cuando se administró antes de los 7 días de vida extrauterina como primera línea, y un hallazgo interesante fue una tendencia a documentar un mayor beneficio cuando el paracetamol se utilizó vía oral a menor dosis, sin embargo concluyen en que deben ser tomados los resultados con cautela y que son necesarios otros estudios para complementar el grado de evidencia (18). Un estudio muy reciente dirigido por Ghaderian en Febrero 2019, se trató de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego en RNPT con edad gestacional <34 sdg y peso >1000gr con diagnóstico de CAPcrh, se incluyeron en el estudio 40 neonatos de los cuáles 20 recibieron 15 mg/kg/dosis de Paracetamol IV por 2 días y otros 20 pacientes recibieron esquema de Ibuprofeno IV con posterior evaluación ecocardiográfica, teniendo como resultado un éxito del 80% en el grupo de Paracetamol (16/20 pacientes) y del 85% para el Ibuprofeno (17/20), sin embargo con una $p=0.68$ siendo estos resultados estadísticamente no significativos, sin embargo cabe señalar que el esquema empelado para el tratamiento con Paracetamol constó solo de 2 días de manejo, por lo que se considera como dosis baja, a pesar de esto ambos medicamentos muestran una eficacia similar así como mejora en las variables respiratorias y hemodinámicas (19). Finalmente podemos decir de existen numeroso centros médicos en los que actualmente el paracetamol es el medicamento de primera línea para esta patología, un estudio realizado por Bin-Nun en 2018 en el que precisamente por tanta variabilidad en la respuesta del

tratamiento conforme aumenta la edad postnatal, deciden realizar una medición de la concentración sérica de paracetamol a mitad del ciclo de tratamiento, encontraron que los pacientes que recibían tratamiento después de los 7 días de vida presentaban una menor respuesta o ausencia de la misma, ya que los niveles de paracetamol séricos eran menores a las registradas en pacientes de edad y peso similares pero a menor edad postnatal, siendo el punto de cohorte de $>20\text{mg/L}$ la que se asoció con una mejor eficacia del tratamiento. El estudio constó de 10 pacientes con edad gestacional al nacimiento de 23 a 31 semanas y en su mayoría con una edad de inicio de tratamiento <7 días, solo 3 casos en los que se inició el tratamiento posterior a los 7 días no se logró el cierre farmacológico, por lo que Bin-Nun concluye que a mayor edad postnatal la tasa de metabolismo del paracetamol aumenta, disminuyendo de esta forma la concentración sérica del mismo y por lo tanto la respuesta al manejo. A pesar de estos hallazgos que ya han sido documentados previamente en otros estudios, pero sin prestarse atención completamente, podemos determinar que eventualmente una detección e inicio de tratamiento temprano siguen siendo nuestras mejores herramientas para el manejo de esta patología (20).

3. JUSTIFICACIÓN

El conducto arterioso permeable es una patología con una elevada incidencia en los RN pretérmino siendo documentada esta hasta en un 80% de los RN <28 semanas de gestación.

Cabe mencionar que en este tipo de paciente ya por el simple hecho de ser prematuros cuentan con una elevada serie de comorbilidades como son procesos infecciosos, patología pulmonar, mayor riesgo de patología en tubo digestivo, en sistema nervioso central etc. el aparato cardiovascular no es la excepción.

El RNPT con CAPcrh cuenta con un mayor riesgo para desarrollar estas mismas complicaciones como factor agregado a la propia prematurez. Siendo un padecimiento que cuenta con tratamiento médico farmacológico, es indispensable determinar cómo es la respuesta al cierre farmacológico en nuestra población debido al alto número de nacimientos prematuros que suceden actualmente y que cada vez se documentan nacimientos con menor edad gestacional, por lo que es necesario la detección y tratamiento oportunos, ya que, de no hacerse, la estancia hospitalaria, días que requiera de ventilación mecánica e incluso defunción incrementan considerablemente, así como los costos por estancia hospitalaria.

Al conocer la prevalencia del CAPcrh en el HGZ No 20, es posible determinar el porcentaje de pacientes que requieren de manejo médico y la edad postnatal ideal de inicio de tratamiento, con lo que esto podría trazar un camino a trabajos futuros con la meta de obtener un protocolo de diagnóstico y tratamiento oportuno en nuestra población.

En este trabajo que tendrá como objetivo determinar cómo es la respuesta al cierre farmacológico del CAPcrh, podremos conocer los días de vida extrauterina en que se hace diagnóstico, los días de duración de la terapia y si éste muestra una respuesta similar a la descrita en la literatura mundial, así como determinar de todos estos pacientes cuantos tienen una respuesta favorable y cuántos a pesar del tratamiento requieren de mayor seguimiento en unidades de tercer nivel de atención en donde se realiza tratamiento quirúrgico del mismo.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El conducto arterioso permeable se presenta en los pacientes recién nacidos pretérmino en donde el cuadro clínico tiene consecuencias como el fallecimiento o daño neurológico, la revisión bibliográfica describe hemorragia pulmonar, edema pulmonar, falla renal, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular siendo estas solo algunas de las principales características clínicas sin embargo existe colaterales a ella.

En el Hospital General de Zona No 20 hay un aproximado de 30 nacimientos por día, entre ellos se encuentran numerosos RNPT quienes son portadores de CAP y tras su manejo en el HGZ No 20 se da seguimiento en esta unidad.

El CAP hoy en día tiene un mayor impacto en la morbilidad del paciente neonatal ya que es mayor el índice reportado de paciente prematuros y para las dificultades que esto presenta no existen medidas sanitarias eficaces, rápidas y con una base sólida para el abordaje médico.

Epidemiológicamente el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) publicó una incidencia RNPT en el IMSS con un promedio de 7.7%, variando desde los hospitales de Segundo nivel de atención con un 6.8% y en los hospitales de tercer nivel de atención de hasta un 13.7%. En el 2018 la Revista de Sanidad Militar publicó una incidencia del prematuros del 7.6% en el Hospital Naval de Alta Especialidad, este registro prueba que la prevalencia de CAP irá en incremento conforme siga aumentando la incidencia de RNPT.

Es importante recalcar que se deben tomar medidas para encontrar la mejor respuesta entre los tratamientos que se utilizan, de entre los cuales se encuentra el farmacológico con paracetamol e ibuprofeno, pero es estrictamente necesario conocer los resultados de dicho manejo en nuestra población investigando la evolución de este grupo de pacientes y analizando acorde a las evaluaciones ecocardiográficas el porcentaje de pacientes que responden al mismo así como algunas de las variables socioeconómicas que acompañan a dicha patología e influyen en su evolución y desenlace.

No existe un protocolo de tratamiento establecido en las unidades médicas básicas y esto es grave pues la variable de atención en cada hospital es distinta al no existir una guía clínica.

Anteriormente no se tenían considerados recolectar datos sobre pacientes con CAP porque no existían RNPT con índice tan alto, sin embargo, con la creciente información que se ha registrado en distintos hospitales se deben tomar decisiones que permitan al paciente desarrollarse anatómica, neurológica y cognitivamente de forma normal.

El tratamiento farmacológico temprano es la respuesta clave a dicha patología sobre todo considerando dosificaciones y especificaciones según las características individuales del paciente. Por lo tanto, concluimos con la siguiente pregunta de investigación:

¿Cómo es la respuesta al tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso permeable en el recién nacido pretérmino de la U.M.F. No. 6 IMSS Puebla?

5. HIPÓTESIS DE TRABAJO

5.1 Hipótesis nula

La respuesta al tratamiento farmacológico para cierre del conducto arterioso permeable en el recién nacido pretérmino en la U.M.F. No 6 del IMSS es similar a la reportada en la literatura.

5.2 Hipótesis alterna

La respuesta al tratamiento farmacológico para cierre del conducto arterioso permeable en el recién nacido pretérmino en la U.M.F. No 6 del IMSS es diferente a la reportada en la literatura

6. OBJETIVO GENERAL

6.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar cómo es la respuesta al tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso permeable en el recién nacido pretérmino en la U.M.F. No 6 IMSS de Puebla

6.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Identificar las condiciones sociodemográficas del grupo de estudio (sexo, peso, semanas de gestación).
2. Concluir el promedio de días de vida al momento de inicio del tratamiento farmacológico para CAPcrh en los RNPT de la U.M.F. No 6 del IMSS Puebla.
3. Definir el número de ciclos recibidos para el cierre exitoso del CAPcrh en los RNPT de la U.M.F. No 6 del IMSS Puebla.

7. MATERIAL Y MÉTODOS

7.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo, transversal, homodémico y unicéntrico.

7.2 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL.

Se realizó este estudio en la Unidad de Medicina Familiar No. 6 (U.M.F. No.6) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) de la ciudad de Puebla en los meses de Julio a Septiembre 2019.

7.3 MUESTREO

7.3.1 DEFINICIÓN DE LA UNIDAD DE POBLACIÓN

Todo lactante derechohabiente de la U.M.F. No. 6 que ingresaron a la UCIN en el periodo comprendido del 1 de enero 2018 al 31 de diciembre de 2018, que cumpla con los criterios de selección y que acudieron a la U.M.F. No 6 en la ubicación temporal de este estudio.

7.3.2 SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Se seleccionaron a todos aquellos lactantes derechohabientes adscritos a la U.M.F. No. 6 del IMSS Puebla que acudieron durante el periodo comprendido entre el 1 de Julio de 2019 hasta 31 de agosto de 2019 y que hayan sido ingresados a la UCIN durante el periodo descrito, así como haber cumplido con los criterios de selección.

7.4 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LAS UNIDADES DE MUESTREO

7.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- Recién nacido pretérmino menor de 32 semanas de gestación.
- Recién nacido pretérmino de ambos sexos.
- Recién nacido pretérmino con peso menor 1500 gr.
- Recién nacido pretérmino que cuente con Ecocardiograma que emita el diagnóstico de certeza.
- Recién nacido pretérmino con CAP con repercusión hemodinámica ratificado mediante el índice AI/Ao >1.3

- Recién nacido pretérmino que recibió tratamiento farmacológico con Paracetamol y/o Ibuprofeno como tratamiento para cierre del CAPcrh
- Recién nacido pretérmino con seguimiento Ecocardiográfico posterior a recibir tratamiento farmacológico para cierre del CAPcrh.

7.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Pacientes con cardiopatía congénita dependiente de conducto arterioso
- Pacientes RNPT con CAP sin repercusión hemodinámica ratificado mediante el índice AI/Ao.

7.4.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

- Pacientes recién nacidos cuyo expediente clínico no cuente con la información completa
- Altas voluntarias.

7.5 DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO.

- No probabilístico por conglomerado/ Muestreo por conveniencia.

7.6 TAMAÑO DE LA MUESTRA.

Se tomó el número total de expedientes de los pacientes derechohabientes de la U.M.F No. 6 IMSS Puebla que hayan ingresado a la UCIN con diagnóstico de RNPT y CAPcrh durante el periodo del 1 enero 2018 a 31 diciembre de 2018, siendo un total de 40 expedientes tras la aplicación de los criterios de selección.

7.7 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

7.7.1 DEFINICIÓN OPERACIONAL

- a) **Sexo:** El registrado al nacimiento en la historia clínica perinatal.
- b) **Peso:** El registrado al nacimiento en la historia clínica perinatal.
- c) **Edad gestacional al nacimiento:** La registrada al nacimiento en la historia clínica perinatal.
- d) **Días de vida al diagnóstico del CAP:** El registrado en el expediente tras la valoración ecocardiográfica.
- e) **Ciclos de tratamiento farmacológico:** A todo paciente con un CAPcrh determinado por un índice Ao/AI >1.3 en la evaluación ecocardiográfica, se le administrará tratamiento farmacológico a base de Paracetamol o Ibuprofeno de acuerdo a las características clínicas. Si el paciente se encuentra con adecuadas condiciones abdominales, cifras de Bilirrubinas en rango aceptable para edad, conteo plaquetario normal y pruebas de función renal normales se administrará Ibuprofeno a dosis de 10 mg/kg/dosis el primer día con una dosis de 5 mg/kg/dosis los 2 días posteriores completando 1 ciclo de tratamiento. Si el paciente se encuentra en Ayuno, con malas condiciones abdominales, alteración en pruebas de función renal se administrará Paracetamol a dosis de 60 mg/kg/día dividida en 4 dosis durante 3 días. Al término de cada ciclo de tratamiento se realizará una evaluación de control por servicio de Cardiología Pediátrica con toma de ecocardiograma a revalorar nuevamente el CAP sus dimensiones y estado hemodinámico. En caso de que el paciente persista con CAPcrh se administrará un nuevo ciclo de tratamiento.

7.7 CUADRO DE OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN.

Variable	Tipo de variable	Escala de medición	Indicador	Operacionalización
Sexo	Cualitativa	Nominal	El encontrado en el expediente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Masculino 2. Femenino
Peso	Cuantitativa	Numérica	El encontrado en el expediente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Peso Extremadamente Bajo (<1000 gm) 2. Peso Muy Bajo (1001 - 1499 gm)
Edad Gestacional	Cuantitativa	Numérica	El encontrado en el expediente	<ol style="list-style-type: none"> 1. 27 – 29 semanas gestación 2. 30 – 32 semanas gestación
Días de vida al diagnóstico CAP	Cuantitativa	Numérica	El encontrado en el expediente	1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8...
Ciclos de tratamiento	Cualitativa	Nominal	El encontrado en el expediente	<ol style="list-style-type: none"> 1. Primer ciclo tratamiento 2. Segundo ciclo tratamiento

7.8 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Una vez revisado, aprobado y registrado ante el Consejo con número de Registro R-2019-2014-047, se solicitó autorización al director de la U.M.F. No 6 y al director del HGZ 20 para poder acceder al archivo clínico.

Se obtuvo la información de los expedientes de pacientes derechohabientes de la U.M.F. No. 6 del IMSS Puebla y que requirieron de ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante el periodo neonatal con edad entre 1 y 28 días que además durante su hospitalización y atención fueron valorados por servicio de cardiología pediátrica. Se realizó la captura de variables en una hoja de recolección de datos Anexo 2.

Se revisó la base de datos del servicio de Cardiología Pediátrica para identificar a los pacientes con diagnóstico de CAPcrh, una vez obtenido nombre y número de afiliación y previa autorización por directiva para acceder a archivo clínico, se revisaron los expedientes poniendo atención a la edad gestacional, peso, y a la valoración cardiológica con ecocardiograma que determina el índice AI/Ao, así como al tratamiento administrado en cada paciente y las revaloraciones por servicio de Cardiología Pediátrica posteriores a cada ciclo de tratamiento así como seguimiento hasta previo egreso del servicio.

Posteriormente se realizó agrupación de variables en una tabla de frecuencias del programa Microsoft Excel® y en programa estadístico SPSS Statistics 25 para su posterior análisis.

8. ANÁLISIS DE DATOS

Se procesaron los datos mediante estadística descriptiva, frecuencias, porcentajes y correlaciones. Las frecuencias se agruparon para obtener medidas de tendencia central. Se realizó análisis con el programa informático Microsoft Excel® y con SPSS Statistics 25.

9. ASPECTOS ÉTICOS

La bioética es el estudio sistemático de la conducta humana en el ámbito de las ciencias de la vida y del cuidado de la salud, examinada a la luz de los valores y de los principios morales. Esta investigación médica quiere determinar el grado de respuesta al tratamiento farmacológico para el cierre del Conducto Arterioso Permeable con repercusión hemodinámica en los recién nacidos prematuros. El presente estudio está sujeto a normas éticas que sirven para promover el respeto a todos los seres humanos y para proteger su salud y sus derechos individuales. Algunas poblaciones sometidas a la investigación son particularmente vulnerables y necesitan protección especial. Estas incluyen a los que no pueden otorgar o rechazar el consentimiento por sí mismos y a los que pueden ser vulnerables a coerción o influencia indebida.

De acuerdo al manual de operación y funcionamiento del fondo de investigación en salud I.M.S.S establece en el punto 5.31 protocolo en investigación en salud establece un conjunto de actitudes, principios y valores que emana de los ideales morales inherentes a la profesión médica, y de la observancia y respeto a los derechos humanos de las personas sanas y enfermas que requieren de atención médica. El médico pediatra adquiere así el compromiso moral de cumplir con deberes y responsabilidades con el paciente pediátrico sano o enfermo, la familia y la sociedad; con la formación de profesionales de la Pediatría Médica; con el desarrollo del conocimiento propio de esta especialidad, así como con sus colegas y demás profesionales de la atención a la salud, en el marco de un auténtico humanismo.

El presente estudio observa los principios enunciados en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) adoptada por la 18ª Asamblea General de la AMM, Helsinki, Finlandia, Junio 1964 y enmendada por la 29ª Asamblea de la AMM, Tokio, Japón, Octubre 1975, 35ª Asamblea de la AMM, Venecia, Italia, Octubre 1983, 41ª Asamblea general de la AMM, Hong Kong, Septiembre 1989, 48ª Asamblea Somerset West, República de la Ciudad África, Octubre 1996, 52ª asamblea de la AMM, Edimburgo, Escocia, Octubre 2000; 53ª asamblea general de la WMA, Washington 2002 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 29); 55ª asamblea General de la AMM, Tokio, Japón 2004 (nota aclaratoria agregada en el párrafo 30), 59ª Asamblea General de la AMM, Seúl, Octubre 2008. La cual es una propuesta de principios éticos que sirven para orientar a los médicos y a otras personas que realizan investigación médica en seres humanos y establece que el deber del médico es promover y velar por la salud de las personas, y los conocimientos y la conciencia del médico han de subordinarse al cumplimiento de ese deber.

Así mismo, se apega a las normas éticas propuestas en el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título primero (Disposiciones Generales) artículo 3º, apartado II, Al conocimiento de los vínculos entre las causas de enfermedad, la práctica médica y la estructura social, Título Segundo (de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos), Capítulo I, artículo 13º (En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar); considerando también el artículo 16 donde dice que en las investigaciones en seres humanos se protegerá la privacidad del individuo sujeto de investigación, identificándolo sólo cuando los resultados lo requieran y éste lo autorice. Considerándose a ésta Investigación como Sin Riesgo (Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta) de acuerdo con lo establecido en su artículo 17º e incluirá la aplicación de un consentimiento informado, tal y como se explica en su artículo 20, 21 y 22, al realizarse en menores de edad, éste se entregara a quien ejerza patria potestad o la representación legal del menor, tal y como se refiere en su artículo 36º.

Finalmente, en esta investigación se realizará una revisión de expedientes para la obtención de las variables requeridas para la realización del estudio, habiéndole informado al Director Médico de la U.M.F. No 6, así como habiendo asentado la carta de confidencialidad para no compartir y/o externar información a bien documentada dentro de los mismos. Cumpliéndose así, con los principios contenidos en la Declaración de Helsinki, la enmienda de Tokio, el Informe Belmont y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica.

10. RESULTADOS

Los resultados se muestran de acuerdo a los 2 grupos de recién nacidos divididos de acuerdo a su peso, así como por edad gestacional y de acuerdo a si presentaron o no respuesta al tratamiento farmacológico para cierre del CAPcrh.

Es necesario señalar que, del total de expedientes revisados, se eliminaron 3 pacientes al no contar con expedientes completos para su evaluación y 2 pacientes que recibieron tratamiento farmacológico sin presentar repercusión hemodinámica secundaria al CAP, por lo que se descartaron finalmente 5 pacientes de los 45 detectados inicialmente, quedando una muestra de 40 pacientes.

Ya observando los resultados, en lo que respecta al sexo de los pacientes, no se observó diferencia estadísticamente significativa entre la prevalencia del CAPcrh por sexo.

CUADRO 1. DISTRIBUCIÓN PACIENTES POR SEXO

	n	%
Femenino	19	47.5
Masculino	21	52.5
Total	40	100.0

Se observó que el mayor número de casos de la patología se presentaron en pacientes con edad gestacional inferior a las 30 semanas, siendo los pacientes que más se encontraron de 27 sdg, con una mediana de edad gestacional de 29 sdg, siendo la edad mínima documentada de 27 semanas y la máxima abarcada en el estudio de 32 semanas.

CUADRO 2. ESTADÍGRAFO DE PACIENTES POR EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO

Media	29.15
Mediana	29.0
Moda	27
Desviación estándar	1.889
Mínimo	27
Máximo	32
Cuenta	40

Al observar los resultados del análisis de acuerdo al peso de los pacientes, observamos una media del 1066.25 grms, con una moda de 900 grms siendo el mínimo peso registrado de 550 grms y el máximo de 1500 grms, corroborando que esta patología tiene predominio en aquellos con peso extremadamente bajo al nacimiento (menor de 1000 grms).

CUADRO 3. ESTADÍGRAFO PESO DE PACIENTES AL NACIMIENTO

Media	1066.25
Mediana	1066.00
Moda	900.0
Desviación estándar	253.4019
Rango	950.0
Mínimo	550.0
Máximo	1500.0
Cuenta	40

Reportamos la edad a la que se inició el tratamiento farmacológico para el CAPcrh siendo la media de edad al inicio de 5.83 días de vida, con un mínimo de edad de 2 días al inicio y un máximo de 11 días. De acuerdo a lo observado en el mayor número de casos se encontró inicio de tratamiento antes de los 10 días de vida, edad en la que se registra el mayor número de éxito al tratamiento.

CUADRO 4. ESTADÍGRAFO DÍAS DE VIDA AL INICIAR TRATAMIENTO

Media	5.83
Mediana	6.00
Moda	7
Desviación estándar	2.374
Rango	9
Mínimo	2
Máximo	11
Cuenta	40

De acuerdo a lo observado, el medicamento que más se utilizó para el tratamiento del CAPcrh fue el Paracetamol, abarcando hasta un 57.5% de los casos tratados (n=23).

CUADRO 5. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR FÁRMACO UTILIZADO

Fármaco	n	%
Paracetamol	23	57.5
Ibuprofeno	17	42.5
Total	40	100.0

Continuamos con analizar y determinar el porcentaje de pacientes que mostraron respuesta al tratamiento farmacológico, posterior a la administración de uno e incluso hasta dos ciclos de tratamiento, se determinó una respuesta positiva en el 82.5% de los pacientes (n=33), siendo requerido tratamiento quirúrgico solo en el 17.5% de los casos restantes (n=7).

CUADRO 6. DISTRIBUCIÓN PACIENTES POR RESPUESTA A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Respuesta a Tratamiento	n	%
Si	33	82.5
No	7	17.5
Total	40	100.0

Se determinó cuál fue la frecuencia de pacientes que mostraron una respuesta al tratamiento desde el primer ciclo de tratamiento y cuántos requirieron de un segundo ciclo para obtener una respuesta clínica. Cabe destacar que de los 29 paciente que recibieron 2 ciclos de tratamiento farmacológico, 7 de éstos no mostraron respuesta al mismo, por lo que requirieron de tratamiento quirúrgico como ya se expuso en la tabla previa.

CUADRO 7. DISTRIBUCIÓN DE CICLOS DE TRATAMIENTO RECIBIDOS

Ciclos de tratamiento recibidos	n	%
1 Ciclo	11	27.5
2 Ciclos	29	72.5
Total	40	100.0

Al realizar una tabla cruzada para determinar si la respuesta al tratamiento farmacológico para cierre del CAPcrh se veía influenciada por la edad gestacional, en nuestra población encontramos que no hubo diferencia, ya que se observó que el mayor número de pacientes sin respuesta a tratamiento se encontró entre las 27 y 28 semanas de gestación al nacimiento (n=5) y el resto de los casos sin respuesta siendo de 32 semanas de gestación (n=2).

CUADRO 8. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR EDAD GESTACIONAL Y RESPUESTA A TRATAMIENTO

Edad Gestacional al Nacimiento	Pacientes con cierre CAPcrh		Total
	SI	NO	
27	9	2	11
28	4	3	7
29	6	0	6
30	5	0	5
31	3	0	3
32	6	2	8
Total	33	7	40

Sin embargo, a pesar de lo reportado en la tabla anterior, se encontró que los días de vida al iniciar al tratamiento influyen en el resultado al mismo, de acuerdo a la siguiente tabla de frecuencias, encontramos que los pacientes que iniciaron tratamiento a los 8 días de vida o más, son aquellos que no mostraron respuesta y finalmente culminaron en el requerimiento de tratamiento quirúrgico.

CUADRO 9. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES POR EDAD EN DÍAS Y RESPUESTA A TRATAMIENTO

Días de vida al iniciar tratamiento	Pacientes con cierre CAPcrh		Total
	SI	NO	
2	5	0	5
3	3	0	3
4	3	0	3
5	6	0	6
6	6	0	6
7	10	0	9
8	0	2	3
9	0	2	2
10	0	2	2
11	0	1	1
Total	33	7	40

Finalmente se analizaron las variables Fármaco utilizado y Cierre del conducto arterioso permeable, encontrando que ambos medicamentos muestran una respuesta muy similar, siendo para el grupo de pacientes tratados con Paracetamol la respuesta del 87% (n=20) y para el grupo de pacientes que recibieron Ibuprofeno del 76.5% (n=13).

CUADRO 10. DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES CON CIERRE DE CAPcrh POR FÁRMACO UTILIZADO

Fármaco Utilizado	Pacientes con cierre CAPcrh		Total
	SI	NO	
Paracetamol	20	3	23
Ibuprofeno	13	4	17
Total	33	7	40

11. DISCUSIÓN

A partir de los hallazgos encontrados en nuestro trabajo, aceptamos la hipótesis de trabajo nula, la cual establece que la respuesta al tratamiento farmacológico para cierre del conducto arterioso permeable en el recién nacido pretérmino en la U.M.F. No 6 del IMSS es similar a la reportada en la literatura.

Estos resultados guardan relación con lo publicado por Oncel en 2013 y Carlo en 2016, ambos autores emplearon tratamiento farmacológico con Paracetamol e Ibuprofeno, reportando una respuesta al tratamiento del 100% y del 89% respectivamente para cada autor, a comparación de los resultados en este trabajo reportado en 82.5% que se sitúan por debajo de los anteriores, sin embargo, al compararlo con lo publicado por Ozmert en 2014 y Karabulut en 2019 cuyos resultados establecen una respuesta del 75.5% y del 84.3%, podemos observar que en la población estudiada en este trabajo los resultados son equiparables a la media internacional por lo que estamos de acuerdo con la literatura estudiada.

Por otro lado, en lo que no coincidimos a la literatura en con lo publicado por Cordero González en el 2016, esta autora establece una respuesta al tratamiento para el CAPcrh del 61.9% exclusivamente para el ibuprofeno en su población de estudio, sin embargo, en nuestro trabajo reportamos una respuesta del 76.5% para el mismo medicamento, situándose ésta por arriba de lo descrito por la Dra. Cordero, sin embargo, al no ser poblaciones homólogas no puede ser definitivo este hallazgo. Tampoco coincidimos con lo señalado por Ghaderian en el que señala una respuesta terapéutica superior del ibuprofeno (85%) sobre el paracetamol (80%) y aunque no es el objetivo principal de este trabajo debemos señalar que los resultados muestran mejor respuesta con paracetamol (87%) sobre ibuprofeno (76.5%).

Respecto a las condiciones sociodemográficas del grupo de estudio, los resultados guardan estrecha relación con lo publicado por diversos autores como son Hammerman en 2011, Oncel en 2013, Cordero en 2016, Ohlsson en 2018 así como la literatura internacional, siendo predominantemente encontrada esta patología en pacientes con edad gestacional inferior a las 30 semanas y peso menor 1500 grm, debo señalar que lo encontrado en este trabajo coincide en ambos rubros siendo la población de 27 a 29 semanas gestación la predominante (60%) y el peso promedio de la población estudiada de 1093.8grm con un mínimo de 500 grm y un máximo de 1500 grms.

Por último, estamos de acuerdo con lo publicado por Bin-Nun en 2018 en el que asegura que la edad óptima para iniciar tratamiento farmacológico para el CAPcrh es antes de los 7 días, con lo cual coincidimos ya que reportamos que aquellos pacientes en los que se inició tratamiento dentro de los primeros 7 días de vida extrauterina la respuesta fue del 100%, mientras que de aquellos que iniciaron tratamiento posterior a esta edad, el 77.8% requirió de tratamiento quirúrgico, siendo éstos últimos el total de casos en los que fracasó el tratamiento (n=7).

12. CONCLUSIONES

La investigación realizada demuestra que si bien la respuesta al tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso permeable en el recién nacido pretérmino en los lactantes adscritos a la U.M.F. No 6 del IMSS es similar a la reportada en la literatura internacional, es posible encontrar algunas diferencias.

Lo anterior nos permite aceptar la hipótesis nula de trabajo ya que los hallazgos descritos consideramos son acordes a lo ya publicado.

Respecto a las condiciones sociodemográficas concluimos que los factores de riesgo descritos coinciden a los encontrados en la población estudiada, con especial hincapié en la edad de inicio de tratamiento, la cual consideramos debe ser siempre una prioridad iniciarse en la primera semana de vida, por lo que es indispensable contar con la evaluación ecocardiográfica temprana en la población de riesgo.

Finalmente, concluimos que contrario a lo que han descrito numerosos autores, se requirieron de 2 ciclos de tratamiento farmacológico en el 72.5% de la población estudiada para lograr el cierre farmacológico del CAPcrh.

Por lo señalado anteriormente, concluimos que, a pesar de ser una población pequeña, es equiparable a lo de numerosos estudios con hallazgos similares.

13. PROPUESTAS

1. Realizar un estudio prospectivo en el que se evalúe de manera controlada la respuesta al tratamiento.
2. Realizar un estudio comparativo para determinar si en nuestra población hay diferencia en la respuesta al tratamiento farmacológico entre ambos fármacos utilizados.
3. Establecer un algoritmo para normar el actuar diagnóstico y terapéutico en la población de riesgo, con el objetivo de detectar menor edad postnatal y asegurar una respuesta favorable al tratamiento.
4. Debe ser obligatoria la evaluación Cardiológica completa en los pacientes con sospecha de CAPcrh previo al inicio de tratamiento, ya que es indispensable determinar que no se encuentre una cardiopatía congénita dependiente del conducto arterioso.

14. ANEXOS

14.1 Anexo 1. CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN
Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**
**Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de
investigación (padres o representantes legales de niños o personas con
discapacidad)**

Nombre del estudio:	Respuesta A Tratamiento Farmacológico Para Cierre Del Conducto Arterioso Permeable En El Recién Nacido Pretérmino
Patrocinador externo (si aplica):	No Aplica
Lugar y fecha:	Unidad Medicina Familiar Número 6, Agosto 2019
Número de registro institucional:	N / A
Justificación y objetivo del estudio:	El conducto arterioso es una enfermedad muy frecuente y con un alto grado de complicaciones y secuelas, el objetivo de realizar este estudio es para registrar el éxito al tratamiento médico en nuestra población, para tratar de establecer una guía de tratamiento corroborada con las últimas investigaciones científicas del mundo, a fin de mejorar la evolución de los pacientes y disminuir el número de complicaciones.
Procedimientos:	Si acepta participar, se obtendrá información mediante una hoja de datos para saber de usted y su hijo(a), sobre su edad, escolaridad, estado civil, ocupación, semanas de embarazo al nacimiento de su hijo, peso al nacimiento, diagnósticos y tratamiento recibido. De ser requerido por usted, se le proporcionará la información completa a fin de mejorar el conocimiento sobre los antecedentes de su hijo(a).
Posibles riesgos y molestias:	Estimado Sr o Sra., este estudio se realizará obteniendo información del expediente clínico de su hijo (a). Ésta información es resultado de la hospitalización de su hijo (a) y bajo ningún motivo generará algún tipo de riesgo o molestia física, psicológica, social o económica.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Uno de los principales beneficios es ayudar a mejorar la atención de los pacientes que cursen con una enfermedad similar a la de su hijo(a) y así mejorar la calidad de vida de futuros pacientes hospitalizados en nuestra unidad médica.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Se le entregarán los resultados de manera privada, con la mayor discreción posible. Si tiene dudas se le asesorará de manera personal para aclararlas y buscar una solución en caso de encontrar un mal funcionamiento de su familia.
Participación o retiro:	Usted podrá dejar de retirar su consentimiento en caso de participar en cualquier momento, sin que esto le genere algún problema o se vea afectado su trato en la clínica, sin que se realice presión para continuar con su participación y bajo ninguna manera tomar alguna represalia.
Privacidad y confidencialidad:	Toda información otorgada será respetada y usada con carácter confidencial, privada y solamente utilizada para este estudio según las normas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos y los citados en los artículos 100 en los incisos I al IV y como lo señala el artículo 1001 de la Ley General de Salud.

Declaración de consentimiento:

Después de haber leído y habiéndose explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto que mi familiar o representado participe en el estudio.

Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra solo para este estudio.

Si acepto que mi familiar o representado participe y que se tome la muestra para este estudios y estudios futuros, conservando su sangre hasta por ____ años tras lo cual se destruirá la misma.

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:

Investigadora o Investigador Responsable:

Dr. Eduardo Vázquez Cruz Mat 11969296, eduardo.vazquezc@imss.gob.mx, Cel. 2221541599

Colaboradores:

Dr. Daniel Gilberto Blanco Velasco, dg_bv@hotmail.com, Cel. 782 175 2391. Dra. Dolores Guillermina Martínez Marín, 10729321, dolores.martinez@imss.gob.mx, Cel. 222 445 6947, Dra. María Enriqueta Juan Martínez 7548095, mariae-juan-mtz@hotmail.com, Cel. 222 158 0135

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comite_eticainv@imss.gob.mx

Si durante su participación en el estudio, identifica o percibe alguna sensación molesta, dolor, irritación, alteración en la piel o evento que suceda como consecuencia de la toma o aplicación del tratamiento, podrá dirigirse a: Área de Farmacovigilancia, al teléfono (55) 56276900, ext. 21222, correo electrónico: iris.contreras@imss.gob.mx

Daniel Gilberto Blanco Velasco dg_bv@hotmail.com, Cel. 782 175 2391.

Nombre y firma de ambos padres o tutores o representante legal
Testigo 1

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

Clave: 2810-009-014

14.2 Anexo 2. FICHA DE IDENTIFICACIÓN Y VARIABLES

NOMBRE PACIENTE: _____

NSS: _____ **EDAD GESTACIONAL:** _____

SEXO: _____ **DÍAS DE VIDA AL DIAGNÓSTICO:** _____

Fecha Cardiología	Evaluación Pediátrica	Índice Ao/AI evaluación	a la	Ciclo Tratamiento (Días y medicamento)

15. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Polania M, Rodríguez G, Zamorano C, et al: Diagnóstico ecocardiográfico de persistencia del conducto arterioso en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *An Med (Mex)*. 2015; 60; s185-s190
2. Clyman RI: Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risk of pulmonary morbidity. *Seminars in Perinatology*. 2018;42(4):235-242.
3. El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, et al: Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2005;90(5):419-22.
4. Yu-Chi H, Jwu-Lai Y, Jong-Hau Hsu: Molecular Mechanisms for Regulating Postnatal Ductus Arteriosus Closure. *International Journal of Molecular Sciences*; 2018; 19:1861.
5. Herrera C, Holberton J, Davis P: Ciclo prolongado versus corto de indometacina para el tratamiento del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008.
6. Cuzzolin L, Bardansellu F, Fanos V: The dark side of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus: could paracetamol be the solution? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018; 14(8):855-868.
7. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, et al: Ductal Closure With Paracetamol: A Surprising New Approach to Patent Ductus Arteriosus Treatment. *Pediatrics*; 2011;128(6):1618-1621.
8. Ohlsson A, Walia R, Shah SS: Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018.
9. Ohlsson A, Shah PS: Paracetamol for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018.
10. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, et al: Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2013;103(3):166-169.
11. Carlo D, Chiara P, Fabio M: 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. *Journal List*. 2016;7:182.
12. Rania A, El-Farrash RA, Mohammed S, et al: Efficacy and safety of oral paracetamol versus ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*; 2018.
13. Cordero G, Gómez T, Santillán V, et al: Experiencia con ibuprofeno para el tratamiento de la persistencia de conducto arterioso en un hospital de tercer nivel en la Ciudad de México. *Perinatol Reprod Hum*. 2017.
14. Karabulut B, Paytoncu S: Efficacy and Safety of Oral Paracetamol vs Oral Ibuprofen in the Treatment of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Paediatr Drugs*. 2019;21(2):113-121.
15. Ozdemir O, Dogan M, Küçüktaşçı K, et al: Paracetamol therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a chance before surgical ligation. *Pediatr Cardiol*. 2014; 35(2):276-279.

16. Vaidya R, Wilson D, Paris Y, et al: Use of acetaminophen for patent ductus arteriosus treatment: a single center experience. *Journal of Maternal Fetal Neonatal Med.* 2019; 28:1-7.
17. Kluckow M, Carlisle H, Broom M, et al: A pilot randomised blinded placebo-controlled trial of paracetamol for later treatment of a patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2019; 39(1): 102-107.
18. Terrin G, Conte F, Oncel MY, et al: Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a Systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2016; 101(2): 127-136.
19. Ghaderian M, Mohammad A, et al: Low-dose intravenous acetaminophen versus oral ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Res Med Sci.* 2019;24:13.
20. Bin-Nun A, Fink D, Mimouni FB, et al: Paracetamol Serum Concentration in Neonates Treated Enterally for Ductus Closure: A Pilot Study. *J Pediatr.* 2018; 198: 304-307.
21. López B, Ávalos AN, Díaz GNB: Incidencia de prematuros en el Hospital General de Alta Especialidad 2015-2017. *Rev Sanid Milit Mex* 2018; 72 (1).
22. Minguet R, Cruz PR, Ruíz RA: Incidencia de nacimientos pretérmino en el IMSS (2007 - 2012). *Ginecol Obstet Mex* 2014; 82:455-471.
23. Cakir U, Tayman C, Buyuktiryaki M, et al: Do Calcium and Potassium Levels Influence Ductal Patency in Preterm Infants. *Am J Perinatol* 2019; 5.
24. Guimarães AFM, Araújo FDR, Meira ZMA, et al: Acetaminophen in low doses for closure of the ductus arterioles of the premature. *Ann Pediatr Cardiol* 2019; 12(2): 97-102.
25. Lei C, Liu H, Wang H, et al: Effectiveness and Renal Functions Safety of Treatments Used for Neonates with Patent Ductus Arteriosus: A Prospective Cohort Study. *Med Sci Monit* 2019; 17:25:3668-3675.
26. Guler E, Buyuktiryaki M, Unsal H, et al: Useful Platelet Indices for the Diagnosis and Follow-Up of Patent Ductus Arteriosus. *Am J Perinatol* 2019;14.
27. McPherson C, Luecke CM, Liviskie CJ: Acetaminophen Serum Concentrations in Infants Treated Intravenously for Patent Ductus Arteriosus. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2019; 24(2):134-137.
28. Lee Ja: Practice for Preterm Patent Ductus Arteriosus; Focusing on the Hemodynamic Significance and the Impact on the Neonatal Outcome. *Korean J Pediatric.* 2019;8.
29. Kumar J, Dutta S, Sundaram V, et al: Platelet Transfusion for PDA Closure in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial. 2019;143(5).
30. Sankar MN, Bhombal S, Benitz WE: PDA: To treat or not to treat. *Congenit Heart Dis* 2019;14:46-51.
31. Phillip R, Towbin JA, Sathanandam S, et al: Effect of Patent ductus arteriosus on the heart in preterm infants. *Conjoint Heart Dis* 2019;14:33-36.
32. Phillip R, Nathaniel Johnson J, Naik R, et al: Effect of patent ductus arteriosus on pulmonary vascular disease. *Conjoint Heart Dis* 2019; 14; 37-41.



**GOBIERNO DE
MÉXICO**

INSTITUTO MEXICANO DE SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE MEDICINA FAMILIAR No. 6
COORDINACIÓN CLÍNICA DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD



PUEBLA, PUEBLA A 11 DE NOVIEMBRE DEL 2019

AUTORIZACIÓN DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES:

DR. EDUARDO VÁZQUEZ CRUZ

DRA. MARÍA ENRIQUETA JUAN MARTÍNEZ

DRA. DOLORES GUILLERMINA MARTÍNEZ MARÍN

DE LA TESIS TITULADA:

"RESPUESTA A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO."

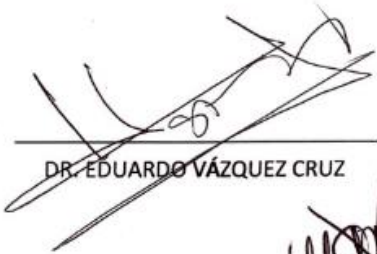
REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE:

DR. DANIEL GILBERTO BLANCO VELASCO

DE LA ESPECIALIDAD DE: **PEDIATRÍA**

HACEMOS CONTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTÍFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS CON EL NÚMERO DE REGISTRO **R-2019-2104-047**

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN



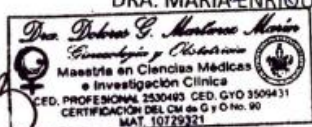
DR. EDUARDO VÁZQUEZ CRUZ



DRA. MARIA ENRIQUETA JUAN MARTÍNEZ

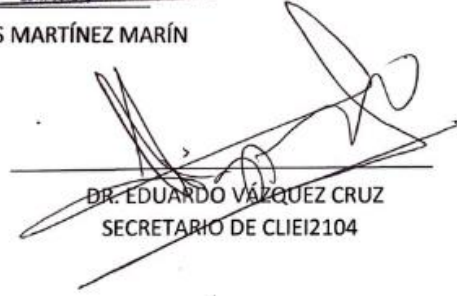


DRA. GUILLERMINA DOLORES MARTÍNEZ MARÍN





DR. JOSE DAVID LÓPEZ BORBOLLA
PRESIDENTE DE CLIEI2104



DR. EDUARDO VÁZQUEZ CRUZ
SECRETARIO DE CLIEI2104



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **2104.**
U MED FAMILIAR NUM 6

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 137

Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 21 CEI 005 2017102

FECHA Lunes, 22 de julio de 2019

Dr. Eduardo Vázquez Cruz

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **RESPUESTA A TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE EN EL RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **APROBADO**:

Número de Registro Institucional
R-2019-2104-047

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. José David López Borbolla
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2104

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL