



Evidencia sobre la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico para el ductus arterioso persistente en recién nacidos prematuros

TRADUCCIÓN POR SIBEN DE UN ARTÍCULO CIENTÍFICO RECIENTEMENTE PUBLICADO EN EC PAEDIATRICS

CITA: Sola A, Cardetti M, Rodríguez S. Evidence on the Effectiveness and Safety of Pharmacological Treatment for the Patent Ductus Arteriosus in Premature Newborns. EC Paediatrics 10.12 (2021): 120-131.

Augusto Sola¹, Marcelo Cardetti² y Susana Rodríguez³

¹Director General, Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), USA

²Consejo Asesor, Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), San Luis, Argentina

³Directora Científica, Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), Directora Asociada de Docencia e Investigación, Garrahan Hospital, Buenos Aires, Argentina.

Abreviaciones

DAP: ductus arterioso permeable; DAP-HS: ductus arterioso permeable hemodinámicamente significativo, INDO: Indometacina, IBU: Ibuprofeno, PARA: Paracetamol, SDR: Síndrome de dificultad respiratoria, ECN: Enterocolitis necrosante, HIV: Hemorragia intra ventricular, DBP: Displasia bronco pulmonar, SIBEN: Sociedad Ibero Americana de Neonatología

Palabras claves: ductus arterioso permeable, recién nacidos prematuros, indometacina, ibuprofeno, paracetamol.

Resumen

Antecedentes: el ductus arterioso permeable (DAP) es el problema cardiovascular más común en los recién nacidos prematuros pero falta evidencia sobre el mejor enfoque de tratamiento. Las opciones médicas disponibles actualmente para tratar un DAP incluyen indometacina (INDO), ibuprofeno (IBU) y acetaminofén o paracetamol (PARA) y existe una amplia variación en el enfoque clínico farmacológico para el cierre del DAP. El propósito de este comentario es crear conciencia sin prejuicios relacionada a la evidencia actual sobre la efectividad y los efectos adversos conocidos o potenciales cuando ya se ha tomado una decisión clínica para el tratamiento farmacológico del DAP.

Objetivos: Identificar la evidencia actual sobre la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico del DAP en recién nacidos prematuros, describir los riesgos potenciales de los medicamentos utilizados para el cierre ductal y presentar datos de 813 bebés prematuros que fueron tratados por DAP y reportados a la red de SIBEN.

Métodos: Identificar y estudiar la evidencia más recientemente publicada sobre la efectividad y seguridad de los tres fármacos que se utilizan actualmente para el cierre del DAP y analizar tres años de datos en la red SIBEN sobre bebés prematuros que recibieron tratamiento farmacológico para un DAP. Las estadísticas incluyen Chi² y la prueba exacta de Fisher.

Resultados: La eficacia y seguridad de INDO, IBU y PARA para el cierre ductal en recién nacidos prematuros revelan algunas diferencias que se detallan en el manuscrito. Hasta la fecha, la IBU oral en dosis altas parece ser un tratamiento eficaz y seguro para el cierre del DAP, y la INDO puede ser igual de buena. Todavía se necesitan estudios fármaco dinámicos y de seguimiento adecuados que examinen tanto la vía como la dosis de PARA, antes de que se pueda concluir que PARA es un fármaco eficaz y seguro para el cierre del DAP. En los 813 recién nacidos prematuros que recibieron tratamiento farmacológico para un DAP hubo mayor morbilidad en el grupo tratado con PARA.

Conclusión: Al igual que con muchos de los tratamientos en el período neonatal, nuestro deber es “primero no hacer daño” y la relación riesgo-beneficio siempre debe tenerse en cuenta cuando se brindan cuidados a neonatos frágiles. Los medicamentos más eficaces y con perfiles de seguridad mejor conocidos basados en la evidencia actual deberían ser los que hay que utilizar y no otros.

Introducción

El propósito de este comentario es generar conciencia y atención sin prejuicios sobre los problemas actuales relacionados con el tratamiento farmacológico del ductus arterioso permeable (DAP) en bebés prematuros. Hay miles de artículos publicados sobre este tema, incluidos muchos temas como la profilaxis, las mejores oportunidades de tratar un DAP hemodinámicamente significativo (DAP-HS) y las posibles consecuencias no deseadas de una estrategia de manejo conservadora. En este manuscrito no nos referiremos en detalle a estos temas. Nos centraremos en la evidencia existente hasta la fecha sobre la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico del DAP en recién nacidos prematuros para los tres

fármacos más utilizados: indometacina (INDO), ibuprofeno (IBU) y acetaminofén o paracetamol (PARA) y el alcance del problema de la selección del fármaco y su dosis y los posibles efectos adversos cuando ya se ha tomado una decisión clínica para el tratamiento farmacológico. Resumiremos de manera concisa los problemas relacionados con INDO, IBU y PARA, incluidos algunos antecedentes, aspectos históricos, un breve análisis de algunos estudios recientes, ensayos controlados aleatorios (ECCA) y metaanálisis y presentaremos datos sobre 813 bebés prematuros que recibieron tratamiento para el DAP según lo informado a la red. de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN).

Antecedentes

Desde principios de la década de 1970 se había observado que el DAP a menudo complicaba el curso clínico de los bebés prematuros con síndrome de dificultad respiratoria (SDR).

El DAP se considera una alteración en la adaptación al ambiente extrauterino y su falta de cierre se ha asociado con problemas de desarrollo como SDR, menor musculatura ductal en la capa media, menor respuesta constrictiva al oxígeno y mayor sensibilidad a las prostaglandinas. La incidencia de DAP está directamente asociada con la edad gestacional y el peso al nacer: ocurre hasta en el 80-90% de los recién nacidos <26 semanas de edad gestacional, en 50-75% en los de <28 semanas y en el 40% en los de 29 a 32 semanas de la edad gestacional (1-6). El examen clínico y el ecocardiograma se utilizan para el diagnóstico, obteniendo sus dimensiones y definiendo si es un DAP-HS o no. Existe controversia en cuanto a la decisión clínica de tratar o no tratar, cuándo tratar y con qué fármaco. El tratamiento farmacológico del DAP debe ser individualizado, según la edad gestacional, la edad posnatal, la condición respiratoria, el impacto hemodinámico y si se considera o no un DAP-HS.

Un DAP-HS que persiste durante un período de tiempo prolongado, como más de 2-3 semanas, no es inconsecuente (5-8). En estos recién nacidos existe una mayor morbilidad, con más días de ventilación mecánica y O₂, una mayor incidencia de displasia broncopulmonar (DBP) grave, retinopatía del prematuro (ROP), HIV grados III y IV, ECN. Además, los bebés con un DAP-HS prolongado tardan más en lograr una nutrición enteral completa y tienen más días de nutrición parenteral, colestasis, osteopenia y desnutrición con restricción del crecimiento extrauterino; algunos también pueden desarrollar hipertensión pulmonar. Además, se han reportado más muertes (6-8).

Aspectos históricos

INDO es un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, inhibidor de la ciclooxigenasa e inhibidor de la síntesis de prostaglandinas. En 1976, los dos primeros informes clínicos que utilizaron INDO para promover el cierre del DAP en bebés prematuros se publicaron en el mismo número del New England Journal of Medicine (9,10). Posteriormente se publicaron numerosos artículos sobre el uso de INDO, ya que ha sido el fármaco sobre el que existen más publicaciones (4, 5, 11).

Las complicaciones asociadas con el uso de INDO alentaron la búsqueda de un fármaco alternativo para tratar un DAP. La IBU, un derivado del ácido propiónico, inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa e inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, se estudió en cerdos recién nacidos (12) y como profilaxis para

prevenir el DAP en recién nacidos prematuros en 1996 (13). No fue hasta el año 2000 que se realizó un ensayo clínico aleatorizado que comparó INDO e IBU y se publicó también en el New England Journal of Medicine (14). Mostró que IBU en el tercer día de vida era tan eficaz como INDO para el tratamiento del DAP en prematuros con SDR y fue significativamente menos probable que indujera oliguria o alteraciones hemodinámicas gastrointestinales.

Con respecto al PARA, se demostró constricción del conducto fetal en ovejas en 1985 (15) y, en 2002, se confirmó un ductus arterioso cerrado por ecocardiografía fetal en una mujer que tomó 500 mg de PARA dos veces al día por vía oral durante tres días como medicación para el dolor (16). Sólo en 2011 se sugirió PARA como una alternativa para el tratamiento de un DAP en un informe de cinco bebés prematuros con un DAP-HS grande (17). Hasta la fecha, no se sabe exactamente cómo actúa el paracetamol para cerrar el DAP, pero probablemente implica la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, pero a diferencia de IBU, el PARA aparentemente actúa sobre la región de peroxidasa de la enzima prostaglandina sintetasa (18, 19).

El enigma clínico actual es cuál de los tres fármacos combina mejor la seguridad y la eficacia para tratar un DAP-HS en bebés prematuros.

Objetivos:

Identificar la evidencia actual sobre la efectividad y seguridad del tratamiento farmacológico del DAP en recién nacidos prematuros, describir los riesgos potenciales de los medicamentos utilizados para el cierre ductal y presentar los datos de 813 bebés prematuros que fueron tratados por un DAP e informados a la red de SIBEN.

Métodos:

Identificar la evidencia más reciente publicada sobre los tres fármacos que se utilizan actualmente para el cierre del DAP (INDO, IBU y PARA) centrándose en la eficacia y seguridad y analizar tres años de datos en la red de SIBEN sobre 813 recién nacidos prematuros <1.500 gramos al nacer que recibieron tratamiento farmacológico para DAP. Una vez seleccionadas las variables, los datos fueron transferidos al software estadístico para su análisis (STATA 12.0). La estadística descriptiva incluyó la media, la mediana, las desviaciones estándar y los cuartiles para las variables numéricas y las frecuencias o porcentajes para los datos categóricos. Las comparaciones entre grupos se realizaron mediante tablas de contingencia, Chi² y prueba exacta de Fisher. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Ventajas y efectos secundarios de INDO para el cierre ductal en recién nacidos prematuros

Se ha demostrado que el uso de INDO como profilaxis es eficaz para disminuir la prevalencia del DAP y también de la hemorragia intraventricular grave (HIV) (20). Los centros neonatales de EE. UU. y Europa que administran regularmente INDO profiláctico tienen tasas más bajas de DBP y DBP/muerte que los centros que sólo consideran el tratamiento del DAP más tardíamente durante la hospitalización neonatal (21). Esta estrategia de uso profiláctico podría considerarse en recién nacidos de peso extremadamente bajo al nacer y especialmente en UCIN con alta incidencia de HIV y/o sin posibilidad de cirugía para el tratamiento de DAP-HS. El efecto positivo es sobre la

incidencia de HIV y el cierre inducido (temprano) del DAP (20). Especialmente en los Estados Unidos, la administración profiláctica de INDO (dosis bajas comenzando dentro de las 6 horas posteriores al nacimiento hasta el día 3-5) se ha utilizado en muchos centros (22). En 2001, el ensayo TIPP mostró también una menor incidencia de HIV grave (23). Un gran estudio reciente mostró una mejor supervivencia después de la profilaxis con INDO, especialmente en los recién nacidos extremadamente prematuros (22). Esto pareció ser confirmado por un metaanálisis reciente que mostró un efecto positivo sobre la mortalidad con un régimen profiláctico de INDO (24). Además, los recién nacidos prematuros que reciben cafeína muy temprano tienen menos DAP (OR, 0,74; IC del 95%, 0,62- 0,89) y menos DBP o muerte (OR = 0,81; IC del 95%, 0,67-0,98) (25, 26). La cafeína es un fármaco seguro y eficaz para la profilaxis del DAP, pero no para el tratamiento de un DAP establecido. Por lo tanto, no proporcionaremos ninguna información adicional sobre el uso de cafeína neonatal.

La tasa de éxito de INDO para el cierre del DAP reportada en la literatura ha sido variable, entre el 60% y el 80% (4, 27). Esto ha dependido de la edad gestacional, la edad posnatal, el sexo y otros factores.

Los efectos adversos de INDO son varios e incluyen (18):

- Deterioro de la función renal, oligoanuria, hiperpotasemia
- Efectos intestinales con disminución del flujo sanguíneo mesentérico; ECN, perforación intestinal
- Disfunción plaquetaria
- Reducción del flujo sanguíneo cerebral
- Daño de la sustancia blanca cerebral

Debido a la potencial oligoanuria, está indicado reducir la ingesta de agua o líquidos para evitar el exceso de agua y el aumento de peso a toda costa. Debido a las posibles alteraciones del flujo sanguíneo mesentérico, la recomendación es no alimentar por vía enteral durante 24-48 horas mientras se administra INDO. Si el recién nacido estaba alimentándose previamente, es aconsejable interrumpir la alimentación al menos 4 horas antes del inicio de la terapia con INDO y reiniciar progresivamente una vez finalizado el tratamiento y que haya mejorado el estado hemodinámico.

En cuanto a la tolerancia a la estimulación trófica no se han encontrado diferencias entre INDO e IBU (4). Los estudios a largo plazo muestran beneficios en la reducción de la HIV cuando se usa profilácticamente y no se han descrito efectos adversos hepáticos o del neurodesarrollo a largo plazo en miles de bebés seguidos durante muchos meses (22, 28).

La dosis de INDO IV se resume en la Tabla 1, con un tiempo mínimo de administración de 30 minutos y hasta durante 1 hora.

Tabla 1. DOSIS DE INDOMETACINA IV. Tres dosis en total, cada 12 horas, constituyen un curso de tratamiento completo

	< 48 horas de vida	>48 horas	> 7 días de vida
Primera dosis	0,2 mg/Kg	0,2 mg/Kg	0.2mg/Kg
Segunda dosis	0,1mg/kg	0,2 mg/Kg	0.25mg/Kg
Tercera dosis	0,1mg/Kg	0,2 mg/Kg	0.25mg/Kg

Ventajas y efectos secundarios de la IBU para el cierre ductal en recién nacidos prematuros

El IBU profiláctico no se ha estudiado tan bien como la INDO, pero no reduce la HIV. El IBU oral profiláctico puede reducir el riesgo de DAP (RR típico 0,47; IC del 95%: 0,30 a 0,74), produce oliguria con mucha menos frecuencia que la INDO y también tiene una menor incidencia de ECN. Sin embargo, la evidencia actual no respalda el uso de ibuprofeno para la prevención del DAP (29).

La tasa de éxito de IBU para el cierre del DAP reportada en la literatura ha sido variable, entre 60% -80%. Las mejores estimaciones de falla de IBU están entre 26-29% (29, 30). El IBU oral a dosis altas promovió el cierre del DAP en 71,7% de los casos y con dosis estándar en 63,8%. Además, el DAP se cerró más rápido en el grupo de IBU oral de dosis alta que en el grupo de dosis estándar (tiempo medio hasta el cierre 3,9±1,0 días frente a 4,4±1,0 días, p=0,009) (30). La tabla 2 muestra las tres dosis recomendadas para IBU endovenoso y oral.

Tabla 2. Dosis de IBU: 3 dosis en total, endovenoso u oral, cada 24 horas, constituyen un curso de tratamiento completo

	EV	ORAL "estándar"	ORAL "Alta"
Primera dosis	10 mg/kg	10 mg/kg	20 mg/kg
Segunda dosis	5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
Tercera dosis	5 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg

Una revisión y un metaanálisis de 39 ensayos (2843 recién nacidos) encontró que el IBU fue tan eficaz como la INDO para cerrar un DAP, causó menos efectos adversos transitorios en los riñones, redujo el riesgo de ECN (31) y tiene menos efectos sobre la velocidad del flujo de sangre a varios órganos.

Parecería entonces que el mejor fármaco es el IBU oral en "dosis altas" (29-31). Sin embargo, hay que recordar que tanto IBU como INDO tienen menor efectividad en recién nacidos <26 semanas de gestación y también cuando el tratamiento se inicia después de los 4-5 días de vida, aspectos importantes a incluir en la estratificación cuando se realizan estudios clínicos y cuando se hacen comparaciones entre fármacos.

Los efectos adversos de la IBU (18) son:

- Interferencia con la unión de bilirrubina a albúmina
- Hipertensión pulmonar
- Rara vez y con más frecuencia en recién nacidos <26 semanas de gestación y <1.000 gramos: oliguria, disminución del nivel de sodio sérico, aumento del nivel de creatinina sérica, trombocitopenia

No se han informado efectos adversos hepáticos o del neurodesarrollo a largo plazo anormales en los miles de bebés tratados con IBU.

Ventajas y efectos secundarios de PARA para el cierre ductal en recién nacidos prematuros

La administración de PARA oral o endovenosa ganó atención más recientemente, ya que varios informes de casos y series de casos sugirieron que PARA puede ser una alternativa para el cierre del DAP. Ampliaremos más sobre este medicamento que sobre INDO e IBU, ya que las recomendaciones actuales para su uso no son claras.

Se han registrado al menos 19 ensayos en curso (19) y se requieren los resultados de dichos ensayos antes de poder hacer recomendaciones para el posible uso rutinario de PARA en la población de recién nacidos.

Se desconoce exactamente cómo actúa el paracetamol para cerrar el DAP; probablemente implica la inhibición de la síntesis de prostaglandinas pero, a diferencia de IBU, PARA aparentemente actúa sobre la región de peroxidasa de la enzima prostaglandina sintetasa.

Como profilaxis, en un único centro un estudio retrospectivo publicado en 2020 comparó a los recién nacidos prematuros <32 semanas de gestación en la cohorte "control" (entre el 1/1/2012 y el 30/9/2014) con la cohorte de intervención (1/10/2014 al 30/6/ 2017). El último grupo recibió PARA "dosis baja" (10 mg/kg cada 8 horas comenzando en las primeras 24 horas durante 72 horas). La prevalencia del DAP se redujo del 38% al 14% (32). Sin embargo, existen importantes limitaciones en los estudios de este tipo, por lo que se necesitan mejores ensayos para demostrar la efectividad y seguridad, particularmente en los recién nacidos más pequeños.

Para el cierre del DAP, la eficacia y la tasa de éxito de PARA es muy baja en algunos estudios (6%) y hasta un 65% en otros (27, 30, 33). La tasa inicial de constricción del DAP inducida por PARA puede ser sólo del 27%. En un metaanálisis se encontró que era del 37,9% (30). Los análisis de subgrupos indicaron que PARA fue mínimamente eficaz en recién nacidos con peso al nacer extremadamente bajo, con cierre del DAP en sólo el 13%. Este estudio demostró que el PARA puede ser una mala alternativa médica para el tratamiento del DAP en recién nacidos de muy bajo peso al nacer y muy baja edad gestacional.

Un ECCA reciente de PARA intravenoso versus INDO para el tratamiento de DAP-HS en bebés enfermos de muy bajo peso al nacer (33) con sólo 17 bebés en el grupo PARA y 20 en el INDO, mostró que solo el 5.9% cerró con PARA y el 47% recibió tratamiento con catéter para su cierre, mucho peor que con INDO. El estudio tuvo que ser suspendido por la junta de revisión debido a la alta tasa de necesidad de cierre por cateterismo en el grupo PARA. En un ECCA en un solo centro realizado entre enero de 2012 y diciembre de 2015, se encontró que el PARA endovenoso (15 mg/kg cada 6 horas durante 3 días) era tan eficaz como IBU, pero la dosis utilizada para IBU fue menor que la recomendada actualmente (27).

En otro ECCA de un solo centro, se asignaron al azar 110 bebés entre octubre de 2014 y enero de 2016 para comparar PARA oral (15 mg/kg cada 6 horas) versus IBU oral (en dosis más bajas que las recomendadas actualmente) para el cierre del DAP. No se encontraron 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 (34).

Una revisión sistemática sugiere que no hay diferencia en la eficacia de PARA con otros fármacos (35). Sin embargo, en esta evaluación se incluyeron recién nacidos con un peso al nacer de 1500-2500 gramos, cuando se sabe que los lactantes con > 1250 gramos rara vez requieren tratamiento, debido a cierre espontáneo del DAP o a ausencia de DAP-HS.

Se descubrió que el PARA oral es menos eficaz que IBU oral usado en las dosis recomendadas en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (36). Los análisis de subgrupos indicaron que el PARA fue mínimamente eficaz en los recién nacidos de muy bajo peso al nacer, con el cierre del DAP en el 13%. Este estudio demostró que el PARA puede ser una mala alternativa médica para el manejo del DAP en bebés prematuros con muy bajo peso al nacer y más aún en bebés con extremadamente bajo peso al nacer (36).

En otra publicación, cuando el PARA fracasó en el tratamiento de un DAP de moderado a grande, los bebés fueron tratados con INDO. La tasa final de constricción después de PARA + INDO fue de 60%, similar a la tasa en los bebés que recibieron INDO solamente, que fue de 62% (4, 5, 37, 38).

Finalmente, como mencionamos anteriormente, la revisión Cochrane de 2020 muestra evidencia de baja calidad para todos los estudios sobre efectividad y seguridad de PARA, de acuerdo con Grading of Recomendaciones, Assessment, Development and Evaluations (GRADE) (19).

En resumen, con la evidencia actual hasta la fecha, se podría decir que PARA oral o endovenoso es menos efectivo que IBU e INDO.

Existen varios temas de preocupación con respecto al tratamiento con PARA para el cierre del DAP en bebés prematuros. Uno de ellos es que la dosis no está definida con precisión, con dosificación variable informada en las diversas publicaciones. Otras preocupaciones se relacionan con el metabolismo de PARA en recién nacidos y los efectos adversos potencialmente graves.

Se sugiere una dosis de carga de 20 mg/kg seguida de 10 mg/kg cada 6 horas de PARA intravenoso para lograr una concentración en el compartimento de 11 mg/L en recién nacidos prematuros tardíos y en recién nacidos de término. Muchos profesionales utilizan dosis más altas de PARA para prematuros con DAP que las recomendadas para recién nacidos a término por otras indicaciones médicas. Sin embargo, las dosis más altas sugeridas en recién nacidos prematuros extremos para inducir el cierre del DAP aún no han sido suficientemente evaluadas en cuanto a eficacia o seguridad. Por ejemplo, se ha utilizado PARA oral o IV a 15-20 mg/kg cada 6-8 horas durante 3 días y hasta 7 días.

Los cambios relacionados con la maduración en la disposición, el metabolismo y el aclaramiento por eliminación de PARA ocurren durante el desarrollo, pero son más prominentes en los primeros años de vida. Los recién nacidos tienen una capacidad metabólica y de eliminación de PARA más baja en general, y la variabilidad entre sujetos se explica por covariables como el tamaño o el peso al nacer, la función de los órganos o las características de la enfermedad subyacente (39, 40). El metabolismo del PARA es hepático y nunca podemos saber con certeza cómo es la función hepática de un recién nacido prematuro, más aún si el bebé está críticamente enfermo. Además, los factores genéticos están involucrados en la variabilidad individual que existe en el metabolismo de este fármaco.

Un grupo de recién nacidos prematuros recibió PARA mediante infusión durante 30 minutos, 15 mg/kg cada 12 horas (<28 semanas de gestación) o cada 8 h (\geq 28 semanas de gestación) durante 48 horas. Se observó un efecto farmacogenético sobre el metabolismo de PARA con variación de secuencias en la región promotora de la enzima UDP-glucuronosiltransferasa. Esto afecta el aclaramiento de PARA por glucuronidación y oxidación (41).

Al administrar PARA en la práctica diaria no sabemos cuál es la capacidad metabólica del bebé que recibe esa droga.

En un ECCA de PARA y sus metabolitos, con dosis de 10, 15 o 20 mg/kg IV en bebés prematuros de 24 a 32 semanas de edad gestacional, el área bajo la curva concentración-tiempo en plasma se relacionó con la dosis y la edad gestacional y hubo un aumento de la glucuronidación dependiente de la edad gestacional. En comparación con los adultos, se encontró una exposición muy baja a glucurónidos y una alta exposición a metabolitos de sulfato, cisteína y mercapturato en estos bebés prematuros (42).

La farmacocinética del acetaminofén intravenoso en recién nacidos también se ha estudiado después de dosis múltiples (43). Con 15 mg/kg cada 6 horas durante 4 días, los niveles de bilirrubina no conjugada se asociaron con un aclaramiento reducido, lo que exigió una reducción de la dosis (43).

Los efectos adversos conocidos en animales, niños mayores y adultos, embarazo y recién nacidos son:

- Elevación de las enzimas hepáticas.
- Insuficiencia hepática
- Atopia
- Hipotermia
- Hipotensión
- Fertilidad y desarrollo neurológico deteriorados
- Conducta adulta alterada y déficits cognitivos
- Muerte (insuficiencia hepática)
- Existe evidencia de efectos adversos graves en niños expuestos a PARA durante el embarazo: afecta la función reproductiva, altera el descenso testicular en el feto, disminuye la testosterona testicular y se asocia con déficit de atención e hiperactividad a largo plazo
- En los recién nacidos, atraviesa la barrera hematoencefálica, provoca el agotamiento del glutatión cerebral, provoca neurotoxicidad y se asocia con el espectro autista.

Estudios a largo plazo

Los riesgos potenciales graves del PARA no se han evaluado completamente a largo plazo. Algunos estudios han informado resultados del desarrollo neurológico después del PARA para el DAP en bebés prematuros. Uno comparó los efectos de PARA e IBU sobre los resultados del desarrollo neurológico entre los 18 y los 24 meses de edad corregida (44). Sólo se evaluaron 61 bebés, 30 en el grupo de PARA y 31 en el grupo de IBU. Otros dos manuscritos informaron un seguimiento a una edad corregida de 2 años y a los 5 años (45,46), pero sólo se incluyeron un total de 44 lactantes.

El número de recién nacidos prematuros en los estudios de efectividad de PARA y especialmente en los de seguridad a largo plazo es escaso. Debido al pequeño número de estudios y de recién nacidos evaluados, y por la estratificación que conduce a una disminución en el tamaño muestral, es difícil sacar conclusiones precisas.

Todavía existe la necesidad de realizar estos estudios con un tamaño muestral suficientemente grande de bebés muy pequeñitos para evitar llegar a conclusiones con alta probabilidad de errores de Tipo II, o sea: decir que algo

no sucede cuando verdaderamente existe en el mundo real. Por lo tanto, se necesitan ensayos más grandes sobre la seguridad y eficacia de la profilaxis y el tratamiento del DAP con PARA en recién nacidos muy prematuros.

Las preocupaciones ciertas son que el PARA actúa sobre el sistema endocanabinoide, que se relaciona al desarrollo del cerebro. Los efectos de la exposición neonatal a PARA en el desarrollo del cerebro sólo se pueden ver más adelante en la vida, con alteraciones del comportamiento adulto y déficits cognitivos (47). Además, se ha demostrado que PARA causa toxicidad directa en neuronas corticales de las ratas in vitro e in vivo, causando apoptosis de las neuronas corticales (48).

En consecuencia, se necesitan ensayos controlados aleatorios rigurosos y estudios de cohortes para aclarar los efectos del PARA en los resultados del desarrollo neurológico de los lactantes. Recientemente, un elegante comentario (49) subraya la necesidad de estudios farmacodinámicos y de seguimiento adecuados que examinen tanto la vía y la dosis de PARA, como la población en estudio, antes de que se pueda concluir que PARA es un fármaco eficaz y seguro de usar. cuando se necesita tratamiento para un DAP.

Cuando se usa cualquier fármaco, se debe estudiar la seguridad y eficacia en diferentes subgrupos de bebés prematuros. Las características que afectan la eficacia terapéutica y los posibles efectos a largo plazo incluyen la edad gestacional, el peso al nacer, las dosis, la vía de administración y el momento. Se han registrado al menos 19 ensayos en curso de PARA (19). Se requieren los resultados de dichos ensayos antes de poder hacer recomendaciones para el posible uso rutinario de PARA en la población de recién nacidos.

Datos de 813 prematuros que recibieron tratamiento farmacológico por cierre del CAP comunicados a la red de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN)

Los recién nacidos prematuros con peso al nacer ≤ 1500 gramos de 43 centros neonatales en 8 países diferentes de América Latina se reportan en forma continua a la base de datos de la red SIBEN. En los años 2018-2020, 813 recién nacidos prematuros, con un peso promedio al nacer de 1112 ± 266 gramos y una edad gestacional media de 28 ± 2 semanas, fueron tratados por un DAP. De ellos, 273 (34%) recibieron IBU, 283 (35%) INDO y 250 (31%) fueron tratados con PARA. El número de bebés <1000 gramos y <27 semanas no fue diferente entre estos tres grupos de tratamiento.

De los recién nacidos prematuros tratados con IBU, el 27% recibió el tratamiento vía endovenosa y el 73% por vía oral. Todos los bebés que recibieron INDO lo recibieron por vía intravenosa (100%). De los recién nacidos tratados con PARA, el 87% lo recibió por vía intravenosa y el 13% por vía oral. La Tabla 3 muestra un resumen de los hallazgos más importantes en estos recién nacidos prematuros con peso al nacer <1500 gramos que recibieron tratamiento para un DAP con cualquiera de los tres fármacos.

Tabla 3. Efectividad y morbimortalidad en recién nacidos <1.500 gramos según fármaco utilizado para tratamiento de DAP (n = 813)

	IBU* 273 (34%)	INDO 283 (35%)	PARA* 250 (31%)	Fisher's p value
Cierre del DAP	73%	72%	63%	0,04

Muerte	24%	25%	32%	0,06
Pulmonar Hemorragia	11%	12%	26%	0,002
ECN	19%	18%	30%	0,02

Los datos de la base de datos de la red de SIBEN incluyen varios otros factores, como la BPD grave a las 36 semanas de edad post-concepcional y la HIV grave. La DBP severa ocurrió en 36% con INDO, 41% con IBU y 48% con PARA. Las diferencias no alcanzaron diferencia estadística pero la tendencia fue peor para PARA. La incidencia de HIV severa en recién nacidos a quienes se les realizó una ecografía craneal tampoco fue estadísticamente diferente, y no se identificó ningún beneficio de la INDO sobre los otros dos fármacos.

Se ha demostrado la eficacia de la mejora continua de la calidad de los cuidados para desarrollar la práctica profesional y mejorar los resultados de la atención médica. Con base en los datos presentados en la Tabla 3, en 2021, en SIBEN iniciamos un proyecto de mejora continua de la calidad de los cuidados para el tratamiento de DAP-HS y en los primeros 10 meses del año 2021, el uso de PARA disminuyó del 31% al 18%.

Discusión

El DAP es el problema cardiovascular más común que se desarrolla en los bebés prematuros y se carece de evidencia sobre el mejor enfoque para su tratamiento. Las opciones médicas disponibles actualmente para tratar un DAP incluyen INDO, IBU y PARA y existe una amplia variación en las prácticas de tratamiento del DAP como se muestra en la literatura publicada y en la Tabla 3.

En medicina, la ética y la prudencia implican que se deben utilizar tratamientos con igual o mejor eficacia y sin riesgos a largo plazo potencialmente graves antes de utilizar tratamientos menos eficaces y no tan bien estudiados. Además, cuando se utilizan fármacos insuficientemente evaluados pueden existir riesgos desconocidos que aparecen a largo plazo. Siempre se debe considerar la relación riesgo-beneficio de cualquier tratamiento.

En la mayoría de los ensayos con PARA no hay suficiente poder para establecer si es un fármaco seguro sin efectos adversos en la población de neonatos extremadamente vulnerables. Además, los pocos estudios farmacocinéticos y metabólicos sugieren que existe riesgo de acumulación del fármaco.

Los datos de la tabla 3 apoyan el hecho de que, en la práctica clínica, PARA tiene una menor efectividad para el cierre del DAP y una mayor frecuencia de complicaciones en comparación con IBU e INDO. Estos datos, junto con la información de metaanálisis y revisiones sistemáticas presentadas en este manuscrito, deberían sugerir cautela sobre la seguridad de PARA para el cierre del DAP en bebés prematuros pequeños. Se necesitan más estudios para confirmar si PARA muestra un perfil de seguridad real. Sus resultados a largo plazo deben estudiarse detenidamente antes de considerar el PARA como el fármaco de primera elección para el tratamiento del DAP.

Como se analiza en este manuscrito, la IBU oral en dosis altas (Tabla 2) parece ser un tratamiento eficaz y seguro para el cierre del DAP hasta la fecha, y INDO puede ser igual de bueno.

Como ocurre con muchos de los tratamientos en el período neonatal, nuestro deber es "primero no hacer daño", o "primum non nocere" del latín. Aunque todas las armas del arsenal del médico son de doble filo y cada tratamiento tiene un daño potencial, la relación riesgo-beneficio siempre debe tenerse en cuenta al brindar cuidados a recién nacidos frágiles. En un comentario reciente (50), se mencionó que el DAP sigue siendo "enigmático" y es difícil saber con certeza a quién tratar y a quién no. El autor pregunta retóricamente: "Si hubiera un procedimiento seguro, ¿recomendaría el cierre del DAP para todos los bebés prematuros?" Desafortunadamente, todavía estamos esperando que aparezca ese procedimiento o medicamento sin riesgo.

Mientras tanto, los medicamentos terapéuticos más efectivos con perfiles de seguridad mejor conocidos basados en la evidencia actual deben ser los que se utilicen hasta que se realicen estudios adecuados con suficiente poder estadístico, estratificación satisfactoria por edad gestacional y peso al nacer y con muy baja o nula probabilidad de ser afectados por errores estadísticos Tipo I o Tipo II que, cuando se cometen, pueden conducir a aseveraciones falsas con conclusiones erróneas.

Referencias

1. Deshpande P, Baczynski M, McNamara PJ, Jain A. Patent ductus arteriosus: The physiology of transition. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(4):225–31.

2. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(1):F55–8.
3. Dice JE, Bhatia J. Patent ductus arteriosus: an overview. *J PediatrPharmacolTher.* 2007;12(3):138–13846.
4. Clyman Ronald I, Liebowitz Melissa, Kaempf Joseph. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr.* 2019; 205: 41–48.e6. doi:10.1016/j.jpeds.2018.09.012.
5. Clyman RI, Hills NK, Liebowitz M, Johng S. Relationship between Duration of Infant Exposure to a Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus Shunt and the Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia or Death Before 36 Weeks. *Am J Perinatol.* 2020;37(2):216-223. doi: 10.1055/s-0039-1697672. Epub 2019 Oct 10. PMID: 31600791.
6. Kahveci H, Tayman C, Laloğlu F, Kavas N, Ciftel M, Yılmaz O, et al. Relationship Between Hemodynamically Significant Ductus Arteriosus and Ischemia-Modified Albumin in Premature Infants. *Indian J Clin Biochem.* 2016;31(2):231–6.
7. Elhoff J, Ebeling M, Hulsey T, Atz A. Potential unintended consequences of a conservative management strategy for patent ductus arteriosus. *Congenit Hear Dis.* 2016;11(1):52–7.
8. Saldeño YP, Favareto V, Mirpuri J. Prolonged persistent patent ductus arteriosus: potential perdurable anomalies in premature infants. *J Perinatol.* 2012;32(12):953-8. doi: 10.1038/jp.2012.31.
9. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med.* 1976 Sep 2;295 (10):530-3.
10. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med.* 1976; 295(10) :526-9.
11. Sola A, Lemus Varela L, Mir R, Fariña D, Golombek S. Actualización Del Primer ConsensoClínico De SIBEN Sobre Ductus Arterioso Permeable EnReciénNacidosPrematuros. (Update of the First SIBEN Clinical Consensus on Patent Ductus Arteriosus in Preterm newborns). Edición EDISIBEN 2020, ISBN 978-1-7923-1604-3
12. Chemtob, S., Beharry, K., Barna, T. et al. Differences in the Effects in the Newborn Piglet of Various Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs on Cerebral Blood Flow but Not on Cerebrovascular Prostaglandins. *Pediatr Res* 30, 106–111 (1991). <https://doi.org/10.1203/00006450-199107000-00021>
13. Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA.* 1996 Feb 21;275(7):539-44. PMID: 8606475.
14. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, Langhendries JP. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343(10):674-81

15. Peterson RG. Consequences associated with nonnarcotic analgesics in the fetus and newborn. *Fed Proc.* 1985 Apr;44(7):2309-13. PMID: 3884385.
16. Allegaert K, Mian P, Lapillonne A, van den Anker JN. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. *Br J Clin Pharmacol.* 2019;85(1):245-251. Doi:10.1111/bcp.13778
17. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics.* 2011;128:e1618–e1621
18. Bardanzellu F, Neroni P, Dessi A et al. Paracetamol in PDA treatment: ¿efficacious and safe? *Biomed. Res Int.* 2017;1438038. Doi 10.1155/2017/1438038
19. Ohlsson A, Shah P. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 27;1(1):CD010061 pub4. Doi: 10.1002/14651858.CD010061.
20. Bohr B, Ment LR. Intraventricular hemorrhage in the preterm infant. *Early HUDEV.* 1996; 44:1-16. Doi:10.1016/0378-3782 (95)01692-9
21. Jensen EA, Dysart KC, Gantz MG, Carper B, Higgins RD, Keszler M, Laughon MM, Poindexter BB, Stoll BJ, Walsh MC, Schmidt B; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Association between Use of Prophylactic Indomethacin and the Risk for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr.* 2017 Jul;186:34-40.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.02.003.
22. Nelin TD, Pena E, Giacomazzi T, Lee S, Logan JW, Moallem M, Bapat R, Shepherd EG, Nelin LD. Outcomes following indomethacin prophylaxis in extremely preterm infants in an all-referral NICU. *J Perinatol.* 2017 ;37(8):932-937. Doi: 10.1038/jp.2017.71. Epub 2017 Jun 15. PMID: 28617424.
23. Schmidt Barbara, Davis Peter, ModdemannDiane, Ohlsson Arne, Roberts Robin, Saigal Saroj, Solimano Alfonso, Vincer Michael and Wright Linda L. for the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterm Investigators. Long-Term Effects of Indomethacin Prophylaxis in Extremely-Low-Birth-Weight Infants. *N Engl J Med* 2001; 344:1966-1972. Doi: 10.1056/NEJM200106283442602
24. Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B. Association between prophylaxis indomethacin and death or bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol.* 2018; 42:228-234. Doi: 10.1053/j.semperi.2018.05.005
25. Schmidt Barbara, Roberts Robin S., Davis Peter, Lex W. Doyle, Barrington Keith J., Ohlsson Arne, SolimanoAlfonso and Tin Win for the Caffeine for Apnea of Prematurity Trial Group. Caffeine Therapy for Apnea of Prematurity *N Engl J Med* 2006; 354:2112-2121DOI: 10.1056/NEJMoa 054065
26. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr.*2015; 169 (1): 233-8

27. El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy 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 Feb;176(2):233-240. doi: 10.1007/s00431-016-2830-7.
28. Van Bel F, Vaes J, Groenendaal F. Prevention, reduction and repair of brain injury of the preterm infants. *Front Physiol*. 2019; 10:181. DOI: 10.3389/fphys.2019.00181
29. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 1. Art. No.: CD004213. DOI: 10.1002/14651858.CD004213.pub5
30. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319 (12):1221-38.
31. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2020, Issue 2. Art. No.: CD003481. Doi: 10.1002/14651858. CD003481.pub8.
32. Hock M, Brunner B, Rier V et al. Prophylactic low dose paracetamol administration associated with lowered rate of PDA in preterm infants. Impact on outcome and pain perception. *Pediatr Neonatal*. 2020; 61 (81):84-91
33. Davidson JM, Ferguson J, Ivey E, Philip R, Weems MF, Talat A. A randomized trial of intravenous acetaminophen versus indomethacin for treatment of hemodynamically significant PDAs in VLBW infants. *J Perinatol* 2021, 41:93-99
34. Balachander B, Mondal N, Bhat V, Adhisivam B, Kumar M, Satheesh S, Thulasingam M. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms - a prospective randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020 May;33(9):1587-1592. doi: 10.1080/14767058.2018.1525354.
35. Yingqi Xiao, Hui Liu, Rujun Hu, Qiang You, Min Zeng and Xiaolian Jiang. Efficacy and Safety of Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Pediatr*. 2020; 7:568. doi: 10.3389/fped.2019.00568
36. 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. doi: 10.1097/MD.00000000000016689
37. Liebowitz M, Kaempf J, Erdeve O, Bulbul A, Hacanson S, Lindqvist J et al. Comparative effectiveness of drugs used to constrict the patent ductus arteriosus: a secondary analysis of the PDA-TOLERATED trial . *J Perinatol* 2019; 39(5):599-607
38. Liebowitz M, Katheria A, Sauberan J, Singh J, Nelson K, Hassinguer DC et al. Lack of equipoise in the PDA-TOLERATED trial. *J Pediatr* 2019; 213:222-226. Doi:10.1016/j.jpeds.2019.05.049

39. Vanden Anker JN, Allegaert K. Acetaminophen in the Neonatal Intensive Care Unit: Shotgun Approach or Silver Bullet. *J Pediatr* [Internet]. 2018;198:10-1.
40. Allegaert K, vanden Anker JN. Perinatal and neonatal use of paracetamol for pain relief. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2017;22(5):308-13.
41. Linakis MW, Cook SF, Kumar SS, Liu X, Wilkins DG, Gaedigk R, Gaedigk A, Sherwin CMT, van den Anker JN. Polymorphic Expression of UGT1A9 is Associated with Variable Acetaminophen Glucuronidation in Neonates: A Population Pharmacokinetic and Pharmacogenetic Study. *Clin Pharmacokinet*. 2018 Oct;57(10):1325-1336. doi: 10.1007/s40262-018-0634-9.
42. Flint RB, Roofthoof DW, VanRongen A, Van Lingen RA, van den Anker JN, Van Dijk M, et al. Exposure to acetaminophen and all its metabolites upon 10, 15, and 20 mg/kg intravenous acetaminophen in very-preterm infants. *Pediatr Res* [Internet]. 2017;82(4):678-84
43. Palmer G, Atkins M, Anderson B, Smith K, Culhane T, McNally C, et al. IV acetaminophen pharmacokinetics in neonates after multiple doses. *Br J Anaesth*. 2008;101:523–30
44. 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) 34:1185–9. doi: 10.1055/s-0037-1601564
45. Juujärvi S, Kallankari H, Pätsi P, Leskinen M, Saarela T, Hallman M, et al. Follow-up study of the early, randomised paracetamol trial to preterm infants, found no adverse reactions at the two-years corrected age. *Acta Paediatr*. 2019;108 (3):452–8. doi: 10.1111/apa.14614
46. Juujärvi S, Saarela T, Hallman M, Aikio O. Trial of paracetamol for premature newborns: five-year follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Jan 21:1-3. doi: 10.1080/14767058.2021.1875444.
47. 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) 138:139–47. doi: 10.1093/toxsci/kft32
48. Posadas I, Santos P, Blanco A, Munoz-Fernandez M, Cena V. Acetaminophen induces apoptosis in rat cortical neurons. *PLoS ONE*. (2010) 5:e15360. doi: 10.1371/journal.pone.0015360
49. Hills NK, Clyman R. Paracetamol (Acetaminophen) for Patent Ductus Arteriosus: Where Do We Stand? *J Pediatr*. 2020;222:18-21. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.03.009. Epub 2020 Apr 30. PMID: 32362411.
50. Raju TNK. From Galen to Gross and beyond: a brief history of the enigmatic patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2019;39:1442–1448. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0517-4>