

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS

**“EFICACIA DEL USO DE PARACETAMOL VERSUS IBUPROFENO PARA EL
CIERRE DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS
PRETÉRMINO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y META-ANÁLISIS”**

PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE:

MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

EDWIN AMADO MASABEL CHICOMA.

ASESOR:

MC. MG. WILDER ANDRÉS GUEVARA ORTIZ.

ORCID: 0000-0002-9444-3149

CAJAMARCA- PERÚ 2022

DEDICATORIA

Para mis padres, Amado y Juana, por su amor infinito hacia mi persona, por brindarme los valores que he aprendido de ellos y por su apoyo incondicional.

Para mis hermanos, Luz, Jhony y Vanessa, por nunca abandonarme en los momentos difíciles y motivarme a ser mejor día tras día para servir a las personas, con humildad y respeto.

Para todos mis amigos incondicionales que estuvieron a mi lado en este hermoso camino que sigo recorriendo, puesto que, sin su apoyo, todo hubiese sido más complicado para mí.

AGRADECIMIENTO

En primer lugar, a Dios, por su infinita misericordia y bendiciones para conmigo y mi familia, luego a mis padres y hermanos, que son el pilar fundamental para mí, sé que nunca me van a dejar solo y siempre encontraré en ellos las palabras adecuadas ante la adversidad.

A mis amigos, por haberme enseñado el verdadero significado de la amistad, por nunca abandonarme y siempre motivarme para salir adelante y mejorar día tras día.

A mis maestros que me formaron académicamente, con sus enseñanzas y consejos a diario en las clases y rotaciones, en especial al Dr. Wilder Guevara Ortiz, por aceptar ser mi asesor de tesis y apoyarme en la realización de este trabajo de investigación.

A mi asociación, AMEVAC, por inculcarme el servicio a la comunidad, la pasión por enseñar y por todos los consejos de los pasados presidentes, que son una fuente de inspiración para mejorar siempre en el mundo de la Medicina, puesto que no hay nada imposible, los sueños se cumplen, solo cuesta un poco más de trabajo.

ÍNDICE DE CONTENIDO

1. RESUMEN	5
2. ABSTRACT	6
3. INTRODUCCIÓN	7
3.1. Formulación del problema:	8
3.2. Justificación del problema:	9
3.3. Objetivo de la investigación:	10
4. MARCO TEÓRICO	10
4.1. Antecedentes del problema:.....	10
4.2. Bases teóricas:.....	17
4.3. Hipótesis:	27
4.4. Definición Operacional de Variables:.....	27
5. METODOLOGÍA	28
5.1. Criterios de consideración de estudios para la revisión	28
5.2. Métodos de búsqueda.....	30
5.3. Recolección de datos y análisis.....	30
5.4. Plan de análisis de datos (Metodología de revisión sistemática).....	33
5.5. Aspectos éticos.....	34
6. RESULTADOS	34
6.1. Características de los estudios	34
6.2. Respecto a las medidas de resultado.....	43
6.3. Riesgo de sesgo.....	43
6.4. Efecto sobre los resultados.....	44
8. CONCLUSIÓN	52
9. RECOMENDACIONES	53
10. FINANCIAMIENTO	53
11. CONFLICTO DE INTERÉS	53
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	54

13. ANEXOS	57
ANEXO N° 01: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	57
ANEXO 2. DECLARACIÓN PRISMA	58
ANEXO 3. DIAGRAMA DE FLUJO (GUÍA PRISMA PARA REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS)	60

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Table 1. Operacionalización de variables.....	28
Table 2. Características de los estudios incluidos.....	37
Table 3. Características de la población de los estudios incluidos.....	39
Figure 1. Diagrama de flujo para selección de estudios.....	35
Figure 2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.	43
Figure 3. 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 RATIO).....	45
Figure 4. 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).	46

1. RESUMEN

Introducción: 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. **Objetivo:** Comparar la eficacia del paracetamol versus ibuprofeno en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros. **Metodología:** 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%. **Resultados:** 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. **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 claves: Ductus arterioso persistente, paracetamol, ibuprofeno, AINES, eficacia.

2. ABSTRACT

Introduction: Patent ductus arteriosus (PAD) the most frequent cardiac pathology in premature newborns, being Paracetamol and Ibuprofen important alternatives for pharmacological treatment, within group of NSAIDs, when is hemodynamically significant.

Objective: To compare the efficacy of paracetamol versus ibuprofen in the closing of patent ductus arteriosus in newborn preterm. **Methodology:** Systematic review with subsequent meta-analysis from Randomized Clinical Trials (RCTs), published between 2013 and 2021, which evaluated the efficacy of patent ductus arteriosus closure between paracetamol and ibuprofen was carried out. The search was performed in the PUBMED/MEDLINE, SCOPUS, GOOGLE SCHOLAR databases; using the Relative Risk (RR) and its 95% confidence interval. **Results:** Risk Ratio was used, where the quotient 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 affirm that Paracetamol outperforms Ibuprofen since the interval contains 1 for Risk Ratio and 0 for Risk difference. **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.

3. INTRODUCCIÓN

Como se sabe, la circulación sanguínea fetal, tiene muchos cambios con respecto a la circulación sanguínea del adulto y justamente, 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, los cuales se mencionará brevemente.

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 las derivaciones (o también llamadas “Shunt”) de derecha a izquierda, como son el foramen oval y el conducto arterioso (1).

Específicamente, se enfatizará en este último, el conducto arterioso, que 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).

Asimismo, contribuye en el cierre del conducto, la disminución de la concentración de los niveles de prostaglandinas E1 y E2, debido a que desaparece la producción placentaria (2). El fallo en el cierre de este Shunt, trae repercusiones clínicas muy relevantes

hemodinámicamente, por esta razón, ha sido motivo de estudio, el manejo farmacológico del cierre del conducto arterioso persistente en los neonatos prematuros.

Entonces, es aquí cuando entra el papel farmacológico para el tratamiento médico del cierre del conducto arterioso, que no es algo 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 ciclooxygenasa (2).

Dentro de este grupo farmacológico, se tiene a los dos fármacos planteados en este proyecto, 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 los dos fármacos viene a ser más eficaz para el tratamiento específico de esta patología y, asimismo, el que tiene menos reacciones adversas y podría ser recomendado como el manejo de primera línea (3).

3.1. Formulación del problema:

¿Cuál es el tratamiento más eficaz para el cierre del ductus arterioso persistente en los recién nacidos pretérmino, paracetamol o ibuprofeno?

- ❖ **P:** Neonatos pretérmino con persistencia del conducto arterioso.
- ❖ **I:** Paracetamol.
- ❖ **C:** Ibuprofeno.
- ❖ **O:** Cierre del ductus arterioso permeable.
- ❖ **T:** Periodo del 2013 al 2021.

3.2. Justificación del problema:

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), aún no existe un consenso respecto a qué medicamento de este grupo sería el más efectivo y seguro. Por tal motivo, 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.

Además, 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

Entonces, diremos que se tiene en conocimiento que el neonato prematuro, presenta frecuente un retardo en el cierre del conducto arterioso, lo cual acarrea un impacto negativo en cuanto a la morbimortalidad, debido a que aumenta la incidencia de otras entidades clínicas como son: enterocolitis necrotizante (NEC), displasia broncopulmonar o hemorragia intra-periventricular; todo esto, debido al Shunt de izquierda a derecha que se debe a un fallo del cierre funcional del mencionado ductus arterioso y que podría estar relacionada con diversos mecanismos, dentro de los cuales, tenemos:

- Menor respuesta al oxígeno, que como se mencionó anteriormente, constituye un cambio muy importante debido a que ocasiona vasoconstricción y el cierre del ductus arterioso.
- Mayor resistencia a la hipoxia, con lo cual, no se originan los daños isquémicos esperados que ocasionan normalmente los cambios endoteliales esperados y de esta forma, el cierre del ductus.
- Y, por último, haremos énfasis al mecanismo ocasionado por la mayor respuesta a las prostaglandinas, que son muy potentes vasodilatadores.

3.3. Objetivo de la investigación:

3.3.1. Objetivo general:

- Comparar la eficacia entre la administración del paracetamol y el ibuprofeno en el tratamiento del cierre del conducto arterioso en neonatos pretérmino.

3.3.2. Objetivos específicos:

- Identificar las reacciones adversas del acetaminofén cuando se usa como tratamiento del cierre del conducto arterioso en neonatos pretérmino.
- Identificar las reacciones adversas del ibuprofeno cuando se usa como tratamiento del cierre del conducto arterioso en neonatos pretérmino.

4. MARCO TEÓRICO

4.1. Antecedentes del problema:

Cuando se habla del ductus arterioso persistente (DAP) o permeable, en los primeros días de vida en un recién nacido, se sabe que viene a ser un cortocircuito (o Shunt) fisiológico en los prematuros y en aquellos neonatos a término que se encuentran sanos. Sin embargo,

cuando ya se diagnostica un DAP que es hemodinámicamente significativo, se debe recalcar que se trata de una complicación frecuente en los recién nacidos muy prematuros o de muy bajo peso al momento de nacer, dicho esto, se tiene que ser consciente que un DAP hemodinámicamente significativo, acarrea una elevada morbilidad que, como se mencionó anteriormente, afecta mayoritariamente a los recién nacidos prematuros, asociando un sinnúmero de comorbilidades, como son: enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, edema pulmonar, entre otros (4).

Cuando se ha delimitado el problema, se planteó lo que clásicamente la literatura menciona con respecto al tratamiento estándar para el cierre del DAP, que ha sido básicamente, la administración inhibidores de la enzima ciclooxigenasa, como son indometacina e ibuprofeno (tratamiento clásico), que son parte del manejo farmacológico de esta entidad clínica y, en todo caso, cuando existía falla en este tratamiento, se realizaba la ligadura quirúrgica (4).

Ahora, en el manejo farmacológico clásico del DAP hemodinámicamente significativo, se describieron varios efectos adversos, dentro de los cuales tenemos: hemorragia y perforaciones digestivas, vasoconstricción periférica, hiperbilirrubinemia e incluso, casos de insuficiencia renal (4).

Es por este motivo, que se incentivó a realizar mayor cantidad de estudios y probar nuevos fármacos como alternativa dentro del uso de los inhibidores de la ciclooxigenasa y se llegó a comparar tanto la eficacia como la seguridad de los distintos medicamentos usados.

▪ **A NIVEL LOCAL – NACIONAL:**

Como se mencionó en la justificación del problema, 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, por lo que no serán expuestos en este presente trabajo de investigación.

▪ **A NIVEL MUNDIAL:**

Souvik Mitra MD, et al (5), en una publicación de marzo del 2018, realizó una revisión sistemática y metaanálisis para poder estimar la probabilidad relativa del cierre del ductus arterioso hemodinámicamente significativo con intervenciones farmacoterapéuticas comunes como son indometacina, ibuprofeno y acetaminofén, teniendo como base de datos a Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), que incluyeron a Recién Nacidos Prematuros (RNPT) con edad gestacional de menos de 37 semanas tratados con indometacina, ibuprofeno o paracetamol endovenoso u oral entre sí, placebo o ningún tratamiento para el cuadro clínico de ductus arterioso hemodinámicamente significativo diagnosticado mediante ecocardiografía. Se obtuvieron como resultados que en 68 ECA de 4802 RNPT, se usaron 14 variaciones diferentes de indometacina, ibuprofeno o paracetamol para el tratamiento del ductus arterioso hemodinámicamente significativo, obteniendo que la tasa de cierre del DAP fue del 67,4 % (2867 de 4256 lactantes). Una dosis alta de ibuprofeno oral fue asociada con una probabilidad significativamente mayor de cierre de DAP frente a una dosis estándar de ibuprofeno (odds ratio [OR], 3,59; intervalo creíble del 95 % [CrI], 1,64-

8,17; riesgo absoluto diferencia, 199 [95%CrI, 95-258] más por cada 1000 bebés) y una dosis estándar de indometacina (OR, 2,35 [95%CrI, 1,08-5,31]; diferencia de riesgo absoluto, 124 [95%CrI, 14-188] más por cada 1000 niños). Según las estadísticas de clasificación, una dosis alta de ibuprofeno oral clasificó como la mejor opción farmacoterapéutica para el cierre del DAP (superficie media bajo el acumulado de clasificación [SUCRA], 0,89 [DE, 0,12]) y para prevenir la ligadura quirúrgica del DAP (SUCRA medio, 0,98 [DE, 0,08]). No hubo diferencia significativa en las probabilidades de mortalidad, enterocolitis necrotizante o hemorragia intraventricular con el uso de placebo o ningún tratamiento en comparación con cualquiera de las otras modalidades de tratamiento.

Concluyendo que, una dosis alta de ibuprofeno por vía oral se asoció con una mayor probabilidad del cierre del DAP hemodinámicamente significativo, sin interferir en la probabilidad de mortalidad, desarrollo de enterocolitis necrotizante o hemorragia intraventricular.

A El-Farrash R, et al (6), en una publicación de abril del 2018, elaboró un estudio intervencionista aleatorizado de casos y controles; teniendo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del paracetamol oral frente al ibuprofeno oral en el tratamiento del ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (hsPDA) en recién nacidos prematuros, obteniendo como resultado que el paracetamol es tan eficaz como el ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso. El paracetamol fue comparado con el ibuprofeno en términos de la tasa de cierre ductal no quirúrgico (93,3% versus 80%), demostrando así su eficacia, no obstante, también resultó ser igual de seguro que el ibuprofeno, frente a la perforación o sangrado gastrointestinal,

displasia broncopulmonar, entre otras. Este estudio llegó a la conclusión de que, el paracetamol oral es un tratamiento farmacológico de primera línea, que es eficaz y suele ser bien tolerado para el DAP en bebés prematuros.

Mora Escallón D, et al (7), en una publicación de junio del 2019, elaboraron una revisión sistemática que incluyó ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que compararon la eficacia y seguridad para el cierre de DAP en neonatos, entre acetaminofén e ibuprofeno. Obteniendo por resultados que el cierre del DAP fue similar entre los dos fármacos (87.3% y 84.5%, respectivamente) por lo que no hubo diferencia estadística, RR = 1.04; IC95%: 0.99-1.09. En cuanto seguridad, en general, 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). En conclusión, se llega a que el acetaminofén por vía oral tiene efectividad comparable al ibuprofeno por vía oral para el cierre del DAP de neonatos pretérmino, con un menor riesgo de hemorragia gastrointestinal.

También, Raymond Pranata, et al (8), en mayo del 2020, realizó una revisión sistemática y metaanálisis en Indonesia, sobre la eficacia y seguridad del paracetamol oral versus ibuprofeno oral para el cierre del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros, con el objetivo de sintetizar la evidencia para llegar a una conclusión con respecto a la terapia farmacológica. Para esto, se lograron seleccionar un total de 10 estudios con 1547 RNPT, con los que se obtuvieron como resultados que la tasa de cierre primario fue similar en ambos grupos.

Sin embargo, el análisis de subgrupos en estudios que incluyeron recién nacidos con 30 semanas de edad gestacional mostró que ibuprofeno fue superior (OR 0,52 [0,31, 0,90], I2: 0%). Asimismo, el paracetamol fue superior en neonatos con 34 semanas de edad gestacional (OR 1,73 [1,01, 2,94], I2: 30%). Tasa de reapertura, cierre quirúrgico tasa, mortalidad, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante fueron similares en ambos grupos. Tasa de disfunción renal (OR 0,27 [0,10, 0,77], I2: 0%) y hemorragia digestiva (OR 0,31 [0,11, 0,88], I2: 0%) fueron menores en el grupo de paracetamol. Por lo tanto, el análisis de subgrupos de estudios controlados aleatorios (ECA) mostró resultados similares, pero el análisis de metarregresión mostró que la tasa de cierre primario no se vio afectada por edad gestacional, peso al nacer y sexo. En cuanto a la calidad de evidencia, GRADE demuestra un bajo nivel de certeza para cierre primario y mortalidad; sin embargo, la disfunción renal y el sangrado gastrointestinal tienen un nivel moderado de certeza. Al final, el estudio concluye que no hay una diferencia significativa entre la eficacia del uso del paracetamol versus el ibuprofeno por vía oral; sin embargo, la disfunción renal y hemorragia digestiva, fue mayor en los pacientes que recibieron ibuprofeno por vía oral.

Por otro lado, Kumar A et al (9), en Julio del año 2020, realizaron un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado, realizado en unidades de cuidados intensivos neonatales de nivel III. Se incluyeron neonatos prematuros congénitos consecutivos de <32 semanas de gestación con DAP; las intervenciones incluyeron paracetamol oral en el brazo experimental e ibuprofeno oral en el brazo de control activo. El resultado primario fue el cierre del DAP, hemodinámicamente significativo,

a las 24 horas de la última dosis del fármaco del estudio. En los resultados se obtuvieron que de 1250 recién nacidos evaluados, 161 fueron asignados al azar. El paracetamol oral no fue inferior al ibuprofeno oral en el cierre del DAP en ambos análisis por protocolo (62 [95,4%] frente a 63 [94%]; riesgo relativo [RR], 1,01 [IC del 95%, 0,94-1,1]; diferencia de riesgo [DR], 1,4 [IC del 95%, -6 a 9]; P = 0,37) y análisis por intención de tratar (63 [89%] frente a 65 [89%]; RR, 0,99 [IC del 95%, 0,89-1,12]; DR, -0,3 [IC del 95%, -11 a 10]; P = 0,47). Todos los eventos adversos fueron comparables en los 2 brazos del estudio. Llegando a la conclusión final que, el paracetamol oral no es inferior al ibuprofeno oral para el cierre del DAP en neonatos prematuros de <32 semanas de gestación. Asimismo, no se lograron observar diferencias en los eventos adversos estudiados.

Recientemente, Carlo Dani et al (10), quienes en marzo del 2021, confeccionaron un estudio aleatorizado multicéntrico con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad del paracetamol intravenoso (iv) frente al ibuprofeno iv para el tratamiento del ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (hsPDA) en los recién nacidos prematuros (edad gestacional de 25 0/7 – 31 6/7 semanas). Se aleatorizaron semanas para recibir paracetamol iv (15 mg / kg / 6 h durante 3 días) o ibuprofeno iv (10-5-5 mg / kg / día). De esto, el resultado primario fue la tasa de cierre de la hsPDA después del primer ciclo de tratamiento con paracetamol o ibuprofeno. Los resultados secundarios incluyeron la tasa de constricción de hsPDA, la tasa de reapertura y la necesidad de cierre quirúrgico. Entonces, 52 y 49 lactantes recibieron paracetamol o ibuprofeno, respectivamente, obteniendo como resultado que el paracetamol fue menos eficaz para cerrar la hsPDA que el ibuprofeno (52 frente a 78%;

P = 0,026), pero la tasa de constricción del conducto fue similar (81 frente a 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 efectos adversos también fueron similares. Llegando a la conclusión que el uso de paracetamol intravenoso fue menos efectivo para cerrar la hsPDA que el ibuprofeno, pero debido a un efecto de constricción similar, su uso se asoció con el mismo resultado de hsPDA. Estos resultados pueden respaldar el uso de paracetamol intravenoso como fármaco de primera elección para el tratamiento de la hsPDA.

4.2. Bases teóricas:

Para el entendimiento pleno del tema y el abordaje de la investigación, se considera en primer lugar a las ciencias básicas que nos permitirán indagar el origen y la funcionalidad del ductus arterioso y su importancia en la etapa fetal, hasta su adaptación en la vida extrauterina.

4.2.1. Circulación fetal:

El corazón, que es conocido por encargarse de distribuir la sangre en todo el cuerpo, tiene como fin el aportar oxígeno, así como nutrientes a los tejidos y órganos ayudando así a que éstos funcionen correctamente. La parte izquierda del corazón está encargada de bombear la sangre a la circulación sistémica, mientras que su parte derecha la bombea a la circulación pulmonar. Durante la vida fetal, el sistema cardiovascular funciona gracias a ciertas estructuras que solo están presentes durante esta etapa. Es gracias a estas derivaciones que la sangre logra

recorrer circuitos alternativos que no existen durante la vida adulta, permitiendo su oxigenación en el órgano fundamental en la vida del feto, la placenta (11).

Existen tres estructuras denominadas “shunts”, que son pequeños pasajes encargados de transportar la sangre que necesita ser oxigenada. Estos shunts circunvalan distintas partes del cuerpo, como los pulmones y el hígado, que aún no están desarrolladas completamente durante el periodo fetal, estos son los denominados forámenes ovales, los cuales transportan la sangre desde la aurícula derecha hasta la aurícula izquierda; también está otro shunt, el denominado ductus arteriosus o conducto arterioso (11).

- **Conducto arterioso:** Es una derivación (un pequeño ducto que conecta, en este caso: la arteria pulmonar principal, que lleva sangre a los pulmones; y la aorta, que lleva sangre a los pulmones. Placenta.). Esta estructura permitirá que el flujo sanguíneo evite el paso a través de los pulmones, por lo que la mayor parte de la sangre transportada por la arteria pulmonar se vaciará en la aorta. La resistencia vascular pulmonar es muy alta durante la vida fetal por lo que casi no pasará sangre a través de ellos y la presión parcial de los gases que circulan en la sangre no tiene ningún efecto sobre ellos. Por esta razón, los pulmones no tendrán una función relevante durante la vida fetal. La presión existente en la arteria pulmonar es mayor que la de la aorta, facilitando así el paso de sangre desde la arteria pulmonar hasta la aorta a través del conducto arterioso (11).

4.2.2. Circulación neonatal:

En el nacimiento el bebé deja de recibir oxígeno y nutrientes de la madre, esto debido al corte del cordón umbilical. Los pulmones comienzan a expandirse desde las primeras respiraciones. A medida que los pulmones se expanden, el líquido de los alvéolos pulmonares desaparece. Un aumento de la presión arterial del bebé y una disminución significativa de la presión pulmonar reducen la necesidad de que el conducto arterioso redirija la sangre. Estos cambios permiten cerrar la derivación. Estos cambios aumentan la presión en la aurícula izquierda del corazón, reduciendo la presión en la aurícula derecha. El cambio de presión permite que el foramen oval logre cerrarse (12).

El cierre del conducto arterioso tanto como el foramen oval permiten la transición de la circulación fetal a la neonatal (12).

4.2.3. Epidemiología:

En el año 2014 se realizó un estudio en el cual se describe la incidencia de Conducto arterioso persistente en recién nacidos pretérmino se encontraron resultados de incidencia variables, hallándose en un 50-70% en prematuros, con un 53% en menores de 34 semanas de gestación y presentándose más de 65% en menores de 26 semanas (13).

Sin embargo, en un estudio del año 2020, más del 50% puede presentar ductus arterioso persistente, más conocido como conducto arterioso persistente en recién nacidos pre términos menores de 28 semanas. De un 60-70% puede llegar a requerir manejo médico o quirúrgico. Y aproximadamente el 10% de estos casos pueden ser asociados con anomalías congénitas con mutaciones genéticas (14).

4.2.4. Fisiopatología:

El conducto arterioso es la conexión normal entre la aorta y la arteria pulmonar; es necesaria una circulación fetal adecuada. Existe una baja concentración de oxígeno en el útero y al existir altos niveles circulantes de prostaglandinas (PGE2 y PGI2), ayudan a la mantención del conducto arterioso abierto. Luego del nacimiento, se da un incremento brusco de la presión arterial de oxígeno que inhibe los canales de calcio que dependen del potasio que se encuentra en el músculo liso ductal, aumentando así el calcio intracelular, también se da una caída de las prostaglandinas, resultando una vasoconstricción del conducto arterioso, generándose un cierre funcional del conducto, el cual es seguido por un cierre anatómico en los siguientes uno a tres meses. Si no se da este proceso normal, dicho conducto arterioso permanecerá abierto (15).

En los recién nacidos prematuros existe una disminución del número de fibras musculares, del tono intrínseco de la pared ductal y tejido subendotelial, afectando el cierre del conducto arterioso. A mayor edad gestacional, menor sensibilidad del conducto arterioso frente a los efectos vasodilatadores de la PGE2. Un recién nacido prematuro presenta una elevada sensibilidad del conducto arterioso a las PGE2, por lo que se deduce que un tratamiento de elección consistirá en inhibir la COX o ciclooxigenasa (15).

Existen factores que influyen en el aumento de la prevalencia del DAP en los recién nacidos prematuros incluyen:

- Mayor susceptibilidad del conducto arterioso a las prostaglandinas en comparación con los recién nacidos a término.
- La sensibilidad a prostaglandinas se mantiene por más tiempo.
- Tasas más altas de hipoxia y acidosis.
- El movimiento defectuoso de los músculos lisos altera el cierre anatómico del conducto arterioso (16).

4.2.5. Factores de riesgo:

- Recién nacidos prematuros.
- Recién nacidos <1000 g
- Existe riesgo en un 20% de niños entre 1000-1500 g con Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR).
- Prematuros con SDR que requieren ventilación y surfactante, presentan mayor riesgo de presentar conducto arterioso persistente.
- Uso profiláctico de surfactante sintético.
- Falta de corticoides prenatales.
- Otros factores de riesgo incluyen la presencia de sepsis, acidosis metabólica y uso liberal de fluidos.

4.2.6. Cuadro clínico

4.2.6.1. Signos y síntomas

El DAP puede ser “asintomático” (donde no se detecta ningún soplo cardíaco), “sintomático” (asociado con un soplo), “hemodinámicamente no significativo” (sin disfunción cardiovascular) o “hemodinámicamente significativo” (con disfunción cardiovascular).

Los signos y síntomas físicos de DAP típicamente se presentan entre los 3 y 4 días después del nacimiento y se caracterizan por fallo en el destete del ventilador, soplo continuo (en maquinaria de Gibson) en el borde esternal superior izquierdo irradiado a la espalda.

Un DAP hemodinámicamente significativo se caracteriza con frecuencia por signos clínicos adicionales: los signos por hiperflujo pulmonar incluyen aumento del trabajo respiratorio y caída de la saturación de oxígeno, mientras que los signos de hipoperfusión sistémica son taquicardia, precordio hiperdinámico, pulsos saltones, presión de pulso amplia (al haber una volemia efectiva disminuida la presión arterial cae principalmente a expensas de la presión diastólica, haciendo que exista una diferencia importante entre la presión sistólica y la diastólica, lo que determina una presión de pulso amplia). La intensidad de los síntomas varía con el tamaño del DAP y puede terminar con un cuadro clínico similar al de shock hipovolémico (17).

Sin embargo, se debe tener en cuenta que muchos DAP no presentan soplo ni clínica evidente asociada, y que la sintomatología nueva muchas veces no aparece al inicio, y se detecta cuando ya se ha producido una descompensación importante en el recién nacido.

4.2.7. Diagnóstico

Referente a los criterios diagnósticos, se dirá que, según una publicación del año 2020 de Shannon EG Hamrick et al (18), en la revista *American Academy of Pediatrics*, no existe un acuerdo sobre los criterios, independientemente de ser clínicos o ecográficos que definen la necesidad de cierre DAP. Lo que sí se conoce es el estándar de oro para

diagnosticar un DAP y evaluar su sentido hemodinámico, la cual sería la ecocardiografía transtorácica, ya que muestra ventajas, pues aparte de posibilitar la visualización del conducto y la determinación de su tamaño, identifica también la dirección del cortocircuito, el patrón y la velocidad sistólico-diastólica, y los volúmenes y la función ventricular y auricular.

Un diámetro ductal $\geq 1,5$ mm a lo largo de las primeras horas de vida es predictivo del desarrollo de un DAP sintomático en lactantes ≤ 28 semanas de edad gestacional, este descubrimiento da una justificación para tener en cuenta el procedimiento temprano dirigido en bebés seleccionados.

Existe, y se han usado otras variables ecocardiográficas para evaluar el valor de un DAP: una relación AI/raíz aórtica $\geq 1,4$, agrandamiento del VI, aumento de las velocidades media y diastólica del flujo de PA y una relación E/A mitral inversa (variable de llenado temprano en ecocardiografía doppler versus llenado tardío como sustituto de la funcionalidad diastólica del ventrículo izquierdo) los cuales vendrían a ser indicadores de hiperflujo pulmonar (Qp/Qs elevado – relación entre flujo de sangre pulmonar y sistémico, alto) y el incremento subsiguiente de la carga de volumen del corazón izquierdo; no obstante, dichas medidas están sujetas a la precarga y poseen variabilidad entre observadores. De igual modo, el flujo diastólico retrógrado en la aorta descendente y el flujo diastólico anterógrado o retrógrado bajo en las arterias sistémicas (p. ej., las arterias renal y mesentérica y la arteria cerebral anterior) indican robo ductal e hipoperfusión sistémica.

El diagnóstico de hsPDA debería fundamentarse en una conjunción de variables ecocardiográficas y clínicas, además debería integrar factores de riesgo personales para

un resultado adverso, como la edad cronológica, las comorbilidades y la edad gestacional.

En la actualidad, hay ciertos biomarcadores plasmáticos y urinarios, además las evaluaciones de la oxigenación del tejido cerebral y abdominal por medio de espectroscopia de infrarrojo cercano, podrían contribuir a detectar a los pacientes con un estado hemodinámico comprometido, esto ya que los criterios ecográficos que ya existen no tienen la posibilidad de definir de manera clara la necesidad de cerrar el DAP.

4.2.8. Tratamiento farmacológico:

Todos los tratamientos farmacológicos disponibles tienen como objetivo influir en el tono vascular de la circulación sanguínea neonatal interfiriendo en la vía de las prostaglandinas (PG), al inhibir la prostaglandina sintetasa, ya que la prostaglandina E₂ (PGE₂), que tiene dos sitios catalíticos, promueve la permeabilidad ductal. Los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa (COX) (ibuprofeno e indometacina) inhiben el sitio COX y el acetaminofén (paracetamol) afecta el segmento de peroxidasa (19).

A) Indometacina

La indometacina promueve el cierre ductal, al inhibir la prostaglandina E₂, y debido a que suprime su síntesis sólo transitoriamente, se sugiere un curso prolongado de indometacina para mantener la constricción ductal mientras se produce la remodelación anatómica (20).

La farmacocinética de la indometacina varía entre los lactantes prematuros y la vida media en suero disminuye con la edad postnatal.

Este medicamento se administra generalmente por vía intravenosa en dosis múltiples que oscilan entre 0,1 y 0,2 mg/kg por dosis administrada a intervalos de 12 a 24 horas (20).

Los efectos adversos incluyen disfunción renal, isquemia intestinal y deterioro de la agregación plaquetaria que puede llevar a hemorragia. También afecta el flujo sanguíneo cerebral, renal, gastrointestinal y esplácnico, reduciéndolos. Por otra parte, el uso de indometacina en dosis altas ha sido asociado con compromiso renal y con retinopatía de moderada a grave (21) (22). Sin embargo, se encuentra contraindicada en casos de sangrado activo, trombocitopenia, oliguria grave y cardiopatías ductus dependientes.

B) Ibuprofeno

El ibuprofeno es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa que no altera la perfusión cerebral, renal o intestinal. Varios estudios han confirmado que este medicamento tiene una potencia para el cierre del DAP y bajos efectos adversos.

La dosificación de ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente es una dosis inicial de 10 mg/kg, seguido de dos dosis adicionales de 5 mg/kg administrados a intervalos de 24 horas vía intravenosa. Y la administración oral de ibuprofeno es igualmente eficaz como la administración intravenosa a las mismas dosis (22).

Los principales efectos adversos son oliguria, niveles altos de bilirrubina y hemorragia gastrointestinal, y el uso de ibuprofeno-tris aminometano se ha asociado con tasas más altas de complicaciones gastrointestinales. Por otro lado, se ha sugerido que el tratamiento con ibuprofeno puede incrementar el riesgo de enfermedad pulmonar crónica.

Algunas contraindicaciones para la administración de ibuprofeno son trombocitopenia, sangrado activo, hemorragia intracraneal, diagnóstico o sospecha de enterocolitis necrotizante, creatinina sérica >2 mg/dL, diuresis (22).

C) Paracetamol

El paracetamol actúa sobre el DAP a través de la inhibición de la conversión de prostaglandina G mediada por la peroxidasa a la prostaglandina H₂.

Este se usa en los casos en los que los inhibidores de la COX están contraindicados o son ineficaces. En una dosis de 15 mg/kg cada 6 horas por 3 días, se puede continuar con más dosis de paracetamol de ser necesario hasta por 7 días.

Los datos farmacocinéticos del compuesto o la vía y la dosis de administración no se han estudiado bien. Y dentro de sus efectos adversos incluyen hepatotoxicidad y el efecto sobre la hemodinámica y termodinámica (20) (22).

Una revisión sistemática reciente de estudios que comparan paracetamol oral con ibuprofeno intravenoso, indometacina intravenosa y un placebo identificaron evidencia de calidad moderada que sugiere que el paracetamol es

tan efectivo como el ibuprofeno, con menos hemorragia gastrointestinal y niveles más bajos de creatinina sérica.

4.3. Hipótesis:

- **H1:** El uso de paracetamol es más eficaz que la administración del ibuprofeno en el tratamiento del conducto arterioso persistente.
- **H0:** El uso de paracetamol no es más eficaz que la administración del ibuprofeno en el tratamiento del conducto arterioso persistente.

4.4. Definición Operacional de Variables:

4.4.1. Variables de exposición:

Tratamiento, que puede ser de dos tipos:

- Paracetamol: a través de la inhibición de la conversión de prostaglandina G mediada por la peroxidasa a la prostaglandina H2 [término MeSH].
- Ibuprofeno: es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa que no altera la perfusión cerebral, renal o intestinal [término MeSH].

4.4.2. Variables de desenlace:

Eficacia terapéutica y seguridad en el tratamiento.

4.4.3. Operacionalización de variables:

Variable	Definición	Tipo	Escala
Sexo	Corresponde al sexo del paciente por fenotipo	Cualitativa	Nominal

Edad Gestacional al Nacimiento	Edad del paciente al momento de la concepción.	Cuantitativa	Ordinal
Ductus Arterioso Persistente (Hemodinámicamente significativo)	Cardiopatía congénita más frecuente, sobretodo en recién nacidos prematuros. Cuando es hemodinámicamente significativo, produce sintomatología de disfunción cardiovascular. Los signos por hiperflujo pulmonar incluyen aumento del trabajo respiratorio y caída de la saturación de oxígeno, mientras que los signos de hipoperfusión sistémica son taquicardia, precordio hiperdinámico, pulsos saltones, presión de pulso amplia, entre otros.	Cualitativa	Nominal
Resultado del tratamiento (Cierre del PCA por ecografía)	Evaluación realizada para evaluar los resultados o las consecuencias del manejo y los procedimientos utilizados en la lucha contra la enfermedad para determinar la eficacia, la seguridad y la practicabilidad de estas intervenciones en casos o series individuales.	Cualitativa	Nominal

Table 1. Operacionalización de variables.

5. METODOLOGÍA

5.1. Criterios de consideración de estudios para la revisión

5.1.1. Tipos de estudios

El tipo de estudio que se presenta 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.

Este es un trabajo que sintetizará los resultados de múltiples investigaciones primarias. Estos estudios constituirán la revisión correspondiente; de ellos se extraerán los datos necesarios y se evaluarán 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.

5.1.2. Tipos 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.

5.1.3. Tipos de intervención

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

5.1.4. Tipos de resultado

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

5.2. Métodos de búsqueda

5.2.1. Búsqueda electrónica

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

- a) PUBMED/MEDLINE.
- b) SCOPUS proporcionado por Elsevier.
- c) GOOGLE SCHOLAR

5.3. Recolección de datos y análisis

5.3.1. Selección de los estudios

Los estudios seleccionados serán revisados de forma independiente por el tesista y consultado con el asesor de tesis. 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 realizará una estrategia de búsqueda de artículos relacionados a la pregunta de investigación en tres buscadores (Pubmed/Medline, Scopus y Google Scholar). La estrategia de búsqueda está disponible en el Anexo 1. El autor revisará de forma independiente el título, resumen y contenido de cada estudio. Los estudios relevantes a la investigación serán seleccionados y buscados como texto completo. Si es que se presentan diferencias, se discutirán y se llegará a un acuerdo con la ayuda del asesor.

a. Criterios de inclusión

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

b. 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.

5.3.2. Manejo y extracción de datos

Los datos de los estudios seleccionados serán extraídos de manera original e independiente a cargo del tesista más un revisor (asesor). La información seleccionada deberá de cumplir con los criterios de selección, con el objetivo 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 será extraída de los métodos, resultados, discusión y conclusiones de los estudios seleccionados.

Se utilizará 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 reportará siguiendo las recomendaciones PRISMA 2009, ubicadas en el ANEXO 2.

Se extraerán los siguientes datos:

❖ **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).

❖ **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).

❖ **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.

5.3.3. Evaluación de la heterogeneidad

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

5.3.4. Evaluación y reporte de sesgos

El riesgo de sesgo de los ensayos controlados aleatorizados se realizará 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, serán consultados a un tercer revisor. Se evaluará 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.

5.4. Plan de análisis de datos (Metodología de revisión sistemática)

5.4.1. Medidas de efecto de la intervención

El efecto de la intervención se presentará mediante diferencias de medias (MD), Odds ratios (OR), riesgo relativo (RR) y/o Hazard Ratios (HR). Estos tres componentes tendrán un intervalo de confianza al 95%. En el caso de que algún estudio presente el

efecto de su intervención como HRs, se utilizará la metodología de Chinn et al para convertirlo a ORs.

Los datos serán procesados utilizando el software Stata v15.0

5.4.2. Análisis estadístico

En el presente estudio se utilizará la estadística I^2 , 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 mostrará 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.

5.5. Aspectos éticos

Se solicitará la aprobación de la investigación realizada por parte de la Oficina de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca.

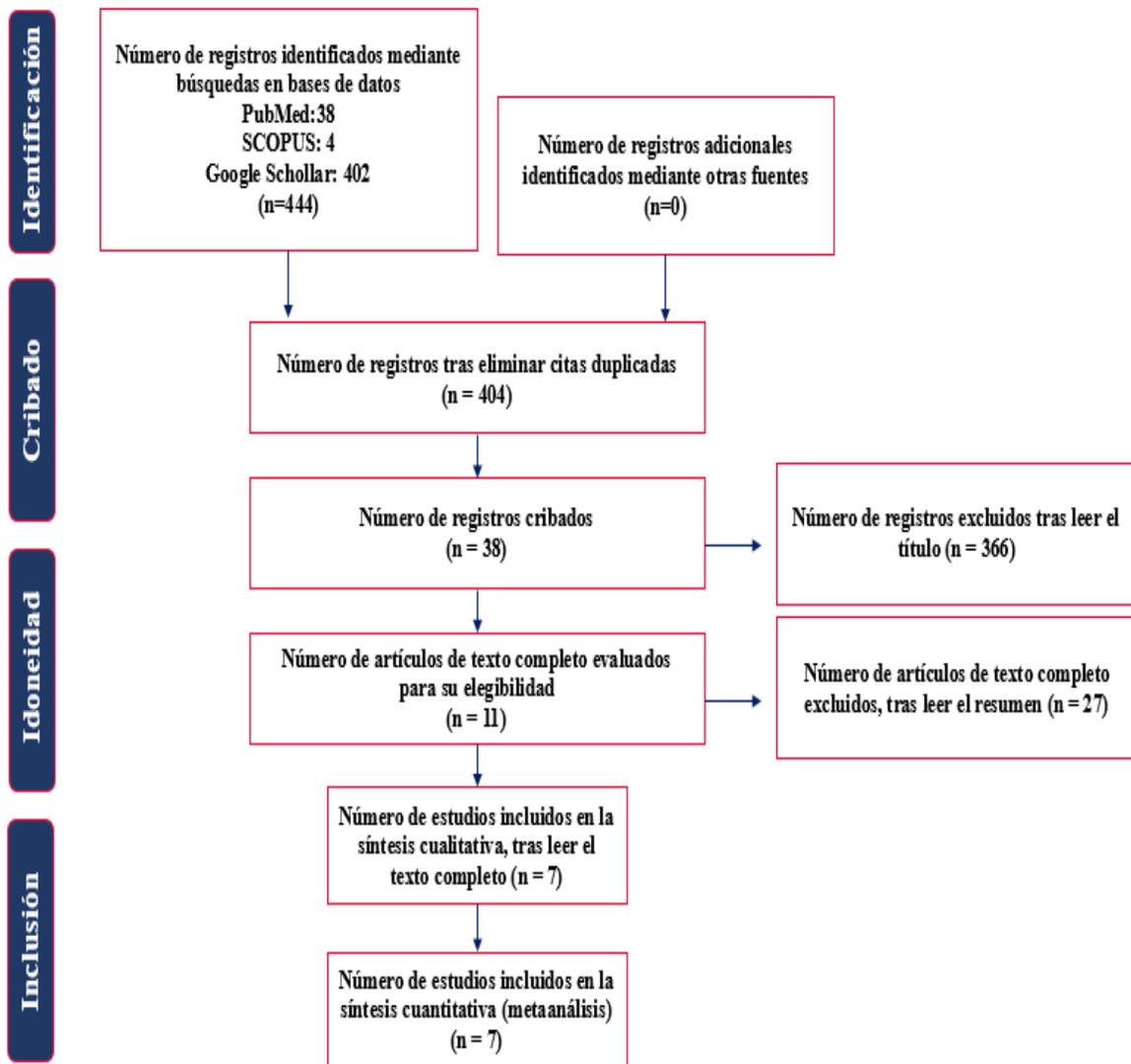
6. RESULTADOS

6.1. Características de los estudios

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 Schollar: 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**.

Figure 1. Diagrama de flujo para selección de estudios.



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 (10,23,24) con presencia de ductus arterioso persistente (DAP) que han tenido repercusión hemodinámica y se necesite un tratamiento para evitar repercusiones en la morbimortalidad. 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.

Table 2. Características de los estudios incluidos.

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, 35 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

Table 3. Características de la población 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
Birol 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.

<p>El - Mashad, et al</p>	<p>Comparar la eficacia y los efectos secundarios de indometacina, ibuprofeno y paracetamol para el cierre del DAP en RN prematuros</p>	<p>Observación de tipo prospectiva aleatorizado de 300 RNPT con DAP hemodinámicamente significativo que son tratados con indometacina, paracetamol e ibuprofeno</p>	<p>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</p>	<p>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.</p>
<p>Carlo Dani, et al</p>	<p>Comparar la eficacia y la seguridad del paracetamol EV frente al ibuprofeno EV para el tratamiento del DAP en RNPT</p>	<p>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</p>	<p>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.</p>	<p>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</p>

6.2. Respecto a las medidas de resultado

Cuatro de los estudios fueron ECA que evaluaron la eficacia del cierre del conducto arterioso persistente (6,9,10,19), 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.

6.3. 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**.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Bharathi Balachander 2018	+	?	?	+	+	?	?
Birol Karabul 2019	+	?	+	-	?	-	?
Carlo Dani 2020	?	-	?	?	+	?	?
Dan Dang 2013	+	+	?	+	?	-	?
EI - Mashad 2016	-	-	-	?	+	+	?
Mora Diana 2019	+	+	?	?	+	+	?
Vashuda Mena 2019	+	+	+	?	?	+	?

Figure 2. Riesgo de sesgo de los estudios incluidos.

6.4. 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		Ibuprofeno		Weight	Risk Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
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]
Total (95% CI)		725		732	100.0%	1.04 [1.00, 1.08]
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)						

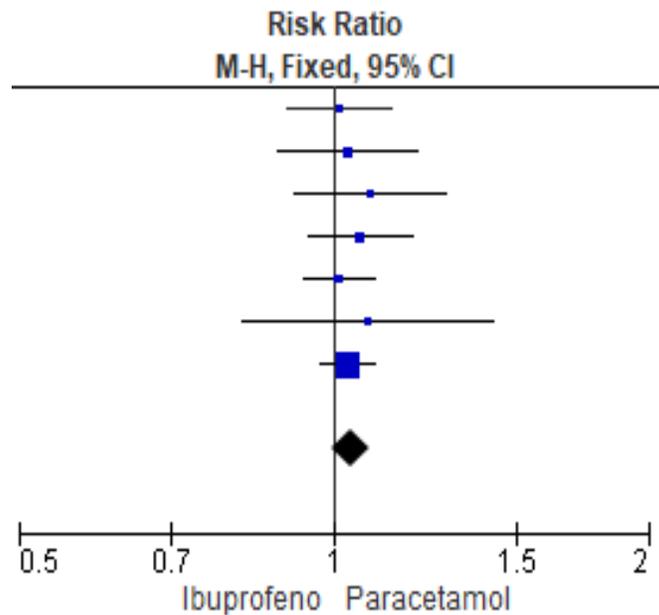


Figure 3. Forest plot o Diagrama de bosque donde se compara a los recién nacidos prematuros con ductus arterioso hemodinámicamente significativo, tratados con paracetamol comparado con ibuprofeno para asegurar el cierre de la cardiopatía (RISK RATIO).

Study or Subgroup	Paracetamol		Ibuprofeno		Weight	Risk Difference M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total		
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]
Total (95% CI)		725		732	100.0%	0.03 [-0.00, 0.07]
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)						

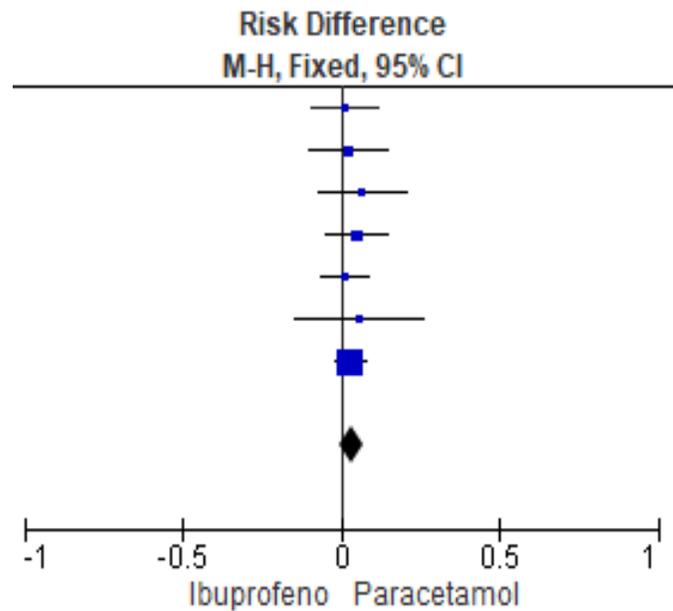


Figure 4. Forest plot o Diagrama de bosque donde se compara a los recién nacidos prematuros con ductus arterioso hemodinámicamente significativo, tratados con paracetamol comparado con ibuprofeno para asegurar el cierre de la cardiopatía (RISK DIFFERENCE).

Para contrastar los objetivos específicos, en primer lugar se expondrá en cuanto al paracetamol, puesto que, los artículos científicos elaborados por Hellmann A (3), el artículo de El-Rahman (24) y el análisis de Dang, D (19), 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, C (10), 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, C (10), señala que los mismos efectos adversos del paracetamol aplican al utilizar el ibuprofeno siendo igual de leves en los pacientes.

MORA, D (7) 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 L, sostienen que hay un incremento pequeño en los niveles de bilirrubina al usar ibuprofeno en el tratamiento, sin embargo, este incremento no es significativo.

7. 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 (18), 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 (7).

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 (25), 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 (26), 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 en 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 (10), quién 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 (6,9,10,19). 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 C (10), 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.

▪ **Limitaciones en el estudio:**

- ❖ La poca data de estudios a nivel local y nacional, hacen que este tipo de estudios, no puedan ser aplicables por completo a nuestra realidad.
- ❖ Limitaciones reconocidas en los estudios primarios: detalles insuficientes sobre la evaluación de resultados, los criterios de inclusión y la intervención.

8. CONCLUSIÓN

En este trabajo de investigación, 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.

9. RECOMENDACIONES

- Se podría preferir el uso de paracetamol frente al ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso hemodinámicamente significativo en los recién nacidos prematuros, debido a que los resultados mostraron que tiene menos incidencia de reacciones adversas, comparado con el ibuprofeno.
- La poca data de ensayos clínicos controlados (ECA) en el ámbito local, nacional y latinoamericana, hacen obligatoria la realización de este tipo de estudios, para poder brindar un manejo farmacológico del ductus arterioso permeable más acorde a nuestra realidad.

10. FINANCIAMIENTO

El estudio fue autofinanciado.

11. CONFLICTO DE INTERÉS

El autor declara no tener conflictos de interés en relación con preparación del presente estudio de investigación.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caraciolo J Fernandes M. UpToDate. [Online].; 2021. Acceso 18 de Noviembre de 2021. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/physiologic-transition-from-intrauterine-to-extrauterine-life?search=circulacion%20fetal&source=search_result&selectedTitle=1~120&usage_type=defaul&display_rank=1.
2. Claudia M. Cannizzaro MAP. Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. Anestesia, Analgesia y Reanimación. 2011; 24(2).
3. Hellmann Adrián Escobar GMGNRJ. Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. Revista de la Facultad de Medicina de Colombia. 2019; 67(2).
4. Tofé Valera I, Jaraba Caballero MP, Ruiz González MD. Papel del paracetamol en el cierre del conducto arterioso permeable. ¿Una alternativa? REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. 2016; 69(11).
5. Souvik Mitra M, Ivan D. Florez MM, Maria E. Tamayo MM, Lawrence Mbuagbaw MP, Thuva Vanniyasingam M, Areti Angeliki Veroniki P, et al. Indomethacin, Ibuprofen, or Acetaminophen for Closure of Hemodynamically Significant PDA in Preterm Infants. Journal of the American Medical Association. 2018; 319(12): p. 1221-1238.
6. Rania A. El-Farrash MSESASESMGAYDGAM. 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. 2018; 32(21): p. 3647-3654.
7. 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; 86(3).
8. Pranata R, Yonas E, Vania R, Prakoso R. The efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm neonates - A systematic review and meta-analysis. Indian Heart Journal. 2020; 72(2020): p. 151-159.
9. Kumar A, Gosavi RS, Sundaram V, Oleti TP. Oral Paracetamol vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus: A Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. The Journal of Pediatrics. 2020; 222(2): p. 79-84.

- 10 Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L. 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; 180(3): p. 807-816.
- 11 Stanford Children's Health Lucile Packard Children's Hospital Stanford. Stanford Children's . Health. [Online].; 2021. Acceso 29 de noviembre de 2021. Disponible en: <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=fetalcirculation-90-P04893>.
- 12 Dres. Claudia M. Cannizzaro MAP. Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. . *Anestesia Analgesia Reanimación*. 2011; 24(2).
- 13 Héctor Romero MD JPPM. Manejo del paciente pretérmino con ductus arterioso persistente. . *Repertorio de Medicina y Cirugía*. 2014; 23(3).
- 14 Torres DCH. Ductus Arterioso Persistente. State Of the Art Review Article. 2020; 146(5).
- 15 Beerman LB. Manual MSD. [Online].; 2020. Acceso 30 de Noviembre de 2021. Disponible en: . <https://www.msdmanuals.com/es-pe/professional/pediatr%C3%ADa/anomal%C3%ADas-cardiovasculares-cong%C3%A9nitas/conducto-arterioso-permeable-cap>.
- 16 Palmar DAK. Ductus arterioso persistente. En Serena. HSJdDdL. Guías de práctica clínica, . unidad de paciente crítico neonatal. Coquimbo; 2020. p. 267.
- 17 Olachi J. Mezu-Ndubuisi , Ghanshyam Agarwal , Aarti Raghavan ,Jennifer T. Pham , Kirsten . H. Ohler , y Akhil Maheshwari. Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates. REVIEW ARTICLE. 2012; 7.
- 18 Shannon E.G. Hamrick M, Hannes Sallmon M, Allison T. Rose M, Diego Porras M, Elaine L. . Shelton P, Jeff Reese MaGHMP. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *American Academy of Pediatrics*. 2020; 146(5): p. 1-15.
- 19 Dan Dang, Dongxuan Wang, Chuan Zhang, Wenli Zhou, , Qi Zhou, Hui Wu. Comparison of . Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Comparison of Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Randomized Controlled Trial. *PLOS ONE*. 2013; 8.
- 20 Amish Jain, MBBS, MRCPCH; Prakesh S. Shah, MD, MSc, FRCPC. Diagnosis, Evaluation, . and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *Review*. 2015; 169(9).
- 21 Héctor Romero MD, Jana Pamela Peña MD. MANEJO DEL PACIENTE PRETÉRMINO CON . DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE. 2014; 23(3).
- 22 Hellmann Adrián Escobar, Gyhill Meneses-Gaviria, • Nataly Revelo-Jurado, Julián Felipe Villa- . Rosero, • Jhon Edison Ijají-Piamba, Alexander Burbano-Imbach, • Anuar Alonso Cedeño-

Burbano. Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. ARTÍCULO DE REVISIÓN. 2017; 67(2).

23 Efficacy and Safety of Oral Paracetamol vs. Oral Ibuprofen in the Treatment of Symptomatic . Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. Springer Nature Switzerland. 2019; 21(2): p. 113-121.

24 Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in . closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. European Journal of Pediatrics. 2017; 176(2): p. 233-240.

25 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).

26 Bagheri MM, Niknafs P, Sabsevari F, Torabi MH. Comparación de acetaminofén oral versus . ibuprofeno en bebés prematuros con conducto arterioso persistente. Irán J Pediatr. 2016; 26(4).

13. ANEXOS

ANEXO N° 01: ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

(“Infant, Premature”[Mesh] OR “Premature Infant”[OT] OR “Infants, Premature”[OT] OR “Preterm Infants”[OT] OR “Infant, Preterm”[OT] OR “Preterm Infant”[OT] OR “Premature Infants”[OT] OR “Neonatal Prematurity”[OT] OR “Premature Infant”[TIAB] OR “Infants, Premature”[TIAB] OR “Preterm Infants”[TIAB] OR “Infant, Preterm”[TIAB] OR “Infants, Preterm”[TIAB] OR “Preterm Infant”[TIAB] OR “Premature Infants”[TIAB] OR “Neonatal Prematurity”[TIAB] OR “Prematurity, Neonatal”[TIAB]) AND (Acetaminophen[Mesh] OR Acetaminophen[OT] OR Hydroxyacetanilide[OT] OR “APAP”[OT] OR “p-Acetamidophenol”[OT] OR “p-Hydroxyacetanilide”[OT] OR Paracetamol[OT] OR “N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide”[OT] OR Acetamidophenol[OT] OR “N-Acetyl-p-aminophenol”[OT] OR Acephen[OT] OR Acetaco[OT] OR Tylenol[OT] OR “Anacin-3”[OT] OR “Anacin 3”[OT] OR Datril[OT] OR Panadol[OT] OR Acamol[OT] OR Algotropyl[OT] OR Acetaminophen[TIAB] OR Hydroxyacetanilide[TIAB] OR “APAP”[TIAB] OR “p-Acetamidophenol”[TIAB] OR “p-Hydroxyacetanilide”[TIAB] OR Paracetamol[TIAB] OR “N-(4-Hydroxyphenyl)acetanilide”[TIAB] OR Acetamidophenol[TIAB] OR “N-Acetyl-p-aminophenol”[TIAB] OR Acephen[TIAB] OR Acetaco[TIAB] OR Tylenol[TIAB] OR “Anacin-3”[TIAB] OR “Anacin 3”[TIAB] OR Datril[TIAB] OR Panadol[TIAB] OR Acamol[TIAB] OR Algotropyl[TIAB]) AND (Ibuprofen[Mesh] OR Ibuprofen[OT] OR “alpha-Methyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic Acid”[OT] OR Ibumetin[OT] OR “Ibuprofen, Sodium Salt”[OT] OR Motrin[OT] OR Nuprin[OT] OR Rufen[OT] OR Brufen[OT] OR Ibuprofen[TIAB] OR “alpha-Methyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic Acid”[TIAB] OR Ibumetin[TIAB] OR “Ibuprofen-

Zinc”[TIAB] OR “Ibuprofen Zinc”[TIAB] OR Motrin[TIAB] OR Nuprin[TIAB] OR Rufen[TIAB] OR Trauma-Dolgit Gel[TIAB] OR Trauma Dolgit Gel[TIAB] OR Brufen[TIAB]) AND (“Ductus Arteriosus, Patent”[Mesh] OR “Ductus Arteriosus, Patent”[OT] OR “Patent Ductus Arteriosus”[OT] OR “Patent Ductus Arteriosus”[TIAB] OR “Patency of the Ductus Arteriosus”[TIAB]).

ANEXO 2. DECLARACIÓN PRISMA

Ítems de referencia para publicar Revisiones Sistemáticas y Metaanálisis

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	

“USO DE PARACETAMOL VERSUS IBUPROFENO PARA EL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS”

Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	

Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	
DISCUSION			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	
FINANCIACION			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	

ANEXO 3. DIAGRAMA DE FLUJO

(GUÍA PRISMA PARA REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS)

