



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD  
AUTÓNOMA DE PUEBLA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**HOSPITAL DE LA MUJER DE PUEBLA**

***“EFICACIA DEL IBUPROFENO INTRAVENOSO EN EL CIERRE DEL CONDUCTO  
ARTERIOSO PERSISTENTE VS PARACTEAMOL EN RECIÉN NACIDOS  
PREMATUROS”***

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE:  
NEONATOLOGÍA**

**PRESENTA:**

Dra. Guadalupe Thalía Cortés Mena

**ASESORES DE TESIS:**

Dra. María Leonora Linares Jurado

Dra. Vanessa Cruz Rodriguez

**ASESOR METODOLÓGICO:**

Dra. Lorena Padilla Martínez  
Maestra en Ciencias Médicas e Investigación

Puebla Pue. Febrero 2024

**SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE PUEBLA  
HOSPITAL DE LA MUJER PUEBLA  
JEFATURA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**AUTORIZACIÓN DE TESIS**

Este trabajo fue realizado en el Hospital de la Mujer Puebla, bajo la dirección de la Dra. María Leonora Linares Jurado, Dra. Vanessa Cruz Rodriguez y Dra. Lorena Padilla Martínez con el título “*Eficacia del ibuprofeno intravenoso en el cierre del conducto arterioso persistente vs paracetamol en recién nacidos prematuros*”, estudio observacional, comparativo, transversal, homodémico y retrospectivo en el periodo comprendido entre el 5 de octubre de 2022 al 31 de octubre de 2023. Hecho por la Dra. Guadalupe Thalía Cortés Mena. Hacemos constar que se ha revisado el contenido científico y la estructura metodológica por lo que autorizamos su impresión.

---

Dra. María Leonora Linares  
Jurado  
Asesor experto  
Médico neonatólogo

---

Dra. Lorena Padilla  
Martínez  
Asesor metodológico  
Maestra en ciencias e

---

Dra. Vanessa Cruz  
Rodríguez  
Asesor experto  
Médico cardiólogo pediatra

---

María de Lourdes Hurtado  
Hernández  
Bióloga  
Coordinadora de  
investigación  
Hospital de la Mujer Puebla

---

Dr. Octavio Felipe Gamiño  
Márquez  
Jefe de Enseñanza e  
Investigación

## **AGRADECIMIENTOS**

*A Dios por su guía una vez más en esta etapa de mi vida, por caminar de mi mano y ser la luz y sabiduría en cada una de mis decisiones de mi actuar como médico.*

*A mi madre Lupita Mena por siempre darme alas para soñar alto. Por demostrarme que nada es imposible cuando se quiere algo, mi mayor admiración es para ella.*

*A mis asesores expertos y en especial a la Dra. Lorena Padilla Martínez Maestra en ciencias e investigación, quién con su paciencia y apoyo en todo momento oriento este trabajo.*

*A Adrián García, por darle color a mi vida, por sus mensajes y su compañía, por creer en mí y hacerme saber cada día de lo que soy capaz, por insistirme en permanecer y por la bendición de encontrarle. Te lo dedico con todo mi amor.*

## **INDICE**

<b>RESUMEN .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>2</b>
<b>ANTECEDENTES GENERALES.....</b>	<b>3</b>
ANTECEDENTES ESPECIFICOS.....	10
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>14</b>
OBJETIVO GENERAL.....	14
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	14
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>15</b>
<b>RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>27</b>
<b>INDICE DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>28</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>29</b>

## RESUMEN

EFICACIA DEL IBUPROFENO VS PARACETAMOL PARA EL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE

Cortés-Mena Guadalupe Thalía, [indigo\\_th@hotmail.com](mailto:indigo_th@hotmail.com), Cruz-Rodríguez Vanessa, Linares-Jurado María Leonora, Padilla-Martínez Lorena.

**Introducción:** El conducto arterioso (CA) es un estructura vascular fetal que se cierra tras el nacimiento, en ocasiones, sobre todo en los recién nacidos prematuros permanece abierto y es lo que se denomina persistencia de conducto arterioso (PCA). Es la cardiopatía congénita más común en México y su incidencia aumenta directamente en recién nacidos prematuros. El tratamiento farmacológico con ibuprofeno tiene éxito en promover el cierre del conducto en el 70-80% de los casos aunque recientemente se ha usado el paracetamol como una alternativa. Hasta la fecha actual no se ha determinado completamente su eficacia en comparación de ambos fármacos.

**Objetivo:** Analizar la eficacia del ibuprofeno intravenoso vs paracetamol en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros.

**Metodología:** Estudio observacional, comparativo, transversal, homodémico y retrospectivo realizado en el Hospital de la Mujer del estado de Puebla del 5 de octubre de 2022 al 31 de octubre de 2023. Ingresaron al estudio recién nacidos prematuros con diagnóstico de PCA tratados con ibuprofeno intravenoso por 3 días con ecocardiograma de control.

**Resultados:** La PCA representó el 20.5% de las cardiopatías congénitas diagnosticadas en esta unidad, predominando la PCA grande con frecuencia de 69.2% en mayores de 32 SDG. La eficacia del ibuprofeno fue de 65.4% Vs 63.5% del paracetamol en un estudio previo realizado en esta unidad. El 92.3% no presentó ninguna complicación asociada al uso de ibuprofeno.

**Conclusiones:** La eficacia del ibuprofeno es similar a la del paracetamol, y se encuentra dentro de lo reportado en la literatura, los efectos adversos que se reportaron fue trombocitopenia sin ser estadísticamente significativa.

**Palabras clave:** prematurez, persistencia de conducto arterioso, ibuprofeno.

## **INTRODUCCIÓN**

La atención médica neonatal ha experimentado avances significativos en las últimas décadas, mejorando la supervivencia de los recién nacidos prematuros. Sin embargo, el cierre inadecuado del conducto arterioso persistente (PCA) sigue siendo un desafío común en este grupo de pacientes, asociado con complicaciones cardiovasculares y pulmonares a largo plazo. <sup>(4)</sup> El CA, es un estructura vascular fetal que se cierra tras el nacimiento, aunque en ocasiones y sobre todo en los recién nacidos prematuros permanece abierto debido a la inmadurez del sistema cardiovascular. <sup>(5)</sup>

El uso de ibuprofeno y paracetamol como alternativas al tratamiento estándar, conocidos por sus propiedades antiinflamatorias, cierran el conducto de manera efectiva al reducir la biosíntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras sin comprometer la salud neonatal. <sup>(13)</sup>

Esta tesis se enfoca en la investigación de la efectividad del ibuprofeno VS paracetamol, como posibles herramientas terapéuticas para inducir el cierre del PCA en recién nacidos prematuros. Aunque el ibuprofeno parece ser actualmente el fármaco de elección para el cierre farmacológico del PCA debido a sus menores efectos secundarios, no se considera el fármaco ideal debido a los efectos adversos a los que se asocia, sin embargo el paracetamol intravenoso (IV) ha sido objeto de cuestionamiento reciente especialmente en este grupo de pacientes. <sup>(15)</sup>

A lo largo de esta tesis se investigó la eficacia del ibuprofeno intravenoso VS paracetamol en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros y los posibles efectos adversos asociados con la administración de ibuprofeno con la esperanza de contribuir al avance de la atención neonatal, esta investigación se propone arrojar luz sobre la efectividad y seguridad de estas intervenciones farmacológicas, ofreciendo perspectivas valiosas para el desarrollo de estrategias terapéuticas más precisas y personalizadas en el manejo del PCA en recién nacidos prematuros.

## **ANTECEDENTES GENERALES**

El conducto arterioso (CA) es un estructura vascular que conecta la aorta descendente con la arteria pulmonar principal (o proximal), ubicándose cerca del origen de la arteria subclavia izquierda. En el feto, cumple la función esencial de desviar el flujo sanguíneo desde la circulación pulmonar, caracterizado por una resistencia vascular elevada, hacia la aorta descendente.<sup>(1)</sup>

Históricamente, Galeno (129-200) realizó la primera descripción del CA en el feto y habló de su cierre posnatal en el siglo II. El término “ductus arteriosus” fue mencionado por primera vez en 1595 por Arantii Lulii Caesaris y en 1628, William Harvey describió la orientación del flujo sanguíneo a través del CA durante la vida fetal, mientras que Virchow sugirió que su cierre era secundario a la contracción del músculo liso existente en su pared.<sup>(2)</sup>

En el desarrollo embriológico, específicamente en la porción cefálica del embrión a lo largo de la pared ventral y lateral del intestino faríngeo, surgen los arcos faríngeos. Este proceso da lugar a las aortas dorsales derecha e izquierda y al saco aórtico, el cual se conecta con el truncus.<sup>(2)</sup> A medida que cada arco faríngeo aparece, el saco aórtico contribuye con ramas arteriales conformando seis pares de arterias denominadas arcos aórticos. El sexto arco, al dividirse por el septum aórtico-pulmonar en aorta ascendente y tronco de la arteria pulmonar, pierde su conexión con la aorta en el lado derecho y se conecta con el tronco pulmonar; en el lado izquierdo, la porción ventral se integra en el tronco pulmonar y la porción dorsal se transforma en el conducto areterioso.<sup>(2)</sup>

Aunque el conducto arterioso suele cerrarse después del nacimiento, en ocasiones, especialmente en recién nacidos prematuros con patología respiratoria, persiste abierto, dando lugar a lo que se conoce como persistencia de conducto arterioso (PCA).<sup>(3)</sup>

Durante la gestación, el CA se mantiene permeable desde la octava semana de gestación, desempeñando un papel crucial al mantener el 70 % del gasto cardiaco fetal; el proceso de cierre del CA inicia con la maduración del tejido ductal, aproximadamente a partir de la semana 35 o 36 de gestación.<sup>(4)</sup> Al momento del nacimiento, este cierre se

lleva a cabo en dos etapas: la inicial, que ocurre en las primeras 12 a 15 horas de vida, caracterizada por la vasoconstricción de las fibras elásticas de la capa media y la proliferación de tejido conectivo, así como la disrupción de la lámina elástica interna y una segunda etapa, de naturaleza anatómica, dónde se produce una proliferación del tejido conectivo en las capas íntima y media, acompañada de atrofia de células musculares (necrosis hística), generando así un tejido fibroso denominado "ligamento arterioso".<sup>(4)</sup>

Estos eventos de cierre se ven favorecidos por diversos mecanismos: A) Un aumento de la presión arterial de oxígeno, B) Un incremento en la formación de endotelina, reconocida como un potente vasoconstrictor, C) La disminución de la presión dentro de la luz del conducto, resultado de la reducción de la resistencia vascular pulmonar, D) La disminución de los niveles plasmáticos de prostaglandina E2 (PGE2), originada por la pérdida del tejido placentario y el incremento de la circulación pulmonar, E) La reducción de la expresión de receptores de PGE2, F) La expresión, por parte de los miocitos, de isoformas de miosina con mayor capacidad contráctil a medida que avanza la gestación.<sup>(1,4)</sup>

La persistencia del conducto arterioso abierto durante la vida fetal está vinculada a dos factores fundamentales: 1) La presión elevada en la luz del conducto, debido a la constricción del lecho pulmonar por el mecanismo de vasoconstricción hipóxica propio de los vasos pulmonares, ocasionada por una baja presión alveolar de oxígeno y 2) La producción basal de vasodilatadores, como el óxido nítrico y las prostaglandinas vasodilatadoras (E1, I2, E2) las cuales desempeñan un papel crucial, siendo la E2 la más importante para mantener el conducto arterioso abierto, pues su potencia vasodilatadora supera en 400 a 1000 veces a la E1 y es considerablemente más eficaz que la I2.<sup>(2)</sup>

Normalmente, el lecho vascular pulmonar es el principal sitio de metabolización de las prostaglandinas, sin embargo, en el feto, la circulación a través de este lecho se ve reducida, generando un desequilibrio fisiológico entre la producción placentaria de PGE2 y su metabolismo, lo que favorece los niveles altos de esta molécula.<sup>(2)</sup>

La PCA se posiciona como la cardiopatía congénita más prevalente en México, representando el 24.84 % de las cardiopatías congénitas en la población pediátrica, según datos proporcionados por el Instituto Nacional de Cardiología.<sup>(4)</sup> En la edad adulta su

incidencia disminuye significativamente, situándose en un 2 % y generalmente se presenta como anomalía única. Se destaca un aumento difrecto de la frecuencia de PCA en recién nacidos prematuros (RNP) pudiendo alcanzar hasta un 75% en aquellos nacidos con menos de 28 semanas de edad gestacional.<sup>(5)</sup>

En recién nacidos a término (RNT), el cierre fisiológico del conducto arterioso se completa alrededor de las 72 horas después del nacimiento, en contraste con los RNP en los que este proceso se ve retrasado, permaneciendo abierto por más de una semana, especialmente en el 10% de los prematuros nacidos a las 30 semanas de gestación y en el 80 % de los nacidos entre las 25 y 28 semanas. La prevalencia de la PCA muestra un predominio en el sexo femenino, con una relación de 2:1. <sup>(3)</sup>

En la actualidad, las malformaciones congénitas constituyen la segunda causa de mortalidad en menores de cinco años y específicamente las malformaciones cardiacas aisladas se encuentran en noveno lugar. Un dato significativo es que el 40 % de los casos de PCA se encuentra asociada con otras cardiopatías, siendo las más comunes la comunicación interventricular e interauricular, la válvula aórtica bivalva, la estenosis pulmonar (valvular y supravalvular) y la coartación de aorta. <sup>(4,5)</sup>

La mayor incidencia de PCA en el RNP se explica debido a que el CA inmaduro tiene un mayor umbral de respuesta al oxígeno y es más sensible a los efectos vasodilatadores de la PGE2, óxido nítrico y posiblemente a los efectos de la endotelina. Además, los niveles circulantes de PGE2 son más elevados debido a su metabolismo inmaduro a nivel pulmonar. La constricción del conducto en estos casos no alcanza el nivel de isquemia hipóxica necesario para inducir la remodelación vascular y el cierre anatómico, lo que condiciona la reapertura y el desarrollo de síntomas clínicos asociados con la PCA.<sup>(6)</sup>

Es fundamental considerar que existen ciertos factores que condicionan la permeabilidad de conducto arterioso como el empleo de furosemide, que estimula la síntesis renal de PGE2, cuyo efecto vasodilatador contribuye a mantener abierto el conducto, especialmente en los RNP quienes experimentan una eliminación prolongada de estas sustancias, lo que disminuye la eficacia del tratamiento farmacológico para su cierre.<sup>(7)</sup>

En los RNP y una minoría de los nacidos a término, cuyas resistencias vasculares pulmonares disminuyen al nacer pero mantienen el conducto arterioso permeable, se mantiene una derivación continua de izquierda a derecha. <sup>(8)</sup> El volumen de la derivación es determinado por el gradiente de presión entre la arteria pulmonar y la aorta, así como por la resistencia al flujo transductal, que está principalmente influenciada por el diámetro y longitud del conducto. <sup>(8)</sup>

El aumento del flujo sanguíneo hacia las cavidades cardiacas izquierdas provoca mayor volumen diastólico terminal en el atrio y el ventrículo izquierdos, resultando en la dilatación del ventrículo izquierdo y compensándose con un incremento del volumen sistólico. La alteración en la distensibilidad diastólica del ventrículo izquierdo conduce a una carga de presión en el atrio izquierdo, contribuyendo a su dilatación. <sup>(8)</sup>

La reversión del flujo diastólico de la aorta descendente a la arteria pulmonar a través de la PCA es común, al igual que la ausencia o reversión del flujo diastólico terminal en arterias sistémicas, como la mesentérica superior y el tronco celíaco. La sobrecirculación pulmonar inducida por la PCA y la hipoperfusión sistémica, pueden contribuir a un aumento de la displasia broncopulmonar (DBP) y enterocolitis necrozante (ECN), dando lugar a edema intersticial y una mayor necesidad de ventilación mecánica invasiva. Aunque no se ha establecido de manera definitiva una relación causal entre la PCA, la hemorragia intra ventricular y la retinopatía de la prematuridad, diversos estudios fisiológicos, observacionales y aleatorios respaldan fuertemente esta asociación, también vinculada con una mayor mortalidad y resultados adversos en el neurodesarrollo. <sup>(8)</sup>

La PCA puede presentarse de manera asintomática, sin la detección de un soplo cardíaco, o de manera sintomática, asociada a un soplo. Puede ser hemodinámicamente no significativa, es decir, sin disfunción cardiovascular, o hemodinámicamente significativa (HS), con disfunción cardiovascular. <sup>(9)</sup> La mayoría de los bebés con PCA manifiestan un soplo sistólico o sistodiastólico característico en el borde esternal superior izquierdo. La PCA-HS suele caracterizarse por signos clínicos adicionales, como un precordio activo, pulsos saltones, presión de pulso amplia y signos radiológicos como cardiomegalia, marcas vasculares pulmonares prominentes, dilatación de la aurícula izquierda y bronquio principal del lado izquierdo horizontalizado. A medida que aumenta el tamaño de la

derivación, el electrocardiograma también puede mostrar signos de hipertrofia ventricular izquierda y agrandamiento de la aurícula izquierda. <sup>(7)</sup>

Para evaluar el impacto hemodinámico de la PCA, puede ser útil un sistema de puntuación clínica, como los criterios de Yeh, que se detallan en la Tabla 1:

PARÁMETRO	PUNTAJE		
	0	1	2
Frecuencia cardiaca (lpm)	< 160	160-180	>180
Soplo cardíaco	Ninguno	Soplo sistólico	El murmullo continúa en diástole
Pulso periférico	Normal	Braquial delimitante	Pedis braquial y dorsal delimitados
Pulsación precordial	Ninguno	Palpable	Visible
Relación cardiorácica	<0.60	0.60 -0.65	>0.65

Tabla 1. Criterios de de Yeh. Extraído de Yeh Mezu-Ndubuisi, et al. Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates. Drugs 2012; 72 (7)

La puntuación evalúa cinco variables (frecuencia cardíaca, pulsos arteriales periféricos, pulsaciones precordiales, duración del soplo y relación cardiorácica en la radiografía de tórax; una puntuación > 3 está fuertemente asociada con un PCA hemodinámicamente significativa. <sup>(7)</sup>

La ecocardiografía es la base fundamental para el diagnóstico y la evaluación de la PCA. Este método permite la evaluación visual directa del conducto, así como la relación entre el diámetro ductal más pequeño y el ostium de la arteria pulmonar izquierda (relación Ao: Ai) es un indicador útil del tamaño del conducto, donde relaciones de  $\geq 1$ , 0,5- 1 y < 0,5 indican un tamaño grande, mediano y pequeño respectivamente. La utilización de estudios de flujo Doppler puede confirmar la permeabilidad del conducto y facilitar la evaluación de diversos parámetros, como la dirección del flujo ductal, la anatomía

cardíaca, la función ventricular, la relación entre el flujo sanguíneo pulmonar y sistémico estimado, y las presiones en la arteria pulmonar. <sup>(9)</sup>

Se considera que un conducto arterioso es hemodinámicamente significativo cuando, mediante ecocardiograma, se observa un cortocircuito de izquierda a derecha por Doppler, disminución del gasto ventricular derecho en las primeras 24 horas, bajo flujo en la vena cava superior y signos de magnitud importante. Estos signos incluyen flujo continuo a través del conducto arterioso, flujo retrógrado holosistólico en la aorta descendente, distensión de la aurícula izquierda, diámetro ductal superior a 1.5-2.0 mm, relación tamaño del ducto/diámetro de aorta descendente superior a 0.5, relación de aurícula izquierda/Aorta > 1.6. <sup>(6)</sup> Es esencial diferenciar aquellos conductos arteriosos permeables hemodinámicamente significativos, los cuales pueden manifestar síntomas o no, pero se demuestra mediante ecocardiograma Doppler que hay un cortocircuito de izquierda a derecha importante a través de los mismos. <sup>(10)</sup>

Los principios del tratamiento combinan la restricción hídrica, el tratamiento farmacológico y el cierre quirúrgico o por cateterismo intervencionista. Sin embargo, los estudios clínicos aleatorizados durante las últimas tres décadas no han llegado a un consenso sobre cuál es el tratamiento óptimo para la PCA. <sup>(5)</sup> La opción más confiable es el tratamiento quirúrgico, que implica la sección y sutura de los cabos del conducto, con un riesgo muy bajo, inferior al 0.5% de mortalidad, aunque este enfoque es más efectivo en preescolares y escolares, incrementándose el riesgo en recién nacidos y el cual varía en situaciones críticas. El resultado de la intervención quirúrgica en RNP depende de varios factores, incluyendo la edad gestacional y peso del paciente, el tiempo de asistencia ventilatoria y la presencia de padecimientos asociados como la membrana hialina o atresia de esófago que pueden agravar considerablemente la intervención quirúrgica. <sup>(11)</sup>

La indecisión acerca de iniciar el tratamiento para la PCA, se origina por dos razones fundamentales: en primer lugar, todas las alternativas terapéuticas para cerrarlo conllevan efectos negativos considerables y en segundo lugar, a lo largo del tiempo, un número considerable de los conductos arteriosos persistente experimentan un cierre espontáneo, aunque esta tendencia no se observa en los prematuros. <sup>(12)</sup>

Una modalidad de tratamiento es el "cierre farmacológico" del conducto arterioso persistente mediante el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), que cierran el conducto de manera efectiva al reducir la biosíntesis de las prostaglandinas vasodilatadoras. <sup>(13)</sup>

El tratamiento médico estándar para el cierre de la PCA implica el uso de indometacina o ibuprofeno, ambos tienen éxito en lograr el cierre del conducto en aproximadamente el 70-80% de los casos. No obstante, estos fármacos pueden provocar efectos adversos graves, como perforaciones gastrointestinales, insuficiencia renal aguda y trastornos hemorrágicos. Aunque el ibuprofeno parece ser actualmente el fármaco de elección para el cierre farmacológico del CA debido a sus menores efectos secundarios en comparación con la indometacina, no se considera el fármaco ideal debido a su perfil de seguridad subóptimo y a su tasa de fracaso de aproximadamente el 30%. <sup>(19)</sup>

Algunos estudios han informado sobre el cierre exitoso del CA con paracetamol en varios RNP. A pesar de que el perfil de seguridad del paracetamol es mejor que el del ibuprofeno, con una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales y renales, así como ninguna repercusión negativa en la oxigenación cerebral, la eficacia del paracetamol intravenoso (IV) ha sido objeto de cuestionamiento reciente. Solo un ensayo investigó su eficacia para cerrar el conducto, y estudios retrospectivos han revelado una tasa más baja de cierre en comparación con otros tratamientos. <sup>(19)</sup>

Cuando las medidas de tratamiento conservador fracasan, se recurre al cierre quirúrgico, especialmente en casos donde el tratamiento farmacológico está contraindicado. Se considerara fracaso del tratamiento farmacológico cuando persiste un conducto arterioso hemodinámicamente significativo tras la administración de dos ciclos de indometacina, ibuprofeno o paracetamol. <sup>(27)</sup>

## **ANTECEDENTES ESPECIFICOS**

La relación entre las prostaglandinas y la persistencia del conducto arterioso fue identificada por primera vez por Arcilla et,al, en la década de los sesenta cuando describieron el cierre de dicho conducto.<sup>(14)</sup> Los primeros informes clínicos que emplearon indometacina para promover el cierre de PCA en bebés prematuros fueron publicados en el New England Journal of Medicine en 1976.<sup>(15)</sup>

Debido a las complicaciones asociadas con el uso de indometacina, se emprendió la búsqueda de un fármaco alternativo. En este contexto, el ibuprofeno, un derivado del ácido propiónico y un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, así como de la síntesis de prostaglandinas, fue estudiado en cerdos recién nacidos en 1996 y como profilaxis para prevenir la PCA en recién nacidos prematuros<sup>(16)</sup>. No fue sino hasta el año 2000 que se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado, también publicado en el New England Journal of Medicine, que comparó indometacina e ibuprofeno. Este ensayo demostró que el ibuprofeno, administrado en el tercer día de vida, era tan eficaz como la indometacina en el tratamiento de la PCA en prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR) y tenía una menor probabilidad de inducir oliguria o alteraciones hemodinámicas gastrointestinales.<sup>(17-18)</sup>

Ohlsson et.al en una revisión sistemática de Cochrane, evaluaron la eficacia y seguridad del ibuprofeno en comparación con la evolución sin tratamiento o con placebo en prematuros de bajo peso al nacer. No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la efectividad del ibuprofeno en comparación con la indometacina, aunque sí observaron una reducción en el riesgo de enterocolitis necrosante y pocos efectos adversos en la función renal. Se recomienda intentar el cierre antes de las primeras 2 semanas de vida, para evitar que se desarrolle un conducto persistentemente prolongado con tratamiento precoz ya que en estos estadios precoces las posibilidades de éxito son mayores, reduciendo la incidencia de displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante y la necesidad de ligadura quirúrgica.<sup>(16, 20)</sup>

La tasa de éxito de ibuprofeno para el cierre del PCA reportada en la literatura ha sido variable, entre 60% y el 80%. Las estimaciones más precisas de la tasa de fracaso del ibuprofeno se sitúan entre el 26 y el 29%. <sup>(15)</sup> La tabla 2 muestra las tres dosis recomendadas para ibuprofeno endovenoso y oral:

<b>DOSIS</b>	<b>IV</b>	<b>ORAL ESTANDAR</b>	<b>ORAL ALTA</b>
<b>PRIMERA</b>	10mgkgdo	10 mgkgdo	20 mgkgdo
<b>SEGUNDA</b>	5 mgkgdo	5 mgkgdo	10 mgkgdo
<b>TERCERA</b>	5 mgkgdo	5 mgkgdo	10 mgkgdo

Tabla 2. Dosis de ibuprofeno recomendadas. Extraído de Sola A, et al. Evidence on the Effectiveness and Safety of Pharmacological Treatment for the Patent Ductus Arteriosus in Premature Newborns. *EC Paediatrics* 10.12 (2021): 120- 131.

Un estudio realizado por Jones et al, comparó la eficacia de la indometacina con el ibuprofeno en el tratamiento de la PCA-HS en pacientes prematuros, y señala que la indometacina resultó efectiva hasta en un 70% con un primer ciclo y un 60% con el segundo, mientras que el ibuprofeno mostró una tasa de cierre del 75% con el primer ciclo y del 55% con el segundo. Esto se explica por la acción no selectiva del ibuprofeno sobre la ciclooxigenasa, la enzima encargada de la síntesis de prostaglandinas, sin inducir vasoconstricción ni reducir los flujos sanguíneos renal, mesentérico y cerebral. Dado su fácil acceso y seguridad comprobada en neonatos, se espera que el ibuprofeno contribuya a reducir la estancia intrahospitalaria y, por ende, la morbilidad asociada. <sup>(21,22)</sup>

En recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer, se han estudiado otros fármacos para favorecer el cierre del PCA persistente, y uno de los últimos en agregarse es el paracetamol. Aunque aún no se comprende completamente su mecanismo de acción para cerrar la PCA, se presume que implica la inhibición de la síntesis de prostaglandinas. A diferencia del ibuprofeno, el paracetamol parece actuar en la región de peroxidasa de la enzima prostaglandina sintetasa. Estudios han comparado el ibuprofeno y el paracetamol para el cierre del PCA, encontrando resultados similares en el Cochrane 2015 <sup>(23)</sup> y un análisis realizado por Carlo Dani y Gianluca Lista, et al. quienes indicaron que el paracetamol fue menos eficaz que el ibuprofeno para cerrar la PCA hemodinámicamente

significativa (52% frente a 78%), aunque ambos mostraron un efecto de constricción similar.<sup>(19)</sup>

La eficacia del paracetamol para el cierre del PCA varía en diferentes estudios, con tasas de éxito que van desde un 6% hasta un 65% <sup>(15)</sup> En un metaanálisis se encontró que paracetamol fue mínimamente eficaz en recién nacidos con peso al nacer extremadamente bajo, logrando el cierre del PCA en sólo el 13%. Este estudio sugiere que el paracetamol puede no ser una alternativa médica adecuada para el tratamiento del PCA en recién nacidos de muy bajo peso al nacer y muy baja edad gestacional <sup>(32)</sup>.

Aunque Ozdemir et al reportaron una tasa de éxito del 71.4% con el empleo de paracetamol, destacando su ventaja al no estar relacionado con efectos adversos a corto ni largo plazo, este éxito se atribuye a la acción del paracetamol mediante la inhibición no selectiva de la ciclooxigenasa, sin inducir vasoconstricción ni reducir los flujos sanguíneos renal, mesentérico y cerebral. <sup>(24)</sup>

Roofthoof y Alan en 2013 informaron series de casos en los que el paracetamol IV no logró cerrar PCA- HS. Un estudio retrospectivo reciente indicó que el uso de paracetamol IV como primer tratamiento aumentó el riesgo de fracaso del cierre del PCA- HS en comparación con el ibuprofeno, tanto en bebés nacidos entre las semanas 23 y 24 y entre las 25 y 28 de gestación. Además, estos datos son consistentes con los resultados de un estudio reciente en conducto arterioso persistente aislado de ratón que demuestra que el paracetamol tiene un efecto menor en la constricción de conducto arterioso y la disminución de la síntesis de prostaglandinas que la indometacina o ibuprofeno. <sup>(25)</sup>

En México, un estudio realizado en 2011 en el Hospital Infantil de México comparó la eficacia del ibuprofeno por vía oral e intravenoso para el cierre del PCA. Se encontró que el mayor porcentaje de éxito se obtenía cuando el diagnóstico y manejo se realizaban en la primera semana de vida, y al utilizar un segundo ciclo de ibuprofeno a partir de la segunda semana de vida no se observaron diferencias significativas entre iniciar el tratamiento de manera temprana o tardía <sup>(26)</sup>

En resumen, según la evidencia actual hasta la fecha, se puede afirmar que el paracetamol, ya sea oral o endovenoso, es menos efectivo que el ibuprofeno e indometacina para el cierre de PCA.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El cierre inadecuado del conducto arterioso persistente (PCA) en recién nacidos prematuros representa un desafío significativo en la atención neonatal, con implicaciones sustanciales para la salud cardiovascular a largo plazo de estos pacientes. Aunque diversas estrategias farmacológicas han sido empleadas para inducir el cierre del PCA, la elección entre diferentes agentes terapéuticos sigue siendo un tema de debate en la comunidad médica.

El ibuprofeno y el paracetamol han surgido como opciones farmacológicas prometedoras para abordar el PCA en neonatos prematuros, sin embargo, la comparación directa entre estos dos agentes en términos de eficacia sigue siendo un área de investigación insuficientemente explorada.

La falta de consenso en la elección del agente farmacológico óptimo para el cierre del PCA en recién nacidos prematuros plantea interrogantes sustanciales en la práctica clínica. La variabilidad en la respuesta individual a estos tratamientos, así como la posible presencia de efectos adversos específicos para cada agente, subrayan la necesidad de una evaluación detallada y comparativa entre ibuprofeno y paracetamol.

Aunque se han publicado algunos ensayos controlados aleatorios relacionados para comparar los efectos terapéuticos del paracetamol y el ibuprofeno para el conducto arterioso persistente, la mayoría de estos estudios obtuvieron resultados insignificantes.

En el Hospital de la Mujer de Puebla, al tratarse de un hospital de referencia con alta incidencia de prematuridad y conducto arterioso persistente, con demostración en estudio previo de la eficacia del paracetamol en promedio del 63.5% sin estudios en comparación con ibuprofeno, la presente investigación se propone abordar la siguiente pregunta:

***¿Cuál es la eficacia del ibuprofeno intravenoso en el cierre del conducto arterioso persistente vs paracetamol en recién nacidos prematuros?***

## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

Analizar la eficacia del ibuprofeno intravenoso en el cierre del conducto arterioso persistente vs paracetamol en recién nacidos prematuros atendidos en el Hospital de la Mujer de Puebla en el periodo comprendido entre el 5 de octubre de 2022 al 31 de octubre de 2023.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- 1) Describir las principales variables demográficas de los recién nacidos en ambos grupos: sexo, edad gestacional, edad posnatal al tratamiento
- 2) Comparar y describir la eficacia del ibuprofeno IV en recién nacidos prematuros vs los tratados con paracetamol: cierre exitoso, numero de ciclos, desenlace del tratamiento
- 3) Describir tipo de efectos adversos asociadas al uso del ibuprofeno intravenoso.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se trata de un estudio observacional, comparativo, transversal, homodémico y retrospectivo que se efectuó en el Hospital de la Mujer del estado de Puebla el cual consistió en la revisión de expedientes clínicos de la población menor a 37 semanas de edad gestacional del la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en el periodo comprendido entre el 5 de octubre de 2022 al 31 de octubre de 2023. Se incluyeron en el estudio a recién nacidos prematuros que por sospecha clínica se realizó ecocardiograma, por cardiologo pediatra, con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso mayor a 1.5mm sin importar si tenían o no repercusión hemodinámica, y a los cuales se les administró 1 ciclo de ibuprofeno intravenoso como tratamiento inicial en un periodo de 3 días el cual consistió en una primera dosis de 10 mg/kg/dosis, seguido de una segunda y tercera dosis a 5 mg/kg/dosis cada 24 horas y a quienes se realizó ecocardiograma de control posterior a la administración de dicho ciclo.

Los pacientes con cierre fallido se les administró segundo ciclo de cierre farmacológico y se excluyeron a aquellos que se diagnosticaron con cardiopatías complejas que contraindicaba el cierre del conducto arterioso y a quienes tuvieron falla renal (con concentración de creatinina sérica  $> 1,5$  mg/dL, uresis  $< 1$  ml/kg/h durante un período de recolección de 24 h o  $< 0,5$  ml/kg/h durante las primeras 24 h de vida), hepática grave (enzimas hepáticas elevadas: ALT, AST  $> 2$  veces el límite superior del rango normal: ALT 6– 50 U/L; AST 35–140 U/L), recuento plaquetario bajo  $< 150.000/mm^3$  y hemorragia (revelado por hematuria o sangre en el aspirado traqueal, aspirado gástrico o heces), previo al inicio de tratamiento. **Fueron eliminados recién nacidos que no concluyeron el tratamiento por defunción o traslado.**

Se registraron nombre y número de expediente de ecocardiogramas realizados en el periodo comprendido antes mencionado y se revisó el expediente clínico de todos los pacientes, al contar con registro de todas las variables a estudiar de acuerdo a los objetivos del estudio se capturaron en una hoja con formato de Excel de recolección de datos y posteriormente se realizó su análisis estadístico en cuanto a la eficacia del

ibuprofeno de acuerdo a edad gestacional, días de vida postnatal al inicio del tratamiento y complicaciones presentadas tras su administración.

Los datos fueron capturados en hoja de Excel y posteriormente fueron analizados en programa SPSS versión 25, se utilizó estadística descriptiva y paramétrica. Para variables nominales Chi cuadrada, una p igual o menor a 0.05 fué considerada como estadísticamente significativa. Los resultados se presentaron en cuadros y gráficas representativas.

El presente estudio de investigación siguió los lineamientos éticos establecidos por lo principios básicos de la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, informe Belmont, Ley General de salud vigente en nuestro país, en materia de investigación para la salud y el Reglamento para la investigación en seres humanos capítulo VI (artículo 59 y 60). Los procedimientos están aprobados por los Comités de Investigación y Bioética institucionales, el estudio se catálogo como investigación de riesgo mínimo y se realizó el estudio posterior a aprobación por comité local de investigación.

Debido a la utilización de medidas farmacológicas para promover el cierre del conducto arterioso, se llenó el formato de consentimiento informado para pacientes pediátricos y con discapacidad, autorizado por el padre o tutor.

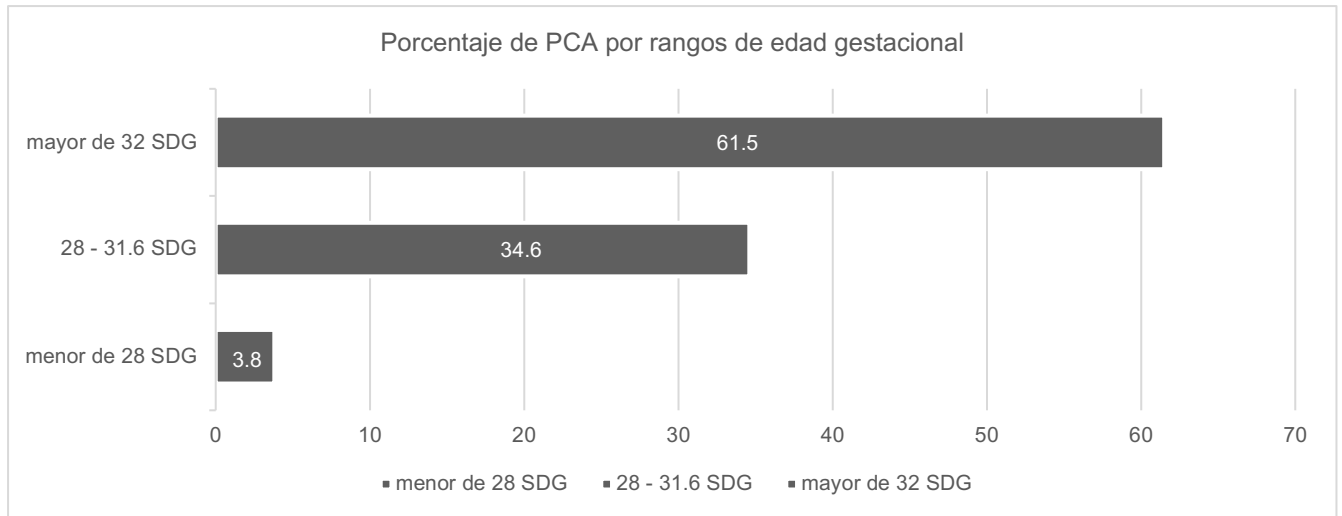
## RESULTADOS

Durante el año 2022 se atendieron un total de 5701 nacimientos, cuya incidencia de prematuridad fue del 21.5% (1227 RN prematuros/año). Se diagnosticaron 222 cardiopatías congénitas que corresponde al 3.8% del total, de los cuales 45% (100/222) corresponden a PCA. Se incluyeron en el estudio a 26 recién nacidos, en cuanto al género hubo predominio del sexo femenino con 61.5%.

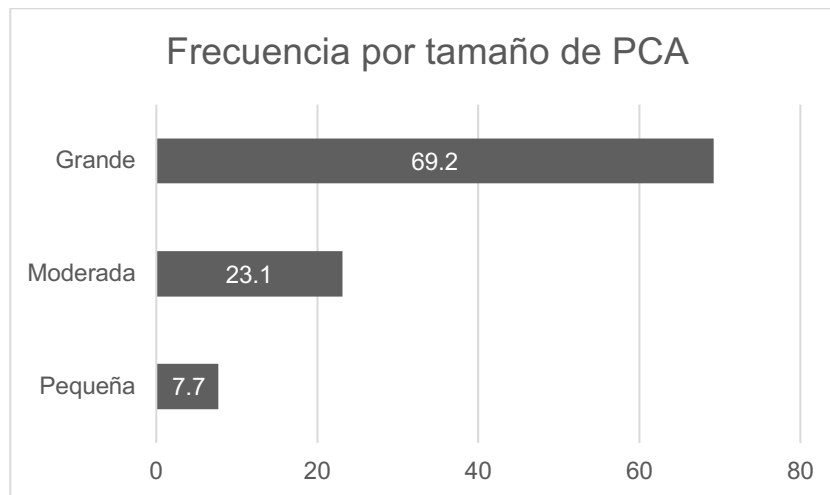
Tab 1. Variables demográficas

Variable	Frecuencia (n=)	Porcentaje (%)
<b>Sexo</b>		
Masculino	10	38.5
Femenino	16	61.5
<b>Edad gestacional</b>		
Menor de 28 SDG	1	3.8
De 28 a < 32 SDG	9	34.6
DE 32 A < 34 SDG	7	26.9
De 34 a < 37 SDG	9	34.6
<b>Tamaño de la PCA</b>		
Pequeña	2	7.7
Moderada	6	23.1
Grande	18	69.2

En cuanto a la edad gestacional ( escala de Ballard o Capurro ) el 3.8% fue menor de 28 SDG y el 61.5% fueron mayores de 32 semanas



Se clasificó a la persistencia del conducto arterioso en pequeña, moderada y grande de acuerdo a su diámetro interno en relación con el diámetro de la aorta abdominal (pequeña <0.5, moderada 1:1 mm y grande mayor a 0.5). La PCA grande fue la más frecuente en 69.2%.



No se encontró relación entre el tamaño de la PCA y la edad gestacional ( $p=0.85$ ) sin embargo la PCA grande se presentó en un 38.9% en el grupo de 28 a menores 32 SDG.

RANGOS DE EDAD GESTACIONAL	TAMAÑO DE LA PCA			
	PEQUEÑO	MODERADO	GRANDE	TOTAL
<b>MENOR A 28 SDG</b>	0	0	1 (5.6%)	1 (3.8%)
<b>28.1 a &lt; 32 SDG</b>	1 (50%)	1 (16.7%)	7 (38.9%)	9 (34.6%)
<b>32 a &lt; 34 SDG</b>	0	2 (33.3%)	5 (27.8%)	7 (26.9%)
<b>34 a &lt; 37 SDG</b>	1 (50%)	3 (50%)	5 (27.8%)	9 (34.6%)
<b>TOTAL</b>	2 (100%)	6 (100%)	18 (100%)	26 (100%)

Análisis estadístico Chi cuadrada  $p=0.85$

En cuanto a el desenlace del tratamiento con ibuprofeno se clasificaron 3 rubros: **cierre exitoso, disminución del tamaño del diámetro de la PCA y cierre quirúrgico**. El 65.4% (17/26) tuvieron cierre farmacológico exitoso, 6 disminuyeron de tamaño (23.1%) y solo 3 requirieron de cierre quirúrgico (11.5%).

<i>DESCENLACE DE TRATAMIENTO</i>	<i>FRECUENCIA</i>	<i>%</i>
<b>CIERRE EXITOSO</b>	17	<b>65.4</b>
<b>DISMINUCIÓN DE TAMAÑO</b>	6	23.1
<b>CIERRE QUIRURGICO</b>	3	11.5
<b>TOTAL</b>	26	100

### **EFICACIA DE IBUPROFENO EN EL CIERRE DE PCA Vs PARACETAMOL**

En comparación con estudio previo realizado en 2021 en esta Unidad sobre la eficacia del cierre del conducto arterioso con paracetamol se encontró de 63.5% muy similar a la reportada en este estudio, con menor porcentaje de cierre quirurgico con 6.1%

#### **Eficacia de paracetamol**

<i>DESCENLACE DEL TRATAMIENTO</i>	<i>FRECUENCIA</i>	<i>%</i>
<b>CIERRE EXITOSO</b>	186	<b>63.5%</b>
<b>Disminucion de TAMAÑO DE PCA</b>	89	30.4%
<b>CIERRE Quirurgico</b>	18	6.1%
<b>PCA PERSISTENTE</b>	0	0

#### **Eficacia de ibuprofeno**

<i>DESCENLACE DE TRATAMIENTO</i>	<i>FRECUENCIA</i>	<i>%</i>
<b>CIERRE EXITOSO</b>	17	<b>65.4</b>
<b>DISMINUCIÓN DE TAMAÑO</b>	6	23.1
<b>CIERRE QUIRURGICO</b>	3	11.5
<b>TOTAL</b>	26	100

Garibaldi SR. Eficacia del paracetamol en el cierre del conducto arterioso en recién nacidos de acuerdo a edad gestacional [Tesis de Especialidad]. Puebla: BUAP; 2021  
<https://hdl.handle.net/20.500.12371/18797>

Se observó menor porcentaje de cierre exitoso a mayor tamaño de la PCA el cual fue de 55.6% en PCA grande y de 100% en PCA pequeña, sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.57$ )

TAMAÑO DE LA PCA	DESCENLACE DEL TRATAMIENTO		
	CIERRE EXITOSO	DISMINUCION DE PCA	QUIRURGICO
<b>PEQUEÑO</b>	2 (100%)	0	0
<b>MODERADO</b>	5 (83.3%)	1 (16.7%)	0
<b>GRANDE</b>	10 (55.6%)	5 (27.8%)	3 (16.7%)
<b>TOTAL</b>	17 (65.4%)	6 (23.1%)	3 (11.5%)

Análisis estadístico Chi cuadrada  $p=0.57$

En cuanto al inicio del tratamiento con ibuprofeno y la eficacia se observó que el 52.9% fue exitoso cuando el tratamiento se inició antes de los 3 días y el porcentaje disminuye a 17.6% cuando se inició a los 7 días o más de vida, sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa ( $p=>0.05$ ). El 66.7% de las PCA que disminuyeron de tamaño iniciaron tratamiento a los 7 días o más.

DIAS AL INICIO DEL TRATAMIENTO	DESCENLACE DEL TRATAMIENTO		
	CIERRE EXITOSO	DISMINUCION DE PCA	QUIRURGICO
<b>IGUAL O MENOR A 3 DIAS</b>	9 (52.9%)	1 (16.7%)	0
<b>DE 4 A 6 DÍAS</b>	5 (29.4%)	1 (16.7%)	2 (66.7)
<b>7 O MÁS DÍAS</b>	3 (17.6%)	4 (66.7%)	1 (33.3%)
<b>TOTAL</b>	17 (100%)	6 (100%)	3 (100 %)

Hubo una eficacia estadísticamente significativa de 73.1% con solo **un ciclo** de ibuprofeno ( $p=0.006$ )

NUMERO DE CICLOS	FRECUENCIA	%
<b>UNO</b>	19	<b>73.1</b>
<b>DOS</b>	7	26.9
<b>TOTAL</b>	26	100

Análisis estadístico Chi cuadrada  $p=0.006$

Solo un 7.7% de los recién nacidos tratados con ibuprofeno presentó trombocitopenia. No se encontró relación entre dicha complicación y la edad gestacional ( $p=0.57$ )

**EFFECTOS ADVERSOS POR DE EDAD GESTACIONAL**

<b>RANGOS DE EDAD GESTACIONAL</b>	<b>EFFECTOS ADVERSOS</b>	
	<b>TROMBOCITOPENIA</b>	<b>NINGUNA</b>
<b>MENOR A 28 SDG</b>	0	1 (4.2%)
<b>28 A &lt; 32 SDG</b>	0	9 (37.5%)
<b>32 A &lt; 34 SDG</b>	1 (50%)	6 (25 %)
<b>34 A &lt; 36 SDG</b>	1 (50%)	8 (33.3%)
<b>TOTAL</b>	2 (7.7%)	24 (92.3%)

Análisis estadístico Chi cuadrada  $p=0.57$

## **DISCUSIÓN**

Según la Organización Mundial de la Salud, las cardiopatías congénitas se sitúan como la segunda categoría más común de defectos congénitos en México, con una incidencia estimada de 8-10 por cada 1000 recién nacidos vivos.<sup>(30)</sup> En el ámbito nacional, la persistencia del conducto arterioso (PCA) destaca como la cardiopatía congénita más prevalente, siendo informado en el Instituto Nacional de Cardiología como representante del 24.8% de todas las cardiopatías congénitas en la edad pediátrica.<sup>(29)</sup> Esta frecuencia aumenta al 48.9% en el Instituto Nacional de Pediatría durante el periodo neonatal y alcanza el 20% de los casos en el hospital de cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, especialmente en prematuros.<sup>(29)</sup>

En nuestra unidad, la incidencia de prematurez es del 19.2% y hablando de la PCA representó el 60% del total de cardiopatías en esta unidad, observándose una marcada preponderancia en el sexo femenino, con una relación de 2:1, corroborando así los hallazgos de nuestro estudio con una frecuencia del 61.5% respecto a lo reportado por la literatura.<sup>(29,35)</sup>

El tratamiento médico convencional para el cierre de la PCA involucra principalmente el uso de antiinflamatorios no esteroideos, como la indometacina, aunque este último se encuentra actualmente en desuso debido a sus efectos secundarios, siendo el ibuprofeno una alternativa eficaz. La tasa de éxito de ibuprofeno para el cierre del PCA en nuestro estudio fue del 65.4%, en línea con la variabilidad reportada en la literatura, que oscila entre el 60% y el 80% de acuerdo a lo último publicado por la Sociedad Iberoamericana de Neonatología en EC Pediatrics en diciembre 2021.<sup>(15)</sup>

En comparación con estudio previo realizado en esta Unidad en 2021 sobre la eficacia del cierre del conducto arterioso en recién nacidos se reportó tasa de éxito de 63.5%, muy similar a la reportada por nuestro estudio<sup>(35)</sup>

Gian Luca y colaboradores en 2020 reportaron que los bebés nacidos entre las 25 y las 27 semanas de edad gestacional tenían una menor probabilidad de constricción del CA que los bebés nacidos entre las 28 y las 32 semanas de edad gestacional, resultados que confirman los hallazgos obtenidos en nuestro estudio de investigación en el cual la aparición de PCA-HS está inversamente relacionada con la edad gestacional, probablemente debido al aumento de la reactividad de la CA al oxígeno y la disminución de la concentración de vasodilatadores circulantes que ocurre a medida que avanza la edad gestacional. <sup>(19)</sup> Así mismo observaron que un segundo ciclo farmacológico con ibuprofeno fue efectivo para cerrar la PCA-HS refractario al primer ciclo de tratamiento en el RNP, resultado que concuerda con nuestro estudio que demostró el cierre exitoso del 88.2% de éxito tras la administración del segundo ciclo ante el fracaso del primer ciclo de ibuprofeno. <sup>(19)</sup>

Larruscain et al. sugieren el cierre farmacológico antes de las primeras 2 semanas de vida para evitar el desarrollo de un conducto persistentemente prolongado, reduciendo así la incidencia de displasia broncopulmonar, enterocolitis necrosante y la necesidad de ligadura quirúrgica. En nuestra investigación, la edad promedio al inicio del tratamiento fue de (días promedio), y solo el 11.5% de los bebés requirieron cierre quirúrgico. <sup>(16)</sup>

En comparación con el estudio de Jones et al., que compara la indometacina con el ibuprofeno para PCA-HS en prematuros, nuestro estudio refleja una tasa de cierre del 75% con un primer ciclo administrado. Además, en un estudio reciente de nuestra unidad en 2021 que utilizó paracetamol para el cierre de la PCA, se reportó una eficacia del 63.5%, con el 72% de los recién nacidos requiriendo solo un ciclo. En nuestro estudio actual, demostramos una eficacia del 65.5%, con el 73.1% requiriendo solo un ciclo y solo el 26.9% necesitando un segundo ciclo. <sup>(21)</sup>

Ohlsson et al, en una revisión sistemática de Cochrane, para analizar la eficacia y seguridad del ibuprofeno en recién nacidos prematuros, comparándolo con la progresión natural sin tratamiento o con el uso de placebo notaron una disminución en los efectos secundarios como la incidencia de enterocolitis necrosante y los eventos adversos

relacionados con la función renal sin embargo no identificaron diferencias estadísticamente significativas en comparación con la indometacina. <sup>(20)</sup>

En este estudio los eventos adversos presentados a corto plazo, fue la trombocitopenia en solo 2 pacientes (7.7%) sin ser clara la relación con el cierre farmacológico, ya que en comparación con otros estudios no parece encontrarse una relación directa con la administración del fármaco. <sup>(33)</sup>.

En un metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados llevado a cabo en China en 2017 por Xintao Huang y colaboradores, se observó que, los neonatos que fueron tratados con paracetamol presentaron una menor frecuencia de insuficiencia renal y hemorragia del tubo digestivo en comparación con aquellos que recibieron ibuprofeno. <sup>(34)</sup> Asimismo, se sugirió que el potencial efecto de antiagregante plaquetario del ibuprofeno podría contribuir a la patogénesis de la hemorragia del tubo digestivo asociada con su uso. Estos hallazgos indicaron que, aunque el paracetamol demostró eficacia comparativa en el cierre del PCA, su administración podría ser más segura que la del ibuprofeno, especialmente en individuos con riesgo de desarrollar disfunción renal o trastornos hemorrágicos. <sup>(34)</sup>

En estudio realizado en Colombia en el año 2015, se reportó la insuficiencia renal como el efecto adverso más importante asociado al uso de ibuprofeno endovenoso, y como segundo efecto adverso la hemorragia de tubo digestivo en 2.4%. <sup>(33)</sup> Similar a lo reportado en estudio realizado en Junio 2011 por el Instituto Nacional de Perinatología con incremento de la creatinina sérica y oliguria en 9.5% de los casos, sin mencionar la trombocitopenia, actualmente ya reconocido como efecto adverso más frecuentemente presentado en menores de 26 SDG según la Sociedad Iberoamericana de Neonatología. <sup>(15, 26)</sup>

## **CONCLUSIONES**

- La eficacia del ibuprofeno en el cierre de PCA en este estudio fue de 65.4% Vs 63.5% del paracetamol reportado en un estudio previo en esta Unidad.
- La persistencia del conducto arterioso representa el 60% de las cardiopatías congénitas diagnosticadas en esta unidad.
- La PCA grande representó el 69.2%
- El género femenino fue el más afectado como lo reportado en la literatura.
- No se encontró relación entre el tamaño de la PCA y la edad gestacional.
- Hubo eficacia significativa del 73.1 % con solo 1 ciclo de ibuprofeno.
- Hubo mayor eficacia del ibuprofeno cuando el tratamiento se inició antes de los 3 días, sin embargo, no se encontró diferencia estadísticamente significativa por el tamaño de la muestra.
- Solo el 11.5% de PCA requirió cierre quirúrgico.
- El ibuprofeno se considera seguro ya que el 93.7% de los tratados no presentó efectos adversos, sin embargo, se requieren más estudios con tamaño de muestra mayor para corroborar estos resultados.

## **INDICE DE ABREVIATURAS**

<b>PCA</b>	Persistencia de conducto arterioso
<b>CA</b>	Conducto arterioso
<b>RN</b>	Recién nacido
<b>SDG</b>	Semanas de gestación
<b>RNT</b>	Recién nacido de término
<b>RNP</b>	Recién nacido prematuro
<b>AINE</b>	Antiinflamatorios no esteroideos
<b>HS</b>	Hemodinamicamente significativo
<b>ECN</b>	Enterocolitis Necrosante
<b>ECO</b>	Ecocardiograma
<b>DBP</b>	Displasia broncopulmonar
<b>PGE2</b>	Prostaglandina E2
<b>IV</b>	Intravenoso

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Díaz et al. *Cardiología Pediátrica*. Ed. Mc Graw Hill. 2003
2. García Guevara C, et al. Ductus arterioso: Ecoanatomía y mecanismos de cierre. *CorSalud* 2015 Abr-Jun;7(2):135-140
3. Lago et al, Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* (2002) 161:202-207.
4. San LR, Arias L, et al. Guía de práctica clínica Persistencia del conducto arterioso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012;50:453-463.
5. Macías Michel C. et al. Evolución de los prematuros posterior al cierre de conducto arterioso. *Perinatol Reprod Hum*. 2017; 31(3):113-118.
6. Golombek SG, et al. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)* 2008; 69: 454-4581.
7. Prescott S. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant; *Advances in Neonatal Care* 2017;17:10-18.
8. AVERY, *Hemodinamica*, 7ª ed.
9. Yeh Mezu-Ndubuisi, et al. Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates. *Drugs* 2012; 72 (7)
10. Sekar KC. Corff KE. Treatment of patent ductus arteriosus: Indomethaan or ibuprofen. *J Perinatol*. 2008 May; 28 Suppl 1 : S 60-2.
11. Hariprasad P, et al. Oral ibuprofen for closure of hemodynamically significant PDA In premature neonates. *Indian Pediatr* 2002; 39:99-100
12. Bancalari E. Ductus arterioso permeable. *An Pediatr (Barc)* 2008;69:397-399.
13. Keady S, Grosso A. Ibuprofen in the management of neonatal Patent Ductus Arteriosus. *Intensive CritCare Nurs*. 2005 Feb;21(1):56-8.
14. R.A Arcilla, et al. Congestive heart failure from suspected ductal closure in utero. *J Pediatr*, 75 (1969), pp.74-78

15. Sola A, Cardetti M, Rodríguez S. Evidence on the Effectiveness and Safety of Pharmacological Treatment for the Patent Ductus Arteriosus in Premature Newborns. *EC Paediatrics* 10.12 (2021): 120- 131.
16. Larruscain, I. Alonso, et al. Nuevas pautas de tratamiento del conducto arterioso en prematuros. *An Pediatr Contin.* 2011;9(5):310-5
17. Supapannachart S, et al. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2002 Nov;85 Suppl 4:S1252-8
18. Cherif A, et al. Oral ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Am J Perinatol.* 2007 Jun;24(6):339-45
19. Carlo Dani, Gianluca Lista, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2020
20. Ohlsson A, et al. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;7:1-59.
21. Jones LJ, et al. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2011; 96:45-52.
22. Olgun H, et al. Repeated Courses of Oral Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: Efficacy and Safety, *Pediatrics and Neonatology* 2016;58:29-35.
23. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate* 2006;89:330-335.
24. Ozdemir OM, et al. Paracetamol therapy for patent Ductus arteriosus in premature infants: a chance before surgical ligation. *Pediatr Cardiol* 2014;35:276-279.
25. Roofthoof DW, et al. Paracetamol for ductus arteriosus closure. *Neonatology* 2013 104:170
26. G. Cordero Gonzalez, et al. Ibuprofeno para el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso. *Perinatol. Reprod Hum.* 2016, 30 (3):115-121

27. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Seminars in Neonatology* 2003; 8: 425-432.
28. H.Marquez -Gonzalez et al. Análisis demográfico de cardiopatías congénitas. *Arch Cardiol Mex.* 2018; 88 (5): 360-368
29. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Persistencia del Conducto Arterioso en niños, adolescentes y adultos, México; Secretaria de Salud, 2009
30. The World Health Organization (OMS)
31. Coceani, F. et al. Age dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen; *Can J Physiol Pharmacol*, 57 (1979), pp. 825-831
32. Mitra S, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2018; 319 (12):1221- 38.
33. Montealegre Pomar, et al. Perfil de seguridad del uso de ibuprofeno oral en el cierre farmacológico. *Univ. Méd.* ISSN 0041-9095. Bogotá (Colombia), 56 (4), 2015
34. Xintao Huang, Fang Wang & Kai Wang. Paracetamol versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials, *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, (2017).
35. Garibaldi SR. Eficacia del paracetamol en el cierre del conducto arterioso en recién nacidos de acuerdo a edad gestacional [Tesis de Especialidad]. Puebla: BUAP; 2021 <https://hdl.handle.net/20.500.12371/18797>

