

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

**COMPARACIÓN ENTRE PARACETAMOL E IBUPROFENO  
PARA EL CIERRE DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE  
EN PREMATUROS DEL INSTITUTO NACIONAL MATERNO  
PERINATAL, 2022- 2023**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

PARA OPTAR

EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

PRESENTADO POR

**GIOVANNI GISELLE GRIMALDO D'AMBROSIO**

ASESORA

**CAROLINE MALAMUD KESSLER**

LIMA - PERÚ

2023



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada  
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**UNIDAD DE POSGRADO**

**COMPARACIÓN ENTRE PARACETAMOL E IBUPROFENO PARA  
EL CIERRE DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN  
PREMATUROS DEL INSTITUTO NACIONAL MATERNO  
PERINATAL, 2022- 2023**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTADO POR:**

**GIOVANNI GISELLE GRIMALDO D'AMBROSIO**

**ASESOR:**

**CAROLINE MALAMUD KESSLER**

**LIMA – PERÚ**

**2023**

## ÍNDICE

Portada .....	i
ÍNDICE .....	ii
RESUMEN .....	iv
ABSTRACT .....	v
Reporte similitud de TURNITIN .....	vi
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA .....	7
1.1 Descripción de la situación problemática .....	7
1.2 Formulación del problema .....	9
1.3 Objetivos .....	9
1.3.1 Objetivo general .....	9
1.3.2 Objetivos específicos .....	9
1.4 Justificación .....	10
1.4.1 Importancia .....	10
1.4.2 Viabilidad y factibilidad .....	11
1.5 Limitaciones .....	12
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO .....	13
2.1 Antecedentes .....	13
2.2 Bases teóricas .....	18
2.3 Definición de términos básicos .....	29
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES .....	30
3.1 Formulación .....	30
3.2 Variables y su definición operacional .....	30
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA .....	32
4.1 Diseño metodológico .....	32

4.2	Diseño muestral .....	32
4.3	Técnicas de recolección de datos .....	35
4.4	Procesamiento y análisis de datos .....	37
4.5	Aspectos éticos .....	38
	CRONOGRAMA .....	39
	PRESUPUESTO .....	40
	FUENTES DE INFORMACIÓN .....	41
	ANEXOS .....	49
1.	Matriz de consistencia .....	49
2.	Instrumento de recolección de datos .....	51

## RESUMEN

El ducto arterioso es un componente fundamental de la circulación para la correcta oxigenación sistémica en la vida fetal, pero su persistencia puede generar complicaciones mortales, por tal la evaluación de fármacos para su cierre es relevante en casos de cierre de ductus arterioso persistente. El **objetivo** del estudio será comparar la efectividad del paracetamol versus ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal, periodo 2022-2023. La **metodología** aplicada fue de un estudio observacional con enfoque cuantitativo, de alcance analítico de cohorte retrospectivo. La población estará constituida por prematuros menores de 32 semanas de gestación con ductus arterioso persistente atendidos en el INMP, durante el periodo enero 2022 - abril 2023, cuyo tamaño muestral será 130 prematuros, divididos en cohorte I, 65 prematuros tratados con paracetamol y cohorte II, 65 prematuros tratados con ibuprofeno. El análisis estadístico será realizado con la prueba estadística Chi-Cuadrado, mas el calculo del Riesgo Relativo (RR), considerando significancia del 5%.

*Palabras clave:* Conducto arterioso permeable; Acetaminofén; Ibuprofeno (DeCS).

## ABSTRACT

The ductus arteriosus is a fundamental component of the circulation for proper systemic oxygenation in fetal life, but its persistence can cause fatal complications, so the evaluation of drugs for its closure is relevant in cases of patent ductus arteriosus closure. The **objective** of the study will be to compare the effectiveness of paracetamol versus ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in premature infants of the National Maternal Perinatal Institute, period 2022-2023. The applied **methodology** was an observational study with a quantitative approach, with a retrospective cohort analytical scope. The population will be made up of premature infants under 32 weeks of gestation with patent ductus arteriosus treated at the INMP, during the period January 2022 - April 2023, whose sample size will be 130 premature infants, divided into cohort I, 65 premature infants treated with paracetamol and cohort II, 65 premature infants treated with ibuprofen. The statistical analysis will be carried out with the Chi-Square statistical test, plus the calculation of the Relative Risk (RR), considering significance of 5%.

*Keywords:* Patent ductus arteriosus; Acetaminophen; Ibuprofen (MeSH).

## Reporte similitud de TURNITIN

NOMBRE DEL TRABAJO

**COMPARACIÓN ENTRE PARACETAMOL  
E IBUPROFENO PARA**

AUTOR

**GIOVANNI GISELLE GRIMALDO D'AMBR  
OSIO**

RECuento DE PALABRAS

**8585 Words**

RECuento DE CARACTERES

**50428 Characters**

RECuento DE PÁGINAS

**48 Pages**

TAMAÑO DEL ARCHIVO

**136.7KB**

FECHA DE ENTREGA

**May 29, 2023 3:37 PM GMT-5**

FECHA DEL INFORME

**May 29, 2023 3:38 PM GMT-5**

### ● 19% de similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base de datos

- 18% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 5% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossref

### ● Excluir del Reporte de Similitud

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado

## **CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

### **1.1 Descripción de la situación problemática**

El ductus arterioso es uno de los componentes principales de la circulación durante la vida fetal, ya que favorece la correcta oxigenación sistémica. En neonatos en condiciones normales este conducto se cierra fisiológicamente inmediatamente después del parto. No obstante, en los bebés nacidos antes de cumplir las 37 semanas de gestación, este conducto arterioso no llega a ocluirse por sí solo y puede permanecer abierto hasta la adultez, sin embargo, su presencia tiene consecuencias potencialmente mortales en los recién nacidos (1).

A nivel mundial el ductus arterioso persistente es una cardiopatía congénita que afecta aproximadamente hasta el 70% de los prematuros y puede perjudicar hasta al 80% de los bebés prematuros de muy bajo peso (2). Hasta el 2019 en el Perú, el conducto arterioso persistente era la cardiopatía congénita que ocupaba el segundo lugar en frecuencia (3), debido a la alta prevalencia de esta anomalía es que se considera un problema de salud pública.

Por lo mencionado, resulta vital identificar un tratamiento óptimo para dar solución a esta cardiopatía, sin embargo, el manejo del conducto arterioso persistente implica un desafío para los neonatólogos y cardiólogos pediátricos; ya que, aún está en discusión el tipo de fármaco que debe utilizarse; en este sentido se debe considerar la efectividad de este y que además no genere efectos colaterales de consideración luego de su administración (4).

Fármacos como el ibuprofeno, se han utilizado para el tratamiento del conducto arterioso persistente en pacientes prematuros, sin embargo algunos investigadores asocian su uso con la presencia de efectos secundarios de importancia, es así que surge como alternativa el uso del paracetamol, algunos estudios han demostrado que es tan efectivo como el ibuprofeno y que los pacientes desarrollan menos complicaciones con este tratamiento, sin embargo aún existen ciertas controversias al respecto (5).

En un estudio en Irán, el 96% de pacientes prematuros que recibieron paracetamol tuvieron un cierre exitoso del ductus arterioso persistente frente al 94% de los pacientes tratados con ibuprofeno, sin embargo, el 17% de los bebés a los que se le administró paracetamol desarrollaron complicaciones como sangrado gastrointestinal y 18% enterocolitis necrotizante en comparación con el grupo que recibió ibuprofeno, donde solo hubo un 6% que presentó sangrado gastrointestinal (6). En contraste, en Estados Unidos, de cinco recién nacidos tratados con paracetamol, tres lograron el cierre del ducto arterioso persistente a comparación de los pacientes tratados con ibuprofeno, donde ninguno logró el cierre del ducto. Y no se presentaron casos de enterocolitis necrotizante ni sangrado gastrointestinal en los neonatos (7).

En el Perú no existen investigaciones a nivel nacional ni local que hayan comparado el uso de paracetamol e ibuprofeno como tratamiento para el cierre del ductus arterioso en prematuros.

En este marco, debido a que existen controversias en cuanto a la efectividad y seguridad en el uso de estos medicamentos y una limitada disponibilidad de evidencia científica que permita establecer un adecuado tratamiento en pacientes prematuros (8) y así poder reducir la mortalidad neonatal a causa de esta patología, es que se resalta la importancia de la realización de este estudio.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la efectividad del paracetamol versus ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal, periodo 2022-2023?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Comparar la efectividad del paracetamol versus ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal, periodo 2022-2023.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Comparar la efectividad del paracetamol versus ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente 24 horas después del primer curso del fármaco del estudio en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal, periodo 2022-2023.

Comparar la tasa de reapertura después del primer curso de tratamiento con el uso de paracetamol versus ibuprofeno en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal, periodo 2022-2023.

Determinar los eventos adversos del uso de paracetamol versus ibuprofeno en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal, periodo 2022-2023.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

La relevancia teórica de esta investigación permitirá disminuir las brechas de conocimiento, contrastar resultados y absolver las controversias generadas en cuanto al uso del paracetamol e ibuprofeno como tratamiento para el cierre del ductus arterioso persistente y así ayudar a la comunidad médica encargada de abordar este tipo de patología.

Así mismo la elaboración de esta investigación servirá como referente para la creación de futuras investigaciones, sobre todo en el ámbito nacional ya que en el Perú aún no se han abordado estudios con un objetivo similar y en la actualidad solo se disponen de revisiones sistemáticas.

La importancia práctica radica en la identificación de un esquema de tratamiento que cumpla con los requerimientos de efectividad puesto que no existe un consenso en cuanto que fármaco contribuye al cierre total del ductus arterioso persistente. Además, es importante evaluar la seguridad tanto del paracetamol como la del ibuprofeno, debido a que existen opiniones contrapuestas en cuanto a la incidencia de efectos secundarios graves tales como la enterocolitis necrotizante, sangrado gastrointestinal, hemorragia intraventricular, entre otros.

A pesar de que el Instituto Nacional Materno Perinatal es un centro de referencia a nivel Nacional donde se reciben pacientes con diversas patologías y se sabe que dentro de las cardiopatías la incidencia del ductus arterioso persistente es alta no se han realizado investigaciones que comparen la efectividad y seguridad del paracetamol e ibuprofeno como tratamiento de esta condición que incrementa el riesgo de mortalidad en los pacientes prematuros.

Finalmente, identificar los riesgos y beneficios de uno de estos medicamentos que además son de fácil acceso, puede ayudar a reducir la incidencia de intervenciones quirúrgicas que suelen generar altos costos monetarios tanto para las familias como para el sistema sanitario.

#### **1.4.2 Viabilidad y factibilidad**

El estudio es viable de realizar pues se prevé contar con la autorización hospitalaria para el inicio de la recolección de datos. También se prevé tener la autorización de jefe de UCI neonatal y cuidados intermedios neonatales del INMP. Se realizarán las coordinaciones respectivas para acceder a las historias clínicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión, los que serán reconocidos mediante el código CIE-10: Q25.0.

El estudio es factible pues la investigadora cuenta con los recursos humanos, materiales y económicos necesarios para el desarrollo del estudio; este será autofinanciado por tanto no generará gastos a las instituciones involucradas en el proyecto. Es de resaltar que tanto el paracetamol y el ibuprofeno son de uso

rutinario. También se tienen el tiempo suficiente para garantizar la realización del proyecto sin contratiempo, No existe problemas éticos para la investigación.

### **1.5 Limitaciones**

Podrían presentarse errores al llenar las fichas de recolección de datos, por tanto, se realizará un control de calidad de la información previo ingreso a la base de datos en el programa estadístico.

La generalización de resultados no se podría realizar ya que los hallazgos solo representan la realidad de la institución en estudio y no son extrapolables a otras realidades.

## CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

### 2.1 Antecedentes

Dani C et al., 2021, en Italia, tuvieron como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad del paracetamol intravenoso frente al ibuprofeno intravenoso para el tratamiento del conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo en recién nacidos prematuros. Fue un estudio controlado, aleatorizado multicéntrico, en el que participaron 101 pacientes; 52 recibieron paracetamol y 49 ibuprofeno. El 78% de los pacientes que recibió ibuprofeno obtuvo el cierre del ductus arterioso versus el 52% de los pacientes que recibió paracetamol ( $p=0.026$ ). En el segundo ciclo del tratamiento con ibuprofeno la efectividad del tratamiento fue de 40 y 50% para cada grupo. Mediante regresión logística se demostró que el paracetamol tuvo menor efectividad para el cierre del conducto arterioso permeable luego del primer ciclo de tratamiento en comparación con el ibuprofeno. La incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos. Concluyeron que la efectividad del paracetamol frente al ibuprofeno fue menor en el primer ciclo de tratamiento (9).

Rojas A., 2020, en Colombia, tuvo como objetivo determinar el impacto del tratamiento farmacológico usado en el cierre del ductus arterioso persistente en pretérminos. Fue un estudio retrospectivo, descriptivo y transversal, en el cual participaron 89 pretérminos. Hallaron que el cierre farmacológico exitoso del ductus fue 84% en el grupo al que se le administró ibuprofeno y 81% al grupo de paracetamol. El 7.8% de los pacientes del grupo de ibuprofeno presentaron complicaciones, donde la más común fue la trombocitopenia (3.95%) y la hemorragia digestiva (2.6%). Concluyeron que el paracetamol vía endovenoso

tiene una efectividad comparable al ibuprofeno para el cierre del ducto arterioso en pacientes pretérmino, menores de 36 semanas (10).

Blanco D., 2020, en México, tuvo como objetivo determinar cómo es la respuesta al tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso permeable en el recién nacido pretérmino. Fue un estudio retrospectivo, de tipo observacional y transversal, en el que se incluyeron 40 pacientes. Al 57.5% de los pacientes se le administró Paracetamol y el 42.5% recibió ibuprofeno. El 82.5% respondió al tratamiento, 27.5% tuvo un ciclo y el 72.5% dos ciclos de tratamiento recibido. En cuanto al cierre del ductus arterioso y el éxito del tratamiento, el 87% de los que recibieron paracetamol y 76.5% de los que recibieron ibuprofeno tuvieron un tratamiento efectivo. Concluyeron que tanto el paracetamol como el ibuprofeno son fármacos efectivos en el tratamiento del cierre del ductus arterioso en pacientes pretérmino (11).

Mena V et al., 2020, en India, compararon la eficacia y la seguridad del ibuprofeno, la indometacina y el paracetamol en el cierre del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. Fue un estudio prospectivo y aleatorizado en el que participaron 105 pacientes. Luego del primer ciclo de tratamiento con paracetamol e ibuprofeno la efectividad del cierre fue de 42.85% y 37.14% respectivamente, luego del segundo ciclo el número de ductos cerrados fue de 28.57% y 40%. Se obtuvo un total de 71.42% y 77.14% de ductos arteriosos cerrados con paracetamol e ibuprofeno respectivamente. En los pacientes a los que se le administró ibuprofeno la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre se encontraron elevados ( $p < 0.05$ ) además 2.86% de los pacientes presentó enterocolitis

necrotizante y sangrado gastrointestinal. En el grupo de paracetamol 2.86% de los pacientes presentó sangrado pulmonar. Concluyeron que el paracetamol intravenoso es tan efectivo como el ibuprofeno para tratar el cierre del ducto arterioso (12).

Estupiñan M y Villacrez H, 2020 en Ecuador, tuvieron como objetivo determinar a eficacia del cierre farmacológico del ductus arterioso persistente en neonatos. Fue un estudio cuantitativo, descriptivo de corte transversal; la muestra fue de 199 pacientes. El 82% de los pacientes tuvo un cierre farmacológico exitoso, 84% de los participantes recibió paracetamol y el 15% fue tratado con ibuprofeno. El 18% de pacientes presentó complicaciones. Concluyeron que el tratamiento farmacológico para el cierre del ductus arterioso persistente es altamente efectivo, el paracetamol resulta ser el más utilizado en la actualidad y el que genera menos efectos adversos (13).

Kumar A et al., 2020, en la India, tuvieron como objetivo probar la hipótesis de que el paracetamol oral no es inferior al ibuprofeno oral en el cierre del conducto arterioso permeable hemodinamicamente significativo. Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado controlado; la muestra fue de 161 pacientes. la efectividad del paracetamol oral fue de 95.4% y la del ibuprofeno del 94% luego de dos ciclos del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes fueron hemorragia intraventricular (10% y 3%), enterocolitis necrosante (15% y 6%), displasia broncopulmonar (14% y 8%) y mortalidad al alta (33% y 26%) en los grupos de paracetamol e ibuprofeno respectivamente. Concluyeron que la efectividad el

paracetamol no fue inferior a la del ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso en pacientes prematuros (14).

Lu J et al., 2019, en China, tuvieron como objetivo comparar la eficacia y la seguridad del paracetamol oral y el ibuprofeno para el cierre farmacológico del ductus arterioso en bebés prematuros. Fue un estudio retrospectivo en el que participaron 255 pacientes. El grupo I recibió dosis de ibuprofeno oral de 10 y 5 mg, el grupo II recibió dosis de 10mg de ibuprofeno oral y el grupo III recibió dosis de 15 mg de paracetamol. El 45.7% de los pacientes que recibieron ibuprofeno tuvieron un cierre exitoso del ducto arterioso versus 27.5% del grupo de paracetamol en el primer día del tratamiento. Al final del tratamiento el 71.7% (II), 63.8% (I) y 37.9% (III) de los pacientes tuvieron un cierre exitoso del ducto arterioso. El efecto adverso que se presentó en los pacientes con dosis altas de ibuprofeno fue un aumento en el nivel de bilirrubina total hasta en un 18%. Concluyeron que el paracetamol puede no ser una buena alternativa de tratamiento en pacientes prematuros para el cierre del ducto arterioso (15).

Al-lawama M. et al., 2018, en Jordania, tuvieron como objetivo investigar la seguridad y eficacia del paracetamol oral frente al ibuprofeno oral en el tratamiento del conducto arterioso permeable en bebés prematuros. Fue un estudio aleatorizado, en el cual participaron 22 pacientes. la tasa mortalidad en los pacientes tratados con paracetamol fue de 23% y en los pacientes tratados con ibuprofeno 22%. El cierre primario fue del 69% en el grupo de paracetamol y 78% en el grupo de ibuprofeno. Concluyeron que tanto el paracetamol e ibuprofeno oral

son tratamientos seguros y efectivos para tratar el cierre del ducto arterioso en pacientes prematuros (16).

El-Farrash R et al., 2018, en Egipto, tuvieron como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del paracetamol oral versus ibuprofeno oral en el tratamiento del conducto arterioso permeable hemodinámicamente significativo. Fue un estudio aleatorizado de casos y controles, la muestra fue de 60 pacientes. Los resultados demostraron que el paracetamol fue tan efectivo como el ibuprofeno oral en el primer ciclo de tratamiento, además el paracetamol resultó ser más efectivo en el segundo ciclo de tratamiento de los recién nacidos que lo necesitaron. El paracetamol demostró ser más seguro que el ibuprofeno en cuanto a la incidencia de efectos adversos tales como, perforación gastrointestinal, sangrado, enterocolitis necrotizante y otras patologías. Concluyeron que el paracetamol resulta efectivo y bien tolerado como tratamiento de primera línea en el cierre del ducto arterioso en pacientes prematuros (17).

El-Mashad A t al., 2017, en Egipto, tuvieron como objetivo comparar la eficacia y los efectos secundarios de la indometacina, ibuprofeno y paracetamol en el cierre del conducto arterioso permeable en prematuros. Fue un estudio prospectivo; la muestra fue de 300 recién nacidos. Se distribuyeron en 3 grupos, I (paracetamol, 15mg, intravenoso), II (Ibuprofeno iv, 10 mg, 5mg) y III (indometacina, 0.2mg iv). 81 pacientes del grupo de paracetamol tuvieron cierre del ducto arterioso en el primer ciclo de tratamiento versus 77 pacientes del grupo de ibuprofeno. En el segundo ciclo de tratamiento, 8 y 6 pacientes presentaron cierre del ductus arterioso con paracetamol e ibuprofeno respectivamente. Las complicaciones que se presentaron

fueron, sangrado gastrointestinal (1y7), enterocolitis necrotizante (3 y 6), hemorragia pulmonar (2 y 7), hemorragia intraventricular (5 y 7) y septicemia (15 y 19) con paracetamol e ibuprofeno según corresponde. Concluyeron que el paracetamol resulta tan eficaz como la indometacina y el ibuprofeno además de que presenta menos efectos secundarios (18).

## **2.2 Bases teóricas**

### **Conducto arterioso**

El conducto arterioso durante la embriogénesis se forma a partir de las arterias del arco faríngeo las cuales además conectan el corazón y la aorta dorsal. Este ducto aparece de la porción más distante del sexto arco faríngeo izquierdo y finalmente está conformado por parte del endotelio proveniente del segundo campo cardiaco y músculo liso que deriva de las células primitivas de la cresta neural. Cuando existe un desarrollo anormal de los arcos faríngeos, existe la probabilidad de que el feto presente diversos defectos cardiacos (19).

Es la estructura encargada de comunicar a las arterias aorta y pulmonar, así mismo resulta de vital importancia para el buen funcionamiento del sistema cardiovascular fetal, puesto que es el encargado de disminuir la presión arterial pulmonar para evitar efectos nocivos en los pulmones inmaduros del feto. Se sabe que en la mayoría de los recién nacidos a término este conducto se cierra de forma espontánea luego del parto entre las 48 y 96 horas (20).

El cierre fisiológico del ductus arterioso se lleva a cabo por dos factores principales; el primero es debido al aumento de la presión arterial de oxígeno y el segundo

factor corresponde al cierre del flujo proveniente de la placenta. Es importante mencionar que ciertos componentes como el óxido nítrico, la hipoxemia, endotelina I, bradiginina, norepinefrina y prostaglandina E favorecen a la apertura de la comunicación arterial (20).

La función del ductus arterioso o conducto arterioso se basa principalmente en evitar el pase de la circulación sanguínea hacia los pulmones y en consecuencia este flujo de sangre desemboque en la arteria aorta. Se sabe además que la resistencia vascular que existe a nivel de los vasos pulmonares es muy elevada durante la vida fetal, por este motivo difícilmente ingresa el flujo sanguíneo. Esto explica por qué los pulmones no realizan actividad alguna antes del parto. Además, la presión que existe en la arteria pulmonar es tal que facilita el pase de la sangre desde la arteria pulmonar hacia la aorta mediante el conducto arterioso (21).

### **Conducto arterioso persistente**

Se denomina ductus arterioso persistente al conducto que permanece abierto hasta dos semanas después del nacimiento. Y representa el 10% de las cardiopatías congénitas que se presenta con mayor incidencia en pacientes con un peso menor de 1.750 g y hasta en 85% de los neonatos con 750 g de peso (22).

#### **Incidencia**

El ductus arterioso persistente ocurre en 1 de cada 2000 a 2500 recién nacidos a término y suele ser más frecuente en el sexo femenino (22). Sin embargo, en bebés con pesos de 750 g la incidencia llega a ser de hasta el 100%, 80% en neonatos con pesos entre 751-999 g. Con respecto a la edad gestacional, se ha reportado

que en pacientes con edad gestacional de 18 semanas la incidencia es de 80% (23).

#### Factores de Riesgo

- Peso < 1500 g
- Edad gestacional <30 semanas
- Infecciones
- Factores genéticos
- Patologías de membrana hialina
- Síndrome de dificultad respiratoria
- Cardiopatías previas
- Uso de diuréticos
- No uso de corticoesteroides prenatales
- Sobrecarga de volumen (24)

#### Etiología

En los recién nacidos pretérmino, el cierre del ductus arterioso se posterga debido a la inmadurez de los tejidos, ya que presenta menos capas musculares contráctiles y la ausencia del vaso vasorum, contribuyendo así a aumentar el riesgo de presentar resistencia del conducto. Durante la vida fetal intrauterina se forman almohadillas que favorecen la persistencia del conducto arterioso y este sea susceptible a degenerarse y remodelarse, por lo tanto, mientras menor edad gestacional tenga el feto existirá menos desarrollo histológico de las estructuras anteriormente mencionadas (25).

## Fisiopatología

Luego del nacimiento, el feto se enfrenta a la transición de la vida intrauterina a la vida extrauterina, estos cambios ocurren principalmente a nivel cardiovascular, y se caracterizan por la disminución de la resistencia vascular de los pulmones, sumado al aumento de la resistencia vascular sistémica. Esto genera una desviación mediante el ductus arterioso entre la circulación sistémica hacia la circulación pulmonar en orientación de izquierda a derecha, y resulta en el cierre del ductus arterioso horas después (25).

Sin embargo, en los recién nacidos prematuros, no se da el cierre del conducto arterioso debido a la inmadurez histológica y a consecuencia se presenta una persistencia del conducto arterioso muy significativa, que trae consecuencias como sobre circulación pulmonar, sobrecarga y posterior dilatación de las cavidades izquierdas del corazón y en los peores casos ocurre una hipoperfusión a nivel sistémico causando daño orgánico (25).

La prostaglandina E2 es la encargada de promover la permeabilidad del conducto arterioso. La persistencia en la apertura de este conducto provoca que el flujo sanguíneo desde la aorta descendente hacia la circulación pulmonar genere la aparición de edema pulmonar, ya que durante la diástole existe un robo por parte de la aorta que provoca un aumento en el gasto cardíaco para lograr compensar (26).

En los prematuros extremos la capacidad para aumentar el volumen sistólico es limitada y se evidencia un aumento de la frecuencia cardíaca para compensar el

gasto cardiaco. En consecuencia, hay una disminución del flujo sanguíneo en la parte inferior del cuerpo del feto y aumenta el riesgo de enterocolitis necrosante e insuficiencia renal (26).

#### Clasificación

Krichencko clasificó en 5 tipos al conducto arteriosos persistente de acuerdo a su morfología (27).

- a. Tipo A: Cónico
- b. Tipo B: ventana
- c. Tipo C: tubular
- d. Tipo D: Complejo
- e. Tipo E: Alargado (26).

#### Clasificación según el tamaño

##### Conducto arterioso persistente pequeño

Generalmente los conductos arteriosos pequeños suelen ser identificados accidentalmente durante el examen físico, mediante la auscultación de un soplo, ecocardiografía o tomografía computarizada por indicación no relacionada a una cardiopatía (28).

##### Conducto arterioso persistente grande

En los casos de ductus arteriosos de tamaño considerable, los pacientes pueden no presentar sintomatología no es sino hasta que llegan a la edad adulta. En algunos pacientes habrá presencia de cianosis en las extremidades inferiores (28).

## Criterios diagnósticos

### Signos clínicos

- Soplo cardiaco: en la mayoría de los casos es de origen sistólico, se puede auscultar satisfactoriamente en la zona infraclavicular izquierda y en el borde paraesternal superior izquierdo, que se irradia hasta la zona dorsal y la intensidad puede variar en un corto periodo de tiempo.
- Precordio hiperdinámico
- Taquicardia > 170 latidos por minuto
- Presión de pulso amplia >25 mmHg a causa de la presión diastólica disminuida. Se caracteriza por pulsos saltones que pueden ser palpados en la palma de las manos del recién nacido.
- Compromiso respiratorio: caracterizado por taquipnea, apneas y deterioro del prematuro expuesto a ventilación mecánica que ya presentaba mejoría, con retención de CO<sub>2</sub> e incremento de las necesidades de O<sub>2</sub>.
- Hemorragia pulmonar
- Insuficiencia cardiaca secundaria (29)

### Diagnóstico

#### Ecocardiografía bidimensional con Doppler

Es el método diagnóstico con mayor sensibilidad y especificidad en casos de ductus arterioso persistente. Ya que confirma la presencia de la patología y además posibilita evaluar la magnitud y el nivel de afectación hemodinámico de la persistencia del conducto arterioso (29).

Se pueden descartar otro tipo de patologías y se puede realizar la prueba en pacientes que no presenten o no se haya logrado identificar soplo y que, sin embargo, si evidencian otros signos que hacen sospechar al evaluador de la presencia de ductus arterioso persistente. La clasificación del conducto arterioso persistente puede ser pequeño, moderado y grande con medidas <1.5mm, 1.5-2.0 mm y >2.0 mm respectivamente (29).

Este examen diagnóstico debe ser realizado por un cardiólogo pediatra, en todos aquellos prematuros que hayan desarrollado signos que sean compatibles con la persistencia del conducto arterioso y así confirmar la patología y descartar la presencia de otro tipo de patologías del corazón (29).

Es importante mencionar que luego de la prescripción del tratamiento, es una de formas más efectivas de identificar la falla del tratamiento y buscar otras alternativas inmediatamente (29).

## **Tratamiento**

### **Paracetamol**

Fármaco analgésico y antipirético que inhibe periférica y centralmente la síntesis de prostaglandinas por acción de la ciclooxigenasa. Se encarga de bloquear las señales de dolor a nivel periférico. Tiene acción sobre el centro regulador de la temperatura; el hipotálamo (30).

Su uso principal es en el tratamiento del dolor y la fiebre a corto plazo en lactantes y niños. Y puede ser administrado por vía oral, intravenosa o rectal. Otro de los

usos que se le da al paracetamol con vía de administración intravenosa es para el tratamiento del conducto arterioso persistente (30).

El protocolo que se ha seguido en el tratamiento con paracetamol en pacientes prematuros con persistencia del conducto arterioso ha sido la administración oral de 15 mg/kg cada 6 horas. Con este esquema se han reportado cierre del ducto a los 3 días posteriores del tratamiento. No se evidenciaron efectos secundarios y los autores sugieren que esta sería una de las ventajas sobre otro tipo de tratamientos en los cuales se incluye el uso farmacológico de antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Se explica este beneficio debido a que el paracetamol no desencadena efectos vasoconstrictores y puede ser administrado a pacientes en los cuales se ha contraindicado el uso de AINES (31).

El uso del paracetamol ha aumentado significativamente desde que se evidenció la efectividad que este posee en el cierre del ducto arterioso como tratamiento secundario en pacientes a los que previamente ya se les había administrado ibuprofeno como primera opción de tratamiento (32).

En la actualidad se ha demostrado que en pacientes  $\geq 28$  semanas, prematuros con edad menor a 7 días y tratamiento de primera línea en pacientes tratados previamente con Aines es potencialmente efectivo en el cierre del conducto arterioso (32).

Otro de los beneficios comprobados del uso del paracetamol se relaciona a la poca actividad antiplaquetaria que este medicamento presenta si se compara con los antiinflamatorios no esteroideos (32).

### **Ibuprofeno**

Medicamento indicado para el tratamiento de la fiebre y el dolor con intensidad leve-moderada. La indicación endovenosa es para prematuros menores de 34 semanas con persistencia del conducto arterioso (33).

A lo largo de los años se ha demostrado que el uso del ibuprofeno para el tratamiento del ducto arterioso persistente es tan efectivo como la administración de indometacina. No obstante, el uso de ibuprofeno se asocia a una menor incidencia en la mortalidad, reapertura del conducto, necesidad de intervención quirúrgica, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, enfermedad pulmonar y retinopatía en los pacientes prematuros (20).

La vía de administración de medicamento de primera elección debe ser la oral, ya que suele ser más segura y efectiva. La dosis que se recomienda en el tratamiento de la patología en cuestión es de 20 mg/kg al día en tres dosis diarias de 10 mg la primera y las dos posteriores de 5 mg. La dosis máxima puede llegar a ser de 40 mg/kg/ al día (20).

El ibuprofeno actúa inhibiendo la enzima COX, y se relaciona a un menor riesgo en la aparición de enterocolitis necrotizante e insuficiencia renal transitoria al compararse con medicamentos como la indometacina. No obstante, se debe tener

especial cuidado y precaución en las dosis administradas ya que la eficacia del medicamento se puede ver comprometida. Las dosis más altas de ibuprofeno independientemente de la edad gestacional resultan ser las más efectivas conforme avanza la edad postnatal (34).

Se han evidenciado concentraciones séricas máximas, luego del tratamiento con ibuprofeno oral y que resultan significativamente más altas que los niveles del tratamiento endovenoso, a esto se podría asociar a una mayor respuesta del tratamiento oral versus endovenoso (34).

### **Prematuridad**

Se denomina prematuro a todo aquel neonato vivo que ha nacido antes de completar las 37 semanas de edad gestacional y se pueden clasificar en prematuros extremos que son los neonatos con edad gestacional menor de 28 semanas, muy prematuro y son los bebés con edades entre 28 y 32 semanas, finalmente el prematuro moderado-tardío con edades entre 32 a 37 semanas (35).

Las razones por las cuales los bebés nacen antes del tiempo establecido están relacionado al inicio de trabajo de parto prematuro, por alguna indicación del médico o la presencia de infecciones u otras comorbilidades presentes en la madre. A nivel mundial, según la Organización mundial de la salud, aproximadamente nacen 15 millones de bebés prematuros cada año (35).

En los pacientes prematuros, la incidencia de conducto arteriosos persistente es alta y resulta ser inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacer.

La incidencia de ductus arterioso persistente ocurre aproximadamente en el 33% de prematuros de muy bajo peso y 65% de los recién nacidos prematuros de extremadamente bajo peso al nacer. En los recién nacidos de 32 semanas ocurre en el 20% de pacientes, no obstante, esto se incrementa hasta en 90% en los recién nacidos de 26 semanas o menos (36).

### **Paracetamol e ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros**

Se realizó una comparación entre algunos estudios donde se incluyeron recién nacidos prematuros, se buscó comparar la eficacia y seguridad del paracetamol solo, o combinado con ibuprofeno versus el tratamiento con ibuprofeno y otros medicamentos (37).

Identificaron que la tasa de éxito del paracetamol o acetaminofén en el cierre del ductus arterioso fue significativamente mayor en los pacientes a los cuales se les administró placebo y similar en los pacientes a los cuales se les prescribió ibuprofeno e indometacina (37).

Se asocia al uso del paracetamol en este tipo de patologías con una menor incidencia de daños renales e intestinales. Y a largo plazo se ha evidenciado mínimas diferencias en cuanto a discapacidad del funcionamiento neuronal en niños de 24 meses a 5 años de edad que se les administró paracetamol, los que no recibieron medicamento experimental o placebo (37).

En cuanto a la efectividad del tratamiento para el cierre del ducto arterioso permanente, la evidencia ha demostrado que hay poca o ninguna diferencia entre el uso del paracetamol o ibuprofeno (37).

### **2.3 Definición de términos básicos**

**Ductus arterioso persistente:** cardiopatía congénita que se caracteriza por la persistencia del conducto arterioso en el feto y que impide el pase de la sangre al pulmón (38).

**Prematuro:** neonato que ha nacido antes de cumplir las 37 semanas de gestación (39).

**Paracetamol:** fármaco derivado de la acetanilida que tiene función analgésica y antipirética (40).

**Ibuprofeno:** medicamento antiinflamatorio no esteroideo que funciona además como analgésico (41).

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación

H1: El paracetamol es más efectivo para el cierre del ductus arterioso persistente en comparación al ibuprofeno en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal, periodo 2022-2023.

H0: El paracetamol es igual de efectivo para el cierre del ductus arterioso persistente en comparación al ibuprofeno en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal, periodo 2022-2023.

### 3.2 Variables y su definición operacional

Variables	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Tipo de manejo	Tratamiento farmacológico utilizado para el cierre de ductus arterioso persistente en el paciente en estudio.	Cualitativa	Nominal	Ibuprofeno Paracetamol	Historia clínica
Cierre del ductus arterioso persistente	Se definirá como el cierre del ductus arterioso persistente a las 24 horas de la última dosis del fármaco del estudio evaluado a través de un ecocardiograma. El primer ciclo de tratamiento dura tres días y el segundo ciclo 3 días más, por tanto, en aproximadamente 6 días después de iniciado el manejo se determinará la presencia de la patología, identificado mediante ecocardiograma a la medición del ductus arteriovenoso menor de 1.5 mm.	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia clínica
Cierre del ductus arterioso persistente 24 horas después del primer curso del fármaco	Evaluación del cierre del ductus arterioso después del primer esquema de tratamiento con paracetamol o ibuprofeno en el paciente en estudio. Dado que inicialmente el tratamiento se mantiene	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia clínica

	por 3 días, al finalizar este periodo se determinará la presencia de la patología.				
Reapertura después del primer curso del fármaco	Reapertura del ductus arterioso luego del cierre inicial en el paciente en estudio.	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia clínica
Eventos adversos	Efecto no deseado a consecuencia del uso de paracetamol o ibuprofeno en el paciente en estudio. se evaluará los 3 y 6 días post manejo con ibuprofeno o paracetamol.	Cualitativa	Nominal	Hemorragia intraventricular Perforación gastrointestinal Insuficiencia renal Otros	Historia clínica

## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño metodológico**

Enfoque cuantitativo

Según la intervención del investigador, será de tipo observacional

Según el alcance, será analítico de cohorte

Según el momento de la recolección, retrospectivo.

### **4.2 Diseño muestral**

Población universo

Prematuros menores de 32 semanas de gestación con ductus arterioso persistente atendidos en el INMP.

Población de estudio

Prematuros menores de 32 semanas de gestación con ductus arterioso persistente atendidos en el INMP, durante el periodo enero 2022 - abril 2023.

Criterios de elegibilidad

De inclusión

*Cohorte I*

Prematuros menores de 32 semanas de ambos sexos.

Prematuros con diagnóstico ecocardiográfico de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo, diagnosticado por Cardiología Pediátrica o validado por Neonatólogo con adecuada formación en ecocardiografía.

Prematuros tratados con paracetamol.

## *Cohorte II*

Prematuros menores de 32 semanas de ambos sexos.

Prematuros con diagnóstico ecocardiográfico de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo, diagnosticado por Cardiología Pediátrica o validado por Neonatólogo con adecuada formación en ecocardiografía.

Prematuros tratados con ibuprofeno.

## De exclusión

Prematuros con sospecha o diagnóstico prenatal de cardiopatía estructural.

Prematuros con malformaciones congénitas mayores.

Prematuros con contraindicación para la administración de los fármacos en estudio como urea en sangre >60 mg/dL, nivel de creatinina sérica >1,8 mg/dl, recuento de plaquetas <50.000/ $\mu$ L, hemorragia activa (traqueal, digestiva o renal), diagnóstico clínico o evidencia radiológica de enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular de grado moderado a grave (grado III con o sin extensión intraparenquimatosa) o progresión de la hemorragia intraventricular demostrada en una ecografía anterior.

Prematuros con historia clínica extraviada.

## Muestra

Para el cálculo de la muestra se utilizará la fórmula de cohorte, en el cual se considerará un nivel de confianza del 95% y potencia de prueba del 80%. Según la investigación de Dani et al. (9), el 52% de los pacientes prematuros en quienes se administró paracetamol presentarían cierre del ductus arterioso permeable.

Asimismo, la relación entre los grupos será de 1 a 1. La fórmula se presenta a continuación:

$$n = \frac{[z_{1-\alpha/2}\sqrt{(r+1)P_M(1-P_M)} + z_{1-\beta}\sqrt{rP_1(1-P_1) + P_2(1-P_2)}]^2}{r(P_1 - P_2)^2}$$

Parámetros:

$Z_{1-\alpha/2} = 1.96$  : Nivel de confianza del 95%.

$Z_{1-\beta} = 0.84$  : Potencia de prueba de 80%.

$p_1 = 0.52$  : Proporción de pacientes con cierre del ductus arterioso permeable tratados con paracetamol.

$p_2 = 0.28$  : Proporción de pacientes con cierre del ductus arterioso permeable tratados con ibuprofeno.

$RR=1.857$  : Riesgo relativo

$r = 1$  : Relación entre los grupos.

$P_M = (P_1+rP_2) / (r+1)$

Resultado:

$n_1 = 65$  : Tamaño para grupo cohorte I

$n_2 = 65$  : Tamaño para grupo cohorte II

Por lo tanto, el tamaño de la muestra estará conformado por 130 prematuros menores de 32 semanas de gestación con ductus arterioso persistente atendidos en el INMP, enero 2022 - abril 2023. Donde 65 prematuros serán tratados con paracetamol (cohorte I) y otros 65 tratados con ibuprofeno (cohorte II).

## Tipo y técnica de muestreo

El tipo de muestreo será probabilístico, donde cada prematuro mediante sus historias clínicas tendrán la misma probabilidad de ser seleccionado. La técnica será el aleatorio simple, el cual consistirá en codificar las historias clínicas en Excel de manera ordenada para cada grupo, luego de ello se procederá a realizar la aleatorización colocando la función “aleatorio entre”, donde permitirá seleccionar de manera aleatoria cada historia clínica hasta completar el número de muestra en ambos grupos.

### **4.3 Técnicas de recolección de datos**

La técnica de recolección de datos será documental y el instrumento una ficha de recolección de datos. Este último tendrá la siguiente estructura:

- I. Datos generales
- II. Tipo de manejo
- III. Cierre del ductus arterioso persistente: Se considerará cuando el ductus arteriovenoso mide menor 1.5 mm, identificado mediante ecocardiograma.
- IV. Cierre del ductus arterioso persistente 24 horas después del primer curso del fármaco.
- V. Reapertura después del primer curso del fármaco
- VI. Eventos adversos

## Proceso de recolección de datos

El protocolo de estudio será aprobado por la Universidad de San Martín de Porres, así como por el Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP). Posterior a ello, se coordinará con la Oficina de Estadística e Informática para acceder a la información

de los pacientes con diagnóstico de ductus arterioso persistente, luego se realizará la aleatorización y se seleccionarán a los pacientes que formarán parte de la muestra del estudio. Se buscará la información necesaria en las historias clínicas de los pacientes, los datos se ingresarán en la ficha de recolección de datos previamente diseñada por la investigadora (Anexo)

El manejo farmacológico empleado en el INMP para el cierre del ductus arterioso persistente es el siguiente:

Los neonatos pretérmino de la cohorte I recibieron paracetamol 15 mg/kg/dosis c/6h vía endovenosa por 3 días. Mientras que los neonatos de la cohorte II recibieron ibuprofeno 10 mg/kg dosis de carga en el día de 10 mg/Kg, seguido de 5 mg/kg 24 horas después de la primera dosis durante dos días. El tratamiento asignado se mantuvo durante los primeros 3 días, independientemente del resultado ecocardiográfico, salvo que existan contraindicaciones para su administración. Se realizó el monitoreo ecocardiográfico por un Cardiólogo o Neonatólogo adiestrado 24 horas después de finalizar el tratamiento. Si en el control ecocardiográfico del conducto, este permanece abierto  $> 1$  mm, se administró un segundo ciclo del mismo tratamiento y dosis asignado por 3 días más. Se realizó el monitoreo ecocardiográfico al finalizar este periodo. Si después del segundo ciclo de tratamiento con paracetamol o ibuprofeno fracasa se optó por tratamiento quirúrgico.

Finalmente, los datos serán ingresados en una base de datos del programa estadístico para su análisis.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Luego de obtener la información necesaria para la investigación, esta pasará a una base de datos en el programa IBM SPSS-25 y seguidamente cada registro ingresado pasará por un control de calidad, es decir, solo se considerará aquella información basada en los criterios de inclusión y una clasificación de acuerdo a la operacionalización de variables, donde posteriormente con la base sólida y correcta se aplicarán análisis estadísticos inferenciales y bivariados según los objetivos de la investigación.

##### **Análisis descriptivo**

VARIABLES CUANTITATIVAS COMO LA EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO ESTARÁN CALCULADAS POR MEDIDAS DE TENDENCIA CENTRAL (MEDIA/MEDIANA) Y MEDIDAS DE DISPERSIÓN (DESVIACIÓN ESTÁNDAR/RANGO INTERCUARTÍLICO), SEGÚN LA NORMALIDAD DE LOS DATOS. MIENTRAS QUE, LAS VARIABLES CUALITATIVAS COMO EL SEXO, TIPO DE MANEJO, EL CIERRE DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE, CIERRE DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE 24 HORAS DESPUÉS DEL PRIMER CURSO DEL FÁRMACO, REAPERTURA DESPUÉS DEL PRIMER CURSO DEL FÁRMACO Y EVENTOS ADVERSOS SERÁN ESTIMADAS POR FRECUENCIA ABSOLUTAS (n) Y RELATIVAS (%).

##### **Análisis inferencial**

PARA COMPARAR LA EFECTIVIDAD DEL PARACETAMOL E IBUPROFENO PARA EL CIERRE DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN PREMATUROS DEL INSTITUTO NACIONAL MATERNO PERINATAL, SE EMPLEARÁ LA PRUEBA CHI-CUADRADO Y, ADÉMÁS SE CALCULARÁ EL RIEGO RELATIVO (RR). SE TOMARÁ EN CUENTA UN NIVEL DE SIGNIFICANCIA DEL 5%, ES DECIR, EL VALOR-P MENOR A 0.05 SERÁ SIGNIFICATIVO.

Presentación de resultados

Los resultados serán expuestos en tablas simples y de doble entrada, como también en gráficos de barras y/o circular empelando el programa Microsoft Excel 2019.

#### **4.5 Aspectos éticos**

La Investigación será revisada por el Comité Institucional de Ética en Investigación de la USMP. Se respetarán los principios bioéticos: no maleficencia, beneficencia, autonomía y justifica pues el estudio no generará daño en los pacientes, solo se pretende realizar una revisión de historias clínicas para identificar la efectividad del paracetamol e ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros.

Dado que no se tendrá contacto directo con los pacientes no será necesario brindar consentimiento informado. Se informa también que las fichas de recolección serán anónimas; por tanto, no se recabará información que permita reconocer al paciente tales como nombre o apellidos. Los datos solo serán manejados por personal asociado al estudio y mantenidos en un archivo con acceso mediante contraseña por la investigadora en su computadora personal.

## CRONOGRAMA

<b>PASOS 2023</b>	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Setiembre	Octubre
Documentación final del proyecto de investigación	<b>X</b>					
Aprobación del proyecto de investigación	<b>X</b>	<b>X</b>				
Recolección de Datos			<b>X</b>	<b>X</b>		
Procesamiento y análisis de datos					<b>X</b>	
Elaboración del informe					<b>X</b>	
Correcciones del trabajo de Investigación					<b>X</b>	
Aprobación del trabajo de investigación						<b>X</b>
Publicación del artículo científico						<b>X</b>

## PRESUPUESTO

<b>Concepto</b>	<b>Monto Aproximado (nuevos soles)</b>
Material de escritorio	S/. 400.00
Compra de software	S/. 250.00
Internet	S/. 150.00
Impresiones	S/. 150.00
Provisión	S/. 250.00
Pasajes	S/. 200.00
<b>TOTAL</b>	<b>S/. 1400.00</b>

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Backes C, Hill K, Shelton E, Slaughter J, Lewis T, Weisz D, et al. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider. *J Am Heart Assoc* [Internet]. 2022 [citado el 02 de mayo de 2023];11(17): 1-23. Disponible de: [10.1161/JAHA.122.025784](https://doi.org/10.1161/JAHA.122.025784).
2. Gonzáles-Lorenzo R, Cedeño-Ramírez Y, Sotolongo-Castillo M, Mayo-Díaz A. Caracterización de recién nacidos con ductus arterioso permeable, estudio de cinco años. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta* [Internet]. 2019 [citado 3 de mayo de 2023]; 44(5): 1-6. Disponible de: [https://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1944/pdf\\_622](https://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1944/pdf_622).
3. Saldaña C, Roque J, Saldaña S, De la Cruz J. Trombocitopenia como indicador predictivo de cierre deficitario de ductus arterioso en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal. *Rev Peru Investig Matern Perinat* [Internet]. 2019 [citado el 03 de mayo de 2023]; 8(2): 21-26. Disponible de: <https://doi.org/10.33421/inmp.2019150>.
4. Erdeve Ö, Okulu E, Singh Y, Sindelar R, Oncel M, Terrin G, et al. An Update on Patent Ductus Arteriosus and What is Coming Next. *Turk Arch Pediatr*[Internet]. 2022[citado el 03 de mayo de 2023]; 57(2): 118-131. Disponible de: [10.5152/TurkArchPediatr.2022.21361](https://doi.org/10.5152/TurkArchPediatr.2022.21361).
5. Mitra S, Scrivens A, Kursell A, Disher T. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2020 [citado el 03 de mayo de 2023];2020(12):1-99. Disponible de: [10.1002/14651858.CD013278.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD013278.pub2).

6. Shahmirzadi G, Nooripour S, Ziari A, Danaei N. Comparison of Gastrointestinal Complications of Paracetamol and Ibuprofen in the Management of Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Clinical Trial Study. *Int J Prev Med*[Internet]. 2021 [citado el 03 de mayo de 2023]; 12(48):1-5. Disponible de: 10.4103/ijpvm.IJPVM\_387\_19.
7. Tauber K, King R, Colon M. Intravenous acetaminophen vs intravenous ibuprofen to close a patent ductus arteriosus closure: A pilot randomized controlled trial. *Health Sci Rep* [Internet]. 2020 [citado el 03 de mayo de 2023];3(3):1-5. Disponible de: 10.1002/hsr2.183.
8. García-Robles A, Gimeno A, Serrano M, Párraga M, Parra A, Poveda-Andrés J, et al. Paracetamol vs. Ibuprofen in Preterm Infants With Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus: A Non-inferiority Randomized Clinical Trial Protocol. *Front Pediatr* [Internet]. 2020 [citado el 03 de mayo de 2023];8(372):1-10. Disponible de: 10.3389/fped.2020.00372.
9. Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* [Internet]. 2021 [citado 02 de mayo 2023];180(3):809-816. Disponible de: 10.1007/s00431-020-03780-8.
10. Rojas A. Determinar el impacto del tratamiento farmacológico usado en el cierre del ductus arterioso persistente en preterminos en el Hospital Universitario Clínica San Rafael en los años 2017-2020. [Tesis de Especialidad en internet]. Colombia:Universidad Militar Nueva Granada; 2020 [citado el 02 de mayo 2023].68p. Disponible de:

[https://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/handle/10654/38385/RojasGarzonAstridXimena2021\\_.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/handle/10654/38385/RojasGarzonAstridXimena2021_.pdf?sequence=1&isAllowed=y).

11. Blanco D. Respuesta a tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso permeable en el recién nacido pretérmino. [Tesis de especialidad en internet]. México: Benemérita Universidad Autónoma de Puebla; 2020 [citado el 02 de mayo 2023].48p. Disponible de: <https://repositorioinstitucional.buap.mx/handle/20.500.12371/11306>.
12. Meena V, Meena D, Rathore P, Chaudhary S, Soni J. Comparison of the efficacy and safety of indomethacin, ibuprofen, and paracetamol in the closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates – A randomized controlled trial. *Ann Pediatr Cardiol* [Internet]. 2020 [citado 02 de mayo 2023];13(2):130-135. Disponible de: [10.4103/apc.APC\\_115\\_19](https://doi.org/10.4103/apc.APC_115_19).
13. Estupiñan M, Villacrez H. Efectividad del cierre farmacológico del ductus arterioso persistente en neonatos. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas* [Internet]. 2021 [citado 02 de mayo 2023];1(1):23-37. Disponible de: <https://doi.org/10.53591/revfcm.v1i1.1248>.
14. Oral Paracetamol vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus: A Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *The Journal of Pediatrics* [Internet]. 2020 [citado 02 de mayo 2023];222(2):79-84. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.058>.
15. Lu J, Li Q, Zhu L, Chen C, Li Z. Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Medicina* [Internet]. 2019 [citado 02 de mayo 2023];98(31):E16689. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709086/>.

16. Al-lawama M, Alammori I, Badran E. Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *J Int Med Res* [Internet]. 2018 [citado 02 de mayo 2023];46(2):811-818. Disponible de: [10.1177/0300060517722698](https://doi.org/10.1177/0300060517722698).
17. El-Farrash R, El Shimy M, El-Sakka A, Ahmed M, Abdel-Moez D. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine* [Internet]. 2019 [citado 02 de mayo 2023];32(21):3647-3654. Disponible de: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1470235>.
18. El-Mashad A, Madhy H, Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *European Journal of Pediatrics* [Internet]. 2017 [citado el 02 de mayo 2023];(176):233-240. Disponible: [10.1007/s00431-016-2830-7](https://doi.org/10.1007/s00431-016-2830-7).
19. Hamrick S, Sallmon H, Rose A, Porras D, Shelton E, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics* [Internet]. 2020 [citado el 02 de mayo 2023];146(5):e20201209. Disponible de: [10.1542/peds.2020-1209](https://doi.org/10.1542/peds.2020-1209).
20. Escobar H, Meneses-Gaviria G, Revelo-Jurado N, Villa-Rosero J, Ijají-Piamba J, Burbano-Imbachí A, et al. Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. *Rev. Fac. Med* [Internet]. 2019 [citado el 02 de mayo 2023];67(2):333-339. Disponible de: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n2.64146>.
21. García P. Circulación fetal. *CT* [Internet]. 2018 [citado 02 de mayo 2023]:141-152. Disponible de: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/6573030.pdf>.

22. Gálvez-Cuitiva E, Lonngi-Rojas G. Uso del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas. *Perinatología y Reproducción Humana* [Internet]. 2018 [citado 02 de mayo de 2023];32(4):143-150. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.08.005>.
23. Sariol P, De la Rosa J, Calás J. Persistencia del conducto arterioso: Informe de caso en Unidad Neonatal. *Ciencias Basicas Biomédicas* [Internet]. 2022 [citado 02 de mayo 2023]1-11Disponible de: <https://cibamanz2021.sld.cu/index.php/cibamanz/cibamanz2021/paper/viewFile/453/339>; 2021.
24. Laadimat H, Ibáñez E, Zamora M, Alcalá P, Figuerola J, Berga L. Manejo del ductus arteriovenoso permeable en prematuros ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos. *Revista Sanitaria de investigación* [Internet]. 2021 [citado 02 de mayo 2023]. Disponible de: <https://revistasanitariadeinvestigacion.com/manejo-del-ductus-arteriovenoso-permeable-en-prematuros-ingresados-en-unidad-de-cuidados-intensivos/>.
25. Instituto Nacional Materno Perinatal. Guía de práctica clínica para el diagnóstico y manejo de la persistencia del conducto arterioso (PCA) en prematuros. Lima: Ministerio de Salud del Perú [Internet]; 2023 [citado 02 de mayo 2023]:14p. Disponible de: [https://www.inmp.gob.pe/uploads/file/Revistas/Neo2023/4\\_GU%C3%8DA%20DE%20PR%C3%81CTICA%20CL%C3%8DNICA%20PARA%20EL%20DIAGN%C3%93STICO%20Y%20MANEJO%20DE%20LA%20PERSISTENCIA%20DEL%20CONDUCTO%20ARTERIOSO%20\(PCA\)](https://www.inmp.gob.pe/uploads/file/Revistas/Neo2023/4_GU%C3%8DA%20DE%20PR%C3%81CTICA%20CL%C3%8DNICA%20PARA%20EL%20DIAGN%C3%93STICO%20Y%20MANEJO%20DE%20LA%20PERSISTENCIA%20DEL%20CONDUCTO%20ARTERIOSO%20(PCA)).

26. Guillam-Kraukauer M, Mahajan K. Patent Ductus Arteriosus. StatPearls [Internet]. 2022 [citado 02 de mayo 2023]. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430758/>.
27. Mantilla J, Cely-Andrade J, Enriquez M, Olaya J. Conducto arterioso persistente tipo ventana: manejo quirúrgico. Cirugía cardiovascular [Internet]. 2017. [citado 02 de mayo 2023];24(2):109-111. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.circv.2016.11.057>.
28. Lee S, Yoo S, Son M, White C. The Patent Ductus Arteriosus in Adults with Special Focus on Role of CT. Diagnostics [Internet]. 2021 [citado el 03 de mayo de 2023];11(12):1-10. Disponible de: [10.3390/diagnostics11122394](https://doi.org/10.3390/diagnostics11122394).
29. González C. Protocolo de Manejo del Ductus Arterioso Persistente en el Neonato [internet]. Hospital del Niño Doctor José Renán Esquivel; 2018 [citado el 02 de mayo de 2023]. 11p. Disponible de: <https://hn.sld.pa/wp-content/uploads/2022/03/DAP.pdf>.
30. Asociación Española de Pediatría [Internet]. Paracetamol (acetaminofén). [Internet].; c2021 [citado el 02 de mayo de 2023]. Disponible de: <https://www.aeped.es/category/pediamecum/antitermicos>.
31. Ohlsson A, Shah P. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2020 [citado el 02 de mayo de 2023];2020(1):1-87. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6984659/pdf/CD010061.pdf>.
32. Martini S, Aceti A, Galletti S, Beghetti I, Faldella G, Corvaglia L. To Feed or Not to Feed: A Critical Overview of Enteral Feeding Management and Gastrointestinal Complications in Preterm Neonates with a Patent Ductus

- Arteriosus. *Nutrients* [Internet]. 2020 [citado el 02 de mayo de 2023];12(1):1-15. Disponible de: [10.3390/nu12010083](https://doi.org/10.3390/nu12010083).
33. Asociación Española de Pediatría. Ibuprofeno [Internet].; 2020 [citado el 02 de mayo 2023]. Disponible de: <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum/ibuprofeno>.
34. Mitra S, Boode W, Weisz D, Shah P. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2023 [citado el 02 de mayo de 2023];2023(4):1-81. Disponible de: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10091483/pdf/CD013588.pdf>.
35. Organización Mundial de la Salud. Nacimientos prematuros[internet]. [Internet] 2022 [citado el 02 de mayo de 2023]. Disponible de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth#:~:text=Se%20considera%20prematuro%20un%20beb%C3%A9,de%2028%20a%2032%20semanas>).
36. Santos J, Soares P, Ferreros C, Flor de Lima F, Guimaraes H. Patent ductus arteriosus in preterm newborns: A tertiary hospital experience. *Revista portuguesa de Cardiología* [Internet]. 2022 [citado el 02 de mayo de 2023];41(2):109-118. Disponible de: <https://doi.org/10.1016/j.repc.2021.01.008>.
37. Jasani B, Mitra S, Shah P. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2022 [citado 02 de mayo de 2023];(12). Disponible de: [10.1002/14651858.CD010061.pub5](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010061.pub5)..

38. Descriptores en Ciencias de la Salud. Conducto Arterioso persistente [Internet]. 2020 [citado el 02 de mayo del 2023]. Disponible de: [https://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/..](https://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/)
39. Descriptores en Ciencias de la Salud. Prematuro [Internet]. 2020 [citado el 02 de mayo de 2023]. Disponible de: [https://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/..](https://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/)
40. Salud DeCdl. Paracetamol [Internet]. 2020 [citado el 02 de mayo de 2023]. Disponible de: [https://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/..](https://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/)
41. Descriptores en Ciencias de la Salud. Ibuprofeno [Internet]. 2020.[citado el 02 de mayo de 2023]. Disponible de: [https://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/.](https://decs2020.bvsalud.org/cgi-bin/wxis1660.exe/decserver/)

## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Pregunta de investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Cuál es la efectividad del paracetamol e ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros del Instituto Materno Perinatal, periodo 2022-2023?</p>	<p><b>General</b> Comparar la efectividad del paracetamol e ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros del Instituto Materno Perinatal, periodo 2022-2023.</p> <p><b>Específicos</b> Comparar la efectividad del paracetamol e ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente 24 horas después del primer curso del fármaco del estudio en prematuros del Instituto Materno Perinatal, periodo 2022-2023.</p> <p>Comparar la tasa de reapertura después del primer curso de tratamiento con el uso de paracetamol e ibuprofeno en prematuros del Instituto Materno Perinatal, periodo 2022-2023.</p>	<p><b>General</b> Hipótesis general H1: El paracetamol es más efectivo para el cierre del ductus arterioso persistente en comparación al ibuprofeno en prematuros del Instituto Materno Perinatal, periodo 2022-2023.</p> <p>H0: El paracetamol es igual de efectivo para el cierre del ductus arterioso persistente en comparación al ibuprofeno en prematuros del Instituto Materno Perinatal, periodo 2022-2023.</p>	<p>Cuantitativo, observacional, analítico de cohorte y retrospectivo</p>	<p><b>Población</b> Prematuros menores de 32 semanas de gestación con ductus arterioso persistente atendidos en el INMP, durante el periodo enero 2022 - abril 2023.</p> <p><b>Muestra</b> 130 prematuros.</p> <p><b>Procesamiento</b> Media/Mediana, desviación estándar/rango intercuartílico, frecuencias absolutas y relativas, Chi-cuadrado y RR.</p>	<p>Ficha de recolección</p>

	Determinar los eventos adversos del uso de paracetamol e ibuprofeno en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal, periodo 2022-2023.				
--	--	--	--	--	--

## 2. Instrumento de recolección de datos

Comparación entre paracetamol e ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal, 2022- 2023

Fecha: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

ID: \_\_\_\_\_

---

### I. Datos generales

Edad gestacional al nacimiento: \_\_\_\_\_ ss

Sexo: ( ) Masculino ( ) Femenino

II. Tipo de manejo: ( ) Paracetamol

( ) Ibuprofeno

III. Cierre del ductus arterioso persistente: ( ) Si ( ) No

\_\_\_\_\_ mm

IV. Cierre del ductus arterioso persistente 24 horas después del primer curso del fármaco

( ) Si ( ) No

V. Reapertura después del primer curso del fármaco

( ) Si ( ) No

### VI. Eventos adversos

	Primer ciclo de tratamiento (3 días)	Segundo ciclo de tratamiento (6 días)
Eventos adversos	( ) Hemorragia intraventricular ( ) Perforación gastrointestinal ( ) Insuficiencia renal ( ) Otros: _____	( ) Hemorragia intraventricular ( ) Perforación gastrointestinal ( ) Insuficiencia renal ( ) Otros: _____