

**Determinar el impacto del tratamiento farmacológico usado en el
cierre del ductus arterioso persistente en preterminos en el
Hospital Universitario Clínica San Rafael en los años 2017-2020**

Autores

Astrid Ximena Rojas Garzón

Coautores

Dr. Javier Cristo Colmenares

Dra. Isabel Clavijo Hoyos

Asesor Epidemiológico

Dr. Alejandro Colmenares

Departamento de Pediatría-Neonatología

Hospital Universitario Clínica San Rafael

Universidad Militar Nueva granada

Bogotá, marzo 2020

AGRADECIMIENTOS

A la Universidad Militar Nueva Granada por permitir alcanzar este gran logro, teniendo de base el Hospital Universitario Clínica San Rafael, y con el apoyo de los docentes asentir en un alto perfil académico, en el mejor ambiente y refuerzo a nuestro ser

A Dios por siempre guiar mis proyectos y permitir culminarlos

A mi familia, motor de todos mis metas, y soporte ante todos los obstáculos encontrados para poder dar un feliz término a este propósito.



TABLA DE CONTENIDO

1. Título
2. Resumen
3. Formulación del problema
 - 3.1. Planteamiento del problema
 - 3.2. Justificación
 - 3.3. Pregunta de Investigación
4. Marco Teórico
5. Objetivos
 - 5.1. Objetivo General
 - 5.2. Objetivos Específicos
6. Hipotesis
7. Metodología
 - 7.1. Tipo de Estudio
 - 7.2. Definición de la Población
 - 7.2.1. Población de Referencia
 - 7.2.2. Población Blanco
 - 7.3. Criterios de Elegibilidad
 - 7.3.1. Criterios de Inclusión
 - 7.3.2. Criterios de Exclusión
 - 7.4. Diseño muestral

- 7.5. Cálculo de Tamaño de la Muestra
- 7.6. Definición de Variables
- 7.7. Técnicas de Recolección de la Información
 - 7.7.1. Fuentes de Información
 - 7.7.2. Instrumento de recolección de la Información
 - 7.7.3. Proceso de Obtención de la Información
- 7.8. Control de Sesgos y Errores
- 7.9. Análisis Estadístico
- 8. Consideraciones Éticas, Disposiciones Legales Vigentes y Propiedad Intelectual
- 9. Resultados
- 10. Análisis
- 11. Conclusiones
- 12. Bibliografía

1. TITULO

Determinar el impacto del tratamiento farmacológico usado en el cierre del ductus arterioso persistente en preterminos en el Hospital Universitario Clínica San Rafael en los años 2017-2020

1. RESUMEN

El ductus arterioso (DA) es un vaso fetal cuya función es desviar la sangre de la circulación pulmonar hacia la circulación sistémica, durante la adaptación posnatal normal, la dirección de la derivación ductal principal cambia de izquierda a derecha, Cuando el DA no se cierra en los primeros 3 días de vida facilita una derivación de izquierda a derecha que puede causar sobrecarga pulmonar y disminución del gasto sistémico, ductus arterioso persistente (DAP) con repercusión hemodinámica (hs). Esta derivación se ha asociado con varias condiciones clínicas, edema pulmonar, disminución de la distensibilidad pulmonar, hemorragia pulmonar, y finalmente dependencia prolongada del ventilador y enfermedad pulmonar crónica (EPC); en casos graves enterocolitis necrozante, (ECN), disfunción miocárdica e hipotensión sistémica, así como flujo sanguíneo intracerebral alterado (robo ductal) y hemorragia intraventricular (HIV).

Estas observaciones proporcionan la justificación para el tratamiento del DAP en recién nacidos prematuros. Sin embargo, hasta la fecha, no hay datos de estrategias de tratamiento óptimo en DAP con repercusión hemodinámica.

Se realizó un estudio retrospectivo, descriptivo con corte transversal, para determinar entre ibuprofeno y paracetamol cual tiene mayor tasa de éxito en el cierre

del ductus arterioso persistente en los preterminos menores de 36 semanas en la unidad neonatal del hospital universitario clínico san Rafael en el periodo comprendido entre enero del 2017 hasta octubre del 2020.

Resultados: En el periodo estudiado un total de 89 pretérminos (8.9%) cumplieron los criterios de selección para cierre de ductus hemodinámicamente significativo; el cierre farmacológico exitoso fue similar en ambos grupos en un 84% para el grupo de ibuprofeno vs 81,8% en el grupo de paracetamol, no hubo una diferencia significativa entre los dos tratamientos ($P= 0,15$), al comparar los pacientes con respuesta adecuada a manejo farmacológico vs los que requirieron manejo quirúrgico, no se encontró diferencia significativa entre el uso de surfactante, presencia de proceso infeccioso, ausencia de maduración pulmonar, y presencia RCIU; Las complicaciones por cierre farmacológico se presentaron en el grupo de ibuprofeno en 7,8% (6 pacientes) siendo la más común la trombocitopenia en un 3,95% seguido de hemorragia de vías digestivas 2,6% y un solo caso de injuria renal.

Conclusiones: El paracetamol endovenoso tiene una tasa de cierre exitoso comparable con ibuprofeno endovenoso para cierre de DAP-hs en preterminos menores de 36 semanas, siendo más alta en los 5 primeros días de vida de inicio de cierre, el cierre quirúrgico implica mayor tiempo de ventilación mecánica por ende mayor riesgo de lesión pulmonar crónica, las complicaciones a corto plazo se presentan más con ibuprofeno en donde se evidenció trombocitopenia, hemorragia de vías digestivas y falla renal

Palabras clave: Pretermino, Ductus arterioso hemodinamicamente significativo, paracetamol, Ibuprofeno.

3. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

3.1 Planteamiento del problema

Durante la vida fetal el ductus arterioso (DA) direcciona la sangre de la arteria pulmonar a la aorta sin paso de flujo sanguíneo a los pulmones, después del nacimiento el ductus sufre una constricción activa y eventual obliteración, la persistencia del ductus arterioso ocurre cuando falla el cierre completo después del nacimiento. En el neonato prematuro el cierre es más lento y dependerá de otras variables como la presencia de enfermedad de membrana hialina, administración de líquidos, el desarrollo de la infección, la hipoxia y el no haber recibido esteroides prenatales

El ductus arterioso persistente (DAP) es la anomalía cardíaca más común en recién nacidos (RN), con mayor frecuencia en los menores de 28 semanas, en quienes puede alcanzar hasta 80%.

Los preterminos con ductus arterioso persistente hemodinamicamente significativo (DAP –hs), presentan acidosis metabólica, alteración de la función pulmonar,

sobrecarga de volumen sobre el ventrículo izquierdo, hiperflujo pulmonar y disminución del flujo sistémico que conlleva a una gran tasa de mortalidad con respecto a los que no cursan con ductus, recordando que está asociada con un incremento de riesgo de displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia y edema pulmonar, enterocolitis necrozante (ECN), hemorragia intraventricular, y potencial daños multiorgánico, por disminución de perfusión y entrega de oxígeno; por lo tanto el manejo ha sido enfocado en cerrar el DAP-hs y minimizar pobre resultados en los prematuros

Las diferentes estrategias de manejo incluyen: Manejo conservador con solo cuidado de soporte, cierre farmacológico usando inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) incluyendo indometacina y ibuprofeno; uso profiláctico de inhibidores COX para prevenir DAP como acetaminofén (paracetamol), y Ligadura quirúrgica. Estas estrategias permanecen aún no claras; de cuál es la aproximación con más ventajas en el infante pretermino, ya que no hay ensayos controlados rdbdomizados grandes, que comparen estos diferentes mecanismos generando diversas preguntas aun sin responder.

Estas inquietudes producen una variación en el manejo del DAP en el infante pretermino; en muchas unidades de cuidado neonatal (UCIN), el manejo de DAP empieza con manejo conservador, con subsecuente intervención terapéutica enfocada en cierre de DAP para prematuros sintomático con DAP-hs, especialmente en estos preterminos quienes dependen de ventilación mecánica después de una semana de edad. La ligadura quirúrgica está reservada para

preterminos con falla terapéutica farmacológica y permanencia en soporte ventilatorio.

No hay datos inequívocos que determinen el manejo recomendable de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo en prematuros, como resultado existe una variabilidad en el tratamiento entre neonatólogos y cardiólogos a nivel mundial. No existe estandarización del cuidado entre instituciones, por lo cual se han desarrollado herramientas para valorar el riesgo del DAP con significancia hemodinámica basada en score clínico y ecocardiográfico; en muchas unidades se han definido sus propios protocolos, guías y algoritmos, por eso la importancia de reconocer en la unidad neonatal del hospital universitario clínica san Rafael como está el impacto del tratamiento del ductus arterioso según la guía de manejo establecida, recordando que los inhibidores COX son de elección en el manejo médico y dentro de éstos el ibuprofeno es el agente preferido en nuestra institución, ya que se asocia con un menor riesgo de enterocolitis necrozante(ECN) e insuficiencia renal transitoria, dejando el acetaminofén solo para uso en pacientes con contraindicación del AINES; y manejo quirúrgico cuando no hay respuesta posterior a segundo ciclo de ibuprofeno o acetaminofén y el paciente tiene compromiso hemodinámico y respiratorio.

3.2 Justificación

En la mayoría de los neonatos a término, el conducto arterioso se cierra espontáneamente en la vida extrauterina en las 48-96 horas. Sin embargo, en los infantes prematuros este tiende a permanecer abierto con una frecuencia que está inversamente relacionada con la edad gestacional y el peso al nacer, afectando al 40% de la población pretermino; el porcentaje puede alcanzar el 80% en los prematuros extremos

Cuando el DAP persiste más allá de los primeros días de vida, a medida que disminuye la resistencia vascular pulmonar, la sangre fluye de izquierda a derecha desde la aorta hacia las arterias pulmonares, lo que resulta en un flujo sanguíneo excesivo a través de los pulmones y una disminución simultánea del flujo sanguíneo a la circulación sistémica. Un DAP asociado con signos clínicos y ecocardiográficos de hiperperfusión pulmonar e hipoperfusión sistémica se denomina PDA hemodinámicamente significativo (DAP-hs)

En prematuros la persistencia del DAP-hs, está asociada a un aumento de la morbilidad y numerosos resultados adversos incluidas tasas más altas de muerte, enterocolitis necrotizante (ECN), displasia broncopulmonar, insuficiencia renal, hemorragia intraventricular, leucomalasia cerebral y alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo como la parálisis cerebral entre otros. En diversos estudios se ha demostrado que los lactantes con un diagnóstico de DAP tienen un peor resultado combinado de mortalidad o morbilidades importantes (55% frente a 25%) en comparación con los que no tienen DAP. No existe evidencia concreta para recomendar el tratamiento efectivo para cierre del ductus arterioso; sin

embargo, el tratamiento del DAP-hs clínicamente significativo es importante para prevenir complicaciones cardiorrespiratorias, gastrointestinales y neurológicas referidas previamente.

La terapia farmacológica está dirigida a inhibir la prostaglandina sintetasa, ya que la prostaglandina E_2 (PGE_2), 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.

El momento óptimo, las dosis y los beneficios del tratamiento médico o de la ligadura quirúrgica no han sido completamente identificados, siendo quizás uno de los temas más investigados en neonatología con una aprobación variable entre los médicos con respecto a la práctica. Los estudios de múltiples investigaciones difieren en el tratamiento, y muchos de estos no han podido demostrar beneficios clínicos con adecuada evidencia debido a fallas inherentes en el diseño, la ejecución y la evaluación de resultados.

Aunque se necesitan ensayos aleatorizados que comparen el resultado clínico de los diferentes enfoques de tratamiento para decidir la intervención terapéutica más eficaz y segura para los recién nacidos prematuros con DAP; se continuara administrando tratamiento farmacológico a los preterminos que presenten un DAP -hs, por las comorbilidades y complicaciones conocidas que con lleva el no tratarlo. Dado los beneficios documentados en los estudios referenciados del uso de

inhibidores cox; y su seguridad en una población que tiene gran impacto en salud pública como lo son los prematuros y la morbimortalidad que encamina su manejo en la práctica diaria; pretendemos realizar un estudio para evaluar la respuesta al uso de ibuprofeno y acetaminofén como tratamiento farmacológico del ductus arterioso persistente en el hospital universitario clínica san Rafael, caracterizando la población que cumple con los criterios para dicho manejo farmacológico, cuantos no respondieron y requirieron una segunda dosis e incluso quienes terminan en tratamiento quirúrgico, como también; valorar el impacto presente en las diferentes comorbilidades referidas a nivel multiorgánico de un DAP –hs. Consecutivamente los datos obtenidos se compartirán como aporte estadístico y medio fundamental para implementación de protocolos y como estrategias en el manejo de esta patología en los prematuros, población que constantemente ésta en riesgo.

3.3 Pregunta de investigación

¿Cuál es el impacto del manejo farmacológico del cierre de ductus arterioso persistente en recién nacido pretérmino en la Unidad de recién nacidos del Hospital Universitario Clínica San Rafael?

4. MARCO TEÓRICO

Preterminos

La Organización Mundial de la Salud, la Academia Americana de Pediatría (AAP) y el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología (ACOG) definen nacimiento prematuro como nacimiento de un recién nacido antes de completar las 37 semanas de gestación. La cual corresponde el 11% de los nacimientos a nivel mundial, sin embargo, la estimación es complicada debido a diferentes mediciones de edad gestacional y definición de prematurez. (15)

Los nacimientos preterminos son la causa más importante de mortalidad y morbilidad neonatal en el mundo, existen varios factores de riesgos generales como son antecedente previo de nacimiento precoz, embarazos múltiples, estado socioeconómico bajo, peso materno, fumar durante embarazo y estado periodontal. Adicional existen factores de riesgo relacionados con el embarazo como son: vaginosis bacterianas, hemorragias durante el embarazo, trastornos hipertensivos, etc. (16)

Ductus arterioso persistente

El ductus arterioso persistente es una estructura vascular que conecta entre la arteria pulmonar izquierda media y la aorta descendente, distal del origen de la arteria subclavia izquierda; y tiene como función en la vida fetal realizar un shunt que permita mezclar la sangre que viene del ventrículo derecho a la aorta que corresponde al 60% de la volemia y evitar el paso de exceso de sangre a los pulmones inmaduros el cual solo recibe el 6%. Esta permanencia de ductus es permitida por las altas concentraciones de prostaglandinas E1 y E2, en donde la

última tiene mayor efecto permitiendo activar los receptores de las proteínas G del músculo liso y con esto relajar el músculo liso. En los recién nacidos preterminos esta sensibilidad a prostaglandinas es más elevada que en los a término, haciendo que esta población sea más susceptible a la permanencia del ductus en el periodo neonatal. (17, 18)

Embriología

En el desarrollo del sistema circulatorio fetal, el tronco arterioso está dividido por el tabique aorticopulmonar hacia el tronco pulmonar y la aorta ascendente. El tronco continúa en un tubo de endotelio llamado saco aórtico o aorta ventral de donde se desarrollan el número de arcos aórticos (I, II, III, IV, VI) que conecta al lado derecho y aorta dorsal del lado izquierdo, fusionándose por debajo del nivel de los arcos para formar la aorta toracoabdominal descendente. (18)

El sexto arco aórtico (arco pulmonar) se desarrolla alrededor del día 29. En la octava semana de gestación, la porción ventral del sexto arco aórtico, en su parte proximal derecha da origen a la arteria pulmonar derecha y la arteria pulmonar izquierda que sale de la parte proximal izquierda. La porción dorsal está obliterada junto con la aorta dorsal derecha. Sin embargo, la porción dorsal del sexto arco izquierdo persiste como un conducto vascular llamado ductus arterioso que surge del techo del cruce entre las arterias pulmonares principal e izquierda y se une a la aorta dorsal izquierda justo distal a la arteria subclavia izquierda

Epidemiología

La incidencia de DAP es variable y se estima de 1 en 2000 nacimientos, siendo del 5% al 10% en recién nacidos con cardiopatías congénitas. La incidencia será más común (1 en 500), si la estimación de PDA silencioso está incluida. Es más común en mujeres con una relación 2:1 contra el sexo masculino.

A diferencia de los infantes a término, en los prematuros, debido a la inmadurez del desarrollo del tejido ductal, el cierre durante el período posnatal puede retrasarse, permaneciendo abierto a los 4 días de edad en aproximadamente el 10% de los bebés nacidos entre las 30 y las 37 semanas de gestación, 80% de los nacidos entre las semanas 25 y 28 de gestación y el 90% de los que nacen a las 24 semanas de gestación. Para la primera semana de vida, esas tasas disminuyen a aproximadamente 2%, 65% y 87%, respectivamente. El ductus podría cerrar sin tratamiento en prematuros > 28 semanas de gestación (73%), en aquellos con peso al nacer > 1000 g (94%), y en recién nacidos de 26 a 29 semanas de gestación que no tienen síndrome de dificultad respiratoria síndrome (93%). (19)

Además, la alta incidencia de DAP se ha observado en varios síndromes genéticos con definidas anomalías como aberraciones cromosómicas (como la trisomía 21), mutaciones de un solo gen (síndrome de Holt-Oram), y algunas mutaciones ligadas al cromosoma X, pero hasta la fecha ningún defecto genético específico para DAP, se ha identificado.

Historia natural del ductus

El cierre del conducto arterioso ocurre en dos fases; una de tipo funcional, que ocurre en las primeras horas luego del nacimiento y se debe a la vasoconstricción generada por la musculatura lisa del propio *ductus* y otro anatómico.

En los recién nacidos a término el cierre funcional del conducto ocurre en un 50 % a las 24 horas, en un 90 % a las 48 y en un 100 % a las 72 horas. Estos sucesos están favorecidos por diferentes mecanismos como lo son:

- . El aumento de la presión arterial de O₂: el citocromo P45 (localizado en las células musculares del ductus) actuaría como gatillo de los acontecimientos inducidos por el oxígeno, los cuales consisten en el cierre de canales de K⁺, llamados oxígeno-sensibles, que generan una despolarización de la membrana celular. La cantidad de estos canales y su sensibilidad hacia el oxígeno varían entre las distintas especies, e incluso en distintos momentos de la gestación.

- . Aumento de la formación de endotelina (potente vasoconstrictor).

- . Disminución de la presión dentro de la luz del conducto, debido a la disminución de la resistencia vascular pulmonar.

- . Caída de los niveles plasmáticos de prostaglandina, por la pérdida del tejido placentario y el aumento de la circulación pulmonar (prácticamente todo el caudal eyectado por el corazón).

- . Disminución de la expresión de receptores de prostaciclina E₂.

. Expresión (por parte de los miocitos) de isoformas de miosina con mayor capacidad contráctil, a medida que avanza la gestación.

La segunda fase de cierre es la de tipo anatómico. Ocurre luego de varios días, debido a la producción de ácido hialurónico por parte de las células endoteliales (las cuales, a su vez, comienzan a proliferar), lo que provee un ambiente favorable para la migración de las células musculares de la capa media, todo lo cual produce un engrosamiento progresivo de la túnica íntima. Por otro lado, la contracción de los miocitos genera una isquemia en la capa media, debido a la oclusión de la *vasa vasorum*, lo cual induce la apoptosis de las células musculares, que consecuentemente adelgaza la túnica media. Una vez iniciada la contricción del *ductus* por alguno o varios de los mecanismos mencionados, hay un estacionamiento de la sangre, con lo cual se altera la nutrición de la pared del *ductus* (la que esencialmente ocurre desde el interior del vaso); ello lleva a que ocurra degeneración isquémica, necrosis de la pared y cambios citolíticos. Posteriormente ocurre proliferación de fibroblastos que lleva a que el *ductus* se convierta en el ligamento arterioso. hay una estasis de sangre, con lo cual se altera la nutrición de la pared del *ductus* (la que esencialmente ocurre desde el interior del vaso); ello lleva a que ocurra degeneración isquémica, necrosis de la pared y cambios citolíticos.

Cierre permanente: la constricción inicial sostenida del ductus es el primer paso en el cierre anatómico permanente. Se cree que el cierre comienza en el extremo pulmonar del conducto y continúa hacia el extremo aórtico.

La edad gestacional (EG) tiene un impacto importante en la tasa de cierre ductal:

. Neonatos a término: La constricción del conducto provoca un cierre hemodinámico funcional en el 50% de los lactantes dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento, en el 90% a las 48 horas y en prácticamente todos los pacientes después de 72 horas

. Neonatos prematuros: El cierre ductal, se retrasa en los prematuros y el riesgo de DAP es inversamente proporcional a la EG. La mayor incidencia de DAP en los recién nacidos prematuros puede explicarse por el efecto de la prematuridad en los reguladores del tono ductal.

El cierre anatómico completo suele tardar de dos a tres semanas, pero puede tardar varios meses, incluso llegar al año de vida.

En la reapertura: Los cambios histológicos que siguen a la constricción del DA ocurren rápidamente en los recién nacidos a término y evitan la reapertura posterior. Sin embargo, en los recién nacidos prematuros, el conducto puede reabrirse después del cierre que se produce de forma espontánea o después del tratamiento farmacológico. La reapertura del DA puede deberse a los mismos efectos de la prematuridad que embotan la respuesta ductal a factores que favorecen la constricción inicial en el momento del parto. Han documentado, que un DAP clínicamente significativo recidiva hasta en el 23% de los pacientes. La tasa de reapertura aumenta con la disminución de la EG, ocurriendo con más frecuencia en los bebés de menos de 27 semanas de gestación que en los de 27 a 33 semanas (37% frente al 11%).

Factores de riesgo

La incidencia de DAP es inversamente asociado con el grado de prematurez, otros factores que aumenta el riesgo de presentación en el neonato prematuro incluye: peso <1500gr (una incidencia aproximada del 30%), síndrome de distress respiratorio, restricción de crecimiento intrauterino, líquidos intravenosos con volumen altos en la primera semana de vida (>170cc/kg/día) ,sepsis, ruptura prolongada de membranas, furosemida, sexo masculino, entre otros; Evidencia también ha demostrado que ciertos antiácido y algunos aminoglucósidos, frecuentemente usados en neonato paradójicamente incrementan el riesgo de DAP; El surfactante exógeno no afecta directamente el ductus arterioso, pero lo enmascara por disminución de la resistencia vascular y así incrementar el shunt de izquierda a derecha. También es menos probable que se produzca el cierre en preterminos con síndrome de dificultad respiratoria, que no recibieron corticosteroides prenatales (Los glucocorticoides parecen disminuir la sensibilidad del DA a la prostaglandina E₂) o que tienen evidencia de acidosis metabólica. (20)

Fisiopatología

El flujo sanguíneo a través de un DAP en prematuros es esencialmente una derivación de sangre de izquierda a derecha desde la aorta hacia las arterias pulmonares. Como resultado, hay un flujo excesivo a través de la circulación pulmonar y una posible hipoperfusión de la circulación sistémica. Los estudios de

radionúclidos demuestran que el flujo sanguíneo pulmonar puede ser hasta tres veces mayor que el flujo sanguíneo sistémico. Las consecuencias fisiológicas de este "robo ductal" dependen del tamaño de la derivación y de la respuesta del corazón, los pulmones y otros órganos a la derivación. Cabe señalar que la derivación a través del conducto arterioso es normal durante la vida fetal y es importante durante la transición al nacer. En los casos en los que hay hipertensión pulmonar persistente, el conducto puede aliviar el exceso de estrés en el corazón al desviar la sangre de derecha a izquierda desde la arteria pulmonar a la aorta. En los casos de cardiopatía congénita ductal dependiente, el ductus es vital para mantener la circulación y reducir la poscarga del ventrículo derecho. Sin embargo, puede haber efectos deletéreos de un DAP cuando hay una derivación excesiva de izquierda a derecha desde la aorta hacia la arteria pulmonar con la consiguiente sobrecirculación pulmonar. (20,17)

Características clínicas

Las características clínicas del DAP dependen del ductus. Aquellos con DAP hemodinámicamente significativos presentarán hallazgos de sobrecirculación pulmonar y sobrecarga del corazón izquierdo. Estos pacientes suelen desarrollar signos durante los primeros dos o tres días después del nacimiento. Los hallazgos clínicos pueden aparecer antes en los lactantes tratados con surfactante porque la reducción de la resistencia vascular pulmonar (RVP) asociada con una mejor función pulmonar da como resultado un aumento de la derivación de izquierda a

derecha. En ocasiones puede desarrollarse en la primera semana insuficiencia cardiaca; y en unos pocos pacientes el DAP suele ser asintomático y producirse su cierre después de los 10 días de edad

Es relevante dentro del examen físico la presencia de soplo cardíaco: en pacientes con DAP de moderados a grandes, la auscultación cardíaca detecta un soplo que a menudo se escucha en todo el precordio, pero que se escucha mejor en la región infraclavicular izquierda y el borde esternal superior izquierdo. A medida que la PVR y la presión de la arteria pulmonar (PAP) descienden, la presión aórtica es más alta que la PAP durante la sístole y la diástole, lo que produce un flujo continuo a través del ductus y un soplo continuo (maquinaria) asociado típicamente con un DAP

Para los pacientes con un DAP pequeño, es posible que no se detecte un soplo. En ocasiones, incluso un DAP más grande es clínicamente "silencioso" con ausencia de soplo, especialmente en los primeros tres días después del nacimiento. En estos casos, si existe un DAP hemodinámicamente significativo -hs, puede haber signos asociados a sobrecirculación pulmonar y sobrecarga del ventrículo izquierdo según el grado de RVP.

Hallazgos asociados con un ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

. *Signos de aumento de la circulación pulmonar*, que incluyen signos de edema pulmonar, taquipnea, apnea, hipercapnia, disminución de la saturación de oxígeno

y / o aumento de los parámetros de soporte ventilatorio. La radiografía de tórax mostrará un aumento de las marcas vasculares pulmonares y / o edema.

. *Signos de sobrecarga del ventrículo izquierdo* incluyen un impulso ventricular izquierdo prominente y un corazón grande en la radiografía de tórax.

. *Los hallazgos circulatorios sistémicos:* El gasto cardíaco neonatal puede aumentar hasta un 25% en un esfuerzo por superar robo de ductus. Se puede presentar pulsos saltones, presión de pulso amplia que es mayor de 25 mmHg o una diferencia entre la presión arterial (PA) sistólica y diastólica que excede la mitad del valor de la PA sistólica, hipotensión sistémica y la PA diastólica suele ser baja.

. *Otros hallazgos clínicos* debidos a una mala perfusión sistémica incluyen acidosis, oliguria y distensión abdominal.

Sin embargo, ningún hallazgo es específico para un DAP. Pueden ocurrir hallazgos similares con otros compromisos cardíacos, como una ventana aórtico-pulmonar o una fístula arteriovenosa.

Las complicaciones asociadas de la prematuridad que ocurren con más frecuencia entre los infantes con un DAP hemodinámicamente significativo incluye: Edema pulmonar, displasia broncopulmonar (DBP), enterocolitis necrozante(ECN), insuficiencia cardíaca, hemorragia intraventricular (HIV) y ventilación prolongada y/o soporte de oxígeno (21)

Diagnostico

No hay consenso internacional sobre qué constituye un ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAP-hs) en el prematuro; hay cada vez más consideraciones para este estado.

El concepto de hemodinámicamente significativo incorpora varios elementos intrínsecos y factores extrínsecos que requieren una evaluación y cuantificación. Los elementos que merecen consideración son: volumen de derivación del DAP y su impacto en las circulaciones sistémica y pulmonar, evaluación de la función miocárdica, en particular la relación entre la función diastólica del ventrículo izquierdo (VI) en el contexto de aumento del flujo sanguíneo pulmonar, además del aporte del DAP a la isquemia coronaria y por último las características clínicas que pueden alterar la relación entre un DAP y su impacto fisiológico. El uso de tecnologías multimodales puede proporcionar una superior y más robusta evaluación de impacto DAP. Tal evaluación de múltiples órganos puede incluir biomarcadores, ecocardiografía, ecografía doppler del flujo sanguíneo renal y cerebral y estudios de espectroscopia infrarrojo (NIRS)

Evaluación ecocardiográfica del ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

El ecocardiograma es el estándar de oro para diagnóstico de DAP, evaluación del impacto hemodinámico en la circulación pretermino y seguimiento de la respuesta terapéutica. La evaluación ecocardiográfica exhaustiva de la significación ductal debe incorporar marcadores de sobrecirculación pulmonar, hipoperfusión sistémica

y caracterización del propio conducto, incluido el diámetro y patrón de flujo. Sustitutos ecocardiográficos para la sobrecirculación pulmonar incluyen la relación de la aurícula izquierda y la raíz de la aórtica (LA: Ao), salida del VI, diámetro diastólico final del VI, velocidades de la válvula mitral E y A; y tiempo de relajación isovolumétrica

Índices ecocardiográficos que evalúan la hipoperfusión sistémica incluye interrogación de la velocidad sistólica máxima y dirección del flujo diastólico en la aorta descendente y arterias renales, celíacas y cerebrales medias. El ecocardiograma y la ecografía doppler color se puede utilizar para evaluar el efecto de DAP-hs en la función y perfusión de órganos terminales. El doppler demuestra que el DAP reduce velocidad del flujo sanguíneo de la arteria cerebral media en recién nacidos con peso al nacer en los primeros 5 días de vida. (22)

El tamaño del ductus por sí solo es inadecuado para atribuir significado hemodinámico. Aunque un diámetro absoluto de más de 1,5 a 1,7 mm por doppler se ha asociado con aumento en la propensión a la hipoperfusión, el diámetro exacto en el que la importancia hemodinámica ocurrirá varía según el paciente y edad postnatal, dependiendo del tamaño corporal y muchos otros factores, incluida la saturación de oxígeno, la administración de tensoactivos, y furosemida. Hajjar et al; sugieren que, normalizándose al peso corporal, un diámetro de conducto mayor o igual a 1,4 mm / kg es una medida más sensible.

Una gran derivación de izquierda a derecha sugiere una significancia hemodinámica. Sin embargo, el grado de derivación depende de gran parte de la resistencia vascular pulmonar. Un gran conducto puede no mostrar un gran flujo de izquierda a derecha si está aumentada la resistencia vascular pulmonar. A diferencia de una derivación de derecha a izquierda puede indicar una insuficiencia pulmonar significativa por hipertensión; el cierre agudo del conducto en este escenario no está indicado, porque podría resultar en un empeoramiento de la insuficiencia cardiaca derecha. Una gran derivación de izquierda a derecha, signos indirectos de hipertensión pulmonar obligada se puede observar a menudo; esta generalmente no es una contraindicación para el cierre del conducto sino una consecuencia natural de un exceso de circulación sanguínea.

Otros criterios ecocardiográficos utilizados para determinar significancia hemodinámica son: la presencia de flujo reverso en la aorta descendente durante la diástole (que indica derivación a través del DAP) y dilatación ventricular o de la aurícula izquierda, que son consecuencia de la sobrecirculación del lecho vascular pulmonar y un estado crónica hiperdinámico. Un Flujo de izquierda a derecha a través del tabique intraauricular es indicativo de una gran derivación. El ratio del flujo de salida ventricular izquierda al gasto de la vena cava superior es directamente proporcional al flujo del ductus y cuando es mayor a 4 puede indicar significancia hemodinámica. Una relación entre la aurícula izquierda y la raíz aórtica (LA /Ao) es más sensible cuando es realizado después del primer día, y se considera anormal si es mayor de 1,5. A modo de comparación, el ductus se considera ampliamente persistente cuando la relación LA / Ao es superior a 1,6 y cerrada cuando la relación

es 1,17. Si se utiliza un límite de 1,4, la sensibilidad de la relación LA / Ao cae del 88% a entre 50% y 79%.

Un componente vital y a menudo olvidado de la evaluación del DAP-hs, es el rendimiento del miocardio. La disfunción sistólica inherente conocida, están importante, como el compromiso diastólico, ya que este último impacta en la perfusión de las arterias coronarias, lo que resulta en isquemia miocárdica subclínica y mayor impacto en la presión sistólica y función diastólica en este contexto. La presencia de disfunción diastólica en el contexto de aumento en el flujo sanguíneo pulmonar puede promover la hipertensión venosa pulmonar, que a su vez puede aumentar la poscarga del ventrículo derecho, lo que resulta en compromiso del acoplamiento ventricular aumentando su contractilidad y poscarga hasta un cierto umbral. Esto puede tener importantes implicaciones clínicas, como un aumento de la incidencia de hemorragia pulmonar y prolongación en la necesidad de ventilación en el entorno de una DAP, el desacoplamiento podría agravarse aún más debido a la incapacidad del VI rígido para adaptarse a un retorno venoso pulmonar creciente.

Se han desarrollado puntuaciones de gravedad de PDA que combinan varios factores y se puede utilizar para predecir una mayor probabilidad de resultados graves, como muerte / enfermedad pulmonar crónica (EPC), leucomalacia periventricular o enterocolitis necrotizante. El beneficio de un sistema de puntuación es que enfatiza la importancia de examinar múltiples factores al determinar cuándo y sí intervenir para un DAP. Aunque utilizan diferentes factores, son equivalentes en

la definición de DAP-hs y predicción de EPC o muerte. La puntuación de El-Khuffash se correlaciona significativamente con ECN y la puntuación de Shaare Zedek se correlaciona significativamente con la leucomalacia periventricular.

Biomarcadores para valoración del ductus

Los biomarcadores se han utilizado solos y en combinación con ecocardiografía para diagnosticar la significación ductal. Existe una asociación entre el agrandamiento de la aurícula izquierda secundaria a DAP y concentraciones plasmáticas elevadas de péptido natriurético auricular. Excreción urinaria de péptido natriurético tipo B (BNP), que se sintetiza en los ventrículos secundarios a la sobrecarga de volumen inducida por DAP, también es significativamente mayor en infantes con DAP grande en comparación con aquellos con DAP pequeño. (23)

Los niveles de troponina T cardíaca (cTnT) también son significativamente correlacionado con el diámetro del PDA, LA: Ao y velocidad telediastólica descendente aórtica; Se han realizado estudios para recomendar estos biomarcadores para uso rutinario en el manejo clínico de un DAP, pero no han sido suficientes. Es probable que sean de mayor beneficio cuando el diagnóstico de DAP se confirma con ecocardiografía. Shin et al; detuvieron el tratamiento con ibuprofeno en infantes con DAP cuando la concentración de BNP se redujo a menos de 600 pg / ml, lo que resultó en menos dosis de ibuprofeno en el grupo cuyo tratamiento se adaptó en función del BNP

Tratamiento

Tasas de cierre ductal espontáneo posterior entre los pretermino extremos, con síndrome de dificultad respiratoria no son conocido debido al uso generalizado de tratamientos para lograr el cierre del ductus arterioso persistente (DAP) en estos neonatos. Sin embargo, datos de estudios controlados demuestran que el cierre ductal espontáneo en estos los bebés es frecuente hasta en 50% en aquellos pretermino con peso 500 a 999g. Cuando el ductus no se trata el tiempo medio de cierre en esta población es de 56 días

El tratamiento del DAP en recién nacidos prematuros incluye las siguientes estrategias:

- Manejo conservador solo con medidas de apoyo generales.
- Cierre farmacológico con inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) (Indometacina , ibuprofeno) o acetaminofén (paracetamol).
- Ligadura quirúrgica.

Las indicaciones de tratamiento de DAP sintomático incluye compromiso respiratorio, falla cardiaca, shunt amplio de izquierda a derecha con evidencia de compromiso hemodinámico, tales como flujo reverso en la aorta descendente durante la diástole, hipotensión, presión de pulso amplia, oliguria, aumento de nitrogenados.

Tratamiento conservador.

Para los preterminos con DAP hemodinamicamente significativo, se proporciona un enfoque conservador inicial con medidas generales de apoyo que incluyen:

- Restricción diaria moderada de líquidos entre 120 y 130 ml / kg mientras se proporciona una nutrición adecuada de al menos 120 kcal / kg por día. Es posible que sea necesario contener los nutrientes deseados en un volumen reducido de alimento para proporcionar la ingesta calórica diaria necesaria para el crecimiento y mantener la restricción de líquidos. En estos casos, se puede agregar un fortificante de leche a la leche materna para aumentar la densidad calórica. Se prefiere la leche materna, pero si no está disponible, se puede utilizar leche materna de donante.

- Entorno térmico neutro.

- Soporte respiratorio mínimo que garantiza una oxigenación adecuada (saturación objetivo de oximetría de pulso (SpO₂) entre 90 y 95 por ciento) y permite una hipercapnia permisiva (presión parcial de dióxido de carbono (PaCO₂ 50 a 55 mmHg) mientras el pH permanezca en el rango normal (7.3 a 7.4). En el caso de infantes con ventilación mecánica, se recomienda la ventilación de pequeño volumen corriente para minimizar una mayor lesión pulmonar y la presión positiva al final de la espiración (PEEP) de 5 a 7 cm H₂O para prevenir la atelectasia.

- Terapia con diuréticos: Aunque se ha demostrado que la terapia con diuréticos mejora la mecánica pulmonar a corto plazo, hay poca evidencia de que el uso a largo plazo de diuréticos mejore el resultado clínico de los prematuros con DAP y, de hecho, puede estar asociado con efectos adversos. No obstante, utilizamos diuréticos para mejorar la función pulmonar en pacientes que siguen dependiendo del ventilador o PEEP a pesar de una modesta restricción de líquidos.

Tratamiento farmacológico:

En la actualidad el manejo del DAP se base en inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa que participa en la síntesis de prostaglandinas, en especial ibuprofeno, indometacina y acetaminofén los cuales promueven el cierre del ductus hasta en un 70-93%. El efecto neto de estos fármacos es la disminución de las concentraciones de la prostaglandina E2 (Pg E2), que en condiciones fisiológicas tiende a mantener abierto el ductus. (24)

El complejo enzimático de la prostaglandina sintetasa tiene dos sitios activos: 1) La ciclooxigenasa (COX), el cual convierte el ácido araquidónico en prostaglandina G2 mediante oxidación, y 2) La peroxidasa (POX), que convierte esta última en prostaglandina H2 por peroxidación. La prostaglandina H2 corresponde a un intermediario a partir del cual se obtienen las prostaglandinas F2-a, E2, I2, así como el tromboxano A2, F2, E2. Se ha sugerido también la utilidad del acetaminofén como alternativa farmacológica para el cierre del DAP. Este ejercería su acción al inhibir el sitio peroxidasa impidiendo así la síntesis de Pg E2. La reducción de los niveles de prostaglandinas resulta en la constricción del conducto con profunda hipoxia en la vasa vasorum ductal, promoviendo la angiogénesis, la neoformación de íntima y la apoptosis. Lo anterior, junto con el reclutamiento plaquetario, genera obstrucción, fibrosis y cierre definitivo del conducto arterioso (25)

Ibuprofeno

En revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, el ibuprofeno fue tan eficaz como la indometacina para el cierre del DAP y se asoció con un menor riesgo de ECN e insuficiencia renal transitoria. Los riesgos fueron similares entre el ibuprofeno y la indometacina sobre mortalidad, hemorragia intraventricular (HIV) de grado III, hemorragia pulmonar, hemorragia intestinal, sepsis y retinopatía del prematuro.

La dosis estándar de ibuprofeno para el cierre del DAP, tanto para la administración oral como intravenosa, es una dosis inicial de 10 mg/kg seguida de dos dosis adicionales de 5 mg / kg administradas a intervalos de 24 horas. El ibuprofeno se administra típicamente como preparación intravenosa (IV) en los países desarrollados. Sin embargo, la preparación intravenosa es cara y muchos países en desarrollo utilizan ibuprofeno oral. En una revisión sistemática, parece que la administración oral de ibuprofeno es tan eficaz como la administración intravenosa.

También se utilizan dosis altas de ibuprofeno administrado por vía oral o intravenosa como una dosis inicial de 15 a 20 mg / kg seguida de dos dosis adicionales de 7,5 a 10 mg / kg administradas cada 12 a 24 horas y parece ofrecer mayor probabilidad de cierre farmacológico.

Indometacina

Tanto en estudios observacionales como en ensayos aleatorizados se ha establecido claramente que la indometacina aumenta la tasa de cierre del DAP en comparación con placebo o ninguna terapia en las 24 horas siguientes a su administración. Menos claramente establecidos son el momento, la dosis y la duración óptima del tratamiento

Dosis: la indometacina generalmente se administra por vía intravenosa. La dosificación varía entre las unidades neonatales y oscila entre 0,1 y 0,2 mg/kg por dosis administrada en intervalos de 12 a 24 horas. Por lo general, se requiere más de una dosis para una constricción sostenida. En los estudios publicados, el esquema de dosificación más común es de tres dosis (0,2 mg / kg por dosis) administradas a intervalos de 12 horas.

La farmacocinética de la indometacina varía entre los recién nacidos prematuros y la vida media disminuye con la edad posnatal. Un esquema de dosificación alternativo para las tres dosis administradas que se utilizan, está determinado por la edad posnatal de la paciente y su efecto sobre la farmacocinética del fármaco en suero:

- Lactantes <48 horas de edad: la primera dosis es de 0,2 mg / kg seguida de dos dosis adicionales de 0,1 mg / kg administradas a intervalos de 12 horas.
- Lactantes > 48 horas y <7 días: tres dosis totales de 0,2 mg / kg por dosis administradas a intervalos de 12 horas.
- Lactantes ≥7 días de edad: tres dosis totales de 0,25 mg / kg por dosis.

La indometacina solo suprime transitoriamente la síntesis de prostaglandinas, por lo que no se recomienda un ciclo prolongado de indometacina para el tratamiento de rutina del DAP en infantes prematuros debido al mayor riesgo de ECN con un beneficio adicional mínimo para el cierre del DAP

En los pacientes que reciben un segundo ciclo de indometacina, solo la mitad experimentará el cierre del ductus. Las probabilidades de la falta de respuesta al segundo ciclo de indometacina aumentan en un 90% si no hubo respuesta al primer curso. La edad gestacional avanzada parece predecir la falta de respuesta a la indometacina. Cuando se estudian directamente, indometacina e ibuprofeno tienen una eficacia similar (70%) para un ciclo inicial de 3 dosis. Independientemente del tratamiento, hay aproximadamente un 25% de reapertura, especialmente en los lactantes más prematuros. (26)

Efectos adversos y contraindicaciones del Ibuprofeno e indometacina

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

Algunas contraindicaciones particulares para la administración de ibuprofeno son trombocitopenia, sangrado activo, hemorragia intracraneal, diagnóstico o sospecha

de enterocolitis necrotizante, creatinina sérica >2 mg/dL, diuresis <0.6 mL/kg/h, recuento plaquetario <50.000, infección activa y no tratada, sospecha de enfermedad cardíaca congénita, anomalía renal o gastrointestinal documentada, coadministración con corticosteroides e hiperbilirrubinemia; El ibuprofeno desplaza la bilirrubina de su unión a proteínas, permitiendo una mayor concentración de bilirrubina libre en el plasma del RN

Para estos prematuros que requieren terapia farmacológica dirigida un ciclo de acetaminofén puede ser administrado. (27)

Acetaminofén

El acetaminofén para el tratamiento del DAP está asociado con menor elevación de la concentración de creatinina sérica y oliguria; además de menor elevación de bilirrubinas en comparación con el Ibuprofeno.

Se ha utilizado para la terapia de rescate después de fallar respuesta a la indometacina en bebés extremadamente prematuros, resultando en el 46% cierre de ductus en estos prematuros; Cuando se utiliza como tratamiento primario, la eficacia oscila entre el 70% y el 81%. La eficacia parece ser afectada tanto por la edad gestacional como por la edad posnatal, con mejor eficacia observada cuando el tratamiento se inició dentro de la primera semana. De hecho, muchos informes de casos que describen el uso de acetaminofén comienzan el tratamiento a los 2 o 3 días de edad, lo suficientemente temprano para que muchos pacientes puedan pasar a experimentar un cierre completo.

Las tasas de cierre de los ductus son más bajas para el curso de 3 días (56 %). Existe una variedad de regímenes de tratamiento informados para acetaminofén, de 7,5 mg a 10 o 15 mg / kg cada 6 horas durante 3 a 7 días. El acetaminofén se puede administrar por vía oral, en la misma dosis e intervalo, con una eficacia informada similar como vía intravenosa. (25)

El tratamiento con acetaminofén puede asociarse con aumento de la concentración sérica de enzimas hepáticas en niños y adultos. Esto se ha informado en recién nacidos prematuros después de tan solo 4 dosis de 15 mg / kg por día y se considera secundario a inmadurez de las enzimas CYP hepáticas responsable de su metabolismo, pero a su vez sirve como protector contra toxicidad a corto plazo en estos prematuros, La resolución espontánea se ha informado en todos los casos después del cese de la administración de acetaminofén; sin embargo se justifica la precaución del uso de este medicamento, porque es posible una lesión hepática

Retener o no la nutrición enteral cuando el paciente tiene un DAP significativo o durante el tratamiento farmacológico, ha sido durante mucho tiempo una fuente de variabilidad en la práctica médica; justificada, porque puede reducir el avance flujo sanguíneo a las arterias mesentéricas superiores durante la diástole y la indometacina disminuye de forma aguda el flujo sanguíneo intestinal. Por otro lado, el ayuno se asocia con presencia de atrofia de la mucosa intestinal que podría aumentar el riesgo de ECN

En un estudio aleatorizado en prematuros tratados con indometacina o ibuprofeno para recibir 15 ml / kg de las tomas por día vs ayuno durante el tratamiento, no

mostraron diferencias en las tasas de ECN, y lograron alcanzara alimentación completa más rápido. (28)

Existen numerosas series de reportes de caso dedicadas a informar la utilidad del acetaminofén, en especial en situaciones en las que el tratamiento con indometacina e ibuprofeno estuvo contraindicado o no fue bien tolerado. Entre los estudios, Yurttutan *et al.* estudiaron la utilidad del acetaminofén oral en comparación con el ibuprofeno oral para el tratamiento del DAP en neonatos pretérmino con bajo peso al nacer, pero no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los dos fármacos respecto a la tasa de falla en el cierre del ductus. Asimismo, tampoco existió diferencia estadísticamente significativa en los desenlaces secundarios: muerte durante la estancia hospitalaria debida a cualquier causa, mortalidad durante el periodo neonatal, mortalidad durante el primer año de vida, reapertura del conducto confirmado mediante ecocardiografía, necesidad de cierre quirúrgico, duración del soporte ventilatorio, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, incidencia de displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante, sangrado gastrointestinal, retinopatía del prematuro, sepsis neonatal, aparición de oliguria y niveles séricos de creatinina.

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

Seguimiento a manejo medico

Un ecocardiograma realizado de 24 a 48 horas después de la finalización del ciclo de tratamiento que muestra el cierre del DAP confirma una respuesta positiva a la terapia. Sin embargo, una proporción significativa de pacientes no responderá a una dosis inicial de inhibidores de la COX. Los datos limitados sugieren que un segundo ciclo de terapia con inhibidores de la COX se asocia con una tasa del 40 % de cierre ductal en pacientes que no responden a la terapia inicial. Por lo tanto, la administración de un segundo ciclo de inhibidor de la COX es razonable en neonatos que fracasan en un ciclo inicial de tratamiento. Pero, si el paciente no responde a dos ciclos de terapia, es poco probable una respuesta positiva al tratamiento farmacológico adicional y no se deben administrar más terapias médicas. Se debe considerar la ligadura quirúrgica en infantes con DAP-hs que continúan requiriendo el máximo soporte de ventilación mecánica, mientras que no está indicada ninguna otra intervención en aquellos con DAP persistente pequeño.

Ligadura de ductus

Las tasas de ligadura dentro de la red de UCIN de Nueva Gales del Sur son bajas en alrededor del 10% en prematuros nacidos antes de las 27 semanas y 2% en bebés nacidos a las 27-29 semanas. Quizás sea prudente considerar ligadura solo para preterminos que han fallado al menos a dos cursos de tratamiento médico, que

tienen evidencia ecocardiográfica de un ductus grande, con necesidad de soporte ventilatorio.

Aunque pocas unidades utilizarían la ligadura quirúrgica como primera línea de tratamiento, todavía se utiliza en bebés que no responden al tratamiento y que continúan teniendo condiciones médicas potencialmente atribuibles a la presencia de un gran DAP. Parece que hay una tendencia internacional a un enfoque menos agresivo de la ligadura ductal, lo que refleja la preocupación de que la ligadura de PDA puede hacer más mal que bien. Varios estudios han mostrado potenciales efectos hemodinámicos perjudiciales después de la ligadura del ductus y, en otro subanálisis de ensayos de los prematuros que se sometieron a este procedimiento quirúrgico, presentaron peores resultados en el desarrollo neurológico. (29, 14)

Los efectos adversos asociados a la ligadura del ductus que se documentan son: parálisis de las cuerdas vocales, hipotensión posoperatoria, parálisis diafragmática, displasia broncopulmonar y peor neurodesarrollo, este último considerado con mayor impacto si la ligadura se realiza temprano.

La selección de recién nacidos prematuros para el tratamiento quirúrgico del DAP, sin embargo, sigue siendo una de las controversias más duraderas en medicina neonatal, en los últimos años, se ha dado a conocer la oclusión percutánea con catéter del DAP y se ha realizado en recién nacidos a término y prematuros, incluidos algunos pacientes que pesan <1000 g. En 2019, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE. UU. aprobó el Amplatzer Piccolo Occluder para su uso en bebés > 700 g y > 3 días de vida. Sin embargo, se

desconoce si esta intervención es tan eficaz y segura como la ligadura quirúrgica, especialmente en infantes muy prematuros. En la actualidad, el abordaje transcatéter debe limitarse a instituciones con la experiencia y los conocimientos necesarios con las técnicas de intervención en recién nacidos prematuros hasta que se disponga de más datos que demuestren que es equivalente a la ligadura quirúrgica tanto por su eficacia como por su seguridad.

5. OBJETIVOS

5.1 General:

Determinar entre ibuprofeno y paracetamol cual tiene mayor tasa de éxito en el cierre del ductus arterioso persistente que se realiza en recién nacidos prematuros en el Hospital Universitario Clínica San Rafael

5.2 Específicos:

- Describir las características socio-demográficas de los pacientes a quienes se realizó cierre de ductus arterioso con Ibuprofeno, acetaminofén y ligadura quirúrgica en unidad neonatal
- Referir cuales fueron las patologías y/o morbilidades más frecuentes en los prematuros que presentaron ductus arterioso persistente
- Determinar el número de dosis para evaluar respuesta en manejo con ibuprofeno y/o paracetamol.

- Caracterizar los eventos adversos presentados durante la administración de acetaminofén e ibuprofeno.

6. HIPOTESIS

La hipótesis nula:

El uso de ibuprofeno para cierre farmacológico de ductus arterioso persistente en preterminos, no tiene mayor tasa de éxito que el del paracetamol.

La hipótesis alterna:

El uso de ibuprofeno para cierre farmacológico de ductus arterioso persistente en preterminos, tiene mayor tasa de éxito que el del paracetamol y disminuye el número de pacientes con cierre quirúrgico.

7. ASPECTOS METODOLÓGICOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo con corte transversal, en la unidad neonatal del hospital clínica san Rafael

7.2 Definición de la Población

7.2.1. Población

- Población de referencia:

Recién nacidos preterminos menores de 36 semanas, nacidos y hospitalizados en la unidad neonatal del Hospital Universitario Clínica San Rafael.

- Población blanco:

Recién nacidos pretermino menores de 36 semanas con ductus arterioso persistente con significancia hemodinámica, clínica y ecocardiográficamente que recibieron tratamiento con ibuprofeno y/o acetaminofén para el cierre.

7.3 Criterios de Elegibilidad

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none">. Preterminos menores a 36 semanas que nacieron en el hospital universitario clínica san Rafael entre enero 2017 hasta octubre del 2020. Diagnóstico ecocardiografico de ductus arterioso persistente con significancia hemodinámica; que recibieron tratamiento farmacológico para cierre de ductus	<ul style="list-style-type: none">. Recién nacido con cardiopatía congénita. Malformaciones congénitas mayores. Trisomías o aneuploidia. Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

7.4-7.5 Diseño muestral y cálculo de la muestra

Se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia donde se incluyeron todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión en el periodo de tiempo descrito.

7.6 Definición de variables:

MATERNAS

<i>VARIABLE</i>	<i>TIPO DE VARIABLE</i>	<i>MEDICION</i>
Edad Materna	Cuantitativa de razón	Años
Vía del parto	Cualitativa nominal dicotómica	1. Cesárea 2. Parto vaginal
Corticoide antenatal	Cualitativa dicotómica	1. Sí 2. No

<p align="center">Diagnóstico materno gestacional al momento del parto</p>	<p>Cualitativa nominal politémica</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hipertensión durante embarazo o preeclampsia 2. Diabetes gestacional 3. Restricción de crecimiento intrauterino 4. Embarazo gemelar 5. Otros
---	---	---

RECIEN NACIDO PRETERMINO

VARIABLE	NATURALEZA DE LA VARIABLE	ESCALA DE MEDICION
Genero	Cualitativa, nominal	<ol style="list-style-type: none"> 1. Femenino 2. Masculino
Edad gestacional	Cualitativa politémica	Semanas
Peso al nacer	Cualitativa politémica	Gramos
APGAR	Cuantitativa	1 a 10
Ventilación mecánica	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No
Surfactante	Cualitativa dicotómica	<ol style="list-style-type: none"> 1. Sí 2. No

Proceso infeccioso	Cualitativa dicotómica	1. Sí 2. No
Días de nacido de inicio de cierre farmacológico	Cualitativa politómica	Días
Tipo de cierre farmacológico	Cualitativa nominal	1. Ibuprofeno 2. Paracetamol
Número de cierres farmacológicos	Cualitativa politómica	1 . N 1 ciclo de cierre 2 . N 2 ciclos de cierres
Requerimiento de cierre quirúrgico	Cualitativa dicotómica	1. Sí 2. No
Complicaciones por cierre farmacológico	Cualitativa, nominal politómica	1. Trombocitopenia 2. Hemorragia de vías digestivas 3. Falla renal (Aumento de azoados, oliguria) 4. Elevacion laboratorios en función hepática
Complicaciones por cierre quirúrgico	Cualitativa nominal politómica	1. Disfunción ventricular 2. Edema pulmonar 3. Insuficiencia renal
Complicaciones a largo plazo	Cualitativa nominal politómica	1. Hemorragia intraventricular 2. Displasia broncopulmonar 3. Retinopatía 4. Mortalidad

7.7 Técnica de recolección de la información:

Se realizó la recolección de datos, de acuerdo con la base suministrada por el Hospital Universitario Clínica San Rafael y en los libros de registro de recién nacido vivo en adaptación neonatal; en cuanto a la base de datos suministrada por el hospital en mención, esta se filtró por medio de los diagnósticos CIE 10 Q250 de Ductus Arterioso Persistente y R011 de Soplo cardiaco, éstos confirmados por hallazgos clínicos y al ecocardiograma que requirieron cierre farmacológico con acetaminofén e ibuprofeno, entre enero del 2017 hasta octubre del 2020, se excluyeron los pacientes con cardiopatías congénitas ductus, malformaciones congénitas mayores, hipertensión pulmonar persistente, trisomías o aneuploidia.

Se evaluaron las características sociodemográficas, clínica y paraclínica; factores de riesgo para la presencia de ductus arterioso persistente, medicamento usado de primera línea (Ibuprofeno y/o acetaminofén) ciclos requeridos, efectos adversos y evolución en estos pacientes, incluyendo los que terminan en ligadura quirúrgica

Toda esta información fue recolectada por el fellow de neonatología y neonatologos que trabajan en la unidad neonatal, en donde solo ellos tuvieron acceso a la información que fue protegida en la oficina del Director de la Unidad neonatal.

7.8 Sesgos y estrategias de control:

- *Sesgo de selección:* Dado que se realizará un muestreo no probabilístico y a conveniencia de un solo centro entendemos que los hallazgos y asociaciones deben ser valoradas teniendo en cuenta este sesgo que compromete la validez interna del estudio.

- *Sesgo de información:* Al ser la información retrospectiva y de una fuente externa a los investigadores entendemos que se puede comprometer la calidad de dicha información por lo que en primera medida el formato de recolección de datos está ajustado a las variables derivadas de los objetivos específicos, también se efectuará una revisión y recolección de los datos por parte de 2 investigadores con posterior análisis de inconsistencias y no se incluirán pacientes con pérdidas de más del 20% de los datos necesarios para el correcto diligenciamiento del instrumento de recolección. También se cuenta con una herramienta institucional como es HEON que permite la sistematización y concentración de la historia y datos de los pacientes.
- *Sesgo de asociación:* Entendiendo los dos sesgos anteriores se establece que los hallazgos y asociaciones encontradas tienen limitaciones en cuanto a la validez externa y cualquier generalización a partir de estos se debe realizar con cautela.

7.9 Análisis estadístico:

Los análisis de subgrupos se hicieron acorde a las variables maternas y del recién nacido pretérmino en frecuencia, porcentaje y desviaciones estándar. Se realizó la verificación de criterios de normalidad en las variables cuantitativas, utilizando la prueba de shapiro wilk y kolmogorov smirnov verificando mediante los métodos gráficos de asimetría. Para realizar la comparación de proporciones se realiza Chi-cuadrado y para comparar las variables continuas por tipo de fármaco se utilizó la T/Mann Whitney. Se utilizó para el análisis estadístico Real satatistics V 7.5 Dic 2020

8. CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El desarrollo del presente estudio se ajustará a los principios señalados en la Declaración de Helsinki, de la Asociación Médica Mundial, Informe Belmont y pautas CIOMS. Se garantiza el respeto a la dignidad de las personas, su libertad y autodeterminación, prevenir daños y tensiones y salvaguardar la vida privada. Principios de beneficencia y no maleficencia neonatal.

Según la normativa colombiana establecida en la Ley 84 de 1989 y Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud, Artículo 11 este proyecto es sin riesgo dado que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio, solo se revisaron las historias clínicas.

Todos los datos recolectados serán guardados en la oficina de Neonatología del Hospital Universitario Clínica San Rafael bajo control directo del Director de la Unidad neonatal, esto con el fin de salvaguardar la vida privada de cada uno de los pacientes, según lo estipulado en la ley estatutaria 1581 de 2012 Habeas data y, reglamentada por el Decreto Nacional 1377 del 2013 que regula el manejo adecuado de datos sensibles.

De acuerdo con su perfil de riesgo y el tipo de variables que se pretende medir, se considera que el estudio no requiere consentimiento informado, tal como lo

contempla el artículo 16 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia

. Los resultados que se obtengan de esta investigación serán reportados inicialmente al grupo de Neonatología del hospital y luego de publicar los resultados en revistas médicas para la comunidad científica en particular.

9. RESULTADOS

Durante el periodo del estudio entre enero del 2017 y diciembre del 2020 nacieron 3811 prematuros correspondientes al 17% del total de nacidos, de estos fueron admitidos en la unidad neonatal 1046 pacientes y cumplieron con criterios de inclusión para cierre de ductus hemodinamicamente significativo un total de 89 preterminos (8.9%), de los cuales se excluyeron 2 infantes por fallecimiento los primeros 4 días de vida y no disponer de datos completos.

CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICOS

La edad calculada por Ballard evidencia preterminos entre los 25 y 35 semanas con un promedio para los dos grupos de 29 semanas ($P=0,55$); La patología materna más frecuente que causo nacimiento prematuro fue la presencia de Hipertensión arterial en un 47% para el grupo de ibuprofeno versus un 63% en el grupo de paracetamol, seguido de otras patologías gestacionales en un 38% vs 27% respectivamente por grupo. Más del 80% de los prematuros nacieron vía cesárea en ambos grupos. El uso de corticoides prenatales se presentó en un 72,4% en los

pacientes con ibuprofeno vs 63,7% pacientes con paracetamol ($P= 0,729$). (Ver tabla 1)

El género que predominó en el grupo de ibuprofeno fue el masculino en un 52,2% y el sexo femenino en el grupo de paracetamol en un 72.7%, sin significancia estadística. Estaban con soporte ventilatorio más del 80% de los preterminos en ambos grupos, y en un porcentaje similar por encima del 90% el grupo de ibuprofeno y paracetamol recibieron surfactante ($P=0,424$). Los procesos infecciosos definidos entre sepsis probable y neumonía in útero, estuvieron presente en un 76% en el grupo de ibuprofeno vs 81,8% en el grupo de paracetamol ($P=1$).

Tabla 1: Variables sociodemográficas

VARIABLES SOCIODEMOGRAFICAS			
CARACTERISTICAS MATERNAS	IBUPROFENO (n=80)	PARACETAMOL (n=11)	p-value
Edad materna promedio (rango)	28,5(16-45)	26 (22-38)	0,228
Numero de gestacion promedio (rango)	2 (1-12)	1 (1-2)	0,098
Edad gestacional promedio (rango)	29,6 (3)	29,2 (2)	0,554
Hipertension arterial (%)	36 (47,4)	7(63,6)	0,863
RCIU (%)	8 (10,5)	1(9,1)	0,863
Otras patologia maternas(%)	29 (38,2)	3 (27,3)	0,863
Corticoide Prenatal(%)	55 (72,4)	7 (63,7)	0,722
Cesarea n(%)	68 (89,5)	9 (81,8)	0,608
CARACTERISTICAS DEL RECIEN NACIDO			
Masculino (%)	40 (52,6)	3 (27,3)	0,196
Femenina (%)	36 (47,4)	8(72,7)	0,196
Peso g promedio(IQR)	1296 (530)	1111(265)	0,118
APGAR al minuto (rango)	6,3(2-8)	5(1-8)	0,204
APGAR a los 5 minutos (rango)	7,9(1-9)	7,4(5-9)	0,225
Ventilacion mecanica	67(88,2)	9(81,8)	0,625
Surfactante	73(96,1)	10(90,9)	0,424
Proceso Infeccioso	58(76,3)	9(81,8)	1

RESULTADOS DE CIERRE FARMACOLOGICO ENTRE IBUPROFENO VS PARACETAMOL:

Evidenciamos que el cierre farmacológico exitoso fue similar en ambos grupos en un 84% para el grupo de ibuprofeno vs 81,8% en el grupo de paracetamol, no hubo una diferencia significativa entre los dos tratamientos ($P= 0,15$); Después del primer ciclo de tratamiento el cierre del ductus ocurrió en un 90,6% en los que recibieron ibuprofeno y 54,5% a los que se administró paracetamol ($P=0,15$); requirieron un segundo ciclo farmacológico para cierre definitivo de DAP- HS el 9.7% del grupo de Ibuprofeno vs 27.2% del grupo de paracetamol; más del 77% de los preterminos recibieron el tratamiento los primeros 8 días de vida postnatal; Los preterminos que no respondieron a un segundo ciclo de manejo farmacológico fueron llevados a ligadura quirúrgica. La tasa de cierre quirúrgico fue un poco mas alta para el grupo de paracetamol en un 18.2% vs 15.7% para el grupo de ibuprofeno, estos datos sin significancia estadística, y fueron realizados en un mayor porcentaje entre los 21 y 25 días de edad en ambos grupos (Ver tabla 3).

Tabla 2: Resultados de cierre farmacológico entre Ibuprofeno Vs Paracetamol

CIERRE FARMACOLOGICO	IBUPROFENO (n=76)	PARACETAMOL (n=11)	p-value
Cierre exitoso n(%)	64 (84,2)	9(81,8)	0,15
Un ciclo n(%)	58(90,6)	6(54,5)	
Dos ciclos n(%)	6(9,3)	3(27,2)	
CIERRE QUIRURGICO n(%)	12(15,7)	2 (18,2)	1
DIA DE CIERRE FARMACOLOGICO			0,261
2-5 Días	55 (72,4)	11 (100)	
6-8 Días	16 (5,3)		
DIA DE CIERRE QUIRURGICO			0,622
15-20 días	2(2,6)	0	
21-25 días	5(6,6)	2(18,2)	
26-30 días	4(5,3)	0	
> 30 días	1(1,3)	0	

RESULTADOS DE ÉXITO Y FRACASO EN CIERRE DE DUCTUS ARTERIOSO:

Cuando se comparan los pacientes con respuesta adecuada a manejo farmacológico Vs los que requirieron manejo quirúrgico, no se encontró diferencia significativa entre el uso de surfactante, presencia de proceso infeccioso, ausencia de maduración pulmonar, y presencia RCIU; pues el porcentaje para cada una de estas variables fue similar entre los dos grupos. Hubo un leve aumento en el porcentaje de ventilación mecánica en el grupo de cierre quirúrgico 92.8% comparado con los que recibieron tratamiento farmacológico 86.3% ($p>0.05$). ver (tabla 3).

Tabla 3. Comparaciones entre éxito y fracaso a tratamiento

CARACTERISTICAS	CIERRE		p-value
	EXITOSO (n=73)	FRACASO (n=14)	
SURFACTANTE n(%)	69 (94)	14 (100)	*
SIN CORTICOIDE PRENATAL n(%)	21 (28,7)	4(28,5)	*
PROCESO INFECCIOSO n(%)	56 (76,7)	11 (78,5)	*
VENTILACION MECANICA n(%)	63(86,3)	13 (92,8)	*
RCIU n(%)	8(10,9)	1(7,1)	*
*p>0,05			

RESULTADOS DE COMPLICACIONES EN CIERRE FARMACOLOGICO Y QUIRURGICO:

Respecto a las complicaciones por cierre farmacológico estas se presentaron solo en el grupo de ibuprofeno en 7,8% (6 pacientes) siendo la más común la trombocitopenia en un 3,95% seguido de hemorragia de vías digestivas 2,6% y un solo caso de injuria renal que resolvió posterior a termino de tratamiento.

De los pacientes que requieren cierre quirúrgico, la gran mayoría (90%) presentaron alguna complicación principalmente edema pulmonar en un 70%, descartándose en los pacientes disfunción ventricular al realizar ecocardiograma postquirúrgico.

DESCENLACES TARDIOS:

Al mirar los desenlaces tardíos encontramos que la comorbilidad más frecuente fue la displasia broncopulmonar en un 53,9% en el grupo de ibuprofeno vs 90,9% del grupo de paracetamol con significancia estadística presente ($P= 0,023$), seguido de las hemorragias intraventriculares y un porcentaje menor al 3% en ambos grupos para retinopatía ($P=0.33$). La tasa de mortalidad solo se presentó en el grupo de

ibuprofeno correspondiente a un 11,8%. destacando que ninguno fue en estado postquirúrgico, sino la mayoría desencadenados por infecciones tardías que llevaron a compromiso multiorgánico. (Tabla 4)

Tabla 4: Desenlaces tardíos en ibuprofeno y paracetamol

DESCENLACES TARDIOS	IBUPROFENO (n=76)	PARACETAMOL (n=11)	p-value
Hemorragia Intraventricular n(%)	12 (15,8)	2 (18,2)	1
Displasia Broncopulmonar n(%)	41 (53,9)	10 (90,9)	0,023
Retinopatía n(%)	2 (2,6)	1 (1,2)	0,337
Fallece n(%)	9 (11,8)	0	0,59

14. DISCUSION:

En nuestro estudio el 17% de los nacimientos fueron prematuros; sin embargo, al comparar con la literatura se reportan nacimientos prematuros en países europeos del 5% y tasas hasta un 18% en países africanos, esto evidencia una alta tasa de prematuridad en nuestra institución (30). Al comparar las causas del parto prematuro nos encontramos con gran similitud a los artículos reportados en donde la preeclampsia o estados hipertensivos fueran la primera causa (31); seguido de otras patologías gestacionales como: oligoamnios, placenta previa, y otros no tan comunes como el prolapso de cordón y un paciente con síndrome de Eisenmenger.

Cuando miramos el tipo de nacimiento encontramos en nuestro estudio, que más del 80% de los recién nacidos preterminos nacieron por cesárea; niveles aún muy altos cuando se compara con países como Estados Unidos quienes han experimentado en años recientes un descenso por año teniendo una tasa actual de 31,9%. Es importante saber que en varias patologías la cesárea es beneficiosa para

binomio madre-feto, sin embargo, la organización mundial de la salud reconoce que cuando se aumenta la tasa por encima de un 10% no aumentan los resultados favorables (32).

En general, solo el 3% de los bebés que pesan más de 1000 g pueden requerir intervención para un DAP, en nuestro estudio el 8% de la población prematura con un peso promedio entre 1111 – 1293 gramos recibieron tratamiento farmacológico, Nuestra población que requirió cierre de ductus estuvo con una media de 29 semanas de gestación para cada grupo de tratamiento, datos afines al estudio de Dang et al (33).

Nuestros resultados comparan el tratamiento con Ibuprofeno vs paracetamol endovenoso para cierre de ductus hemodinamicamente significativo en pretermino menores de 36 semanas; encontramos una tasa de cierre exitoso de 84.2% con ibuprofeno vs 81.8% con paracetamol sin significancia estadística, muy similares como lo refiere El-Farrash RA y Dang et al (33), donde informan con resultados primarios de sus estudios tasas de cierre 84,3% para Ibuprofeno y con paracetamol 88.8%; pero más altas que lo documentado por Yang y col que informaron tasas de cierre del 76,7% con ibuprofeno y el 70,5% con paracetamol en preterminos menores de 37 semanas de gestación. La administración de los medicamentos fue en la primera semana de edad postnatal, hallazgos similares con datos de metanálisis de Ohlsson donde evidencia mayor efectividad con el uso farmacológico los primeros 5 días de vida.

Pranata Et al (34); reporta en su meta análisis que la tasa de cierre primario en ambos tipos de fármacos por vía oral es similar (OR 1.02 (0.77, 1.35) P=0,89). Et al Yekta (35) ; reporta en su estudio tasa de cierre en primer ciclo 77,5% con ibuprofeno y 72% con paracetamol (P0,6) adicional reportan tasas más altas de cierre en el segundo ciclo en ambos grupos requiriendo solo el 2,5% en paracetamol y 5% en ibuprofeno manejo quirúrgico. Comparado con nuestro estudio, el cierre en primer ciclo fue de un 90,6% en grupo de ibuprofeno Vs 54,5% del grupo de paracetamol, posiblemente secundario a que la indicación de paracetamol fue cuando el ibuprofeno estaba contraindicado, consecutivamente estos paciente estaban algo más comprometidos clínicamente, pudiendo afectar el efecto deseado en primer ciclo, aunque la tasa de cierre fue mayor con ibuprofeno, la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa (P=0.15). Cuando observamos la tasa de cierre quirúrgico, esta fue similar en ambos grupos 17,7% en ibuprofeno Vs 18,2% con paracetamol (P=1) siendo una tasa más alta respecto al estudio anteriormente mencionado.

Al comparar factores de riesgo y protectores para ductus arterioso se encontró ambos grupos tanto el de ibuprofeno como el de paracetamol presentaron porcentajes similares en uso de corticoide antenatal y soporte ventilatorio, como también procesos infecciosos definidos entre sepsis probable y neumonía in útero; sin embargo cuando se comparó los pacientes con respuesta adecuada a manejo farmacológico vs los que requirieron manejo quirúrgico, no se encontró diferencia significativa entre el uso de surfactante, presencia de infección, ausencia de

maduración pulmonar, y presencia RCIU; más sí un ligero aumento en tiempo de ventilación mecánica respecto a cierre quirúrgico en un 92,8% Vs farmacológico 86,3% ($P > 0,05$).

En relación a las complicaciones por cierre farmacológico nosotros reportamos solo en el grupo de ibuprofeno 7,8% sin evidencia de casos en el grupo de paracetamol siendo la más común la trombocitopenia en un 3,95% continuando con hemorragia de vías digestivas en un 2,6% y un solo paciente con injuria renal; los mismos superados una vez se retiró el medicamento. Un estudio prospectivo realizado por El-Mashad Et al (36); en un total de 300 pacientes reporta no diferencia significativa entre la elevación de creatinina, transaminasas, o alteración de plaquetas en los tres fármacos administrados ($P > 0,05$) durante el cierre, pero si una leve alza en los niveles de creatinina al terminar el tratamiento con ibuprofeno vs paracetamol ($P < 0,001$), al igual que reportaron una diferencia no significativa entre los grupos para hemorragia de vías digestivas siendo más alta en el grupo de AINES ($P < 0,05$).

A diferencia de los reportes de Dang y Yang (37,38) nuestro estudio si encontró una significancia estadística ($p=0.023$) para presencia de displasia broncopulmonar como comorbilidad siendo en menor proporción en el grupo que recibió ibuprofeno 53.9% vs 90.9 % del grupo de paracetamol; y la mortalidad fue documentado solo en el grupo de ibuprofeno en un 11% desencadenados por deterioro infeccioso que llevaron a compromiso multiorgánico, ninguno asociado a estado postquirúrgico de ligadura de ductus, difiriendo con el estudio de Bagheri (39); donde su tasa fue más alta en grupo de paracetamol 11% vs ibuprofeno 8.4%.

Existe solo un estudio El Mashad 2016 (40); que compara el uso de paracetamol vs ibuprofeno endovenoso para cierre de ductus arterioso, pero solo aplicable para menores de 28 semanas; en los otros estudios estos dos medicamentos son administrados por vía oral; una revisión sistemática, ha concluido que el ibuprofeno y el paracetamol son iguales de eficaces vía oral vs endovenoso.

Aunque nuestro estudio no fue rdbdomizados controlado, creemos que nuestros resultados son confiables y contribuyen significativamente a la literatura médica; es uno de los pocos estudios que valora el uso de paracetamol vs ibuprofeno endovenoso en prematuros que cumplen con los criterios de DAP –hs, se evidencio un cierre farmacológico muy ecuánime con datos de literatura global. Logrados estos resultados, nos permite evaluar cómo estamos impactando en una de las grandes comorbilidades que se interpone en el seguimiento clínico de los prematuros como lo es el DAP en la unidad neonatal del hospital san Rafael, pudiendo ser referentes para otras instituciones, vale la pena resaltar la seguridad que brinda el uso del ibuprofeno y paracetamol en los pretermino dado su bajo porcentaje de efectos adversos con respecto a lo referido en estudios previos. Sin embargo, reconocemos como limitante la naturaleza retrospectiva de nuestro estudio, su muestreo no probabilístico más el tamaño de la muestra, pero puede ser el punto de partida para que se hagan estudios que puedan tener más población y garanticen significancia estadística en sus resultados.

15. Conclusiones:

- El paracetamol endovenoso tiene una tasa de cierre exitoso comparable con ibuprofeno endovenoso para cierre de DAP-hs en preterminos menores de 36 semanas, siendo más alta en los 5 primeros días de vida de inicio de cierre
- El cierre quirúrgico implica mayor tiempo de ventilación mecánica por ende mayor riesgo de lesión pulmonar crónica
- Las complicaciones a corto plazo se presentan más con ibuprofeno en donde se evidenció trombocitopenia, hemorragia de vías digestivas y falla renal

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Sehgal, A., & McNamara, P. J. (2018). International perspective on management

of a patent ductus arteriosus: Lessons learned. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 23(4), 278–284. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.03.002>

2. Mitra, S., Florez, I. D., Tamayo, M. E., Mbuagbaw, L., Vanniyasingam, T., Veroniki, A. A., Zea, A. M., Zhang, Y., Sadeghirad, B., & Thabane, L. (2018). 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 - Journal of the American Medical Association*, 319(12), 1221–1238. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.1896>

3. Ohlsson, A., & Shah, P. S. (2020). Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(1). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010061.pub4>

4. Pacifici, G. M. (2014). Clinical pharmacology of ibuprofen in preterm infants: A meta-analysis of published data. *Medical Express*, 1(2), 55–61. <https://doi.org/10.5935/medicalexpress.2014.02.02>

5. Olgun, H., Ceviz, N., Kartal, İ., Caner, İ., Karacan, M., Taştekin, A., & Becit, N. (2017). Repeated Courses of Oral Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: Efficacy and Safety. *Pediatrics and Neonatology*, 58(1), 29–35.

<https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.04.017>

6. Neumann, R., Schulzke, S. M., & Bühner, C. (2012). Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *Neonatology*, *102*(1), 9–15. <https://doi.org/10.1159/000335332>

7. Terrin G, Conte F, Oncel MY, Scipione A, McNamara PJ, Simons S, *et al.* Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2):F127-36. <http://doi.org/f8dnrn>.

8. Ohlsson, A., Walia, R., & Shah, S. S. (2020). Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, *2020*(2). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003481.pub8>

9. Kumar, A., Gosavi, R. S., Sundaram, V., Oleti, T. P., Krishnan, A., Kiran, S., Kumar, J., Murki, S., Sundaram, M., Saini, S. S., & Dutta, S. (2020). Oral Paracetamol vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus: A Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *Journal of Pediatrics*, *222*, 79-84.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.058>

10. Mora-Escallón, D., Zapata-Ospina, J. P., & González-Avendaño, S. (2019).

Acetaminofén versus ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente en pretérminos: Revisión sistemática y meta-análisis. *Revista Mexicana de Pediatría*, 86(4), 94–103. <https://doi.org/10.35366/SP194B>

11. Liebowitz, M., Katheria, A., Sauberan, J., Singh, J., Nelson, K., Hassinger, D. C., Aucott, S. W., Kaempf, J., Kimball, A., Fernandez, E., Carey, W. A., Perez, J., Serize, A., Wickremasinghe, A., Dong, L., Derrick, M., Wolf, I. S., Heuchan, A. M., Sankar, M., ... Clyman, R. I. (2019). Lack of Equipoise in the PDA-TOLERATE Trial: A Comparison of Eligible Infants Enrolled in the Trial and Those Treated Outside the Trial. *Journal of Pediatrics*, 213(July), 222-226.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.05.049>

12. Singh, Y., & Gooding, N. (2016). Paracetamol for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Very Low Birth Weight Infants. *Journal of Neonatal Biology*, 5(3). <https://doi.org/10.4172/2167-0897.100e116>

13. Weisz DE, Mirea L, Resende MHF, et al. Results of surgical ligation after unsuccessful drug therapy for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *J Pediatr* 2018; 195: 292

14. Weisz, D. E., Mirea, L., Resende, M. H. F., Ly, L., Church, P. T., Kelly, E., Kim, S. J., Jain, A., McNamara, P. J., & Shah, P. S. (2018). Outcomes of Surgical Ligation

after Unsuccessful Pharmacotherapy for Patent Ductus Arteriosus in Neonates Born Extremely Preterm. *The Journal of Pediatrics*, 195, 292-296.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.11.029>

15. Vogel, J. P., Chawanpaiboon, S., Moller, A.-B., Watananirun, K., Bonet, M., & Lumbiganon, P. (2018). The global epidemiology of preterm birth. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 52, 3-12. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2018.04.00>

16. Koullali, B., Oudijk, M. A., Nijman, T. A. J., Mol, B. W. J., & Pajkrt, E. (2016). Risk assessment and management to prevent preterm birth. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 21(2), 80-88. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2016.01.005>

17. Elsayed, Y. N., & Fraser, D. (2017). Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants, Part 1: Understanding the Pathophysiologic Link Between the Patent Ductus Arteriosus and Clinical Complications. *Neonatal Network*, 36(5), 265-272. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.36.5.265>

18. Anilkumar, M. (2013). Patent Ductus Arteriosus. *Cardiology Clinics*, 31(3), 417-430. <https://doi.org/10.1016/j.ccl.2013.05.006>

19. Benitz, W. E. (2015). Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*, 137(1), e20153730. <https://doi.org/10.1542/peds.2015-3730>
20. Gillam-Krakauer, M., & Reese, J. (2018). Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus. *NeoReviews*, 19(7), e394-e402. <https://doi.org/10.1542/neo.19-7-e394>
21. Jain, A., & Shah, P. S. (2015). Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatrics*, 169(9), 863. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.0987>
22. Smith, A., & EL-Khuffash, A. F. (2020). Defining “Haemodynamic Significance” of the Patent Ductus Arteriosus: Do We Have All the Answers? *Neonatology*, 117(2), 225-232. <https://doi.org/10.1159/000506988>
23. Weisz, D. E., McNamara, P. J., & El-Khuffash, A. (2017). Cardiac biomarkers and haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Early Human Development*, 105, 41-47. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2016.12.007>
24. Acetaminofén versus ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente

en pretérminos: Revisión sistemática y meta-análisis. *Revista Mexicana de Pediatría*, 86(4), 94–103. <https://doi.org/10.35366/SP194B>

25. Escobar, H. A., Meneses-Gaviria, G., Revelo-Jurado, N., Villa-Rosero, J. F., Ijají Piamba, J. E., Burbano-Imbachí, A., & Cedeño-Burbano, A. A. (2019). Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. *Revista de La Facultad de Medicina*, 67(2), 333–339. <https://doi.org/10.15446/revfacmed.v67n2.64146>

26. Isayama T, Kusuda S, Reichman B, et al. Patent ductus arteriosus treatment rates at the neonatal intensive care unit level and outcomes in extremely preterm infants. *J Pediatr* 2020; 220: 34

27. Lu, J., Li, Q., Zhu, L., Chen, C., & Li, Z. (2019). Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Medicine*, 98(31), e16689. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016689>

28. Stremming, J. E., Wright, C. J., & Brown, L. D. (2018). Is paracetamol as effective as indomethacin or ibuprofen in closing a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants? *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 107(10), 1836. <https://doi.org/10.1111/apa.14438>

29. Weisz, D. E., & Giesinger, R. E. (2018). Surgical management of a patent ductus arteriosus: Is this still an option? *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 23(4), 255-266. <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.03.003>

30. J. Vogel, (2018) The global epidemiology of preterm birth, Best practice and research clinical obstetrics and Gynaecology, 52, 3-12

31. Souza RT, Cecatti JG, Passini R, Tedesco RP, Lajos GJ, Nomura ML, et al. The burden of provider-initiated preterm birth and associated factors: evidence from the Brazilian multicenter study on preterm birth (EMIP). *PLoS One* 2016;11(2). e0148244

32. W Corrine; Previous cesarean delivery associated with subsequent preterm birth in the United States; *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive biology*; 229 (2018) 88 -93

33. Dang, D., Wang, D., Zhang, C., Zhou, W., Zhou, Q., & Wu, H. (2013). Comparison of Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE*, 8(11), e77888. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0077888>

34. R Pranata; 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*; volume 72, issue 3, May- June 2020. (151-159)

35. M. Yekta. Oral Paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: A Randomized controlled trial. *Journal Pediatrics*. 2014; 164: (510-4)

36. El-Mashad, A. E.-R., El-Mahdy, H., El Amrousy, D., & Elgendy, M. (2016). 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*, 176(2), 233-240. <https://doi.org/10.1007/s00431-016-2830-7>

37. Huang, X., Wang, F., & Wang, K. (2017). 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*, 31(16), 2216-2222. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1338263>

38. Karabulut, B., & Paytoncu, S. (2019). Efficacy and Safety of Oral Paracetamol vs. Oral Ibuprofen in the Treatment of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Pediatric Drugs*, 21(2), 113-121. <https://doi.org/10.1007/s40272-019-00331-z>

39. Balachander, B., Mondal, N., Bhat, V., Adhisivam, B., Kumar, M., Satheesh, S., & Thulasingham, M. (2018). Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms – a prospective randomized clinical trial. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 33(9), 1587-1592. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1525354>

40. Dani, C., Poggi, F., Mosca, F., Schena, G., Lista, L., Ramenghi. (2016). Efficacy and safety of intravenous paracetamol in comparison to ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: study protocol for a randomized control trial, *Trials*, 17:182. DOI 10.1186/s13063-016-1294-4

ANEXO I

										APGAR				
EDAD	DÍA	VIA DE PARTO	SEXO DEL BEBE	BALLAR	PESO	TALLA	PC	PT	PESO EG	1	5	CIO CIERRE FARMAC	TIPO DE CIERRE	NUMERO DE CIERRE