

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n2.64146>

Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros

Pharmacological treatment of patent ductus arteriosus in premature infants

Recibido: 19/04/2017. Aceptado: 15/09/2017.

Hellmann Adrián Escobar¹ • Gyhill Meneses-Gaviria¹ • Nataly Revelo-Jurado² • Julián Felipe Villa-Rosero¹ • Jhon Edison Ijaji-Piamba¹ Alexander Burbano-Imbachi¹ • Anuar Alonso Cedeño-Burbano³

¹ Hospital Universitario San José - Servicio de Urgencias - Popayán - Colombia.

² Universidad Libre - Facultad de Ciencias de La Salud - Programa de Medicina - Santiago de Cali - Colombia.

³ Universidad del Cauca - Facultad de Ciencias de la Salud - Departamento de Anestesiología - Programa de Especialización en Anestesiología - Popayán - Colombia.

Correspondencia: Anuar Alonso Cedeño-Burbano. Departamento de Anestesiología, Facultad de Medicina, Universidad del Cauca. Calle 6 No. 10N-143, Hospital Universitario San José de Popayán, piso 3. Teléfono: +57 3105287152. Popayán. Colombia. Correo electrónico: anuarcedeno@outlook.com.

| Resumen |

Introducción. Por lo general, el manejo farmacológico del conducto arterioso permeable (CAP) comprende inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa, en especial indometacina e ibuprofeno. En años recientes también se ha sugerido al acetaminofén como alternativa terapéutica.

Objetivo. Realizar una revisión narrativa de la literatura acerca del manejo farmacológico del CAP.

Materiales y métodos. Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura en las bases de datos ProQuest, EBSCO, ScienceDirect, PubMed, LILACS, Embase, Trip Database, SciELO y Cochrane Library con los términos “Ductus Arteriosus, patent AND therapeutics”; “Ductus Arteriosus, patent AND indometacin”; “Ductus Arteriosus, Patent AND ibuprofen”, y “Ductus Arteriosus, patent AND acetaminophen”. La búsqueda se hizo en inglés con sus equivalentes en español.

Resultados. Se encontraron 69 artículos con información relevante para llevar a cabo la presente revisión.

Conclusiones. En neonatos prematuros, la base del tratamiento farmacológico del CAP continúa siendo los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, indometacina e ibuprofeno, ambos con perfiles similares de seguridad y eficacia. La evidencia disponible sugiere que el acetaminofén podría constituir una alternativa útil para el manejo, pero resulta insuficiente para realizar recomendaciones definitivas respecto a la eficacia y seguridad de este medicamento.

Palabras clave: Conducto arterioso permeable; Terapéutica; Indometacina; Ibuprofeno; Acetaminofén (DeCS).

| Abstract |

Introduction: Pharmacological management of patent ductus arteriosus (PDA) usually includes non-selective inhibitors of the enzyme cyclooxygenase, especially indomethacin and ibuprofen. Recently, acetaminophen has also been suggested as a therapeutic alternative.

Objective: To conduct a narrative review of the literature on pharmacological management of PDA.

Materials and methods: Structured literature search conducted on the ProQuest, EBSCO, ScienceDirect, PubMed, LILACS, Embase, Trip Database, SciELO and Cochrane Library databases, with the terms “Ductus Arteriosus, patent AND therapeutics”; “Ductus Arteriosus, patent AND indometacin”; “Ductus Arteriosus, Patent AND ibuprofen”, and “Ductus Arteriosus, patent AND acetaminophen”, and their equivalents in Spanish.

Results: 69 articles had relevant information to carry out the present review.

Conclusions: In premature infants, the mainstay of pharmacological treatment for PDA continues to be non-selective cyclooxygenase inhibitors, indomethacin and ibuprofen, all with similar safety and efficacy profiles. The available evidence suggests that acetaminophen may be a useful alternative for management, but it is insufficient to make definitive recommendations regarding the efficacy and safety of this drug.

Keywords: Ductus Arteriosus, Patent; Therapeutics; Indomethacin; Ibuprofen; Acetaminophen; Anti-Inflammatory Agents, Non-Steroidal (MeSH).

Escobar HA, Meneses-Gaviria G, Revelo-Jurado N, Villa-Rosero JF, Ijaji-Piamba JE, Burbano-Imbachi A, *et al.* Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. Rev. Fac. Med. 2019;67(2):333-9. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n2.64146>.

Escobar HA, Meneses-Gaviria G, Revelo-Jurado N, Villa-Rosero JF, Ijaji-Piamba JE, Burbano-Imbachi A, *et al.* [Pharmacological treatment of patent ductus arteriosus in premature infants]. Rev. Fac. Med. 2019;67(2):333-9. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n2.64146>.

Introducción

El conducto arterioso es una estructura que comunica la aorta con la arteria pulmonar y es de especial importancia en la vida fetal, ya que permite la disminución de presión arterial pulmonar previniendo los efectos deletéreos de esta sobre los pulmones inmaduros (1). En la mayoría de neonatos a término, el conducto arterioso se cierra espontáneamente en la vida extrauterina en las 48-96 horas (2,3). Sin embargo, en los neonatos prematuros este tiende a permanecer abierto con una frecuencia que está inversamente relacionada con la edad gestacional y el peso al nacer, afectando al 40% de la población pretérmino; el porcentaje puede alcanzar el 80% en los neonatos con extremo bajo peso al nacer y el 70% de los recién nacidos (RN) antes de las 28 semanas (4).

El cierre del conducto arterioso es un evento crucial para la adaptación circulatoria a la vida extrauterina. En neonatos pretérmino su persistencia está asociada a un aumento de la morbilidad y se puede asociar con enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar y alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo (5,6).

Los dos principales factores que contribuyen al cierre del conducto arterioso son el incremento de la presión arterial de oxígeno y el cierre del flujo placentario. Por el contrario, el óxido nítrico, la hipoxemia, la endotelina I, la bradicinina, la norepinefrina y la prostaglandina E contribuyen a que la comunicación permanezca abierta (7-9).

No existe evidencia concreta para recomendar el tratamiento del conducto permeable asintomático (10); sin embargo, el tratamiento del conducto arterioso permeable (CAP) clínicamente significativo es importante para prevenir complicaciones cardiorrespiratorias y cardiovasculares en los neonatos (7). Este incluye el manejo conservador con balance neutro de líquidos, cierre farmacológico y cierre quirúrgico o endovascular en aquellos casos en que el cierre farmacológico falla o se encuentra contraindicado y cuando existen defectos ductales con un diámetro >2.5mm, ya que las tasas de falla terapéutica y complicaciones son altas (1,11-13). El momento óptimo, las dosis y los beneficios del tratamiento médico o de la ligadura quirúrgica no han sido completamente identificados (14), por lo que, en lo posible, debe recurrirse al manejo farmacológico, ya que el cierre quirúrgico podría relacionarse con peores desenlaces, en especial debidos a los efectos adversos potenciales de la anestesia sobre el neurodesarrollo (5,15-19).

Los signos del conducto arterioso clínicamente significativo incluyen soplo sistólico o continuo (>3/6 en la escala de Levine), precordio hiperdinámico, pulsos amplios, presión de pulso >20 mmHg, taquicardia en reposo, dificultad respiratoria o necesidad de oxigenoterapia, intolerancia a la alimentación, oliguria, acidosis metabólica en los gases arteriales, aumento en la silueta cardíaca e hiperflujo pulmonar en los rayos X de tórax (10,12,13).

Existen algunos criterios ecocardiográficos aceptados para el diagnóstico de conducto arterioso hemodinámicamente significativo, así como para la predicción de la necesidad de intervención farmacológica o quirúrgica. Estos criterios son: diámetro ductal >1.5mm, presencia de flujo diastólico retrógrado a nivel de la aorta post ductal y relación entre la aurícula izquierda y la raíz aórtica >1.4 (2,20-22).

El objetivo del presente artículo es realizar una revisión narrativa de la literatura acerca de las opciones de tratamiento farmacológico del CAP en neonatos prematuros, para responder a la pregunta ¿cuáles son las opciones de tratamiento para el CAP en RN prematuros?

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda estructurada de la literatura en las bases de datos ProQuest, EBSCO, ScienceDirect, PubMed, LILACS, Embase,

Trip Database, SciELO y Cochrane Library con los términos: “Ductus Arteriosus, patent AND therapeutics”; “Ductus Arteriosus, patent AND indometacin”; “Ductus Arteriosus, Patent AND ibuprofen”, y “Ductus Arteriosus, patent AND acetaminophen”. La búsqueda se hizo en inglés con sus equivalentes en español.

La estrategia de búsqueda se subdividió en dos partes. La primera se realizó en función de determinar las recomendaciones actuales de tratamiento y se limitó a revisiones sistemáticas con o sin metaanálisis y ensayos clínicos aleatorizados publicados en los últimos diez años; se incluyeron los resultados que cumplieron los criterios de selección y se descartaron ensayos clínicos no aleatorizados, así como estudios con menor nivel de evidencia y resultados referentes al manejo quirúrgico del conducto. La segunda parte se dirigió a identificar información relevante para el desarrollo de los demás tópicos de la presente revisión y se realizó sin limitación cronológica ni del nivel de evidencia. La calidad de la evidencia se valoró de forma independiente por dos coautores mediante la aplicación del instrumento para lectura crítica Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe) (Home CASPe). La inclusión o exclusión de las referencias en la presente revisión se definió por el consenso de los dos revisores y las decisiones dispares fueron resueltas por un tercer coautor. La Figura 1 muestra el flujograma de selección de los estudios incluidos.



Figura 1. Flujograma de selección de los estudios.

Fuente: Elaboración propia.

Resultados

Mediante las búsquedas estructuradas se encontraron 69 artículos con información relevante, entre ellos 34 ensayos clínicos, 12 revisiones sistemáticas y 3 series de caso. Los principales estudios considerados en la presente revisión se describen en la Tabla 1.

Discusión

No existe consenso para realizar recomendaciones definitivas acerca del tratamiento del CAP en neonatos prematuros: la indometacina y el ibuprofeno parecen tener una eficacia similar, con mejores desenlaces renales en favor del ibuprofeno; por su parte, el acetaminofén, al parecer, tiene una eficacia similar al ibuprofeno, pero el tamaño muestral de los estudios es pequeño e insuficiente para realizar conclusiones definitivas al respecto. A continuación se describen los apartes relevantes que corresponden a cada fármaco.

Tabla 1. Principales estudios encontrados mediante búsqueda estructurada.

Estudio/año	Intervención/población	Objetivo	Conclusiones
Knight (22). 2001	Tratamiento farmacológico en neonatos pretérmino	Valorar el uso de diferentes medicamentos para el cierre de CAP a nivel profiláctico, presintomático y con compromiso hemodinámico	Las decisiones clínicas sobre el tratamiento del conducto deben ser individualizadas y basadas en la edad gestacional del neonato, la condición respiratoria y el tamaño de la derivación ductal.
Cooke <i>et al.</i> (23). 2003	Indometacina para el tratamiento de conducto arterioso en pacientes pretérmino asintomáticos	Valorar el impacto de la indometacina sobre la morbimortalidad en neonatos prematuros con CAP sin compromiso hemodinámico significativo	Tras el uso de indometacina, existe una disminución significativa en la incidencia de CAP sintomático después del tratamiento en la fase asintomática. No se informaron resultados a largo plazo en los ensayos incluidos, por lo que no es posible comentar los posibles efectos a dicho término.
Fowlie <i>et al.</i> (24). 2010	Indometacina intravenosa profiláctica en neonatos pretérmino	Evaluar la efectividad de la indometacina intravenosa profiláctica para la reducción de la morbimortalidad asociada a CAP o hemorragia intraventricular	El tratamiento profiláctico con indometacina tiene una serie de beneficios inmediatos, en particular una reducción del CAP sintomático, de la necesidad de cierre quirúrgico y de la hemorragia intraventricular severa. No hay evidencia que sugiera beneficio o daño a largo plazo.
Thomas <i>et al.</i> (25). 2005	Ibuprofeno e indometacina en neonatos pretérmino	Comparar eficacia y seguridad de ibuprofeno versus indometacina para el cierre del CAP	El ibuprofeno y la indometacina tienen una eficacia similar para el cierre CAP, pero los prematuros tratados con ibuprofeno experimentan valores de creatinina sérica más bajos, mayor gasto urinario y menor vasoconstricción y disminución del flujo sanguíneo renal.
Ohlsson <i>et al.</i> (26). 2013	Ibuprofeno versus placebo u otros inhibidores de la enzima ciclooxigenasa (i-COX) en neonatos pretérmino o con bajo peso al nacer	Determinar la efectividad y la seguridad del ibuprofeno en comparación con el placebo u otros inhibidores de la i-COX para el cierre del CAP	El ibuprofeno es tan efectivo como la indometacina para el cierre del CAP, con reducción del riesgo de NEC e insuficiencia renal transitoria. Además, se observó una disminución en la frecuencia de NEC con el ibuprofeno, por lo que en la actualidad parece ser el fármaco de elección. Se necesitan estudios para evaluar la eficacia y seguridad del ibuprofeno a largo plazo.
Görk <i>et al.</i> (27). 2008	Infusión de indometacina en neonatos pretérmino	Determinar la eficacia y seguridad de la infusión continua de indometacina versus la administración en bolos intermitentes para el cierre del CAP	La evidencia resultó insuficiente para elaborar conclusiones con respecto a la eficacia de la infusión continua de indometacina sobre la administración en bolo para el tratamiento de CAP. Aunque la indometacina en infusión continua parece causar menos alteraciones en las circulaciones cerebral, renal y mesentérica, el significado clínico de este efecto no está claro.
Herrera <i>et al.</i> (28). 2004	Curso prolongado de indometacina en neonatos pretérmino	Determinar el efecto de un curso prolongado de indometacina versus un ciclo corto para el cierre del CAP	El curso prolongado de indometacina no parece tener un efecto significativo sobre resultados importantes como el fracaso del tratamiento, la enfermedad pulmonar crónica, la hemorragia intraventricular o la mortalidad. La reducción de la insuficiencia renal transitoria no supera el aumento del riesgo de NEC asociado con el curso prolongado. Con base en estos resultados, no se puede recomendar un tratamiento prolongado de indometacina para el tratamiento de rutina de la CAP en RN prematuros.
Neumann <i>et al.</i> (29). 2012	Ibuprofeno oral en neonatos pretérmino	Evaluar la eficacia del ibuprofeno oral versus ibuprofeno IV o indometacina IV para el cierre de CAP	El ibuprofeno oral parece ser tan efectivo como el ibuprofeno IV y la indometacina IV para el cierre de CAP. Debido al tamaño pequeño de la muestra, la falta de datos en RN extremadamente prematuros y las limitaciones metodológicas de los ensayos revisados, no se pueden realizar conclusiones definitivas.
Jones <i>et al.</i> (30) 2011	Ibuprofeno e indometacina en neonatos pretérmino por encima de las 24 horas de vida	Evaluar los efectos de la indometacina o el ibuprofeno en comparación con placebo para el cierre del CAP clínica o imagenológicamente significativo	La administración intravenosa de indometacina o ibuprofeno a los RN prematuros promovió el cierre ductal, pero no se observaron otros beneficios a corto plazo. El tratamiento con ibuprofeno intravenoso puede aumentar el riesgo de enfermedad pulmonar crónica
Ohlsson & Shah (31). 2015	Acetaminofén en neonatos prematuros o con bajo peso al nacer	Determinar la eficacia y seguridad del acetaminofén oral o IV versus placebo o ninguna intervención, indometacina intravenosa, ibuprofeno intravenoso u oral, o con otros inhibidores de la ciclooxigenasa para el cierre de un CAP	Aunque se ha estudiado un número limitado de RN con CAP en ensayos aleatorios de calidad baja a moderada, el acetaminofén parece ser tan efectivo como el ibuprofeno oral para el cierre del CAP. No se encontraron estudios comparativos con los otros medicamentos.
Das <i>et al.</i> (32). 2014	Acetaminofén oral en neonatos prematuros	Evaluar la eficacia del acetaminofén oral versus el ibuprofeno oral para el cierre del CAP	No hay pruebas suficientes para valorar la eficacia o seguridad del acetaminofén respecto al ibuprofeno oral para el tratamiento del CAP.
Terrin <i>et al.</i> (33). 2016	Acetaminofén en neonatos prematuros	Evaluar la eficacia y la seguridad del acetaminofén para el tratamiento de CAP	La eficacia y la seguridad del acetaminofén parecen ser comparables con las del ibuprofeno. Estos resultados deben interpretarse con precaución, teniendo en cuenta la calidad no óptima de los estudios analizados y el número limitado de RN tratados con acetaminofén hasta ahora.

CAP: conducto arterioso permeable; NEC: enterocolitis necrotizante; RN: recién nacidos.

Fuente: Elaboración propia.

Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable

En la actualidad, el manejo médico del CAP se basa en inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa (COX) que participa en la

síntesis de prostaglandinas, en especial indometacina e ibuprofeno, los cuales promueven el cierre de la comunicación hasta en un 70-93% (13). El efecto neto de estos fármacos es la disminución de las concentraciones de la prostaglandina E_2 ($Pg E_2$), que en condiciones fisiológicas tiende a mantener abierta la comunicación. El complejo

enzimático prostaglandina sintetasa tiene dos sitios activos: 1) el ciclooxigenasa (COX), el cual convierte el ácido araquidónico en prostaglandina G₂ mediante oxidación, y 2) el peroxidasa (POX), que convierte esta última en prostaglandina H₂ por peroxidación. La prostaglandina H₂ corresponde a un intermediario a partir del cual se obtienen las prostaglandinas F₂- α , E₂, I₂, así como el tromboxano A₂ (34).

Se ha sugerido también la utilidad del acetaminofén como alternativa farmacológica para el cierre del CAP. Este ejercería su acción al inhibir el sitio peroxidasa e impidiendo así la síntesis de Pg E₂.

La reducción de los niveles de prostaglandinas resulta en la constricción del conducto con profunda hipoxia en los *vasa vasorum* ductales, promoviendo la angiogénesis, la neoformación de íntima y la apoptosis. Lo anterior, junto con el reclutamiento plaquetario, genera obstrucción, fibrosis y cierre definitivo del conducto arterioso (5).

Indometacina

La indometacina es un inhibidor no selectivo de la enzima ciclooxigenasa al igual que el ibuprofeno, pero no existe consenso acerca del momento en que debe ser administrado como tratamiento. El uso profiláctico de indometacina ha mostrado una reducción en la tasa de hemorragia peri o intraventricular, hemorragia pulmonar, incidencia de CAP sintomático y necesidad de manejo quirúrgico. Sin embargo, no mejora la supervivencia ni los desenlaces neurológicos y tampoco reduce la discapacidad a largo plazo (23,24,35-38).

Algunos estudios muestran que el tratamiento temprano (antes de las 72 horas) reduce el riesgo de enfermedad pulmonar crónica, enterocolitis necrotizante (NEC) y necesidad de intervención quirúrgica. Sin embargo, la indometacina tiende a disminuir el gasto urinario y a elevar los valores séricos de creatinina más significativamente que el ibuprofeno, por lo que el tratamiento temprano con este medicamento también ha mostrado peores desenlaces renales (25,26,39-42).

Tampoco existe consenso acerca del modo de utilización de la indometacina: el uso en bolo, respecto su uso en infusión continua, permanece cuestionado. Algunos estudios sugieren que la infusión mejora el flujo cerebral, mesentérico y renal, por lo que recomiendan la infusión continua sobre el uso de bolos intermitentes. No obstante, la revisión sistemática de Görk *et al.* (27) no mostró resultados concluyentes debido a un tamaño muestral insuficiente en los ensayos clínicos realizados hasta ese momento.

Algunos estudios han sugerido que la indometacina puede ser menos eficaz en el cierre del conducto arterioso en RN con pocas semanas de gestación, lo cual aumenta la recurrencia de la comunicación en los lactantes con un peso <1 000g (43,44).

Las recomendaciones respecto al número de dosis necesarias para el tratamiento con indometacina no son del todo claras. Una revisión sistemática que comparó el curso prolongado (4 o más dosis) con el curso corto (3 o menos dosis) de indometacina no encontró diferencias estadísticamente significativas entre los dos regímenes respecto a la tasa de cierre, la necesidad de ligadura quirúrgica, la reintervención o la reapertura. Sin embargo, el curso prolongado se asoció a una mayor incidencia de NEC e injuria renal (28). La calidad de la evidencia de los estudios incluidos en la revisión se catalogó como leve a moderada, por lo que los resultados de la misma deben interpretarse con precaución.

Ibuprofeno

Muchos estudios en la literatura muestran que el ibuprofeno es tan efectivo como la indometacina para el cierre del CAP (45,46). Sin embargo, un metaanálisis no mostró diferencia estadísticamente significativa entre el ibuprofeno y la indometacina respecto a tasa

de cierre, mortalidad, reapertura, necesidad de manejo quirúrgico ni aparición de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, enfermedad pulmonar crónica y retinopatía del prematuro (26). No obstante, la indometacina tiene peores desenlaces renales y debe recordarse que no existen estudios con ibuprofeno que consideren el neurodesarrollo a largo plazo (25,26).

En neonatos prematuros el ibuprofeno oral es una alternativa segura y efectiva para el tratamiento del CAP (47,48). Un metaanálisis que estudió la utilidad y seguridad del ibuprofeno oral, respecto a ibuprofeno e indometacina endovenosa, concluyó que el ibuprofeno oral tiene un perfil de eficacia y seguridad similar a las formas endovenosas (29).

El ensayo clínico de Hammerman *et al.* (49) concluyó que la utilización de indometacina o ibuprofeno en infusión continua tienen la misma efectividad y seguridad, pero con menos efectos adversos renales reportados para el ibuprofeno. Por lo tanto, este último puede ser considerado seguro para prematuros con un peso al nacer >1 000g o con una edad gestacional >26 semanas, ya que no causa incrementos sustanciales de los valores de creatinina sérica o nitrógeno ureico en sangre, ni produce disminución en la tasa de filtración glomerular o en el gasto urinario en este grupo de pacientes (4,12). No obstante, tanto la indometacina como el ibuprofeno pueden producir insuficiencia renal transitoria en el 19% y 7% de los casos, respectivamente (4,17).

La dosis recomendada de ibuprofeno para el cierre de la comunicación es de 20 mg/kg/día, dividida en 3 dosis de 10mg, 5mg y 5mg, pudiendo llegar a considerarse una dosis tope de 40 mg/kg/día (dosis de 20mg, 10mg y 10mg). No obstante, el estudio de Dani *et al.* (50), realizado con neonatos pretérmino menores de 29 semanas, concluyó que el tratamiento con ibuprofeno a dosis altas puede ser más efectivo que el régimen tradicional, sin un aumento de la tasa de adversos renales.

Efectos adversos y contraindicaciones de indometacina e ibuprofeno

El espectro de efectos adversos derivados del manejo con antiinflamatorios no esteroideos incluye hemorragia intraventricular, NEC y perforación intestinal (49). Además, se ha sugerido que el tratamiento con ibuprofeno puede incrementar el riesgo de enfermedad pulmonar crónica (30).

Algunas contraindicaciones particulares para la administración de indometacina e ibuprofeno son trombocitopenia, sangrado activo, hemorragia intracraneal, diagnóstico o sospecha de enterocolitis necrotizante, creatinina sérica >2 mg/dL, diuresis <0.6 mL/kg/h, recuento plaquetario <50 000, infección activa y no tratada, sospecha de enfermedad cardíaca congénita, anomalía renal o gastrointestinal documentada, coadministración con corticosteroides e hiperbilirrubinemia (ibuprofeno) (51).

El uso conjunto de indometacina con corticoesteroides puede incrementar el riesgo de perforación intestinal (52,53), mientras que el ibuprofeno desplaza la bilirrubina de su unión a proteínas, permitiendo una mayor concentración de bilirrubina libre en el plasma del RN (18).

Acetaminofén

Existen numerosas series de reportes de caso dedicadas a informar la utilidad del acetaminofén, en especial en situaciones en las que el tratamiento con indometacina e ibuprofeno estuvo contraindicado o no fue bien tolerado (54-63).

Yurttutan *et al.* (63) estudiaron la utilidad del acetaminofén oral en comparación con el ibuprofeno oral para el tratamiento del CAP en neonatos pretérmino con bajo peso al nacer, pero no se encontró

diferencia estadísticamente significativa entre los dos fármacos respecto a la tasa de falla en el cierre de la comunicación. Asimismo, tampoco existió diferencia estadísticamente significativa en los desenlaces secundarios: muerte durante la estancia hospitalaria debida a cualquier causa, mortalidad durante el periodo neonatal, mortalidad durante el primer año de vida, reapertura del conducto confirmado mediante ecocardiografía, necesidad de cierre quirúrgico, duración del soporte ventilatorio, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, incidencia de displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, sangrado gastrointestinal, retinopatía del prematuro, sepsis neonatal, aparición de oliguria y niveles séricos de creatinina (31). Sin embargo, ninguno de los ensayos clínicos que se incluyeron en esa investigación estudió el desarrollo cerebral a largo plazo, por lo que, a pesar de que se sugiere que el acetaminofén puede ser útil en el cierre de la comunicación, no se puede recomendar su uso hasta no tener estudios que evalúen este aspecto. La calidad de la evidencia incluida en dicho metaanálisis se catalogó como leve a moderada según la clasificación GRADE (64,65).

Los metaanálisis de Das *et al.* (32) y Terrin *et al.* (33), realizados a partir de los mismos ensayos clínicos de Yurttutan *et al.* (63), concluyeron que aunque la evidencia sugiere que el acetaminofén es comparable con el ibuprofeno respecto a su seguridad y eficacia, la calidad de la misma es limitada e insuficiente para realizar recomendaciones acerca del tratamiento de RN pretérmino con CAP.

Manejo farmacológico coadyuvante

La restricción hídrica es una práctica generalizada, aunque no existe evidencia fuerte que justifique su uso. También hay poca evidencia para apoyar el uso de diuréticos para prevenir o tratar el desarrollo de la falla cardíaca. En teoría, la furosemida aumenta la producción de prostaglandinas, con lo cual el tratamiento farmacológico podría verse antagonizado (19)

Falla del manejo farmacológico inicial y manejo quirúrgico

La necesidad de un segundo curso farmacológico o de manejo quirúrgico depende de la clínica, la respuesta al primer ciclo, las posibles contraindicaciones farmacológicas de los fármacos y la edad post natal. El tratamiento primario debe realizarse mediante un ciclo farmacológico corto de tres dosis de ibuprofeno o indometacina si no existen contraindicaciones para el mismo y la edad post natal no es >2 semanas.

No existen estudios que comparen la necesidad de un segundo curso con inhibidores de COX luego del fallo del cierre o de la reapertura del mismo, pero algunas investigaciones sugieren que la tasa de cierre mediante un segundo ciclo es apenas la mitad de la obtenida con un primer ciclo (66); un segundo curso de ibuprofeno mejora la eficacia de la droga sin complicaciones claras a corto plazo (67). Un estudio encontró que tras un tercer ciclo de indometacina, la tasa acumulada de cierre del conducto alcanza el 90%; sin embargo, en este mismo estudio se encontró un aumento de leucomalacia periventricular, por lo que solo se aconsejan hasta dos ciclos (68).

El cierre quirúrgico se reserva para RN en quienes el tratamiento farmacológico está contraindicado o en los que este falla y para comunicaciones con un diámetro >2.5mm en los que las tasas de falla y complicaciones son altas. Aun así, el metaanálisis de Malviya *et al.* (69) no mostró ventajas del manejo quirúrgico sobre el tratamiento farmacológico respecto al cierre del conducto arterioso, pero con el manejo quirúrgico las tasas de morbimortalidad aumentaron, pudiendo aparecer complicaciones severas como ruptura ductal,

hipertensión pulmonar, hemorragia intraventricular, neumotórax, parálisis de cuerdas vocales o quilotórax.

Conclusión

En RN prematuros el tratamiento farmacológico del CAP continúa basándose en los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, indometacina e ibuprofeno, sin que hasta el momento exista consenso acerca del momento, dosis y forma de administración más adecuada. La revisión de la literatura sugiere que el acetaminofén es también eficaz para el cierre del CAP; sin embargo, no se puede recomendar su administración de forma rutinaria toda vez que no existen estudios que evalúen su seguridad a largo plazo, en especial en materia de neurodesarrollo.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores.

Referencias

1. Dice JE, Bathia J. Patent ductus arteriosus: an overview. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2007;12(3):138-46.
2. Yadav S, Agarwal S, Maria A, Dudeja A, Dubey NK, Anand P, *et al.* Comparison of oral ibuprofen with oral indomethacin for PDA closure in Indian preterm neonates: a randomized controlled trial. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(5):824-30. <http://doi.org/f52t33>.
3. Bernstein D. Congenital heart disease. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors. *Nelson textbook of pediatrics.* 16th ed. Philadelphia: Saunders Company; 1999. p. 1362-413.
4. Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, Mori A, Casucci M, Tomasini B. Treatment of patent conducto arterioso (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(4):423-9. <http://doi.org/cttq>.
5. Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Arch Dis Child.* 2013;98(6):462-6. <http://doi.org/f4x7jc>.
6. Barzilay B, Youngster I, Batash D, Keidar R, Baram S, Goldman M, *et al.* Pharmacokinetics of oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(2):F116-9. <http://doi.org/bgkg8f>.
7. Amoozgar H, Ghodstehrani M, Pishva N. Oral ibuprofen and ductus arteriosus closure in full-term neonates: a prospective case-control study. *Pediatr Cardiol.* 2010;31(1):40-3. <http://doi.org/cwtck4>.
8. Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for ductus arteriosus closure. *Semin Perinatol.* 2012;36(2):92-7. <http://doi.org/citr>.
9. Pacifici GM. Clinical pharmacology of indomethacin in preterm infants: implications in patent conducto arterioso closure. *Paediatr Drugs.* 2013;15(5):363-76. <http://doi.org/ctts>.
10. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics.* 2010;125(5):1020-30. <http://doi.org/dq5c45>.
11. Alan S, Karadeniz C, Okulu E, Kilic A, Erdeve O, Ucar T, *et al.* Management of patent ductus arteriosus in preterm infants: clinical judgment

- might be a fair option. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(18):1850-4. <http://doi.org/cttv>.
12. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, Ohlsson A, Allen AC, Aziz K, *et al*. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr.* 2012;161(4):689-94.e1. <http://doi.org/f2f923>.
 13. Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care.* 2017;17(1):10-18. <http://doi.org/f9r25b>.
 14. Rao R, Bryowsky K, Mao J, Bunton D, McPherson C, Mathur A. Gastrointestinal complications associated with ibuprofen therapy for patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2011;31(7):465-70. <http://doi.org/c5z5v8>.
 15. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: a new look at what we thought we knew. *Semin Perinatol.* 2012;36(2):130-8. <http://doi.org/cttv>.
 16. Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2005;10(2):177-84. <http://doi.org/brtwmf>.
 17. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol.* 2012;36(2):123-9. <http://doi.org/f4q8jr>.
 18. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6):F498-502. <http://doi.org/d4tkwc>.
 19. Lago P, Salvadori S, Opocher F, Ricato S, Chiandetti L, Frigo AC. Continuous infusion of ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology.* 2014;105(1):46-54. <http://doi.org/f5p9pb>.
 20. Harling S, Hansen-Pupp I, Baigi A, Pesonen E. Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention. *Acta Paediatr.* 2011;100(2):231-5. <http://doi.org/dzkbqk>.
 21. Sehgal A, Paul E, Menaheem S. Functional echocardiography in staging for ductal disease severity: role in predicting outcomes. *Eur J Pediatr.* 2013;172(2):179-84. <http://doi.org/f4nb5d>.
 22. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.* 2001;6(1):63-73. <http://doi.org/bvmh3>.
 23. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003745. <http://doi.org/dzjn7c>.
 24. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD000174. <http://doi.org/d5vhj4>.
 25. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 2005;164(3):135-40. <http://doi.org/bx4s44>.
 26. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD003481. <http://doi.org/f94fnz>.
 27. Görk AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD006071. <http://doi.org/bvc7nt>.
 28. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003480. <http://doi.org/dgx95n>.
 29. Neumann R, Schulzke SM, Bühner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2012;102(1):9-15. <http://doi.org/f3z4cx>.
 30. Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkestian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1):F45-52. <http://doi.org/br654c>.
 31. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(3):CD010061. <http://doi.org/f679nb>.
 32. Das RR, Arora K, Naik SS. Efficacy and safety of paracetamol versus ibuprofen for treating patent ductus arteriosus in preterm infants: A meta-analysis. *J Clin Neonatol.* 2014 [cited 2018 Sep 14];3(4):183-90. Available from: <https://goo.gl/3xw91o>.
 33. Terrin G, Conte F, Oncel MY, Scipione A, McNamara PJ, Simons S, *et al*. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2):F127-36. <http://doi.org/f8dnrn>.
 34. Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, Mitchell JA. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J.* 2005;19(6):635-7. <http://doi.org/crzhmf>.
 35. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):F99-F104. <http://doi.org/f53w9p>.
 36. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA, Kleinman CS, Pitt BR, Taylor KJ, *et al*. Randomized indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 1985;107(6):937-43. <http://doi.org/cxbx5w>.
 37. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, *et al*. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001;344(26):1966-72. <http://doi.org/bhrwtc>.
 38. AlFaleh K. Indomethacin prophylaxis revisited: changing practice and supportive evidence. *Acta Paediatr.* 2011;100(5):641-6. <http://doi.org/ft6f9b>.
 39. Yang CZ, Lee J. Factors affecting successful closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus with indomethacin in extremely low birth weight infants. *World J Pediatr.* 2008;4(2):91-6. <http://doi.org/ccs5g>.
 40. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 2001;138(2):205-11. <http://doi.org/bg83st>.
 41. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, *et al*. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343(10):674-81. <http://doi.org/cbz7m7>.
 42. Su BH, Lin HC, Chiu HY, Hsieh HY, Chen HH, Tsai YC. Comparison of ibuprofen and indomethacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(2):F94-9. <http://doi.org/b9xs8n>.
 43. Little DC, Pratt TC, Blalock SE, Krauss DR, Cooney DR, Custer MD. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: the relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. *J Pediatr Surg.* 2003;38(3):492-6. <http://doi.org/bxtxgj>.
 44. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr.* 1995;127(3):466-71. <http://doi.org/bzrmbg>.
 45. 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;275(7):539-44. <http://doi.org/ddt6b4>.
 46. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1999;135(6):733-8. <http://doi.org/b57b44>.
 47. Ghanem S, Mostafa M, Shafee M. Effect of oral ibuprofen on patent ductus arteriosus in premature newborns. *J Saudi Heart Assoc.* 2010;22(1):7-12. <http://doi.org/bfpdks>.

48. **Gokmen T, Erdeve O, Altug N, Oguz SS, Uras N, Dilmen U.** Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2011;158(4):549-554.e1. <http://doi.org/dm3hm6>.
49. **Hammerman C, Shchors I, Jacobson S, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, et al.** Ibuprofen versus continuous indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus: is the difference in the mode of administration? *Pediatr Res.* 2008;64(3):291-7. <http://doi.org/c3pt3d>.
50. **Dani C, Vangi V, Bertini G, Pratesi S, Lori I, Favelli F, et al.** High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(4):590-6. <http://doi.org/bg3jrn>.
51. **Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI.** Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr.* 2000;136(3):330-7. <http://doi.org/cprw4x>.
52. **Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucott SW, Thilo EH, Mammel MC, et al.** Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics.* 2004;114(6):1649-57. <http://doi.org/dz4hdd>.
53. **Attridge JT, Clark R, Walker MW, Gordon PV.** New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (1) SIP is associated with early indomethacin exposure. *J Perinatol.* 2006;26(2):93-9. <http://doi.org/c3qd5s>.
54. **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(6):e1618-21. <http://doi.org/dnmmg5>.
55. **Jasani B, Kabra N, Nanavati RN.** Oral paracetamol in treatment of closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Postgrad Med.* 2013;59(4):312-4. <http://doi.org/cttz>.
56. **Kessel I, Waisman D, Lavie-Nevo K, Golzman M, Lorber A, Rotschild A.** Paracetamol effectiveness, safety and blood level monitoring during patent ductus arteriosus closure: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(16):1719-21. <http://doi.org/ctt2>.
57. **EL-Khuffash A, James AT, Cleary A, Semberova J, Franklin O, Miletin J.** Late medical therapy of patent ductus arteriosus using intravenous paracetamol. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F253-6. <http://doi.org/f7df7r>.
58. **Nadir E, Kassem E, Foldi S, Hochberg A, Feldman M.** Paracetamol treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol.* 2014;34(10):748-9. <http://doi.org/f6jwz9>.
59. **Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al.** Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology.* 2013;103(3):166-9. <http://doi.org/f4rrvr>.
60. **Ozdemir OM, Doğan M, Küçüktaşçı K, Ergin H, Sahin O.** Paracetamol therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a chance before surgical ligation. *Pediatr Cardiol.* 2014;35(2):276-9. <http://doi.org/f5rkjh>.
61. **Sinha R, Negi V, Dalal SS.** An Interesting Observation of PDA Closure with Oral Paracetamol in Preterm Neonates. *J Clin Neonatol.* 2013;2(1):30-2. <http://doi.org/ctt3>.
62. **Terrin G, Conte F, Scipione A, Bacchio E, Conti M, Ferro R, et al.** Efficacy of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Ital J Pediatr.* 2014;40(1):21. <http://doi.org/ctt4>.
63. **Yurttutan S, Oncel MY, Arayıcı S, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al.** A different first-choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013;26(8):825-7. <http://doi.org/ctt5>.
64. **Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al.** Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2014;164(3):510-4.e1. <http://doi.org/f2p6n9>.
65. **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;8(11):e77888. <http://doi.org/ctt6>.
66. **Lee J, Rajadurai VS, Tan KW, Wong KY, Wong EH, Leong JY.** Randomized trial of prolonged low-dose versus conventional-dose indomethacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2003;112(2):345-50.
67. **Tantawya AE, Zekria HK, Ezzeldinb ZM, Amin AI.** Second course of oral ibuprofen in closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: Is it safe? *J Neonatal Perinatal Med.* 2012 [cited 2016 Aug 21];4(4):347-52. Available from: <https://goo.gl/FHkuxu>.
68. **Mitra S, Ronnestad A, Holmstrom H.** Management of patent ductus arteriosus in preterm infants--where do we stand? *Congenit Heart Dis.* 2013;8(6):500-12. <http://doi.org/ctt7>.
69. **Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS.** Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3):CD003951. <http://doi.org/ctt8>.