

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**"PROFILAXIS CON PARACETAMOL PARA CIERRE DEL CONDUCTO
ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS CON
PESO MENOR A 1500 GRAMOS"**

Presenta

DRA. MARIANA TORRES VILLANUEVA

**COMO REQUISITO PARCIAL PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

NOVIEMBRE 2024

**PROFILAXIS CON PARACETAMOL PARA CIERRE DEL CONDUCTO
ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS CON
PESO MENOR A 1500 GRAMOS**

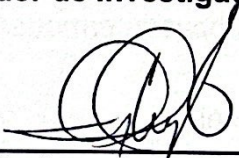
Aprobación de la tesis:



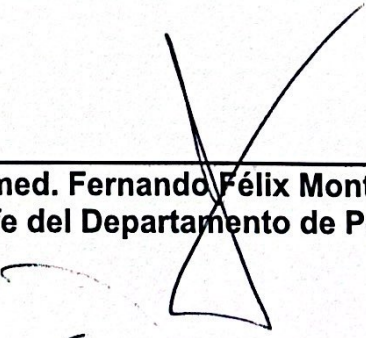
Dra. med. Adriana Nieto Sanjuanero
Directora de la tesis



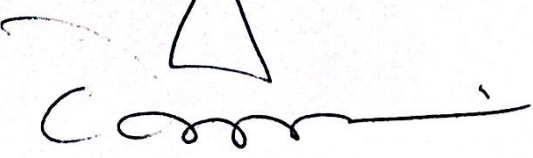
Dr. Fernando García Rodríguez
Coordinador de Investigación



Dra. med. Idalia Aracely Cura Esquivel
Coordinador de Enseñanza



Dr. med. Fernando Félix Montes Tapia
Jefe del Departamento de Pediatría



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A Dios

Mi guía y fortaleza de mi vida

Mi inspiración en mi camino profesional

Todo se lo debo a él.

A mi familia,

Por haberme apoyado y acompañado estos 3 años

Sin ustedes no lo hubiera logrado

Gracias.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN	8
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN	9
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS	17
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS	18
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS	19
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.	28
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN	34
Capítulo VIII	
8. CONCLUSIÓN	39

Capítulo IX

9. ANEXOS	40
9.1 Cronograma	40
9.2 Lista aleatorización	41
9.2 Formato diagnóstico PCA	42
9.2 Consentimiento informado para padres.	44
9.2 Consentimiento informado para abuelos.	50
9.2 Asentimiento	56

Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA	58
-----------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	61
----------------------------------	----

INDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Características clínicas y resultados de 26 recién nacidos prematuros <1500 gramos que reciben o no paracetamol como profilaxis para el cierre del conducto arterioso en grupo intervención y placebo	29
2. Características clínicas y resultados de 26 recién nacidos prematuros <1500 gramos que reciben o no paracetamol como profilaxis para el cierre del conducto arterioso en pacientes con y sin PCA.....	30
3. Resultados ecocardiográficos en 3 variables evaluadas a través del tiempo en 17 pacientes con presencia de conducto arterioso que recibieron paracetamol (n=10) o placebo (n=7)	33
4. Resultados ecocardiográficos en 3 variables en 17 pacientes con presencia de conducto arterioso que recibieron paracetamol (n=10) o placebo (n=7)	33

LISTA DE ABREVIATURAS

AINE- AntiInflamatorios No Esteroideos

BPD - Displasia Broncopulmonar

CA - Conducto Arterioso

CPAP- Presión Positiva Continua en la Vía Aérea

ECN - Enterocolitis necrotizante

HIV - Hemorragia intraventricular

IV - Intravenoso

PCA - Persistencia de Conducto Arterioso

ROP - Retinopatía del prematuro

UCIN - Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal

VAFO - Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria

VM - Ventilación mecánica

CAPÍTULO I

RESUMEN

Introducción. La persistencia del conducto arterioso se ha asociado con un aumento en la morbimortalidad y los días de estancia hospitalaria. El uso profiláctico con indometacina e ibuprofeno no ha demostrado beneficios clínicos significativos. La profilaxis con paracetamol representa una potencial opción eficaz y segura. Hay poca evidencia de la eficacia de la profilaxis con paracetamol para prevenir el PCA en bebés prematuros.

Objetivo. Determinar si la profilaxis farmacológica con paracetamol intravenoso es eficaz para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos.

Métodos. Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego en un centro de tercer nivel, se incluyeron recién nacidos prematuros con peso <1500 g hospitalizados en la UCIN. Asignados a dos grupos: intervención con paracetamol y placebo, seguimiento con 5 ultrasonidos desde las primeras 24 horas hasta las dos semanas de vida. Estadísticas inferencial con U de Mann-Whitney y ANOVA de Friedman fueron utilizadas para comparar tres variables entre ambos grupos.

Resultados. Se incluyeron 26 pacientes con mediana de 30 [rango intercuartil 28-32] semanas de gestación y media de 1.100 ± 0.24 kg. 17 pacientes con CA al nacimiento, de ellos uno reabrió y tres tuvieron falla al cierre del conducto. Sin diferencias significativas al comparar las características demográficas entre los grupos. El diámetro, diámetro/Kg y velocidad de RIAP se redujeron de manera significativa ($p < 0.05$) en cada grupo a través del tiempo, pero no hubo diferencia al comparar estos entre los dos grupos ($p > 0.05$).

Conclusión. No se encontró un resultado estadísticamente significativo a favor del grupo con profilaxis con paracetamol, por lo que no sería de utilidad su uso antes de establecer el diagnóstico, ya que para las dos semanas de vida toda la población tuvo un cierre del mismo con o sin intervención.

Palabras clave: Persistencia del Conducto Arterioso, Recién Nacido Prematuro, Eficacia, Acetaminofén, Profilaxis, Ensayo Clínico.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

2.1 Marco Teórico

El conducto arterioso es una estructura propia de la circulación fetal que conecta la arteria pulmonar con la aorta, su función principal durante el desarrollo fetal es desviar la sangre oxigenada que proviene de la placenta evitando el paso por los pulmones no funcionales y entrando directamente a la circulación sistémica.^{1, 2} Las concentraciones bajas de oxígeno en el útero y las concentraciones elevadas de prostaglandinas contribuyen a mantener la persistencia del conducto arterioso.³ El cierre fisiológico del mismo después del nacimiento como respuesta al incremento en la presión arterial de oxígeno, incremento en la resistencia sistémica y caída en la resistencia pulmonar, es esencial para la transición del recién nacido. Al fallo del cierre se le conoce como persistencia del conducto arterioso y mantiene un cortocircuito de izquierda a derecha que según su tamaño puede inducir o no un incremento del retorno venoso pulmonar y por consecuencia alteraciones hemodinámicas y clínicas.¹

La existencia de una persistencia del conducto arterioso (PCA) hemodinámicamente significativo es una complicación frecuente en recién nacidos prematuros, incrementa la morbilidad y afecta hasta a un 40% en esta población.⁴

En la literatura se ha reportado la incidencia del PCA aislado en niños nacidos a término de 1 en cada 2,000-2,500.^{2, 4} En los recién nacidos prematuros con un peso al nacer entre 501 y 1.500 gramos la persistencia del conducto ocurre aproximadamente hasta en un tercio de ellos.⁵ Importante recalcar que la incidencia del PCA es inversamente proporcional al grado de prematurez en los recién nacidos. Y en aquellos con peso al nacimiento debajo de 1,200 gramos la incidencia de PCA aumenta significativamente hasta aproximadamente un 80% y al contrario se ha reportado que en aquellos con peso arriba de 2,500 gramos baja la incidencia hasta solo un 30% en esta población.⁶

En prematuros extremos con peso menor a 1000 gramos al nacimiento 57 – 69% tendrá PCA al 7- 10 día de edad. En los prematuros con peso superior a los 1,000 gramos el conducto se cierra de forma espontánea en 67% a los 7 días de vida y en un 94% al egreso. Al final solo en 3% de este grupo de pacientes requerirá una intervención quirúrgica. ^{1, 7}

Dentro de los factores que incrementan el riesgo se incluyen síndrome de dificultad respiratorio (SDR), volumen alto de fluidos intravenosos en los primeros días, sepsis, ruptura prematura de membranas (RPM), indicación de furosemina, sexo masculino, entre otros; y los factores protectores descritos en la literatura se menciona hipertensión gestacional y esteroides prenatales. ^{1, 8}

En un recién nacido sano de término el conducto arterioso suele cerrar entre las 24 a 48 horas de vida, es diferente en los recién nacidos prematuros porque el conducto con frecuencia no se cierra de igual temporalidad. La incapacidad del conducto arterioso para constricción después del nacimiento se debe a un tono intrínseco más bajo, menos fibra muscular ductal y menos cojines subendoteliales en el período prematuro en comparación con los bebés a término.⁹

Durante el internamiento la existencia de PCA complica el curso respiratorio de los bebés prematuros y prematuros extremos de forma más específica causa: sobrecirculación pulmonar, congestión pulmonar, insuficiencia cardíaca hiperdinámica e isquemia sistémica. ⁸

Dentro de las complicaciones asociadas a PCA se han descrito: hemorragia intraventricular (HMG), hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante (ECN), uso prolongado de ventilador, retraso en el neurodesarrollo y muerte. ^{1, 10, 11} Se ha asociado en estudios previos a la persistencia del conducto arterioso mas allá de la tercera semana de vida con un incremento de la mortalidad de estos pacientes. ¹²

El diagnóstico generalmente inicia por sospecha clínica: soplo continuo o murmullo sistólico, presión diastólica baja, presión de pulso amplia, hipotensión, pulsos saltones, aumento de creatinina, oliguria y hepatomegalia. ¹

El diagnóstico definitivo debe ser ecocardiográfico, ya que los signos clínicos son con frecuencia poco fiables y puede existir un conducto arterioso grande con gran paso de flujo de izquierda a derecha en ausencia de síntomas.³

Dentro de los criterios que se usan comúnmente relación LA/AO >1.5 (relación aurícula izquierda: aorta) con sensibilidad 88% y especificidad 95%, relación LVO/SVC >4 (relación de flujo de salida ventricular izquierdo a vena cava superior) con sensibilidad 92% y especificidad de 91%, diámetro del conducto > 1.5 mm con sensibilidad de 95 % y especificidad de 80%, relación diámetro de conducto > 1.4 mm/kg con sensibilidad 94% y especificidad 90%, velocidad de flujo al final de la diástole en arteria pulmonar izquierda > 0,2 m/s con sensibilidad 82% y especificidad 83%.^{1, 6}

Con los avances en las estrategias de ventilación, el uso de esteroides prenatales y surfactante en los bebés de término es más frecuente el manejo expectante para el cierre espontáneo, es así como las estrategias de tratamiento farmacológico y quirúrgico se centran en bebés más prematuros.¹

En pacientes con PCA no hemodinámicamente significativo el manejo expectante es una opción, mientras en aquellos sintomáticos o que se demuestre que es hemodinámicamente significativo se debe de iniciar tratamiento.¹³

Durante la segunda semana si el tratamiento conservador falla, la terapia farmacológica debe ser considerada a diferencia de en la tercera semana donde rara vez tendrá éxito. El uso de Indometacina para cerrar la PCA en las primeras 24 – 48 horas de nacido comparado con esperar al tercer y cuarto día de vida, disminuye el riesgo de hemorragia pulmonar y hemorragia intraventricular así como la necesidad de intervención quirúrgica (ligadura).¹

Actualmente se cuenta con tres opciones de tratamiento farmacológico: indometacina, ibuprofeno y paracetamol, además de medidas complementarias como restricción de líquidos y uso de diuréticos.¹⁴

La indometacina y el Ibuprofeno son medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) clásicos que de forma no selectiva inhiben las enzimas de la ciclooxigenasa, previniendo la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas las cuales desempeñan un papel central en la permeabilidad del

conducto arterioso. ¹ Se ha documentado que la indometacina y el ibuprofeno como tratamiento, teniendo un éxito en el cierre del conducto arterioso hasta en un 70 %. ¹⁵

Los AINES se han asociado a numerables efectos adversos como sangrado, desórdenes inmunes, lesión renal, hemorragia gastrointestinal, enterocolitis necrotizante, hiperbilirrubinemia, perforación intestinal y en algunos casos hipertensión pulmonar. ^{16, 14}

La evidencia actual no apoya el uso de indometacina o ibuprofeno para la prevención morbilidades relacionadas a PCA. ^{16,9,5} WE Benitz en una revisión realizada en 2010 recalca que más no es mejor: la indometacina profiláctica es peor que la indometacina como tratamiento y la ligadura quirúrgica puede llegar a ser peor que la terapia médica farmacológica. ¹¹ Se ha demostrado que la profilaxis de indometacina, tanto en estudios individuales como por metaanálisis, no tiene un impacto significativo en la incidencia de NEC, DBP, ROP, muerte o deterioro del neurodesarrollo. ¹⁷

Gozde Kanmaz en un ensayo clínico aleatorizado estudió 99 recién nacidos para demostrar la eficacia de la profilaxis con ibuprofeno para el cierre del PCA y reportó que la tasa de cierre ductal no se correlacionaba con los niveles séricos de ibuprofeno, además de la alta prevalencia de eventos adversos observados, no respalda el uso de ibuprofeno oral como profilaxis. ¹⁸

El Acetaminofén o más comúnmente llamado paracetamol reduce la síntesis de prostaglandinas por un mecanismo de acción diferente a los AINES, interrumpiendo la síntesis en el sitio de síntesis de peroxidasa de la prostaglandina H2 (ciclooxigenasa), ¹⁹ con un rango de eficacia para el cierre de PCA de 70-81% en los primeros días de nacido es igual o menor que la eficacia de los AINES como tratamiento. El paracetamol cuenta con una ventaja sobre otros AINES, al no tener efecto de vasoconstricción periférica. ^{1,15} La reducción de la prostaglandina da como resultado una constricción muscular del conducto arterioso con hipoxia profunda en el vaso vascular ductal, esto causa angiogénesis tópica, formación de neo íntima y apoptosis, Junto con el

reclutamiento de plaquetas, esto resultará en obstrucción, fibrosis y cierre anatómico. ¹⁴

El paracetamol vía oral para pacientes prematuros con PCA hemodinámicamente significativo se reportó por primera vez en 2011 por Hammerman et al., ²⁰ y desde entonces se ha considerado una alternativa con menos efectos secundarios, comparado con el uso de indometacina e ibuprofeno; está asociado con menor elevación de la creatinina sérica y oliguria así como una menor elevación de bilirrubinas. ^{9, 2}

Las dosis de paracetamol utilizadas para el cierre de PCA (15 mg/kg cada 6 h, 60 mg/kg/24 h durante 2-7 días) en recién prematuros, las cuales son el doble de altas que la dosis recomendada en los recién nacidos a término (7,5 mg/kg/ cada 6 h, máximo 30 mg/kg/24 h, por 2 días máximo). ¹⁴

Independiente del tratamiento, existe un 25% de tasa de reapertura, esto especialmente en bebés con más grado de prematurez. ¹

La segunda modalidad de tratamiento es la profilaxis, el cual se inicia antes de que aparezcan los signos y síntomas relacionados (limitado al primer día de vida), esta modalidad se ha pensado para proteger a la población vulnerable como lo es los prematuros. ⁷

2.1 Antecedentes

Se realizó un ensayo clínico controlado del 2021 en Iran donde se demostró la eficacia del tratamiento preventivo con paracetamol para conducir efectivamente el cierre del PCA en bebés prematuros. ²¹

En un estudio retrospectivo realizado en 2020 por Silahli M., describió que la profilaxis con paracetamol es eficaz para reducir la incidencia de PCA hemodinámicamente significativo. ⁷

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital de Especialidades de la Ciudad de México Dr. Belisario Domínguez, se realizó un estudio prospectivo, experimental, en recién nacidos prematuros con diagnóstico

ecocardiográfico de persistencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo; se les administró paracetamol intravenoso (15 mg/kg/do) cada seis horas por tres a siete días, en donde se concluyó que el paracetamol puede ser una alternativa de tratamiento eficaz y segura para el cierre del conducto arterioso hemodinámicamente significativo.³

Carlo Dani, en un ensayo clínico controlado realizado en 2020 comparo el tratamiento con paracetamol e ibuprofeno IV para PCA, reportando que el paracetamol es menos efectivo que el ibuprofeno, pero que tenían un efecto de compresión en el conducto arterioso similar.²²

En una revisión sistemática del 2018 sugiere que el paracetamol es igual de efectivo que el ibuprofeno; la evidencia de baja calidad indica que el paracetamol es más efectivo que el placebo o el no tener intervención alguna, y que el paracetamol es tan efectivo como la indometacina para cerrar un PCA. No hubo diferencia en el resultado del desarrollo neurológico en los niños expuestos al paracetamol en comparación con el ibuprofeno.⁹

Un estudio de cohorte con un gran tamaño de muestra (476 pacientes), se planteó que un conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo acompañado de dolor repetido y sostenido pueden tener consecuencias graves para los bebés prematuros, el estudio concluyo que las dosis bajas de paracetamol como profilaxis se asocia significativamente a una incidencia menor de PCA, disminución de comorbilidades y una mejora en la percepción de dolor.

²³ Un estudio de serie de casos realizado por Gálvez-Cuitiva et.al., concluyó que el uso de paracetamol iv puede ser una opción eficaz y segura en el cierre del PCA, con una efectividad del 90%.²

Cada vez se han realizado más estudios para considerar la posibilidad de que el paracetamol resulte eficaz en el tratamiento del PCA y que su uso pueda ser una alternativa a la ligadura del PCA en los pacientes en que esté contraindicado el uso de ibuprofeno o indometacina.^{4,13}

Como se describió previamente existe evidencia donde se ha demostrado que el paracetamol es una buena alternativa de tratamiento para el PCA, igual o menos

efectiva que la indometacina y el ibuprofeno pero con mucho menos efectos secundarios. Actualmente se han realizado muy pocos estudios ensayos clínicos controlados con evidencia suficiente que respalde el uso profiláctico con paracetamol para el cierre del conducto arterioso persistente.

2.3 Justificación

En el Hospital Universitario, al ser un hospital de tercer nivel y centro de referencia en la región norte del país, contamos con un amplio número de pacientes prematuros por lo que la persistencia del conducto arterioso subsecuentemente es también prevalente. Es de importancia poder identificar con nuestro estudio si con la intervención profiláctica reduce la incidencia de dicha patología.

Con este estudio se busca respaldar con evidencia un protocolo que se planea llevar a cabo de forma definitiva en la UCIN del Hospital Universitario dirigido por la Doctora Adriana Nieto San Juanero, para dar a los recién nacidos prematuros de menos de 1,500 gramos paracetamol de forma profiláctica para la persistencia del conducto arterioso, así también que se les realiza eco cardiograma control en las primeras 24 horas de vida y de forma subsecuente hasta el cierre.

Este estudio impacta significativamente en nuestra sociedad, ya que contribuye en sustentar si la profilaxis reduce la incidencia de PCA la cual se relaciona con complicaciones que genera mayores comorbilidades asociadas, estancia hospitalaria y recursos de la institución que perjudican al núcleo familiar, así como detectar factores de riesgo o que disminuyan la incidencia de PCA para reforzar medidas preventivas durante la consulta e internamiento.

2.4 Planteamiento del problema

Se busca sustentar el uso de paracetamol como profilaxis para reducir la incidencia del conducto arterioso persistente en prematuros de menos de 1,500 gramos al nacer y reducir tiempo de estancia hospitalaria y comorbilidades asociadas.

2.5 Pregunta de investigación

¿Es eficaz el uso de profilaxis con paracetamol para el cierre de la persistencia del conducto arterioso en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos?

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

Hipótesis alterna: La profilaxis farmacológica con paracetamol es eficaz en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos.

Hipótesis nula: La profilaxis farmacológica con paracetamol no es eficaz en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos.

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

4.1 Objetivo general:

- Determinar si la profilaxis farmacológica con paracetamol intravenoso es eficaz para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros menores de 1500 gramos.

4.2 Objetivos particulares (secundarios):

- Determinar si existe reducción de morbilidad y mortalidad con el uso del paracetamol profiláctico para el cierre del conducto arterioso persistente.
- Determinar si existe reducción en días con oxígeno y de estancia hospitalaria con el uso de paracetamol profiláctico para el cierre del conducto arterioso persistente.
- Describir factores de riesgo y de protección asociados al conducto arterioso persistente
- Describir parámetros de ecocardiograma secundarios para diagnóstico del conducto arterioso persistente.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Descripción del Diseño:

Ensayo clínico aleatorizado (experimental, longitudinal, prospectivo, analítico, doble ciego)

5.1.2 Lugar y Periodo de estudio:

Lugar de reclutamiento:

El estudio se realizará en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el Hospital Universitario Jose E. González, en Monterrey, Nuevo León.

Periodo del estudio: durante noviembre 2023- octubre 2024.

5.2 Población de estudio:

Paciente recién nacido prematuro menor de 1500 gramos.

5.3 Criterios de inclusión:

- Recién nacido prematuro con un peso menor al nacimiento menor de 1500 gramos independiente de las semanas de gestación.
- Consentimiento informado firmado por ambos padres, y en caso de que alguno sea menor de edad, firma de abuelo y asentimiento informado de los padres.
- Con ecocardiograma en las primeras 24 horas de vida

5.4 Criterio de exclusión:

- Presencia de malformaciones congénitas mayores.
- Cardiopatía congénita compleja con diagnóstico prenatal o al nacimiento. (excepto foramen oval persistente)
- Pacientes no nacidos en el hospital, fortuito intra o extra hospitalario sin atención médica adecuada.
- Pruebas de función hepática alterada
- Pacientes en quienes se les realizó en las primeras 24 horas de vida un eco cardiograma y se detecte esté contraindicado el uso de paracetamol para el cierre del conducto arterioso persistente, por ejemplo: Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido o cardiopatía dependiente de conducto arterioso.

5.5 Criterios de eliminación:

- Que no cumplan con la evaluación de ecocardiográfica estipulada.
- Expedientes incompletos

5.6 Cálculo tamaño de muestra:

DIFERENCIA DE DOS PROPORCIONES				
$n = \frac{(p_1q_1 + p_2q_2)(K)}{(p_1 - p_2)^2}$				
valor P1	0.16	0.1344		n = 26.2695502
valor Q1	0.84		0.1156	
valor P2	0.5	0.25		
valor Q2	0.5			
valor K	7.9			

Se realizó un cálculo de tamaño de muestra por medio de una fórmula de *diferencia de dos proporciones*, considerando el objetivo primario de: Determinar si la profilaxis farmacológica con paracetamol reduce la persistencia de conducto arterioso en recién nacidos prematuros con peso menor de 1,500 gramos.

Esperando una proporción de 16.7% para conducto arterioso persistente en el grupo tratado con paracetamol, así como una proporción del 50% en el grupo control, con un nivel de significancia a dos colas del 0.05 un poder del 80%, se requieren al menos 26 pacientes por grupo. Con una proporción esperada de pérdidas de 5%.

Los parámetros fueron establecidos con base en la literatura:

Silahli M, Gokmen Z, Tekin M. Prophylactic intravenous paracetamol use in extremely premature infants for patent ductus arteriosus. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2020 Dec 14;32(5):943-950. 34592081. ⁷

5.7 Análisis estadístico:

En la estadística descriptiva se reportaron frecuencias absolutas y porcentajes para variables categóricas. Para las variables cuantitativas se reportaron medidas de tendencia central y dispersión (media/mediana; desviación estándar/rango inter cuartil). En la estadística inferencial se evaluó la distribución de la muestra por medio de la prueba de Shapiro-Wilk. Se compararon variables categóricas por medio de la prueba de Chi cuadrado de Pearson o test exacto de Fisher. Para las variables cuantitativas se compararon grupos independientes por medio de la prueba U de Mann-Withney. Para muestras dependientes el ANOVA para mediciones repetidas de Friedman. Para evaluar Relevancia clínica se midió *RR*, *RRR*, *RAR*, *NNT*. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 30.0 para MAC.

5.8 Procedimiento:

- I. Se seleccionó a los recién nacidos que cumplan con los criterios de selección a su ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, dicha selección se realizó por la Doctora Mariana Torres Villanueva.
- II. En las primeras 24 horas de vida se realizó eco cardiograma por cardiólogos pediatras experimentados, Doctor Ramón Gerardo Sánchez y Dr. Gerardo Alejandro Izaguirre Guajardo y se eliminó a pacientes en quienes esté contraindicado el cierre del conducto arterioso (hipertensión pulmonar/cardiopatía dependiente de conducto arterioso).
- III. Se asignó de forma aleatoria a los pacientes al grupo experimental o al grupo control mediante una tabla de Excel con números aleatorios, se utilizó la función ALEATORIO.ENTRE previo a iniciar el estudio (ver anexos), se designó como 1= grupo A experimental y 2 = grupo B control.
- IV. Al grupo experimental (A) se realizó la indicación por residente de pediatría Mariana Torres, supervisado por neonatología Iliana Durón (miembros del equipo de investigación) con paracetamol intravenoso 15 mg/kg/dosis cada 6 horas por 72 horas, con inicio dentro de las primeras 24 horas de vida.
- V. Al grupo control (B) se administró placebo por residente de pediatría Mariana Torres, supervisado por neonatología Iliana Durón (miembros del equipo de investigación) con solución fisiológica 0.9% con el mismo volumen y temporalidad que el grupo de estudio.
- VI. El paracetamol y el placebo fue indicado y administrado por el personal de enfermería en turno de la UCIN.
- VII. El residente de neonatología (Iliana Durón) supervisará los criterios de exclusión como pruebas de función hepática alteradas para suspender el paracetamol de los pacientes en el grupo A.
- VIII. En cualquiera de los pacientes del estudio en caso de establecerse diagnóstico de conducto arterioso persistente posterior a las 72 horas de

vida, se le dio tratamiento por medio de medicamentos (paracetamol, ibuprofeno) o se realizó intervención por medio de cirugía para el cierre del conducto arterioso persistente, por médicos tratantes del servicio de UCIN si el caso lo ameritó. La participación o los resultados en la investigación no afectó el manejo médico subsecuente durante su internamiento.

- IX. Se realizó un segundo, tercer y cuarto eco cardiograma de control con diferencia de 72 horas entre cada uno.
- X. Se realizó un quinto eco cardiograma de seguimiento a las 2 semanas de vida si el paciente se encuentra internado.

Un cierre completo se definió como un PCA cerrado a los 14 días de vida, en caso contrario se considera un fallo al tratamiento.

El protocolo solo requiere realizar ecocardiograma como estudio de gabinete de forma inicial y como seguimiento del conducto arterioso, se realizaron otros exámenes y procedimientos que son parte del cuidado médico habitual de un recién nacido prematuro internado en la unidad de cuidados intensivos neonatales, los cuales son independientes de lo que solicita el estudio.

El tiempo de internamiento requerido para completar la intervención y seguimiento es de aproximadamente 2 semanas. Los pacientes prematuros de menos de 1,500 gramos con frecuencia no son dados de alta en las primeras dos semanas de vida, cuando egresaron de la unidad de cuidados intensivos neonatales 1 y fueron trasladados a una extensión de la misma que es unidad de cuidados intensivos 2 o 3 se les realizó el seguimiento en dicha área hasta alcanzar un peso que el médico considere apropiado para el Alta. Solo se realizó eco cardiograma control para el protocolo a los pacientes que se encontraban internados y en caso de que él egresó fuera con persistencia del conducto arterioso se realizó seguimiento por la consulta 13 de cardiología pediátrica en la cual se evalúa por los mismos cardiólogos del protocolo.

El estudio es doble ciego, ya que los doctores a cargo de realizar los ecocardiograma de control desconocían a que grupo pertenecía cada paciente al igual que el encargado de realizar el análisis estadístico hasta la publicación de resultados.

Para mayor precisión de los resultados, todos los ecocardiogramas control fueron realizados únicamente por cardiólogos pediatras experimentados Doctor Gerardo Sánchez y Doctor Gerardo Izaguirre Guajardo, los cuales previo a iniciar el ensayo clínico realizaron varios ecocardiogramas en conjunto, determinaron los parámetros a evaluar y se realizó un formato no validado con el cual se recabaron los datos.

El estudio de investigación será supervisado y organizado en todo momento por un miembro del equipo: residente de pediatría Mariana Torres Villanueva.

5.9 Variables y método de evaluación

A) Evento de interés, variables del estudio:

Variables			
Maternas	Al nacimiento	Internamiento	Morbilidades
Uso de inductores de maduración pulmonar 1.- E. completo 2.- E. incompleto 3.- No administrado	Vía de nacimiento 1.- parto eutócico 2.- cesárea	Uso de ventilación mecánica asistida 1.- CPAP 2.- ventilador mecánico	Síndrome de dificultad respiratoria 1.- si 2.- no
	Edad gestacional	Días con ventilación mecánica asistida	Sepsis 1.- si 2.- no
Morbilidad materna 1.- hipertensión 2.- preeclampsia 3.- diabetes gestacional 4.- IVU 5.- ICV 6.- RPM 7.- otro	Género 1.- masculino 2.- femenino	Duración con oxígeno	Displasia broncopulmonar 1.- si 2.- no Criterios de Nobu
	Peso al nacer	Necesidad de tratamiento farmacológico con paracetamol 1.- si 2.- no Número de ciclos con tratamiento	Enterocolitis 1.- si 2.- no Grados - Clasificación de Bell modificada
	Uso surfactante pulmonar 1.- una dosis 2.- dos dosis 3.- tres dosis 4.- no recibió	Necesidad de intervención quirúrgica o por mínima invasión 1.- si 2.- no	Hemorragia interventricular 1.- si 2.- no Grado de hemorragia interventricular
		Días de estancia hospitalaria	Retinopatía del prematuro 1.- si 2.- no Grado de retinopatía del prematuro
		Muerte 1.- si 2.- no	

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición	Escala de medición
Profilaxis con paracetamol (independiente)	Tratamiento preventivo con paracetamol para el cierre del conducto arterioso	Administración de paracetamol profiláctico en el grupo control	Si/no	Cualitativa nominal
Cierre del conducto arterioso (dependiente)	Cierre del conducto que comunica la parte inferior del arco de la aorta con la arteria pulmonar.	ecocardiograma	Si/no	Cualitativa nominal
Uso de inductores de maduración pulmonar	Usar medicamentos que se utilizan en casos de parto prematuro para estimular el desarrollo pulmonar y reducir riesgo de complicaciones respiratorias al nacer.	Si el paciente recibió medicamentos	Si/no E. completo E. incompleto No administrado	Cualitativa nominal
Morbilidad materna	Problemas de salud que resulten de estar embarazada y dar a luz.	Presencia de cualquier enfermedad o complicación de salud que afecte a la madre durante el embarazo, el parto o el posparto.	HTA Preeclampsia DMG IVU ICV RPM Otro	Cualitativa nominal
Tipo de parto	Ruta que sigue el producto para salir del útero de la madre a través del canal de parto	Clasificación observacional de forma de nacimiento	Eutócico Cesarea	Cualitativa nominal
Edad gestacional	Tiempo que ha transcurrido desde el primer día del último período menstrual de la mujer hasta la fecha actual con el que se estima el tiempo de embarazo y se expresa en semanas la edad gestacional del producto	Interrogando a la madre su FUM y haciendo el cálculo con la fecha actual	Semanas	Cuantitativa discreta
Sexo	Características físicas y biológicas que distinguen a los humanos como masculino y femenino	Género al que pertenece el paciente	Masculino Femenino	Cualitativa nominal
Peso al nacer	Peso del recién nacido en el momento del nacimiento	Se evalúa el peso mediante una báscula calibrada	Kg	Cuantitativa continua
Uso de surfactante pulmonar	El surfactante pulmonar artificial puede usarse para reducir la tensión superficial dentro de los alveolos del recién nacido, evitando que se colapsen durante la respiración.	El paciente recibió el medicamento- surfactante.	Si/no Una dosis Dos dosis Tres dosis No recibió	Cualitativa nominal
Uso de ventilación mecánica asistida	Procedimiento que se utiliza para ayudar a los pacientes que tienen dificultad respiratoria. Consiste en el uso de un dispositivo que proporciona un flujo de aire a los pulmones del paciente mediante un tubo.	Cuando el paciente recibió ayuda con un dispositivo que proporciona flujo de aire.	Si/no CPAP Ventilador mecánico	Cualitativa nominal
Duración con oxígeno	Proporcionar al paciente con dificultad respiratoria o con saturación baja de oxígeno adicional	El tiempo que se le proporcionó al paciente oxígeno suplementario	Días	Cualitativa discreta

Necesidad de tx farmacológico con paracetamol	Fármaco analgésico y antipirético que actúa inhibiendo las prostaglandinas.	Necesidad de la intervención con tratamiento farmacológico con paracetamol	Si No	Cualitativa nominal
Necesidad de intervención qx o mínima invasión	Tratamiento quirúrgico para abordaje de persistencia de conducto arterioso persistente.	Necesidad de procedimiento quirúrgico	Si/no Intervención qx Mínima invasión	Cualitativa nominal
Días de estancia hospitalaria	Periodo de tiempo que un paciente pasa ingresado en el hospital recibiendo tratamiento.	Días de permanencia del paciente en el hospital internado	Días	Cuantitativa discreta
Muerte	Suceso en el que todas las funciones de un ser humano cesan de forma irreversible	Cese de la vida	Si No	Cualitativa nominal
Sd. dificultad respiratoria	Afección pulmonar que se produce cuando los pulmones no pueden proporcionar suficiente oxígeno al cuerpo.	Integrada por signos y síntomas se evidencia dificultad para respirar	Si No	Cualitativa nominal
Sepsis	Respuesta inflamatoria del cuerpo a una infección que se ha propagado a través del torrente sanguíneo en una fase inicial de la infección	Sepsis neonatal durante el internamiento hospitalario	Si No	Cualitativa nominal
Displasia broncopulmonar	Enfermedad pulmonar que puede ocurrir en RN prematuros que han requerido ventilación mecánica y oxígeno suplementario	Criterios de Nobu	Si No	Cualitativa nominal
Enterocolitis	Inflamación del intestino delgado y del colon. Puede ser causado por infecciones, autoinmunidad y reacciones alérgicas.	Clasificación de Bell modificada	Si No	Cualitativa nominal
Hemorragia interventricular	El el Sangrado que se produce dentro de los ventrículos cerebrales.	Grado de HIV	Si No Grado 1 Grado 2	Cualitativa nominal y ordinal
Retinopatía del prematuro	Enfermedad ocular que puede afectar a RN prematuros que nacen antes de que el sistema óptico este completamente desarrollado	Grado de retinopatía	Si No	Cualitativa nominal y ordinal

B) Métodos de evaluación:

Para la evaluación de los pacientes se usaron
Criterios Clínicos:

- ☐ Soplo
- ☐ Pulsos amplios
- ☐ Presión de pulso amplia
- ☐ Precordio hiperactivo
- ☐ Incremento de esfuerzo respiratorio

Criterios ecocardiográficos:

Bidimensional

- ☐ Diámetro del conducto
- ☐ Diámetro PCA/kg
- ☐ Diámetro RIAP
- ☐ Relación RIAP / PCA

Patrón Doppler PCA

- ☐ Derecha – izquierda

Puro o bidireccional

Componente D-I >30% del ciclo cardiaco

- ☐ Creciente

Bidireccional

Componente de D - I <30% del ciclo cardiaco

- ☐ No restrictivo o pulsátil:

I-D con una relación de $V_{sis} / V_{dia} > 2.0$

- ☐ Restrictivo o en vías de cierre:

I-D con $V_{sis} / V_{dia} < 2.0$

- ☐ Marcadores de flujo pulmonar aumentado: Velocidad en RIAP (telediástole), Onda diastólica Vena pulmonar
- ☐ Sobrecarga de volúmen del VI: Relación Ai: Ao, Gasto cardiaco
- ☐ Sobrecarga de presión del VI: patrón EA
- ☐ Marcadores de hipoperfusión sistémica: flujo doppler en arteria sistémica

La ecocardiografia doppler fue realizada por medio del ultrasonido portátil

Chison Ebit 50 con un transductor sectorial de 12 MHz.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Consentimiento informado:

El investigador principal elaboró el consentimiento informado por escrito en el cual explica de manera amplia objetivos, procedimientos, riesgos y confidencialidad de la investigación, se aplicó previamente aprobado por el comité de Ética, se despejaron dudas sobre la intervención de profilaxis con paracetamol que se realizaraón así como el seguimiento y evaluación. El formato de consentimiento informado fue firmado por ambos padres de cada paciente y en caso de padres menores de edad, se firmó por los abuelos del recién nacido y sus padres menores de edad firmaron un asentimiento. Durante el proceso estuvieron presentes dos testigos.

Mecanismos de protección a población vulnerable:

Se solicitó la autorización de los tutores para participar en el estudio, administrar el medicamento y realizar estudios de imagen, dejando en claro que pueden abandonar el estudio si así lo desean sin que implique negativamente en el manejo del sujeto.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

De noviembre 2022 a octubre de 2023, se incluyeron 27 pacientes, 13 recibieron paracetamol y 13 placebo. El último paciente incluido en el estudio continúa hospitalizado por lo que no se incluyó en el análisis estadístico. En 17 pacientes se detectó PCA en el ecocardiograma inicial (<24 horas de vida), de los cuales 10 recibieron paracetamol (grupo A) y 7 placebo (grupo B), se decidió realizar esta división en el grupo de pacientes para no sesgar los resultados en las variables de los ecocardiogramas.

En la tabla 1 se muestran las características prenatales y posnatales de los pacientes durante el estudio en población global así como entre el grupo intervención y el grupo placebo.

En la tabla 2 se realiza la comparación de estas mismas características entre el grupo con y sin PCA durante el estudio para evaluar riesgo, de las cuales se comparó las variables de sexo, uso de inductores de maduración pulmonar, edad materna, presencia de patología materna durante el embarazo, vía de nacimiento, edad gestacional, peso, talla y perímetro cefálico al nacer, uso de surfactante así como las dosis recibidas, uso de CPAP, VM, VAFO, si recibió posterior un ciclo de tratamiento con paracetamol o necesidad de intervención quirúrgica, defunción, días con oxígeno y estancia hospitalaria en donde no se mostró resultados significativos con una $p > 0.05$, a excepción de uso de inductores de maduración pulmonar con una $p = 0.015$ entre el grupo con y sin PCA, lo que indica que en el grupo de PCA hasta en un 70% no recibió inductores.

Tabla 1. Características clínicas y resultados de 26 recién nacidos prematuros <1500 gramos que reciben o no paracetamol como profilaxis para el cierre del conducto arterioso en grupo intervención y placebo.

	Total (n=26)	Grupo de tratamiento		p
		Paracetamol (n=13)	Placebo (n=13)	
Sexo				0.202
Masculino	18 (69.2)	11 (84.6)	7 (53.8)	
Femenino	8 (30.8)	2 (15.4)	6 (46.2)	
Inductores				0.269
Esquema completo	10 (38.5)	3 (23.1)	7 (53.8)	
Esquema incompleto	3 (11.5)	2 (15.4)	1 (7.7)	
No recibió	13 (50.0)	8 (61.5)	5 (38.5)	
Edad materna (años)	25 [18-34]	25 [23-35]	21 [16-26]	0.072
Patología materna	16 (61.5)	10 (76.9)	6 (46.2)	0.226
Vía de nacimiento				0.645
Parto	6 (23.1)	2 (15.4)	4 (30.8)	
Cesárea	20 (76.9)	11(84.6)	9 (69.2)	
Edad gestacional (semanas)	30 [28-32]	28 [27-32]	30 [30-32]	0.029
Peso al nacer (kg)	1.1±0.24	1.1±0.3	1.2±0.1	0.251
Categoría del peso				0.160
Peso muy bajo	20 (76.9)	8 (61.5)	12 (92.3)	
Peso extremo	6 (23.1)	5 (38.5)	1 (7.7)	
Talla (cm)	37 [35-39]	37 [33-38]	37 [36-39]	0.579
Perimetro cefálico (cm)	26.4±2.1	25.6±2.6	27.2±1.2	0.069
Uso de surfactante				0.079
1 dosis	20 (76.9)	8 (61.5)	12 (92.3)	
2 dosis	1 (3.8)	0 (0.0)	1 (7.7)	
3 dosis	3 (11.5)	3 (23.1)	0 (0.0)	
No recibió	2 (7.7)	2 (15.4)	0 (0.0)	
Uso de CPAP	23 (88.5)	11 (84.6)	12 (92.3)	1.000
Uso de VMA	16 (61.5)	9 (69.2)	7 (53.8)	0.688
Uso de VAFO	5 (19.2)	3 (23.1)	2 (15.4)	1.000
Tx con paracetamol	4 (15.4)	2 (15.4)	2 (15.4)	1.000
Tx quirúrgico	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Defunción	6 (23.1)	4 (30.8)	2 (15.4)	0.645
Días con Oxígeno	18 [7-44]	9 [5-46]	29 [13-46]	0.228
Días de Hospitalización	29 [14-53]	22 [10-70]	32 [15-52]	0.720

Las variables categóricas se muestran con frecuencia absoluta y frecuencia relativa (%). Las variables cuantitativas se muestran con media y desviación estándar (±) y con mediana [rango intercuartil].

CPAP, Presión Positiva Continua en la Vía Aérea; VMA, Ventilación Mecánica Asistida; VAFO, Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria.

Tabla 2. Características clínicas y resultados de 26 recién nacidos prematuros <1500 gramos que reciben o no paracetamol como profilaxis para el cierre del conducto arterioso en pacientes con y sin PCA

	Con conducto arterioso		<i>p</i>
	Si (n=17)	No (n=9)	
Sexo			1.000
Masculino	12 (70.6)	6 (66.7)	
Femenino	5 (29.4)	3 (33.3)	
Inductores			0.015
Esquema completo	4 (23.5)	6 (66.7)	
Esquema incompleto	1 (5.9)	2 (22.2)	
No recibió	12 (70.6)	1 (11.1)	
Edad materna (años)	24 [17-26]	27 [18-37]	0.287
Patología materna	9 (52.9)	7 (77.8)	0.399
Vía de nacimiento			0.380
Parto	5 (29.4)	1 (11.1)	
Cesárea	12 (70.6)	8 (88.9)	
Edad gestacional (semanas)	29 [27-30]	31 [29-34]	0.107
Peso al nacer (kg)	1.07±0.2	1.25±0.2	0.056
Categoría del peso			0.380
Peso muy bajo	12 (70.6)	8 (88.9)	
Peso extremo	5 (29.4)	1 (11.1)	
Talla (cm)	37 [34-38]	36 [34-40]	0.916
Perímetro cefálico (cm)	25.7±1.8	27.5±2.4	0.051
Uso de surfactante			0.863
1 dosis	13 (76.5)	7 (77.8)	
2 dosis	1 (5.9)	0 (0.0)	
3 dosis	2 (11.8)	1 (11.1)	
No recibió	1 (5.9)	1 (11.1)	
Uso de CPAP	14 (82.4)	9 (100.0)	0.529
Uso de VMA	12 (70.6)	4 (44.4)	0.234
Uso de VAFO	3 (17.6)	2 (22.2)	1.000
Tx con paracetamol	4 (23.5)	0 (0.0)	0.263
Tx quirúrgico	0 (0.0)	0 (0.0)	-
Defunción	4 (23.5)	2 (22.2)	1.000
Días con Oxígeno	21 [9-49]	13 [3.5-34.5]	0.263
Días de Hospitalización	42 [12-70]	22 [15-36]	0.367

Las variables categóricas se muestran con frecuencia absoluta y frecuencia relativa (%). Las variables cuantitativas se muestran con media y desviación estándar (±) y con mediana [rango intercuartil]. 4

CPAP, Presión Positiva Continua en la Vía Aérea; VMA, Ventilación Mecánica Asistida; VAFO, Ventilación de Alta Frecuencia Oscilatoria.

La vía predominante de nacimiento fue abdominal, en 20 de 26 pacientes (76%) no se recabó datos del motivo de la misma.

El peso y la talla promedio, para una edad gestacional promedio de 29 semanas, media de 30 [28-32] hacen un diagnóstico promedio de la serie de casos con «peso adecuado para la edad gestacional» entre percentil 10-50 de la curva de Fenton.

Destacan madres jóvenes con un promedio de 25 años siendo la más joven de 15 años y la más grande de 43 años, con tres controles prenatales; y con esquema de maduración pulmonar en 50%, de ellos esquema completo en 10 (38.5%) de los casos y 13 (50%) del global no recibió ninguna dosis.

No se evidencia relación entre el uso de corticosteroide ante natal con el cierre del CAP posterior a la intervención con paracetamol ($p < 0.269$). El uso de surfactante pulmonar fue en 24/26 pacientes y en su mayoría (76%) se administró 1 sola dosis al nacer con un resultado no significativo ($p=0.079$).

La patología materna estuvo presente en 16 (61.5%) con una $p=0.226$, siendo la principal preeclampsia, en segundo lugar diabetes mellitus gestacional y en tercero ruptura prematura de membranas e infección de vías urinarias.

Del sexo al nacimiento se describe 18 (70%) género masculino y 8 (30%) femenino sin relación a la presencia del PCA.

De las comorbilidades descritas, en primer lugar está el síndrome de dificultad respiratoria del recién nacido asociado al grado de prematurez y el uso de inductores de maduración pulmonar y en segundo lugar sepsis. Es de destacar que 10 de los pacientes (38%) desarrollaron algún grado de hemorragia de la

matriz germinal, 3 (11%) enterocolitis necrotizante grado 2A, 2 (7.6%) retinopatía del prematuro, 2 (7.6%) displasia broncopulmonar.

Durante el estudio se tuvo una alta tasa de mortalidad del 27%, de los 26 pacientes estudiados, siete fallecieron, cinco de ellos a causa de choque séptico y sepsis neonatal tardía posterior a la primera semana de vida, uno de 27 SDG a causa de insuficiencia respiratoria y SDR a los 4 días de vida y uno de 28 SDG a causa de perforación intestinal a los 9 días de vida.

Se tuvo un promedio de estancia hospitalaria de 42 días entre la población global, media de 29 [14-53] sin valor significativo entre grupo intervención y placebo ($p=0.720$); un promedio de 30 días con oxígeno en el global, media de 18 [7-44] sin valor significativo entre grupo intervención y placebo ($p=0.228$).

De la población global 3 pacientes se administró paracetamol posterior a las 72 h como parte de esquema terapéutico, 1 de ellos como fallo a la profilaxis con paracetamol y 2 como inicio al ser del grupo de placebo, ninguno necesito tratamiento quirúrgico al no presentar PCA en el último ecocardiograma realizado.

En 17 pacientes con presencia de PCA en el ecocardiograma inicial se comparó las variables de: diámetro de PCA , diámetro PCA/Kg y velocidad de RIAP y por medio de la prueba de ANOVA de Friedman se demuestra se redujeron de manera significativa ($p<0.05$) en ambos grupos a través del tiempo (tabla 3), pero no hubo diferencia al compararlas entre los dos grupos ($p>0.05$) (tabla 4) con U de Mann-Whitney.

Tabla 3 Resultados ecocardiográficos en 3 variables evaluadas a través del tiempo en 17 pacientes con presencia de conducto arterioso que recibieron paracetamol (n=10) o placebo (n=7).

	Eco #1	Eco #2	Eco #3	Eco #4	Eco #5	p
Diámetro del conducto						
Paracetamol	10 [5-32]	8 [7-9]	15 [0-24]	10 [10-10]	---	0.048
Placebo	12 [10-33]	10.5 [8-13]	5 [5-5]	10 [10-10]	---	0.028
Diámetro PCA/Kg						
Paracetamol	124 [38-226]	71 [62-104]	163 [128-198]	117 [85-149]	---	0.001
Placebo	112 [94-296]	96 [92-100]	58 [58-58]	116 [116-116]	---	0.001
Velocidad/RIAP						
Paracetamol	17.5 [10-98]	10 [7-84]	19 [7-199]	17.5 [9-36]	10.5 [7-19]	0.006
Placebo	22 [8-50]	10.8 [5-105]	10.8 [5-105]	16 [10-19]	14 [9-19]	0.486

Las variables cuantitativas se muestran con mediana [rango intercuartil]

Se realizó con la prueba estadística de ANOVA para mediciones repetidas de Friedman

El ECO#1 se realizó en las primeras 24 horas de vida, posterior a la intervención ECO#2, 3 Y 4 con un intervalo de tiempo de 72 h aproximadamente y el ECO#5 a las dos semanas de vida.

PCA, persistencia del conducto arterioso; RIAP, rama izquierda de la arteria pulmonar.

Tabla 4 Resultados ecocardiográficos en 3 variables en 17 pacientes con presencia de conducto arterioso que recibieron paracetamol (n=10) o placebo (n=7).

	Placebo	Intervención	p
Diámetro del conducto			
Eco 1	12 [10-33]	10 [5-32]	0.336
Eco 2	10.5 [8-13]	8 [7-9]	0.819
Eco 3	5 [5-5]	15 [0-24]	0.660
Eco 4	10 [10-10]	10 [10-10]	0.768
Eco 5	---	---	---
Diámetro PCA/Kg			
Eco 1	112 [94-296]	124 [38-226]	0.625
Eco 2	96 [92-100]	71 [62-104]	0.819
Eco 3	58 [58-58]	163 [128-198]	0.660
Eco 4	116 [116-116]	117 [85-149]	0.769
Eco 5	---	---	---
Velocidad RIAP			
Eco 1	22 [8-50]	17.5 [10-98]	0.845
Eco 2	10.8 [5-105]	10 [7-84]	0.128
Eco 3	10.8 [5-105]	19 [7-199]	0.187
Eco 4	16 [10-19]	17.5 [9-36]	0.962
Eco 5	14 [9-19]	10.5 [7-19]	0.417

Las variables cuantitativas se muestran con mediana [rango intercuartil]

Se realizó la prueba estadística U de Mann-Withney

El ECO1 se realizó en las primeras 24 horas de vida, posterior a la intervención ECO2, 3 Y 4 con un intervalo de tiempo de 72 h aproximadamente y el ECO5 a las dos semanas de vida

PCA, persistencia del conducto arterioso; RIAP, rama izquierda de la arteria pulmonar.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

Con el desarrollo de nuevas tecnologías y tratamientos en las Unidades de Cuidados Intensivos neonatales, se ha agrandado la población de pacientes recién nacidos prematuros, cada vez más pequeños, otorgando un mejor pronóstico. Dentro de estas estrategias mencionadas está la necesidad del cierre oportuno del PCA una de ellas, que se ha asociado con un aumento de morbilidad y mortalidad en esta población.

La mejor opción de tratamiento temprano es la farmacológica y ante el desarrollo de ensayos clínicos que evidencian los efectos secundarios, se ha buscado la opción más segura para esta población vulnerable. En el presente estudio se evaluó la eficacia del uso de paracetamol como profilaxis en el cierre del conducto arterioso en recién nacidos con peso menor a 1500 gramos en un hospital de tercer nivel.

La dosis de paracetamol puede haber influido en los resultados y la eficacia. Como describe Bouazza N, et al.¹⁶ un ensayo clínico de dos fases, en donde evaluó la dosis mínima para profilaxis con paracetamol para el cierre del conducto arterioso en donde se evaluó el perfil de seguridad y tolerabilidad en prematuros extremos de entre 23 y 26 semanas de gestación, se concluyó que 25 mg/kg para dosis de carga y posteriormente 10mg/kg/6h durante 5 días eran efectivas así como una disminución en la tasa mortalidad comparada a estudios previos.

En el presente estudio se utilizó una dosis de 15 mg/kg/día cada 6 horas por 72 horas solamente, sin dosis de carga. Se podría realizar a futuro un ensayo clínico comparando diferentes dosis de paracetamol contra placebo.

Hills, N. menciona que al examinar estudios en los que la edad gestacional promedio es superior a 28 semanas, es probable que la tasa de cierre espontáneo durante el período de estudio sea tan alta como del 70% al 80% y sesgar el resultado hacia la hipótesis nula.¹⁹

La edad gestacional del grupo de este estudio es 30 [28-32]. Los bebés nacidos con menos de 28 semanas de edad gestacional tienen tasas de cierre ductal más bajas como señala Silahli M, et al. El que se incluya población arriba de las 29 SDG aumenta la tasa de cierre espontáneo del conducto arterioso, lo cual podría sesgar los resultados en el grupo de placebo.⁷

A pesar de que existen diversos estudios que respaldan el uso de paracetamol como tratamiento para la persistencia de conducto arterioso, se han descritos estudios retrospectivos con muestra amplia y estudios de cohorte, pero hay muy pocos qué ensayos clínicos controlados aleatorizados como el presente estudio que respalden la eficacia como profilaxis.

Recientemente en un estudio de cohorte realizado en 2023 por Nguyen T.T, et al.²⁴ en donde evaluó el impacto profiláctico del paracetamol para el cierre del PCA concluyó que no reduce la necesidad de ligadura quirúrgica, ni la incidencia u otras morbilidades asociadas con el PCA, y menciona que hace falta más estudios con muestra más amplia para demostrar que se puede reducir el riesgo

de muerte y los días de estancia hospitalaria. Lo cual es similar y respalda los datos obtenidos en esta investigación en cuanto a morbilidad, días con oxígeno y días de estancia hospitalaria.

Es importante mencionar que existen condiciones clínicas que no favorecen el cierre del conducto arterioso, por lo que no hay que olvidar individualizar cada caso.

En el actual trabajo recolectamos datos acerca de patología materna asociada en específico, siendo la más prevalente preeclampsia que se asocia a una reducción en la incidencia de PCA, aunque en nuestro estudio no tuvo diferencia significativa ($p=0.226$).

Las complicaciones asociadas a sepsis siguieron siendo una preocupación significativa en este estudio, contribuyendo a una parte sustancial de los casos de mortalidad (en 5 de 7 casos, 70%) dentro de la primera semana de vida, por lo que al tener población de riesgo es importante abordar este aspecto en nuestra UCIN.

En este estudio no encontramos ninguna reacción adversa a la administración de paracetamol intravenoso, lo que puede constituir una ventaja adicional en comparación con los fármacos que actualmente se utilizan para el tratamiento de esta afección. Similar al estudio de E. Galvez, encontramos que el paracetamol no tenía ningún efecto adverso como hepatotoxicidad, insuficiencia renal y tendencia al sangrado en la primera semana de vida. Sin embargo, este estudio no fue específicamente diseñado para detectar eventos adversos. ²

Resultados más importantes:

Al comparar las características demográficas en ambos grupo no se encontró un resultado significativo ($p>0.05$). En 17 pacientes con CA al nacimiento se comparó la variable de diámetro, diámetro/Kg y velocidad de RIAP con resultado favorable $p>0.05$ en ambos grupos a través del tiempo y $p<0.05$ comparando la eficacia de ambos grupos.

Se puede atribuir en parte al pequeño tamaño de la muestra y aumenta la necesidad de abordar las limitaciones en nuestro estudio.

Creemos que nuestros resultados son de relevancia, ya que a pesar de que no se demostró la eficacia de la profilaxis con paracetamol sobre el placebo, este estudio proporciona evidencia de que el uso de paracetamol profiláctico intravenoso tiene el potencial de reducir la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria.

Las mayores limitaciones de este estudio fueron que, debido a cuestiones administrativas del hospital, no se recabó la muestra completa de 26 pacientes para cada grupo, disminuyendo el poder estadístico de los resultados. La población de UCIN en nuestro hospital es de alto riesgo al ser en gran proporción madres adolescentes sin control prenatal adecuado y sin tratamiento adecuado de comorbilidades maternas. Solo se recabó pacientes de un solo centro en un hospital local, por lo que los resultados deben generalizarse con precaución. Se recomiendan estudios similares en diferentes hospitales de tercer nivel con una muestra más grande.

La fortaleza del estudio es que involucró a bebés menores de 29 semanas de gestación en su mayoría con lo cual se aumenta de prevalencia de PCA, esto comparado con un placebo de forma doble ciego y aleatorizado.

Futuros estudios multicéntricos con un seguimiento a largo plazo de estos pacientes, evaluando neurodesarrollo y complicaciones tardías, podrían proporcionar una visión más amplia para el uso de paracetamol como profilaxis en pacientes con PCA.

Los futuros ensayos clínicos deben estar respaldados por datos farmacocinéticos sólidos diseñados para determinar el régimen de dosificación óptimo, la duración del tratamiento así como el modo de administración para evitar sesgos en el estudio.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

A pesar de que el uso de paracetamol profiláctico intravenoso tiene el potencial de reducir la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria, no hemos mostrado una reducción en la incidencia de PCA significativa.

Se debe realizar un ensayo clínico controlado prospectivo a gran escala multicéntrico, para evaluar el efecto del paracetamol intravenoso profiláctico sobre este problema.

Se respalda la posibilidad para los neonatólogos de que en los bebés prematuros mayores a 28 SDG con PCA con una pequeña derivación ductal (es decir, no hemodinámicamente significativa) deben ser manejados de forma expectante antes de realizar el diagnóstico a las 72 horas de vida e individualizar cada caso.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES																	
Actividad	2022				2023						2024						2025
	MAR ABR MAY	JUN JUL AGO	SEP OCT NOV	DIC	ENE FEB	MAR ABR	MAY JUN	JUL AGO	SEP OCT	NOV DIC	ENE FEB	MAR ABR	MAY JUN	JUL AGO	SEP OCT	NOV DIC	ENE
Busqueda bibliografica	X																
Marco teorico		X															
Planteamiento del problema			X														
Justificación			X														
Objetivos				X													
Material y Metodos					X	X											
Sometimiento de tesis							X	X	X								
Recabar información										X	X	X	X	X	X		
Análisis estadístico																X	
Procesamiento de información																X	
Entrega de tesis																X	
Presentación de tesis																X	
Publicación de tesis																	X

PX 1	2	
PX 2	2	
PX 3	1	
PX 4	1	
PX 5	2	
PX 6	1	
PX 7	2	
PX 8	1	
PX 9	2	
PX 10	2	
PX 11	2	
PX 12	2	
PX 13	1	
PX 14	1	
PX 15	2	
PX 16	1	
PX 17	1	
PX 18	1	
PX 19	1	
PX 20	2	
PX 21	1	
PX 22	1	
PX 23	1	
PX 24	2	
PX 25	2	
PX 26	2	
PX 27	1	
PX 28	1	
PX 29	2	
PX 30	2	
PX 31	2	
PX 32	1	
PX 33	2	
PX 34	1	
PX 35	1	
PX 36	1	
PX 37	1	
PX 38	1	
PX 39	2	
PX 40	2	
PX 41	1	
PX 42	1	
PX 43	1	
PX 44	2	
PX 45	2	
PX 46	1	
PX 47	2	
PX 48	2	
PX 49	2	
PX 50	1	
PX 51	2	
PX 52	2	

1= GRUPO A CON PARACETAMOL
2= GRUPO B SIN PARACETAMOL

TABLA DE ALEATORIZACIÓN

HOSPITAL UNIVERSITARIO "DR. JOSÉ ELEUTERIO GONZÁLEZ"

EVAUACIÓN DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN EL PACIENTE PREMATURO

NOMBRE: _____ REGISTRO _____
 FECHA DE NACIMIENTO ___ / ___ / _____ FECHA DE VALORACIÓN ___ / ___ / _____
 EDAD GESTACIONAL _____ SDG PESO AL NACIMIENTO: _____ grs

1. SIGNOS Y SÍNTOMAS CLÍNICOS

- Soplo _____
- Pulsos amplios _____
- Presión de pulso amplia _____
- Precordio hiperdinámico _____
- Incremento de esfuerzo respiratorio _____

2. PROBLEMAS ASOCIADOS

- Hemorragia pulmonar _____
- Hemorragia ventricular _____
- Displasia broncopulmonar _____
- Enterocolitis _____
- Falla renal _____
- Falla cardíaca _____
- Falla en extubación _____
- Hipotensión _____

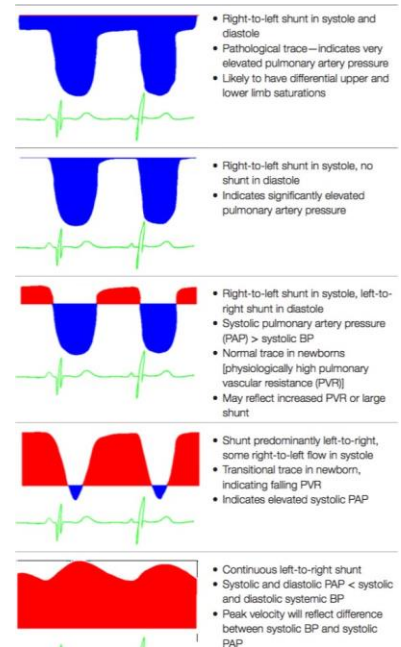
3. MEDICIONES ECOCARDIOGRÁFICAS

Bidimensional

- Diámetro del conducto _____ mm
- Diámetro PCA/kg _____ mm/kg
- Diámetro RIAP _____ mm
- Relación RIAP / PCA _____

Patrón Doppler PCA _____

- D - I
 - Puro o bidireccional*
 - Componente D-I $\geq 30\%$ del ciclo cardíaco*
- Creciente
 - Bidireccional*
 - Componente de D - I $< 30\%$ del ciclo cardíaco*
- No restrictivo o pulsátil:
 - I-D con una relación de $V_{sis} / V_{dia} \geq 2.0$*
- Restrictivo o en vías de cierre:
 - I-D con $V_{sis} / V_{dia} < 2.0$*
- No Aplica



Marcadores de flujo pulmonar aumentado

- Vel. en RIAP (telediástole) _____ cms/seg Onda diastólica VP pulmonar
- | | | | |
|----------------|-------|----------------|-------|
| <i>Pequeño</i> | <20 | <i>Pequeño</i> | <30 |
| <i>Mediano</i> | 20-50 | <i>Mediano</i> | 30-50 |
| <i>Grande</i> | >50 | <i>Grande</i> | >50 |

Sobrecarga de volúmen del VI

- Relación Ai:Ao _____
- Gasto cardiaco _____ ml/kg/min
 - Pequeño* <200
 - Mediano* 200-300
 - Grande* >300

Sobrecarga de presión del VI

- Patrón EA _____
 - Normal* <1
 - Anormal* > o igual a 1

Marcadores de hipoperfusión sistémica

- Flujo doppler en arteria sistémica _____
 - Normal*
 - Ausencia de flujo diastólico*
 - Robo diastólico*

Echocardiography criteria [†]	A. PDA diameter	B. Pulmonary overcirculation [†]	C. Systemic hypoperfusion
Moderate-volume shunt (A + B and/or C)	1.5-3.0 mm with unrestrictive pulsatile flow (V_{max} <2 m/s)	At least 2 of the following: • LA:Ao 1.5-2.0 • IVRT 45-55 ms • E:A 1.0 • LVO 300-400 mL/kg/min	Absent diastolic flow in at least 2 of the following: • Abdominal aorta • Celiac trunk • Middle cerebral artery
Large-volume shunt (A + B + C)	>3.0 mm with unrestrictive pulsatile flow (V_{max} <2 m/s)	At least 2 of the following: • LA:Ao >2.0 • IVRT <45 ms • E:A >1.0 • LVO >400 mL/kg/min	Reversed diastolic flow in at least 2 of the following: • Abdominal aorta • Celiac trunk • Middle cerebral artery

EA, E wave:A wave; FIO_2 , fraction of inspired oxygen; LA:Ao, left arterial:aortic; MAP, mean arterial pressure; V_{max} , maximum flow velocity.

DIAGNÓSTICO _____

PLAN DE MANEJO

DR. GERARDO. A IZAGUIRRE GUAJARDO
Cardiología Pediátrica – Intervencionismo en
Cardiopatías CongénitasCMC 2712

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PADRES

Título del Estudio	Profilaxis con paracetamol para cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros con peso menor a 1500 gramos.
Nombre del Investigador Principal	Dra. med Adriana Nieto Sanjuanero
Co-Director de Tesis:	Dr. med. Gerardo Ramon Sánchez Cortéz.
Servicio / Departamento	Departamento de Pediatría
Teléfono de Contacto en caso de emergencia	8110401346
Persona de Contacto	Dra. Mariana Torres Villanueva
Versión de Documento	VERSION 1.4
Fecha de Documento	OCTUBRE 2023

Su hijo(a) ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que su hijo(a) hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud.

Puede contener palabras que usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

1.- ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es evaluar que tan efectivo es el uso de un medicamento llamado paracetamol como medida preventiva para cerrar el conducto arterioso persistente en los recién nacidos prematuros con peso menor de 1,500 gramos al nacer. Se ha demostrado el uso de paracetamol como medica efectiva para curar esta enfermedad. Las enfermedades del corazón al nacimiento son muy frecuentes, el conducto arterioso persistente es una conexión de vaso sanguíneo que desvía la sangre, es una causa frecuente de complicaciones en el recién nacido. Se presenta con más frecuencias en recién nacidos prematuros de bajo peso.

2.- ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 1 año y 6 meses espera incluir un total de 52 pacientes.

3.- ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA LA PARTICIPACIÓN DE SU HIJO (A)?

Se invitarán padres de recién nacidos prematuros con un peso al nacimiento menor de 1,500 gr en hospital "Dr. José Eleuterio González" y se internen en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

4.- ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si Usted decide que su hijo (a) participe en este estudio de investigación la intervención consistirá en dar medicamento preventivo: (paracetamol IV 15 mg/kg/dosis cada 6 horas por 72 h). Si su hijo (a) cumple con los criterios de selección se asignará al azar (como una moneda al aire) a uno de los dos grupos. El grupo experimental se dará medicamento (paracetamol) en las primeras 72 h de vida para prevenir el conducto arterioso persistente antes de establecer el diagnóstico, y al grupo control no se dará paracetamol antes de establecer el diagnóstico de la enfermedad.

Después de las 72 horas si se diagnóstica por el cardiólogo pediatra (Dr. Gerardo Sánchez) persistencia del conducto arterioso a todos los pacientes de ambos grupos se le dará tratamiento.

5.- ¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE LE REALIZARÁN A SU HIJO (A)?

Se seleccionará a los recién nacidos que cumplan con los requisitos que solicitamos, con peso menor de 1,500 gramos a su ingreso en Unidad de cuidados intensivos neonatales. En las primeras 24 horas de vida se realizará un estudio de imagen no invasivo del corazón (ecocardiograma) por cardiólogo pediatra experimentado (Dr. Gerardo Sánchez), y se eliminará a pacientes en quienes no se deba cerrar el conducto arterioso. Al azar por medio de una fórmula en el programa de Excel se tiene predeterminado el número de paciente y al grupo al que se asignará. Al grupo A (experimental) se realizará la indicación por residente miembro del equipo de investigación (Dra. Mariana Torres o la Dra. Iliana Durón) con paracetamol IV 15 mg/kg/dosis cada 6 h por 72 h, dentro de las primeras 24 horas de vida. Al grupo B (control) se administrará placebo (sustancia que se ve similar al medicamento que no tiene actividad curativa) a la misma dosis y rango de tiempo con solución fisiológica 0.9%, suero estéril con características similares a la sangre. El residente de pediatría miembro del equipo (Dra. Mariana Torres) o el residente de neonatología (Iliana Durón) indicarán solución Fisiológica 0.9% a 15 ml/kg/dosis cada 6h por 72 h a los pacientes del grupo B. En ambos grupos se administrará después de las 72 horas de vida el tratamiento con paracetamol IV 15 mg/kg/dosis cada 6 horas para el cierre de conducto arterioso en caso de requerirlo. Se realizará un segundo y tercer ecocardiograma de control con diferencia de 72 horas entre cada uno. Se realizará un seguimiento a las 2 semanas de vida con ecocardiograma. Durante el estudio usted no sabrá a que grupo pertenece su hijo(a), al igual que el médico que realiza el ecocardiograma de control para evitar errores al tener los resultados.

6.- ¿QUÉ VA A HACER SI DECIDE QUE SU HIJO (A) PARTICIPE EN ESTE ESTUDIO?

Si usted da su consentimiento para que su hijo(a) participe, se le pedirá firmar este documento y en caso de que los padres sean menores de edad los abuelos firmarán su respectivo documento y los menores de edad un asentimiento informado.

7.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos de los procedimientos del estudio incluyen con el uso de paracetamol intravenoso: puede causar dolor (15%) y vómito (5%). Daño en el hígado en menos de 0.01% de los niños. Se han descrito rash (exantema), fiebre, disminución de plaquetas (trombocitopenia), disminución de células del sistema inmune de la sangre (leucopenia y neutropenia) como efecto secundario muy raro (<1/10.000). Las molestias del ecocardiograma son irritación y frío por el uso del gel durante el estudio.

8.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA SU HIJO (A) O PARA OTROS?

Es probable que no tenga un beneficio directo por participar en este estudio de investigación. Dentro de los posibles beneficios, con el uso del medicamento, puede ayudar al cierre del vaso (conducto arterioso) de una forma temprana, disminuir días de internamiento en el hospital y enfermedades causadas por este vaso que persiste en el corazón. Con el uso del estudio de imagen (ecocardiograma) veremos si hay alguna enfermedad en los primeros días. La participación en este estudio puede ayudar al personal del área de la salud a conocer la eficacia del paracetamol como preventivo para el cierre del conducto arterioso persistente.

9.- ¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA SU HIJO (A)?

Su hijo(a) no tiene que participar en este estudio de investigación si no lo desea. En lugar de este estudio, puede tratarse por medio de medicamentos (paracetamol, ibuprofeno) o por medio de cirugía para el cierre del conducto arterioso persistente.

10.- ¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio, y otros exámenes y procedimientos que son parte de su cuidado médico habitual que no serán pagados. Si su hijo(a) no cuenta con un seguro médico de atención médica

habitual, usted será el responsable de cubrir esos gastos. El médico del estudio le proporcionará a Su hijo(a) el medicamento sin costo durante este estudio.

11.- ¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12.- ¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago ni exención de la cuenta por la participación en este estudio.

13.- ¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No

14.- ¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO A SU HIJO (A), RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si su hijo(a) sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe informárselo inmediatamente al médico del estudio para que le diga a que Institución de salud debe acudir para buscar tratamiento, en caso de que sea una emergencia buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección. Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión/enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15.- ¿CUÁLES SON LOS DERECHOS DE SU HIJO (A) COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, su hijo (a) tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo su decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar la participación de su hijo (a) en este estudio en cualquier momento.

16.- ¿PUEDE TERMINAR LA PARTICIPACIÓN DE SU HIJO (A) EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

La participación de su hijo(a) es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige el no participar o retirarse del estudio, la atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que su hijo (a) tendría derecho de algún otro modo. La participación de su hijo (a) también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para su hijo (a).
- Que necesita algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en la salud de su hijo (a).

Si Usted decide retirar a su hijo(a) de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si la participación de su hijo (a) en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS PERSONALES DE SU HIJO (A) Y LA INFORMACIÓN DEL EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta la participación de su hijo (a) en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información tal como iniciales y fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. El nombre del paciente no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de los datos personales de su hijo (a) de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de la información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen del expediente clínico de su hijo(a).

La información personal acerca de su salud y de su tratamiento del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución. La información recabada solo podrá usarse para estudios futuros relacionados a la misma línea de investigación únicamente y los resultados del estudio podrán presentarse en reuniones y publicaciones científicas.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a los derechos de su hijo(a) como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. med. Óscar de la Garza Castro**, presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución. En caso de tener dudas en relación a los derechos como paciente de su hijo(a) contactar a **Lic. Jaime Iván Aponte Vázquez** al teléfono 81-8329-4050 ext. 2870 a 2874.

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n

Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 64460
Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- ☐ La participación de su hijo (a) es completamente voluntaria.
- ☐ Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- ☐ Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- ☐ Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- ☐ Acepto que los datos personales de su hijo (a) se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- ☐ Acepto que el médico general de mi hijo (a) sea informado de la participación en este estudio.
- ☐ Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en el expediente clínico de mi hijo (a).
- ☐ Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Nombre del Padre del sujeto de investigación

Firma

Fecha

Nombre de la Madre del sujeto de investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA ABUELOS

Título del Estudio	Profilaxis con paracetamol para cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros con peso menor a 1500 gramos.
Nombre del Investigador Principal	Dra. med Adriana Nieto Sanjuanero
Co-Director de Tesis:	Dr. med. Gerardo Ramon Sánchez Cortéz.
Servicio / Departamento	Departamento de Pediatría
Teléfono de Contacto en caso de emergencia	8110401346
Persona de Contacto	Dra. Mariana Torres Villanueva
Versión de Documento	VERSION 1.3
Fecha de Documento	OCTUBRE 2023

Su nieto (a) ha sido invitado(a) a participar en un estudio de investigación. Este documento contiene información importante acerca del propósito del estudio, lo que su nieto (a) hará si decide participar, y la forma en que nos gustaría utilizar su información personal y la de su salud. Puede contener palabras que usted no entienda. Por favor solicite a su médico o al personal del estudio que le explique cualquier palabra o información que no le quede clara.

1.- ¿CUÁL ES EL PROPÓSITO DEL ESTUDIO?

El propósito de este estudio es evaluar que tan efectivo es el uso de un medicamento llamado paracetamol como medida preventiva para cerrar el conducto arterioso persistente en los recién nacidos prematuros con peso menor de 1,500 gramos al nacer. Se ha demostrado el uso de paracetamol como medica efectiva para curar esta enfermedad. Las enfermedades del corazón al nacimiento son muy frecuentes, el conducto arterioso persistente es una conexión de vaso sanguíneo que desvía la sangre, es una causa frecuente de complicaciones en el recién nacido. Se presenta con más frecuencias en recién nacidos prematuros de bajo peso.

2.- ¿CUÁL SERÁ LA DURACIÓN DEL ESTUDIO Y CUÁNTOS PARTICIPANTES HABRÁ EN ESTE ESTUDIO?

La duración del estudio será de 1 año y 6 meses espera incluir un total de 52 pacientes.

3.- ¿CUÁLES SON LOS REQUISITOS QUE SE TOMARÁN EN CUENTA PARA LA PARTICIPACIÓN DE MI NIETO?

Se invitarán padres/abuelos de recién nacidos prematuros con un peso al nacimiento menor de 1,500 gr en hospital "Dr. José Eleuterio González" y se internen en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

4.- ¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DEL ESTUDIO?

Si Usted decide que su Nieto (a) participe en este estudio de investigación la intervención consistirá en dar medicamento preventivo: (paracetamol IV 15 mg/kg/dosis cada 6 horas por 72 hrs). Si su nieto (a) cumple con los criterios de selección se asignará al azar (como una moneda al aire) a uno de los dos grupos. El grupo experimental se dará medicamento (paracetamol) en las primeras 72 h de vida para prevenir el conducto arterioso persistente antes de establecer el diagnóstico, y al grupo control no se dará paracetamol antes de establecer el diagnóstico de la enfermedad. Después de las 72 horas si se diagnostica por el cardiólogo pediatra (Dr. Gerardo Sánchez) persistencia del conducto arterioso a todos los pacientes de ambos grupos se le dará tratamiento.

5.- ¿CUÁLES SON LOS PROCEDIMIENTOS QUE SE LE REALIZARÁN A SU NIETO (A)?

Se seleccionará a los recién nacidos que cumplan con los requisitos que solicitamos, con peso menor de 1,500 gramos a su ingreso en Unidad de cuidados intensivos neonatales. En las primeras 24 horas de vida se realizará un estudio de imagen no invasivo del corazón (ecocardiograma) por cardiólogo pediatra experimentado (Dr. Gerardo Sánchez), y se eliminará a pacientes en quienes no se deba cerrar el conducto arterioso. Al azar por medio de una fórmula en el programa de Excel se tiene predeterminado el número de paciente y al grupo al que se asignará. Al grupo A (experimental) se realizará la indicación por residente miembro del equipo de investigación (Dra. Mariana Torres o la Dra. Iliana Durón) con paracetamol IV 15 mg/kg/dosis cada 6 h por 72 h, dentro de las primeras 24 horas de vida. Al grupo B (control) se administrará placebo (sustancia que se ve similar al medicamento que no tiene actividad curativa) a la misma dosis y rango de tiempo con solución fisiológica 0.9%, suero estéril con características similares a la sangre. El residente de pediatría miembro del equipo (Dra. Mariana Torres) o el residente de neonatología (Iliana Durón) indicarán solución Fisiológica 0.9% a 15 ml/kg/dosis cada 6h por 72 h a los pacientes del grupo B. En ambos grupos se administrará después de las 72 horas de vida el tratamiento con paracetamol IV 15 mg/kg/dosis cada 6 horas para el cierre de conducto arterioso en caso de requerirlo. Se realizará un segundo y tercer ecocardiograma de control con diferencia de 72 horas entre cada uno. Se realizará un seguimiento a las 2 semanas de vida con ecocardiograma. Durante el estudio usted no sabrá a que grupo pertenece su nieto (a), al igual que el médico que realiza el ecocardiograma de control para evitar errores al tener los resultados.

6.- ¿QUÉ VA A HACER SI SU NIETO(A) DECIDE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si usted da su consentimiento para que su nieto (a) participe, se le pedirá firmar este documento y los menores de edad un asentimiento informado.

7.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS?

Los riesgos de los procedimientos del estudio incluyen con el uso de paracetamol intravenoso: puede causar dolor (15%) y vómito (5%). Daño en el hígado en menos de 0.01% de los niños. Se han descrito rash (exantema), fiebre, disminución de plaquetas (trombocitopenia), disminución de células del sistema inmune de la sangre (leucopenia y neutropenia) como efecto secundario muy raro (<1/10.000). Las molestias del ecocardiograma son irritación y frío por el uso del gel durante el estudio.

8.- ¿CUÁLES SON LOS POSIBLES BENEFICIOS PARA SU NIETO (A) O PARA OTROS?

Es probable que no tenga un beneficio directo por participar en este estudio de investigación. Dentro de los posibles beneficios, con el uso del medicamento, podría ayudar al cierre del vaso (conducto arterioso) de una forma temprana, disminuir días de internamiento en el hospital y enfermedades causadas por este vaso que persiste en el corazón. Con el uso del estudio de imagen (ecocardiograma) veremos si hay alguna enfermedad en los primeros días. La participación en este estudio puede ayudar al personal del área de la salud a conocer la eficacia del paracetamol como preventivo para el cierre del conducto arterioso persistente.

9.- ¿QUÉ OTROS PROCEDIMIENTOS O TRATAMIENTOS PODRÍAN ESTAR DISPONIBLES PARA SU NIETO (A)?

Su nieto (a) no tiene que participar en este estudio de investigación si usted no lo desea. En lugar de este estudio, puede tratarse por medio de medicamentos (paracetamol, ibuprofeno) o por medio de cirugía para el cierre del conducto arterioso persistente.

10.- ¿SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO LE GENERARÁ ALGÚN COSTO?

Se realizarán pruebas o procedimientos que son parte de este estudio, los cuales serán pagados por el médico del estudio, y otros exámenes y procedimientos que son parte de su cuidado médico habitual que no serán pagados. Si su nieto (a) no cuenta con un seguro médico de atención médica habitual, usted será el responsable de cubrir esos gastos. El médico del estudio le proporcionará a su nieto(a) el medicamento sin costo durante este estudio.

11.- ¿SE LE PROPORCIONARÁ ALGUNA COMPENSACIÓN ECONÓMICA PARA GASTOS DE TRANSPORTACIÓN?

A Usted no se le proporcionará ninguna compensación para sus gastos de transportación.

12.- ¿RECIBIRÁ ALGÚN PAGO POR SU PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO?

Usted no recibirá ningún pago ni exención de la cuenta por la participación en este estudio.

13.- ¿SE ALMACENARÁN MUESTRAS DE SANGRE O TEJIDOS PARA FUTURAS INVESTIGACIONES?

No

14.- ¿QUÉ DEBE HACER SI LE PASA ALGO A SU NIETO (A), RESULTADO DE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO?

Si su nieto (a) sufre una lesión o enfermedad durante su participación en el estudio, debe informárselo inmediatamente al médico del estudio para que le diga a que Institución de salud debe acudir para buscar tratamiento, en caso de que sea una emergencia buscar tratamiento a través de su médico de cabecera o centro de atención médica de elección. Los gastos que genere dicha lesión o enfermedad sólo le serán pagados si el médico del estudio ha decidido que la lesión/enfermedad está directamente relacionada con los procedimientos del estudio, y no es el resultado de una condición pre-existente de la progresión normal de su enfermedad, o porque no se han seguido las indicaciones que el médico de estudio ha recomendado.

15.- ¿CUÁLES SON LOS DERECHOS DE SU NIETO (A) COMO SUJETO DE INVESTIGACIÓN?

Si decide participar en este estudio, su nieto (a) tiene derecho a ser tratado con respeto, incluyendo su decisión de continuar o no su participación en el estudio. Usted es libre de terminar la participación de su nieto (a) en este estudio en cualquier momento.

16.- ¿PUEDE TERMINAR LA PARTICIPACIÓN DE SU NIETO (A) EN CUALQUIER MOMENTO DEL ESTUDIO?

La participación de su nieto (a) es estrictamente voluntaria. Si desea suspender su participación, puede hacerlo con libertad en cualquier momento. Si elige el no participar o retirarse del estudio, la atención médica presente y/o futura no se verá afectada y no incurrirá en sanciones ni perderá los beneficios a los que su nieto (a) tendría derecho de algún otro modo. La participación de su nieto (a) también podrá ser suspendida o terminada por el médico del estudio, sin su consentimiento, por cualquiera de las siguientes circunstancias:

- Que el estudio haya sido cancelado.
- Que el médico considere que es lo mejor para su nieto (a).
- Que necesite algún procedimiento o medicamento que interfiere con esta investigación.
- Que no ha seguido las indicaciones del médico lo que pudiera traer como consecuencias problemas en la salud de su nieto (a).

Si Usted decide retirar a su nieto (a) de este estudio, deberá realizar lo siguiente:

- Notificar a su médico tratante del estudio
- Deberá de regresar todo el material que su médico le solicite.

Si la participación de su nieto (a) en el estudio se da por terminada, por cualquier razón, por su seguridad, el médico continuará con seguimientos clínicos. Además, su información médica recabada hasta ese momento podrá ser utilizada para fines de la investigación.

17.- ¿CÓMO SE PROTEGERÁ LA CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS PERSONALES DE SU NIETO (A) Y LA INFORMACIÓN DEL EXPEDIENTE CLÍNICO?

Si acepta la participación de su nieto (a) en la investigación, el médico del estudio recabará y registrará información personal confidencial acerca de su salud y de su tratamiento. Esta información no contendrá nombre completo ni su domicilio, pero podrá contener otra información tal como iniciales y fecha de nacimiento. Toda esta información tiene como finalidad garantizar la integridad científica de la investigación. El nombre del paciente no será conocido fuera de la Institución al menos que lo requiera nuestra Ley.

Usted tiene el derecho de controlar el uso de los datos personales de su nieto (a) de acuerdo a la Ley Federal de Protección de datos Personales en Posición de Particulares, así mismo de solicitar el acceso, corrección y oposición de la información personal. La solicitud será procesada de acuerdo a las regulaciones de protección de datos vigentes. Sin embargo, cierta información no podrá estar disponible hasta que el estudio sea completado, esto con la finalidad de proteger la integridad del Estudio.

La Facultad de Medicina y Hospital Universitario, así como el Investigador serán los responsables de salvaguardar la información de acuerdo con las regulaciones locales.

Usted tiene el derecho de solicitar por escrito al médico un resumen de su expediente clínico de su nieto (a).

La información personal acerca de la salud y del tratamiento profiláctico del estudio podrá procesarse o transferirse a terceros en otros países para fines de investigación y de reportes de seguridad, incluyendo agencias reguladoras locales (Secretaría de Salud SSA a través de la COFEPRIS), así como al Comité de Ética en Investigación y al Comité de Investigación de nuestra Institución. La información recabada solo podrá usarse para estudios futuros relacionados a la misma línea de investigación únicamente y los resultados del estudio podrán presentarse en reuniones y publicaciones científicas.

Para los propósitos de este estudio, autoridades sanitarias como la Secretaría de Salud y el Comité de Ética en Investigación y/o el Comité de Investigación de nuestra Institución, podrán inspeccionar su expediente clínico, incluso los datos que fueron recabados antes del inicio de su participación, los cuales pueden incluir su nombre, domicilio u otra información personal.

En caso necesario estas auditorías o inspecciones podrán hacer fotocopias de parte o de todo su expediente clínico. La razón de esto es asegurar que el estudio se está llevando a cabo apropiadamente con la finalidad de salvaguardar sus derechos como sujeto en investigación.

Los resultados de este estudio de investigación podrán presentarse en reuniones o en publicaciones.

La información recabada durante este estudio será recopilada en bases de datos del investigador, los cuales podrán ser usados en otros estudios en el futuro. Estos datos no incluirán información médica personal confidencial. Se mantendrá el anonimato.

Al firmar este documento, Usted autoriza el uso y revelaciones de la información acerca de su estado de salud y tratamiento identificado en esta forma de consentimiento. No perderá ninguno de sus derechos legales como sujeto de investigación. Si hay cambios en el uso de su información, su médico le informará.

18.- SI TIENE PREGUNTAS O INQUIETUDES ACERCA DE ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN, ¿A QUIÉN PUEDE LLAMAR?

En caso de tener alguna pregunta relacionada a los derechos de su nieto(a) como sujeto de investigación de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario podrá contactar al **Dr. med. Óscar de la Garza Castro**, Presidente del Comité de Ética en Investigación de nuestra Institución. En caso de tener dudas en relación a los derechos como paciente de su nieto(a) contactar a **Lic. Jaime Iván Aponte Vázquez** al teléfono 81-8329-4050 ext. 2870 a 2874.
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

Comité de Ética en Investigación del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”.
Av. Francisco I. Madero y Av. Gonzalitos s/n
Col. Mitras Centro, Monterrey, Nuevo León México.
CP 64460
Teléfonos: 8183294050 ext. 2870 a 2874
Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

RESUMEN CONSENTIMIENTO

PARA LLENAR POR EL SUJETO DE INVESTIGACIÓN

- ☐ La participación de su Nieto (a) es completamente voluntaria.
- ☐ Confirmando que he leído y entendido este documento y la información proporcionada del estudio.
- ☐ Confirmando que se me ha explicado el estudio, que he tenido la oportunidad de hacer preguntas y que se me ha dado el tiempo suficiente para decidir sobre mi participación. Sé con quién debo comunicarme si tengo más preguntas.
- ☐ Entiendo que las secciones de mis anotaciones médicas serán revisadas cuando sea pertinente por el Comité de Ética en Investigación o cualquier otra autoridad regulatoria para proteger mi participación en el estudio.
- ☐ Acepto que los datos personales de mi Nieto (a) se archiven bajo códigos que permitan mi identificación.
- ☐ Acepto que el médico general o pediatra de mi Nieto (a) sea informado de la participación en este estudio.
- ☐ Acepto que la información acerca de este estudio y los resultados de cualquier examen o procedimiento pueden ser incluidos en el expediente clínico de mi nieto (a).
- ☐ Confirmando que se me ha entregado una copia de este documento de consentimiento firmado.

Nombre del Sujeto de Investigación

Nombre del Abuelo del sujeto de investigación

Firma

Fecha

Nombre de la Abuela del sujeto de investigación

Firma

Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo

Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Segundo Testigo
Firma

Dirección

Fecha

Relación con el Sujeto de Investigación

PERSONA QUE OBTIENE CONSENTIMIENTO

He discutido lo anterior y he aclarado las dudas. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Nombre de la Persona que obtiene el Consentimiento

Firma

Fecha

ASENTIMIENTO INFORMADO (9-17 años)

Hola, me llamo Adriana Nieto SanJuanero y trabajo en neonatología del Hospital Universitario Jose E. Gonzalez y quiero invitarte a participar en una investigación que se llama *“Profilaxis con paracetamol para cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros con peso menor a 1500 gramos”*. Nuestra investigación busca saber si dando un medicamento de forma temprana puede cerrar un pequeño vaso que transporta sangre cuando el bebé aún no nace y en los primeros días pero que normalmente en niños más grandes no debería estar ahí ni en la edad adulta. Este vaso después de unos días de nacido se cierra normalmente pero en algunos bebés que nacen antes de tiempo esto no sucede y los doctores lo tienen que cerrar con medicamento o cirugía. Para eso necesitamos que nos ayudes dando tu permiso para que tu hijo (a) participe, en el estudio será asignado al azar (como una moneda lanzada al aire) en donde puede tener el medicamento (paracetamol) o el placebo (solución similar al paracetamol, al no tener medicamento no causará efecto en tu bebé) y a todos de le realizará un estudio para ver su corazón en varias ocasiones. Con tu participación podremos saber si dando esté medicamento ayudamos a que este vaso en el corazón cierre en los primeros días de nacido y saber si esto es bueno durante el tiempo que este internado tu bebé. Dentro de los beneficios, con el uso del medicamento puede ayudar a que el vaso cierre de una forma temprana, con el uso del estudio para ver el corazón (ecocardiograma) sabremos si hay alguna enfermedad en los primeros días. Dentro de los riesgos, dolor al administrar el medicamento, ronchas en su piel, vómito, y poco probable daño en su hígado (0.01%). Ningún procedimiento realizado tendrá costo y en caso de que a tu bebe le suceda algo por la investigación, nosotros nos haremos cargo de todo el tratamiento médico necesario. Esta ayuda que te pedimos es voluntaria, por lo que, si tus papás o tutores autorizan que tu hijo (a) participe, pero tú no quieres puedes decirnos con toda confianza, no hay problemas en ello. Si decides participar, pero luego quieres dejar de hacerlo también es posible. Toda información que tengamos será confidencial, por lo que nadie conocerá tus datos o los de tu hijo (a). Sólo los miembros de la investigación las conocerán y no se las entregarán a nadie.

Entonces ¿quieres participar? Si quieres participar debes marcar con una “X” donde dice si y escribir tu nombre. Si no quieres participar solo basta con que dejes todo en blanco.

___ Sí ___ No

Nombre del Sujeto de Investigación

Nombre del Padre del sujeto de investigación _____ Firma

_____ Fecha

Nombre de la Madre del sujeto de investigación _____ Firma

_____ Fecha

PRIMER TESTIGO

Nombre del Primer Testigo _____ Firma

_____ Dirección

_____ Fecha

_____ Relación con el Sujeto de Investigación

SEGUNDO TESTIGO

Nombre del Primer Testigo _____ Firma

_____ Dirección

_____ Fecha

_____ Relación con el Sujeto de Investigación

En caso de tener alguna pregunta relacionada a los derechos de su hijo(a) como sujeto de investigación puede contactar a:

Dr. med. Óscar de la Garza Castro, presidente del Comité de Ética en Investigación al teléfono 81-8329-4050 ext. 2870 a 2874.

En caso de tener dudas en relación a los derechos de su hijo(a) como sujeto de investigación contactar a **Lic. Jaime Iván Aponte Vázquez** al teléfono 81-8329-4050 ext. 2870 a 2874.

Correo electrónico: investigacionclinica@meduanl.com

Teléfono de Contacto en caso de emergencia: Doctora Mariana Torres Villanueva
8110401356

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Gillam-Krakauer, M., & Reese, J. (2018). Diagnosis and management of patent ductus arteriosus. *NeoReviews*, 19(7), e394–e402. <https://doi.org/10.1542/neo.19-7-e394>
- 2.- Gálvez-Cuitiva, E., & Lonngi-Rojas, G. (2018). Uso del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas. *Perinatología y Reproducción Humana*, 32(4), 143–150. <https://doi.org/10.1016/j.rprh.2018.08.005>
- 3.- Carrillo-Arteaga HS, Valencia-Avendaño J, Oliveros- Ruiz L. Eficacia del paracetamol intravenoso para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros. *Acta Pediatr Mex* 2015;36:18-25.
- 4.- Peña-Juárez, R. A., Medina-Andrade, M. A., Martínez-González, M. T., Gallardo-Meza, A. F., Cortez-Comparan, D., & Piña-Garay, M. A. (2015). Ductus arteriosus closure with paracetamol: A pilot study. In *Revista Espanola de Cardiologia* (Vol. 68, Issue 5, pp. 441–442). Ediciones Doyma, S.L. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2014.11.029>
- 5.- Fanos V, Pusceddu M, Dessì A, & Marcialis M. A. (2011). Should we definitively abandon prophylaxis for patent ductus arteriosus in preterm newborns? In *Clinics* (Vol. 66, Issue 12, pp. 2141–2149). <https://doi.org/10.1590/S1807-59322011001200022>
- 6.- Adriansyah, R., Idris, N. S., Djer, M. M., Putra, S. T., & Rohsiswatmo, R. (2017). Intravenous paracetamol and patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Paediatrica Indonesiana Original Article*, 198(4), 198–203. <https://doi.org/10.14238/pi57.4.2017.198-203>
- 7.- Silahli M, Gokmen Z, & Tekin M. (2021). Prophylactic intravenous paracetamol use in extremely premature infants for patent ductus arteriosus. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 32(5), 943–950. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2020-0006>
- 8.- Aikio, O., Härkin, P., Saarela, T., & Hallman, M. (2014). Early paracetamol treatment associated with lowered risk of persistent ductus arteriosus in very

preterm infants. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine*, 27(12), 1252–1256. <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.854327>

9.- Ohlsson, A., & Shah, P. S. (2018). Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. In *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Vol. 2018, Issue 4). John Wiley and Sons Ltd. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010061.pub3>

10.- Höck, M., Sappler, M., Hammerl, M., Griesmaier, E., Ndayisaba, J. P., Schreiner, C., Pupp-Peglow, U., Kiechl-Kohlendorfer, U., & Neubauer, V. (2023). Prophylactic low-dose paracetamol for ductal closure and neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 112(8), 1706–1714. <https://doi.org/10.1111/apa.16806>

11.- Benitz, W. E. (2010). Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: Time to accept the null hypothesis. In *Journal of Perinatology* (Vol. 30, Issue 4, pp. 241–252). <https://doi.org/10.1038/jp.2010.3>

12.- El-Khuffash, A., James, A. T., Cleary, A., Semberova, J., Franklin, O., & Miletin, J. (2015). Late medical therapy of patent ductus arteriosus using intravenous paracetamol. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/archdischild>

13.- North West N. W. & I. of M. C. H. N. (2019). Guideline for the management of Patent Ductus Arteriosus (PDA). *NorthWestNeonatal*. <https://doi.org/GL-ODN-09>

14.- Allegaert, K., Anderson, B., Simons, S., & van Overmeire, B. (2013). Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: Is it valid? In *Archives of Disease in Childhood* (Vol. 98, Issue 6, pp. 462–466). <https://doi.org/10.1136/archdischild-2013-303688>

15.- El-Mashad A. E. R, El-Mahdy H, el Amrousy D, & Elgendy M. (2017). Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *European Journal of Pediatrics*, 176(2), 233–240. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2830-7>

16.- Bouazza, N., Cambonie, G., Flamant, C., Rideau, A., Tauzin, M., Patkai, J., Gascoin, G., Lumia, M., Aikio, O., Lui, G., Bournaud, L. F., Walsh-Papageorgiou, A., Tortigue, M., Baruteau, A. E., Kallio, J., Hallman, M., Diallo, A., Levoyer, L., Treluyer, J. M., & Roze, J. C. (2024). Prophylactic Intravenous Acetaminophen in Extremely Premature Infants: Minimum Effective Dose Research by Bayesian Approach. *Pediatric Drugs*, 26(1), 83–93. <https://doi.org/10.1007/s40272-023-00602-w>

17.- Chorne, N., Leonard, C., Piecuch, R., & Clyman, R. I. (2007). Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental

morbidity. *Pediatrics*, 119(6), 1165–1174. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-3124>

18.- Kanmaz G, Erdevi O, Canpolat F. E., Oğuz, S. S., Uras, N., Altug, N., Greijdanus, B., & Dilmen, U. (2013). Serum ibuprofen levels of extremely preterm infants treated prophylactically with oral ibuprofen to prevent patent ductus arteriosus. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 69(5), 1075–1081. <https://doi.org/10.1007/s00228-012-1438-8>

19.- Hills N. K, & Clyman R. (2020). Paracetamol (Acetaminophen) for Patent Ductus Arteriosus: Where Do We Stand? In *Journal of Pediatrics* (Vol. 222, pp. 18–21). Mosby Inc. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.03.009>

20.- Hammerman, C., Bin-Nun, A., Markovitch, E., Schimmel, M. S., Kaplan, M., & Fink, D. (2011). Ductal closure with paracetamol: A surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*, 128(6). <https://doi.org/10.1542/peds.2011-0359>

21.- Asadpour N, Choupani R, Kermani M, Salehifard A. The Effects of Acetaminophen Prophylaxis on Patent Ductus Arteriosus Closure in Premature Infants: A Clinical Trial Study. *Int J Pediatr* 2021; 9(7): 14077-83. DOI: 10.22038/ijp.2020.51940.4150

22.- Dani, C., Lista, G., Bianchi, S., Mosca, F., Schena, F., Ramenghi, L., Zecca, E., Vento, G., Poggi, C., Leonardi, V., Minghetti, D., Rosignoli, M. T., Calisti, F., Comandini, A., Cattaneo, A., & Lipone, P. (2021). Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *European Journal of Pediatrics*, 180(3), 807–816. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03780-8>

23.- Höck, M., Brunner, B., Rier, V., Thöni, S., Trawöger, R., Geiger, R., Schermer, E., Karall, T., & Kiechl-Kohlendorfer, U. (2020). Prophylactic low-dose paracetamol administration associated with lowered rate of patent ductus arteriosus in preterm infants – Impact on outcome and pain perception. *Pediatrics and Neonatology*, 61(1), 84–91. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.06.011>

24.- Nguyen T T, Nguyen D. T. N, Pham T. T. T, & Oei J. L. (2023). Prophylaxis of Patent Ductus Arteriosus with Paracetamol in Extremely Low Gestational Age Newborns (ELGANs): A Single-Institution Observational Study in Vietnam. *Children*, 10(12). <https://doi.org/10.3390/children10121934>

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Mi nombre es Mariana Torres Villanueva, nací el 20 de enero de 1997 en Monterrey, Nuevo León. Desde pequeña, crecí en un ambiente donde me inculcaron valores fundamentales como responsabilidad, el esfuerzo y la importancia de la unión en la familia. A pesar de no contar con grandes recursos, siempre me enseñaron que esto no era una limitante para alcanzar mis sueños. Este contexto me permitió construir una base sólida para desarrollar mi identidad.

Durante mi infancia, compartí una relación cercana con mi hermana, lo que me llevó a adoptar un rol protector y ser un ejemplo a seguir. Mi niñez estuvo marcada por distinciones académicas y reconocimientos constantes de mis profesores. Mis padres siempre me recordaban que estos logros eran fruto de mi esfuerzo, y que al final, eran un regalo de mí para mí.

Conforme fui creciendo, mis intereses comenzaron a cambiar. En la adolescencia, enfrenté los desafíos emocionales y físicos propios de la edad, lo que generó inseguridades en mi persona, que fueron poco a poco sanadas gracias al apoyo de las personas que me rodean, tanto amistades como familia.

Mis años en la escuela fueron clave para formarme, guiar mis intereses y ayudarme a descubrir mi pasión por las ciencias y la biología. Al terminar la preparatoria, decidí seguir mi vocación, que quería dedicarme lo que fuera un reto continuo, una carrera que tuviera múltiples opciones para derivarse, de crecimiento y aprendizaje continuo, que su contenido fuera tan amplio que pareciera no terminar; y que mejor que este esfuerzo tuviera un beneficio en la vida del prójimo, así fue como elegí la carrera de Medicina.

Enfrenté varios retos durante la universidad, manejo de estrés, el valor de la constancia sobre la inteligencia, así como desafíos académicos, cada uno de estos obstáculos me enseñó la importancia de la resiliente para lograr mis objetivos, y mantener la claridad de lo que disfruto hacer, hacia donde quiero ir y en qué creo, mismo que me guio a la especialidad que realizo con amor y pasión. Un aspecto crucial de esta etapa fueron las amistades que forjé, colegas que se han convertido en compañeros valiosos en mi vida.

Al mirar hacia atrás, me doy cuenta de que cada etapa de mi vida me ha formado para ser quien soy hoy. He aprendido a levantarme de los errores que he cometido, lo que me impulsa a querer ser mejor cada día. Tomo mis decisiones basándome en mi identidad y mis creencias, con la convicción de alcanzar lo que

me propongo. Espero que mi vida siga siendo un reflejo de perseverancia, y estoy emocionada por lo que el futuro me depara.