

Paracetamol versus ibuprofen as treatment of patent ductus arteriosus in preterm newborns. Bibliographic review.

Paracetamol versus ibuprofeno como tratamiento de ductus arterioso persistente en recién nacidos pretermino. Revisión bibliográfica.

Autores:

Guillén-Guillén, Daniela Patricia
Universidad Católica de Cuenca
Egresado
Cuenca – Ecuador



dpguileng39@est.ucacue.edu.ec



<https://orcid.org/0009-0001-8569-0308>

Dra. Rubio-Ramírez, Adriana Evelyn
Universidad Católica de Cuenca
Pediatra
Cuenca-Ecuador



Evelyn_2r@hotmail.com



<https://orcid.org/0000-0002-3772-6257>

Citación/como citar este artículo: Guillén-Guillén, Daniela., y Rubio-Ramírez, Adriana. (2023). Paracetamol versus ibuprofeno como tratamiento de ductus arterioso persistente en recién nacidos pretermino. Revisión bibliográfica. MQRInvestigar, 7(3), 3464-3493.

<https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.3.2023.3464-3493>

Fechas de recepción: 05-AGO-2023 aceptación: 05-SEP-2023 publicación: 15-SEP-2023



<https://orcid.org/0000-0002-8695-5005>

<http://mqrinvestigar.com/>



Vol.7-N° 3, 2023, pp. 3464-3493

Journal Scientific MQRInvestigar 3464

Resumen

Antecedentes: en la circulación fetal, el conducto arterioso conecta la aorta descendente proximal con la rama izquierda de la arteria pulmonar, desviando el gasto cardiaco de los pulmones hacia la placenta para una mayor oxigenación sistémica. Al nacimiento, los pulmones se convierten en la fuente principal de oxígeno, por lo que el conducto arterioso ya no es necesario. En la mayoría de los recién nacidos a término se cierra hasta los tres días del nacimiento. Las cardiopatías congénitas relacionadas con el conducto arterioso persistente son la tercera causa de mortalidad en Ecuador; se presenta en el 60% de los casos en recién nacidos \leq 28 semanas de gestación. Actualmente, el tratamiento farmacológico de elección comprende el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y en caso de fracaso requiere intervención quirúrgica. Metodología: revisión bibliográfica tipo narrativa, en donde se realizará una estrategia de búsqueda de artículos en español e inglés actualizados en bases de datos como PubMed, Scopus y Science Direct. Se utilizaron 39 artículos para la presente revisión bibliográfica. Objetivo: comparar el paracetamol versus ibuprofeno como tratamiento del ductus arterioso persistente en neonatos pretérmino. Resultados: el paracetamol demostró ser igual de eficiente que el ibuprofeno para el tratamiento de ductus arterioso persistente. En los estudios se utilizó dosis de ibuprofeno de 10/5/5 mg/kg/día y paracetamol de 15 mg/kg/6h por tres días. En paciente que fueron manejados con ibuprofeno se observó un aumento en la incidencia de lesión renal aguda transitoria, elevación de niveles de bilirrubina, hemorragia interventricular y sangrado gastrointestinal. No se evidencia complicaciones a largo plazo en el desarrollo neurológico en pacientes tratados con paracetamol. Conclusión: el paracetamol comparado con el ibuprofeno no muestra una diferencia significativa en eficacia, seguridad y efectos adversos.

Palabras clave: ibuprofeno, paracetamol, patent ductus arteriosus, treatment.



Abstract

Background: in the fetal circulation, the ductus arteriosus connects the proximal descending aorta with the left branch of the pulmonary artery, diverting cardiac output from the lungs to the placenta for increased systemic oxygenation. At birth, the lungs become the main source of oxygen, so the ductus arteriosus is no longer needed. In most term newborns it closes until three days after birth. Congenital heart disease related to patent ductus arteriosus is the third cause of mortality in Ecuador; It occurs in 60% of cases in newborns ≤ 28 weeks of gestation. Currently, the pharmacological treatment of choice includes the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and in case of failure requires surgical intervention.

Methodology: narrative-type bibliographic review, where a search strategy for updated articles in Spanish and English will be carried out in databases such as PubMed, Scopus and Science Direct. 39 articles were used for this bibliographic review. **Objective:** to compare paracetamol versus ibuprofen as a treatment for patent ductus arteriosus in preterm neonates.

Results: paracetamol proved to be just as efficient as ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus. In the studies, doses of ibuprofen of 10/5/5 mg/kg/day and paracetamol of 15 mg/kg/6h for three days were used. In patients who were managed with ibuprofen, an increase in the incidence of transient acute kidney injury, elevated bilirubin levels, interventricular hemorrhage, and gastrointestinal bleeding was observed. There is no evidence of long-term complications in neurological development in patients treated with paracetamol. **Conclusion:** paracetamol compared to ibuprofen does not show a significant difference in efficacy, safety, and adverse effects.

Keywords: ibuprofen, paracetamol, patent ductus arteriosus, treatment.



Introducción

En la circulación fetal, el conducto arterioso conecta la aorta descendente proximal con la rama izquierda de la arteria pulmonar, desviando el gasto cardiaco de los pulmones hacia la placenta para una mayor oxigenación sistémica. Al nacimiento, los pulmones se convierten en la fuente principal de oxígeno, por lo que el conducto arterioso ya no es necesario (1). El conducto se cierra en recién nacidos a término, en las primeras 48 a 72 horas de vida. El cierre completo se logra por la combinación de factores fisiológicos, estructurales y moleculares (2,3).

El conducto arterioso persistente o ductus arterioso persistente es considerado como la cardiopatía más común en neonatos con peso < 1,500 gramos; se presenta hasta en un 60% de los casos de recién nacidos \leq 28 semanas de gestación (4). La inmadurez generalizada del músculo liso y la carencia de vasa vasorum en pretérminos, pueden resultar en un cierre postnatal parcial del conducto (3). La permeabilidad prolongada se asocia con numerosas complicaciones como displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, hemorragia pulmonar, parálisis cerebral, leucomalacia periventricular y mortalidad (5).

La incidencia del conducto arterioso permeable es inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacimiento, en recién nacidos a término se presenta en 1 de cada 2,500 a 5,000 nacidos vivos, en cambio, en pretérminos está presente en el 45% con peso inferior a 1750 gramos y del 70% al 80% con peso inferior de 1200 gramos. Al ductus, se le atribuye del 5 al 10% de cardiopatías congénitas, presentando un predominio en el sexo femenino en proporción 3:1 (6).

El Ministerio de Salud Pública del Ecuador en el año 2018, reportó 2,000 recién nacidos vivos con cardiopatías congénitas de cada 300,000 neonatos, de los cuales 1,000 recién nacidos fueron diagnosticados de ductus arterioso persistente. Las cardiopatías congénitas relacionadas con el ductus arterioso persistente son la tercera causa de mortalidad en Ecuador (4).

Desde el punto de vista fisiológico, el cierre del conducto arterioso persistente está mediado por la inhibición de prostaglandinas. Los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), en particular el ibuprofeno e indometacina, se consideran tratamiento estándar para esta patología. Los AINES, promueven el cierre del conducto arterioso persistente evitando



la conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas a través de la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), y se han evidenciado tasas de éxito de aproximadamente entre el 70% al 85% de los casos. Sin embargo, el ibuprofeno se ha asociado a una mayor incidencia de efectos adversos como hemorragia gastrointestinal e insuficiencia renal, probablemente relacionada con la vasoconstricción periférica (7,8).

El paracetamol surgió como alternativa de tratamiento en el año 2011, Hammerman et al. (9) mencionó por primera vez el uso del paracetamol como tratamiento en cinco recién nacidos donde había fracasado o presentaban contraindicaciones para el tratamiento estándar. La tasa de cierre del conducto en este estudio fue del 100% y no se registraron efectos adversos. Como consecuencia de este estudio, se han publicado múltiples investigaciones donde evalúan esta nueva opción de tratamiento

El paracetamol es el único fármaco que se ha propuesto como una alternativa reciente para el tratamiento del ductus arterioso persistente, funciona como un inhibidor de la prostaglandina H₂ sintetasa y ha demostrado que no tiene un efecto vasoconstrictor periférico, más bien funciona como vasoconstrictor ductal. De hecho, existe evidencia donde demuestra la eficacia y seguridad del paracetamol frente a esta patología, mostrando una tasa de éxito comparable y menos efectos adversos que el ibuprofeno (8). No obstante, en estudios realizados en animales, se ha planteado la hipótesis de una posible correlación entre el uso de paracetamol prenatal, relacionado con el uso de mayor duración del fármaco, y riesgo de desarrollo de autismo o TDAH, por lo tanto, esto podría resultar una limitación para considerar este fármaco de elección (10).

Pregunta de investigación

¿Qué fármaco es más efectivo (paracetamol vs ibuprofeno) para el tratamiento del ductus arterioso persistente en recién nacidos pretérmino?

Justificación

El conducto arterioso es la cardiopatía más frecuente en neonatos pretérmino y se asocia con un mayor riesgo de complicaciones clínicas graves como hemorragia periventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar, insuficiencia renal aguda, leucomalacia periventricular y muerte (11). Por lo tanto, identificar formas



terapéuticas que aceleren y favorezcan el cierre temprano del ductus arterioso persistente ayudará a minimizar la morbimortalidad, discapacidad funcional y complicaciones, aumentando de esta forma la percepción de calidad de vida de los prematuros y sus familiares

En la Guía de Práctica Clínica del recién nacido prematuro del año 2015 del Ministerio de Salud Pública del Ecuador menciona a los AINES como tratamiento de primera línea para el ductus arterioso persistente, siendo la indometacina e ibuprofeno el tratamiento estándar (12).

Desde el punto de vista social, esta investigación se centra en impartir conocimiento acerca de estudios actuales donde se compare la eficacia y seguridad del paracetamol e ibuprofeno como tratamiento del ductus arterioso persistente, beneficiando principalmente a los neonatos prematuros generando un cambio en la perspectiva de la medicación que influya en la correcta decisión terapéutica por parte del personal de salud.

A pesar de varios estudios realizados en los últimos años, aún no se llega a un consenso sobre qué medicamento es más eficaz y seguro para el tratamiento del ductus arterioso persistente. Por tal motivo, el objetivo principal del presente trabajo de investigación se trata en revisar la literatura y en base a la medicina basada en evidencia, aportar una recomendación a la guía de manejo clínico sobre el mejor tratamiento farmacológico para ductus arterioso persistente en prematuros comparando el paracetamol con el tratamiento estándar aplicado en el Ecuador.

Objetivos

Objetivo general

Comparar el paracetamol versus ibuprofeno como tratamiento del ductus arterioso persistente en neonatos pretérmino

Objetivos específicos

- Describir la eficacia del paracetamol versus la del ibuprofeno, como tratamiento del ductus arterioso persistente en neonatos pretérmino
- Argumentar la seguridad del paracetamol versus la del ibuprofeno, como tratamiento del ductus arterioso persistente en neonatos pretérmino
- Determinar los efectos adversos del paracetamol versus el Ibuprofeno, y



Metodología

Tipo de estudio

Revisión Bibliográfica Narrativa

Extracción de Datos

En el presente trabajo se llevó a cabo una revisión bibliográfica de tipo narrativa, en donde se realizará una estrategia de búsqueda de artículos relacionados con el tema de investigación en bases de datos sin ninguna restricción, como: science direct, Scopus y PubMed.

Se utilizará el método PRISMA solamente para el flujoograma en la clasificación de artículos

Estrategia de búsqueda

Se utilizarán palabras como: “ibuprofeno”, “paracetamol”, “patent ductus arteriosus” “treatment”, con ayuda de descriptores bibliográficos como DeCs/MeSh, en inglés y español de los últimos cinco años y con la ayuda de operadores Booleanos como “NOT”, “OR” y “AND”, para purificar la información

Se considerarán ensayos clínicos controlados aleatorizados que evalúen la seguridad y eficacia del paracetamol e ibuprofeno en el cierre del ductus arterioso persistente. Se realizará una síntesis de los resultados obtenidos de múltiples investigaciones primarias, utilizando tablas en Excel.

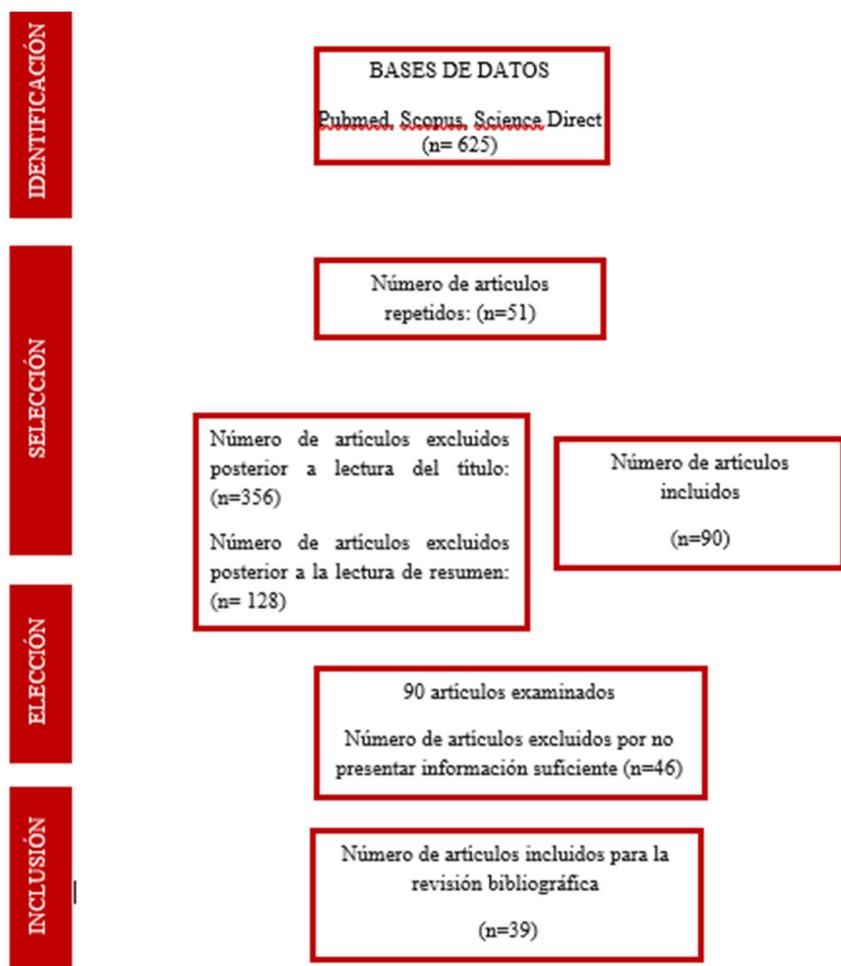
Criterios de inclusión

- Ensayos clínicos aleatorizados
- Estudio de cohorte
- Estudios sistemáticos
- Estudios experimentales
- Metaanálisis
- De los últimos cinco años
- Investigaciones en inglés y español



Criterios de exclusión

- Tesis de repositorios no publicadas oficialmente
- Tesinas
- Cartas de editores
- Investigaciones incompletas



Aspectos éticos

Al tratarse de una revisión bibliográfica no se requiere aprobación del comité de ética. Toda la información será recolectada de publicaciones científicas previamente verificadas.



Financiamiento

Esta investigación es autofinanciada por el autor.

Marco teórico

El conducto arterioso, es un vaso sanguíneo, que se deriva del sexto arco aórtico izquierdo que conecta la arteria pulmonar con la aorta descendente, permitiendo que la sangre oxigenada que proviene de la placenta evite la circulación pulmonar fetal y cambie directamente a la circulación sistémica. Cuando existe un fracaso del mismo, se denomina conducto arterioso persistente (DAP) (13).

Fisiopatología del ductus arterioso persistente

La circulación fetal utiliza tres derivaciones, que son pequeños vasos, que sirven para transportar la sangre que requiere ser oxigenada, que son, el conducto venoso, conducto arterioso y el foramen oval (14). El ventrículo derecho recibe sangre desoxigenada de la vena cava superior y circula a través del conducto arterioso hacia la aorta descendente, donde la sangre es transportada por la aorta y las arterias umbilicales hasta la placenta (15). Durante la vida intrauterina, la sangre desoxigenada fetal se desvía de la arteria pulmonar a la aorta descendente por la alta presión pulmonar. Los pulmones fetales están llenos de líquido por lo que no participa en el intercambio gaseoso (16).

Después del nacimiento, existe un aumento en la postcarga del ventrículo izquierdo como resultado de la pérdida de la circulación placentaria, además, se acompaña con la entrada de oxígeno a los pulmones por lo que existe una disminución en la resistencia vascular pulmonar, generando el cierre del conducto arterioso en los recién nacidos vivos a término (17).

La velocidad y el grado de cierre del conducto arterioso están mediados por varios factores como oxígeno, canales de calcio, endotelina, Rho quinasa y catecolaminas, en cambio, los factores que se oponen son prostaglandinas, presión intraluminal, monóxido de carbono, óxido nítrico, canales de potasio, entre otros. Las prostaglandinas juegan un papel importante en la regularización del tono del conducto arterioso durante el desarrollo fetal, actuando sobre los receptores de prostanoides E que están acoplados a la proteína G para mantener la permeabilidad del conducto (16,17).



Otro factor que promueve la constrictión del conducto arterial es el aumento de tensión del oxígeno durante el nacimiento, debido a que facilita la inhibición de los canales de potasio del músculo liso ductal que funciona para mantener a las células en un estado hiperpolarizado, por lo tanto, la presencia de oxígeno conduce a una despolarización que a su vez activa los canales de calcio del músculo liso provocando el cierre del conducto (15).

La caída de los niveles de prostaglandinas posnatal, se debe a la perdida de producción de prostaglandinas placentarias y aumento en la eliminación en los pulmones, esta disminución más el aumento en la tensión de oxígeno promueven el cierre funcional del conducto durante las primeras 24 a 48 horas (13).

En los recién nacidos pretermiño, el conducto arterioso con frecuencia no se contrae debido a la inmadurez del tono intrínseco del ductus. El factor principal que evita que el conducto del prematuro se contraiga es su gran sensibilidad a las prostaglandinas que actúan como un efecto vasodilatador. Las prostaglandinas en los prematuros se encuentran en concentraciones elevadas en la circulación por la disminución de la capacidad pulmonar en eliminar las prostaglandinas circulantes, por lo tanto, los inhibidores de la producción de las prostaglandinas como la indometacina, ibuprofeno y paracetamol suelen ser fármacos eficaces para el tratamiento de esta patología (15).

Factores de riesgo

Los factores de riesgo que aumentan la incidencia de ductus arterioso persistente son: sexo masculino, corioamnionitis, oligohidramnios, prematuridad, bajo peso al nacer, requerimiento de reanimación cardiorespiratoria al nacimiento, membrana hialina, alto volumen de líquidos intravenosos ($>170\text{ml/kg}$ por día) en la primera semana, ventilación invasiva, trombocitopenia y encefalopatía isquémica hipoxica neonatal (18).

Diagnóstico

El diagnóstico a menudo se sospecha mediante la clínica del paciente. Cuando un recién nacido muestra signos de derivación excesiva de la circulación arterial a pulmonar puede presentar los siguientes signos clínicos de hipoperfusión: presión arterial diastólica baja, hipotensión, pulsos saltones, intolerancia a la vía oral, oliguria, acidosis láctica, soplo continuo o sistólico en el borde esternal superior izquierdo y signos de sobrecirculación



pulmonar como edema pulmonar, cianosis, apneas, taquipnea, disminución de saturación de oxígeno y aumento en el soporte respiratorio (13).

El ecocardiograma es el gold estándar para el diagnóstico del ductus arterioso persistente, sin embargo, los hallazgos clínicos nos permitirán orientarnos en un diagnóstico presuntivo, por lo que se debería tomar en cuenta en el examen físico del recién nacido pretermiño. El ductus arteriosos persistente sintomático puede presentarse de 3 a 4 días posnatales (19).

La ecografía se utiliza para la evaluación directa del diámetro del conducto arterioso persistente, patrón de flujo Doppler transductal, sobrecirculación pulmonar y marcadores directos de la hipoperfusión sistémica. El valor absoluto del diámetro ductal más utilizado para definir al ductus arterioso persistente hemodinámicamente estable es $>1,5$ mm, el flujo pulsatil $<30\%$ derivación de derecha a izquierda, la hiperperfusión pulmonar se refleja con un aumento en la cara de volumen del corazón izquierdo y la hipoperfusión sistémica se evalúa con el flujo de la aorta descendente o mesentérica (19). Los signos ecocardiográficos más importantes son: la relación de la aurícula izquierda y la relación de la aorta con una especificidad del 95% y el diámetro del ductus arterioso $>1,5$ mm presenta una sensibilidad del 95% (13).

Tabla 1

Parámetros ecocardiográficos para el diagnóstico de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo.

PARAMETROS	LEVE	MODERADO	SEVERO
DIAMETRO DAP Proporción de DAP a API	<1,5 <0,5	1,5 – 3 0,5-1	>3 >1
DAP DOPPLER Velocidad max (m/s) Relación de vel sistólica a diastólica Dilatación de la cámara de VI		>2,5 <2 <+ 2,0	1,5 – 2,0 2-4 +2,0 -+ 3,0
SOBRECIRCULACIÓN PULMONAR Relación LA/Ao Relación válvula mitral E a A IVRT (milisegundos) LPA Vmax diástole (m/s) LVO (mL/kg/min) Onda FV D (m/s)		<1,5 <1 >40 <0,3 <200 <0,35	>2,0 >1 <30 >0,5 >300 >0,45
HIPOPERFUSIÓN SISTÉMICA Flujo diastólico Ao abdominal	Adelante	Ausente	Invertido



Flujo diastólico de la arteriacelíaca	Adelante	Ausente	Invertido
Flujo diastólico de la ACM	Adelante	Adelante	Ausente/Invertido

Fuente: *El-Khuffash, et al, Chapter 22 - Diagnosis, Evaluation, and Monitoring of Patent Ductus Arteriosus in the Very Preterm Infant, Editor(s): Istvan Seri, Martin Kluckow, Hemodynamics and Cardiology (Third Edition), Elsevier, 2019, Pages 387-410.*

Manejo del ductus arterioso persistente

El tratamiento para el ductus arterioso persistente sigue siendo uno de los temas más debatidos en neonatología. En general, el manejo puede clasificarse en tratamiento conservador, farmacológico y manejo quirúrgico (20).

Tratamiento conservador

El tratamiento conservador sugiere que la mayoría de los casos de ductus arterioso persistente se cierran solos. Por lo tanto, un ambiente térmico neutro y oxigenación suficiente para disminuir la carga del ventrículo izquierdo, el nivel de hematocrito debe mantenerse entre 35% y 40%, un aumento de la presión positiva de espiración (PEEP >5), el uso de diuréticos, especialmente la tiazidas, en caso de edema pulmonar y aumento en el soporte de ventilación mecánica y restricción de líquidos, de 50 – 80 ml/kg/día, reduce el riesgo de DAP (20).

En prematuros con peso al nacimiento mayor a 1000 gramos y mayores a 30 semanas de gestación con pocos factores de riesgo, se puede tratar de manera exitosa con manejo conservador, el tratamiento conservador incluye evitar otros fármacos que promuevan la relajación del conducto arterioso (13).

Hundscheid et al (21), publicaron un metaanálisis en el año 2021, donde comparó el tratamiento conservador con tratamiento farmacológico y quirúrgico, concluyó que existe una asociación entre mayor mortalidad en el grupo de preterminos tratados con manejo conservador, sin embargo, se evidencia una menor incidencia de displasia broncopulmonar. Este estudio concuerda con el de Sung et al (22), que evidencia disminución de la displasia broncopulmonar en un 60 a 70%. Ambos estudios concluyen que falta alta calidad de evidencia para el tratamiento conservador en el DAP en recién nacidos pretermino.

Tratamiento farmacológico

El manejo farmacológico consiste en la administración de inhibidores no selectivos



de la enzima ciclooxygenasa (COX) que participan en la síntesis de las prostaglandinas, los más utilizados son el ibuprofeno e indometacina que promueven el cierre del conducto arterioso hasta un 93% de los casos. (23).

El complejo enzimático de prostaglandina sintetasa posee dos sitios catalíticos de ciclooxygenasa y peroxidasa. El primero convierte el ácido araquidónico en prostaglandina G2, y el segundo convierte la prostaglandina G2 en prostaglandin H2, que es responsable de formación de varios protanoides (23).

Tratamiento sintomático

- **Indometacina:** desde el año de 1976, la indometacina se utilizaba como fármaco para el tratamiento de DAP. La indometacina se administra vía intravenosa, la vía rectal y enteral, no se recomienda por un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal (13). Un estudio multicéntrico con 421 prematuros con DAP hemodinámicamente significativo, comparó la indometacina con el placebo, se demostró un cierre funcional en las primeras 48 horas de un 78% con indometacina y 28% con placebo. Además, se observó los posibles efectos adversos que incluye hemorragia gastrointestinal, trastorno renal transitorio y perforación gastrointestinal focal (20).
- **Ibuprofeno:** el ibuprofeno actualmente es el fármaco más utilizado para el tratamiento farmacológico en DAP. Su uso como manejo farmacológico comenzó a partir de la década de 1990. Se ha demostrado una eficacia del 70% similar a la indometacina (13). Sin embargo, sus efectos adversos renales y su tiempo de ventilación mecánica son menores a comparación con la indometacina. El ibuprofeno se puede administrar vía intravenosa u oral, pues se ha demostrado que su forma de administración no muestra diferencia en las tasas de cierre del DAP. Algunas contraindicaciones para los inhibidores de la ciclooxygenasa son: hemorragia activa, sepsis, trombocitopenia, insuficiencia renal, trastornos en la coagulación, cardiopatía congénita (20).
- **Paracetamol:** el paracetamol inhibe el componente de la peroxidasa de la síntesis de prostaglandinas. Se utilizó por primera vez en el año 2011, en prematuros que no respondían al tratamiento con ibuprofeno e indometacina y se



observó que la tasa de cierre del conducto arterioso era superior al 90%. El paracetamol ha demostrado una eficacia del 70 al 81% para el cierre del conducto arterioso. En estudios realizados en animales se ha demostrado que el paracetamol tiene efectos negativos en el desarrollo cerebral y la exposición prenatal se asocia con trastornos de espectro autista. (13,20).

Tratamiento quirúrgico

La ligadura quirúrgica, se utiliza en caso de fallo del manejo farmacológico y si el prematuro requiere de una asistencia respiratoria extensa o no se puede desconectar del ventilador, sin embargo, este procedimiento puede conllevar varias consecuencias posquirúrgicas como neumotórax, disfunción ventricular izquierda, parálisis de cuerdas vocales, retinopatía, displasia broncopulmonar e incluso resultados adversos en el desarrollo neurológico. Este método quirúrgico se ha estado asociado con morbilidades de corto y largo plazo, sin embargo, no se ha establecido una causalidad de esta relación (13).

Resultados

Dani 2021 et al., publicaron un ensayo controlado aleatorizado multicéntrico en Italia por la Revista Europea de Pediatría, incluyó a recién nacidos prematuros con edad gestacional de 25 a 31 semanas de gestación. Los recién nacidos fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento con paracetamol intravenoso a dosis de 15 mg/kg/6h por tres días (n=52) e ibuprofeno a con dosis inicial de 10 mg/kg seguida de 5 mg/kg a las 24 y 48 horas (n=49). En prematuros de ambos grupos que fracasaron en el primer ciclo de tratamiento, recibieron un segundo ciclo con ibuprofeno intravenoso. El estudio demostró que el paracetamol fue menos eficaz (52%) para cerrar el DAP hemodinámicamente significativo que el ibuprofeno (78%) después del primer ciclo del tratamiento. Cuatro lactantes fallecieron: n=2 por ECN en el grupo de paracetamol y n=2 vólvulo intestinal en ambos grupos. No hubo toxicidad hepática o renal en ninguno de los dos grupos (24).

El- Farrash 2019 et al., publicaron un ensayo controlado aleatorio doble ciego en la universidad Ain Shams en El Cairo Egipto por la Revista The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. Incluyeron a 60 prematuros con edad gestacional \leq 34 semanas de



gestación con edad postnatal de 2 a 7 días de vida. Los recién nacidos fueron asignados aleatoriamente para recibir paracetamol en suspensión 250mg/5ml a dosis de 15 mg/kg/6h durante 3 días y ante el fracaso del cierre ductal se administró un segundo ciclo de paracetamol (n=30) y el ibuprofeno en suspensión de 200 mg/5 ml con dosis inicial de 10 mg/kg/día seguido de 5 mg/kg/día por 24 y 48 horas posterior a la primera dosis y en caso de fracaso del cierre del ductus se administró un segundo ciclo de ibuprofeno (n=30). En el grupo del ibuprofeno notificó un cierre ductal total del 80%, y el 6,7% requirió manejo quirúrgico. En cambio, en el grupo del paracetamol se observó un cierre total del 93,3% y no se requirió de manejo quirúrgico. Ninguno desarrolló hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal o hepática, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante (25).

Kumar 2021 et al., publicó un ensayo controlado aleatorio ciego en la Revista The Journal of Pediatrics en la India. Incluyó a prematuros 32 semanas de gestación. Se asignaron 161 prematuros al azar para recibir paracetamol en suspensión con dosis de 15 mg/kg/6h por 3 días (n=81) e ibuprofeno en suspensión a 10 mg/kg/día como dosis inicial seguida de 5 mg/kg/día por 24 y 48 horas posterior a la primera dosis (n=80). El paracetamol demostró una efectividad del 64% y el ibuprofeno una efectividad del 78%. En cuanto a efectos adversos, se observó una incidencia de oliguria en el 20% de los neonatos tratados con ibuprofeno y del 12% en el grupo de paracetamol, de hemorragia intraventricular un 10% en el grupo de ibuprofeno y 3% en el grupo de paracetamol y la incidencia de NEC fue del 15% en el grupo de paracetamol y del 6% en el grupo de ibuprofeno. No se estudiaron efectos adversos a largo plazo como el desarrollo neurológico (26).

Balachander 2020 et al., publicaron un ensayo clínico aleatorizado en India, incluyó a prematuros de <37 semanas de gestación. Los neonatos se asignaron al azar para recibir manejo a base de paracetamol oral a dosis de 15 mg/kg/6h por dos días (n=55) y manejo con ibuprofeno oral a dosis inicial de 10 mg/kg/día seguida de 5 mg/kg/día por 24 y 48 horas posterior a la primera dosis (n=55). El cierre del ductus en este estudio fue del 74,5% en el grupo del paracetamol y 76,4% en el del ibuprofeno. En cuanto a eventos adversos, la ocurrencia de lesión renal aguda fue mayor en el grupo del ibuprofeno que el paracetamol (27,3% y 9,1% respectivamente). La mayoría de los neonatos volvieron a valores normales dentro de las 48 horas, siendo un evento transitorio. Los neonatos sometidos al paracetamol



tuvieron una incidencia del 58,2% de ictericia posterior al tratamiento y requirieron fototerapia (27).

Ghaderian 2019 et al., publicaron un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de no inferioridad en Irán en la Revista de Journal of Research in Medical Science. Incluyó a prematuros de edad gestacional ≤ 34 semanas de gestación. Los neonatos se asignaron al azar para recibir tratamiento a base de paracetamol intravenoso a dosis de 15 mg/kg/6h durante dos días (n=20) y el ibuprofeno oral a 10 mg/kg/día como dosis inicial seguida de 5 mg/kg/día por 24 y 48 horas posterior a la primera dosis (n=20), se aplicó dos ciclos de tratamiento en caso de fallo del cierre del ductus. En caso de que el ductus permanezca abierto posterior a los dos ciclos de tratamiento se consideró resistencia al fármaco de elección y se administró una dosis del fármaco opuesto. En los neonatos que recibieron paracetamol se identificó un cierre del ductus en el 80% de los casos y el 10% necesitó un segundo agente (ibuprofeno) para el cierre del ductus. En el grupo del ibuprofeno se demostró una tasa total de efectividad del 85% y un 10% necesitó un segundo agente (paracetamol). No se observó aumento en el BUN y Cr y enzimas hepáticas (28).

Shahmirzadi 2021 et al., publicaron un ensayo clínico en Irán en la Revista Internacional de Medicina Preventiva. Incluyó a pretérminos < 37 semanas de gestación con edad postnatal menor a 14 días. Los pacientes fueron seleccionados al azar para recibir manejo con paracetamol intravenoso a dosis de 15/mg/6 h por 2 días (n=23) y manejo con ibuprofeno vía oral a dosis inicial de 10 mg/kg/día seguido de 5 mg/kg/día a las 48 horas posterior a la primera dosis (n=17). El paracetamol demostró una efectividad del 95%, en cambio, el ibuprofeno demostró un 94% de efectividad. Se observó una mayor incidencia y gravedad en hemorragia gastrointestinal en el grupo de paracetamol con un 17% y en el grupo de ibuprofeno de un 6%, la intolerancia alimentaria se presentó en el 18% en el grupo de paracetamol y 6% en el grupo de ibuprofeno y enterocolitis necrotizante se presentó en un 18% en el paracetamol (29).

Lu 2019 et al., publicaron un estudio retrospectivo en la Revista Medicine (Baltimore) donde incluyó a 255 recién nacidos prematuros con peso al nacer ≤ 1500 g con edad gestacional < 30 semanas. Se dividieron en tres grupos. En el grupo I se administró ibuprofeno oral a dosis estándar (n=83) de 10 mg/kg como dosis inicial seguida de 5 mg/kg/día durante 2 días. En el grupo II se administró ibuprofeno oral a dosis altas de 10 m/kg/día durante 3



días (n=85) y el grupo III se administró paracetamol oral a dosis de 15 mg/kg/6h durante 3 días (n=87). La tasa de cierre ductal fue del ibuprofeno a dosis estándar de 70,1%, ibuprofeno a dosis altas de 74,3% y del paracetamol 48,4%. En cuanto a efectos adversos, ningún neonato presentó oliguria, sin embargo, en el grupo de ibuprofeno a dosis altas se evidenció un aumento en la bilirrubina total en un 18% de los casos (30).

Hochwald 2018 et al., publicó un estudio piloto prospectivo aleatorio doble ciego en la Revista Americana de perinatología en Israel, donde incluyó a pretérminos entre 24 a 31 semanas de gestación. Se incluyeron a 24 neonatos donde se dividieron en dos grupos: el grupo de ibuprofeno más paracetamol (n=12) que recibió una dosis inicial de ibuprofeno de 10 mg/kg seguida de 5 mg/kg a las 24 y 48 horas y la dosis de paracetamol incluyó una dosis de carga de 20 mg/kg seguida de dosis de 10 mg/kg cada 6 horas durante 3 días. Y el segundo grupo (n=12) se administró ibuprofeno a dosis similares al primer grupo más placebo. La tasa de cierre del ductus en el grupo de paracetamol más ibuprofeno fue del 83% y del grupo de ibuprofeno más placebo fue del 42%. En efectos adversos se presentó en un 16,66% de oliguria en el grupo de ibuprofeno más placebo y en un 8,33% en el grupo de paracetamol más ibuprofeno. No hubo una elevación asociada de las transaminasas ni ningún otro signo de disfunción hepática atribuidos al paracetamol. El estudio presentó un número de participantes reducidos por lo que no pudo detectar un efecto beneficioso al administrar una terapia combinada para el tratamiento de DAP (31).

Oboodi 2020 et al, publicó un ensayo clínico aleatorizado de tres brazos, donde incluyó a recién nacidos pretérmino <37 semanas de gestación. Los neonatos fueron seleccionados al azar en tres grupos donde se asignaron de la siguiente manera: el primer grupo recibió paracetamol intravenoso 15 mg/kg/6h por 3 días (n=67), el segundo grupo ibuprofeno oral dosis inicial de 10 mg/kg/día seguido de 5 mg/kg/día a las 48 horas posterior a la primera dosis (n=68) y el tercer grupo recibió de forma simultánea paracetamol intravenoso 15 mg/kg/6h y dosis inicial de ibuprofeno 10 mg/kg/día seguido de 5 mg/kg/día a las 48 horas posterior a la primera dosis por tres días (n=19). La tasa del cierre del ductus en el grupo del paracetamol fue 86,5%, del grupo de ibuprofeno fue del 91,1% y del grupo de paracetamol + ibuprofeno fue del 100%. El recuento de plaquetas fue mayor en los pretérminos tratados con paracetamol + ibuprofeno. No hubo ocurrencia en hemorragia gastrointestinal, enterocolitis necrotizante y displasia broncopulmonar (32).



Meena 2020 et al., en un estudio prospectivo aleatorizado en la Revista Anales de Cardiología Pediátrica, donde se incluyeron a recién nacidos pretérmino <37 semanas de gestación. Se incluyeron a 105 neonatos que fueron seleccionados aleatoriamente y divididos en tres grupos (indometacina IV, ibuprofeno VO y paracetamol IV) con 35 pacientes cada uno. La tasa de cierre del ductus fue del 68% para indometacina, 77,14% para el ibuprofeno y el 71,43% para el paracetamol. Se observó una incidencia de sangrado pulmonar del 2,8% en el grupo de paracetamol y un aumento en la incidencia de sangrado gastrointestinal con un 2,8% en el grupo de indometacina e ibuprofeno. Los niveles de creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) aumentaron significativamente después del tratamiento con ibuprofeno ($P < 0.05$). No se produjo sangrado gastrointestinal ni enterocolitis necrotizante en el grupo del paracetamol (33).

Oncer 2017 et al, publicó un ensayo aleatorizado anterior en Turquía, en la Revista American Journal of Perinatology, con el objetivo de evaluar el desarrollo neurológico a los 18 a 24 meses de edad corregida en prematuros <30 semanas de gestación que fueron sometidos a manejo con paracetamol oral versus ibuprofeno oral para el cierre de DAP hemodinámicamente significativo. Este estudio es una continuación de uno realizado en el 2014 por los mismos autores. El tamaño de pacientes al evaluar fue de 61 (n=30 para el paracetamol; n=31 para el ibuprofeno). Para la evaluación se utilizó la escala de desarrollo infantil de Bayle, además de especialistas para evaluar audición y visión. La tasa de deterioro del neurodesarrollo fue del 30% en el grupo del paracetamol y un 32,3% en el grupo de ibuprofeno. No hubo afectación visual y auditiva. No se evaluó trastornos del espectro autista. El estudio solo reevaluó al 75% de los pacientes inscritos en el ensayo anterior por lo que el tamaño de la muestra no tuvo un adecuado poder estadístico (34).

Tabla 2:

Eficacia y seguridad del paracetamol versus ibuprofeno en ensayos revisados.

AUTOR	TIPO DE ESTUDIO	POBLACION DE ESTUDIO	DOSIS-CICLOS	EFFECTIVIDAD Y SEGURIDAD	EFFECTOS ADVERSOS
Dani, 2021	Controlado aleatorio multicéntrico	- Participantes: 101 (paracetamol n=52/	- Paracetamol IV: 15mg/kg/6h por 3 días (2º ciclo)	-Efectividad del paracetamol fue menor (81%) que el ibuprofeno	-Incidencia de insuficiencia renal y hepática, ECN y perforación



		<p>ibuprofeno n= 49)</p> <p>-Edad gestacional: 25-31 semanas de gestación</p>	<p>ibuprofeno 10/5/5 mg/kg/dia)</p> <p>-Ibuprofeno IV: dosis 10/5/5 mg/kg/dia</p>	<p>(90%) para el cierre del ductus.</p> <p>-Cuatro lactantes fallecieron: n=2 por ECN en el grupo de paracetamol y n=2 vólvulo intestinal en ambos grupos</p>	<p>gastrointestinal fue similar.</p> <p>-No hubo toxicidad hepática o renal.</p> <p>-Trastornos hemorrágicos, recuento de leucocitos, hematíes y plaquetas no difirieron entre los grupos.</p>
El- Farrash 2019	Controlado aleatorio doble ciego	<p>-Participantes: 60 (paracetamol n= 30/ ibuprofeno n=30)</p> <p>-Edad gestacional: ≤34 semanas de gestación</p>	<p>-Paracetamol VO: susp. 15mg/kg/6h por 3 días (segundo ciclo misma dosis)</p> <p>-Ibuprofeno VO: susp. mg/kg/día (2º ciclo 5/5/5 mg/kg/día)</p>	<p>- En el grupo del ibuprofeno notificó un cierre ductual total del 80%, y el 6,7% requirió manejo quirúrgico. En el grupo del paracetamol se observó un cierre total del 93,3% y no se requirió de manejo quirúrgico.</p>	<p>-Ninguno desarrollo hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal o hepática, hemorragia interventricular y ECN</p>
Kumar 2021	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego de no inferioridad	<p>-Participantes: 161 (paracetamol n= 81/ ibuprofeno n=80)</p> <p>-Edad gestacional: <32 semanas de gestación</p>	<p>-Paracetamol VO: susp. 15mg/kg/6h por 3 días</p> <p>-Ibuprofeno VO: susp. 10/5/5 mg/kg/día</p>	<p>- El paracetamol demostró una efectividad del 64% y el ibuprofeno una efectividad del 78%.</p> <p>- Tasa de reapertura fueron mayor en el grupo del paracetamol por lo que requirió una segunda dosis</p>	<p>-Neonatos experimentaron mayor oliguria (P:12%; I:20%) y hemorragia intraventricular mayor (P:3%; I:10%) en el grupo de ibuprofeno</p> <p>-Mayor incidencia NEC (P:15%; I:6%) en el grupo paracetamol</p> <p>-No se estudiaron efectos adversos a largo plazo</p>
Balachander 2020	Ensayo clínico aleatorizado	<p>-Participantes: 110 (paracetamol n= 55/ ibuprofeno n=55)</p> <p>-Edad gestacional:</p>	<p>-Paracetamol VO: 15mg/kg/6h por 2 días</p> <p>-Ibuprofeno VO: 10/5/5 mg/kg/día</p>	<p>- El cierre del ductus en este estudio fue del 74,5% en el grupo del paracetamol y 76,4% en el del ibuprofeno</p>	<p>-Mayor ocurrencia de lesión renal aguda en el grupo de ibuprofeno (P: 9,1%; I:27,3%)</p> <p>-Mayor incidencia de ictericia en el</p>



		<37 semanas de gestación			grupo de paracetamol (P:58,2%; I:45%)
Ghaderian 2019	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego de no inferioridad	<p>- Participantes: 40 (paracetamol n= 20/ ibuprofeno n=20)</p> <p>- Edad gestacional: ≤ 34 semanas de gestación</p>	<p>- Paracetamol IV: 15mg/kg/6h por 2 días (segundo ciclo misma dosis)</p> <p>- Ibuprofeno VO: dosis 10/5/5 mg/kg/día (2º ciclo mismas dosis)</p>	<p>- En el grupo de paracetamol se identificó un cierre del ductus en un 80% y el 10% necesitó un segundo agente (ibuprofeno). En el grupo del ibuprofeno se demostró una tasa total de efectividad del 85% y un 10% necesitó un segundo agente (paracetamol).</p>	-No se observó aumento en el BUN y Cr y enzimas hepáticas
Shahmirzadi 2021	Ensayo clínico	<p>-Participantes: 40 (paracetamol n= 23/ ibuprofeno n=17)</p> <p>-Edad gestacional: <37 semanas de gestación</p>	<p>- Paracetamol IV: 15mg/kg/6h por 2 días</p> <p>- Ibuprofeno VO: dosis 10/5/5 mg/kg/día</p>	<p>- El paracetamol demostró una efectividad del 95%, en cambio, el ibuprofeno demostró un 94% de efectividad.</p> <p>- Concluyen que el ibuprofeno es la mejor opción de tratamiento</p>	-Mayor incidencia y gravedad en hemorragia gastrointestinal (P:17%; I:6%), intolerancia alimentaria (P:18%; I:6%) y enterocolitis necrotizante (P:18%; I:0%) con tratamiento a base de paracetamol.
Lu 2019	Estudio retrospectivo	<p>-Participantes: 255 (Ibuprofeno dosis estándar n=83; ibuprofeno dosis altas n=85; paracetamol n= 87)</p> <p>-Edad gestacional: <30 semanas de gestación, peso al nacimiento ≤ 1500g</p>	<p>- Ibuprofeno VO: dosis estándar 10/5/5 mg/kg/día</p> <p>- Ibuprofeno VO: dosis altas 10/10/10 mg/kg/día</p> <p>- Paracetamol VO: 15mg/kg/6h por 3 días</p>	<p>- La tasa de cierre ductal fue del ibuprofeno a dosis estándar de 70,1%, ibuprofeno a dosis altas de 74,3% y del paracetamol 48,4%.</p>	-Ningún neonato presentó oliguria, -El grupo de ibuprofeno a dosis altas se evidenció un aumento en la bilirrubina total en un 18% de los casos
Hochwald 2018	Estudio piloto prospectivo	-Participantes: 24 (paracetamol + ibuprofeno n=	- Paracetamol IV más Ibuprofeno IV:	-La tasa de cierre del ductus en el grupo de paracetamol más	- Mayor incidencia de oliguria en grupo de ibuprofeno



	aleatorio doble ciego	12/ ibuprofeno más placebo n=12) -Edad gestacional: 24 a 31 semanas de gestación	Paracetamol: dosis de carga de 20 mg/kg seguida de dosis de 10 mg/kg/6h por 3 días. Ibuprofeno: dosis 10/5/5 mg/kg/día -Ibuprofeno IV más Placebo: dosis 10/5/5 mg/kg/día	ibuprofeno fue del 83% y del grupo de ibuprofeno más placebo fue del 42%. - Estudio con número de participantes reducido.	más placebo (I:16,66%; P+I:8,33%) - No hubo una elevación asociada de las transaminasas ni ningún otro signo de disfunción hepática atribuidos al paracetamol
Oboodi 2020	Ensayo clínico aleatorizado de tres brazos	- Participantes: 154 (paracetamol n= 67/ ibuprofeno n=68/ paracetamol + ibuprofeno n=19) - Edad gestacional: <37 semanas de gestación	- Paracetamol IV: 15mg/kg/6h por 3 días -Ibuprofeno VO: dosis 10/5/5 mg/kg/día -Paracetamol IV: 15mg/kg/6h + Ibuprofeno VO: dosis 10/5/5 mg/kg/día por 3 días	- Tasa de cierre (P 86,5%; I: 91,1%; P+I: 100%) posterior a dos ciclos de tratamiento	- El recuento de plaquetas fue mayor en los pretermino tratados con paracetamol + ibuprofeno. -No hubo ocurrencia en hemorragia gastrointestinal, enterocolitis necrotizante y displasia broncopulmonar
Meena 2020	Estudio prospectivo aleatorizado	- Participantes: 105 (paracetamol n= 35/ ibuprofeno n=35/ indometacina n=35) - Edad gestacional: <37 semanas de gestación	- Paracetamol IV: 15mg/kg/6h por 3 días -Ibuprofeno VO: dosis 10/5/5 mg/kg/día	-La tasa de cierre del ductus fue (IN:68%; I:77,14%; P: 71,43%)	- Los niveles de creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre (BUN) aumentaron después del tratamiento con ibuprofeno (P <0.05). - Incidencia de sangrado pulmonar del 2,8% en el grupo de paracetamol - Incidencia de sangrado gastrointestinal con un 2,8% en el grupo de indometacina e ibuprofeno.



Oncer 2017	Ensayo aleatorizado anterior	<p>- Participantes: 61 (paracetamol n= 30/ ibuprofeno n=31)</p> <p>-Edad gestacional: <30 semanas de gestación</p>	<p>-Paracetamol VO: 15mg/kg/6h por 3 días</p> <p>-Ibuprofeno VO: dosis 10/5/5 mg/kg/día</p>	<p>-Se revaloró al 75% de las participantes del estudio anterior</p> <p>-El tamaño de la muestra no tuvo un adecuado poder estadístico</p>	<p>-La diferencia en el desarrollo neurológico (P: 30%; I:32,3%)</p> <p>-No hubo complicaciones en la audición ni visión</p> <p>-No se evaluaron síndrome de espectro autista</p> <p>-Se utilizó la escala desarrollo infantil de Bayle</p>
------------	------------------------------	---	---	--	---

Discusión

El cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos pretérmino, se puede lograr mediante manejo farmacológico o quirúrgico. Sin embargo, la utilización de fármacos se considera tratamiento de primera línea por la seguridad y baja incidencia en complicaciones quirúrgicas como displasia pulmonar, parálisis en cuerdas vocales y disfunción neurosensorial (35). Se ha realizado varios estudios durante varias décadas para encontrar el fármaco con mayor eficacia y seguridad en el tratamiento para DAP. Actualmente sigue siendo un tema muy debatido por el área de salud.

Eficacia y seguridad del paracetamol versus ibuprofeno para el tratamiento del DAP.

En la bibliografía utilizada para el presente trabajo de investigación se evidenció que el ibuprofeno presenta una mayor efectividad que el paracetamol, sin embargo, no existe una gran diferencia significativa entre ambos fármacos. Al contrario, en el estudio realizado por El-Farrash et al (25), demuestra una mayor efectividad del paracetamol con un porcentaje de 93,3% y del ibuprofeno del 80%, esto concuerda con el estudio realizado por Shahmirzadi et al (29), donde se evidencia una efectividad del paracetamol en un 95% y del ibuprofeno en un 94%.

Hochwald et al (31), publicó un estudio piloto donde evidencia la efectividad y seguridad del paracetamol e ibuprofeno combinado versus ibuprofeno más placebo como tratamiento para DAP, reportó una tasa de cierre del 83% en el grupo de paracetamol más ibuprofeno y 42% en el grupo de ibuprofeno más placebo. Sin embargo, el tamaño de la



muestra fue reducida por lo que no se pudo detectar efectos adversos a corto plazo. Por lo tanto, este estudio no tuvo un poder estadístico en el beneficio de terapia combinada, Oboodi 2020 et al (32), publicó un estudio donde menciona una tasa de cierre del ductus del 100% en neonatos sometidos a un tratamiento combinado con paracetamol e ibuprofeno, sin efectos adversos relevantes. Son los únicos estudios que se han publicado sobre terapia combinada con paracetamol e ibuprofeno para DAP por lo que su evidencia es baja y se requiere de más estudios.

En el estudio realizado por Balachander 2020 (27), demostró una mayor prevalencia de lesión renal aguda en recién nacidos pretérmino que fueron sometidos a tratamiento con ibuprofeno (27,3%), este estudio concuerda, con los hallazgos de Meena 2021 (33), donde se encontró un aumento en los niveles de creatinina sérica y BUN en los neonatos posterior al tratamiento con ibuprofeno. Kumar 2021 (26), demuestra un aumento en la prevalencia de oliguria en un 20% en postratamiento con ibuprofeno, por último, Hochwald et al (31), menciona una mayor prevalencia de oliguria en el grupo de pretérminos sometidos al ibuprofeno (16,66%). En los estudios expuestos la lesión renal aguda fue transitoria. Los neonatos presentaron valores normales en la función renal posterior a las 48 horas postratamiento.

Estos hallazgos podrían deberse a la nefotoxicidad y vasoconstricción periférica que ocasiona el ibuprofeno, causando una disminución en el flujo sanguíneo renal. Además, Hammerman et al (9). Menciona que el paracetamol podría ofrecer importantes ventajas sobre los AINES, ya que el paracetamol posee efecto vasoconstrictor ductal y no periférico.

Lu et al (30), evidenció un aumento de bilirrubinas en neonatos sometidos a dosis altas de ibuprofeno con una prevalencia del 18%, estos hallazgos no concuerdan con el estudio realizado por Balachander et al (27), donde menciona presencia de ictericia en neonatos sometidos a tratamiento por paracetamol con una prevalencia del 58,2%. La literatura menciona que existe una mayor probabilidad de aumento de bilirrubina en neonatos sometidos a ibuprofeno, esto se debe a que el ibuprofeno desplaza la bilirrubina de su unión a proteínas, lo que genera un aumento de la concentración de bilirrubina en la sangre (23).

Kumar 2021 (26), menciona un aumento en la prevalencia de enterocolitis necrotizante en los neonatos sometidos al manejo con paracetamol, este estudio concuerda con el de Shahmirzadi 2021 (29), donde se evidencia un aumento de ECN y hemorragia



gastrointestinal de un 18% y 17%, respectivamente, en el grupo de paracetamol. Sin embargo, ambos estudios no concuerdan con los hallazgos encontrados de Meena 2020 (33), donde demuestra un aumento de NEC y hemorragia gastrointestinal en el grupo de ibuprofeno. Este último estudio, concuerda con El Mashad et al (36). que menciona un aumento en la prevalencia de hemorragia gastrointestinal en neonatos sometidos a tratamiento con ibuprofeno. El sangrado gastrointestinal podría deberse al efecto lesivo directo que se produce en las células de la mucosa gástrica y a la inhibición sistemática de las prostaglandinas por un bloqueo no selectivo del COX-1 y COX2. (37)

Viberg et al (38), menciona que la administración de paracetamol durante el desarrollo neurológico afecta la función cognitiva y altera su respuesta ansiolítica y analgésica, esta hipótesis fue estudiada en ratones machos adultos que fueron sometidos a dosis de 30 mg/kg de paracetamol intravenoso. Además, un estudio ecológico que se realiza en seres humanos en el periodo de 1984 a 2005, demostró que el uso de paracetamol postnatal se asocia con trastornos de espectro autista o autismo (39). Debido a este impacto negativo en las complicaciones a largo plazo de la administración de paracetamol neonatal Oncer 2017 et al (34), realiza un estudio del desarrollo neurológico de neonatos sometidos a tratamiento con paracetamol versus ibuprofeno para el cierre de DAP, en 18 a 24 meses de edad corregida. Sin embargo, a pesar de ser el primer estudio que compara estos dos fármacos no encontró una diferencia significativa en el desarrollo neurológico, además, solo se estudió al 75% de los pacientes por lo que no hubo un poder estadístico significativo y no se evaluó trastornos de espectro autista ni autismo.

Conclusiones

El ductus arterioso persistente es una cardiopatía con alta incidencia en los recién nacidos pertérmino que está relacionada inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacimiento. El tratamiento para DAP puede clasificarse en tratamiento conservador, farmacológico y manejo quirúrgico. El manejo farmacológico se basa en la administración de inhibidores de prostaglandinas mediante el bloqueo no selectivo del COX. Sin embargo, en el año 2011 surgió como tratamiento alternativo el paracetamol, a partir de ese hallazgo se generó un sin número de estudios donde compara el tratamiento estándar con el



paracetamol y actualmente sigue siendo un tema con mucha discrepancia en el área de neonatología.

El presente trabajo de investigación se realiza con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad del paracetamol versus ibuprofeno en estudios publicados en los últimos cinco años y se encontraron los siguientes hallazgos.

- En cuanto a la eficacia no se encontró una gran diferencia significativa entre paracetamol versus ibuprofeno, sin embargo, se evidenció una tasa superior de efectividad en el grupo de ibuprofeno.
- En el punto de vista de la seguridad, se evaluó efectos adversos y complicaciones a corto y a largo plazo y se evidenció que el paracetamol mostró tasas menores a los efectos adversos. En paciente que fueron manejados con ibuprofeno se observa un aumento en la prevalencia de lesión renal aguda transitoria, elevación de niveles de bilirrubina, hemorragia intraventricular y sangrado gastrointestinal. Sin embargo, los hallazgos no mostraron una diferencia significativa.
- En cuanto a complicaciones a largo plazo, se encontró un estudio donde evalúa el desarrollo neurológico con el uso de paracetamol postnatal. Sin embargo, no se encontró una diferencia significativa y hubo muchas limitaciones en el estudio. Por lo que se requiere de más estudios donde evalúe las complicaciones a largo plazo y posible aumento en la incidencia de autismo y trastornos del espectro autista.
- Hubo dos estudios que evaluaron una terapia combinada con paracetamol e ibuprofeno para el tratamiento de DAP. Sin embargo, su nivel de evidencia es baja por lo que se requería de más estudios que evalúen la eficacia y seguridad de un manejo combinado.

Recomendaciones

- Se requiere de más estudios con tamaño de muestras grandes para aumentar la precisión en la eficacia y seguridad del uso de paracetamol versus ibuprofeno como tratamiento para DAP.



- Se requiere más estudios donde estudien el desarrollo neurológico en pacientes que fueron sometidos a tratamiento con paracetamol incluido el trastorno del espectro autista y autismo
- La mayoría de los neonatos estudiados presentan una edad gestacional moderada, por lo que se sugiere más estudios con recién nacidos extremadamente prematuros.
- Se sugiere en próximos estudios tomar en cuenta variables como la farmacocinética y farmacodinamia, dosis optima y duración de tratamiento.

Referencias bibliográficas

1. Backes CH, et al. Patent Ductus Arteriosus: A Contemporary Perspective for the Pediatric and Adult Cardiac Care Provider. *J Am Heart Assoc.* 2022;6;11(17).
2. Albuquerque Botura C, et al. Oral pharmacological treatment for patent ductus arteriosus in premature neonates with hemodynamic repercussions. *Asian Pac J Trop Med.* 2017;10(11):1080–3.
3. Hamrick SEG, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics.* 2020;146(5).
4. Chamorro M, Huertas H. Efectividad del cierre farmacológico del ductus arterioso persistente en neonatos. *Rev Fac Cienc MÉDICAS.* 2020;1(1):23–37.
5. Navarro-Guzmán EA, et al. Correlación del índice de perfusión con la repercusión del conducto arterioso en prematuros. *Arch Cardiol México.* 2019;89(2):123–9.
6. Beerman L. Conducto arterioso permeable. MD, Children's Hospital of Pittsburgh of the University of Pittsburgh School of Medicine. 2023
7. Murphy C, et al. The effect of patent ductus arteriosus treatment with paracetamol on pulmonary vascular resistance. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2022;42(12):1697–8.
8. Cuzzolin L, Bardanzellu F, Fanos V. The dark side of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus: could paracetamol be the solution? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(8):855–68.



9. Hammerman C, et al. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1618-1621.
10. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4).
11. García-Robles A, et al. Paracetamol vs. Ibuprofen in Preterm Infants With Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus: A Non-inferiority Randomized Clinical Trial Protocol. *Front Pediatr*. 2020;8:372.
12. Ministerio de Salud Pública del Ecuador. Guía de Práctica Clínica (GPC). Recién nacido prematuro. Primera edición. Quito. Dirección Nacional de Normatización; 2015
13. Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus. *NeoReviews*. 2018;19(7): e394–402.
14. Santos J, Soares P, Ferreras C, Flor-de-Lima F, Guimarães H. Patent ductus arteriosus in preterm newborns: A tertiary hospital experience. *Rev Port Cardiol Orgao Of Soc Port Cardiol Port J Cardiol Off J Port Soc Cardiol*. 2022;41(2):109–18.
15. Afif Faisal El-Khuffash, Patrick Joseph McNamara, Shahab Noori, Chapter 22 - Diagnosis, Evaluation, and Monitoring of Patent Ductus Arteriosus in the Very Preterm Infant, Editor(s): Istvan Seri, Martin Kluckow, Hemodynamics and Cardiology (Third Edition), Elsevier, 2019: 387-410.
16. Chakkrapani AA, Gupta S. Preterm patent ductus arteriosus: what the research tells us. *Paediatr Child Health*. 2019; 29(6):257–62.
17. Abu-Shaweesh JM, Almidani E. PDA: Does it matter? *Int J Pediatr Adolesc Med*. 2020;7(1):11–4.
18. Liu C, Zhu X, Li D, Shi Y. Related Factors of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2020;8.
19. Babla K, Shetty S, Kulkarni A. A clinical and echocardiographic approach to evaluation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Paediatr Child Health*. 2020;30(4):129–34.
20. Köksal N, Aygün C, Uras N. Turkish Neonatal Society guideline on the management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Turk Arch Pediatr Pediatri Arş*. 2018;53.



21. Hundscheid T, et al. Conservative Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants-A Systematic Review and Meta-Analyses Assessing Differences in Outcome Measures Between Randomized Controlled Trials and Cohort Studies. *Front Pediatr.* 2021;9.
22. Sung SI, Chang YS, Ahn SY, Jo HS, Yang M, Park WS. Conservative Non-intervention Approach for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants. *Front Pediatr.* 2020;8.
23. Escobar HA, Meneses-Gaviria G, Revelo-Jurado N, Villa-Rosero JF, Ijají Piamba JE, Burbano-Imbachí A, et al. Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. *Rev Fac Med.* 2019;67(2):333–9.
24. Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2021;180(3):807–16.
25. El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, Ahmed MG, Abdel-Moez DG. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(21):3647–54.
26. Kumar A, Gosavi RS, Sundaram V, Oleti TP, Krishnan A, Kiran S, et al. Oral Paracetamol vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus: A Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *J Pediatr.* 2020;222:79–84.
27. Balachander B, et al. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms – a prospective randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020;33(9):1587–92.
28. Ghaderian M, Armanian A, Sabri M, Montaseri M. Low-dose intravenous acetaminophen versus oral ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Res Med Sci.* 2019;24(1):13.
29. Shahmirzadi G, Nooripour S, Ziari A, Danaei N. Comparison of Gastrointestinal Complications of Paracetamol and Ibuprofen in the Management of Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Clinical Trial Study. *Int J Prev Med.* 2021;12:48.



30. Lu J, Li Q, Zhu L, Chen C, Li Z. Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(31):e16689.
31. Hochwald O, Mainzer G, et al. Adding Paracetamol to Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *Am J Perinatol*. 2018;(13):1319–25.
32. Oboodi R, Najib KS, et al. Positive tendency toward synchronous use of acetaminophen and ibuprofen in treating patients with patent ductus arteriosus. *Turk Kardiyol Dernegi Arsivi Turk Kardiyol Derneginin Yayin Organidir*. 2020;48(6):605–12.
33. Meena V, Meena DS, Rathore PS, Chaudhary S, Soni JP. Comparison of the efficacy and safety of indomethacin, ibuprofen, and paracetamol in the closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates - A randomized controlled trial. *Ann Pediatr Cardiol*. 2020;13(2):130–5.
34. Oncel MY, Eras Z, Uras N, Canpolat FE, Erdeve O, Oguz SS. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Treated with Oral Paracetamol Versus Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *Am J Perinatol*. 2017;34(12):1185–9.
35. Huang X, Wang F, Wang K. Paracetamol versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2018;31(16):2216–22.
36. El-Mashad AER, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendi M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):233–40.
37. Vaquero Sosa E, Bodas Pinedo A, Maluenda Carrillo C. Gastropatía hemorrágica tras dosis bajas de ibuprofeno. *An Pediatría*. 2013;78(1):51–3.
38. Viberg H, Eriksson P, Gordh T, Fredriksson A. Paracetamol (Acetaminophen) Administration During Neonatal Brain Development Affects Cognitive Function and Alters Its Analgesic and Anxiolytic Response in Adult Male Mice. *Toxicol Sci*. 2014;138(1):139–47.



39. Bauer AZ, Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environ Health*. 2013;12(1):41.

Conflictos de intereses:
Los autores declaran que no existe conflicto de interés posible.

Financiamiento:
No existió asistencia financiera de partes externas al presente artículo.

Agradecimiento:
A mis docentes que han sido el pilar fundamental para alcanzar esta meta gracias a todo el conocimiento impartido durante la formación académica.
A toda mi familia gracias de corazón por todo, sin ustedes esto no sería posible.

Dedicatoria:
Primero agradezco a Dios por todas las bendiciones para culminar la carrera, luego a mis queridos padres José y Patricia, que siempre me apoyaron en todo este proceso, me enseñaron a no rendirme a seguir adelante y alcanzar todas mis metas, gracias por la paciencia y la comprensión.
A mi abuelita Dorinda, a mis hermanos Francisco y Mauricio, que me han motivado a seguir adelante a pesar de las adversidades y obstáculos que se presentó en este camino, gracias a su dedicación esto fue posible.
A mis amigos que estuvieron conmigo en cada momento y siempre me apoyaron en seguir adelante y jamás rendirme.

Nota:
El artículo no es producto de una publicación anterior.

