



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA



HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA

“Eficacia del paracetamol en el cierre de conducto arterioso en recién nacidos de acuerdo a edad gestacional”

Tesis para obtener el título en:

Neonatología

Presenta:

Nombre: Dra. Silvia Renata Garibaldi Casas
Residente Neonatología

Asesor de Tesis:
Dra. Vanessa Cruz Rodriguez.
Cardióloga Pediatra, Ecocardiografista

Dr. Ary Perez Jaramillo
Pediatra Neonatólogo

Asesor Metodológico:
Dra. Lorena Padilla Martínez.
Médico Pediatra, Maestra en Ciencias Médicas



Puebla Pue. Agosto 2021.

Índice

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	ii
RESUMEN	¡Error! Marcador no definido.
INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES GENERALES	4
ANTECEDENTES ESPECÍFICOS	8
JUSTIFICACIÓN:	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	13
OBJETIVOS	14
OBJETIVO GENERAL	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
MATERIAL Y MÉTODOS	15
RESULTADOS	17
DISCUSIÓN	29
CONCLUSIONES.	32
BIBLIOGRAFÍA	33

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

PCA	Persistencia de conducto arterioso
CA	Conducto arterioso
RN	Recién nacido
SDG	Semanas de gestación
RNT	Recién nacido de termino
RNPT	Recién nacido pretermino
AINE	Antiinflamatorios no esteroideos
DAP	Ductus arterioso permeable
HS	Hemodinamicamente significativo
DAP-HS	Ductus arterioso permeable - Hemodinamicamente significativo
DAP-PP	Ductus arterioso permeable – persitentemente prolongado
ECN	Enterocolitis necrosante
ROP	Retinopatía del premature
ECO	Ecocardiograma
DBP	Displasia broncopulmonar

RESUMEN

“EFICACIA DEL PARACETAMOL EN EL CIERRE DE CONDUCTO ARTERIOSO EN RECIÉN NACIDOS DE ACUERDO A EDAD GESTACIONAL”

Hospital de la Mujer Puebla.

Cruz Rodriguez Vanessa, Padilla Martinez Lorena, Garibaldi Casas Silvia Renata
renatagaribaldi1111@gmail.com

INTRODUCCIÓN: La incidencia actual de prematuridad en esta Unidad es de 19.8%, las comorbilidades asociadas a esta condición son variadas, la persistencia del conducto arterioso (PCA) es una de ellas, condicionando repercusión hemodinámica y complicaciones que aumentan la morbilidad del neonato, el tratamiento con paracetamol es una alternativa al cierre del conducto arterioso la cual ha dado buenos resultados.

OBJETIVO: Investigar la eficacia del paracetamol en el cierre de conducto arterioso en recién nacidos atendidos en el Hospital de la Mujer de Puebla de acuerdo a su edad gestacional.

METODOLOGÍA: Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, longitudinal y homodémico, en el Hospital de la Mujer Puebla de Febrero del 2016 a Diciembre del 2020. Se incluyeron a recién nacidos (RN) con diagnóstico de PCA por ecocardiograma, tratados con paracetamol endovenoso a dosis de 15 mg/kg/dosis cada 6 horas por un total de 12 dosis, con ecocardiograma de control.

RESULTADOS: La incidencia de PCA fue de 60%, solo el 62.7% fue tratada con paracetamol, el 70.8% de las PCA se presentó en menores de 37 semanas de gestación (SDG). Los RN menores de 28 SDG tuvieron más riesgo de presentar PCA grande (75.8%). La eficacia fue de 63.5%, llegando a ser hasta de 68.7% en los mayores de 37 SDG y 10% más eficaz en cierre de PCA pequeña y moderada.

CONCLUSIONES: La prematuridad incrementa el riesgo de PCA. La eficacia del paracetamol fue mayor a mayor edad gestacional y es inversamente proporcional al tamaño de la PCA. La eficacia de paracetamol en nuestra Unidad se encuentra dentro de lo reportado en la literatura.

PALABRAS CLAVE: prematuridad, persistencia de conducto arterioso, paracetamol.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas cardíacas son las más frecuentes en México y de estas la persistencia del conducto arterioso es la más común.

La persistencia del conducto arterioso (PCA) es la ausencia de cierre fisiológico y anatómico de la permeabilidad del conducto arterioso posterior a la sexta semana de vida extrauterina.

El conducto arterioso es una estructura vascular que conecta la arteria pulmonar con la aorta descendente. El orificio del conducto arterioso se localiza inmediatamente a la izquierda de la bifurcación del tronco de la arteria pulmonar y a nivel aórtico, en la unión del arco aórtico con la aorta descendente, aproximadamente a 1 cm de la emergencia de la subclavia izquierda.

El conducto arterioso se encuentra permeable desde la semana 8 de gestación y durante todo el desarrollo intrauterino, y mantiene 70 % del gasto cardíaco fetal. El cierre del conducto arterioso se inicia a partir de la semana 35 o 36 de gestación. Al nacimiento, el proceso de cierre se realiza en las primeras horas de vida (de 12 a 15 horas), con lo que se forma un tejido fibroso llamado “ligamento arterioso” y se completa este a las 8 semanas de edad en 88% de los niños.

En ocasiones, el conducto arterioso no se cierra después del nacimiento, manteniendo y produciendo un cortocircuito desde la aorta hasta la arteria pulmonar, que se denomina PCA o conducto arterioso persistente, el cual provoca en recién nacidos especialmente pretermino sintomatología pulmonar, cardíaca y produciendo complicaciones como insuficiencia renal, enterocolitis necrotizante y hemorragia ventricular.

Es de vital importancia el tratamiento oportuno para cerrar el conducto arterioso, especialmente si este causa repercusión hemodinámica, se comenta en la literatura el uso de diversos fármacos, los más estudiados son los antiinflamatorios no esteroideos como ibuprofeno, sin embargo se reportan en la literatura contraindicaciones para el uso del

mismo, por este motivo se estudia el uso de Paracetamol intravenoso como medicamento de elección, en este estudio se pretende corroborar su eficacia en el Hospital de la Mujer Puebla en un periodo de 6 años.

ANTECEDENTES GENERALES

El conducto arterioso (CA) es una estructura vascular que conecta la unión de la arteria pulmonar izquierda a la aorta descendente en el origen distal de la arteria subclavia y en la vida fetal forma parte importante del flujo que va hacia el ventrículo derecho y que ayuda cuando las resistencias vasculares pulmonares están incrementadas en la circulación fetal. Después del nacimiento el CA se cierra de forma funcional en las primeras 12 a 18 horas y anatómicamente en 2 a 3 semanas. ⁽²¹⁾

Durante el desarrollo embriológico, el CA se presenta con arco aórtico izquierdo por persistencia del cuarto arco aórtico izquierdo e involución del derecho; el CA emerge de la porción distal del sexto arco aórtico izquierdo, mientras que de la porción proximal se origina el segmento proximal de la rama izquierda de la arteria pulmonar, lo que ocasiona la comunicación con la aorta. ⁽²⁾

La persistencia del conducto arterioso (PCA) entonces es la ausencia de cierre fisiológico y anatómico de la permeabilidad del conducto arterioso posterior a la sexta semana de vida extrauterina. ⁽¹⁾

La PCA es la cardiopatía congénita más común en México: el Instituto Nacional de Cardiología reporta frecuencia de 24.84 % entre las cardiopatías congénitas en la edad pediátrica. En el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, Instituto Mexicano del Seguro Social, la frecuencia es de 20.8 %, con lo que representa la segunda cardiopatía más frecuente en la consulta cardiológica pediátrica. Su incidencia aumenta directamente en recién nacidos pretermino (RNPT). Se reporta su predominio en el sexo femenino, con una relación de 2:1. ⁽¹⁾

El conducto arterioso (CA) forma parte importante del flujo que va hacia el ventrículo derecho y que ayuda cuando las resistencias vasculares pulmonares están incrementadas en la circulación fetal, permitiendo así la circulación fetal.

Cuando permanece abierto después de los 3 meses de edad en recién nacidos de término y posterior a un año en preterminos se le denomina persistencia de conducto

arterioso (PCA), ya que la incidencia de cierre espontáneo en estos límites es muy baja. Debido a las resistencias pulmonares bajas en la circulación comparados con la circulación sistémica en la vida posnatal se crea un cortocircuito de flujo sanguíneo desde la aorta a la arteria pulmonar. ⁽²¹⁾

En la mayoría de los recién nacidos de término (RNT), el CA se cierra de forma espontánea posterior al nacer en las 48-96 horas de vida. Sin embargo, en los RNPT puede permanecer abierto con una frecuencia que está inversamente relacionada con la edad gestacional y el peso al nacer: afecta 40% de la población pretérmino; con 80% en los RN con extremo bajo peso al nacer y 70% de los nacidos antes de la semana 28. ⁽²⁾

El cierre del conducto arterioso es crucial para la adaptación circulatoria a la vida extrauterina. En RNPT su persistencia está asociada a un aumento de la morbilidad y se asocia con enterocolitis necrosante (ECN), displasia broncopulmonar (DBP) y hemorragia intraventricular (HIV). ⁽²⁾

Hay diversos factores que contribuyen al cierre del conducto arterioso, sin embargo los de mayor relevancia son: el aumento de la presión arterial de oxígeno y el cierre del flujo placentario, además hay factores que contribuyen a que esta estructura permanezca abierta como: óxido nítrico, hipoxemia, endotelina I, bradicinina, norepinefrina y la prostaglandina E. ⁽²⁾

El CA se encuentra permeable desde la semana 8 de gestación así como durante todo el desarrollo intrauterino, y su función es mantener 70 % del gasto cardíaco fetal. El cierre del CA comienza con la maduración del tejido ductal a partir de la semana 35 o 36 de gestación. Al nacimiento, el proceso de cierre se realiza en dos etapas: primero una etapa inicial que tiene lugar en las primeras horas de vida (de 12 a 15 horas), va a ocurrir una vasoconstricción de las fibras elásticas de la capa media y proliferación de tejido conectivo en la capa media, con consecuente disrupción de la lámina elástica interna; en la etapa siguiente hay proliferación del tejido conectivo en la íntima y media, con atrofia de células musculares (necrosis hística), con lo que se forma un tejido fibroso llamado "ligamento arterioso". ⁽¹⁾

El cierre de conducto arterioso se completa como ligamento arterioso a las ocho semanas de vida en 88 % de los niños. El CA cambia en longitud, diámetro y forma; y su morfología puede ser tubular, en embudo, largo y tortuoso, corto tipo ventana y aneurismático.

En algunos RN pueden existir conductos que repercuten la hemodinamia, esto quiere decir que existe un hiperflujo pulmonar y una hipoperfusión sistémica y presentar complicaciones al generar un impacto en el aparato respiratorio: sobrecarga pulmonar vascular, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, dependencia al apoyo ventilatorio, fracaso en las extubaciones, apneas y DBP.

A nivel hemodinámico puede ocasionar: disminución del flujo sanguíneo sistémico, ocasionando isquemia en órganos vitales, por lo tanto está asociado a insuficiencia renal, ECN, HIV y ROP. ⁽⁴⁾

El DAP (ductus arterioso permeable) hemodinamicamente significativo (HS) se define como aquel CA que es sintomático y con ECO doppler que evidencie un cortocircuito de izquierda a derecha a través del DAP. Los signos clínicos de DAP son: taquicardia, precordio hiperdinámico, pulsos pedios o palmares saltones, deterioro del estado ventilatorio, taquipnea, apnea, acidosis metabólica, cardiomegalia, hepatomegalia, disminución de la TA media (hipotensión diastólica). Si estos están presentes el diagnóstico es simple, sin embargo cuando esto sucede el conducto ya ha afectado gravemente al RN. Por este motivo el ECO es de crucial importancia en el diagnóstico de la PCA. Si el diámetro del DAP es mayor a 1.5 mm, la relación de flujos pulmonar/flujo sistémico es mayor 1.5 y cuando el diámetro es mayor de 2.0 mm, esta relación es superior a 2 a 1, sin embargo varía de acuerdo a la edad y el peso del RN. ⁽³⁾

La ecocardiografía en un DAP-HAS debe considerar lo siguiente: cortocircuito de izquierda a derecha por Doppler, gasto ventricular derecho disminuido en las primeras 24 horas, bajo flujo en vena cava superior, signos de magnitud importante: flujo continua a través del DAP, flujo retrógrado holodiastólico en la aorta descendente, distensión de la aurícula izquierda, diámetro ductal: mayor a 1-5 mm -2.0 mm, mayor a 1.5 mm: relación

flujo pulmonar a flujo sistémico (Q_p/Q_s) mayor 1.5, mayor a 2.0 mm, Q_p/Q_s mayor 2 a 1, relación del tamaño del ducto/diámetro de la aorta descendente mayor a 0.5. ⁽³⁾

El DAP de grande y con flujo de izquierda a derecha elevado se asocia a diversas complicaciones: impacto respiratorio y hemodinámico, sobrecarga pulmonar, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, dependencia de soporte ventilatorio, fracaso a la extubación, ECN y además incrementa el riesgo de procesos infecciosos.

La PCA y sus complicaciones incrementan la mortalidad en recién nacidos de término y con mayor frecuencia a los RNPT.

Los conductos que tienen tamaño moderado a grande disminuyen la tensión arterial sistémica y la perfusión a órganos, incrementan el flujo sanguíneo, la presión pulmonar y el edema pulmonar disminuyendo así la distensibilidad pulmonar. ⁽²⁰⁾

Por esto es de vital importancia el tratamiento y detección oportuna de esta patología.

ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Las guías de la literatura recomiendan que si existe repercusión hemodinámica, se tiene que iniciar tratamiento farmacológico para cerrar el PCA; en caso de falla, entonces se deberá optar por el la ligadura del conducto de forma quirúrgica. Los fármacos para el cierre que mas se han estudiado son antiinflamatorios no esteroideos (AINE): indometacina e ibuprofeno; estos actúan sobre la síntesis de prostaglandinas e inhiben su efecto vasodilatador en el ductus y llevan a cabo el cierre. Ambos fármacos tienen tasas de éxito similares pero el ibuprofeno tiene menos efectos adversos, por lo que es el mas usado.⁽⁵⁾

El paracetamol se emplea por sus acciones analgésicas y antipiréticas. Múltiples estudios han evidenciado la eficacia del paracetamol en una fase temprana del PCA. En 2011, Hammerman et al. presentaron la primera serie de casos de recién nacidos prematuros y observaron que la administración oral de paracetamol durante un periodo de 3 días a una dosis de 60 mg/kg/4 veces al día era eficaz para alcanzar un cierre del PCA.⁽⁶⁾

El paracetamol inhibe la peroxidasa de la enzima prostaglandina sintasa, disminuyendo así la síntesis de prostaglandinas. El paracetamol intravenoso se introdujo por primera vez para reducir los requerimientos de opiáceos durante el tratamiento respiratorio posterior al nacimiento.

Harkin et al, publicaron en 2013, un estudio en donde usaron Paracetamol para el cierre temprano y sus posibles efectos adversos en menores de 32 semanas, con una dosis de carga de 20 mg/kg de peso por dosis seguido con 7.5 mg/kg de peso por dosis cada 6 h por 4 días. El principal resultado fue una disminución en el calibre ductal sin efectos secundarios, con un cierre más rápido en el grupo con paracetamol (IC 95%) que con placebo, concluyendo que el paracetamol intravenoso puede promover con seguridad el cierre del conducto arterioso, o la revisión que hace el grupo de colaboración Cochrane, donde buscan demostrar la eficacia y la seguridad del paracetamol intravenoso u oral en comparación con placebo o ninguna intervención, o con el uso de indometacina

intravenosa o ibuprofeno por vía intravenosa u oral, para el cierre de un PCA en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer, demostrando que no hubo diferencias significativas entre el paracetamol y el ibuprofeno, y se concluye que aunque un número limitado de niños con PCA se han estudiado en ensayos aleatorios de calidad baja a moderada de acuerdo al grado, el paracetamol parece ser tan eficaz en el cierre del PCA como el ibuprofeno. ⁽⁷⁾

Es importante considerar la posibilidad de que el paracetamol resulte eficaz en el tratamiento tardío del DAP y su uso puede ser una alternativa a la ligadura del DAP en los pacientes en que esté contraindicado el uso de ibuprofeno o indometacina. Debido a los posibles efectos adversos del ibuprofeno y de la indometacina, el paracetamol es una alternativa de tratamiento farmacológico efectiva y económica.

El fracaso del cierre depende de varios factores, entre ellos la edad postnatal del inicio del tratamiento médico. En términos generales, con tratamiento precoz se puede lograr el cierre del DAP a los 9 días de vida en hasta un 90% de los casos

Es muy importante el cierre oportuno de la PCA ya que pueden evitarse las complicaciones a las que este conlleva como se mencionaron previamente y se describen distintas formas de cierre, la más usada es la farmacológica, sin embargo algunos medicamentos causan efectos adversos que incrementan la morbilidad; de ahí que el paracetamol haya cobrado mayor utilidad, como el estudio realizado por Harkin et al, que se publicó en 2013, en este el paracetamol fue estudiado para el cierre temprano y sus posibles efectos adversos en menores de 32 semanas, con una dosis de carga de 20 mg/kg de peso por dosis seguido con 7.5 mg/kg de peso por dosis cada 6 h por 4 días. El principal resultado fue una disminución en el calibre ductal sin efectos secundarios, con un cierre más rápido en el grupo con paracetamol (IC 95%) que con placebo, concluyendo que el paracetamol intravenoso puede promover con seguridad el cierre del conducto arterioso, o la revisión que hace el grupo de colaboración Cochrane, donde buscan demostrar la eficacia y la seguridad del paracetamol intravenoso u oral en comparación con placebo o ninguna intervención, o con el uso de indometacina intravenosa o ibuprofeno por vía intravenosa u oral, para el cierre de un CAP en recién nacidos prematuros o de

bajo peso al nacer, demostrando que no hubo diferencias significativas entre el paracetamol y el ibuprofeno, y se concluye que aunque un número limitado de niños con PCA se han estudiado en ensayos aleatorios de calidad baja a moderada de acuerdo al grado, el paracetamol parece ser tan eficaz en el cierre del PCA como el ibuprofeno. ⁽⁹⁾

JUSTIFICACIÓN:

La persistencia del conducto arterioso es la patología congénita cardíaca más común en México reportándose una frecuencia de hasta 25%, además su incidencia incrementa a mayor prematurez y sus complicaciones pueden incrementar la mortalidad de recién nacidos ya que se aumenta el riesgo de presentar enterocolitis necrotizante, hemorragia ventricular e incluso muerte si no se realiza su tratamiento a tiempo.

Las guías que se encuentran en la bibliografía recomiendan, cuando hay repercusión hemodinámica, iniciar tratamiento farmacológico para el cierre del PCA, en caso de falla, entonces se deberá optar por el cierre quirúrgico. Los fármacos para el cierre que han mostrado eficacia para el cierre de PCA son antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como indometacina e ibuprofeno; ambos actúan sobre la síntesis de prostaglandinas e inhiben su efecto vasodilatador en el ductus y producen su cierre. Si bien los dos fármacos tienen tasas de éxito similares, el ibuprofeno tiene menos efectos adversos, principalmente oliguria y hemorragia gastrointestinal de acuerdo a lo comentado en la literatura revisada. El paracetamol también se ha utilizado como tratamiento para el cierre temprano del conducto arterioso ya que se comenta presenta menos efectos adversos que otros fármacos que se han usado y es un medicamento de fácil acceso y económico.

Es de interés realizar una revisión en el Hospital de la Mujer Puebla en un periodo de 6 años donde se ha utilizado Paracetamol intravenoso para cierre farmacológico del Conducto Arterioso, analizando los resultados que se han observado en el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros y de término para conocer la eficacia del mismo de acuerdo a la edad gestacional y poder establecer la indicación precisa de su uso en nuestros pacientes.

Con este estudio de investigación se pretende conocer los resultados ecocardiográficos posterior a uno o dos ciclos de paracetamol intravenoso para así poder aportar información tanto a la comunidad médica de Neonatología como a la unidad del Hospital de la Mujer Puebla, al conocer los resultados se podrá hacer mejor uso de este

farmaco, ya que con resultados y niveles de evidencia se usará de manera mas segura, además de conocer los resultados se pretende conocer la incidencia en nuestra unidad hospitalaria de esta cardiopatía congenita para comparar con la bibliografía, y también conocer cuantos pacientes en la unidad hospitalaria fallaron al tratamiento farmacologico y ameritaron cierre quirurgico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cierre farmacológico del conducto arterioso persistente es pilar del manejo, donde los antiinflamatorios no esteroideos son un determinante, promoviendo el cierre de manera efectiva mediante la reducción de la biosíntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras, independientemente del tratamiento quirúrgico, por lo que se sigue buscando un medicamento suficientemente efectivo que conlleve el menor número de reacciones adversas; de ahí que el paracetamol ha surgido como una opción, con gran aceptación por la comunidad científica, y cada vez hay más claridad en su mecanismo de acción y en su efectividad.

Se han realizado diversos estudios acerca de la persistencia del conducto arterioso y el uso del Paracetamol intravenoso para cierre del mismo, reportándose en la literatura ser este un fármaco seguro, con pocos efectos adversos e incluso en algunos reportes se menciona nula elevación de transaminasas, que es uno de los pocos efectos adversos que se reportan posterior al uso de este fármaco.

Se revisaron estudios mexicanos así como estudios realizados en Europa y Estados Unidos encontrándose éxito en el cierre del conducto arterioso posterior a la administración de paracetamol intravenoso que van de hasta un 76 % hasta 90% de cierre exitoso después de administrar este fármaco con buena seguridad y pocos efectos adversos.

En el Hospital de la Mujer de Puebla en estudios anteriores se ha demostrado una eficacia de más del 70% , sin embargo no se conoce hasta ahora la eficacia según la edad gestacional, por tal motivo nos hemos planteado la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la eficacia del paracetamol en el cierre de conducto arterioso en recién nacidos atendidos de acuerdo a su edad gestacional?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Investigar la eficacia del paracetamol en el cierre de conducto arterioso en recién nacidos atendidos en el Hospital de la Mujer de Puebla de acuerdo a su edad gestacional.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Reportar la prevalencia e incidencia de PCA en recién nacidos atendidos en el hospital de la Mujer Puebla del 2016 al 2020.
2. Investigar el número de ciclos de paracetamol requeridos para el cierre exitoso de PCA
3. Reportar la eficacia del paracetamol en el cierre de PCA de acuerdo a edad gestacional
4. Reportar el porcentaje de cierre quirúrgico de PCA.
5. Comparar la evolución de la eficacia del paracetamol en nuestra Institución a 6 años de ser utilizarlo.

MATERIAL Y MÉTODOS

El estudio por su diseño fue descriptivo, observacional, retrospectivo, longitudinal y homodémico, se llevó a cabo en el Hospital de la Mujer Puebla en la ciudad de Puebla, Puebla en un periodo comprendido entre Febrero del 2016 a Diciembre del 2020 en el área de Neonatología. Se incluyeron en el estudio a recién nacidos que por sospecha clínica se realizó Ecocardiograma con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso, recién nacidos a los que se les administró Paracetamol endovenoso a dosis de 15 mg/kg/dosis cada 6 horas por un total de 12 dosis y a quienes tuvieron un Ecocardiograma posterior a la administración de los ciclos, se excluyeron a aquellos a los que no se les administró Paracetamol y que tuvieron PCA y se eliminaron aquellos a los que no tuvieron Ecocardiograma de control y a los que fallecieron durante el estudio previo a tener ecocardiograma control.

Se investigaron las variables demográficas: edad gestacional y género.

Se administró un ciclo de paracetamol endovenoso como tratamiento inicial a todos aquellos que tuvieron PCA mayor a 1.5 mm sin importar si tenían o no repercusión hemodinámica, se realizó Ecocardiograma posterior al primer ciclo

Se utilizó como técnica la revisión de libreta de ecocardiogramas realizados en el periodo comprendido previamente mencionado y como instrumento un formato en Excel de recolección de datos elaborada en base a los objetivos de la investigación. Una vez vaciada la información se analizaron variables numéricas y nominales y se analizó la eficacia del paracetamol de acuerdo a edad gestacional, así como también de acuerdo a los días de vida a la administración del tratamiento.

Los datos fueron capturados y analizados en programa Excel y SPSS versión 25, se realizó estadística descriptiva y paramétrica, en variables numéricas se reportaron promedios y desviación estándar, *t* de Student para diferencia de promedios, para variables nominales Chi cuadrada, así como análisis de riesgo, una *p* igual o menor a 0.05 se consideró como estadísticamente significativa. Los resultados fueron presentados en cuadros y figuras representativas.

Este estudio respetó la confidencialidad y la información de expedientes clínicos de los pacientes dentro de la recolección de datos, ajustándose a las 'Normas éticas en materia de investigación científica en seres humanos', de acuerdo a la Convención de Helsinki y las de la Ley General de Salud vigente en nuestro país. Los procedimientos están aprobados por los Comités de Investigación y Bioética Institucionales. El estudio se catalogó como investigación de riesgo mínimo. Se aplicaron las normas institucionales y se realizó el estudio posterior a su aprobación por el comité local de investigación. Este proyecto está diseñado de acuerdo a los lineamientos anotados en los siguientes códigos:

Reglamento de la ley general de salud: de acuerdo al reglamento de la 'Ley General de salud en Materia de Investigación' para la salud, títulos del primero al sexto y noveno 1987. Norma técnica número 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos de investigación de las instituciones de atención a la salud.

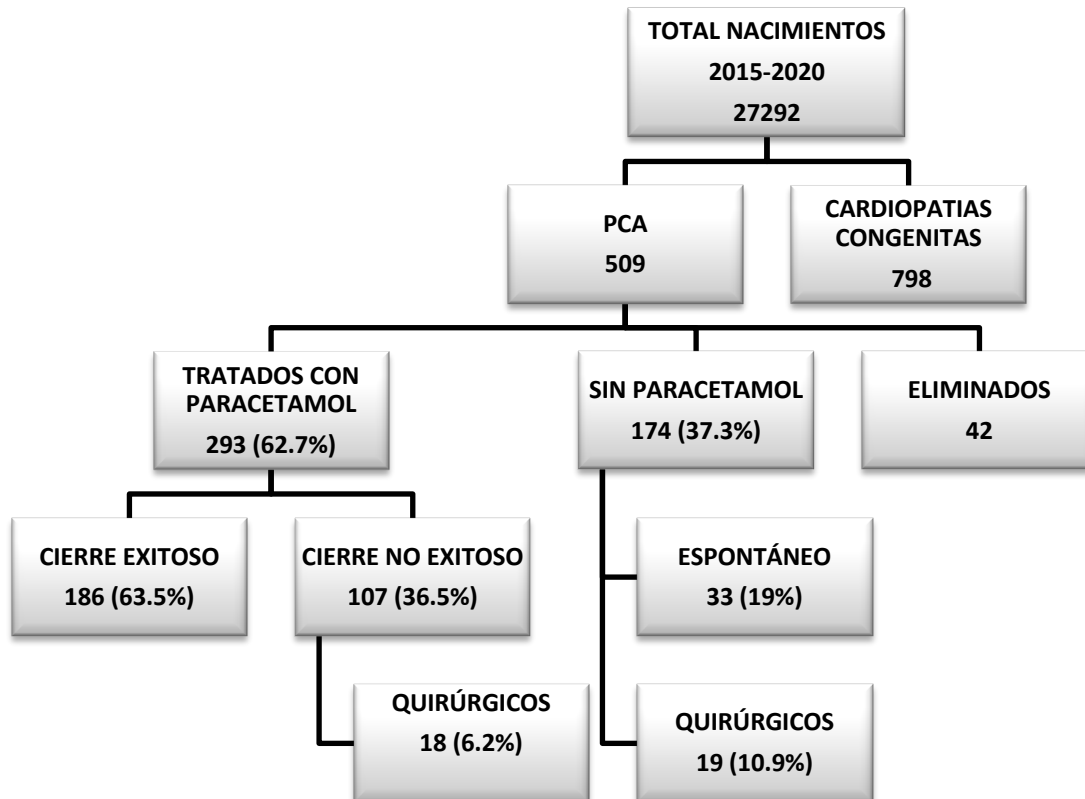
Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, Octubre 2000, que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial titulado: "todos los sujetos en estudio firmarán los consentimientos informados autorizando el uso de datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes".

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se atendieron un total de 27,292 recién nacidos vivos, lo cual representa un promedio de nacimientos por año de 5498 (\pm 333.2) de 2016 a 2020, cuya incidencia promedio de prematuridad fue de 19% (promedio de 1050 RN prematuros/año < 37SDG). Se diagnosticaron 798 cardiopatías congénitas, que equivale a 160 (\pm 20.4) recién nacidos cardiopatas por año, con una prevalencia que va de 2.1 a 3.2% y una incidencia de 20 a 32 RN cardiopatas por cada 1000 RNV.

La PCA representa el 60% del total de cardiopatías en esta Unidad. A su vez solo el 60.6% de los RN con PCA fue tratado con paracetamol ya que cumplieron los criterios para ello (Grupo de estudio n= 293).



En cuanto al género de los recién nacidos en este estudio, hubo discreto predominio del sexo femenino con un 51.5%. (151/293).

SEXO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
FEMENINO	151	51.5%
MASCULINO	142	48.5%
TOTAL	293	100%

Se dividió a los recién nacidos de acuerdo a la edad gestacional calculada por la escala de Capurro o Ballard según correspondiera y se agruparon de la siguiente manera: El 70.8% de las PCA se presentó en los menores de 37 SDG y de los preterminos el grupo con mayor porcentaje de PCA fue de 34 a 36.6 en 38.1%.

RANGOS EDAD GESTACIONAL	FRECUENCIA PCA	PORCENTAJE
< 0 = 28 SDG	33	11.3%
28.1 - 31.6 SDG	40	13.7%
32 - 33.6 SDG	55	18.8%
34 - 36.6 SDG	79	27%
37 - 41.6 SDG	83	28.3%
>42 SDG	3	1%
TOTAL	293	100%

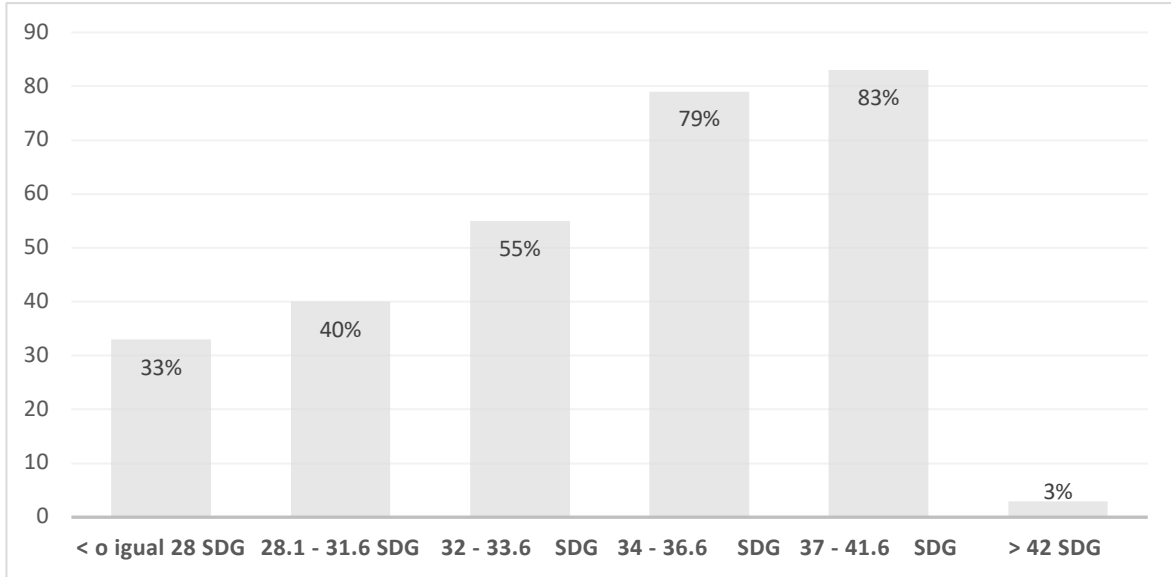


Figura 2.

Se abarcaron durante el estudio los años 2016, 2017, 2018, 2019 y 2020, reportandose una frecuencia como se observa a continuación: (Figura 3).

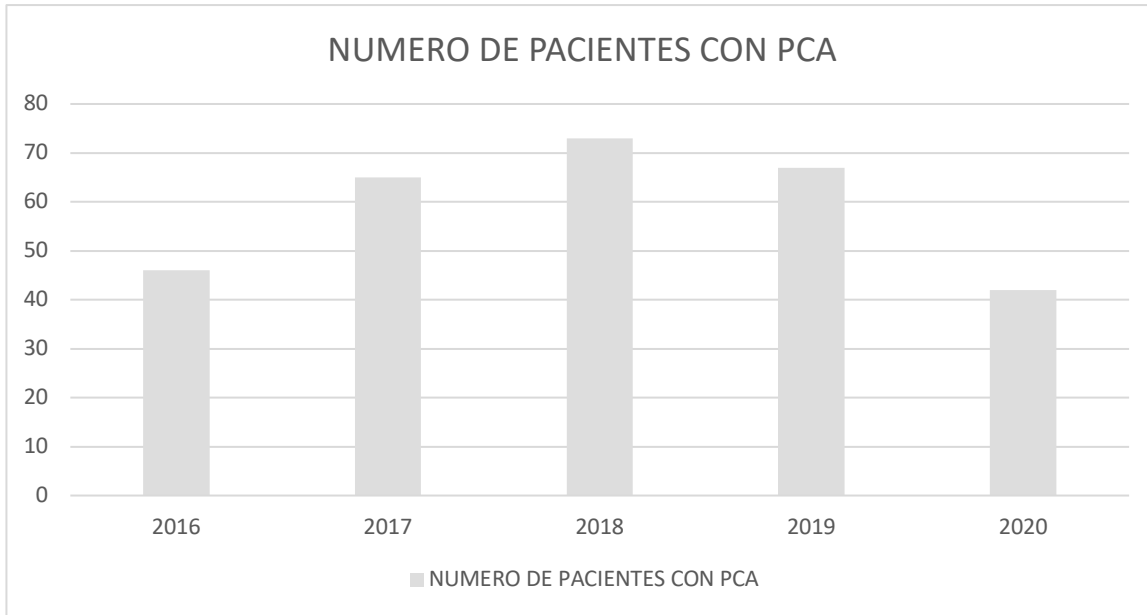


Figura 3.

Se clasificó a la persistencia del conducto arterioso en pequeña, moderada y grande, de acuerdo a su diámetro interno en relación con el diámetro de la aorta abdominal, clasificándose como pequeña al tener una relación menor a 0.5, moderada al ser la relación 1:1 y grande cuando fue mayor a 0.5. La incidencia de PCA grande fue significativamente mayor en un 63.5% seguida de la PCA pequeña.

CLASIFICACIÓN TAMAÑO PCA	FRECUENCIA	PORCENTAJE
PEQUEÑA	76	25.9%
MODERADA	31	10.6%
GRANDE	186	63.5%
TOTAL	293	100%

Los recién nacidos prematuros menores de 28 SDG tuvieron hasta 75% más probabilidad de presentar PCA grande en comparación con el 33.3% en los mayores de 42 SDG. Al igual que la PCA pequeña que es más frecuente en RNT, en cambio la PCA moderada no tuvo predominio por edad gestacional como se muestra en la siguiente tabla:

RANGOS EDAD GESTACIONAL

		< 28	28.1-31.6	32-33.6	34-36.6	37-41.6	>42	TOTAL
TAMAÑO	PEQUEÑA	5	7	13	23	26	2	76
PCA EN	%	15.2%	17.5%	23.6%	29.1%	31.3%	66.7%	25.9%
RELACIÓN	MODERADA	3	6	4	9	9	0	31
A AORTA	%	9.1%	15%	7.3%	11.4%	10.8%	0%	10.6%
	GRANDE	25	27	38	47	48	1	186
	%	75.8%	67.5%	69.1%	59.5%	57.8%	33.3%	63.5%
	TOTAL	33	40	55	79	83	3	293

Aproximadamente un 65% de los pacientes con persistencia de conducto arterioso fueron tratados con paracetamol.

PARACETAMOL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
SI	293	62.7%
NO	174	37.3%
TOTAL	467	100%

Los RNPT menores de 28 SDG reciben proporcionalmente más tratamiento con paracetamol para cierre de PCA (68.8%) comparado con el 57.1% en RNT mayores de 41 SDG.

RANGOS EDAD GESTACIONAL

		< 0 =28	28.1-31.6	32-33.6	34-36.6	37-41.6	>42	TOTAL
TRATADOS	SI	33	40	77	80	55	8	293
PARACETAMOL	%	68.8%	67.8%	59.7%	62%	62.5%	57.1%	62.7%
	NO	15	19	52	49	33	6	174
	%	31.3%	32.2%	40.3%	38%	37.5%	42.9%	37.3%
	TOTAL	48	59	129	129	88	14	467

Se realizaron 3 rubros para el desenlace de tratamiento: cierre exitoso, disminución en el diámetro interno del conducto arterioso posterior al primer ciclo de paracetamol y cierre quirúrgico. Se observó una eficacia de 50 hasta 78% en los 5 años, con un promedio de 63.5%, lo cual es significativo en relación al número de RN tratados por año $p=0.005$.

		AÑO DE ESTUDIO					
		2016	2017	2018	2019	2020	TOTAL
DESENLACE TRATAMIENTO	EXITOSO	36	49	41	39	21	186
	%	78.3%	75.4%	56.2%	58.2%	50%	63.5%
	DISMINUCIÓN EN DIÁMETRO INTERNO	10	9	27	24	19	89
	%	21.7%	13.8%	37%	35.8%	45.2%	30.4%
	CIERRE QUIRÚRGICO	0	7	5	4	2	18
	%	0%	10.8%	6.8%	6%	4.8%	6.1%
TOTAL		46	65	73	67	42	293

Tabla 7.

El 72% de los RNT tratados con paracetamol recibió solo un ciclo y solo el 28% requirió un segundo ciclo de paracetamol.

CICLOS PARACETAMOL	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1 CICLO	211	72%
2 CICLOS	82	28%
TOTAL	293	100%

Eficacia de paracetamol en el cierre de PCA

El 72% de los RN con PCA recibió un ciclo y respondieron de manera exitosa, mientras que al requerir 2 ciclos solo el 41.5% responde de manera eficaz, como se muestra a continuación:

CICLOS PARACETAMOL				
		1 CICLO	2 CICLOS	TOTAL
DESENLACE	EXITOSO	152	34	186
TRATAMIENTO	%	72%	41.5%	63.5%
	DISMINUCIÓN EN DIÁMETRO INTERNO	59	48	107
	%	28%	58.5%	36.5%
	TOTAL	211	82	293

Se observó una eficacia de 69.5% cuando se inició el tratamiento con paracetamol antes de los 3 días de vida y de 64.3% de los 4 a 6 días, la eficacia disminuye significativamente posterior al 7° día ($p= 0.030$).

EDAD AL INICIO DE TRATAMIENTO CON PARACETAMOL

		≤ 3 DIAS	4-6 DIAS	>7 DIAS	TOTAL
DESENLACE	EXITOSO	123	54	9	186
TRATAMIENTO	%	69.5%	64.3%	28.1%	63.5%
	DISMINUCIÓN DE PCA	48	22	19	89
	%	27.1%	26.2%	59.4%	30.4%
	QUIRÚRGICO	6	8	4	18
	%	3.4%	9.5%	12.5%	6.1%
	TOTAL	177	84	32	293

La eficacia del paracetamol en el cierre de PCA de acuerdo a su tamaño fue de: 71% en cierre de PCA moderada, seguida de la PCA pequeña 69.7% y 10% menos eficaz en cierre de PCA grande (59.7%). Por ende el riesgo de cierre quirúrgico fue de 8.1% cuando se tiene una PCA grande, comparado con el 2.6% cuando se trata de PCA pequeña ($p=0.30$).

TAMAÑO PCA RELACIÓN AORTA

		PEQUEÑA	MODERADA	GRANDE	TOTAL
DESENLACE	EXITOSO	53	22	111	186
TRATAMIENTO	%	69.7%	71%	59.7%	63.5%
	DISMINUCIÓN EN DIÁMETRO INTERNO	21	8	60	89
	%	27.6%	25.8%	32.3%	30.4%
	QUIRÚRGICO	2	1	15	18
	%	2.6%	3.2%	8.1%	6.1%
	TOTAL	76	31	186	293

De acuerdo a edad gestacional se observó una eficacia cercana al **70%** en recién nacidos mayores de 37 SDG y de **45.5%** en menores de 28 SDG.

RANGOS EDAD GESTACIONAL (SDG)

< 28 28.1-31.6 32-33.6 34-36.6 37-41.6 >42 TOTAL

DESENLACE	EXITOSO	15	23	36	53	57	2	186
TRATAMIENTO	%	45.5%	57.5%	65.5%	67.1%	68.7%	66.7%	63.5%
	DISMINUCIÓN EN DIÁMETRO INTERNO	14	14	16	23	21	1	89
	%	42.4%	35%	29.1%	29.1%	25.3%	33.3%	30.4%
	CIERRE QUIRÚRGICO	4	3	3	3	5	0	18
	%	12.%	7.5%	5.5%	3.8%	6%	0%	6.1%
	TOTAL	33	40	55	79	83	3	293

El 83.3% de las ligaduras de PCA fue en RN con PCA grande como se muestra en la Tabla a continuación: ($p=0.4$).

CIERRE QUIRÚRGICO PCA

		CON CIRUGÍA	SIN CIRUGÍA	TOTAL
TAMAÑO PCA	PEQUEÑA	2	74	76
RELACIÓN AORTA	%	11.1%	26.9%	25.9%
	MODERADA	1	30	31
	%	5.6%	10.9%	10.6%
	GRANDE	15	171	186
	%	83.3	62.2%	63.5%
	TOTAL	18	275	293

El mayor porcentaje de ligaduras de PCA se realizó en RNPT de 32 a 34 SDG seguidos de los menores de 28 SDG sin ser estadísticamente significativo ($p= 0.46$).

Del total de los RN con PCA tratados y no tratados con paracetamol, se observó una incidencia de cierre quirúrgico en el periodo de estudio de 7.9% y es 4.9% mayor en el grupo de no tratados, así mismo se observó que el 9.8% de los RN se egresan con una PCA en vías de cierre los cuales serán monitorizados por la consulta externa de Cardiología Pediátrica, el 19% de los RN con PCA no tratados con paracetamol tuvieron cierre espontáneo.

TRATADOS CON PARACETAMOL

		SI	NO	TOTAL
DESENLACE	EXITOSO	186	0	186
	%	63.5%	0%	39.8%
TRATAMIENTO	DISMINUCIÓN EN DIÁMETRO INTERNO	89	0	89
	%	30.4%	0%	19.1%
	QUIRÚRGICO	18	19	37
	%	6.1%	10.9%	7.9%
	PCA PERSISTENTE	0	17	17
	%	0%	9.8%	3.6%
	CIERRE ESPONTANEO	0	33	33
	%	0%	19%	7.1%
	SE DESCONOCE	0	105	105
	%	0%	60.3%	22.5%
	TOTAL	293	174	467

DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud reporta una incidencia de 5% a 18% de recién nacidos (RN) menores a 37 semanas de gestación (SDG) por año, mientras que en Estados Unidos se reportó en el 2019 una incidencia del 14%.⁽¹⁸⁾ En México el Instituto Nacional de Perinatología (INPER) reporta una incidencia de 19.7% de recién nacidos prematuros, y el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) describe incidencias que van desde el 2.8% hasta el 16.6% de prematurez.⁽¹⁹⁾ La incidencia de prematurez en nuestra unidad es del 19.8% que equivale a 1050 recién nacidos (RN) menores a 37 semanas de gestación (SDG) por año.

La PCA es una complicación relacionada a la prematurez y su incidencia está inversamente relacionada a la edad gestacional y al peso bajo, es decir a menor edad gestacional mayor riesgo de PCA⁽¹⁰⁾ y además de CA que son grandes y hemodinamicamente significativos.

En este estudio se observó que hubo riesgo de presentar PCA de hasta 75% en menores de 28 SDG comparado con el 53% de incidencia en menores de 33 SDG en el estudio realizado por Pourarian S F y cols., esto probablemente debido al menor uso de esteroides prenatales en nuestra población, así como en el manejo posnatal conservador: menor restricción hídrica, uso de cargas de cristaloides y estrategias ventilatorias específicas.⁽²⁴⁾ además de que los recién nacidos menores de 28 SDG entre el 50 - 70% desarrollan corto circuito de moderado a grande que persiste después de la semana de vida.⁽²⁰⁾

La incidencia de una PCA reportada en la literatura se estima a ser de 1 por cada 2000 nacimientos, equivaliendo a 5 a 10% de los RN nacidos con cardiopatías congénitas.⁽²¹⁾ En esta Unidad representó hasta el 60% del total de las cardiopatías congénitas diagnosticadas durante el periodo de estudio y esto debido a que al ser el Hospital de la Mujer un centro de referencia de mujeres con embarazos complicados y algunos con diagnóstico prenatal de malformaciones, hace a la Unidad un centro con alta incidencia de malformaciones neonatales y en este caso de cardiopatía congénitas.

Se reporta también en la literatura una frecuencia mayor en el sexo femenino con una relación de 2:1⁽²¹⁾, en nuestro estudio se observó una frecuencia discretamente mayor en el sexo femenino de 51.5%.

El tratamiento de la PCA continúa siendo controvertido en la literatura, se inició el uso del paracetamol ante alguna contraindicación de indometacina o ibuprofeno que han sido los medicamentos más utilizados en el tratamiento para el cierre del conducto. El primer caso reportado en la literatura fue en el 2011 cuando Hammerman et al. lo utilizaron como tratamiento alternativo para cierre de conducto arterioso cuando había fallado el cierre posterior a la administración de inhibidores de COX en menores de 29 SDG por vía oral.⁽²²⁾ Sin embargo no fue hasta el año 2013 cuando Sinha y cols. lo utilizan como tratamiento de primera línea y vía oral, Oncel y cols. en el mismo año lo utilizaron de forma intravenosa.⁽²³⁾ En nuestro estudio la vía de administración de paracetamol fue intravenosa debido a que fue la vía más factible por las condiciones generales de los pacientes que se tratan, como son prematuros gravemente enfermos generalmente en ayuno.

Se han realizado diversos estudios para corroborar la eficacia del paracetamol como tratamiento de primera línea ya sea de forma intravenosa o de forma oral y se ha reportado una eficacia general reportada en el grupo Cochrane del 75%.⁽¹⁶⁾ El paracetamol ha demostrado ser efectivo ya que con este medicamento hay menor sangrado gastrointestinal y menores niveles de creatinina sérica.⁽²⁴⁾ En nuestro estudio se observó una eficacia promedio de 63.5% posterior a uno o dos ciclos de paracetamol. Además de esto observamos en este estudio el papel importante del paracetamol en la disminución del diámetro interno del conducto con 89 pacientes que equivale a 30.4%, siendo esto de ayuda ya que al disminuir el diámetro de la PCA los recién nacidos dejaron de presentar repercusión hemodinámica y por lo tanto no fue necesario el cierre quirúrgico.

El porcentaje de cierre quirúrgico disminuyó significativamente de 10.8% a 4.8% en estos 5 años, llegando a ser hasta de un 40% antes del uso de paracetamol.

En cuanto a los días de vida al inicio del paracetamol se reporta en la literatura su uso desde los 3 a los 25 días de vida.⁽²³⁾ En nuestro estudio un criterio para el inicio de

paracetamol fue en menores de 10 días de vida, y se observó una eficacia estadísticamente significativa cuando el paracetamol se inició antes de los 6 días de vida corroborando así, que el recién nacido pierde la oportunidad de cierre farmacológico exitoso si el tratamiento se iniciara después de los 10 días, ya que un ciclo de tratamiento dura 3 días al menos, esto también fue corroborado en el estudio al observar que el 72% de los tratados respondió de manera exitosa o eficaz posterior al primer ciclo de tratamiento, mientras que al requerir dos ciclos (6 días de tratamiento con paracetamol) solo el 41.5% respondió de manera eficaz.

En relación a la edad gestacional, que fue el objetivo principal de nuestro estudio, se observó una eficacia que se incrementó gradualmente a mayor edad gestacional, es decir con los resultados de estudio se tuvo que la probabilidad de éxito de cierre de PCA con paracetamol va de 45.5% en menores de 28 SDG a 68.7% en los de 37 SDG . En consecuencia el cierre quirúrgico de PCA fue más frecuente en los menores de 28 SDG en 12%, lo anterior debido a que los RN prematuros tuvieron más riesgo de PCA grande y la eficacia del paracetamol fue mayor en las PCA moderadas y pequeñas, lo cual nos invita a pensar que quizá la eficacia del paracetamol no está completamente relacionada a solo la edad gestacional, sino al tamaño de la PCA, así como al manejo integral del prematuro como son un adecuado control hídrico, óptimo tratamiento ventilatorio así como a un adecuado control prenatal con esquema completo de esteroide.

CONCLUSIONES

- La incidencia de prematurez en el Hospital de la Mujer Puebla se ha incrementado en los últimos 2 años de 17.8 a 19.8% .
- La persistencia de conducto arterioso representa el 60% de las cardiopatías congénitas diagnosticadas en esta Unidad neonatal.
- En cuanto al tamaño de la PCA en relación con la aorta la PCA grande representó el 63.5%
- Los recién nacidos menores de 28 SDG tuvieron hasta 75% de riesgo de presentar PCA grande en este estudio.
- El género femenino fue discretamente más afectado como lo reporta la literatura.
- El 62.7% de los recién nacidos con PCA fueron tratados con paracetamol.
- A menor edad gestacional mayor proporción de tratados con paracetamol.
- El 72% de los RN tratados requirió solo 1 ciclo.
- La eficacia promedio de paracetamol en el cierre de PCA en este estudio fue de 63.5%, sin embargo el porcentaje de cierre quirúrgico disminuyó significativamente de 10.8% a 4.8% en estos 5 años, llegando a ser hasta de un 40% antes del uso de paracetamol.
- La eficacia significativa cuando se inició la terapia con paracetamol antes de los 6 días de vida.
- El 83.3% de los cierres quirúrgicos fue debido a PCA grande
- De acuerdo a edad gestacional se observó una eficacia cercana a **70%** en recién nacidos mayores de 37 SDG y de **45.5%** en menores de 28 SDG, lo cual invita a pensar a que la eficacia de dicho medicamento no está relacionada a la edad sino al tamaño de la PCA.

BIBLIOGRAFÍA

1. San Luis-Miranda R et al. Guía clínica de persistencia del conducto arterioso. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2012; 50 (4): 453-463.
2. Hellmann Adrián Escobar et al. Tratamiento Farmacologico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. Rev. Fac. Med. 2019 Vol. 67 No. 2: 333-9.
3. Ductus arterioso permeable en recién nacidos de pretérmino. Resumen del primer consenso clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN). V Congreso de SIBEN Argentina Septiembre 2008.
4. Ana Margarita Martínez-Roque, et al. Repercusión hemodinamica en pacientes neonatos con conducto arterioso persistente: factores asociados. Archivos de Cardiología de México. Vol. 87. Núm. 3. páginas 248-251. Ciudad Obregón, Sonora, México.
5. Diana Mora-Escallón, et al. Acetaminofén versus ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente en preterminos: revisión sistematica y meta-análisis. Revista Mexicana de Pediatría. Volumen 86, numero 3. Universidad de Antioquia, Medellin, Colombia. Mayo-Junio 2019.
6. Govinda Paudel Md et al. Ecocardiografía del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretermino. Wiley Periodicals Inc. Malformaciones congénitas cardiacas. Pediatric Cardiology, University of Tennessee Health Science Center, Le Bonheur Children's Hospital, Memphis, Tennessee. 16 de Octubre del 2018.
7. Souvik Mitra, MD et al. Asociación de placebo, indometacina, ibuprofeno y Acetaminofén con el cierre de ductus arterioso permeable hemodinamicamente significativo en recién nacidos pretermino: una revisión sistematica y meta análisis. Journal of American Medical Association. March 27, 2018 Volume 319, Number 12.
8. Inés Tofe Valera et al. Papel del Paracetamol en el cierre del conducto arterioso permeable. Revista Española de Cardiología. Noviembre del 2019. Vol. 87. Núm. 3. Páginas 248.251. Julio-Septiembre 2017.
9. E. Gálvez-Cuitiva et al. Uso del paracetamol para cierre de conducto arterioso en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas. Perinatología y Reproducción humana. Instituto Materno Infantil, Red Centro Oriente, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá. 13 de Agosto de 2018.
10. Arne Olsson et al. Paracetamol (Acetaminofén) para el conducto arterioso persistente en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer. Cochrane Library. 11 de Marzo del 2015. Acta Pediatr Mex 2015; 36:18-25. Ciudad de Mexico, 2015.
11. Rocío A. Peña-Juárez. Cierre de conducto arterioso con paracetamol: estudio piloto. Revista española de Cardiología. Vol. 68. Núm. 5. páginas 441-442 (Mayo 2015).

12. Franco Galvez-Cancino. Paracetamol (Acetaminofén) intravenoso para cierre de conducto arterioso permeable en prematuros menor a 32 semanas de gestación. *Gaceta medica de México*. 2017;153:752-756.
13. Koert de Waal, PhD, Nilkant Phad, PhD et al. A Randomized Placebo-Controlled Pilot Trial of Early Targeted Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs in Preterm Infants with a Patent Ductus Arteriosus. *The Journal of Pediatrics*. Department of Neonatology, John Hunter Children's Hospital and University of Newcastle
14. Henry Sergio Carrillo-Arteaga, Jessica Valencia-Avendaño, Lucía Oliveros-Ruiz. Eficacia del paracetamol intravenoso para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros.
15. Kumar A, Gosavi RS, Sundaram V, Oleti TP, Krishnan A, Kiran S, Kumar J, Murki S, Sundaram M, Saini SS, Dutta S. Oral Paracetamol vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus: A Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *J Pediatr*. 2020 Jul.
16. 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 Syst Rev*. 2020 Feb
17. Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L, Zecca E, Vento G, Poggi C, Leonardi V, Minghetti D, Rosignoli MT, Calisti F, Comandini A, Cattaneo A, Lipone P. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2021 Mar.
18. The World Health Organization (OMS).
19. López-García B et al, Incidencia de prematuros en el Hospital General Naval de Alta Especialidad 2015-2017. Vol. 72 • Núm. 1 Enero-Febrero • 2018 pp 19-23.
20. Clyman RI et al, PDA-TOLERATE (PDA: to Leave it alone or Respond And Treat Early) Trial Investigators. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr*. 2019 Feb;205:41-48.e6.
21. Anilkumar Mehra MD. Patent Ductus arteriosus. *Cardiol Clin* 31 (2013) 417–430.
22. Bardanzellu et al. Paracetamol in Patent Ductus Arteriosus Treatment: Efficacious and Safe?. *Hindawi BioMed Research International* Volume 2017, Article ID 1438038, 25 pages.
23. Terrin Gianluca et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 24 July 2015.
24. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2020;146(5):e20201209 .

