

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS  
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS  
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PARACETAMOL EN EL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACIÓN HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM TOLUCA”.**

**HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM TOLUCA**

**TESIS.**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE POSGRADO DE LA ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

**E. EN PED. LUIS SARMIENTO PÉREZ.**

**DIRECTOR DE TESIS.**

**M.E.P. Y N. GABRIELA CORONA MARTÍNEZ.**

**REVISORES DE TESIS.**

**M.E.P. Y N. PATRICIA JOHANE OSTÍA GARZA.**

**M.E.P. Y N. DORIA EDITH SUÁREZ VERGARA.**

**M.E.P. Y N. GUADALUPE ELOÍSA NIETO GONZÁLEZ.**

**M.E.P. Y N. ALEJANDRO HINOJOSA VELASCO.**

**TOLUCA, ESTADO DE MÉXICO 2021**

“EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PARACETAMOL EN EL CIERRE DEL  
CONDUCTO ARTERIOSO EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 34 SEMANAS  
DE GESTACIÓN HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA  
DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM TOLUCA”.

## **RESUMEN**

**INTRODUCCIÓN:** La PCA es la cardiopatía más frecuente en México y está asociada a un incremento considerable de la mortalidad neonatal.

**OBJETIVO:** Determinar la eficacia y seguridad del paracetamol en el cierre del conducto arterioso permeable en RN prematuros menores de 34 SDG hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Se realizó un estudio descriptivo, (ambispectivo). Identificando a RN de 25-34 SDG con diagnóstico de PCA por ecocardiografía y repercusión hemodinámica, se les aplicó un ciclo con paracetamol de 72 hrs IV, a dosis de 15mg/kgdo c/6 hrs; posteriormente efectuamos ecocardiograma de control y en caso de comprobar permeabilidad administramos un segundo ciclo, sí presentó cierre se consideró eficaz y falla en caso de continuar la permeabilidad a pesar de 2 ciclos. La información obtenida se analizó estadísticamente, los resultados se describieron en tablas y gráficas.

**RESULTADOS:** A 22 pacientes con PCA se efectuó cierre farmacológico con paracetamol, el 91% tuvieron un cierre efectivo; observándose un incremento de su efectividad en el curso de más de tres días, sin presencia de alteración en pruebas de funcionamiento hepático, ni trombocitopenia.

**CONCLUSIONES:** El uso de paracetamol de forma endovenosa puede ser una opción eficaz y segura en el cierre del PCA, con una efectividad del 91% para este estudio.

**RECOMENDACIONES:** Realizar protocolos de detección temprana PCA en pretérminos menores de 30 semanas, para realizar cierre oportuno con paracetamol y disminuir las comorbilidades asociadas.

**PALABRAS CLAVE:** Persistencia de conducto arterioso (PCA), efectividad del paracetamol.

## **ABSTRACT**

**INTRODUCTION:** PCA is the most common heart disease in Mexico and is associated with a considerable increase in neonatal mortality.

**OBJECTIVE:** To determine the efficacy and safety of paracetamol in the closure of patent ductus arteriosus in premature newborns under 34 SDG hospitalized in the neonatology service of the Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca.

**MATERIALS AND METHODS:** A descriptive study (ambispective) was carried out. Identifying newborns of 25-34 SDG with a diagnosis of PCA by echocardiography and hemodynamic repercussions, a 72-hour IV cycle with paracetamol was applied, at a dose of 15mg / kg every 6 hours; Later, we performed a control echocardiogram and in case of verifying patency we administered a second cycle, if it presented closure, it was considered effective and failed in case of continuing patency despite 2 cycles. The information obtained was statistically analyzed, the results were described in tables and graphs.

**RESULTS:** 22 patients with PCA underwent pharmacological closure with paracetamol, 91% had an effective closure; observing an increase in its effectiveness in the course of more than three days, without the presence of alteration in liver function tests, or thrombocytopenia.

**CONCLUSIONS:** The use of intravenous paracetamol can be an effective and safe option in the closure of the PCA, with an effectiveness of 91% for this study.

**RECOMMENDATIONS:** Carry out PCA early detection protocols in preterms less than 30 weeks, to perform timely closure with paracetamol and reduce associated comorbidities.

**KEY WORDS:** Patent ductus arteriosus (PCA), effectiveness of paracetamol.

## ÍNDICE

1.- ANTECEDENTES.	1
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3.- JUSTIFICACIONES	13
4.- HIPÓTESIS	14
5.- OBJETIVOS	14
6.- MATERIAL Y MÉTODO	15
7.- IMPLICACIONES ÉTICAS	19
8.- ORGANIZACIÓN	20
9.- PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO	20
10.- RESULTADOS	21
11.- DISCUSIÓN	25
12 CONCLUSIONES	26
13 RECOMENDACIONES	26
14 BIBLIOGRAFÍA	27
15 ANEXOS	29

## **ANTECEDENTES.**

El conducto arterioso (CA) es una estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal con el techo de la arteria pulmonar principal, cerca del origen de la arteria pulmonar izquierda. Fue descrita por primera vez en el feto por Galeno (129-200), quien incluso habló de su cierre posnatal en el siglo II. La primera mención del término ductus arteriosus apareció en un libro de Arantii Iulii Caesaris, de humano foetu libellus, publicado en 1595. Allí él menciona el ductus venoso y el arterial; más tarde, en 1628, William Harvey describió la orientación del flujo sanguíneo a través de él en la vida fetal, y Virchow sugirió que el cierre del ductus era secundario a la contracción del músculo liso existente en su pared. <sup>1</sup>

Embriológicamente, el CA tiene su origen en el sexto arco aórtico. Los arcos aórticos son 6 pares de estructuras vasculares que se originan desde el saco aórtico o aorta ventral, hasta las aortas dorsales, acompañando a los arcos branquiales o faríngeos del embrión. Aparecen entre la 4ª y 8ª semana de gestación, en sentido craneocaudal y orden cronológico, su evolución va dando lugar a diferentes estructuras vasculares.

De esta manera, la permanencia del 6º arco aórtico izquierdo junto con la aorta dorsal adyacente conformará una comunicación entre la zona de transición del tronco pulmonar con la salida de la arteria pulmonar izquierda, y la parte proximal de la aorta descendente, cerca de la salida de arteria subclavia izquierda (istmo aórtico), esta comunicación se denomina conducto arterioso (CA). <sup>2</sup>

## **FISIOLOGÍA DEL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO.**

Una vez que se produce el parto se ponen en marcha los mecanismos que van a cerrar el CA, siendo en dos fases: la primera es conocida como fase funcional, se produce inmediatamente después del nacimiento y hasta 48-72 horas en la que tiene lugar una intensa constricción del CA. El brusco aumento de presión del circuito placentario y el descenso en el pulmonar hacen que se invierta el shunt ductal y fluya entonces sangre muy oxigenada y con menor presión desde la aorta

a la pulmonar. Además, se produce una caída brusca de las prostaglandinas (PGs) circulantes por la interrupción de la producción placentaria y el aumento de su metabolismo en el parénquima pulmonar. El aumento de presión de oxígeno ( $pO_2$ ) estimula el sensor de oxígeno ( $O_2$ ) de las células musculares del CA produciendo una intensa vasoconstricción, junto al descenso de las prostaglandinas circulantes que ejercían una acción vasodilatadora, van a provocar el cierre funcional del CA.<sup>3,4, 5, 6)</sup>

La segunda fase de obliteración anatómica, acontece en los siguientes días o semanas. Se inicia al producirse una situación de hipoxia-isquemia en la pared del CA, como consecuencia de la intensa vasoconstricción de las células musculares, se bloquea el flujo en la vasa vasorum y provocan una zona avascular en el grosor de la pared del CA. Esta situación de hipoxia-isquemia, limita la producción de vasodilatadores locales (prostaciclina, óxido nítrico (O.N), y desencadena un proceso de depósito de matriz extracelular en la túnica media, seguido de muerte celular por apoptosis y necrosis citolítica, por último, fibrosis, que formará el ligamento arterioso definitivo.<sup>3</sup>

## **ETIOPATOGENIA**

En el recién nacido prematuro el conducto arterioso permeable es menos sensible al  $O_2$  y más sensible a las PGs y al O.N. Además, existen niveles más altos de PGE2 circulante debido a la inmadurez de su metabolismo a nivel pulmonar. El cierre anatómico definitivo se ve comprometido debido a que no se consigue alcanzar el nivel suficiente de hipoxia-isquemia en la pared del CA, porque el fino CA del prematuro depende en menor medida de la vasa vasorum que el CA maduro, y puede nutrirse desde la propia luz ductal. Si el cierre anatómico no se produce, la pared del CA sigue siendo sensible a PGE2, aunque el tono vasodilatador pasa a depender fundamentalmente del O.N. Esto provoca que en ocasiones se produzca la reapertura de un CA previamente cerrado y que conforme pasan los días, los inhibidores de la COX pierden eficacia en el cierre del CA.<sup>2</sup>

## **INCIDENCIA.**

Los defectos del sistema cardiovascular representan las malformaciones congénitas más frecuentes a nivel mundial, con una incidencia promedio de cuatro a 5 por cada 1,000 recién nacidos vivos. En México no existen bases de datos que registren de forma sistematizada su frecuencia, por lo que el cálculo se basa en una prevalencia estimada de 8-10 por cada 1000 recién nacidos (RN) y extrapolado a la natalidad, se esperan de 18,000 a 20,000 casos nuevos por año y se consideran la primera causa de hospitalización en recién nacidos con malformaciones congénitas. De acuerdo con el reporte del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), las malformaciones del sistema circulatorio representaron en 2015 la segunda causa de muerte en niños mexicanos menores de un año. Las cardiopatías a cianógenos de flujo pulmonar aumentado fueron las más frecuentes siendo una de ellas la persistencia del conducto arterioso (PCA).<sup>7, 8</sup>

La PCA constituye un 10% del total de las cardiopatías congénitas. La incidencia, en series históricas, de la PCA aislado en niños nacidos a término es de 1 en cada 2,000-2,500 recién nacidos vivos. En relación con su frecuencia, es más común en niñas que en niños (2:1).<sup>9</sup>

Datos de la Vermont Oxford Network muestran una incidencia de la PCA en recién nacidos menores de 1500 g del 37%, y por cada semana menos de gestación, la incidencia aumenta un 9%, llegando a ser del 50 % en recién nacidos con peso menor a 1000 gr o del 90 % en recién nacidos en edades de 25 a 28 semanas de gestación.<sup>1, 7, 10</sup>

En el Estado de México el Hospital General Lic. Adolfo López Mateos y Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini en el 2006-2010 reportaron una incidencia de PCA 23.7 % (de 23 926 nacimientos).<sup>7</sup>

## **FACTORES DE RIESGO**

Dentro de los factores de riesgo para la PCA en recién nacidos pretérmino son la exposición prenatal a sulfato de magnesio, diabetes materna, hemorragia parto

y embarazo múltiple, se ha visto que a mayor altitud se requiere mayor concentración de oxígeno.<sup>8</sup>

Otros factores asociados que incrementan el riesgo se incluyen el síndrome de dificultad respiratoria, altos volúmenes de líquidos intravenosos (> 170 mL / kg por día) en la primera semana, sepsis, ruptura prolongada de membranas, sexo masculino.<sup>9</sup>

La evidencia también muestra que los antibióticos aminoglucósidos y ciertos antiácidos, de uso frecuente en neonatos, paradójicamente aumentan el riesgo de PCA. El surfactante exógeno no afecta directamente el conducto arterioso, pero puede desenmascarar un conducto permeable disminuyendo la resistencia vascular pulmonar y por lo tanto permitiendo un mayor desvío de izquierda a derecha.<sup>11</sup> Hay estudios que relacionan a los recién nacidos prematuros con crecimiento intrauterino retardado (CIR) con un riesgo aumentado de presentar una persistencia del conducto arterioso grave y de forma más precoz, en comparación con los que tienen un crecimiento intrauterino normal.<sup>2</sup> La furosemida se ha relacionado con la liberación de prostaglandina E2 a nivel de la rama ascendente gruesa del asa de Henle que podrían favorecer reapertura de conducto arterioso, sin embargo, en un estudio realizado por Thompson et al. no se observó mayor incidencia de la PCA.<sup>6</sup> El sulfato de magnesio se ha relacionado con una mayor incidencia de PCA de manera dosis dependiente, sobre todo en prematuros mayores de 26 semanas de gestación, ya que actúa como antagonista del calcio, bloqueando su ingreso al músculo liso.<sup>2, 12</sup>

El tratamiento con fototerapia produce efectos hemodinámicos en el recién nacido, entre ellos la reapertura del CA. Se han realizado estudios para dilucidar si una protección radiopaca colocada sobre el tórax para reducir la foto exposición sobre el CA reduciría la incidencia de PCA.<sup>2</sup>

## MÉTODOS DE EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

### EVALUACIÓN CLÍNICA:

La definición clásica del PCA de la Vermont Oxford Network se basa en la evidencia clínica de cortocircuito de izquierda a derecha puesto de manifiesto por la presencia de signos clásicos (soplo continuo, precordio hiperdinámico y pulsos saltones, presión del pulso alta, etc.) o datos de insuficiencia cardíaca congestiva (incremento de la trama vascular pulmonar o cardiomegalia en la radiografía de tórax), o aumento de los requerimientos de oxígeno. Sin embargo, estos síntomas son tardíos (pueden demorarse hasta 2 días con respecto a la ecografía). El gasto cardíaco neonatal puede aumentar hasta un 25% en un esfuerzo por superar robo ductal.<sup>11</sup>

### EVALUACIÓN ECOGRÁFICA:

La ecocardiografía-Doppler es considerada el Gold-estándar, ya que de una forma precisa e inocua y a la cabecera del paciente, es más sensible y específica a la hora de valorar un PCA significativo. El Doppler color ayuda a definir el sentido y la velocidad del shunt, y el patrón del flujo, facilitando la medida del diámetro ductal. El volumen del shunt se relaciona con el tamaño ductal de forma directamente proporcional, es decir, cuanto más grande es el PCA mayor es el shunt.<sup>2</sup>

TABLA: 1. CRITERIOS ECOCARDIOGRÁFICOS.

<b>CRITERIOS ECOCARDIOGRAFICOS</b>			
<b>HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS</b>	<b>LEVE</b>	<b>MODERADO</b>	<b>GRANDE</b>
<b>DIAMETRO DEL PCA POR DOPPLER COLOR</b>	<b>&lt; 1.5 MM</b>	<b>1.5-3.0 MM</b>	<b>&gt;3. 0 MM</b>

Gillam-k. Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus, Neoreviews.

El grado de corto circuito depende en gran parte de la resistencia vascular pulmonar. Un gran conducto puede no mostrar un flujo grande de izquierda a derecha si aumenta la resistencia vascular pulmonar. A diferencia de una derivación de derecha a izquierda puede indicar una hipertensión pulmonar significativa. En la hipertensión pulmonar el cierre agudo del conducto en este escenario no está indicado, ya que podría empeorar la insuficiencia cardíaca derecha.<sup>11</sup>

### **MARCADORES BIOQUÍMICOS:**

El más estudiado es el péptido natriurético cerebral (BNP) y su cometabolito proBNP amino-terminal (NT-proBNP), que no tiene actividad biológica. Ambos derivan del pro-BNP, secretado por los miocitos ventriculares ante la sobrecarga de presión o volumen, como ocurre cuando hay un PCA con un shunt importante o con repercusión hemodinámica. La elevación de este marcador es indicativa de un shunt ductal importante, pero siempre después del tercer día de vida y decae cuando se produce el cierre, por lo que se debería considerar como herramienta adicional para el diagnóstico de PCA.<sup>5,11,13</sup>

### **TRATAMIENTO.**

#### **TRATAMIENTO CONSERVADOR:**

El tratamiento conservador se basa en soportar la sobrecarga de volumen pulmonar mediante la optimización del manejo ventilatorio (aumento de presión y disminución del tiempo inspiratorio), restricción moderada de líquidos, optimización de hematocrito (> 50%), y tratamiento de la insuficiencia cardíaca con diuréticos, además de otras medidas como la cafeína precoz, o la prevención de infecciones, hasta que se produzca el cierre de forma natural. El tratamiento generalmente no es necesario en los primeros días después del nacimiento, cuando la resistencia vascular pulmonar todavía está elevada. Sin embargo, durante la segunda semana, se debe considerar el tratamiento farmacológico si las medidas conservadoras no

han logrado controlar el edema pulmonar. Después de las 3 semana es menos probable que las medidas farmacológicas tengan éxito.<sup>2,11</sup>

## **TRATAMIENTO MÉDICO.**

La base farmacológica del tratamiento médico es la inhibición de la ciclooxigenasa, que transforma el ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana en prostaglandinas a través de dos pasos intermedios. Todos los fármacos utilizados hasta la fecha tienen este mecanismo de acción, los más usados, indometacina e ibuprofeno, del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) que inhiben la ciclooxigenasa de manera no selectiva mientras que el recientemente incorporado paracetamol actuaría sobre la parte peroxidasa.<sup>2, 5, 12,14, 15</sup>

### **INDOMETACINA.**

Fármaco antiinflamatorio no esteroideos (AINE) clásico, que inhiben de forma no selectiva las enzimas ciclooxigenasa, evitando la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, que desempeñan un papel central en el mantenimiento de la permeabilidad del conducto. Desde 1976, la indometacina se ha utilizado para tratar la PCA en recién nacidos prematuros. La indometacina se administra por vía intravenosa. La dosis tradicional es 0.2 mg/kg cada 12 horas, 3 dosis. También se ha empleado dosis inicial de 0.2 mg/kg, seguidas de otras dos dosis a 0.1 mg/kg, bien cada 12 o cada 24 horas, o tandas largas de 0.1 mg/kg cada 24 horas, durante 6 días.<sup>2</sup> No se recomiendan preparaciones enterales ni rectales en los lactantes debido al mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal. En los pacientes que reciben un segundo ciclo de indometacina, solo la mitad experimentará el cierre del conducto. Las probabilidades de no respuesta al segundo curso de indometacina aumentan en un 90% si no hubo respuesta al primer curso. La edad gestacional avanzada parece predecir la falta de respuesta a la indometacina. La indometacina y el ibuprofeno tienen una eficacia similar (70%) para un ciclo inicial de 3 dosis. Independientemente del tratamiento, hay una tasa de reapertura de aproximadamente el 25%, especialmente en los lactantes más prematuros. Debido

a este alto índice de reapertura, algunos abogan por la cuarta dosis de indometacina, administrada 24 horas después de la tercera dosis. Sin embargo, se ha relacionado con efectos adversos graves sobre el tubo digestivo (perforaciones gastrointestinales especialmente cuando se coadministra con corticoesteroide), insuficiencia renal aguda o crónica, oliguria, proteinuria, hipercalcemia, trastornos hemorrágicos, lesión de la sustancia blanca cerebral y disfunción plaquetaria.<sup>5, 16</sup>

### **IBUPROFENO.**

La revisión sistemática de la Cochrane, más reciente, analiza diversos aspectos en relación con el tratamiento con ibuprofeno en prematuros (< 37 semanas) o bajo peso (< 2500g). Entre sus conclusiones destaca: que el ibuprofeno administrado por vía intravenosa o vía oral consigue aumentar la tasa de cierre de la PCA, se asocia a una reducción en la duración de la ventilación mecánica, en la incidencia de enterocolitis necrotizante y de la afectación renal. Con una tasa de cierre de la PCA del 75% al 90% con el uso oral. La explicación puede deberse a una absorción más lenta del ibuprofeno por vía oral, lo que hace mantener niveles más estables en sangre durante más tiempo. El ibuprofeno usado al doble de su dosis, mejora la tasa de éxito respecto a la dosis habitual (del 67% al 86%), sin aumentar los eventos adversos, aunque no existen diferencias en la morbimortalidad. Se estima que esta dosificación sería más lógica cuando se use a partir de los 5 días de vida.<sup>2</sup>

Sin embargo, el ibuprofeno desplaza la bilirrubina de la albúmina y aumenta los casos de encefalopatía hiperbilirrubinémica, y se han descrito casos de hipertensión pulmonar grave con su uso profiláctico o muy precoz. La dosis habitual utilizada es de 10 mg/kg el primer día, seguidos de 5 mg/kg durante 2 días.<sup>5, 16</sup>

### **PARACETAMOL.**

Es un derivado de la anilina, disminuye la síntesis de prostaglandinas al interrumpir la síntesis de esta en el sitio de peroxidasa de prostaglandina H2 sintetasa (ciclooxigenasa), mientras que la ciclooxigenasa depende de las concentraciones de ácido araquidónico, la peroxidasa actúa en niveles bajos de ácido araquidónico y oxigenación.<sup>14, 16, 17, 18</sup> Hace pocos años se ha introducido como opción terapéutica

para el cierre farmacológico de la PCA, a partir de una observación por primera vez de Hammerman, et al. en el centro médico de Sahaare Zedek en Israel (2011), tratando con éxito a 5 pacientes con PCA con contraindicación o fallo del ibuprofeno.<sup>12, 14, 17, 19</sup> El paracetamol tiene evidentes ventajas con respecto a los AINES porque no tiene efecto vasoconstrictor periférico, y es un fármaco ya conocido como analgésico y antipirético, incluso en prematuros, con pocos efectos adversos usado a las dosis habituales. Desde esta observación han surgido más series de casos mostrando el éxito y la seguridad de esta intervención, sobre todo en casos que contraindican el uso de AINES (como trombocitopenia, HIV, insuficiencia renal o fallo del tratamiento habitual<sup>11, 12</sup> y parece que funciona mejor en cursos de más de 3 días y con administración intravenosa. Una reciente revisión del Cochrane encuentra dos ensayos clínicos de baja a moderada calidad, con 250 pacientes incluidos, que comparan el tratamiento con paracetamol oral con el ibuprofeno oral y que muestran equivalencia en cuanto al cierre de la PCA, con menor necesidad de oxígeno y menores cifras de bilirrubina en favor del paracetamol.<sup>2</sup> Las dosis habitualmente usadas son de 10-15 mg/kg/dosis, en 3-4 dosis diarias, y no se han encontrado eventos adversos importantes, aunque esta revisión de la Cochrane alerta sobre la eventual alteración del desarrollo neurológico secundaria al paracetamol, observada en ratones.<sup>2, 12</sup> Sin embargo, se asocia con una menor elevación de la concentración sérica de creatinina y oliguria en comparación con el ibuprofeno o la indometacina y una menor elevación de la bilirrubina en comparación con el ibuprofeno. Así mismo se ha utilizado para la terapia de rescate después de una respuesta fallida a la indometacina en los lactantes extremadamente prematuros, lo que da como resultado que el 46% de los lactantes tengan un conducto más pequeño o cerrado. Cuando se usa como tratamiento primario, la eficacia varía del 70% al 81%. La eficacia parece verse afectada tanto por la edad gestacional como por la edad posnatal, y se observa una mejor eficacia cuando se inicia el tratamiento dentro de la primera semana.<sup>12</sup> De hecho, muchos informes de casos que describen el uso de paracetamol tan pronto como a los 2 o 3 días, puedan experimentar un cierre completo. Este se puede administrar por vía oral, a la misma dosis e intervalo, con una eficacia similar

reportada como la vía intravenosa<sup>4</sup>, aunque su absorción puede verse afectada en prematuros extremos por la inmadurez intestinal, junto a la intolerancia de la vía oral.<sup>12</sup> El tratamiento se puede asociar con un aumento en la concentración sérica de enzimas hepáticas en recién nacidos. Esto se ha informado en neonatos prematuros después de tan pocas dosis de 15 mg / kg por día. La inmadurez de las enzimas hepáticas CYP responsables del metabolismo del paracetamol puede proteger contra la toxicidad a corto plazo en los prematuros; sin embargo, se debe tener precaución porque aún es posible la lesión hepática.<sup>4</sup>

En dosis altas sobrecarga la glucoronidación y sulfatación consumiendo las reservas de glutatión volviéndose tóxico, sin embargo, se ha observado que los recién nacidos presentan una oxidación y producción de metabolitos tóxicos de forma lenta, con formación de altas tasas de síntesis de glutatión.

Bagheri, et al. compararon la eficacia de paracetamol oral vs ibuprofeno oral en el cierre del conducto arterioso con mínimas complicaciones en pacientes que se administró paracetamol, considerando su alta seguridad, el autor concluyó que puede ser utilizado como tratamiento de primera elección.

Harkin, et al. demostraron cierre de PCA en el 95 % de los pacientes que usaron paracetamol, los autores usaron dosis de 20 mg/kg a las 24 h de vida seguido de 7.5 mg/kg c/ 6 h durante 4 días, aunque la edad gestacional influyó en el cierre ductal en menores de 27 SDG, así mismo fue más efectivos en sexo masculino.<sup>9, 17</sup>

El Mashad, et al. realizaron un estudio aleatorizado en la universidad de Tanta en Egipto donde compararon la eficacia y los efectos secundarios de paracetamol, ibuprofeno e indometacina simultáneamente, concluyendo que el paracetamol muestra una misma eficacia que la indometacina e ibuprofeno en neonatos prematuros en el cierre del PCA, pero con menos efectos en la función renal, plaquetaria y gastrointestinal.<sup>5, 17</sup>

Sancak, et al. en el 2016, mostraron que las tasas de cierre del conducto arterioso fueron mayores en el grupo de paracetamol oral vs intravenoso (88% vs. 70%), pero esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Los autores declararon que se necesitan más estudios de investigación con mayor tamaño de la muestra para discernir la diferencia.<sup>19</sup>

En un estudio realizado en Instituto Materno Infantil en Bogotá Colombia entre 1 de enero de 2014 al 1 de junio de 2017 en 60 pacientes menores de 35 SDG y menores de 5 días de vida, quienes se les realizo cierre farmacológico de la PCA con repercusión hemodinámico con paracetamol, tuvo como resultado una efectividad del 90 % sin evidencia de elevación de las enzimas hepáticas, el número de plaquetas no se vio afectado. <sup>20</sup>

### **TRATAMIENTO QUIRÚRGICO:**

La ligadura quirúrgica es objeto de debate y controversia del momento óptimo, se ha considerado contemplarla cuando hay fallo del tratamiento médico o repercusión hemodinámica, considerándose en algunos centros como de primera línea en recién nacidos con enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, trombocitopenia y oliguria severa.<sup>21</sup> Sin embargo, en otras unidades no se recomienda de primera línea por las altas tasas de complicaciones como afectación del neurodesarrollo, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, quilotórax, parálisis diafragmática, neumotórax y parocardiorespiratorio. <sup>2, 11</sup>

El tratamiento quirúrgico se reserva para los casos en los que el tratamiento médico no es efectivo o está contraindicado. <sup>2</sup>

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En las últimas décadas, con la mejora continua de la atención perinatal, se ha conseguido incrementar la tasa de supervivencia en prematuros extremos y de bajo peso al nacer atendidos en las unidades neonatales, aumentando de forma paralela la incidencia de la PCA. Siendo esta la cardiopatía congénita más frecuente en los recién nacidos hospitalizados, se ha asociado al desarrollo de múltiples morbilidades a corto y largo plazo incluyendo; síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, parálisis cerebral y muerte. La etapa neonatal es un periodo crítico de la vida donde eventos adversos en las primeras fases podría causar una programación negativa permanente en la función cardiovascular. Por lo que el cierre farmacológico del conducto arterioso permitirá disminuir significativamente las comorbilidades asociadas.

En el Hospital Materno Infantil del ISSEMyM Toluca la persistencia del conducto arterioso tiene una incidencia de 10 % en prematuros menores de 34 SDG generando un incremento muy considerable en el aumento de la morbilidad-mortalidad y la estancia intrahospitalaria. El iniciar un cierre farmacológico temprano nos permitirá disminuir la morbimortalidad, en consecuencia, la estancia intrahospitalaria y los costos institucionales de la atención de estos pacientes; por lo tanto, este estudio pretende dar respuesta a la siguiente pregunta.

¿Cuál es la eficacia y seguridad del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de gestación en el servicio de neonatología del Hospital Materno Infantil ISSEMyM Toluca?

## **JUSTIFICACIÓN**

### 1.- CIENTÍFICO-ACADÉMICAS.

La persistencia del conducto arterioso permeable es la cardiopatía congénita más frecuente en México, tiene una incidencia del 20 a 48 %. En el Hospital Materno Infantil ISSEMYM Toluca, la elaboración de este estudio se justifica debido a la incidencia de la persistencia del conducto arterioso en recién nacidos prematuros, el valorar la eficacia y seguridad del paracetamol en el cierre del conducto arterioso nos permitirá realizar protocolos de cierre temprano y así disminuir las comorbilidades asociadas como síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, parálisis cerebral y muerte.

### 3.- ADMINISTRATIVO-POLÍTICAS

El valorar la eficacia y seguridad del paracetamol en recién nacidos con presencia de conducto arterioso permeable nos permitirá elaborar protocolos de cierre oportuno, estas acciones permitirán disminuir los días de estancia intrahospitalaria y los costos hospitalarios que generan estos pacientes, así como la optimización de recursos monetarios, implementándose este ahorro en otras actividades preventivas, curativas e infraestructura.

## **HIPOTESIS**

El paracetamol es eficaz y seguro para el cierre de conducto arterioso en recién nacidos menores de 34 semanas de edad gestacional.

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

1.- Determinar la eficacia y seguridad del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos menores de 34 semanas de gestación en el servicio de neonatología del Hospital Materno Infantil ISSEMYM.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1.- Identificar las características clínicas (como peso al nacimiento, edad gestacional y sexo) de los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación con diagnóstico de conducto arterioso permeable.

2.- Determinar la eficacia posterior a 1 o 2 ciclos de tratamiento y evidencia del cierre de conducto por ecocardiograma.

3.-Determinar la seguridad mediante la ausencia de eventos adversos relacionados al paracetamol intravenoso (trombocitopenia, alteraciones de la función hepática).

## MATERIAL Y MÉTODO.

**TIPO DE ESTUDIO:** Descriptivo, serie de casos, (ambispectivo)

Variable	Definición	Definición operacional	Escala de medición	Indicador
<b>Género</b>	Características biológicas que distinguen a los seres humanos; femenino y masculino	Femenino  Masculino	Cualitativa Dicotómica	Nominal
<b>Edad gestacional</b>	Semanas de gestación al momento del nacimiento	Semanas de gestación (SDG). 32.1-34 SDG 30.1-32 SDG 28-30 SDG 25-28 SDG	Cuantitativa Continua	intervalo
<b>Peso</b>	Masa del cuerpo en kilogramos	>2500 gr 2001-2500 gr 1501-1500 gr 1001-1500 gr 500-1000 gr	Cuantitativa	intervalo

<b>Diagnóstico por ecocardiograma de la PCA</b>	Método para registrar gráficamente la permeabilidad del conducto arterioso mediante los ecos obtenidos de ondas ultrasónicas	Si: No:	Cualitativa dicotómica	nominal
<b>Eficacia del paracetamol intravenoso</b>	Efecto deseado: Cierre del conducto arterioso	Con valores SI no	Cualitativa dicotómica	Nominal
<b>Seguridad del paracetamol Intravenoso</b>	Es la característica de un medicamento de poder usarse con una probabilidad muy pequeña de causar efectos tóxicos injustificables.	Efectos colaterales como la presencia de: trombocitopenia, elevación de enzimas hepáticas. SI NO	Cualitativa Dicotómico	Nominal

### **UNIVERSO DE TRABAJO.**

Recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional hospitalizados, con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso por ecocardiograma y repercusión hemodinámica, en el servicio de neonatología del Hospital Materno Infantil ISSEMYM Toluca en el periodo comprendido de 1 de diciembre del 2019 a 31 de diciembre de 2020.

**TAMAÑO DE MUESTRA:** Se estudiaron todos los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación hospitalizados, con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso por ecocardiograma y repercusión hemodinámica, en el servicio de

neonatología del Hospital Materno Infantil ISSEMYM Toluca en el periodo comprendido de 1 de diciembre del 2019 a 31 de diciembre de 2020.

### **TIPO DE MUESTREO.**

A conveniencia.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN.**

#### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Se revisaron pacientes recién nacidos prematuros menor o igual a 34 semanas de edad gestacional que cuenten con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso por ecocardiograma, con repercusión hemodinamia, cuyos familiares firmaron la carta de consentimiento informado.

#### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.**

- Recién nacidos (RN) con dependencia de ducto arterioso.
- RN con malformaciones mayores.
- RN menores de 25 semanas de gestación.
- RN menores de 500 gramos.
- RN con insuficiencia renal aguda.
- RN con hemorragia intraventricular grado III a IV
- RN con eventos hemorrágicos.
- RN con presencia de insuficiencia renal.
- RN con trombocitopenia severa.
- Tratamiento previo con paracetamol por cualquier otro propósito.

#### **CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:**

- 1.- Recién nacidos que no completaron el tratamiento con paracetamol.

2.-Recién nacidos que durante el procedimiento presenten algún efecto adverso relacionados con la administración de medicamento.

## **INSTRUMENTO DE INVESTIGACIÓN**

Hoja de recolección de datos diseñada para este protocolo (Anexo 1) en la cual se registraron los datos requeridos para la presente investigación.

## **DESARROLLO DEL PROYECTO**

- El presente estudio se sujetó a revisión por el Comité de investigación, de ética en Investigación del Hospital Materno Infantil ISSEMYM Toluca.
- Este proyecto se realizó con la cooperación de los servicios de: Unidad de neonatología y cardiología pediátrica del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM Toluca.
- Se identificaron recién nacidos de 25 a 34 semanas con sospecha clínica de persistencia de conducto arterioso, a quienes se les efectuó ecocardiograma complementario con equipo general electric vivid e95 y sonda S6, confirmado el diagnóstico de PCA con los criterios mencionados en la tabla 1 y presencia de repercusión hemodinámica, se inició el cierre farmacológico con paracetamol previo consentimiento informado de los padres (anexo 2).

TABLA: 1. CRITERIOS ECOCARDIOGRÁFICOS.

<b>CRITERIOS ECOCARDIOGRAFICOS</b>			
<b>HALLAZGOS ECOCARDIOGRAFICOS</b>	<b>LEVE</b>	<b>MODERADO</b>	<b>GRANDE</b>
<b>DIAMETRO DEL PCA POR DOPPLER COLOR</b>	<b>&lt; 1.5 MM</b>	<b>1.5-3.0 MM</b>	<b>&gt;3. 0 MM</b>

Gillam-k. Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus, Neoreviews.

- Se aplicó paracetamol intravenoso (marca comercial temprá ampulas de 1 gr en 100 ml) a una dosis de 15 mg/kg/día IV c/ 6 hr en un primer ciclo de 72 hr (dosis total acumulada de 60 mg) después del primer ciclo se realizó ecocardiograma de control y en caso de demostrar permeabilidad se administró un segundo ciclo, si

al final del segundo ciclo, con control de ecocardiográfico, si presentó cierre se consideró eficaz y falla en caso de continuar permeable a pesar de 2 ciclos de tratamiento. El medicamento se administró por el servicio de enfermería a cargo del paciente y los controles ecocardiográficos se realizó por el mismo medico cardiólogo.

- Para determinar la seguridad en el uso de paracetamol en prematuros con diagnóstico PCA se tomaron pruebas de funcionamiento hepático, biometría hemática antes de tratamiento y al término de este, se consideró seguro, en caso de que no presentara alteraciones en las pruebas de funcionamiento hepático, ni trombocitopenia.
- La información obtenida se analizó estadísticamente y los resultados se describieron en tablas y gráficas para posteriormente elaborar conclusiones pertinentes.

### **LÍMITE DE TIEMPO Y ESPACIO**

El estudio se realizó durante el período comprendido de diciembre de 2019, a diciembre de 2020 en el Hospital Materno Infantil de ISSEMyM Toluca en el servicio de Neonatología.

### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Se analizaron medidas de tendencia central: moda, mediana, frecuencia, máximo, mínimos y se presentaron los resultados en tablas de frecuencia e histogramas.

### **IMPLICACIONES ÉTICAS.**

La realización del presente estudio se llevó acabo de acuerdo a los siguientes criterios de investigación en seres humanos:

Aceptación del Comité de Ética en Investigación.

Internacionales: declaración de Helsinki, pautas del consejo de organizaciones internacionales de las ciencias médicas. Pautas para Buena práctica clínica (GPC).

Nacionales: Constitución política de los estados Unidos Mexicanos: artículo 4, párrafo cuarto, Ley General de Salud (título quinto: artículo 98 a 103). Reglamento

de la Ley General de Salud en materia de presentación de servicio de atención médica.

La confidencialidad: Con respeto en todo momento al manejarse únicamente iniciales para la identificación de los casos.

Beneficencia: Con la realización de esta investigación, puede ser útil a aplicarse los resultados obtenidos a pacientes en igualdad de condiciones y de esta manera futuros pacientes obtener un beneficio.

Justicia: A todos los pacientes se les trata por igual raza, condición social, edad y género.

Se firmo carta de consentimiento informado por parte de los padres o tutores de los menores.

Se respetó la confidencialidad de los datos.

## **ORGANIZACIÓN.**

Tesista: Esp. en P. Luis Sarmiento Pérez.

Director de tesis: M. Esp. en N. Gabriela Corona Martínez.

Asesor de tesis: M. Esp. en C. Axel González López

## **PRESUPUESTO Y FINANCIAMIENTO:**

Se realizo con recursos diagnósticos-terapéuticos del HMI ISSEMYM Toluca.

En cuanto la logística metodológica (los costos de papelería, la elaboración de fotocopias, e impresión a cabo por el tesista).

## RESULTADOS:

En el Hospital Materno Infantil ISSEMYM Toluca, en el servicio de neonatología se realizó un estudio descriptivo ambispectivo en el periodo comprendido de diciembre de 2019 a diciembre de 2020, donde se identificaron características clínicas como peso al nacimiento, edad gestacional, sexo de los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación, con diagnóstico de conducto arterioso persistente por ecocardiografía, observándose los siguientes resultados.

Durante el periodo referido se registraron 2,376 nacimientos en el Hospital Materno Infantil, de los cuales se ingresaron al servicio de neonatología 833, siendo 257 recién nacido menores de 34 SDG, de ellos se identificaron 26 recién nacidos con PCA por ecocardiografía menores de 34 SDG, de los cuales 22 cumplieron con los criterios de inclusión para cierre farmacológico de conducto arterioso.

La persistencia del conducto arterioso en nuestro estudio fue predominante en el sexo masculino representado un 65 % (17 pacientes), en comparación con el sexo femenino de un 35 % (9 pacientes) con una relación 2:1.

Dentro de la edad gestacional por Capurro y Ballard se presentó una mayor predominancia en recién nacidos pretérmino del 32.1 a 34 SDG; representando el 65 % (17 pacientes) y del 23 % entre las 28.1 a 32 SDG (6 pacientes), con una menor incidencia del 12 % en menores de 25 a 28 SDG (3 pacientes).

Dentro del peso la mayor incidencia de persistencia del conducto arterioso, la encontramos con un peso al nacimiento aproximado 2001 a 2500 grs., que representa 38.7 % (10 pacientes), siguiendo en cercanía pesos de 1501 a 2000 grs., con 30.7 % (8 pacientes) y en tercer lugar con un peso menor de 1000 grs., que representa el 23 % (6 pacientes).

Dentro de los criterios ecográficos de PCA se observó una mayor incidencia en recién nacidos que presentaba un diámetro del conducto arterioso mayor a 3 mm., 46 % (12 pacientes), siguiendo en orden de frecuencia fueron los que presentaron

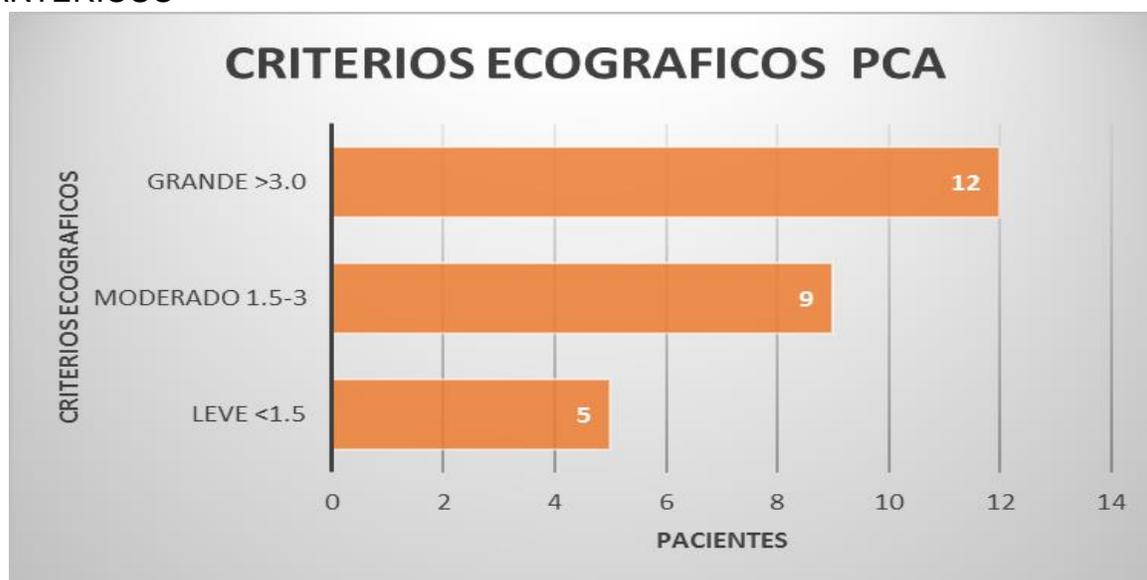
un diámetro de 1.5 a 3 mm., con un porcentaje de 35 % (9 pacientes) y con menor incidencia diámetros menores 1.5 mm., con 19 %. Tabla 2 y gráfico 3.

TABLA: 2. CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO

CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO	PACIENTES	PORCENTAJE
LEVE < 1.5 MM	5	19
MODERADO 1.5-3 MM	9	35
GRANDE > 3 MM	12	46
TOTAL	26	100 %

FUENTE: EXPEDIENTES DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM.

GRÁFICO: 1. CRITERIOS ECOGRÁFICOS DE PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO



FUENTE: TABLA 2.

De los 26 recién nacidos con PCA solo 22 cumplieron con los criterios de inclusión para el cierre farmacológico con paracetamol, de los cuales la edad de inicio de

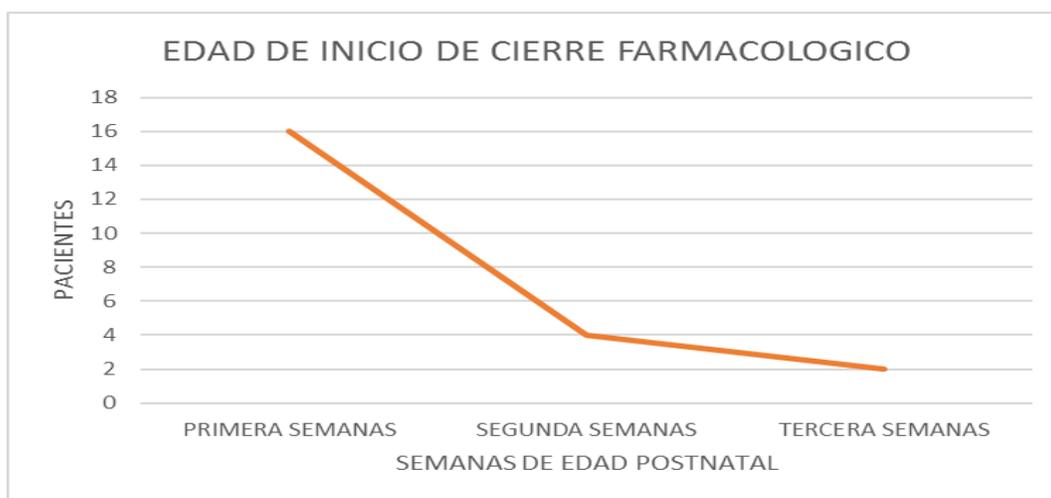
cierre se realizó en la primera de semana de edad; en el 73 % (16 pacientes), en la segunda semana 18 % (4 pacientes) y en la tercera semana 9 % (2 pacientes).  
Tabla 3 y gráfico 2.

TABLA: 3. EDAD POSTNATAL DE INICIO DE CIERRE FARMACOLÓGICO DEL CONDUCTO ARTERIOSO.

EDAD POSTNATAL	NUMERO	PORCENTAJE
PRIMERA SEMANAS	16	73
SEGUNDA SEMANAS	4	18
TERCERA SEMANAS	2	9
TOTAL	22	100

FUENTE: EXPEDIENTES DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM.

GRÁFICO: 2. EDAD POSTNATAL DE INICIO DE CIERRE FARMACOLÓGICO DEL CONDUCTO ARTERIOSO



FUENTE: TABLA 3.

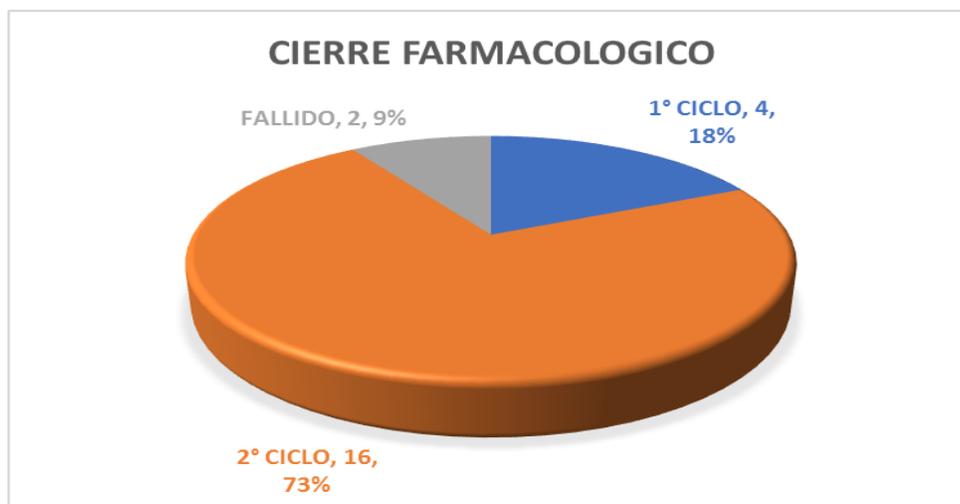
El cierre farmacológico con paracetamol efectivo del conducto arterioso fue del 91 % (20 pacientes). De estos el 18 % fue en el primer ciclo (4 pacientes) y 73 % en el segundo ciclo. Solo el 9 % (2 pacientes) presentaron cierre fallido. Tabla: 4 y gráfico 3.

TABLA: 4. CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO

CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO	NUMERO	PORCENTAJE
1° CICLO	4	18 %
2° CICLO	16	73%
FALLIDO	2	9 %
TOTAL	22	100%

FUENTE: EXPEDIENTES DEL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM.

GRAFICO:3. CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO



FUENTES: TABLA 4.

Durante el cierre farmacológico del conducto arterioso con paracetamol, no se reportó ningún evento adverso tales como elevación de las enzimas hepáticas o presencia de trombocitopenia.

## **DISCUSIÓN:**

Ante la necesidad del cierre oportuno del PCA, se describen distintas formas de cierre. La más usada es la farmacológica, pero los medicamentos usados pueden conllevar reacciones adversas que aumentan la morbimortalidad, el paracetamol es un fármaco conocido como analgésico y antipirético ampliamente utilizado a nivel hospitalario, con pocos efectos adversos usado a las dosis habituales, de ahí que hace pocos años haya cobrado mayor relevancia en este campo, en nuestro estudio el cierre farmacológico con paracetamol efectivo del conducto arterioso fue del 91 %, referido en la literatura internacional entre 70 a 95 %, <sup>9,12,17,19,20</sup> incrementado su efectividad en curso de más de tres días, de los que presentaron cierre farmacológico fallido presentaron disminución del calibre ductal como lo observado por Harkin et al. <sup>5,17</sup>, donde el principal resultado fue una disminución en el calibre ductal sin efectos secundarios, con un cierre más rápido en el grupo con paracetamol que con placebo. En nuestro estudio no se evidenció incremento de transaminasas hepáticas (AST y ALT) ni trombocitopenia.

Al analizar las variables en nuestra población se observó una mayor incidencia PCA en recién nacidos del sexo masculino en comparación con el sexo femenino; observado también por Trevisan en Brasil <sup>9</sup>, además de que en las últimas décadas se han realizado mejoras en la atención del recién nacido que ha permitido mayor supervivencia de los RN del sexo masculino que tiene un alto índice de mortalidad.

Dentro de la edad gestacional se presentó una mayor predominancia en recién nacidos pretérmino de 28.1 a 34 SDG. Esto puede ser originado a que hay una mayor cantidad de nacimientos de recién nacidos prematuros que se ubican en estas edades, como lo observado en otros estudios nacionales como el López et al<sup>22</sup> en el Hospital General Naval de Alta Especialidad que reportan una mayor incidencia de nacimiento de prematuros moderados a tardíos, con menor incidencia de prematuros extremos menores de 28 SDG.

Los prematuros extremos entre 25 a 28 SDG fueron en quienes se detectó la PCA más tardíamente, en comparación con los neonatos de 28.1 a 34 SDG que fueron

diagnosticados antes de los 7 días de vida. Así en la primera semana de vida se diagnosticó el 73 % de los casos y en su totalidad, hasta los 26 días de vida. Un comportamiento semejante se observó respecto al peso de nacimiento, en donde el diagnóstico de PCA se logró al 100% en los neonatos con peso superior a 1500 grs., antes de los siete días de vida. Con un peso menor a 1000 grs., al nacimiento, se postergó el diagnóstico.

La edad de detección de los pacientes coincidió con lo reportado en otras investigaciones, dado que el cierre del CA suele retrasarse en los recién nacidos prematuros, el tiempo de diagnóstico es importante para el resultado del manejo, también, el manejo temprano puede prevenir la presencia de una repercusión hemodinámica seria.

### **CONCLUSIONES.**

El uso de paracetamol de forma endovenosa puede ser una opción eficaz y segura en el cierre de la persistencia del conducto arterioso, con una efectividad del 91% para este estudio, la identificación y cierre temprano del mismo con paracetamol mejora su eficacia, su uso puede ser una alternativa a la ligadura del PCA en los pacientes en que esté contraindicado el uso de ibuprofeno o indometacina.

### **RECOMENDACIONES.**

Implementar estrategias para disminuir la cantidad de partos prematuros.

Esquema de maduradores pulmonares.

Realizar tamiz cardiológico a todo recién nacido.

Detección temprana de PCA en prematuros extremos.

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.-Garcia C, Schwartz G, Melnik M, et al. Ductus arterioso: Ecoanatomía y mecanismos de cierre, CorSalud. 2015;7(2):135-140.
- 2.-Martinez J. Estudio descriptivo del manejo del ductus arterioso persistente en una unidad de neonatología de tercer nivel y su adecuación a la evidencia actual, RIUMA. 2016, 27-162.
- 3.-Hung Y, Yeh J, Hsu J, Molecular Mechanisms for Regulating Postnatal Ductus Arteriosus Closure, Int J Mol Sci. 2018, 25 (19) 1-14.
- 4.-Hossain J, Hassan M. Oral Paracetamol versus Intravenous Paracetamol in the Closure of Patent Ductus Arteriosus: A Proportion Meta-Analysis. JCN, 2018 (7) 121-124.
- 5.-Bardanzella F, Neroni P, Dessi A et al, Paracetamol in Patent Ductus Arteriosus Treatment: Efficacious and Safe?. BioMed Research International 2017(5):1-25.
- 6.-Thompson. EJ, Greenberg RG, Kumar K, et al, Association between Furosemide Exposure and Patent DuctusArteriosus in Hospitalized Infants ofVery Low Birth Weight, J Pediatr. 2018, 199:231-236.
- 7.-Marquez H, Yañez L, Lucely J et al. Análisis demográfico de una clínica de cardiopatías congénitas del Instituto Mexicano del Seguro Social, con interés en el adulto. Arch Cardiol Mex. 2018;88(5):360-368
- 8.-Rodriguez T, Zamorano J, Sanchez V, Diagnóstico ecocardiográfico de persistencia del conducto arterioso en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. An Med (Mex) 2015; 60 (3): 185-190.
- 9.- Galvez E, Lonngi G. Uso del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas, Perinatol Reprod Hum. 2018;32(4):143-150.
- 10.- Galvez F, Paracetamol (acetaminofeno) intravenoso para cierre de conducto arterioso permeable en prematuros  $\leq 32$  semanas de gestación, Gac Med Mex. 2017;153(7):752-756.
- 11.-Gillam-M, Reese J. Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus, Neoreviews. 2018;19 (7):394-402.

- 12.- Tofe I, Ruiz MD, Cañete MD et al. Efficacy of Paracetamol in Closure of Ductus Arteriosus in Infants under 32 Weeks of Gestation. *Front. Pediatr*, 2018 (6), 25, 1-5.
- 13.-Montaner A, Galve Z, Fernandez C et al. Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable *An Pediatr (Barc)*. 2017;86(6):321-328
- 14.-Araujo. J, Echeverry M, Palacio A et al. Acetaminofén intravenoso en el cierre del conducto arterioso permeable en prematuros, *Rev Colomb Cardiol*. 2016;23(4): 340.e1- 340.e5.
- 15.-Oncel M, Erdeve O. Oral medications regarding their safety and efficacy in the management of patent ductus arteriosus, *World J Clin Pediatr* 2016, 8; 5(1): 75-81.
- 16.- Dani C, Poggi C, Mosca F, et al. Efficacy and safety of intravenous paracetamol in comparison to ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: study protocol for a randomized control trial, Dani et al. *Trials* 2016 17:182.
- 17.-Buck. M, Pharm D, Use of Acetaminophen for Patent Ductus Arteriosus Closure, *University Virginia Children´s Hospital*, 2018, 24; (5), 1-4.
- 18.- Al-lawama M, Alammori I, Abdelghani T, Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus, *J Int Med Res*. 2018; 46(2):811-818.
- 19.-Babaei H,Nemati R. Daryoshi H. Closure of patent ductus arteriosus with oral acetaminophen in preterm neonates: A randomized trial. *Biomed Res Ther* 2018, 5(2): 2034-2044.
- 20.- Gálvez E, Lonngi G. Uso del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas. *Perinatol Reprod Hum*. 2018.
- 21.-El-Khuffash A, Jain A, Mc Namara P. Ligation of the Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: Understanding the Physiology, *J Pediatr*. 2013,162(6):1100-6.
- 22.-López B, Avalos N, Belmar N. Incidencia de prematuros en el Hospital General Naval de Alta Especialidad 2015-2017. *Rev. sanid. mil*. 2018, 72;(1):.19-23.

ANEXO 1.

HOSPITAL MATERNO INFANTIL- ISSEMYM SERVICIO  
DE NEONATOLOGIA

<b>HOJA DE RECOLECCION DE DATOS</b>		
<b>NOMBRE</b>	<b>CLAVE:</b>	
<b>GENERO.</b>	<b>SDG</b>	<b>PESO</b>
<b>CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE CONDUCTO ARTERIOSO POR ECOCARDIOGRAMA</b>		
<b>EDAD POSTNATAL DE INICIO DE TRATAMIENTO</b>		
<b>EDAD POSTNATAL DE TERMINO DE TRATAMIENTO</b>		
<b>PARACETAMOL DOSIS ADMINISTRADA</b>		
<b>VIA DE ADMINISTRACION DE PARACETAMOL</b>		<b>INTRAVENOSO</b>
<b>EFICAZ AL DEMOSTRAR CIERRE</b>	<b>PRIMER CICLO</b>	<b>SEGUNDO CICLO</b>
<b>EVENTOS ADVERSOS</b>	<b>SI</b>	<b>NO</b>
<b>CUALES</b>		

## ANEXO 2: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

### INVESTIGACIÓN MÉDICA.

Título del protocolo:

#### **EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PARACETAMOL EN EL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACIÓN.**

Investigador principal:

M.E en P. Dr. Luis Sarmiento Pérez.

Sede donde se realizará el estudio:

Servicio de Neonatología del Hospital Materno Infantil del ISSEMyM.

H/

---

A usted se le está invitando a participar en este estudio de investigación médica. Antes de decidir si participa o no, debe conocer y comprender cada uno de los siguientes apartados. Este proceso se conoce como consentimiento informado. Siéntase con absoluta libertad para preguntar sobre cualquier aspecto que le ayude a aclarar sus dudas al respecto.

#### JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO:

#### **DETERMINAR LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PARACETAMOL EN EL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACIÓN.**

A usted se le está invitando a participar en un estudio de investigación que tiene como objetivos:

Determinar la eficacia y seguridad clínica, paraclínicamente y ecocardiográficamente del uso paracetamol en el cierre del conducto arterioso en recién nacidos menores de 34 semanas de gestación.

#### PROCEDIMIENTOS DEL ESTUDIO

Previa autorización por el Comité Local de Investigación del Hospital, y habiendo obtenido el consentimiento informado por escrito de los padres de los recién nacidos

ingresados a nuestro estudio. Se seleccionarán de forma aleatoria a los recién nacidos que cumplan con criterios de inclusión. Se identificarán recién nacidos menores de 34 semanas con sospecha clínica de persistencia de conducto arterioso en sus primeras 7 días de vida, a quienes se efectuará ecocardiograma complementario con equipo general electric vivid e95 y sonda S6, Se aplicara paracetamol intravenoso (marca comercial temprá ampulas de 1 gr en 100 ml) a una dosis de 15 mg/kgdo IV c/ 6 hr por 72 hr (dosis total acumulada de 60 mg ) después del primer esquema se realizara ecocardiograma de control y en caso de demostrar permeabilidad se administrara un segundo ciclo, si al final del segundo ciclo con control de ecocardiográfico se presenta cierre se considera eficaz y falla en caso de continuar permeable a pesar de 2 ciclos de tratamiento. El medicamento se administrar por el servicio de enfermería a cargo del paciente.

#### RIESGOS ASOCIADOS CON EL ESTUDIO

Hasta el momento no se reportan reacciones adversas en neonatos sin embargo eventual se ha reportado aumento discreto de la en la concentración sérica de enzimas hepáticas en recién nacidos por lo que se vigilarán en nuestros pacientes.

#### ACLARACIONES

Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted ni para el paciente, en caso de no aceptar la invitación.

Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, aun cuando el investigador responsable no se lo solicite, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad.

- No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio.
- No recibirá pago por su participación.
- En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable.

- La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores.

Yo, \_\_\_\_\_ he leído y comprendido la información anterior y mis preguntas han sido respondidas de manera satisfactoria. He sido informado y entiendo que los datos obtenidos en el estudio pueden ser publicados o difundidos con fines científicos. Convengo en participar en este estudio de investigación.

Firma del participante o del padre o tutor

Fecha

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Testigo

Fecha

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Testigo

Fecha

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Esta parte debe ser completada por el Investigador (o su representante):

He explicado al Sr(a). \_\_\_\_\_ la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implica su participación. He contestado a las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad correspondiente para realizar investigación con seres humanos y me apegó a ella. Una vez concluida la sesión de preguntas y respuestas, se procedió a firmar el presente documento.

Firma del investigador: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_. HMI ISSEMyM, Toluca Estado de México.

## ANEXO 4: FICHA TÉCNICA DE PARACETAMOL SOLUCION INYECTABLE

### FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

#### El frasco ampula contiene:

Paracetamol..... 1 g Vehículo,  
c.b.p. 100 ml.

**Descripción:** TEMPRA® Solución inyectable contiene paracetamol, derivado del para-aminofenol con actividad analgésica, antipirética y débilmente antiinflamatoria. TEMPRA® Solución inyectable para infusión intravenosa se presenta en un frasco ampula de dosis única con 100 ml, equivalente a 1,000 mg de paracetamol. La solución es transparente de incolora a ligeramente amarillenta, sin partículas visibles.

### INDICACIONES TERAPÉUTICAS

TEMPRA® Solución inyectable está indicado en las siguientes condiciones cuando clínicamente se justifica el empleo de la vía intravenosa para el alivio urgente del dolor o la hipertermia y/o cuando no es posible emplear las otras vías de administración:

- Tratamiento a corto plazo del dolor moderado, especialmente después de cirugía en adultos y niños.
- Tratamiento a corto plazo de la fiebre en adultos y niños.

### FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

**Propiedades farmacodinámicas:** TEMPRA® Solución inyectable comienza a aliviar el dolor 5 a 10 minutos después del inicio de la administración. El pico del efecto analgésico se obtiene en una hora y la duración de este efecto usualmente es de 4 a 6 horas.

TEMPRA® Solución inyectable reduce la fiebre 30 minutos después del inicio de la administración con una duración del efecto antipirético de al menos 6 horas.

**Mecanismo de acción:** El mecanismo preciso de las propiedades analgésicas y antipiréticas del paracetamol aún no ha sido establecido. El mecanismo de acción puede tener acciones centrales y periféricas.

#### **Propiedades farmacocinéticas:**

**Absorción:** En adultos la farmacocinética del paracetamol es lineal después de la administración única de 2 g y después de la administración repetida durante 24 horas. La biodisponibilidad del paracetamol después de una infusión de 1 g de TEMPRA® Solución inyectable y 500 mg de TEMPRA® Solución inyectable es similar a la observada después de una infusión de 2 g de propacetamol (conteniendo 1 g de paracetamol) y 1 g de propacetamol (conteniendo 500 mg de paracetamol). La concentración máxima en plasma (C<sub>máx</sub>) de paracetamol observada al final de la infusión intravenosa durante 15 minutos de 1g de TEMPRA® Solución inyectable es alrededor de 30 µg/ml.

**Distribución:** En adultos el volumen de distribución del paracetamol es de 1 l/kg aproximadamente. El paracetamol no está unido extensamente a las proteínas del plasma.

Después de la infusión de 1 g de paracetamol, se observaron concentraciones significativas de paracetamol (alrededor de 1.5 µg/ml) en el líquido cefalorraquídeo desde el minuto 20 después de la infusión.

#### **Metabolismo:**

**En adultos el paracetamol es metabolizado principalmente en el hígado siguiendo dos vías importantes:** La conjugación del ácido glucorónico y la conjugación del ácido sulfúrico. Esta última vía se satura rápidamente con la dosis que exceden las dosis terapéuticas. Una pequeña fracción (menos de 4%)

es metabolizada por el citocromo P-450 hasta un intermediario reactivo (imina de N-acetil benzoquinona) el cual, bajo condiciones normales de uso es detoxificado rápidamente por el glutatión reducido y eliminado en la orina después de la conjugación con cisteína y ácido mercaptúrico. Sin embargo, durante la sobredosificación masiva, la cantidad de este metabolito tóxico se incrementa.

**Eliminación:** Los metabolitos del paracetamol son excretados principalmente en la orina. En adultos 90% de la dosis administrada se excreta en 24 horas, principalmente como conjugados de glucurónido (60-80%) y sulfato (20-30%).

Menos de 5% se elimina sin modificarse. El tiempo de vida media en plasma es de 2.7 horas y la depuración total del cuerpo es de 18 l/h.

#### **Poblaciones especiales:**

**Insuficiencia renal:** En los casos de insuficiencia renal severa (depuración de creatinina de 10-30 ml/min), la eliminación del paracetamol se retarda ligeramente, el tiempo de vida media de eliminación varía de 2 a 5.3 horas. La velocidad de eliminación de los conjugados de glucurónido y sulfatos es tres veces más lenta en los sujetos con deterioro renal severo que en los sujetos sanos.

Por consiguiente, cuando se da paracetamol a los pacientes con deterioro renal severo (depuración de creatinina = 30 ml/min) se recomienda incrementar el intervalo mínimo entre cada administración a 6 horas (véase Dosis y vía de administración).

**Insuficiencia hepática:** El paracetamol se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática. En un estudio, se administraron 4 g de paracetamol/día durante 5 días a seis sujetos con enfermedad hepática crónica estable. Las concentraciones plasmáticas de paracetamol determinadas entre la tercera y la cuarta dosis de 1 g cada día, variaron de 4.5 a 26 7 µg/ml, encontrándose muy

por debajo de los niveles tóxicos. No se observó acumulación significativa de paracetamol y no hubo cambios en el estado clínico ni en las pruebas de laboratorio de los pacientes. La vida media de eliminación promedio fue de 3.4 horas, la cual no difirió marcadamente de la que se había reportado para sujetos sanos. En el mismo estudio, 20 sujetos más con enfermedad hepática crónica estable fueron asignados aleatoriamente a un estudio cruzado de dos periodos y recibieron 4 g/día durante 13 días. Un sujeto desarrolló alteración en las pruebas de función hepática (PFH), pero después de recuperarse de ese episodio, no exhibió anormalidades en dos pruebas subsecuentes. Se concluyó que esta alteración en las PFH no se relacionó con el medicamento, y que no hay ninguna contraindicación para el uso de paracetamol en dosis terapéuticas en pacientes con enfermedad hepática crónica estable.

Algunos estudios clínicos han mostrado un deterioro moderado del metabolismo del paracetamol en pacientes con insuficiencia hepática crónica, incluyendo cirrosis alcohólica, como lo muestran el aumento de las concentraciones plasmáticas del paracetamol y la vida media de eliminación más prolongada. En estos reportes, el aumento de la vida media plasmática del paracetamol se relacionó con una disminución de la capacidad de síntesis del hígado. En consecuencia, el paracetamol debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia hepática y está contraindicada cuando existe enfermedad activa, particularmente hepatitis alcohólica, debido a la inducción de CYP2E1.

### **Pacientes pediátricos:**

**Recién nacidos, lactantes y niños:** Los parámetros farmacocinéticos del paracetamol observados en lactantes y niños son similares a los observados en adultos, con excepción de la vida media plasmática, que es ligeramente más corta (1.5 a 2 h) que en los adultos. En los recién nacidos, la vida media plasmática es mayor que en los niños mayores (aproximadamente 3.5 horas). Los recién nacidos, los lactantes y los niños hasta de 10 años de edad excretan

significativamente menos conjugados de glucurónido y más conjugados de sulfato que los adultos.

La excreción total de paracetamol y sus metabolitos es la misma en todas las edades.

## **CONTRAINDICACIONES**

TEMPRA® Solución inyectable está contraindicado en pacientes que han demostrado hipersensibilidad previa al paracetamol o a cualquier otro componente de su formulación. También está contraindicado en casos de insuficiencia hepatocelular severa.

## **PRECAUCIONES GENERALES**

**Advertencias:** Con el fin de evitar el riesgo de una sobredosis, debe asegurarse que otros medicamentos administrados no contengan paracetamol.

Las dosis mayores a las recomendadas tienen el riesgo de causar daño hepático grave. Los síntomas y signos clínicos del daño hepático se observan usualmente luego de 2 días o como máximo después de 4 a 6 días. El tratamiento con el antídoto debe darse lo más pronto posible (véase Sobredosificación o ingesta accidental, Manifestaciones y manejo).

### **Precauciones para su uso:**

#### **El paracetamol debe usarse con precaución en caso de:**

Insuficiencia hepatocelular.

Insuficiencia renal severa (depuración de creatinina  $30 \text{ ml/min}$ ) (véase Dosis y vía de administración y Farmacocinética y farmacodinamia, Propiedades farmacocinéticas).

Alcoholismo crónico.

Desnutrición crónica (reservas bajas de glutatión hepático).

Deshidratación.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y operar maquinaria:** No se ha reportado a la fecha.

### **RESTRICCIONES DE USO DURANTE LA LACTANCIA**

**Lactancia:** Después de la administración oral, paracetamol se excreta en la leche materna en pequeñas cantidades. Sin embargo, no se han reportado efectos indeseables en los niños alimentados al seno materno. En consecuencia, TEMPRA® Solución inyectable se puede usar cuidadosamente en las mujeres que están amamantando a su hijo.

### **REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS**

Como en todos los productos de paracetamol, las reacciones adversas al TEMPRA® Solución inyectable son raras ( $>1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ) o muy raras ( $< 1/10,000$ ), éstas se describen a continuación:

Sistema	Raras $> 1/10,000$ , $< 1/1,000$	Muy raras $< 1/10,000$	Reportes aislados
General	Malestar	Reacción de hipersensibilidad	
Cardiovascular	Hipotensión		
Hígado	Aumento en los niveles de las transaminasas hepáticas		
Plaquetas/ sangre			Trombo- citopenia

Se han reportado durante la etapa de postcomercialización, casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad que varían desde el exantema simple de la piel

o la urticaria hasta el shock anafiláctico, que requieren la suspensión del tratamiento. Ha habido reportes aislados de trombocitopenia.

### **INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO**

El probenecid causa una reducción de casi de 2 veces la depuración del paracetamol al inhibir su conjugación con el ácido glucorónico.

Debe considerarse una reducción en la dosis del paracetamol cuando se administre tratamiento concomitante con probenecid.

La salicilamida puede prolongar el tiempo de vida media de eliminación del paracetamol. Debe tenerse precaución cuando se ingieran concomitantemente sustancias inductoras de enzimas (véase Sobredosificación o ingesta accidental, Manifestaciones y manejo, Antídotos).

### **ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO**

La sobredosificación puede incrementar las transaminasas hepáticas, deshidrogenasa láctica y bilirrubinas así como disminución del tiempo de protrombina. Ocasionalmente se presenta trombocitopenia.

### **PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGÉNESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD**

El efecto del paracetamol en la dieta de ratas y ratones fue evaluado a dosis de 0, 600, 3,000 y 6,000 ppm por 2 años. Se encontró que el paracetamol no es carcinogénico en ratas macho ni en ratones machos y hembras. La evidencia inequívoca de actividad carcinogénica fue mostrada en las ratas hembras basadas en una incidencia aumentada de leucemia en las células mononucleares.

Una revisión comparativa de la literatura sobre la genotoxicidad y carcinogenicidad del paracetamol mostró que los efectos genotóxicos del

paracetamol aparecen solamente a dosis por arriba de los rangos recomendados resultando en severos efectos tóxicos incluyendo toxicidad en el hígado y en la médula ósea. El umbral para la genotoxicidad no es alcanzada a las dosis terapéuticas del paracetamol.

**Información de seguridad preclínica:** La información preclínica no reveló un riesgo especial para los humanos además de la información incluida. Los estudios sobre la tolerancia local en ratas y conejos para el paracetamol inyectable revelaron una buena tolerabilidad. No se observó hipersensibilidad tardía, cuando se probó en los cobayos.

## **DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN**

Intravenosa.

Tan pronto el paciente pueda ser tratado por vía oral, se recomienda sustituir TEMPRA® Solución inyectable por un analgésico oral.

TEMPRA® Solución inyectable está indicado para adultos, adolescentes y niños.

### **Dosis:**

**Pacientes adultos, adolescentes y niños que pesen más de 50 kg:** 1 gramo de paracetamol por administración, esto es, un frasco de 100 ml hasta cuatro veces al día. La dosis máxima diaria no deberá exceder de 4 gramos. El intervalo mínimo entre cada administración debe ser de 4 horas. **Pacientes adultos, adolescentes, niños y lactantes que pesen menos de 50 kg:** 15 mg/kg de paracetamol por administración, esto es, 1.5 ml de solución por kg hasta 4 veces al día. La dosis máxima diaria no deberá exceder de 60 mg/kg. El intervalo mínimo entre cada administración debe ser de 4 horas.

**Neonatos:** La dosis recomendada en pacientes de menos de 10 días de nacidos es de 7.5 mg/kg de paracetamol por administración.

**Pacientes de edad avanzada:** No se requiere ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

**Insuficiencia renal:** Cuando se administra paracetamol a pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina = 30 ml/min) se recomienda incrementar el intervalo mínimo entre cada administración a 6 horas (véase Farmacocinética y farmacodinamia, Propiedades farmacocinéticas).

**Instrucciones para el uso y manejo:** Para todos los pacientes, la solución de paracetamol se administra en infusión intravenosa durante 15 minutos.

TEMPRA® Solución inyectable puede diluirse, pero solamente en una solución de cloruro de sodio a 0.9% hasta un 10%. La solución diluida debe usarse dentro de la siguiente hora de su preparación (incluyendo el tiempo de infusión).

TEMPRA® solución inyectable no debe mezclarse con otros medicamentos y debe utilizarse inmediatamente una vez abierto.

Los frascos ampolla de TEMPRA® Solución inyectable son para uso único. No refrigerar ni congelar.

## **MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL**

Existe un riesgo de envenenamiento, particularmente en los ancianos, los niños pequeños, en los pacientes con enfermedad hepática, en casos de alcoholismo crónico, en pacientes con desnutrición crónica y en pacientes que están recibiendo inductores de enzimas. La sobredosificación puede ser fatal en estos casos.

Generalmente los síntomas aparecen en las primeras 24 horas y comprenden náusea, vómito, anorexia, palidez y dolor abdominal.

La sobredosificación en una sola administración de 7.5 g o más de paracetamol, en adultos o 140 mg/kg de peso corporal en niños causa citólisis hepática que probablemente induce necrosis completa e irreversible que resulta en insuficiencia hepatocelular, acidosis metabólica y encefalopatía que puede llegar al coma y la muerte. Simultáneamente, se observa incremento de los

niveles de transaminasas hepáticas (ASAT, ALAT), deshidrogenasa láctica y bilirrubinas junto con disminución de los niveles de protrombina que pueden aparecer 12 a 48 horas después de la sobredosificación. Los síntomas clínicos del daño hepático usualmente se hacen evidentes dos días después de la sobredosificación y alcanzan un máximo después de 4 a 6 días.

### **Medidas de urgencia:**

- Hospitalización inmediata.
- Antes de iniciar el tratamiento, tome una muestra de sangre para determinar el nivel de paracetamol en plasma tan pronto como sea posible, después de la sobredosificación.
- El tratamiento para la sobredosificación incluye la administración del antídoto, N-acetilcisteína (NAC) por vía intravenosa o por vía oral, si es posible antes de la décima hora. Sin embargo, la NAC proporciona algún grado de protección aún después de 10 horas, pero en estos casos se da tratamiento prolongado.
- Tratamiento sintomático.
- Deben efectuarse pruebas hepáticas al principio del tratamiento y repetirse cada 24 horas. En muchos casos las transaminasas hepáticas regresan a lo normal en una o dos semanas con restitución completa de la función hepática. Sin embargo, en los casos muy graves puede ser necesario el trasplante de hígado.

### **PRESENTACIONES**

Caja con 1, 4 y 12 frascos ampola de 1 g/100 ml (10 mg/ml).