

Factores predisponentes para administrar un segundo ciclo de paracetamol o el cierre quirúrgico del ductus arterioso persistente en los recién nacidos pretérmino

Soria Garcés Ximena, MD.¹

¹Médica de posgrado en Neonatología, Universidad San Francisco de Quito.

PALABRAS CLAVE

Prematuro;
Conducto
arterioso
persistente;
Paracetamol;
Ecocardiografía

RESUMEN

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

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

Sujetos y métodos: Este es un estudio descriptivo, analítico, epidemiológico, transversal, retrospectivo. Muestra: 205 pacientes pretérminos, nacidos en Quito entre noviembre del 2016 y noviembre del 2018 que tuvieron ductus arterioso persistente. Resultados: 103 casos de ducto arterioso persistente con respuesta al tratamiento con un solo ciclo de paracetamol y 102 que no cerraron el ductus; en el momento del diagnóstico la edad fue menor o igual a 72 horas (n = 110; 53,73 %); predominó el sexo masculino (n = 111; 54,14 %), así como la raza mestiza (200; 97,73 %); los diagnósticos al ingreso fueron: riesgo metabólico (n = 147; 71,7 %) y riesgo de sepsis (n = 108; 52,9 %); la edad gestacional promedio fue de 32-37 semanas; la mayoría de los pacientes presentaron perímetro cefálico, talla y temperatura adecuados; y no requirieron inotrópicos (n = 132; 64,39 %); la mayoría recibió antibióticos (n = 170; 82,71 %); muchos no recibieron alimentación (n = 126; 61,76 %); algunos requirieron Ventilación Mecánica Intermitente (n = 131; 63,7 %). Las patologías asociadas más frecuentes fueron las respiratorias (n = 179; 87,31 %), las metabólicas (n = 160; 78,36 %) y las infecciosas (n = 152; 74,63 %); en cuanto a los hallazgos ecocardiográficos, se encontró un tamaño del ductus mayor a 1,4mm/kg (n = 110; 53,62 %), un patrón de flujo en cierre (n = 99; 48,55 %), sin inversión de flujo (n = 157; 76,81 %), una fracción de acortamiento mayor o igual a 35 % (n = 162; 78,99 %), sin dilatación de las cavidades izquierdas (n = 184; 89,86 %); los cofactores asociados fueron: fototerapia (n = 113; 55,07 %), transfusión sanguínea (n = 83; 40,58 %), uso de furosemida (n = 58; 28,26 %) y sobrehidratación (n = 55; 26,81 %).

Conclusiones: las variables asociadas a una no respuesta a un solo ciclo de paracetamol fueron la edad en el momento del diagnóstico, mayor a 72 horas; la temperatura al nacer menor a 36,5° C; las transfusiones, el uso de furosemida y la sobrehidratación.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drsoriaximena@gmail.com (Ximena Soria)/ Teléfono: +593 99 727 5276.
Universidad San Francisco de Quito
Rev. Ecuat. Pediatr. 2019; 20 (1); 45 - 56

KEYWORDS

Premature;
Patent ductus
arteriosus;
paracetamol;
echocardiogra-
phy

ABSTRACT

Context: The ductus arteriosus is part of the normal fetal circulation, that normally closes spontaneously in the first 24 to 36 hours of life. In some pathological conditions, such as prematurity, it continues to be permeable. Treatment includes pharmacological therapy and in extreme cases surgical assistance.

Purpose: To determine if demographic factors, age of diagnosis, anthropometric parameters, associated pathologies, overhydration, phototherapy, blood transfusions, use of inotropic drugs, mechanical ventilation influence the response of pharmacological treatment with a paracetamol cycle in patients with persistent ductus arteriosus and those that require a second cycle or surgical closure.

Subjects and methods: This is a descriptive, analytical, epidemiological, cross-sectional, retrospective study. Sample: 205 preterm patients born from November 2016 to November 2018 in Quito with persistent ductus arteriosus. Results: 103 patients responded to treatment with a single cycle of paracetamol and 102 did not, age at diagnosis less than or equal to 72 hours (n = 110, 53.73%), male sex (n = 111 54.14%), mestizo (200, 97.73%), diagnosis at admission: metabolic risk (n = 147, 71.7%), risk of sepsis (n = 108, 52.9%), gestational age 32-37 SG (n = 85, 41.67%), the majority of the patients presented adequate head circumference, height and temperature, did not require inotropics (n = 132, 64.39), used antibiotics (n = 170, 82.71%), did not receive food (n = 126, 61.76%), required Intermittent Mandatory Ventilation (n = 131, 63.7%), among the associated pathologies the most frequent were: respiratory (n = 179, 87.31%), metabolic (n = 160, 78.36%), infectious (n = 152, 74.63%), echocardiographic findings: ductus size greater than 1.4mm / kg (n = 110, 53.62%), flow pattern at closure (n = 99; 48.55%), without flow reversal (n = 157; 76.81%), shortening fraction greater than or equal to 35% (n = 162; 78.99%), without dilatation of left cavities (n = 184; 89.86%), associated cofactors: phototherapy (n = 113, 55.07%), blood transfusion (n = 83, 40.58%), use of furosemide (n = 58, 28.26%) and overhydration (n = 55, 26.81%)
Conclusions: The variables associated with non-response to a single cycle of paracetamol were age at diagnosis greater than 72 hours, temperature at birth less than 36.5 ° C, transfusions, use of furosemide and overhydration.

INTRODUCCIÓN

En la mayoría de los niños a término el ductus se cerrará en los primeros tres días de vida; sin embargo, en los recién nacidos pretérmino (RNPT), con un peso inferior a 1500 g y síndrome de distrés respiratorio, la incidencia del ductus arterioso persistente (DAP) será elevada. La incidencia en los RNPT aumenta de forma inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacimiento. En los recién nacidos de menos de 32 semanas de edad gestacional (SEG) el DAP se encuentra presente en un 20 % y aumenta hasta más del 50 % en los RNPT de extremado bajo peso (<1000 g) ¹.

Los estudios epidemiológicos muestran una relación entre la persistencia del ductus y una mayor morbimortalidad en los niños prematuros, aumentando el riesgo de presentar hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN) y displasia broncopulmonar (DBP) ².

La evolución natural de un DAP, si no se toman medidas para cerrarlo o si se demora su cierre, incidirá en una mayor morbilidad. Además, puede resultar perjudicial y desarrollarse un DAP persistentemente prolongado (>14-21 días). A nivel pulmonar, la persistencia del ductus incrementará

el flujo sanguíneo, favorecerá el edema pulmonar y reducirá la compliance pulmonar, disminuyendo el volumen pulmonar y la capacidad funcional residual. El tiempo de ventilación mecánica se prolongará y aumentarán las necesidades de oxígeno, incrementándose el riesgo de presentar una enfermedad pulmonar crónica ³.

El descenso del gasto cardiaco secundario al cortocircuito de izquierda a derecha llevará consigo una disminución del flujo sanguíneo renal y esplácnico, con un aumento de la incidencia de insuficiencia renal y ECN. A nivel cerebral, el DAP alterará el flujo sanguíneo diastólico, favoreciendo la aparición de HIV ⁴. Todo lo citado aumentará el tiempo de hospitalización y con ello, la repercusión económica que conlleva el manejo de las complicaciones que se presentan ante la falta del cierre.

El conducto arterioso es una estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda. Esencial para la vida fetal, se cierra de manera espontánea después del nacimiento en la mayoría de los recién nacidos a término. Sin embargo, en los prematuros el cierre

del conducto se produce con frecuencia más allá de la primera semana de vida. La persistencia fetal del conducto arterioso y su cierre espontáneo después del nacimiento son el resultado de una equilibrada y compleja interacción entre el oxígeno, los factores neurohumorales locales y circulantes y de las especiales características de la estructura del músculo liso de su pared.

Existen múltiples estrategias de tratamiento tanto para prevenir como para cerrar el ductus, pero la selección de los RN que deben ser tratados, así como la decisión de cuándo y cómo tratarlos, aún es tema de debate, siendo amplia la variabilidad de la práctica clínica entre los diferentes centros hospitalarios⁵.

En los recién nacidos prematuros con compromiso del estado respiratorio, a veces puede cerrarse el CAP administrando un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. En nuestra institución se administra por vía intravenosa paracetamol en una dosis de 15 mg/kg/ cada seis horas por tres días y se reevalúa el cierre mediante ecocardiografía⁶. En caso de seguir permeable, se administra un segundo ciclo de paracetamol y se vuelve a reevaluar con ecocardiografía. En caso de no cerrarse y sumarse la repercusión hemodinámica, se suele realizar una intervención quirúrgica. Sin embargo, los datos actuales no muestran un mejor resultado a largo plazo después de la intervención quirúrgica, aunque los expertos están evaluando si existen subgrupos de pacientes en los que la cirugía podría ser beneficiosa⁷. En los recién nacidos prematuros sin compromiso respiratorio no es necesario tratar el ductus.

JUSTIFICACIÓN

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

El presente estudio se justifica porque muchos de estos pacientes no mejoran solo con un ciclo de paracetamol, sino que requieren un segundo ciclo o, incluso, un tratamiento quirúrgico. No se conoce con exactitud qué factores influyen para dicha respuesta, dato que se tomó en cuenta para realizar nuestro estudio.

PREGUNTA PICO

P: neonatos pretérmino de ambos sexos, con conducto arterioso persistente.

I: ninguna.

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

tratamientos aplicados.

O: hay una relación significativa entre la edad en el momento del diagnóstico, la temperatura al nacer, el uso de furosemida, la sobrehidratación, así como haber recibido transfusiones y la mala respuesta al tratamiento con un ciclo de paracetamol.

OBJETIVOS

1. Identificar a los pacientes de cada cohorte, mediante criterios de selección sociodemográficos, antropomórficos, hallazgos ecocardiográficos y clínicos, así como las comorbilidades, mediante la aplicación de una hoja de recolección de información preparada para el efecto.
2. Construir una base de datos de los factores asociados para su posterior análisis e interpretación.
3. Determinar qué factores influyen en el cierre del ductus arterioso tras la administración de un solo ciclo de paracetamol; de esta forma, se mejorará el tamizaje y se evitará un ductus persistentemente prolongado.
4. Proporcionar un manejo oportuno ante la presencia de las complicaciones tempranas.
5. Determinar la incidencia del ductus arterioso persistente en los hospitales que se incluyan en el presente estudio.

CRITERIOS ÉTICOS

El presente análisis respeta a la persona y a la comunidad que participa en el análisis, ya que todos los pacientes ingresarán solo si cumplen con los criterios biológicos de selección. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito el 13 de agosto del 2018, con el código 2018-140PG y autorización del Ministerio de Salud Pública con memorando número MSP-CZ9-HGONA-2018-1901-M.

La información recolectada fue almacenada en una base de datos de Excel para luego ser analizada con el paquete estadístico IBM SPSS, versión 22. Se utilizaron estadísticas descriptivas y tablas para representar las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas. En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes; para comparar las características somatométricas se realizó la prueba T de muestras independientes para contrastar los resultados de los grupos de cierre y no cierre del conducto arterioso; la comparación intra-grupos de estas características se realizó mediante la prueba T de muestras dependientes o relacionadas; la comparación de las proporciones sobre los requerimientos neonatales, así como los cofactores que influyeron en una respuesta favorable o no favorable a un primer ciclo de paracetamol, se realizó mediante la prueba chi-cuadrado, análisis de homogeneidad; la comparación intra-grupo se realizó con la prueba de McNemar. La significación

estadística para comparar las proporciones y medias se estableció para p-valor <0,005. La relación multivariante entre los grupos de cierre y no cierre del conducto arterioso de los pretérminos está basada en el análisis multivariante de los componentes principales categóricos (CATPCA). Los recursos materiales fueron principalmente las carpetas proporcionadas por el servicio de estadística.

RESULTADOS

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

Tabla 1: Distribución entre el cierre o no cierre del conducto arterioso con el primer ciclo de paracetamol en los recién nacidos prematuros, según las características demográficas, diagnóstico al ingreso, parámetros antropométricos y requerimientos.

Características demográficas, diagnóstico al ingreso, parámetros antropométricos y requerimientos	Conducto arterioso		p-valor	OR	IC-OR 95 % Li - Ls
	No cierre n (%)	Cierre n (%)			
Edad					
>72 horas	56 (59,68)	38 (40,32)	0,000*	4,79**	2,28 - 10,07
<72 horas	26 (23,61)	84 (76,39)			
Sexo					
Femenino	41 (44,26)	52 (55,74)	0,429	1,32	0,66 - 2,65
Masculino	42 (37,50)	69 (62,50)			
Etnia					
Mestiza	83 (41,09)	119 (58,91)	0,683	-	-
Afro-ecuatoriana	1 (50,00)	1 (50,00)			
Blanca	0 (0,00)	1 (100,00)			
Diagnóstico					
Riesgo metabólico					
Sí	61 (41,41)	86 (58,59)	0,551	1,26	0,59 - 2,72
No	21 (35,90)	37 (64,10)			
Riesgo se sepsis					
Sí	53 (49,32)	55 (50,68)	0,016*	2,36**	1,17 - 4,77
No	28 (29,23)	69 (70,77)			
Cardiopatía					
Sí	6 (57,14)	4 (42,86)	0,436	2,09	0,45 - 9,73
No	76 (38,935)	119 (61,075)			
Asfixia					
Sí	2 (16,67)	7 (83,33)	0,402	0,289	0,03 - 2,54
No	80 (40,91)	116 (59,09)			
Peso					
<1000 g	30 (46,15)	34 (53,85)	0,644	-	-
1000-1500 g	29 (40,91)	41 (59,09)			
>1500 g	25 (36,17)	44 (63,83)			
Perímetro cefálico					
<-2DS	10 (38,94)	17 (61,06)	0,263	0,57	0,20 - 1,58
entre -2DS y + 2DS	94 (52,94)	84 (47,06)			
Talla (n (%))					
<-2DS	20 (52,00)	19 (48,00)	0,200	-	-
entre -2DS y + 2DS	62 (37,50)	102 (62,50)			
>+2DS	2 (100,00)	0 (00,00)			

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

Nota: *diferencias significativas en las proporciones p-valor <0,05, basadas en la prueba de chi cuadrado.

** OR = Odds Ratio significativo Li >1, factor de riesgo para el no cierre del conducto arterioso.

***OR = significativo Ls<1, factor protector para el cierre del conducto arterioso.

Fuente: datos del estudio.

Elaboración: autora.

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

Se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad gestacional con p-valor 0.011, donde el 69,09 % de los pacientes entre 32 y 37 semanas de gestación respondió mejor a un solo ciclo de paracetamol. Además, se observaron diferencias significativas cuando la temperatura del nacimiento se mantuvo entre 36,5 oC y 37,5 oC, el cierre del conducto arterioso con el 65,35 % y p-valor 0.008

y 3,09 veces más probabilidades de respuesta a un primer ciclo de paracetamol.

También se notaron diferencias significativas entre el uso de inotrópicos y el no cierre del conducto arterioso, donde el 74,47 % de los pacientes con p-valor 0.000 presenta 10,86 veces más probabilidades de no respuesta a un primer ciclo de paracetamol. Asimismo, se observaron diferencias significativas con el uso de antibióticos y el no cierre del conducto arterioso con un ciclo de paracetamol, con p-valor 0.016 y 3,82 veces más probabilidades de no respuesta.

Adicionalmente, se pudo comprobar una diferencia significativa entre la alimentación y el cierre del conducto arterioso, observándola en el 73,08 %, con p-valor 0.011 y 0,39 veces más probabilidades de una respuesta favorable a un primer ciclo de paracetamol. También se observó una diferencia significativa entre no usar el ventilador y la respuesta al primer ciclo de paracetamol, con el 90,91 % de respuesta a un primer ciclo, con p-valor 0,00.

Tabla 2: Distribución entre el cierre o no cierre del conducto arterioso con el primer ciclo de paracetamol en los recién nacidos prematuros y patologías asociadas.

Patologías asociadas	Conducto arterioso		p-valor <0.05	OR	IC-OR 95 %
	No cierre	Cierre			
	n (%)	n (%)			Li - Ls
Respiratorias					
Sí	78 (43,59)	101 (56,41)	0,116	2,51	0,77 - 8,16
No	6 (23,53)	20 (76,47)			
Metabólicas					
Sí	72 (44,76)	88 (55,24)	0,096	2,13	0,86 - 5,24
No	12 (27,59)	33 (74,41)			
Infecciosas					
Sí	73 (48,00)	79 (52,00)	0,005*	3,56**	1,42 - 8,93
No	11 (20,59)	42 (79,41)			
Neurológicas					
Sí	49 (66,67)	24 (33,33)	0,000*	5,48**	2,54 - 11,80
No	35 (26,74)	97 (73,26)			
Cardíacas					
Sí	29 (59,38)	20 (40,63)	0,016*	2,68**	1,19 - 6,05
No	55 (35,29)	101 (64,71)			
Dimorfismos					
Sí	9 (50,00)	9 (50,00)	0,549	1,49	0,45 - 4,88
No	75 (40,16)	112 (59,84)			
Digestivas					
Sí	5 (33,33)	9 (66,67)	0,626	0,70	0,17 - 2,94
No	79 (41,60)	112 (58,40)			

Nota: *diferencias significativas en las proporciones p-valor <0,05, basadas en la prueba chi-cuadrado.
** OR = Odds ratio significativo, Li >1 factor de riesgo para el no cierre del conducto arterioso.

Fuente: datos del estudio.

Elaboración: autora.

La tabla 2 muestra las patologías asociadas en el momento del diagnóstico; se observó una diferencia significativa cuando estaban ausentes las enfermedades infecciosas, con una respuesta a un primer ciclo de paracetamol del 79,41 %, p-valor 0,005 y 3,56 veces más probabilidades de cierre exitoso. En cuanto a las enfermedades neurológicas, su ausencia

en el 73,26 % de los pacientes y p-valor 0,000 dieron como resultado 5,48 veces más probabilidades de que el ductus se cierre solo con un ciclo de paracetamol. La ausencia de enfermedades cardíacas también se relaciona con el cierre exitoso con un solo ciclo de paracetamol en el 64,71 %, con p-valor 0,016 y 2,68 veces más probabilidades de cierre.

Tabla 3: Distribución entre el cierre o no cierre del conducto arterioso para el primer ciclo de paracetamol en los recién nacidos prematuros: hallazgos en la ecocardiografía inicial.

Hallazgos ecocardiografía inicial	Conducto arterioso		p-valor	OR	IC-OR 95 %
	No cierre	Cierre			
	n (%)	n (%)			Li - Ls
Tamaño del ductus					
>1,4mm/kg	51 (54,05)	44 (45,95)	0,000*	3,84**	1,84 - 8,03
≤1,4mm/kg	26 (23,44)	84 (76,56)			
Patrón del flujo					
En cierre	22 (22,39)	77 (77,61)	0,000*	-	-
En aumento	46 (54,39)	39 (45,61)			
En hipertensión	14 (64,29)	7 (35,71)			
Inversión de flujo a aorta descendente					
Sí	34 (71,88)	14 (28,13)	0,000*	5,91**	2,46 - 14,18
No	47 (30,19)	110 (69,81)			
Gradiente transductal					
≤0,42	25 (45,95)	30 (54,05)	0,376	1,41	0,66 - 3,02
>0,42	56 (37,62)	94 (62,38)			
Fracción de acortamiento					
<35 %	21 (48,28)	22 (51,72)	0,297	1,55	0,68 - 3,53
≥35 %	61 (37,61)	101 (62,39)			
Dilatación de cavidades izquierdas					
Sí	14 (64,29)	7 (35,71)	0,049*	3,06	0,96 - 9,66
No	68 (37,10)	116 (62,90)			

Nota: *diferencias significativas en las proporciones, p-valor <0,05, basada en la prueba de chi-cuadrado.

** OR = Odds Ratio significativo, Li >1 factor de riesgo para no cierre del conducto arterioso.

Fuente: datos del estudio.

Elaboración: autora.

En la tabla 3 se muestran los hallazgos ecocardiográficos. Un tamaño de ductus menor o igual a 1.4mm/kg se asocia en el 76,56 % al cierre con un primer ciclo de paracetamol, con p-valor 0,000 y 3,84 veces más probabilidades de cierre. En cuanto al patrón de flujo, una buena respuesta a un primer ciclo de paracetamol se asocia en el 77,61 % al flujo en el cierre, con p-valor 0,000. La ausencia

de inversión de flujo de la aorta se asocia en el 69,81 % al cierre del ductus con un ciclo de paracetamol, con p-valor 0,000 y 5,91 veces más probabilidades de cierre. También la ausencia de la dilatación de las cavidades izquierdas se asocia en el 62,9 % al cierre del ductus, con p-valor 0,049 y 3,06 veces más probabilidades de una buena respuesta a un primer ciclo de paracetamol.

Tabla 4: Distribución entre el cierre o no cierre del conducto arterioso para el primer ciclo de paracetamol en los recién nacidos prematuros: cofactores.

Cofactores	Conducto arterioso		p-valor	OR	IC-OR 95 %
	No cierre	Cierre			
	n (%)	n (%)			Li - Ls
Sobrehidratación					
Sí	52 (94,59)	3 (5,41)	0,000*	70,88**	15,71 - 319,76
No	30 (19,80)	120 (80,20)			
Uso de furosemida					
Sí	54 (92,31)	4 (7,69)	0,000*	50,53**	14,05 - 181,65
No	28 (19,19)	119 (80,81)			
Transfusión sanguínea					
Sí	70 (83,93)	14 (16,07)	0,000*	48,31**	17,41 - 133,98
No	12 (9,76)	110 (90,24)			
Fototerapia					
Sí	70 (59,21)	43 (40,79)	0,000*	7,55**	3,33 - 17,09
No	15 (16,13)	77 (83,87)			

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

Al comparar la proporción de los recién nacidos prematuros con ciertos cofactores, en la tabla 4 se observaron diferencias significativas entre la sobrehidratación y la mala respuesta al primer ciclo de paracetamol, con el 94,59 %, p-valor 0,000 y 70,88 veces más probabilidades del no cierre del conducto. La relación entre el uso de furosemida y el no cierre del conducto se dio en el 92,31 %, con p-valor 0,000 y 50,53 veces más probabilidades de una

mala respuesta a un primer ciclo de paracetamol. La presencia de transfusión sanguínea y la falta de respuesta a un primer ciclo de paracetamol estuvieron presentes en el 83,93 %, con p-valor 0,000 y 48,31 veces más probabilidades de no cierre. La fototerapia y el no cierre del conducto arterioso se dieron en el 59,21 %, con p-valor 0,000 y 7,55 veces más probabilidades de ausencia de respuesta a un primer ciclo de paracetamol.

Tabla 5: Relación multivariante entre el cierre o no cierre del conducto arterioso para el primer ciclo de paracetamol en los recién nacidos prematuros.

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

Nota: basada en la prueba del estadístico chi-cuadrado.

*Variable significativa p-valor <0,05.

** OR = Odds ratio significativo factor de riesgo Li >1, basada en regresión logística, procedimiento hacia adelante.

Fuente: elaboración propia.

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

Los resultados obtenidos muestran una relación multivariante significativa para las transfusiones con p-valor 0,001, que presenta el mayor riesgo con 19,59 veces más probabilidades del no cierre del conducto arterioso con respecto a los que no recibieron transfusiones; además, se encontró una relación con el uso de furosemida, con p-valor 0.009, donde los que recibieron furosemida presentaron 10,83 veces más probabilidades de no cierre; la sobrehidratación también mostró una relación con p-valor 0.017, donde los recién nacidos prematuros tienen 9,34 veces más probabilidades del no cierre del conducto arterioso; la edad >72 horas también se relacionó con el no cierre del conducto, con p-valor 0.012, siendo este un factor de riesgo con 8,48 veces más probabilidades del no cierre con relación a los <72 horas; por último la temperatura <36,5 °C presentó también una asociación con el cierre del conducto arterioso, con p-valor 0.047, con 4,78 veces más probabilidades del no cierre con respecto a los de temperatura entre 36,5 y 37,5 °C.

DISCUSIÓN

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

En la tabla 1, en relación con la distribución de las características demográficas, el diagnóstico en el momento del ingreso, los parámetros antropométricos, los requerimientos y el cierre con un primer ciclo de paracetamol o el requerimiento de un segundo ciclo de paracetamol o de intervención quirúrgica, encontramos los siguientes datos: se observó que el 59,68 % de los pacientes en los que se realizó el diagnóstico luego de las 72 horas de vida fueron más propensos a requerir una segunda dosis de paracetamol o una intervención quirúrgica, mientras el 76,39 % con diagnóstico antes de las 72 horas tuvo un cierre exitoso con el primer ciclo de paracetamol, estableciéndose una diferencia significativa entre la edad en la que se realiza el diagnóstico y el cierre del conducto arterioso con un ciclo de paracetamol, con p-valor 0.000, teniendo 4,79 veces más probabilidades de cierre con un primer ciclo de paracetamol si el diagnóstico se realiza antes de las 72 horas, tomando en cuenta que un diagnóstico oportuno permite también el tratamiento a tiempo de la patología e, inclusive, un menor tiempo de hospitalización y comorbilidades.

No se observaron diferencias significativas en cuanto al sexo y su relación con la respuesta al primer ciclo de paracetamol o la falta de esta. El 62,50 % de los pacientes masculinos cerraron su ductus, mientras el 37,50 % no lo hizo. En cuanto al sexo femenino, el 55,74 % de las pacientes tuvieron una respuesta exitosa con el primer ciclo y el 44,26 % no la tuvo. Muchos estudios comentan que el ductus es el doble de frecuente en las niñas que en los niños, pero en el presente análisis se encontraron 101 pacientes masculinos con diagnóstico de ductus arterial persistente. En cuanto a la etnia, la más frecuente fue la mestiza.

En lo relativo al diagnóstico de ingreso y el cierre del conducto arterioso, no hubo una diferencia significativa en relación con el riesgo metabólico de asfixia ni cardiopatía. En cambio, sí hubo una diferencia significativa en cuanto al riesgo de sepsis. El 70,77 % de los pacientes que no tuvo riesgo de sepsis al nacer presentó mayor probabilidad de cierre, con p-valor 0.016; los prematuros que no ingresaron con este diagnóstico tuvieron 2,36 veces más probabilidades de cierre del conducto arterioso con un solo ciclo de paracetamol. Varios estudios indican que sí existe una asociación entre la corioamnionitis y la presencia del ductus, pero en un estudio publicado en 2016 se recomienda que esta asociación sea tomada en cuenta ajustando ciertos parámetros, como el tipo de parto.

En cuanto al peso al nacer, establecimos tres grupos: los menores de 1000g, con 64 pacientes, donde el 53,85 % respondió al cierre del conducto arterioso con un solo ciclo de paracetamol y el 46,15% no lo hizo. Aquellos niños pretérmino que pesaban entre 1000 y 1500 g, que en nuestro estudio fueron 70 pacientes, es decir, el 59,09 % presentó cierre del ductus y el 40,91 % no lo hizo. 69 pacientes tuvieron un peso mayor a 1500 g, de los cuales el 63,83 % cerraron el ductus mientras que el 36,17 % no lo hizo. No se establecieron diferencias significativas con esta variable en nuestro estudio.

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

En cuanto a la talla, se observó que dos pacientes estuvieron por encima de las 2 desviaciones estándar y ambos necesitaron un segundo ciclo de paracetamol o intervención quirúrgica; 39 pacientes estuvieron por debajo de las 2 desviaciones estándar; el 52 % requirió un segundo ciclo o cirugía y el 48% lo cerró de manera exitosa con un solo ciclo de paracetamol. De aquellos pacientes que se encontraron en el rango normal, que fueron 164, el 62,5% respondió de manera efectiva a un solo ciclo de paracetamol mientras el 37,5 % no lo hizo. No se observaron diferencias significativas en esta variable.

En cuanto a la edad gestacional, se establecieron tres grupos: hubo 47 pacientes menores de 28 semanas, de los cuales el 63,33 % requirió una segunda dosis de paracetamol o incluso intervención quirúrgica para el cierre del conducto versus el 36,67 % que sí respondió a un solo ciclo de paracetamol. 73 pacientes estuvieron entre 29 y 31 semanas de edad gestacional y respondieron mejor a un solo ciclo de paracetamol, con el 63,83 % versus el 36,17 % que no lo hizo. Los pacientes de 32 a 37 semanas de edad gestacional, que fueron 85, es decir, el 69,09 %, respondieron de manera exitosa al ciclo de paracetamol mientras el 39,91 % requirió un segundo ciclo o el cierre quirúrgico del ductus. De esta manera se observaron diferencias significativas en cuanto a la edad gestacional, con p-valor 0.011, donde a mayor edad gestacional se produjo una mejor respuesta a un solo ciclo de paracetamol. Esto va de la mano con la fisiología normal, en la cual los ductus se cierran de manera más pronta en los pacientes a término.

Por otro lado, 46 pacientes presentaron al nacer una temperatura por debajo de los 36,5 °C, que se asoció a una mayor necesidad de un segundo ciclo de paracetamol o cierre quirúrgico; el 62,07 % que no cerró el ductus con un solo ciclo de paracetamol versus el 37,93 % que sí lo hizo. En los pacientes con temperaturas dentro de los rangos normales pudimos observar que de 132, el 65,35 % cerró el ductus con un solo ciclo de paracetamol mientras solo un 30,91 % no lo hizo. Con esta variable sí se observaron diferencias significativas cuando la temperatura del nacimiento se mantuvo entre 36,5 °C y 37,5 °C, el cierre del conducto arterioso con p-valor 0.008, y 3,09 veces más probabilidades de respuesta a un primer ciclo de paracetamol.

Entre los requerimientos, el uso de inotrópicos estuvo presente en 73 pacientes, de los cuales el 74,47 % requirió un segundo ciclo o intervención quirúrgica, mientras el 25,53 % tuvo un cierre exitoso. 132 pacientes no usaron inotrópicos y de estos, pudimos observar que el 78,82 % tuvo una mejor respuesta al cierre. De esta manera, se observaron diferencias significativas entre el uso de inotrópicos y el no cierre del conducto arterioso, con p-valor 0.000; estos pacientes presentaron 10,86 veces más probabilidades de no respuesta a un primer ciclo de paracetamol. Esto podría ir asociado a que los inotrópicos modulan el gasto cardíaco, la oxigenación y la hemodinamia periférica.

Además, cabe mencionar que 173 pacientes requirieron el uso de antibióticos. De estos el 74,47 % no tuvo una buena respuesta a un solo ciclo de paracetamol y necesitó un segundo ciclo o una intervención quirúrgica, mientras el 55,45 % sí tuvo un cierre exitoso. 35 pacientes no requirieron antibióticos y de estos, el 82,61 % respondió de manera satisfactoria a un solo ciclo de paracetamol mientras solo un 17,39 % no lo hizo. Se observaron, de esta manera, diferencias significativas con relación al uso de antibióticos y

el no cierre del conducto arterioso con un ciclo de paracetamol, con p-valor 0,016 y 3,82 veces más probabilidades de cierre cuando no se usaron.

En cuanto a la alimentación, 78 pacientes recibieron alimentación precoz, de los cuales el 73,08 % respondió de manera satisfactoria a un solo ciclo de paracetamol mientras el 26,92 % no lo hizo y requirió un segundo ciclo o intervención quirúrgica. 126 pacientes no fueron alimentados, de los cuales el 51,19 % respondió a un solo ciclo de paracetamol mientras un 48,81 % no lo hizo. Se observó una diferencia significativa entre la alimentación y el cierre del conducto arterioso, con p-valor 0,011 y una probabilidad de 0,39 veces más de respuesta favorable a un primer ciclo de paracetamol cuando se establecía una alimentación precoz.

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

La tabla 2 muestra la distribución de las patologías asociadas al momento del diagnóstico y su relación con el cierre o no cierre del ductus arterioso ante un primer ciclo de paracetamol. Las patologías más frecuentes fueron las de tipo respiratorio (87,31 %), metabólicas (78,36 %) e infecciosas (74,63%); esto tiene concordancia con el hecho de que ser pacientes pretérmino lleva asociadas enfermedades como la membrana hialina por déficit de surfactante, el peso bajo con el que nacen y el riesgo de sepsis.

En cuanto a las enfermedades respiratorias, 179 pacientes las presentaron, de los cuales el 56,41 % cerró el ductus de manera exitosa con un ciclo de paracetamol y el 43,59 % no lo hizo. En ausencia de esta patología, el 76,47 % de los pacientes respondió de manera exitosa al cierre del ductus frente al 23,59 % que no cerró. No se observaron diferencias significativas con esta patología.

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

152 pacientes tuvieron asociadas patologías infecciosas, de los cuales el 52 % respondió al cierre del conducto con un solo ciclo de paracetamol mientras el 48 % no lo hizo. En ausencia de esta patología, el 79,41 % respondió de manera exitosa a un solo ciclo de paracetamol frente al 20,59 % que no lo hizo. Aquí se observó una diferencia significativa cuando estaban ausentes las enfermedades infecciosas, con p-valor 0,005 y 3,56 veces más probabilidades de cierre exitoso.

73 pacientes presentaron enfermedades neurológicas asociadas, principalmente hemorragia intraventricular y de estos el 66,67 % requirió un segundo ciclo de paracetamol o el cierre quirúrgico frente al 33,3 % que sí respondió a un primer ciclo. Cuando esta patología estuvo ausente, el 73,26 % de los pacientes respondió de manera exitosa a un solo ciclo de paracetamol. De esta forma, se observó una diferencia significativa entre la presencia de enfermedades neurológicas y la falta de respuesta a un primer ciclo de paracetamol, con $p=0,000$ y 5,48 veces más probabilidades de no cierre con un solo ciclo de paracetamol.

En cuanto a las enfermedades cardíacas, estuvieron presentes en 49 pacientes, de los cuales el 59,38 % requirió un segundo ciclo de paracetamol o la intervención quirúrgica mientras el 40,63 % cerró de manera exitosa. La ausencia de enfermedades cardíacas presentó en el 64,71 % una respuesta exitosa a un primer ciclo de paracetamol frente al 35,29 % con necesidad de un segundo ciclo o del cierre quirúrgico. Se observa una diferencia significativa, con p-valor 0,016 y 2,68 veces más probabilidades de cierre cuando dichas patologías no están presentes.

Los dimorfismos se presentaron solo en 18 pacientes, que tienen el 50 % de respuesta o no respuesta a un ciclo de paracetamol, sin obtener diferencias significativas.

En cuanto a las patologías digestivas asociadas, 14 pacientes las presentaron, de los cuales el 66,67 % respondió al cierre del conducto con un ciclo de paracetamol mientras el 33,33 % no lo hizo. No se estableció una diferencia significativa para esta variable.

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

Al comparar la proporción de los recién nacidos prematuros con ciertos cofactores, en la tabla 4 se muestran diferencias significativas entre la sobrehidratación y la mala respuesta a un primer ciclo de paracetamol, con el 94,59 %, p-valor 0,000 y 70,88 veces más probabilidades del no cierre del conducto. En cuanto al uso de furosemida, el no cierre del conducto se dio en el 92,31 %, con p-valor 0,000 y 50,53 veces más probabilidades de mala respuesta a un primer ciclo de paracetamol. La presencia de transfusiones sanguíneas y la falta de respuesta a un primer ciclo de paracetamol estuvo presente en el 83,93 %, con p-valor 0,000 y una probabilidad de no cierre de 48,31 veces más. En la relación entre la fototerapia y el no cierre del conducto arterioso, este se dio en el 59,21 %, con p-valor 0,000 y 7,55 veces más probabilidades de ausencia de respuesta a un primer ciclo de paracetamol.

Utilizando la regresión logística con procedimiento hacia adelante, se determinó la relación multivariante entre el no cierre del conducto arterioso con un primer ciclo de paracetamol en los recién nacidos prematuros y las distintas variables que en el análisis bivariante presentaron significación estadística. Los resultados obtenidos muestran la relación multivariante significativa para las transfusiones con p-valor 0,001; esta presenta el mayor riesgo con 19,59 veces más probabilidades de no cierre del conducto arterioso con respecto a los que no recibieron transfusiones; se encontró también una relación para el uso de furosemida, con p-valor 0,009, donde los que recibieron furosemida presentaron 10,83 veces más probabilidades del no cierre; la sobrehidratación también mostró una relación con p-valor 0.017, donde los recién nacidos prematuros tuvieron 9,34 veces más probabilidades del no cierre del conducto arterioso; la edad >72 horas también se relacionó con el no cierre del conducto arterioso con p-valor 0.012, siendo este un factor de riesgo, con 8,48 veces más probabilidades del no cierre con relación a los <72 horas; por último, la temperatura <36,5 °C presentó relación con el cierre del conducto arterioso, con p-valor 0.047, con 4,78 veces más probabilidades de no cierre con respecto a los de temperatura que oscila entre 36,5 y 37,5 °C.

CONCLUSIÓN

Sí existe una diferencia significativa en cuanto a las variables de transfusión, el uso de furosemida, la sobrehidratación, la edad mayor a 72 horas en el momento del diagnóstico y la temperatura al nacer menor a 36,5 °C. Por ello, es muy importante tenerlas en cuenta para que en el manejo clínico de los pacientes prematuros se puedan tomar las medidas respectivas en la sala de partos, manteniendo una buena temperatura en el momento de la recepción, realizando una ecocardiografía dentro de las 72 primeras horas de vida en todos los pacientes prematuros, usando

de manera limitada furosemda y las transfusiones en el área de UCIN, así como manejando de forma apropiada la administración de líquidos.

CONFLICTO DE INTERÉS

La autora declara no tener conflicto de interés.

FINANCIAMIENTO

Propio del autora y recursos del Hospital Luz Elena Arismendi

BIBLIOGRAFÍA

1. McGovern M, Miletin J. "A review of superior vena cava flow measurement in the neonate by functional echocardiography". *Acta Paediatr.* 2017 Jan; 106 (1): 22-29.
2. Di Carli MF, Geva T, Davidoff R. "The Future of Cardiovascular Imaging". *Circulation.* 2016 Jun 21; 133 (25): 2640-61.
3. Fenton KE, Parker MM. "Cardiac Function and Dysfunction in Sepsis". *Clin Chest Med.* 2016 Jun; 37 (2): 289-98.
4. Koestenberger M, Friedberg MK, Nestaas E, Michel-Behnke I, Hansmann G. "Transthoracic echocardiography in the evaluation of pediatric pulmonary hypertension and ventricular dysfunction". *Pulm Circ.* 2016 Mar; 6 (1): 15-29.
5. Guttman J, Nelson BP. "Diagnostic Emergency Ultrasound: Assessment Techniques In The Pediatric Patient". *Pediatr Emerg Med Pract.* 2016 Jan; 13 (1): 1-27.
6. Leeson K, Leeson B. "Pediatric ultrasound: applications in the emergency department". *Emerg Med Clin North Am.* 2013 Aug; 31 (3): 809-29.
7. Gallagher RA, Levy JA. "Advances in point-of-care ultrasound in pediatric emergency medicine". *Curr Opin Pediatr.* 2014 Jun; 26 (3): 265-71.
8. Cogley JR, O'Connor SC, Houshyar R, Al Dulaimy K. "Emergent pediatric US: what every radiologist should know". *Radiographics.* 2012 May-Jun; 32 (3): 651-65.
9. Colquitt JL, Pignatelli RH. "Strain Imaging: The Emergence of Speckle Tracking Echocardiography into Clinical Pediatric Cardiology". *Congenit Heart Dis.* 2016 Mar-Apr; 11 (2): 199-207.