



ESCUELA DE
MEDICINA
UNIVERSIDAD SAN SEBASTIAN



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Revisión de artículo

Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Shah PS

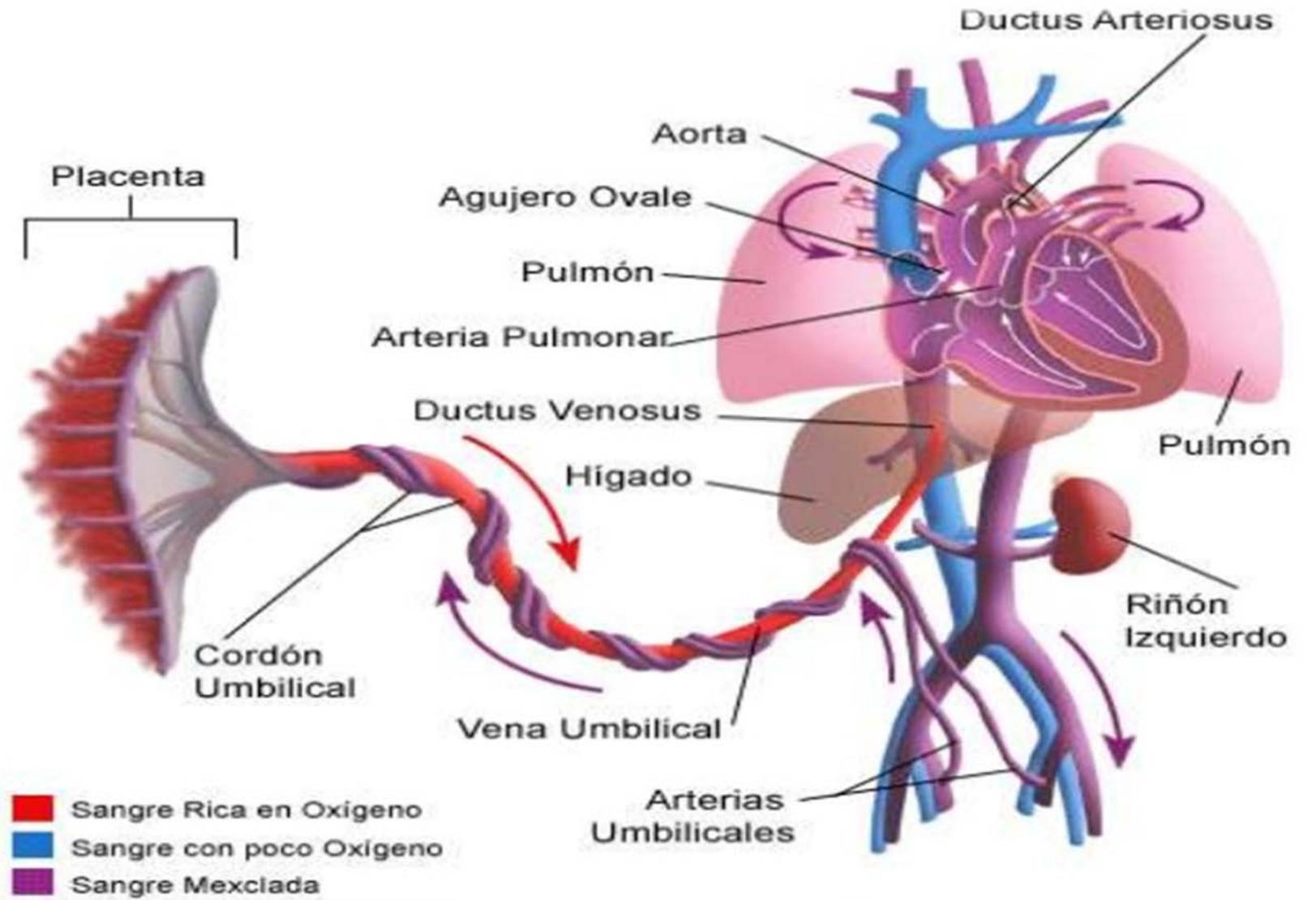
Hernani Pradenas
Interno de Medicina
Universidad San Sebastián
Puerto Montt



Arne Ohlsson MD



Ductus Arterioso





Descripción de la condición

- En RN de término el DA se cierra a las 24-48 horas de vida.
- El 70% de los RNPreT requieren manejo médico o quirúrgico para lograr el cierre del DA.
 - Menor tono vascular
 - Menor cantidad de fibras musculares en el ductus
 - Mayor sensibilidad a PG E y ON.

Hammerman C. *Clinics in Perinatology* 1995;22(2):457–79.

Clyman R. *NEJOM* 2000;343(10):728–30.



Consecuencias Clínicas

- Shunt izquierda a derecha
- Distribución alterada de flujo sanguíneo tisular:
 - Menor flujo ACM
 - Aumento de ECN
 - Disminución Función renal

Weir FJ, Ohlsson A, *European Journal of Pediatrics* 1999;**158**(6):484–7.

Clyman R. *NEJOM* 2000;**343**(10):728–30.

- DAP clínicamente significativo se asocia a edema pulmonar, hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar y una disminución de la función pulmonar.

Stefano JL, *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(2):236.

Manejo del DAP:

Expectante

Médico

Quirúrgico

TERAPIA DE APOYO:

Ambiente térmico neutral y una oxigenación adecuada minimiza las demandas del ventrículo izquierdo.

PEEP mejora intercambio de gases en compromiso respiratorio.

Hematocrito al 35-40 % puede aumentar la resistencia vascular pulmonar y reducir shunt de izquierda a derecha. (controversial, sin evidencia)

Evitar diuréticos de asa: estimulan síntesis renal de Pg E2. Se recomienda el uso de diuréticos tiazídicos en caso necesario.

Grren TP N Engl J Med. 1983;308(13):743.

Restricción de líquidos (110-130ml/kg/día): ampliamente usado en el tratamiento de la PDA, aunque faltan pruebas de eficacia.

Descripción de la Intervención

- Pgs mantienen el ductus abierto → **Inhibición de COX permite** el cierre del ductus.
 - **Indometacina** se ha asociado a deterioro en la función renal, ECN, hemorragia digestiva y alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral (Ohlsson A, *Developmental Pharmacology and Therapeutics* 1993;20(1-2):100–6).
 - **Ibuprofeno:** Se ha demostrado que es tan efectivo como la indometacina pero con menor deterioro en la función renal. (Ohlsson A, *Cochrane Database* 2015, 10.1002/14651858.CD003481.pub6)
 - **Paracetamol:** en 1985 se demostró que cerraba el ductus en ovejas. En 2002 Simbi reportó un caso que relacionó el paracetamol con cierre precoz de DA. 2011 estudio de 5 RN con DAP tratados con paracetamol por contraindicación a indometacina e ibuprofeno con éxito sin RAM.

Peterson RG. *Federation Proceedings* 1985;44(7):2309–13.

Simbi KA 2002 DOI: 10.1080/01443610220141489

Hammerman C. *Pediatrics* 2011;128(6):e1618–21.

Importancia del estudio

Al momento hay 19 ensayos clínicos comparando el efecto del paracetamol con ibuprofeno e indometacina.

Bauer AZ. 2013;**12**(41):1–13. DOI: 10.1186/1476-069X-12- 41; PUBMED: 23656698

Existe evidencia que sugiere una relación entre el uso de paracetamol en RN y trastornos del espectro autista, TDAH y T de Lenguaje.

Bauer AZ, 2018;**S0018-506X**(17):30454–3. DOI: 10.1016/ j.yhbeh.2018.01.003; PUBMED: 29341895

Es importante determinar la necesidad de seguimiento a largo plazo en estos estudios.

Método

Crterios de inclusión:

- Ensayos clínicos aleatorizados o semialeatorizados.

Sujeto de estudio

- RN pre término <37 semanas o < 2500 gr con diagnóstico ecocardiográfico de DAP

Tipo de intervención:

- Paracetamol oral o endovenoso con intención de cierre de DAP.
- Comparado con otros inhibidores de prostaglandinas.

Outcomes:

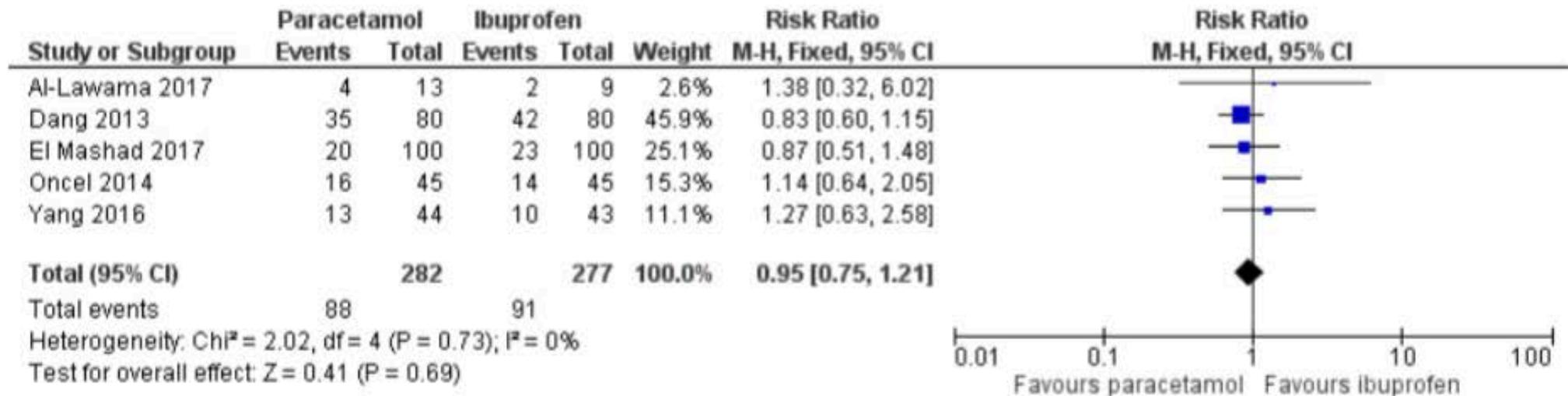
- Falla de cierre de DAP
- Desarrollo psicomotor hasta los 24 meses.
- Muerte o discapacidad.

Búsqueda:

- Electrónica a través de PubMed incluyendo resultados desde 1966 a Nov 2017.
- La búsqueda no tuvo restricciones de lenguaje.

Resultados – Comparación Paracetamol oral y ev v/s Ibuprofeno ev

Figure 4. Forest plot of comparison: I Paracetamol (oral or IV) versus ibuprofen (oral or IV), outcome: I.I Failure of ductal closure after the first course of treatment.



- 5 estudios, n: 559, **no hay diferencia significativa** en fracaso de cierre de DAP entre paracetamol e ibuprofeno . Evidencia de calidad moderada.

Resultados – Comparación Paracetamol oral y ev v/s Ibuprofeno ev

- **Desarrollo psicomotor:** 1 solo estudio incluye este outcome. n:61 concluye que **no hay diferencia** estadísticamente significativa en retraso de desarrollo psicomotor entre paracetamol e ibuprofeno en el tratamiento del DAP (Calidad de evidencia baja).
- **Muerte o discapacidad:** No se han reportado eventos en los estudios seleccionados.
- **Reapertura de ductus:** 2 Estudios, n: 143, **no hay diferencia** significativa comparando paracetamol e ibuprofeno.
- **Tratamiento quirúrgico post fracaso médico:** 2 estudios, n:290, **no hay diferencia** estadísticamente significativa entre el grupo tratado con paracetamol y el tratado con ibuprofeno.

Resultados – Comparación Paracetamol oral y ev v/s Ibuprofeno ev

- **Hemorragia pulmonar:** 3 estudios, n: 312, **no hay diferencia** significativa entre el grupo tratado con ibuprofeno y el tratado con paracetamol.
- **ECN:** 5 estudios, n: 559, **no hay diferencia** significativa entre ambos grupos.
- **Oliguria < 1ml/kg/hra:** 3 estudios, n: 337 **No hay diferencia** significativa entre ambos grupos.
- **Creatininemia:** 4 estudios, n: 537, se encontró **diferencia significativa** a favor del grupo tratado con paracetamol, evidencia moderada.
- **Bilirrubinemia:** 2 estudios, n: 290, se encontró **diferencia significativa** a favor del grupo tratado con paracetamol.

Resultados – Comparación en la administración profiláctica de paracetamol oral o ev v/s placebo o no intervención

- **Falla en el cierre de DAP:** 2 estudios, n: 80, **Diferencia significativa a favor de paracetamol**. Baja calidad de evidencia.
- **Muerte:** 2 estudios, n:80, **no hay diferencia** significativa entre los grupos analizados.
- **Sin diferencia significativa en:**
 - Oliguria
 - Hipernatremia
 - Sepsis
 - Requerimientos de oxígeno
 - ECN
 - Hiperbilirrubinemia.

Resultados: Comparación entre Paracetamol oral o ev v/s Indometacina

- **Falla de cierre de DAP:** 2 estudios, n: 273, **sin diferencia significativa**. Calidad de evidencia moderada.
- **Creatininemia:** 1 estudio, n: 200, **diferencia significativa** a favor del grupo tratado con paracetamol.
- **2 estudios, n: 277, no hay diferencia significativa entre ambos grupos en:**
 - Hemorragia digestiva
 - ECN
 - Sepsis
 - Hemorragia pulmonar

Discusión

- Total de 8 estudios 2013-2017 n: 916
- El paracetamol sería tan efectivo como ibuprofeno o indometacina en el cierre de DAP.
- Los efectos adversos fueron menos comunes en los grupos tratados con paracetamol.
 - Menos hemorragia digestiva
 - Menores niveles de creatininemia.
 - Menos oliguria.
 - Menos trombocitopenia.
- Debido a que la calidad de la evidencia es baja se recomiendan seguimientos a largo plazo del DSM en grupos tratados con paracetamol en los ensayos clínicos en curso.



ESCUELA DE
MEDICINA
UNIVERSIDAD SAN SEBASTIAN



Cochrane
Library

Cochrane Database of Systematic Reviews

Revisión de artículo

Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants (Review)

Ohlsson A, Shah PS

Hernani Pradenas
Interno de Medicina
Universidad San Sebastián
Puerto Montt