

**UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Posgrados**

**“Factores predisponentes para administrar segundo ciclo de paracetamol o cierre quirúrgico del ductus arterioso persistente en recién nacido pretérmino”**

**Dra. Ximena Paola Soria Garcés**

**MD. PhD Fabricio González-Andrade  
Director de Trabajo de Titulación**

Trabajo de titulación de posgrado presentado como requisito  
para la obtención del título de Neonatología

Quito, 08 de enero del 2019

# Universidad San Francisco de Quito USFQ

## COLEGIO DE POSGRADOS

### HOJA DE APROBACIÓN DE TRABAJO DE TITULACIÓN

**“Factores predisponentes para administrar segundo ciclo de paracetamol o cierre quirúrgico del ductus arterioso persistente en recién nacido pretérmino”**

**Dra. Ximena Paola Soria Garcés**

Firmas

**Fabricio González-Andrade**, MD, PHD en  
Medicina y Genética.

Director del Trabajo de Titulación

---

**Fernando Esteban Aguinaga Romero**,  
Doctor en Medicina-Especialista en  
Pediatria.  
Clinical fellowship in Neonatal-Perinatal  
Medicine.

Director del Programa de Neonatología

---

**Luis Alfonso Eguiguren León**,  
Doctor en Medicina y Cirugía.  
Fellowship in Pediatric Intensive Care.  
Vicedecano del Colegio de Ciencias de la  
Salud

---

**Hugo Burgos**, Ing en Electrónica y Sistemas  
de Control, PhD en estudios mediáticos.  
Decano del Colegio de Posgrados

---

Quito, 8 de enero del 2019

## © Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:	_____
Nombres y apellidos	<u>Ximena Paola Soria Garcés</u>
Código de estudiante:	<u>00140363</u>
C. I.:	<u>0924779614</u>
Lugar y fecha	<u>Quito, 8 de enero del 2019</u>

## **DEDICATORIA**

A mi Ángel protector, mi Padre el Sr. Julio Soria Álvarez, porque siempre será mi mayor ejemplo de superación y mi más grande inspiración.

A mi Mami, la Sra. Nancy Garcés de Soria y a mi hermano, Julio Soria Garcés por ser siempre mi apoyo y tener las palabras precisas en los momentos de cansancio.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mi querida Institución, el Hospital Luz Elena Arismendi, lugar donde abrieron sus puertas para realizar el presente estudio.

A mi querida amiga y colega Dra. Maryhori Ghisela Espinoza Cortez, quien fue de gran ayuda en este proyecto y colaboró con la recolección de datos.

A mi tutor, Dr. Fabricio González por su paciencia y guía durante la realización de mi tesis.

## RESUMEN

**Contexto:** El conducto arterioso es una estructura que forma parte de la circulación fetal normal, en condiciones normales se cierra espontáneamente en las primeras 24 a 36 horas de vida. En algunas condiciones patológicas, como la prematuridad, es permeable. El tratamiento incluye terapia farmacológica y en casos extremos asistencia quirúrgica.

**Propósito:** Determinar si los factores demográficos, edad del diagnóstico, parámetros antropométricos, patologías asociadas, la sobrehidratación, fototerapia, transfusiones sanguíneas, uso de drogas inotrópicas, ventilación mecánica influyen en la respuesta del tratamiento farmacológico con un ciclo de paracetamol en pacientes con conducto arterioso persistente y aquellos que requieren un segundo ciclo o cierre quirúrgico.

**Sujetos y métodos:** Estudio descriptivo, analítico, epidemiológico, transversal, retrospectivo. Población: 450 pacientes pretérminos nacidos entre Noviembre del 2016 a noviembre del 2018. Muestra: 205 pacientes con ductus arterioso persistente.

**Resultados:** Se analizaron 205 casos, 103 con respuesta al tratamiento con un solo ciclo de paracetamol y 102 que no cerraron, edad al diagnóstico menor o igual a 72 horas (n=110; 53,73%), sexo masculino (n=111; 54,14%), mestizo (200; 97,73%), diagnósticos al ingreso: riesgo metabólico (n=147; 71,7%), riesgo de sepsis (n=108; 52,9%), edad gestacional 32 - 37 SG (n=85; 41,67%), la mayoría de los pacientes presentaron perímetro cefálico, talla y temperatura adecuada, no requirieron de inotrópicos (n=132; 64,39), usaron antibióticos (n=170; 82,71%), no recibieron alimentación (n=126; 61,76%), requirieron VMI (n=131; 63,7%), entre las patologías asociadas las más frecuentes fueron: respiratorias (n=179;87,31%), metabólicas (n=160; 78,36%), infecciosas (n=152; 74,63%), hallazgos ecocardiográficos: tamaño del ductus mayor a 1,4mm/kg (n=110; 53,62%), patrón de flujo en cierre (n=99; 48,55%), sin inversión de flujo (n=157;76,81%), fracción de acortamiento mayor o igual a 35% (n=162; 78,99%), sin dilatación de cavidades izquierdas (n=184; 89,86%), cofactores asociados: fototerapia (n=113; 55,07%), transfusión sanguínea (n=83; 40,58%), uso de furosemida (n=58; 28,26%) y sobrehidratación (n=55; 26,81%)

**Conclusiones:** Las variables en las que se presentaron mayor probabilidad de no respuesta a un solo ciclo de paracetamol fueron edad al diagnóstico mayor a 72 horas, temperatura al nacimiento menor a 36,5°C, las transfusiones, uso de furosemida y la sobrehidratación.

Palabras clave: prematuro, conducto arterioso persistente, paracetamol, ecocardiografía.

## ABSTRACT

**Context:** The ductus arteriosus is a structure that is part of the normal fetal circulation, normally closes spontaneously in the first 24 to 36 hours of life. In some pathological conditions, such as prematurity, it is permeable. The treatment includes pharmacological therapy and in extreme cases surgical assistance. **Purpose:** To determine if demographic factors, age of diagnosis, anthropometric parameters, associated pathologies, overhydration, phototherapy, blood transfusions, use of inotropic drugs, mechanical ventilation influence the response of pharmacological treatment with a paracetamol cycle in patients with ductus arteriosus persistent and those that require a second cycle or surgical closure. **Subjects and methods:** Descriptive, analytical, epidemiological, cross-sectional, retrospective study. **Population:** 450 preterm patients born between November 2016 to November 2018. **Sample:** 205 patients with persistent ductus arteriosus. **Results:** 205 cases were analyzed, 103 with response to treatment with a single cycle of paracetamol and 102 that did not close, age at diagnosis less than or equal to 72 hours (n = 110, 53.73%), male sex (n = 111 54.14%), mestizo (200, 97.73%), diagnosis at admission: metabolic risk (n = 147, 71.7%), risk of sepsis (n = 108, 52.9%), gestational age 32-37 SG (n = 85, 41.67%), the majority of the patients presented cephalic perimeter, adequate height and temperature, did not require inotropics (n = 132, 64.39), used antibiotics (n = 170, 82.71%), did not receive food (n = 126, 61.76%), required IMV (n = 131, 63.7%), among the associated pathologies the most frequent were: respiratory (n = 179, 87.31%), metabolic (n = 160, 78.36%), infectious (n = 152, 74.63%), echocardiographic findings: ductus size greater than 1.4mm / kg (n = 110, 53.62%), flow pattern at closure (n = 99; 48.55%), without flow reversal (n = 157; 76.81%), shortening fraction greater than or equal to 35% (n = 162; 78.99%), without dilatation of left cavities (n = 184; 89.86%), associated cofactors: phototherapy (n = 113, 55.07%), blood transfusion (n = 83, 40.58%), use of furosemide (n = 58, 28.26%) and overhydration (n = 55, 26.81%) **Conclusions:** The variables in which there was a higher probability of non-response to a single cycle of paracetamol were age at diagnosis greater than 72 hours, temperature at birth less than 36.5 ° C, transfusions, use of furosemide and overhydration.

**Key words:** premature, patent ductus arteriosus, paracetamol, echocardiography.

**TABLA DE CONTENIDO**

<b>RESUMEN</b>	<b>6</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>16</b>
<b>REVISIÓN DE LA LITERATURA</b>	<b>20</b>
<b>METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN</b>	<b>21</b>
<b>ANÁLISIS DE DATOS</b>	<b>23</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>34</b>
<b>REFERENCIAS</b>	<b>35</b>



## INDICE DE TABLAS

**TABLA 1. DISTRIBUCIÓN ENTRE EL CIERRE O NO CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PARA PRIMER CICLO DE PARACETAMOL EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS Y CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, DIAGNÓSTICO AL INGRESO, PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y REQUERIMIENTOS.**

Características demográficas, diagnóstico al ingreso, parámetros antropométricos y requerimientos	Conducto arterioso		p-valor	OR	IC-OR 95% Li - Ls
	No cierre n (%)	Cierre n (%)			
Edad					
> 72 Horas	56 (59,68)	38 (40,32)	0,000*	4,79**	2,28 - 10,07
< 72 horas	26 (23,61)	84 (76,39)			
Sexo					
Femenino	41 (44,26)	52 (55,74)	0,429	1,32	0,66 - 2,65
Masculino	42 (37,50)	69 (62,50)			
Etnia					
Mestizo	83 (41,09)	119 (58,91)	0,683	-	-
Afroecuatoriano	1 (50,00)	1 (50,00)			
Blanca	0 (0,00)	1 (100,00)			
Diagnóstico					
Riesgo metabólico					
Sí	61 (41,41)	86 (58,59)	0,551	1,26	0,59 - 2,72
No	21 (35,90)	37 (64,10)			
Riesgo se sepsis					
Sí	53 (49,32)	55 (50,68)	0,016*	2,36**	1,17 - 4,77
No	28 (29,23)	69 (70,77)			
Cardiopatía					
Sí	6 (57,14)	4 (42,86)	0,436	2,09	0,45 - 9,73
No	76 (38,935)	119 (61,075)			
Asfixia					
Sí	2 (16,67)	7 (83,33)	0,402	0,289	0,03 - 2,54
No	80 (40,91)	116 (59,09)			
Peso					
<1.000 g	30 (46,15)	34 (53,85)	0,644	-	-
1.000 - 1.500 g	29 (40,91)	41 (59,09)			
> 1.500 g	25 (36,17)	44 (63,83)			
Perímetro Cefálico					
<-2DS	10 (38,94)	17 (61,06)	0,263	0,57	0,20 - 1,58
entre -2DS y + 2DS	94 (52,94)	84 (47,06)			
Talla (n (%))					
<-2DS	20 (52,00)	19 (48,00)	0,200	-	-
entre -2DS y + 2DS	62 (37,50)	102 (62,50)			
>+2DS	2 (100,00)	0 (00,00)			

Edad gestacional						
< 28	30 (63,33)	17 (36,67)				
29 a 31	23 (36,17)	50 (63,83)	0,011*	-	-	
32 a 37	26 (30,91)	59 (69,09)				
Temperatura						
< 36,5°C	29 (62,07)	17 (37,93)	0,008*	3,09**	1,31 - 7,25	
36,5-37,5°C	55 (34,65)	104 (65,35)				
Uso de inotrópicos						
Sí	54 (74,47)	19 (25,53)	0,000*	10,86**	4,70 - 25,07	
No	28 (21,18)	104 (78,82)				
Uso de antibióticos						
Sí	76 (44,55)	94 (55,45)	0,016*	3,82**	1,22 - 11,95	
No	6 (17,39)	29 (82,61)				
Alimentación						
Sí	35 (26,92)	43 (73,08)	0,011*	0,39***	0,18 - 0,82	
No	2 (48,81)	64 (51,19)				
Uso de Ventilador						
No	2 (9,09)	15 (90,91)				
VMNI	12 (21,05)	46 (78,95)	0,000*	-	-	
VMI	70 (53,49)	61 (46,51)				

Nota:\* diferencias significativas en las proporciones p-valor <0,05, basada en la prueba Chi-cuadrado; \*\* OR= Odds Ratio significativo Li >1 factor de riesgo para no cierre del conducto arterioso; \*\*\*OR significativo Ls<1 factor protector para el cierre del conducto arterioso

Fuente: Datos del estudio  
Elaboración: Autor

Se observó diferencia significativa entre la edad en la que se realiza el diagnóstico y el cierre del conducto arterioso con un ciclo de paracetamol, con p-valor 0,000, observándose dicho cierre en un 76,39% cuando se diagnostica a las 72horas o antes, teniendo 4,79 veces más probabilidad de cierre con un primer ciclo de paracetamol; para el diagnóstico de ingreso por sepsis también se observó diferencias significativas en asociación al no cierre del conducto, con p-valor 0,016, teniendo que los prematuros que ingresaron con este diagnóstico tienen 2,36 veces más probabilidad de no cierre de conducto arterioso con un solo ciclo de paracetamol.

Se observó diferencias significativas para edad gestacional con p-valor 0,011, donde un

69.09% de los pacientes entre 32 a 37 SG respondieron mejor a un solo ciclo de paracetamol.

Se observó diferencias significativas cuando la temperatura del nacimiento se mantuvo entre 36,5 – 37,5 y el cierre del conducto arterioso, con un 65.35% y p-valor 0,008, y una probabilidad de 3,09 veces más respuesta a un primer ciclo de paracetamol.

Se observó diferencias significativas en el uso de inotrópicos y el no cierre del conducto arterioso, donde el 74,47% de los pacientes y con p-valor 0,000, presentan una probabilidad de 10,86 veces más de no respuesta a un primer ciclo de paracetamol.

Se observó diferencias significativas con el uso de antibióticos y el no cierre del conducto arterioso con un ciclo de paracetamol, con p-valor 0,016 y 3,82 veces más de probabilidad de no respuesta.

Se observó diferencia significativa entre la alimentación y el cierre del conducto arterioso, observándolo en el 73,08%, con p-valor 0,011 y una probabilidad de 0,39 veces más de una respuesta favorable a un primer ciclo de paracetamol. También se observó diferencia significativa en relación al no uso de ventilador y la respuesta al primer ciclo de paracetamol, con un 90,91% de respuesta a un primer ciclo, con p-valor 0,00.

**TABLA 2. DISTRIBUCIÓN ENTRE EL CIERRE O NO CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PARA PRIMER CICLO DE PARACETAMOL EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS Y PATOLOGÍAS ASOCIADAS.**

Patologías asociadas	Conducto arterioso		p-valor <0.05	OR	IC-OR 95% Li – Ls
	No cierre n (%)	Cierre n (%)			
Respiratorias					
Sí	78 (43,59)	101 (56,41)	0,116	2,51	0,77 - 8,16
No	6 (23,53)	20 (76,47)			
Metabólicas					
Sí	72 (44,76)	88 (55,24)	0,096	2,13	0,86 - 5,24
No	12 (27,59)	33 (74,41)			
Infecciosas					
Sí	73 (48,00)	79 (52,00)	0,005*	3,56**	1,42 - 8,93
No	11 (20,59)	42 (79,41)			

Neurológicas					
Sí	49 (66,67)	24 (33,33)	0,000*	5,48**	2,54 - 11,80
No	35 (26,74)	97 (73,26)			
Cardíacas					
Sí	29 (59,38)	20 (40,63)	0,016*	2,68**	1,19 - 6,05
No	55 (35,29)	101 (64,71)			
Dimorfismos					
Sí	9 (50,00)	9 (50,00)	0,549	1,49	0,45 - 4,88
No	75 (40,16)	112 (59,84)			
Digestivas					
Sí	5 (33,33)	9 (66,67)	0,626	0,70	0,17 - 2,94
No	79 (41,60)	112 (58,40)			

Nota: \* diferencias significativas en las proporciones p-valor <0,05, basada en la prueba Chi-cuadrado; \*\* OR= Odds Ratio significativo Li >1 factor de riesgo para no cierre del conducto arterioso

Fuente: Datos del estudio  
Elaboración: Autor

La tabla 2 muestra a las patologías asociadas al momento del diagnóstico, se observó diferencia significativa cuando estaban ausentes las enfermedades infecciosas, con una respuesta a un primer ciclo de paracetamol del 79,41%, una p-valor 0,005 y 3,56 veces más de probabilidad de cierre exitoso. En cuanto a las enfermedades neurológicas, su ausencia en un 73,26% de los pacientes y una p-valor 0,000 tiene 5,48 veces de probabilidad que el ductus se cierre solo con un ciclo de paracetamol. La ausencia de enfermedades cardíacas también se relaciona con un cierre exitoso con un solo ciclo de paracetamol en un 64,71%, con p-valor 0,016 y 2,68 veces de probabilidad de cierre.

**TABLA 3. DISTRIBUCIÓN ENTRE EL CIERRE O NO CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PARA PRIMER CICLO DE PARACETAMOL EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS HALLAZGOS EN LA ECOCARDIOGRAFÍA INICIAL.**

Hallazgos ecocardiografía inicial	Conducto arterioso		p-valor	OR	IC-OR 95% Li - Ls
	No cierre n (%)	Cierre n (%)			
Tamaño del ductus					
> 1,4mm/kg	51 (54,05)	44 (45,95)	0,000*	3,84**	1,84 - 8,03
≤ 1,4mm/kg	26 (23,44)	84 (76,56)			

Patrón del flujo					
En cierre	22 (22,39)	77 (77,61)			
En aumento	46 (54,39)	39 (45,61)	0,000*	-	-
En hipertensión	14 (64,29)	7 (35,71)			
Inversión de flujo a aorta descendente					
Sí	34 (71,88)	14 (28,13)	0,000*	5,91**	2,46 - 14,18
No	47 (30,19)	110 (69,81)			
Gradiente transductal					
≤ 0,42	25 (45,95)	30 (54,05)	0,376	1,41	0,66 - 3,02
> 0,42	56 (37,62)	94 (62,38)			
Fracción de acortamiento					
< 35%	21 (48,28)	22 (51,72)	0,297	1,55	0,68 - 3,53
≥ 35%	61 (37,61)	101 (62,39)			
Dilatación de cavidades izquierdas					
Sí	14 (64,29)	7 (35,71)	0,049*	3,06	0,96 - 9,66
No	68 (37,10)	116 (62,90)			

Nota:\* diferencias significativas en las proporciones p-valor <0,05, basada en la prueba Chi-cuadrado;  
\*\* OR= Odds Ratio significativo Li >1 factor de riesgo para no cierre del conducto arterioso

Fuente: Datos del estudio

Elaboración: Autor

En la tabla 3 están los hallazgos ecocardiográficos. Un tamaño de ductus menor o igual a 1.4mm/kg se asocia en un 76,56% a un cierre con un primer ciclo de paracetamol, con p-valor 0,000 y 3,84 veces de probabilidad de cierre. En cuanto al patrón de flujo, una buena respuesta a un primer ciclo de paracetamol se asocia en un 77,61% a un flujo en cierre, con una p-valor 0,000. La ausencia de inversión de flujo de la aorta se asocia en un 69,81% a cierre del ductus con un ciclo de paracetamol, con una p-valor 0,000 y 5,91 veces de probabilidad de cierre. También la ausencia de dilatación de las cavidades izquierdas se asocia en un 62,9% al cierre del ductus, con p-valor 0,049 y 3,06 veces de probabilidad de una buena respuesta a un primer ciclo de paracetamol.

**TABLA 4. DISTRIBUCIÓN ENTRE EL CIERRE O NO CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PARA PRIMER CICLO DE PARACETAMOL EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS HALLAZGOS EN LA ECOCARDIOGRAFÍA INICIAL.**

Cofactores	Conducto arterioso		p-valor	OR	IC-OR 95% Li – Ls
	No cierre n (%)	Cierre n (%)			
Sobrehidratación					
Sí	52 (94,59)	3 (5,41)	0,000*	70,88**	15,71 - 319,76
No	30 (19,80)	120 (80,20)			
Uso de furosemida					

Sí	54 (92,31)	4 (7,69)	0,000*	50,53**	14,05 - 181,65
No	28 (19,19)	119 (80,81)			
Transfusión sanguínea					
Sí	70 (83,93)	14 (16,07)	0,000*	48,31**	17,41 - 133,98
No	12 (9,76)	110 (90,24)			
Fototerapia					
Sí	70 (59,21)	43 (40,79)	0,000*	7,55**	3,33 - 17,09
No	15 (16,13)	77 (83,87)			

Nota:\* diferencias significativas en las proporciones p-valor <0,05, basada en la prueba Chi-cuadrado; \*\* OR= Odds Ratio significativo Li >1 factor de riesgo para no cierre del conducto arterioso

Al comparar la proporción de recién nacidos prematuros con ciertos cofactores, en la tabla 4 se observó diferencias significativas entre sobrehidratación y mala respuesta a un primer ciclo de paracetamol, con 94,59%, un p-valor 0,000 y 70,88 veces de probabilidad de no cierre del conducto. El uso de furosemida y el no cierre del conducto se dieron en 92,31%, con p-valor 0,000 y 50,53 veces de probabilidad de mala respuesta a un primer ciclo de paracetamol. La presencia de transfusión sanguínea y la falta de respuesta a un primer ciclo de paracetamol estuvo en un 83,93%, con p-valor 0,000 y una probabilidad de no cierre de 48,31 veces más. La fototerapia y el no cierre del conducto arterioso se dieron en 59,21%, con p-valor 0,000 y 7,55 veces más de probabilidad de ausencia de respuesta a un primer ciclo de paracetamol.

**TABLA 5. RELACIÓN MULTIVARIANTE ENTRE EL CIERRE O NO CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PARA PRIMER CICLO DE PARACETAMOL EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS.**

Variables	B	Wald	P-valor	OR	IC-OR 95%	
					Inferior	Superior
Transfusiones	2,975	11,662	0,001*	19,59**	3,55	108,04
Uso de furosemida	2,382	6,907	0,009*	10,83**	1,83	63,97
Sobrehidratación	2,234	5,695	0,017*	9,34**	1,49	58,50
Edad > 72 Horas	2,138	6,290	0,012*	8,48**	1,60	45,09
Temperatura < 36,5°C	1,565	3,929	0,047*	4,78**	1,02	22,47
Constante	-4,366	24,393	0,000	0,01		

---

Nota: basada en la prueba del estadístico chi-cuadrado; \* variable significativa p-valor<0,05, \*\* OR=odds ratio significativo factor de riesgo Li >1; basada en regresión logística procedimiento hacia adelante

Fuente: Elaboración propia

Utilizando regresión logística con procedimiento hacia adelante se determinó la relación multivariante entre el no cierre del conducto arterioso para primer ciclo de paracetamol en recién nacidos prematuros y las distintas variables que en el análisis bivariante presentaron significancia estadística.

Los resultados obtenidos muestran relación multivariante significativas para las transfusiones con p-valor 0,001, esta presenta el mayor riesgo con 19,59 veces más probabilidad de no cierre del conducto arterioso con respecto a los que no recibieron transfusiones; se encontró relación para el uso de furosemida con p-valor 0,009, donde los que recibieron furosemida presentaron 10,83 veces más probabilidad del no cierre; la sobrehidratación también mostró relación con p-valor 0,017, donde los recién nacidos prematuros que presentaron sobrehidratación tienen 9,34 veces más probabilidad del no cierre del conducto arterioso; la edad > 72 horas también se relacionó con el no cierre del conducto arterioso con p-valor 0,012, siendo este un factor de riesgo con 8,48 veces más probabilidad del no cierre con relación a los < 72 horas; por último la temperatura < 36,5°C presentó relación con el cierre del conducto arterioso p-valor 0,047, donde esta tiene 4,78 veces más probabilidad de no cierre con respecto a los de temperatura entre 36,5 a 37,5 °C.

## INTRODUCCIÓN

En la mayoría de los niños a término el ductus se cerrará en los primeros 3 días de vida; sin embargo, en los recién nacidos pretérmino (RNPT) con un peso inferior a 1.500 g y síndrome de distrés respiratorio, la incidencia de ductus arterioso persistente (DAP) será elevada. La incidencia en los RNPT aumenta de forma inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento. En los recién nacidos menores de 32 semanas de edad gestacional (SEG), el DAP se encuentra presente en un 20% y aumenta hasta más del 50% en los RNPT de extremado bajo peso (< 1.000 g).<sup>1</sup>

Estudios epidemiológicos muestran una relación entre la persistencia de ductus y una mayor morbimortalidad en niños prematuros, aumentando el riesgo de presentar hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN), displasia broncopulmonar (DBP)<sup>2</sup>

La evolución natural de un DAP, si no se toman medidas para cerrarlo o si se demora su cierre, será una mayor morbilidad. Además, puede resultar perjudicial y desarrollarse un DAP persistentemente prolongado (> 14-21 días). A nivel pulmonar, la persistencia del ductus incrementará el flujo sanguíneo, favorecerá el edema pulmonar y reducirá la compliance pulmonar, disminuyendo el volumen pulmonar y la capacidad funcional residual. El tiempo de ventilación mecánica se prolongará, y aumentarán las necesidades de oxígeno, incrementándose el riesgo de presentar enfermedad pulmonar crónica.<sup>3</sup>



El descenso del gasto cardiaco secundario al cortocircuito de izquierda a derecha llevará consigo una disminución del flujo sanguíneo renal y esplácnico, con un aumento de la incidencia de insuficiencia renal y ECN.

A nivel cerebral, el DAP alterará el flujo sanguíneo diastólico favoreciendo la aparición de HIV.<sup>4</sup>

Todo lo citado aumentará el tiempo de hospitalización y con esto la repercusión económica que conlleva el manejo de las complicaciones que se presentan ante la falta del cierre.

**Marco teórico:**

El conducto arterioso es una estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda. Esencial para la vida fetal, se cierra de manera espontánea después del nacimiento en la mayoría de los recién nacidos a término. Sin embargo, en los prematuros el cierre del conducto se produce con frecuencia más allá de la primera semana de vida. La persistencia fetal del conducto arterioso y su cierre espontáneo después del nacimiento es resultado de una equilibrada y compleja interacción entre el oxígeno, factores neuro-humorales locales y circulantes y de las especiales características de la estructura del músculo liso de la pared del mismo. Existen múltiples estrategias de tratamiento tanto para prevenir como para cerrar el ductus, pero la selección de los RN que deben ser tratados, así como la decisión de cuando y como tratar aún es tema de debate, siendo amplia la variabilidad de la práctica clínica entre los diferentes centros hospitalarios.<sup>5</sup>

En recién nacidos prematuros con compromiso del estado respiratorio, a veces puede cerrarse el CAP administrando un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. En nuestra institución se administra paracetamol a 15mg/kg/dosis IV cada 6 horas por tres días y se reevalúa el cierre mediante ecocardiografía.<sup>6</sup> En caso de seguir permeable, se administra un segundo ciclo de paracetamol y se vuelve a reevaluar con ecocardiografía. En caso de no cerrar y sumarse repercusión hemodinámica, se suele realizar una intervención quirúrgica. Sin embargo, los datos actuales no muestran un mejor resultado a largo plazo después de la intervención quirúrgica, aunque los expertos están evaluando si existen subgrupos de pacientes en los que la cirugía podría ser beneficiosa.<sup>7</sup> En los recién nacidos prematuros sin compromiso respiratorios, no es necesario tratar el ductus.

**Justificación:**

Determinar qué factores influyen en la respuesta al tratamiento aplicado podría evitar el desarrollo de un ductus persistentemente prolongado y de esta manera podríamos disminuir el desarrollo de complicaciones, requerimiento de cirugía con descompensación hemodinámica y obviamente reduciría el gasto público en salud.

El presente estudio se justifica debido a que muchos de estos pacientes no mejoran sólo con un ciclo de paracetamol, sino que requieren de un segundo ciclo o incluso de tratamiento quirúrgico. No se conocen con exactitud qué factores influyen para dicha respuesta por lo que se tomó en cuenta para realizar nuestro estudio.

Pregunta Pico:

P: Neonatos pretérmino de ambos sexos con conducto arterioso persistente.

I: Ninguna

C: Comparar factores demográficos, antropomórficos, hallazgos del ecocardiograma, antecedentes patológicos familiares, comorbilidades asociadas, hallazgos clínicos asociados, asociadas a una mejor respuesta, determinada por el cierre del ductus permeable, con uno de los tratamientos aplicados.

O: Hay una relación significativa entre la edad al diagnóstico, la temperatura al nacimiento, el uso de furosemida, la sobrehidratación y el haber recibido transfusiones y la mala respuesta al tratamiento con un ciclo de paracetamol.

**Objetivos:**

1. Identificar los pacientes de cada cohorte a través de criterios de selección, socio-demográficos, antropomórficos, hallazgos ecocardiográficos y clínicos, así como comorbilidades, a través de la aplicación de una hoja de recolección de información preparada para el efecto.

2. Construir una base de datos de los factores asociados para su posterior análisis e interpretación. 3. Determinar qué factores influyen en el cierre del ductus arterioso tras la administración de un solo ciclo de paracetamol, de esta forma se mejorará el tamizaje y se evitará un ductus persistentemente prolongado.

4. Proporcionar manejo oportuno ante la presencia de las complicaciones tempranas.

5. Determinar la incidencia de ductus arterioso persistente en los Hospitales que se incluyan en el presente estudio.

### Revisión de la literatura

El presente trabajo empezó realizándose bajo la búsqueda de artículos de revisión de temas obtenidos mediante lluvia de ideas dada por las palabras claves. Posteriormente se buscó artículos de revisión actualizados sobre ductus arterioso persistente, tratamiento de ductus arterioso en recién nacido pretérmino, variables clínicas del ductus arterioso persistente en recién nacidos pretérmino, características eco cardiográficas de los neonatos pretérmino con ductus arterioso persistente, en base de datos de Cochrane. También se utilizó referencias de artículos importantes para llegar a más fuentes.

## METODOLOGÍA Y DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Es un estudio epidemiológico, observacional, transversal, de cohortes.

$N$  = total de la población

$Z\alpha = 1.96$  al cuadrado (si la seguridad es del 95%)  $p$  = proporción esperada (en este caso 5%  $p < 0.05$ )  $q = 1 - p$  (en este caso  $1 - 0.05 = 0.95$ )  $e$  = precisión, margen de error (5%).

Para efectos de este estudio se formaron dos cohortes, una denominada cierre con un ciclo de paracetamol y otra denominada no cierre con un solo ciclo de paracetamol. De la primera cohorte se tuvo 103 pacientes y la segunda cohorte se conformó por 202 pacientes.

**Criterios de inclusión generales:** Recién nacidos con edad gestacional menor a 37 semanas de gestación. Pacientes de ambos sexos. De cualquier grupo étnico. Pacientes que fueron atendidos en el área de neonatología de los diferentes Hospitales participantes, con ductus arterioso permeable.

**Criterios de exclusión en todas las cohortes:** Pacientes mayores de 37 semanas de gestación.

Se revisaron las historias clínicas junto con los ecocardiogramas realizados de los pacientes que presentaron el diagnóstico de persistencia del ductus arterioso. Además se observó qué tratamiento recibieron y cuál fue la respuesta.

Se anotó los datos recolectados de las historias clínicas en la hoja de datos. Se realizó una base de datos con toda la información obtenida, la misma que permaneció bajo clave y que solo la autora pudo manejar.

Para la realización de este proyecto se contó con el apoyo de la Dra. Maryhori Espinosa para la recolección de los datos del estudio. La autora, Dra. Ximena Soria se encargó del análisis e interpretación de los datos obtenidos. Las investigadoras declararon NO tener ningún conflicto de interés.

Se utilizó el programa estadístico SPSS para el análisis de datos. Se elaboraron las tablas respectivas para una mejor comprensión del trabajo y los resultados obtenidos.

## ANÁLISIS DE DATOS

### Detalles del análisis

Para comparar el cierre o no cierre del conducto arterioso con un ciclo de paracetamol la muestra quedó conformada por 205 recién nacidos con edad gestacional menor a 37 semanas de gestación atendidos en el área de neonatología de los diferentes Hospitales participantes durante el periodo noviembre 2016 a noviembre 2018.

En la tabla 1 en relación a la distribución de las características demográficas, diagnóstico al ingreso, parámetros antropométricos, requerimientos y el cierre con un primer ciclo de paracetamol o requerimiento de un segundo ciclo de paracetamol o intervención quirúrgica encontramos:

Se observó que el 59,68% de los pacientes que se realizaron el diagnóstico luego de las 72 horas de vida fueron más propensos a requerir una segunda dosis de paracetamol o una intervención quirúrgica, mientras que un 76,39% que lo hizo antes de las 72 horas tuvieron un cierre exitoso con el primer ciclo de paracetamol, estableciéndose una diferencia significativa entre la edad en la que se realiza el diagnóstico y el cierre del conducto arterioso con un ciclo de paracetamol, con p-valor 0,000, teniendo 4,79 veces más probabilidad de cierre con un primer ciclo de paracetamol si el diagnóstico se realiza antes de las 72 horas tomando en cuenta que un diagnóstico oportuno permite también un tratamiento oportuno de la patología e inclusive menor tiempo de hospitalización y comorbilidades. La gran mayoría de los estudios han demostrado que el DAP que se cierra “espontáneamente” lo hace en forma relativamente precoz e incluso en las primeras 48-72 h de vida. En un 30-40 %

o más de los recién nacidos de menos de 1.500 g, el DAP permanece abierto y ocasiona síntomas clínicos.

No se observó diferencias significativas en cuanto al sexo y su relación a la respuesta al primer ciclo de paracetamol o la falta de la misma. El 62,50% de los pacientes masculino cerraron su ductus, mientras que 37,50% no lo hicieron. En cuanto al sexo femenino 55,74% de las pacientes tuvieron una respuesta exitosa a un primer ciclo y un 44,26% no la tuvieron. La literatura científica dice que el ductus es el doble de frecuente en niñas que en niños, pero en el presente estudio se encontraron 101 pacientes masculinos con diagnóstico de ductus arterial persistente y 104 pacientes eran del sexo femenino.

En cuanto a la etnia, la más frecuente fue la mestiza.

En cuanto al diagnóstico de ingreso y el cierre del conducto arterioso, tenemos que no hubo diferencia significativa en relación al riesgo metabólico, de asfixia ni cardiopatía. En cambio hubo diferencia significativa en cuanto al riesgo de sepsis. 70,77% de los pacientes que no tuvieron riesgo de sepsis al momento de su nacimiento, presentaron mayor probabilidad de cierre, con p-valor 0,016, teniendo que los prematuros que no ingresaron con este diagnóstico, 2,36 veces más probabilidad de cierre de conducto arterioso con un solo ciclo de paracetamol. Varios estudios indican que si existe una asociación entre corioamnionitis y presencia de ductus, pero en un estudio publicado en 2016 se recomienda que esta asociación sea tomada en cuenta ajustando ciertos parámetros como el tipo de parto.

En cuanto al peso al nacimiento, establecimos tres grupos menores de 1000g, con 64 pacientes, donde un 53,85% respondió al cierre del conducto arterioso con un



solo ciclo de paracetamol y un 46,15% no lo hizo. Aquellos pretérmino entre 1000 – 1500g, y que en nuestro estudio fueron 70 pacientes, 59,09% presentó cierre del ductus y un 40,91% no lo hizo. 69 pacientes fueron mayores a 1500g, de los cuales el 63,83% cerraron el ductus mientras que 36,17% no lo hicieron. No se estableció diferencias significativas con esta variable en nuestro estudio.

Al tomar en cuenta el perímetro cefálico, se establecieron dos grupos, 27 pacientes tenían una medida por debajo de 2 desviación estándar de lo normal, de estos 61,06% cerraron el ductus y 38,94% no lo hizo. El otro grupo estuvo conformado por un rango de medida normal de más menos 2 desviaciones estándar, de esto 47,06% cerraron el ductus y 52,94% no lo hicieron. Podemos observar de esta manera que no hay una relación significativa en cuanto a esta variable.

En cuanto a la talla, se observó que 2 pacientes estuvieron por encima de las 2 desviaciones estándar, de los cuales ambos necesitaron un segundo ciclo de paracetamol o intervención quirúrgica. 39 pacientes estuvieron por debajo de las 2 desviaciones estándar, de los cuales un 52% requirieron un segundo ciclo o cirugía y un 48% cerraron de manera exitosa con un solo ciclo de paracetamol. Aquellos pacientes que se encontraron en el rango normal, que fueron 164 pacientes, 62,5% respondieron de manera efectiva a un solo ciclo de paracetamol mientras que 37,5% no lo hicieron. No se observó diferencias significativas en esta variable.

Con la edad gestacional se establecieron tres grupos, tuvimos 47 pacientes menores de 28 semanas de los cuales el 63,33% requirió una segunda dosis de paracetamol o incluso intervención quirúrgica para el cierre del conducto versus 36,67% que si respondieron a un solo ciclo de paracetamol. 73 pacientes estuvieron

entre las 29 a 31 semanas de edad gestacional, estos pacientes respondieron mejor a un solo ciclo de paracetamol con 63,83% versus 36,17% que no lo hicieron. Los pacientes de 32 a 37 semanas de edad gestacional, que fueron 85, el 69,09% respondió de manera exitosa al ciclo de paracetamol mientras que un 39,91% requirieron segundo ciclo o cierre quirúrgico del ductus. De esta manera se observó diferencias significativas para edad gestacional con p-valor 0,011, donde a mayor edad gestacional, mejor respuesta a un solo ciclo de paracetamol. Puesto que el proceso de remodelado del DA comienza en el segundo trimestre de gestación, y se intensifica y completa durante el tercero, es lógico que el riesgo de padecer un DAP sea mayor cuanto más prematuro sea el nacimiento, ya que el proceso se interrumpe y los mecanismos de cierre del DA pueden no funcionar correctamente, provocando que el DA permanezca abierto.

46 pacientes presentaron al nacimiento temperatura por debajo de 36,5°C, los cuales se asociaron a una mayor necesidad de segundo ciclo de paracetamol o cierre quirúrgico, con un 62,07% que no cierran a un solo ciclo de paracetamol versus 37,93% que si lo hacen. Cuando se tuvo pacientes con temperaturas dentro de los rangos normales pudimos observar que de 132 pacientes, el 65,35% cerró el ductus con un solo ciclo de paracetamol mientras que sólo un 30,91% no lo hizo. Con esta variable si se observó diferencias significativas cuando la temperatura del nacimiento se mantuvo entre 36,5°C – 37,5°C y el cierre del conducto arterioso, con p-valor 0,008, y una probabilidad de 3,09 veces más respuesta a un primer ciclo de paracetamol.

Dentro de los requerimientos, el uso de inotrópicos estuvo presente en 73 pacientes de los cuales el 74,47% requirió un segundo ciclo o intervención quirúrgica, mientras que un 25,53% tuvo un cierre exitoso. 132 pacientes no usaron inotrópicos, y de estos pudimos observar que tienen una mejor respuesta al cierre con 78,82%. De esta manera se observó diferencias significativas en el uso de inotrópicos y el no cierre del conducto arterioso, con p-valor 0,000, presentan una probabilidad de 10,86 veces más de no respuesta a un primer ciclo de paracetamol. Esto podría ir asociado a que los inotrópicos modulan el gasto cardíaco, la oxigenación y la hemodinamia periférica.

173 pacientes requirieron usar antibióticos. De estos 74.47% no tuvieron una buena respuesta a un solo ciclo de paracetamol y necesitaron un segundo ciclo o intervención quirúrgica, mientras que un 55,45% si tuvo un cierre exitoso. 35 pacientes no requirieron de antibióticos y de estos el 82,61% respondió de manera satisfactoria a un solo ciclo de paracetamol mientras solo un 17,39% no lo hicieron. Se observó de esta manera diferencias significativas con el uso de antibióticos y el no cierre del conducto arterioso con un ciclo de paracetamol, con p-valor 0,016 y 3,82 veces más de probabilidad de cierre cuando no se usan. No se conoce muy bien el mecanismo por el que la infección se relaciona con el DAP, y en este sentido cabe mencionar un reciente estudio en el que se demuestra cómo los aminoglucósidos ejercen un efecto vasodilatador directo sobre el DA, y por tanto serían estos los responsables de esta asociación, y no los mediadores inflamatorios o los componentes bacterianos.

En cuanto a la alimentación, 78 pacientes recibieron alimentación precoz, de los cuales el 73,08% respondió de manera satisfactoria a un solo ciclo de paracetamol mientras que un 26,92% no lo hizo y requirió un segundo ciclo o intervención quirúrgica. 126 pacientes no fueron alimentados, de los cuales el 51,19% respondió con un solo ciclo de paracetamol mientras que un 48,81% no lo hizo. Se observó diferencia significativa entre la alimentación y el cierre del conducto arterioso, con p-valor 0,011 y una probabilidad de 0,39 veces más de una respuesta favorable a un primer ciclo de paracetamol cuando se establecía una alimentación precoz. Se recomienda comenzar con estimulación enteral trófica precozmente después del nacimiento (antes de 24-48 h), administrando 10-15 ml/kg/día como máximo cada 4-6 h, sin avanzar volúmenes, esto para estimulación de las velocidades intestinales.

Sólo 17 pacientes de nuestro estudio no requirieron apoyo ventilatorio, de estos el 90,91% respondió de manera exitosa a un solo ciclo de paracetamol versus un 9,09% que no lo hicieron. 58 pacientes requirieron apoyo de ventilación no invasiva, estos pacientes también tuvieron una mejor respuesta a un primer ciclo de paracetamol, con 78,95% que si cerró versus un 21,05% que requirió un segundo ciclo o cierre quirúrgico. Pero cuando valoramos el apoyo ventilatorio invasivo notamos un cambio en los porcentajes de respuesta, siendo de 53,49% para el grupo de no cierre y un 46,51% para aquellos con buena respuesta a un solo ciclo de paracetamol. De esta forma se observó diferencia significativa en relación al no uso de ventilador y la respuesta al primer ciclo de paracetamol, con p-valor 0,00.

La tabla 2 muestra la distribución de las patologías asociadas al momento del diagnóstico con el cierre o no cierre del ductus arterioso ante un primer ciclo de

paracetamol. Las patologías más frecuentes fueron las de tipo respiratorio (87,31%), metabólicas (78,36%) e infecciosas (74,63%), esto tiene concordancia en que al ser pacientes pretérmino llevan asociados enfermedades como la membrana hialina por déficit de surfactante, el peso bajo con el que nacen estos pacientes y el riesgo de sepsis que suelen asociar.

En cuanto a enfermedades respiratorias, 179 pacientes la presentaron de los cuales un 56,41% cerraron de manera exitosa con un ciclo de paracetamol y un 43,59% no lo hicieron. En ausencia de esta patología un 76,47% de pacientes respondió de manera exitosa al cierre del ductus frente a un 23,59% que no cerró. No se observa diferencias significativas con esta patología. El síndrome de distrés respiratorio se relaciona con el DAP, sobre todo en los casos más severos. La administración de surfactante, que es una de las medidas que más ha reducido la morbimortalidad en neonatología, a nivel hemodinámico produce un descenso en la presión pulmonar y un aumento del gasto cardíaco derecho, así como a un aumento del tamaño del DAP.

Las enfermedades metabólicas estuvieron presentes en 160 pacientes, de los cuales 55,24% respondieron de manera exitosa a un ciclo de paracetamol frente a un 44,76% que no lo hizo. En ausencia de esta patología los pacientes presentaron mejor respuesta a un solo ciclo de paracetamol con un 74,41% mientras que un 27,59% de pacientes requirieron un segundo ciclo o cierre quirúrgico. Con esta patología tampoco se observa diferencia significativa.

152 pacientes tuvieron asociadas patologías infecciosas, de los cuales 52% respondieron con el cierre del conducto con un solo ciclo de paracetamol mientras

que un 48% no lo hizo. En ausencia de esta patología, un 79,41% respondió de manera exitosa a un solo ciclo de paracetamol frente a 20,59% que no lo hizo. Aquí se observó diferencia significativa cuando estaban ausentes las enfermedades infecciosas, con p-valor 0,005 y 3,56 veces más de probabilidad de cierre exitoso. La persistencia del DAP se ha relacionado con infección e inflamación. Esto es fácil de entender si se tiene en cuenta que las prostaglandinas circulantes se elevan significativamente durante la infección o la sepsis neonatal.

73 pacientes presentaron enfermedades neurológicas asociadas, principalmente hemorragia intraventricular, de estos el 66,67% requirió un segundo ciclo de paracetamol o cierre quirúrgico frente a un 33,3% que si respondió a un primer ciclo. Cuando esta patología estuvo ausente, un 73.26% de los pacientes respondieron de manera exitosa a un solo ciclo de paracetamol. De esta forma se observó diferencia significativa entre la presencia de enfermedades neurológicas y la falta de respuesta a un primer ciclo de paracetamol, con  $p=0,000$  y una probabilidad de 5,48 veces más de no cierre solo con un ciclo de paracetamol cuando se asocia esta patología. Con el uso de la ecografía-Doppler cerebral se ha demostrado que en presencia de un DAP y, según su gravedad, en la arteria cerebral media existe una velocidad del flujo disminuida, ausente o invertida del flujo diastólico, y un aumento del índice de pulsatilidad

En cuanto a las enfermedades cardíacas, estuvieron presentes en 49 pacientes de los cuales un 59,38% requirieron un segundo ciclo de paracetamol o intervención quirúrgica mientras un 40,63% cerró de manera exitosa. La ausencia de enfermedades cardíacas presentó 64,71% de respuesta exitosa a un primer ciclo de

paracetamol frente a un 35,29% de necesidad de segundo ciclo o cierre quirúrgico. Se observa de tal manera una diferencia significativa, con p-valor 0,016 y 2,68 veces de probabilidad de cierre cuando dichas patologías no están presentes.

Los dimorfismos se presentaron sólo en 18 pacientes, los cuales tienen un 50% de respuesta o no respuesta a un ciclo de paracetamol, sin obtenerse diferencias significativas.

En cuanto a las patologías digestivas asociadas, 14 pacientes la presentaron, de los cuales 66,67% respondieron al cierre del conducto con un ciclo de paracetamol mientras que 33,33% no lo hicieron. No se establece diferencia significativa para esta variable.

En la tabla 3 están los hallazgos ecocardiográficos. Un tamaño de ductus menor o igual a 1.4mm/kg se asocia en un 76,56% a un cierre con un primer ciclo de paracetamol, con p-valor 0,000 y 3,84 veces de probabilidad de cierre. En cuanto al patrón de flujo, una buena respuesta a un primer ciclo de paracetamol se asocia en un 77,61% a un flujo en cierre, con una p-valor 0,000. La ausencia de inversión de flujo de la aorta se asocia en un 69,81% a cierre del ductus con un ciclo de paracetamol, con una p-valor 0,000 y 5,91 veces de probabilidad de cierre. También la ausencia de dilatación de las cavidades izquierdas se asocia en un 62,9% al cierre del ductus, con p-valor 0,049 y 3,06 veces de probabilidad de una buena respuesta a un primer ciclo de paracetamol.

Al comparar la proporción de recién nacidos prematuros con ciertos cofactores, en la tabla 4 se observó diferencias significativas entre sobrehidratación y mala respuesta a un primer ciclo de paracetamol, con 94,59%, un p-valor 0,000 y

70,88 veces de probabilidad de no cierre del conducto. Teniendo en cuenta que después del nacimiento se produce una disminución aguda del agua corporal total principalmente a expensas del líquido extracelular. También el líquido intracelular pasa al líquido extracelular, que da como resultado diuresis compensadora en los primeros días, este paso en los recién nacidos prematuros y en aquellos de muy bajo peso es más tardío (2-4 días) y por ende un manejo de líquidos aumentado pueden contribuir con la apertura del ductus. En los recién nacidos prematuros no se debe aumentar el aporte de líquidos y sodio para evitar el balance negativo fisiológico, ya que esto favorecería una sobrecarga de líquidos. La sobrecarga de volumen a nivel pulmonar causa congestión vascular y aumenta la presión hidrostática. A corto plazo, produce edema y puede agravar o perpetuar los síntomas del distrés respiratorio, al reducir la complianza pulmonar y aumentar las necesidades de presión y oxígeno.

El uso de furosemida y el no cierre del conducto se dieron en 92,31%, con p-valor 0,000 y 50,53 veces de probabilidad de mala respuesta a un primer ciclo de paracetamol. Esto relacionado a que la furosemida estimula la síntesis renal de prostaglandina E2, un dilatador potente del conducto arterioso.

La presencia de transfusión sanguínea y la falta de respuesta a un primer ciclo de paracetamol estuvo en un 83,93%, con p-valor 0,000 y una probabilidad de no cierre de 48,31 veces más, puesto que puede producir sobrecarga con congestión vascular.

La fototerapia y el no cierre del conducto arterioso se dio en 59,21%, con p-valor 0,000 y 7,55 veces más de probabilidad de ausencia de respuesta a un primer ciclo de paracetamol, puesto que la necesidad de su uso va de la mano con un



aumento en los líquidos totales a pasar en el día de aproximadamente 10ml/kg/día o más, favoreciendo a una mayor sobrecarga.

Utilizando regresión logística con procedimiento hacia adelante se determinó la relación multivariante entre el no cierre del conducto arterioso para primer ciclo de paracetamol en recién nacidos prematuros y las distintas variables que en el análisis bivariante presentaron significancia estadística.

Los resultados obtenidos muestran relación multivariante significativas para las transfusiones con p-valor 0,001, esta presenta el mayor riesgo con 19,59 veces más probabilidad de no cierre del conducto arterioso con respecto a los que no recibieron transfusiones; se encontró relación para el uso de furosemida con p-valor 0,009, donde los que recibieron furosemida presentaron 10,83 veces más probabilidad del no cierre; la sobrehidratación también mostró relación con p-valor 0,017, donde los recién nacidos prematuros que presentaron sobrehidratación tienen 9,34 veces más probabilidad del no cierre del conducto arterioso; la edad > 72 horas también se relacionó con el no cierre del conducto arterioso con p-valor 0,012, siendo este un factor de riesgo con 8,48 veces más probabilidad del no cierre con relación a los < 72 horas; por último la temperatura < 36,5°C presentó relación con el cierre del conducto arterioso p-valor 0,047, donde esta tiene 4,78 veces más probabilidad de no cierre con respecto a los de temperatura entre 36,5 a 37,5 °C.

## CONCLUSIONES

Se concluye que existen factores, tales como, una temperatura menor a 36,5°C al momento del nacimiento, una edad mayor a 72 horas al momento del diagnóstico, sobrehidratación, uso de furosemida y la realización de transfusiones que causan el no cierre del conducto arterioso, siendo en estos casos necesarias un segundo ciclo de paracetamol o intervención quirúrgica.

## REFERENCIAS

1. McGovern M, Miletin J. A review of superior vena cava flow measurement in the neonate by functional echocardiography. *Acta Paediatr.* 2017 Jan;106(1):22-29.
2. Di Carli MF, Geva T, Davidoff R. The Future of Cardiovascular Imaging. *Circulation.* 2016 Jun 21;133(25):2640-61.
3. Fenton KE, Parker MM. Cardiac Function and Dysfunction in Sepsis. *Clin Chest Med.* 2016 Jun;37(2):289-98.
4. Koestenberger M, Friedberg MK, Nestaas E, Michel-Behnke I, Hansmann G. Transthoracic echocardiography in the evaluation of pediatric pulmonary hypertension and ventricular dysfunction. *Pulm Circ.* 2016 Mar;6(1):15-29.
5. Guttman J, Nelson BP. Diagnostic Emergency Ultrasound: Assessment Techniques In The Pediatric Patient. *Pediatr Emerg Med Pract.* 2016 Jan;13(1):1-27.
6. Leeson K, Leeson B. Pediatric ultrasound: applications in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am.* 2013 Aug;31(3):809-29.
7. Gallagher RA, Levy JA. Advances in point-of-care ultrasound in pediatric emergency medicine. *Curr Opin Pediatr.* 2014 Jun;26(3):265-71.
8. Cogley JR, O'Connor SC, Houshyar R, Al Dulaimy K. Emergent pediatric US: what every radiologist should know. *Radiographics.* 2012 May-Jun;32(3):651-65.
9. Colquitt JL, Pignatelli RH. Strain Imaging: The Emergence of Speckle Tracking Echocardiography into Clinical Pediatric Cardiology. *Congenit Heart Dis.* 2016 Mar-Apr;11(2):199-207
10. E. Behbodi, E. Villamor-Martinez, P.L. Degraeuwe, E. Villamor. Chorioamnionitis appears not to be a risk factor for patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis *Sci Rep*, 6 (2016), p. 37967
11. M. Condò, N. Evans, R. Bellù, M. Kluckow. Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 97 (2012), pp. F35-F38
12. L. Dix, M. Molenschot, J. Breur, W. de Vries, D. Vijlbrief, F. Groenendaal, et. Al. Cerebral oxygenation and echocardiographic parameters in preterm neonates with a patent ductus arteriosus: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* (2016)
13. A. Sellmer, J.V. Bjerre, M.R. Schmidt, P.J. McNamara, V.E. Hjortdal, B. Høst, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 98 (2013), pp. F505-F510

14. L. Adrouche-Amrani, R.S. Green, K.M. Gluck, J. Lin. Failure of a repeat course of cyclooxygenase inhibitor to close a PDA is a risk factor for developing chronic lung disease in ELBW infants. *BMC Pediatr*, 12 (2012), p. 10
15. J.M. Collaco, G.H. Dadlani, M.K. Nies, J. Leshko, A.D. Everett, S.A. McGrath-Morrow. Risk factors and clinical outcomes in preterm infants with pulmonary hypertension. *PLoS One*, 11 (2016), p. e0163904
16. S. Buddhe, S. Dhuper, R. Kim, L. Weichbrod, E. Mahdi, N. Shah, et al. NT-proBNP levels improve the ability of predicting a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants. *J Clin Neonatol*, 1 (2012), pp. 82-86
17. S. Vanhaesebrouck, I. Zonnenberg, P. Vandervoort, E. Bruneel, M.R. Van Hoestenbergh, C. Theyskens. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 92 (2007), pp. F244-F247
18. S.I. Sung, Y.S. Chang, J.Y. Chun, S.A. Yoon, H.S. Yoo, S.Y. Ahn, et al. Mandatory closure versus nonintervention for patent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Pediatr*, 177 (2016), pp. 66-71
19. J. De Buyst, T. Rakza, T. Pennaforte, A.B. Johansson, L. Storme. Hemodynamic effects of fluid restriction in preterm infants with significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr*, 16 (2012), pp. 404-408
20. M. Kluckow, M. Jeffery, A. Gill, N. Evans. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 99 (2014), pp. F99-F104