

# Eficacia del uso de paracetamol versus ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en recién nacidos pretérmino: una revisión sistemática y metaanálisis

Masabel Chicoma, Edwin Amado <sup>1\*</sup>, Guevara Ortiz, Wilder <sup>2</sup>

## Resumen

El ductus arterioso persistente (DAP) es la patología cardíaca más frecuente en los recién nacidos prematuros, siendo el paracetamol e ibuprofeno alternativas importantes para el tratamiento farmacológico, cuando es hemodinámicamente significativo. El objetivo es comparar la eficacia del paracetamol versus ibuprofeno en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros. Se realizó una revisión sistemática con posterior metaanálisis de Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) publicados entre los años del 2013 al 2021 que evaluaron la eficacia del cierre del ductus arterioso permeable entre el paracetamol y el ibuprofeno. Se realizó una búsqueda en la base de datos de PUBMED/MEDLINE, SCOPUS, GOOGLE SCHOLAR; utilizando el Riesgo Relativo (RR) y su intervalo de confianza al 95%. Entre los resultados, se reconoció Risk Ratio, donde el cociente de casos a favor de Ibuprofeno sobre casos a favor de Paracetamol dio un valor de 1.04 con intervalo de confianza al 95% es [1.00, 1.08]. Similarmente para Risk difference proporción a favor de Paracetamol menos proporción a favor de Ibuprofeno es de 0.03 con intervalo de confianza al 95% es [0.00, 0.07]. El indicador de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  en ambos casos indica que no existe heterogeneidad en los resultados de la revisión sistemática. En consecuencia, la eficacia del Paracetamol descriptivamente supera mínimamente a la del Ibuprofeno; sin embargo, significativamente no podemos afirmar que el Paracetamol supera a Ibuprofeno pues el intervalo contiene a 1 para Risk Ratio y a 0 para Risk difference. En conclusión, se rechaza la hipótesis planteada, puesto que la eficacia es similar en ambos grupos, con ligero resultado a favor del paracetamol. En cuanto a los efectos adversos, se prefiere el uso de paracetamol por tener la menor tasa de incidencia de daño renal, hepático y gastrointestinal.

## Palabras Clave

Ductus arterioso persistente—paracetamol—ibuprofeno—AINES, eficacia.

<sup>1</sup> Médico Cirujano, egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca

<sup>2</sup> Médico Cirujano, especialista en Otorrinolaringología. Magister en Educación mención en docencia e investigación en Educación Superior, Docente de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca.

\*Correspondencia: masabelc15@unc.edu.pe

## Abstract

Patent ductus arteriosus (PDA) is the most frequent cardiac pathology in premature newborns, with paracetamol and ibuprofen being important alternatives for pharmacological treatment, when it is hemodynamically significant. The objective is to compare the efficacy of paracetamol versus ibuprofen in closing the patent ductus arteriosus in preterm infants. A systematic review with subsequent meta-analysis of Randomized Clinical Trials (RCTs) published between the years of 2013 and 2021 that evaluated the efficacy of patent ductus arteriosus closure between paracetamol and ibuprofen was carried out. A search was performed in the PUBMED/MEDLINE, SCOPUS, GOOGLE SCHOLAR databases; using the Relative Risk (RR) and its 95% confidence interval. Among the results, the Risk Ratio was recognized, where the ratio of cases in favor of Ibuprofen over cases in favor of Paracetamol gave a value of 1.04 with a 95% confidence interval of [1.00, 1.08]. Similarly, for Risk difference, the proportion in favor of Paracetamol minus the proportion in favor of Ibuprofen is 0.03 with a 95% confidence interval of [0.00, 0.07]. The heterogeneity indicator  $I^2 = 0\%$  in both cases indicates that there is no heterogeneity in the results of the systematic review. Consequently, the efficacy of Paracetamol descriptively slightly exceeds that of Ibuprofen; however, we cannot significantly say that Paracetamol outperforms Ibuprofen since the interval contains 1 for Risk Ratio and 0 for Risk difference. In conclusion, the proposed hypothesis is rejected, since the efficacy is similar in both groups, with a slight result in favor of paracetamol. Regarding adverse effects, the use of paracetamol is preferred because it has the lowest incidence rate of kidney, liver and gastrointestinal damage.

## Keywords

Patent ductus arteriosus— paracetamol—ibuprofen— NSAIDs—efficacy

## 1. Introducción

Es sabido que, la circulación sanguínea fetal, tiene muchos cambios con respecto a la circulación sanguínea del adulto y, el periodo de transición entre la etapa intrauterina y extrauterina, es un momento crítico, el cual depende de cambios fisiológicos significativos que ocurren al nacer. Al momento del pinzamiento del cordón umbilical, una transición exitosa incluye la eliminación del líquido pulmonar, una correcta expansión pulmonar y, en cuanto al tema, el cambio de la circulación fetal a la del neonato, con aumento del flujo sanguíneo arterial pulmonar, con lo cual, disminuye la hipoxia y la resistencia pulmonar, además del aumento de la presión sistémica y cierre de derivaciones (o “Shunt”) de derecha a izquierda, como el foramen oval y el conducto arterioso [1]. Específicamente, el conducto arterioso durante las primeras 24 horas de vida sufre un cierre funcional debido a la acción del oxígeno, que luego de la primera respiración y ventilación del neonato, aumenta su concentración y a este nivel, particularmente cumple una función vasoconstrictora, a diferencia de otros vasos donde realiza vasodilatación [1]. Contribuye en el cierre del conducto la disminución de la concentración de los niveles de las prostaglandinas E1 y E2 (PGE-1, PGE-2), debido a que desaparece su producción placentaria. El fallo en el cierre de este Shunt trae repercusiones clínicas y hemodinámicas muy relevantes, por esta razón, ha sido motivo de estudio, el manejo farmacológico del cierre del conducto arterioso persistente en los neonatos prematuros [2].

Allí radica papel farmacológico para el tratamiento médico del cierre del conducto arterioso, que no es reciente, sino que desde hace años se ha usado el conocimiento básico del cierre funcional de este tipo de Shunt; los fármacos usados vienen a ser un grupo denominado antiinflamatorios no esteroideos (AINE), debido a que son inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa [2]. Dentro de este grupo farmacológico, se tiene a los dos fármacos planteados en este estudio, el paracetamol y el ibuprofeno, que, si bien ambos son usados de una manera distinta y en diferente vía de administración, se buscará observar cuál de ellos viene a ser más eficaz para el tratamiento específico de esta patología, además, el que tiene menos reacciones adversas y podría ser recomendado como el manejo de primera línea [3].

La persistencia del conducto arterioso viene a ser la cardiopatía congénita más frecuente en el recién nacido prematuro, motivo por el cual se debe tener en cuenta el manejo farmacológico de esta patología, puesto que si bien, se tiene como base en el tratamiento a un grupo farmacológico (los AINE), no existe un consenso respecto a qué medicamento de este grupo sería el más efectivo y seguro. Por dicha razón se realiza este estudio con el objetivo de revisar la literatura y en base a la Medicina Basada en Evidencia (MBE), aportar a las guías de manejo y mantener una recomendación en base al tratamiento actual.

Hay que destacar que, a nivel del departamento de Cajamarca y en el país de Perú, no se han realizado estudios importantes como ensayos clínicos o revisiones sistemáticas en el campo de la Pediatría, con respecto a la eficacia comparativa entre el uso de ibuprofeno versus paracetamol en recién nacidos pretérmino.

## 2. MATERIAL Y METODO

El presente estudio es observacional, analítico y retrospectivo, por lo tanto, la presente revisión considera parte del estudio a todos los ensayos clínicos controlados aleatorizados que evalúen la eficacia de la terapia y la seguridad con paracetamol e ibuprofeno en el cierre del ductus arterioso persistente.

En el presente trabajo se sintetizarán los resultados de múltiples investigaciones primarias. Estos estudios constituirán la revisión correspondiente; de ellos se extraerán los datos necesarios y significativos, además, se evaluará su relevancia tanto cualitativa como cuantitativamente. Al existir homogeneidad entre los estudios incluidos, y al menos dos de ellos presentaran datos razonablemente combinables, se realizará un estudio cuantitativo denominado metaanálisis.

Tipo de participantes: Se considerará a los recién nacidos pretérmino (<37 semanas de Edad gestacional) con ductus arterioso persistente que fueron tratados con paracetamol o ibuprofeno.

Tipo de intervención: Cualquier ensayo clínico aleatorizado que compare el tratamiento con paracetamol e ibuprofeno en el manejo del ductus arterioso persistente.

Tipo de resultados:

- Cierre del conducto arterioso.
- Necesidad de un segundo ciclo de medicamento.
- Necesidad de cirugía luego de la administración de medicamento.
- Efectos adversos.

Métodos de búsqueda:

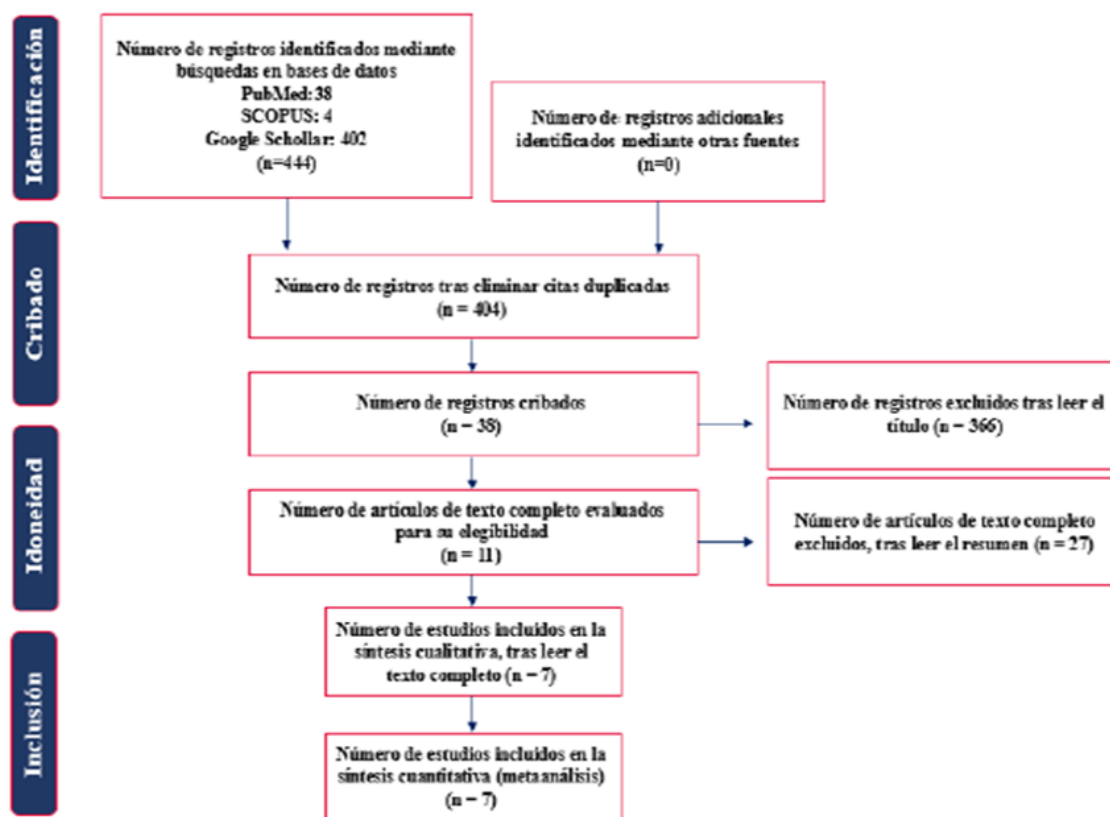
Búsqueda electrónica: Esta búsqueda será realizada en las siguientes bases de datos sin ninguna restricción de idioma:

1. PUBMED/MEDLINE.
2. SCOPUS proporcionado por Elsevier.
3. GOOGLE SCHOLAR.

### Recolección de datos y análisis:

Selección de los estudios: Los estudios seleccionados son revisados de forma independiente por el autor y consultado con asesor de investigación. Las discrepancias serán resueltas mediante discusión y cargo de un tercer revisor, que viene a ser el co-asesor. No habrá cegamiento de autoría ni de resultados. Se consideraron todos los ensayos clínicos controlados, al igual que todos los estudios en todos los idiomas.

Se realizó una estrategia de búsqueda de artículos relacionados a la pregunta de investigación en tres buscadores (PubMed/Medline, Scopus y Google Scholar). El autor revisó de forma independiente el título, resumen y contenidos de cada estudio. Los estudios relevantes a la investigación se han seleccionado y buscado como texto completo. Las diferencias y discrepancias se discuten y referencian con los agentes de investigación.



**Figura 1.** Diagrama de flujo para selección de estudios

### Criterios de Inclusión:

- Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) con resultados hemodinámicos que comparen la terapia de paracetamol e ibuprofeno en pacientes neonatos pretérmino con ductus arterioso permeable.

### Criterios de Exclusión:

- ECA con otros tipos de AINES en pacientes neonatos pretérmino con ductus arterioso permeable.
- ECA con manejo de paracetamol e ibuprofeno en pacientes con otra patología de fondo.
- ECA que no comparen ambas terapias de paracetamol e ibuprofeno en pacientes neonatos pretérmino con ductus arterioso permeable.
- ECA que contengan conflictos de interés.

### Manejo y extracción de datos

Los datos de los estudios seleccionados son extraídos de manera original e independiente. La información seleccionada cumplió con los criterios de selección, con el objeto de obtener estudios con características similares. Estos son: objetivos del estudio, población estudiada, diseño de investigación, tamaño de muestra, grado de evidencia científica, etc. La información fue extraída de los métodos, resultados, discusión y conclusiones de los estudios seleccionados. Se utiliza el software Microsoft Excel 2016 para registrar

los datos relevantes de los estudios según las variables intervinientes seleccionadas. En estas tablas se hallarán las variables: sexo, edad gestacional y demás variables desenlace. La revisión sistemática se reporta siguiendo las recomendaciones PRISMA 2009.

Se extraerán los siguientes datos:

1. Participantes (es decir, características de la población que puede afectar el resultado independientemente del tipo de tratamiento).
  - Edad gestacional asociada al momento del diagnóstico de persistencia del conducto arterioso (media o mediana y rango).
  - Sexo (masculino, femenino).
  - Tratamiento previo para cierre de persistencia de conducto arterioso (es decir, segundo ciclo de tratamiento farmacológico).
2. Intervenciones:
  - Tipo de agente farmacéutico usado: paracetamol e ibuprofeno.
  - Dosis en mg por kg de peso de paracetamol e ibuprofeno.
  - Frecuencia (número de veces que un medicamento se administra en 24 horas).
  - Vía de administración (oral, intravenoso).
3. Medidas de resultado:

- Cierre del conducto arterioso: confirmado mediante ecocardiografía.
- Necesidad de un segundo ciclo de tratamiento.
- Necesidad de cirugía, luego de la administración de medicamentos.
- Efectos adversos de los fármacos.

### Evaluación de heterogeneidad

Se buscó fuente de heterogeneidad entre los ensayos, entre ellas se consideró las diferencias metodológicas y clínicas. Se analizó las características clínicas en cada subgrupo, por ejemplo, comorbilidades asociadas, diferencias en las dosis del fármaco, tiempo y duración del tratamiento.

### Evaluación y reporte de sesgos

El riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorizados se realizó con el instrumento de evaluación de riesgo de sesgo de la Colaboración Cochrane, RevMan. En caso de duda o desacuerdo con el asesor del proyecto, fueron consultados a un tercer revisor. Se evaluaron los siguientes criterios:

- Sesgo de selección: Si el ocultamiento de la asignación fue adecuado, poco claro o inadecuado.
- Sesgo de rendimiento: los que miden el resultado del tratamiento no estaban conscientes de la terapia asignada.
- Sesgo de deserción: se evaluó si los pacientes se perdieron para el seguimiento en los estudios.

Según estos criterios los estudios se clasificarán en: (1) bajo riesgo de sesgo; (2) riesgo moderado de sesgo y (3) alto riesgo de sesgo.

### Plan de análisis de datos

#### Medidas de intervención

El efecto de la intervención se presentó mediante diferencias de medias (MD), Odds ratios (OR), riesgo relativo (RR) y/o Hazard Ratios (HR). Estos tres componentes tienen un intervalo de confianza al 95 %. En el caso de que algún estudio presente el efecto de su intervención como HRs, se utilizó la metodología de Chinn et al para convertirlo a ORs. Los datos fueron procesados utilizando el software Stata v15.0. Análisis estadístico

En el presente estudio se utilizó la estadística I<sup>2</sup>, que indica la proporción de la variabilidad observada en el efecto de la intervención (entre estudios), que se debe a la heterogeneidad entre los estudios y no al azar. Se suele considerar que si es del 25 % hay poca heterogeneidad; del 50 % moderada y del 75 % alta.

Para la presentación gráfica de los resultados del meta análisis se empleará el "diagrama del árbol" (forest plot), el cual mostró los datos de los estudios individuales junto con una representación del peso estadístico de cada estudio en relación con los intervalos de confianza y del error estándar de la media.

## 3. RESULTADOS

En el presente estudio, al realizar la revisión sistemática de 3 bases de datos como son PUBMED/MEDLINE, SCOPUS, GOOGLE SCHOLAR, se lograron encontrar un total de 444 títulos, distribuidos en PubMed: 38, SCOPUS: 4 y Google Scholar: 402, se procedió a eliminar un total de 38 resultados que fueron duplicados en las bases de datos, de los resultantes, se excluyeron 366 artículos al leer el título, de los restantes (38 artículos), se eliminaron 27 tras leer el resumen y 4 más luego de leer el texto completo, con lo cual se incluyeron 7 artículos que cumplieron los criterios de inclusión, como se muestra en la Figura 1.

Respecto a la población de estudio, se trató con Recién Nacidos Prematuros (RNPT), definidos como aquellos neonatos con una edad gestacional menor o igual a 37 semanas, incluyendo, en algunos estudios a edad gestacional menor o igual a 28 semanas y siempre mayor o igual a 25 semanas con presencia de ductus arterioso persistente (DAP) que han tenido repercusión hemodinámica y se necesite un tratamiento para evitar repercusiones en la morbilidad. Estos pacientes fueron diagnosticados a través de cuadro clínico y apoyo en la realización de ecocardiografía, que mostró la repercusión hemodinámica de la patología cardíaca. Respecto a la intervención, esta consiste que, en los estudios revisados, se presenten dos grupos, de manera aleatoria, los cuales recibieron tratamiento, un grupo con paracetamol 15mg/kg cada 6 horas por 3 días, y en el otro grupo, se usó ibuprofeno 10mg/kg/día como dosis inicial, para seguir el tratamiento con 5mg/kg/día por 2 dosis. Todo esto, se resume en el análisis cualitativo de los estudios seleccionados; estos estudios serán desglosados con respecto a la población de estudio, en las tablas 2 y 3, adjuntadas posteriormente.

Autor	Año	Duración	País	Tamaño de muestra	Participantes
Mora Diana, et al	2019	2 meses	México	6 ECA con 733 participantes, 371 fueron tratados con acetaminofén y 362 con ibuprofeno	Recién Nacidos Prematuros (<37ss) con ductus arterioso persistente
Vashuda Mena, et al	2019	12 meses	India	105 neonatos, 55 fueron tratados con ibuprofeno oral, 35 con paracetamol endovenoso y 35 con indometacina oral	Recién Nacidos Prematuros (<37ss) con ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo
Dan Dang, et al	2013	10 meses	China	160 neonatos, 80 fueron tratados con ibuprofeno por vía oral y 80 con paracetamol vía oral	Recién Nacidos Prematuros (≤34 ss) con ductus arterioso persistente confirmado por ecocardiografía
Bharathi Balachander, et al	2018	14 meses	India	110 neonatos, 55 fueron tratados con paracetamol vía oral y 55 con ibuprofeno vía oral	Recién Nacidos Prematuros (<37ss) con ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo
Birol Karabulut, et al	2019	2015 - 2018	Turquía	87 bebés prematuros, 51 fueron tratados con ibuprofeno y 36 con paracetamol	Recién Nacidos Prematuros (<37ss, incluyendo los ≤28ss) con ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo
El - Mashad, et al	2016	2012 - 2015	Egipto	300 neonatos prematuros, 100 fueron tratados con paracetamol EV, 100 con ibuprofeno EV y 100 con indometacina EV	Recién Nacidos Prematuros con una edad gestacional < 28ss con ductus arterioso persistente
Carlo Dani, et al	2020	2015 - 2019	Italia	110 neonatos pretérmino, 58 fueron tratados con paracetamol vía endovenosa y 52 con ibuprofeno vía endovenosa	Recién Nacidos Prematuros con edad gestacional de 25+0-31+6ss con ductus arterioso hemodinámicamente significativo

Figura 2. Características de los estudios incluidos



Autor	Objetivo	Intervención	Resultados	Conclusión
Mora Diana, et al	Comparar la efectividad y seguridad del acetaminofén versus ibuprofeno para el tratamiento del DAP en RNPT	Revisión sistemática que incluyó ECA que compararon la eficacia y seguridad para el cierre de DAP en RNPT	Efectividad estadísticamente similar entre los dos fármacos (87.3% y 84.5%) por lo que no hubo diferencia, RR = 1.04; IC95%: 0.99-1.09. Asimismo, en la seguridad, no se encontraron diferencias en las variables estudiadas, con excepción que la hemorragia gastrointestinal fue menor con acetaminofén (RR = 0.28; IC95%: 0.11-0.73)	Ambos fármacos tienen una efectividad comparable, con un menor riesgo de hemorragia digestiva a favor del acetaminofén
Vashuda Mena, et al	Comparar la eficacia y seguridad de ibuprofeno y paracetamol en el cierre del DAP en RNPT	Grupo A - Ibuprofeno VO: 10mg/kg/día, seguido por 5mg/kg/día por 2 días. Grupo B - Paracetamol EV: 15mg/kg/6hrs por 3 días.	No hubo diferencias significativas con 77.14% para ibuprofeno y el 71.43% para el paracetamol (p = 0.716). No hubo cambios en Hb, plaquetas, nitrógeno ureico en sangre, creatinina y enzimas hepáticas después del tratamiento en el grupo de paracetamol (p=0.05). BUN y creatinina sérica los niveles aumentaron significativamente después del tratamiento con ibuprofeno (p=0.05)	El paracetamol por vía endovenosa es tan efectivo como el ibuprofeno vía oral en el cierre del DAP hemodinámicamente significativo, con un mejor perfil de seguridad a favor del primero
Dan Dang, et al	Evaluar los perfiles de eficacia y seguridad del paracetamol oral frente a los del ibuprofeno estándar para cerrar el DAP en RNPT	80 neonatos tratados con paracetamol a dosis de 15mg/kg/6hrs por 3 días. 80 neonatos tratados con una dosis inicial de ibuprofeno de 10mg/kg/día, seguido de dos dosis de 5mg/kg/día	Hubo cierre del DAP en 65 (81.2%) RNPT en el grupo del paracetamol frente a 63 (78.8%) en el grupo del ibuprofeno. Con un intervalo de confianza del 95% de la diferencia entre estos grupos fue [20.080,0.128], lo que demuestra que la eficacia del paracetamol no fue inferior a la del ibuprofeno, por el contrario, la incidencia de hiperbilirrubinemia y hemorragia digestiva es menor en este último	Paracetamol por vía oral puede aceptarse como tratamiento farmacológico de primera línea para el cierre del DAP, al tener comparable eficacia y menos incidencia de hiperbilirrubinemia y sangrado digestivo que el ibuprofeno
Bharathi Balachander, et al	Comparar al paracetamol versus ibuprofeno en cuanto a la eficacia y perfil de seguridad para el cierre del DAP en RNPT	Grupo A (55) - Ibuprofeno VO: 10mg/kg/día, seguido por 5mg/kg/día por 2 días. Grupo B (55) - Paracetamol EV: 15mg/kg/6hrs por 3 días	No hubo diferencias significativas entre los dos grupos con respecto al cierre del DAP (RR 0.97, IC 95% 0.78-1.20, p = 1), mortalidad o morbilidad cardiorrespiratoria. Sin embargo, los neonatos que recibieron ibuprofeno tuvieron una mayor incidencia de lesión renal aguda (RR 0.33, IC 95% 0.13-0.85, p = 0.024)	El paracetamol administrado por vía oral es tan eficaz como el ibuprofeno para el cierre del DAP en RNPT; sin embargo, ibuprofeno presenta mayor riesgo de lesión renal aguda
Biröl Karabulut, et al	Comparar la eficacia y los efectos secundarios de las formas orales de ibuprofeno y paracetamol para investigar el fármaco de elección en el tratamiento médico del DAP	Observación por cohorte retrospectiva de RNPT ≤ 28 semanas de Edad Gestacional con DAP hemodinámicamente significativo que fueron tratados con paracetamol o ibuprofeno por vía oral	Con el uso de estos fármacos, 43 de los 51 (84.3%) prematuros del grupo de ibuprofeno y 32 de los 36 (88.8%) en el grupo de paracetamol lograron el cierre del DAP después del primer ciclo de tratamiento. No hubo diferencia estadísticamente significativa en cuanto a las comorbilidades y la mortalidad.	Se concluye que el paracetamol puede ser usado como tratamiento de primera línea al ser tan efectivo que el ibuprofeno, además ambos fármacos se consideraron bien tolerados en términos de efectos sobre las funciones renal, hepática e intestinal.
El - Mashad, et al	Comparar la eficacia y los efectos secundarios de indometacina, ibuprofeno y paracetamol para el cierre del DAP en RN prematuros	Observación de tipo prospectiva aleatorizado de 300 RNPT con DAP hemodinámicamente significativo que son tratados con indometacina, paracetamol e ibuprofeno	No hubo diferencias significativas entre todos los grupos con respecto a la eficacia del cierre del DAP (p = 0.868). Sin embargo, en los efectos secundarios, se vio más en ibuprofeno e indometacina (p < 0.001), como son incremento de creatinina, nitrógeno ureico en sangre e hiperbilirrubinemia	El paracetamol es tan efectivo como la indometacina e ibuprofeno en el cierre de DAP en RNPT y tiene menos efectos secundarios principalmente sobre la función renal, el recuento de plaqueta y sangrado digestivo.
Carlo Dani, et al	Comparar la eficacia y la seguridad del paracetamol EV frente al ibuprofeno EV para el tratamiento del DAP en RNPT	58 neonatos tratados con paracetamol a dosis de 15mg/kg/6hrs por 3 días. 52 neonatos tratados con una dosis inicial de ibuprofeno de 10mg/kg/día, seguido de dos dosis de 5mg/kg/día	El paracetamol fue menos eficaz en cierre hsPDA que el ibuprofeno (52 vs 78%, p = 0.026), pero la tasa de constricción del conducto fue similar (81 vs 90%, p = 0.202), como lo confirma el análisis de regresión logística. La tasa de reapertura, la necesidad de cierre quirúrgico y la aparición de los efectos adversos también fueron similares.	Paracetamol EV fue menos efectivo para cerrar el hsPDA que el ibuprofeno, pero debido a una constricción similar, su uso se asoció con el mismo resultado. Estos resultados pueden apoyar el uso de paracetamol EV como primera opción farmacológica en esta patología

**Figura 3.** Características de la población de los estudios incluidos

## Respecto de las medidas de resultado

Cuatro de los estudios fueron ECA que evaluaron la eficacia del cierre del conducto arterioso persistente [4][5][6][7], acompañado del grado de seguridad de su uso, incluyendo las contraindicaciones (p. ej. para el uso del ibuprofeno), además de la tasa de reapertura y del uso de cierre quirúrgico luego del fracaso del tratamiento farmacológico. Tres de los estudios mencionados anteriormente evaluaron a detalle los efectos secundarios, haciendo énfasis a nivel hepático, renal

y gastrointestinal.

## Riesgo de sesgo

Todos los ensayos clínicos tuvieron problemas al informar la generación de secuencia de aleatorización, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento del personal y el cegamiento del analista de datos, como se muestra en la Figura 2.

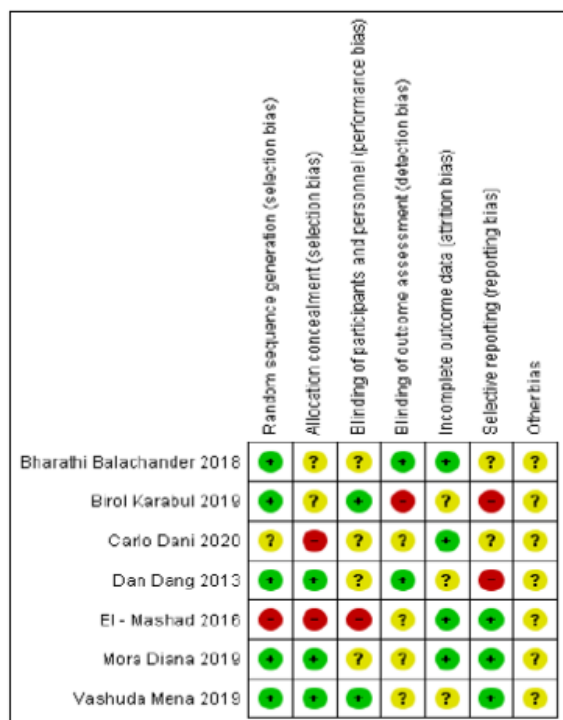


Figura 4. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos

### Efecto sobre los resultados

Para el contraste con el objetivo general del presente trabajo de investigación, la comparación del Paracetamol con el Ibuprofeno en el cierre del conducto arterioso del recién nacido pretérmino, se usó Risk Ratio, donde el cociente de casos a favor de Ibuprofeno sobre casos a favor de Paracetamol dio un valor de 1.04 con intervalo de confianza al 95 % es [1.00, 1.08].

Similarmente para Risk difference proporción a favor de Paracetamol menos proporción a favor de Ibuprofeno es de 0.03 con intervalo de confianza al 95 % es [0.00, 0.07]. El indicador de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  en ambos casos indica que no existe heterogeneidad en los resultados de la revisión sistemática. En consecuencia, la eficacia del Paracetamol descriptivamente supera mínimamente a la del Ibuprofeno; sin embargo, significativamente no podemos afirmar que el Paracetamol supera a Ibuprofeno pues el intervalo contiene a 1 para Risk Ratio y a 0 para Risk difference. Nivel de significación: 5 %

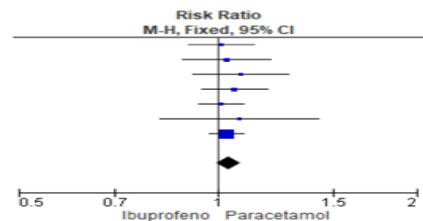
El indicador de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$ ; no hay heterogeneidad.

Intervalos de confianza.

Risk Ratio [1.00, 1.08]. contiene a 1, no es significativo.

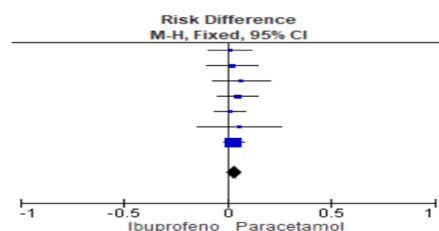
Risk Difference [0.00, 0.07] contiene a 0, no es significativo.

Study or Subgroup	Paracetamol Events	Paracetamol Total	Ibuprofeno Events	Ibuprofeno Total	Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
Balachander, ..., Thulasingham 2018	47	51	50	55	7.9%	1.01 [0.90, 1.14]
Dan, ..., Wu 2013	65	80	63	80	10.3%	1.03 [0.88, 1.20]
Dani, ..., Liponi 2021	46	52	40	49	6.7%	1.08 [0.92, 1.28]
El Mashad, ..., Elgendy 2016	88	100	83	100	13.6%	1.06 [0.95, 1.19]
Karabulut, Paytoncu 2019 (4)	35	36	49	51	6.6%	1.01 [0.94, 1.09]
Meena, ..., Prakash 2019 (8)	27	35	25	35	4.1%	1.08 [0.82, 1.42]
Mora, ..., González 2019 (6)	324	371	306	362	50.7%	1.03 [0.97, 1.10]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>725</b>		<b>732</b>	<b>100.0%</b>	<b>1.04 [1.00, 1.08]</b>
Total events	632		616			
Heterogeneity: $\chi^2 = 1.10$ , $df = 6$ ( $P = 0.98$ ); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.79$ ( $P = 0.07$ )						



En la Figura Forest plot o Diagrama de bosque donde se compara a recién nacidos prematuros con ductus arterioso hemodinámicamente significativo, tratados con paracetamol comparado con ibuprofeno para asegurar el cierre de la cardiopatía (RISK RATIO).

Study or Subgroup	Paracetamol Events	Paracetamol Total	Ibuprofeno Events	Ibuprofeno Total	Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
Balachander, ..., Thulasingham 2018	47	51	50	55	7.3%	0.01 [-0.09, 0.12]
Dan, ..., Wu 2013	65	80	63	80	11.0%	0.03 [-0.10, 0.15]
Dani, ..., Liponi 2021	46	52	40	49	6.9%	0.07 [-0.07, 0.21]
El Mashad, ..., Elgendy 2016	88	100	83	100	13.8%	0.05 [-0.05, 0.15]
Karabulut, Paytoncu 2019 (4)	35	36	49	51	5.8%	0.01 [-0.06, 0.09]
Meena, ..., Prakash 2019 (8)	27	35	25	35	4.8%	0.06 [-0.15, 0.26]
Mora, ..., González 2019 (6)	324	371	306	362	50.4%	0.03 [-0.02, 0.08]
<b>Total (95% CI)</b>		<b>725</b>		<b>732</b>	<b>100.0%</b>	<b>0.03 [-0.00, 0.07]</b>
Total events	632		616			
Heterogeneity: $\chi^2 = 0.92$ , $df = 6$ ( $P = 0.99$ ); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.80$ ( $P = 0.07$ )						



En la Figura Forest plot o Diagrama de bosque donde se compara a los recién nacidos prematuros con ductus arterioso hemodinámicamente significativo, tratados con paracetamol comparado con ibuprofeno para asegurar el cierre de la cardiopatía (RISK DIFFERENCE).

Para contrastar los objetivos específicos, en primer lugar se expondrá en cuanto al paracetamol, puesto que, los artículos científicos elaborados por Hellmann, el artículo de El Rahman y el análisis de Dang[7], señalan que las reacciones adversas al utilizar el acetaminofén o paracetamol como tratamiento del cierre del conducto arterioso en neonatos pueden ser trombocitopenia, sangrado activo, hemorragia intracraneal, sospecha de enterocolitis necrotizante, creatinina sérica mayor a 2 mg/dL, diuresis menor a 0.6ml/kg/h, recuento plaquetario menor a 50000, sospecha de enfermedad cardíaca congénita anomalía renal o gastrointestinal documentada. Sin embargo, mencionan que a pesar de que el acetaminofén puede ser útil en el tratamiento, no se puede recomendar su uso hasta tener estudios en el desarrollo cerebral a largo plazo del paciente. En el artículo científico de Dani [6], menciona que los efectos adversos del paracetamol como la falla renal, hepática, gastrointestinal y enterocolitis son leves en los pacientes. Ahora, en cuanto al ibuprofeno, al igual que en el caso del paracetamol, el estudio realizado por los mismos artículos expuestos

anteriormente, mencionan que las reacciones adversas al utilizar el ibuprofeno como tratamiento del cierre del conducto arterioso en neonatos pueden ser trombocitopenia, sangrado activo, hemorragia intracraneal, sospecha de enterocolitis necrotizante, creatinina sérica mayor a 2 mg/dL, diuresis menor a 0.6ml/kg/h, recuento plaquetario menor a 50000, sospecha de enfermedad cardíaca congénita anomalía renal o gastrointestinal documentada. Dani [6][8], señala que los mismos efectos adversos del paracetamol aplican al utilizar el ibuprofeno siendo igual de leves en los pacientes.

Mora [9] señala que, si bien es cierto que podría existir una hemorragia ventricular por utilizar este tratamiento, no hay diferencia significativa tanto para el uso de ibuprofeno o paracetamol. En el caso de las complicaciones gastrointestinales, este tipo de reacción adversa es más frecuente con ibuprofeno que con paracetamol. Para las complicaciones renales, la diferencia entre acetaminofén e ibuprofeno no son significativas. La displasia broncopulmonar ocurrió más en el tratamiento con ibuprofeno, no obstante, esta diferencia no es significativa. Jinmiao Lu[10], sostienen que hay un incremento pequeño en los niveles de bilirrubina al usar ibuprofeno en el tratamiento, sin embargo, este incremento no es significativo.

#### 4. DISCUSIÓN

Debido a que la literatura actual, mantiene la discordancia entre el uso del ibuprofeno o paracetamol como fármaco de primera línea dentro del grupo de los AINEs, para el manejo del conducto arterioso persistente, diagnosticado ecocardiográficamente y con la condición de ser hemodinámicamente significativo [8], se planteó el presente trabajo de investigación con el fin de comparar la eficacia entre ambos grupos de pacientes tratados con alguno de los dos fármacos y además, poder tener en cuenta a los efectos adversos producidos por los mencionados, en el tratamiento del cierre del DAP en RNPT, todo esto, a través de la realización de una revisión sistemática con posterior metaanálisis, tomando en modelo, trabajos presentados anteriormente como el de Mora D, et al[9]. Si bien es cierto, actualmente en la realización de este trabajo, ya existían antecedentes de elaboración de revisiones sistemáticas, mencionados en las bases teóricas, y de estudios tipo ECA como el de Dang D, et al[7], quien en una publicación del año 2013, elaboró un ensayo aleatorizado, no ciego, controlado en paralelo y de no inferioridad para evaluar los perfiles de eficacia y seguridad del paracetamol oral frente a los del ibuprofeno estándar para el cierre del DAP en bebés prematuros, obteniendo como resultados que el conducto arterioso, se cerró en 65 (81.2 %) neonatos del grupo de paracetamol en comparación con 63 (78.8 %) del grupo de ibuprofeno. El intervalo de confianza del 95 % de la diferencia entre estos grupos fue [-0.080,0.128], lo que demuestra que la eficacia del tratamiento con paracetamol no fue inferior a la del ibuprofeno. De hecho, la incidencia de hiperbilirrubinemia o hemorragia gastrointestinal en el grupo de paracetamol fue significativamente menor que la del grupo de ibuprofeno. Asimismo, no se observaron diferencias significativas en otros efectos secundarios clínicos o complicaciones. Entonces, en este estudio se concluyó que, el paracetamol puede

aceptarse como tratamiento farmacológico de primera línea para el DAP en lactantes prematuros. Del mismo modo, Bagheri M et al[11], realizó un estudio aleatorizado, en el cual se logró reclutar a 120 lactantes prematuros (edad gestacional <37 semanas), que habían sido ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Afzalipour, Kerman, Irán. En este estudio, sesenta y siete lactantes recibieron acetaminofén oral (15 mg / kg cada seis horas durante tres días) y 62 lactantes recibieron ibuprofeno (una dosis inicial de 20 mg / kg, seguida de 10 mg / kg a las 24 y 48 horas). Para evaluar la eficacia del tratamiento, se realizó una segunda ecocardiografía control, después de completar el tratamiento. Dentro de los resultados de este estudio, después del primer ciclo de tratamiento, el DAP cerró en 55 (82.1 %) pacientes que recibieron acetaminofén oral frente a 47 (75.8 %) de los que recibieron ibuprofeno oral ( $p = 0.38$ ). Después del segundo ciclo de tratamiento, el DAP se cerró en el 50 % del grupo de acetaminofén oral y el 73.3 % del grupo de ibuprofeno oral ( $P = 0.21$ ). Entonces, con esto, se llega a la conclusión que, para fines prácticos, no hubo diferencias significativas entre acetaminofén versus ibuprofeno en el tratamiento del DAP; sin embargo, el ibuprofeno oral desafortunadamente se asocia con algunos efectos adversos que limitan su utilidad, por lo que estudiamos un fármaco alternativo con una eficacia similar y menos efectos adversos. Al final, este estudio recomienda al acetaminofén debido a las mínimas complicaciones para el tratamiento del DAP en recién nacidos prematuros en lugar de ibuprofeno.

Todo lo contrario, en el estudio presentado por Dani C, et al[6], quien llega a la conclusión que el paracetamol EV fue menos efectivo para cerrar el hspDA que el ibuprofeno, pero debido a una constricción similar, su uso se asoció con el mismo resultado. Estos resultados pueden apoyar a lo mencionado anteriormente, que el uso de paracetamol EV podría considerarse como primera opción farmacológica en esta patología cardíaca.

Por lo tanto, se consideró necesario poder revisar la literatura más actual y dar un aporte en la Medicina Basada en Evidencias (MBE), puesto que, en nuestra realidad local y nacional, no se cuentan con este tipo de estudios acerca del problema planteado. Para desarrollar el objetivo principal, se realizó una búsqueda en 3 bases de datos y se incluyeron en total un número de 7 estudios, dentro de ellos, tenemos a 4 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA) que tuvieron intervención con alguno de los dos fármacos propuestos para el cierre del DAP [6] [10][8]. En cuanto a estos estudios, se centraban básicamente en la comparación de la eficacia del paracetamol (o acetaminofén, en algunos artículos) versus el ibuprofeno en el cierre del DAP en RNPT. Asimismo, dentro de estos estudios, también hubo una comparación significativa en cuanto a los efectos adversos, para poder estudiar el grado de seguridad de ambos fármacos, que ayudarían en el momento de la toma de decisión clínica, para elegir al fármaco de primera línea.

Los estudios encontrados, tuvieron un número de muestra bajo y todos ellos presentaban alto riesgo de sesgo. Los ECA considerados mostraron que no existe alguna diferencia significativa estadísticamente entre el uso del ibuprofeno



versus el paracetamol para el cierre del DAP en los RNPT, debido a que Risk Ratio, mostró que el cociente de casos a favor de Ibuprofeno sobre casos a favor de Paracetamol dio un valor de 1.04 con intervalo de confianza al 95 % es [1.00, 1.08]. De forma similar para Risk difference, la proporción a favor de Paracetamol menos proporción a favor de Ibuprofeno es de 0.03 con intervalo de confianza al 95 % es [0.00, 0.07], como fueron mostrados anteriormente, en los diagramas tipo forest plot. El indicador de heterogeneidad  $I^2 = 0\%$  en ambos casos, viene a indicar que no existe heterogeneidad en los resultados de la revisión sistemática. En consecuencia, la eficacia del Paracetamol descriptivamente supera mínimamente a la del Ibuprofeno; sin embargo, significativamente no podemos afirmar que el Paracetamol supera a Ibuprofeno pues el intervalo contiene a 1 para Risk Ratio y a 0 para Risk difference.

Con lo mencionado anteriormente, en el análisis estadístico del presente trabajo, se puede mencionar que, al igual que otros trabajos de revisiones sistemáticas y metaanálisis a nivel mundial, no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la eficacia de alguno de los dos fármacos en estudio, en cuanto al cierre del DAP en los RNPT; sin embargo, al analizar los objetivos específicos, tenemos a la seguridad del uso de ambos fármacos, entonces, en el análisis de los ECA, se puede observar que el paracetamol se ve ligeramente favorecido frente al ibuprofeno, por presentar menos efectos adversos, a nivel renal, hepático y digestivo. Salvo en el estudio presentado por Dani [6], que, por el contrario, a lo afirmado anteriormente, reveló que el paracetamol es menos eficaz que el ibuprofeno en el cierre del DAP, pero sí se deja en claro que el grado de constricción del ductus, fue similar a la del ibuprofeno, con lo que se vuelve a afirmar que no hay una diferencia estadísticamente significativa.

## 5. Conclusiones

Se concluye que, se rechaza la hipótesis planteada: “la administración de paracetamol es más eficaz que la administración del ibuprofeno en el tratamiento del conducto arterioso persistente”, puesto que, según nuestros resultados, la eficacia entre el paracetamol versus el ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en los recién nacidos pretérmino, es similar en ambos grupos, con ligero resultado a favor del paracetamol, el cual no es estadísticamente significativo. Asimismo, en cuanto a los efectos adversos, se prefiere el uso de paracetamol en los RNPT, especialmente en los que tienen mayor o igual a 28 semanas de edad gestacional, debido a la menor tasa de incidencia de daño renal, hepático y gastrointestinal.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Referencias

- [1] Fernandes C. Physiologic transition from intrauterine to extrauterine life - UpToDate;. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/physiologic-transition-from-intrauterine-to-extrauterine-life?search=circulacion%20fetal&source=search\\_result&selectedTitle=1~120&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/physiologic-transition-from-intrauterine-to-extrauterine-life?search=circulacion%20fetal&source=search_result&selectedTitle=1~120&usage_type=default&display_rank=1).
- [2] Cannizzaro CM, Paladino MA. Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. *Anestesia Analgesia Reanimación*. 2011;24(2):59-74. Publisher: Sociedad de Anestesiología del Uruguay. Available from: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1688-12732011000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-12732011000200004&lng=es&nrm=iso&tlng=es).
- [3] Escobar HA, Meneses-Gaviria G, Revelo-Jurado N, Villa-Rosero JF, Piamba JEI, Burbano-Imbachí A, et al. Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. *Revista de la Facultad de Medicina*. 2019 Apr;67(2):333-9. Publisher: Universidad Nacional de Colombia. Available from: <https://revistas.unal.edu.co/index.php/revfacmed/article/view/64146>.
- [4] 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. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine: The Official Journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*. 2019 Nov;32(21):3647-54.
- [5] 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. *The Journal of Pediatrics*. 2020 Jul;222:79-84.e2.
- [6] 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. *European Journal of Pediatrics*. 2021 Mar;180(3):807-16.
- [7] Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*. 2013 Nov;8(11):e77888. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817181/>.
- [8] Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2020 Nov;146(5):e20201209.
- [9] Mora-Escallón D, Zapata-Ospina JP, González-Avendaño S. Acetaminofén versus ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente en pretérminos: revisión sistemática y meta-análisis. *Revista mexicana*



de pediatría. 2019 Jun;86(3):94-103. Available from: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S0035-005220190003000094&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0035-005220190003000094&lng=es&nrm=iso&tlng=es).

- [10] 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*. 2019 Aug;98(31):e16689. Available from: <https://europepmc.org/articles/PMC6709086>.
- [11] Bagheri MM, Niknafs P, Sabsevari F, Torabi MH, Bahman Bijari B, Noroozi E, et al. Comparison of Oral Acetaminophen Versus Ibuprofen in Premature Infants With Patent Ductus Arteriosus. *Iranian Journal of Pediatrics*. 2016 Aug;26(4):e3975.