



## Acetaminofén versus ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente en pretérminos: revisión sistemática y meta-análisis

Diana Mora-Escallón,<sup>1,2,\*</sup> Juan Pablo Zapata-Ospina,<sup>2,3</sup> Sebastián González-Avendaño<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital San Vicente Fundación; <sup>2</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Antioquía;

<sup>3</sup> Instituto de Investigaciones Médicas, Medellín, Colombia.

### RESUMEN

**Objetivo:** Comparar la efectividad y seguridad del acetaminofén versus ibuprofeno para el tratamiento del conducto arterioso persistente (CAP) en neonatos pretérmino. **Material y métodos:** Revisión sistemática que incluyó ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que compararon la eficacia y seguridad para el cierre de CAP en neonatos, entre acetaminofén e ibuprofeno. Se realizó la búsqueda de los ECA en bases de datos. Tanto la selección, extracción de datos, como la evaluación de la calidad de los estudios incluidos se hizo de forma independiente, por dos evaluadores. **Resultados:** de 454 artículos potenciales, se seleccionaron seis ECA. En la suma de los seis estudios se incluyeron 733 participantes ( $n = 371$  con acetaminofén y  $n = 362$  con ibuprofeno). El cierre del CAP fue similar entre los dos fármacos (87.3% y 84.5%, respectivamente) por lo que no hubo diferencia estadística,  $RR = 1.04$ ;  $IC_{95\%}: 0.99-1.09$ . En cuanto seguridad, en general, no se encontraron diferencias en las variables estudiadas, con excepción que la hemorragia gastrointestinal fue menor con acetaminofén ( $RR = 0.28$ ;  $IC_{95\%}: 0.11-0.73$ ). **Conclusión:** El acetaminofén por vía oral tiene efectividad comparable al ibuprofeno por vía oral para el cierre del CAP de neonatos pretérmino, con un menor riesgo de hemorragia gastrointestinal.

**Palabras clave:** Ductus arterioso persistente, acetaminofén, ibuprofeno, efectividad, seguridad.

### ABSTRACT

**Objective:** To compare the efficacy and safety of acetaminophen versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in newborn preterm. **Material and methods:** Systematic review that included randomized clinical trials (RCTs) that compared the efficacy and safety for PDA closure in neonates, between acetaminophen and ibuprofen. RCTs were searched in electronic databases. The selection, data extraction and quality assessment of included studies were done independently by two reviewers. **Results:** Of 454 potential articles, six RCTs were selected. The sum of the six studies was 733 participants ( $n = 371$  with acetaminophen and  $n = 362$  with ibuprofen). The closure of PDA was similar between the two drugs (87.3% and 84.5%, respectively) so there was no statistical difference,  $RR = 1.04$ ;  $CI_{95\%}: 0.99-1.09$ . For safety, in general, no differences were found in the variables studied with the exception that the incidence of gastrointestinal bleeding was lower with acetaminophen ( $RR = 0.28$ ; 95% CI: 0.11-0.73). **Conclusion:** Acetaminophen orally is comparable in effectiveness to oral ibuprofen for PDA closure of preterm infants, with reduced risk of gastrointestinal bleeding.

**Keywords:** Patent ductus arteriosus, acetaminophen, ibuprofen, effectiveness, safety.

### INTRODUCCIÓN

El conducto arterioso persistente (CAP) es la anomalía cardiaca más común en recién nacidos (RN), con mayor frecuencia en los menores de 28 semanas, en quienes puede alcanzar hasta 65%.<sup>1</sup> El CAP está presente en el periodo postnatal inmediato, pero se cierra con la

\* Correspondencia: DME, dianaescallón@gmail.com

Conflictos de intereses: Los autores declaran que no tienen.

Citar como: Mora-Escallón D, Zapata-Ospina JP, González-Avendaño S. Acetaminofén versus ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente en pretérminos: revisión sistemática y meta-análisis. Rev Mex Pediatr 2019; 86(3):94-103.

[Acetaminophen versus ibuprofen for the closure of persistent arterial duct in preterm infants: systematic review and meta-analysis]



disminución de la resistencia vascular y la adaptación a la nueva circulación después de la ligadura del cordón umbilical.<sup>2</sup> En el neonato prematuro su cierre es más lento y dependerá de otras variables como la presencia de enfermedad de membrana hialina, la administración de líquidos, el desarrollo de infección, la hipoxia y el no haber recibido esteroides prenatales.<sup>3</sup>

El CAP sintomático produce cambios hemodinámicos, acidosis metabólica, alteración de la función pulmonar, sobrecarga de volumen sobre el ventrículo izquierdo, hiperflujo pulmonar y disminución de flujo sistémico.<sup>4</sup> Es fundamental identificar y tratar a los neonatos con CAP sintomático, ya que conlleva a necesidad de soporte ventilatorio y desarrollo de complicaciones.<sup>5</sup>

Las guías de tratamiento recomiendan que cuando se presenta repercusión hemodinámica, debe iniciarse tratamiento farmacológico para tratar de cerrar el CAP; en caso de falla, entonces se deberá optar por el cierre quirúrgico.<sup>6</sup> Los fármacos para el cierre que han mostrado eficacia para el cierre de CAP son antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como indometacina e ibuprofeno; ambos actúan sobre la síntesis de prostaglandinas e inhiben su efecto vasodilatador en el ductus y producen su cierre.<sup>7</sup> Si bien los dos fármacos tienen tasas de éxito similares, el ibuprofeno tiene menos efectos adversos, principalmente oliguria y hemorragia gastrointestinal.<sup>8</sup>

También con acetaminofén se ha comprobado la eficacia para el cierre de CAP.<sup>9-15</sup> En tres revisiones sistemáticas previas se han evaluado los estudios que comparan su eficacia y seguridad en comparación con el ibuprofeno;<sup>16-18</sup> sin embargo, en estas revisiones existen problemas metodológicos. Das y colegas<sup>16</sup> limitaron la búsqueda a Medline y PubMed, con lo cual pudo haber omisión de estudios localizados en otras bases de datos. Ohlsson y Shah,<sup>17</sup> en el año 2015, incluyeron ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y quasi-experimentos. Mientras que en la revisión más reciente de Terrin et al.,<sup>18</sup> se incluyeron ECA, cohortes retrospectivas, series y reportes de casos; en general, estos últimos se consideran de baja calidad por los sesgos inherentes al diseño.

En vista de las limitaciones de las revisiones sistemáticas previas y que se han identificado estudios recientes, surge la necesidad de actualizar la revisión de la literatura. El objetivo de este estudio es comparar la efectividad y la seguridad del acetaminofén con ibuprofeno para el tratamiento de RN pretérmino con CAP.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Criterios de selección de los estudios.** Se incluyeron estudios originales donde se reportan ECA con RN con

edad gestacional  $\leq 36$  semanas con diagnóstico de CAP, en los que se comparó la efectividad y seguridad del acetaminofén con ibuprofeno para el cierre del CAP. Los estudios deberían haber evaluado alguno de los siguientes desenlaces en cuanto eficacia: cierre del CAP, necesidad de segundo ciclo de medicamento, necesidad de cirugía; y como desenlaces de seguridad, hemorragia gastrointestinal, falla renal, oliguria, hepatotoxicidad, hemorragia intraventricular (HIV), displasia broncopulmonar (DBP), enterocolitis necrosante (NEC), retinopatía del prematuro (ROP) y mortalidad. No hubo restricción por idioma, ni por fecha de publicación de los estudios.

**Búsqueda.** Para la identificación de los estudios relevantes, se realizaron diferentes búsquedas electrónicas en las bases de datos: PubMed/Medline, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EBSCO Academic Search Complete, Scopus, Biblioteca Virtual en Salud, SciELO, Índice Médico Africano, Índice Médico para la Región Oriental del Mediterráneo, National Databases of Indian Medical Journals (IndMED), Korean Association of Medical Journal Editors (KoreaMed) y en el Instituto para la Ciencia y la Tecnología-(INIST) OpenSIGLE (disponible en [www.opengrey.edu](http://www.opengrey.edu)). Los términos de búsqueda en general fueron *acetaminophen, paracetamol, ibuprofen, ductus arteriosus, patent*.

También se consultó en la página de Internet para el registro y resultados de ensayos clínicos del Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (<https://clinicaltrials.gov>) y se llevó a cabo una búsqueda abierta en Google Scholar®. Por último, también se revisaron las referencias de los estudios seleccionados. La búsqueda se hizo el 11 de noviembre de 2018.

**Selección de estudios.** Tres investigadores revisaron individualmente los títulos y resúmenes obtenidos de cada base de datos; eliminando los duplicados. Posteriormente, dos investigadores con formación en epidemiología clínica evaluaron de manera independiente los resúmenes y revisaron para verificar el cumplimiento de los criterios de selección. De los resúmenes seleccionados, se consiguieron los artículos completos, los cuales también fueron revisados por dos investigadores.

Cualquier desacuerdo frente a la inclusión de un artículo se resolvió por consenso. Se calculó el coeficiente Kappa ( $\kappa$ ) para determinar la concordancia inter-evaluador en la selección final de artículos.

**Recolección de datos y evaluación del riesgo de sesgos.** De los estudios seleccionados, dos investigadores extrajeron los datos de las variables en estudio de cada uno de los estudios. Esos datos se vaciaron en

un formato predefinido que incluyó: país de realización del estudio, características del hospital, edad postnatal al momento del tratamiento, detalles de las intervenciones, tiempo de seguimiento, desenlaces y pérdidas.

Además, se realizó de forma independiente la evaluación de la calidad de los ECA con la herramienta de la colaboración Cochrane para riesgo de sesgos.<sup>19</sup>

Se calculó el coeficiente Kappa para la concordancia inter-evaluador. Los desacuerdos fueron dirimidos por un tercer investigador con la misma formación académica.

**Ánalisis estadístico.** Para el resumen del efecto de las intervenciones se hizo meta-análisis, se calculó la razón de riesgos o riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% (IC<sub>95%</sub>) a través del método de Mantel-Haensze, mediante modelo de efectos aleatorios, considerando estadísticamente significativo un valor de  $p < 0.05$ .

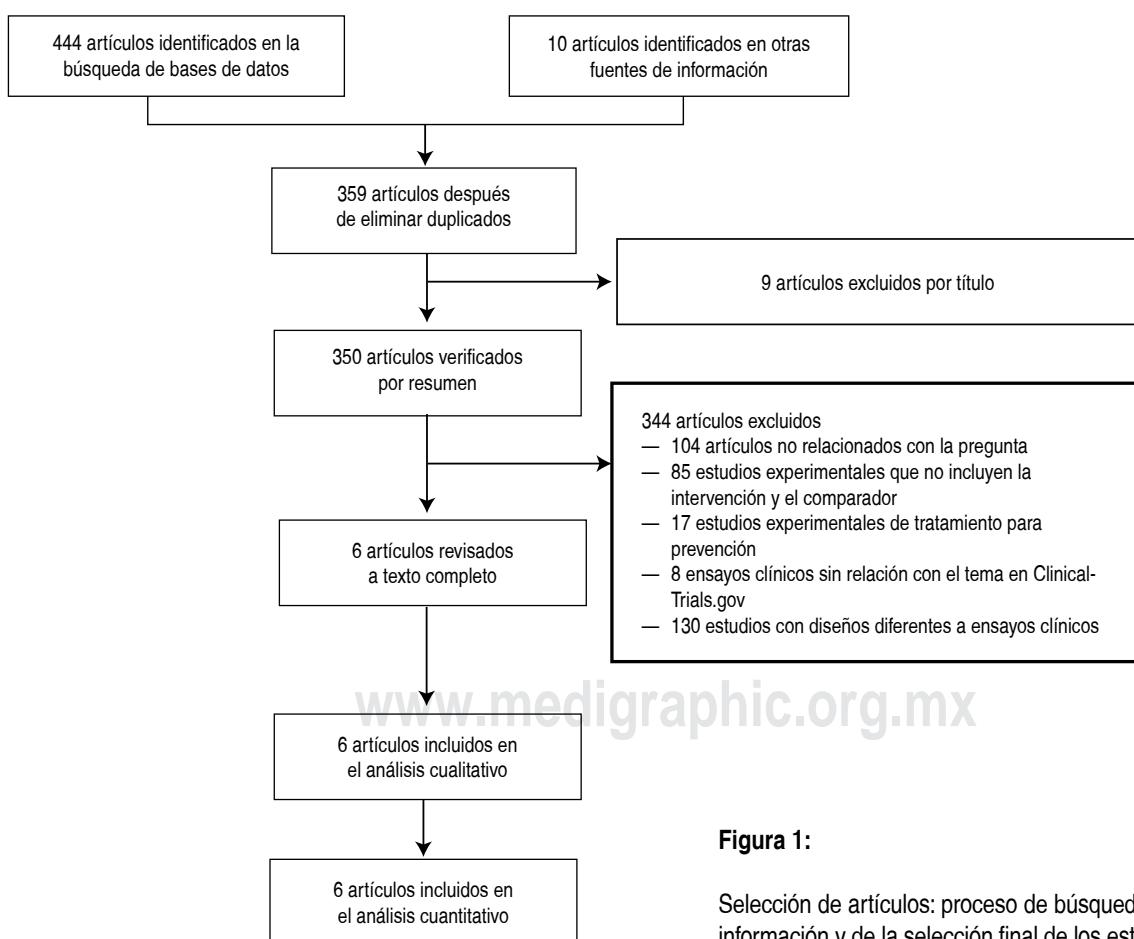
Para evaluar la heterogeneidad se utilizó el estadístico I<sup>2</sup> y la Q de Cochrane, que se consideró significativa

con valores superiores de 0.1. Se realizó análisis por subgrupos, suponiendo como fuentes de heterogeneidad: vía de administración de los medicamentos (oral versus parenteral), dosis empleada de acetaminofén ( $\geq 180$  mg/kg versus  $< 180$  mg/kg), edad gestacional ( $> 28$  semanas versus  $\leq 28$  semanas) y calidad de los estudios (con buena calidad aquéllos que tuvieran bajo riesgo de sesgo en mínimo cuatro de los siete ítems).

Para los diferentes análisis se utilizó el *software* Review Manager 5.3 (RevMan [Computer program] Version 5.3. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014) y Comprehensive Meta-Analysis 2.0 ([Computer software]. 2014. Englewood, NJ: Biostat).

## RESULTADOS

Después de eliminar duplicados, de un total de 359 referencias se seleccionaron seis estudios que cum-



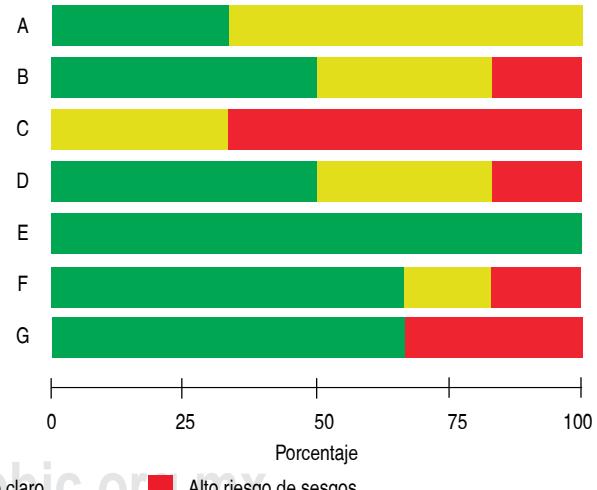
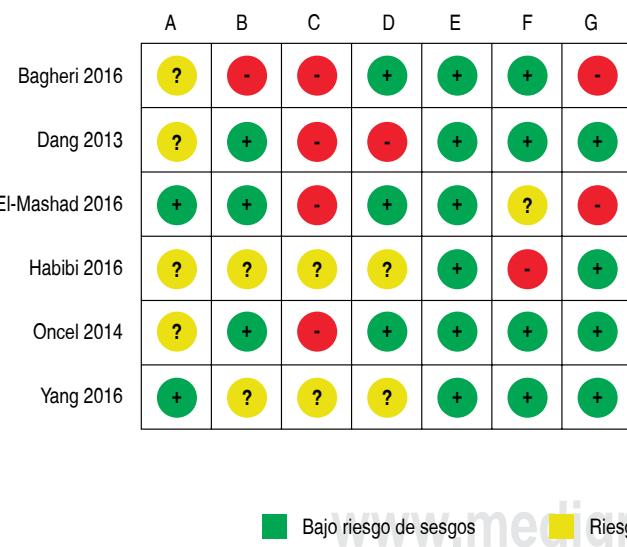
plieron los criterios de selección.<sup>14,15,20-23</sup> El proceso de selección de los seis estudios se describe en la *Figura 1*. La concordancia de la selección entre los evaluadores fue alta ( $\kappa = 1.0$ ). En los seis estudios hubo en total 733 participantes, 371 tratados con acetaminofén y 362 con ibuprofeno. La mayoría fue < 34 semanas de gestación. En el estudio de Oncel<sup>15</sup> se incluyeron neonatos con menor edad gestacional y fue frecuente encontrar peso bajo para la edad gestacional. En todos los estudios el diagnóstico de CAP fue definido por ecocardiograma, confirmando la repercusión hemodinámica mediante uno o más de los siguientes criterios: diámetro del ductus >1.4 mm, y relación de la aurícula izquierda y la raíz aórtica (Ai/Ao) >1.2 mm.

En los seis estudios, los fármacos fueron administrados por vía oral, salvo el de El-Mashad,<sup>20</sup> que comparó acetaminofén, ibuprofeno e indometacina por vía intravenosa. La administración de medicamentos fue en los primeros cinco días de edad postnatal, excepto Yang y colaboradores,<sup>21</sup> donde se administró entre el quinto y séptimo día. Con respecto a la dosis, Dang,<sup>14</sup> Oncel<sup>15</sup> y Yang<sup>21</sup> usaron acetaminofén 15 mg/kg/dosis cada seis horas por tres días e ibuprofeno 10 mg/kg

dosis inicial, seguida de 5 mg/kg cada 24 horas por tres dosis en total. Habibi<sup>22</sup> utilizó un esquema de menor duración con dosis similares (acetaminofén dos días e ibuprofeno 36 horas). La dosis utilizada en el estudio de Bagheri<sup>23</sup> fue más alta en el brazo del ibuprofeno (20 mg/kg inicial, seguida de 10 mg/kg cada 24 horas por tres días). En todos los estudios se evaluó el cierre del conducto por medio de ecocardiograma, después de 24 horas de finalizar el tratamiento.

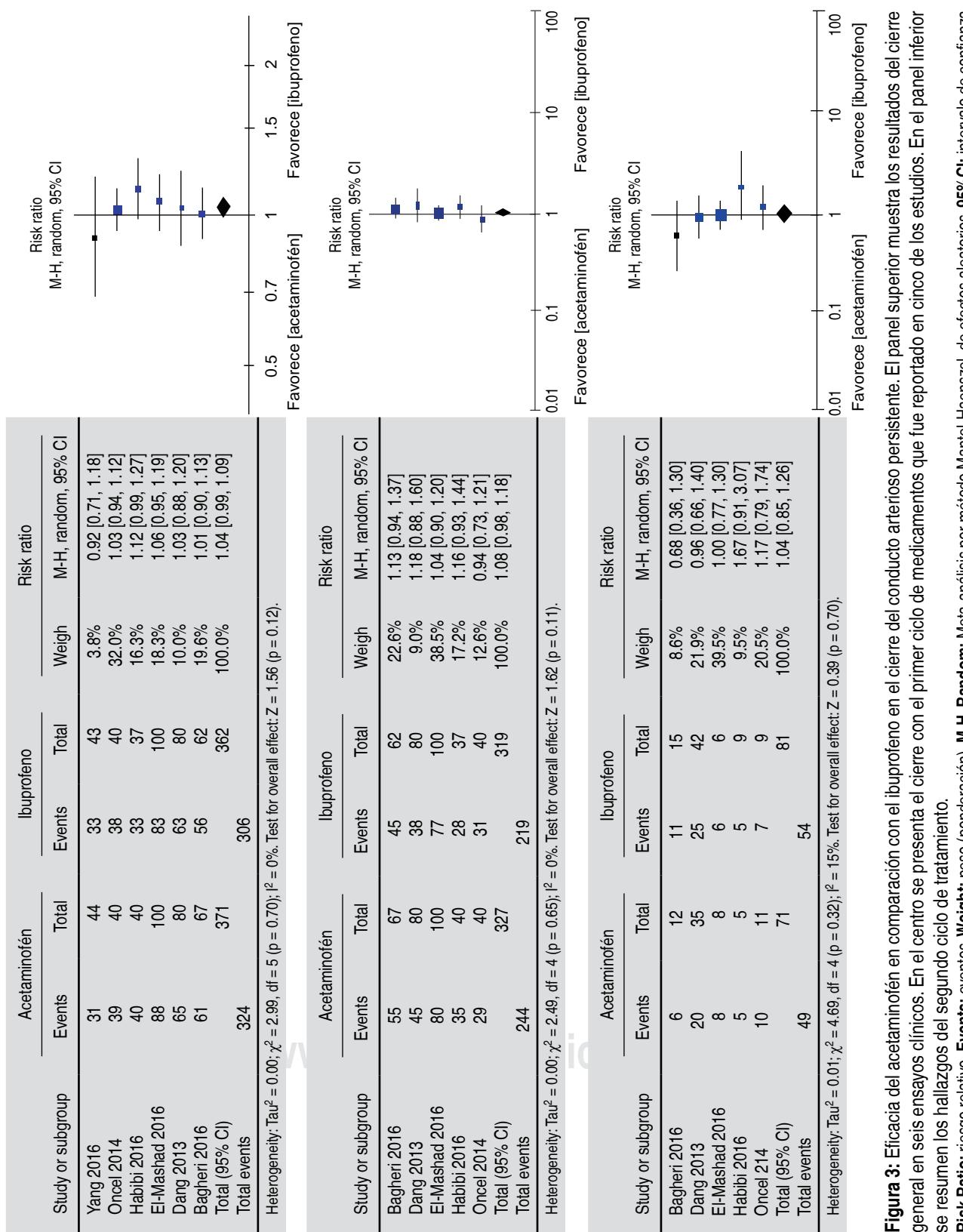
### Evaluación de la calidad de los estudios

La evaluación del riesgo de sesgo se presenta en la *Figura 2*. Como se observa, se encontraron sesgos en la generación y ocultamiento de la secuencia de asignación aleatoria, así como en el cegamiento del personal que evaluó las intervenciones. La evaluación ciega del desenlace se describió claramente en dos de los estudios. En ninguno de los estudios se describieron pérdidas. En el estudio de Habibi<sup>22</sup> se consideró reporte selectivo de datos, pues no se registraron los desenlaces de seguridad que habían sido planeados. En el reporte de Bagheri<sup>23</sup> se consideró con alto riesgo de otros sesgos, debido a errores de los datos reportados.



**Figura 2:** Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo: juicio de los autores sobre cada ítem de riesgo de sesgo para cada estudio incluido (derecha). Gráfico del riesgo de sesgos: juicios de los autores sobre cada ítem del riesgo de sesgo presentado como porcentaje a lo largo de todos los estudios (izquierda).

Los ítems que se evaluaron fueron: **A.** Generación de la secuencia de asignación aleatoria (sesgo de selección). **B.** Ocultamiento de la secuencia aleatoria. **C.** Cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño). **D.** Cegamiento de evaluador de desenlace (sesgo de detección). **E.** Datos de desenlaces incompletos (sesgo de desgaste). **F.** Reporte selectivo de datos (sesgo de reporte). **G.** Otros sesgos.



**Figura 3:** Eficacia del acetaminofén en comparación con el ibuprofeno en el cierre del conducto arterioso persistente. El panel superior muestra los resultados del cierre general en seis ensayos clínicos. En el centro se presenta el cierre con el primer ciclo de medicamentos que fue reportado en cinco de los estudios. En el panel inferior se resumen los hallazgos del segundo ciclo de tratamiento.

**Risk Ratio:** riesgo relativo. **Events:** eventos. **Weight:** peso (ponderación). **M-H, Random:** Meta-análisis por método Mantel-Haenszel, de efectos aleatorios. **95%CI:** intervalo de confianza al 95%. **Heterogeneity:** heterogeneidad. **Test for overall effect:** prueba estadística del efecto global.

Conviene señalar que para la evaluación de la calidad de los estudios hubo muy buena concordancia ( $\kappa = 0.91$ ) entre los observadores.

### Cierre de CAP

Se determinó que no hubo diferencia en el éxito de cierre de conducto entre acetaminofén e ibuprofeno, ya que con el primer fármaco fue de 87.3% y con el segundo fue 84.5%, por lo que en el meta-análisis de los seis estudios no se encontró diferencia estadística (RR = 1.04; IC<sub>95%</sub> 0.99-1.09) (*Figura 3*).

También en la *Figura 3* se presentan los meta-análisis de cinco estudios, donde se evaluó el cierre de conducto considerando el número de ciclos. Como se observa, tampoco hubo diferencia entre ambos fármacos. Con el primer ciclo de tratamiento se logró el cierre con acetaminofén en 74.6% de los pacientes y en 68.6% en el grupo de ibuprofeno (RR = 1.08; IC<sub>95%</sub> 0.98-1.18). Mientras que con el segundo ciclo de tratamiento, el cierre se alcanzó en 69% y 66.6%, respectivamente (RR = 1.04; IC<sub>95%</sub> 0.85-1.26).

Cabe señalar que cuando se hizo meta-análisis de sensibilidad considerando la calidad de los estudios, no se encontraron variaciones de los resultados, entre los estudios con buena o mala calidad metodológica.

También se llevó a cabo sub-análisis de acuerdo con la vía de administración, observando resultados similares; en los cinco estudios que se utilizaron fármacos por vía oral, la eficacia fue de RR = 1.17; (IC<sub>95%</sub> 0.71-1.94), mientras que el único estudio por vía intravenosa fue de RR = 1.50; IC<sub>95%</sub> 0.68-3.33.

### Mortalidad

En tres de los seis estudios seleccionados se reportó mortalidad. Entre los 199 prematuros tratados con acetaminofén hubo 11% de fallecimientos y 8.4% en el grupo de ibuprofeno (RR = 1.46; IC<sub>95%</sub> 0.55-3.89). Es conveniente señalar que se detectó heterogeneidad entre estudios de 43% ( $p = 0.17$ ), lo cual puede estar explicado porque en el estudio de Bagheri<sup>26</sup> hubo mayor mortalidad que en los otros dos estudios (*Figura 4A*).

### Hemorragia intraventricular

La HIV fue reportada en cinco de los estudios incluidos (*Figura 4B*). Se presentó en 16 de 343 pacientes (4.7%) de acetaminofén y en 19 de 334 (5.7%) de ibuprofeno,

por lo que no hubo diferencia significativa (RR = 0.84; IC<sub>95%</sub> 0.44-1.61).

### Complicaciones gastrointestinales

Se reportó hemorragia gastrointestinal en cuatro estudios (*Figura 4C*), siendo mucho menos frecuente en el grupo de acetaminofén (1.9%) que con ibuprofeno (7.6%). Estos datos sugieren que con acetaminofén hay menor riesgo presentarla, lo cual fue estadísticamente significativo (RR = 0.28; IC<sub>95%</sub> 0.11-0.73).

Dang,<sup>14</sup> Oncel<sup>15</sup> y Yang<sup>21</sup> evaluaron la presencia de NEC; la proporción de esta complicación fue muy similar con cualquiera de los dos fármacos (acetaminofén 4.9% y 5.7% con ibuprofeno), por lo que no se encontró diferencia estadística (meta-análisis no mostrado). En cuanto a otras complicaciones, en un estudio (Dang<sup>14</sup>) se evaluó hiperbilirrubinemia sin encontrar diferencias entre grupos (20% versus 35%). En el estudio de Oncel,<sup>15</sup> se evaluó el cambio en los niveles de bilirrubina sérica, ALT y AST después del tratamiento y no demostró diferencias. Yang<sup>21</sup> midió los niveles de ALT antes y después del tratamiento, sin observar diferencias entre grupos.

### Complicaciones renales

Dos estudios evaluaron oliguria como efecto adverso (*Figura 4D*); esta complicación se presentó en 5.6% de los pacientes con acetaminofén y en 12.19% con ibuprofeno. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (RR = 0.44; IC<sub>95%</sub> 0.12-1.59).

Por otro lado, la incidencia de insuficiencia renal sólo se investigó en el estudio de Dang<sup>14</sup>. Los autores informaron que únicamente un paciente que recibió ibuprofeno desarrolló esta complicación, y ninguno en el grupo de acetaminofén. Por su parte, Oncel,<sup>15</sup> El-Mashad<sup>20</sup> y Yang<sup>21</sup> registraron los niveles séricos de creatinina antes y después del tratamiento, sin encontrar diferencias en los promedios entre ambos grupos de fármacos.

### Displasia broncopulmonar

Sólo fue informada en los estudios de Dang<sup>14</sup> y Yang<sup>21</sup> (*Figura 4E*); al realizar meta-análisis, se determinó que la DBP ocurrió en 7.2% de los pacientes con acetaminofén y en 8.9% de los pacientes con ibuprofeno. Esta diferencia no resultó significativa (RR = 0.81; IC<sub>95%</sub> 0.35-1.87).

		A. Mortalidad				B. Hemorragia intraventricular				C. Hemorragia gastrointestinal																
Study or subgroup	Events	Acetaminofén		Ibuprofeno		Events	Total	Weight	Risk ratio				Events	Total	Weight	Risk ratio				Events	Total	Weight	Risk ratio			
		Total	Events	Total	Events				M-H, random, 95% CI	M-H, random, 95% CI	M-H, random, 95% CI	M-H, random, 95% CI				M-H, random, 95% CI				M-H, random, 95% CI	M-H, random, 95% CI	M-H, random, 95% CI				
Bagheri 2016	9	79	2	79	2	79	27.2%	4.04 [0.90, 18.09]																		
Dang 2013	10	80	12	80	12	80	50.5%	0.83 [0.38, 1.82]																		
Oncel 2014	3	40	2	40	2	40	22.3%	1.50 [0.26, 8.50]																		
Total (95% CI)				199		191	100.0%	1.46 [0.55, 3.89]																		
Total events	22			16																						
Heterogeneity: $\Tau^2 = 0.34$ ; $\chi^2 = 3.52$ , $df = 2$ ( $p = 0.17$ ); $I^2 = 43\%$ . Test for overall effect: $Z = 0.76$ ( $p = 0.45$ ).																										
W																										
C.C.																										
		Acetaminofén				Ibuprofeno				Risk ratio				Acetaminofén				Risk ratio				Risk ratio				
Study or subgroup	Events	Acetaminofén		Ibuprofeno		Events		Total		Weight		M-H, random, 95% CI		Acetaminofén		Ibuprofeno		Events		Total		Weight		M-H, random, 95% CI		
		Total	Events	Total	Events	Total	Events	Total						Total	Events	Total	Events	Total	Weight							
Bagheri 2016	1	79	2	79	2	71	7.5%	0.45 [0.04, 4.85]																		
Dang 2013	3	80	3	80	3	80	17.2%	1.00 [0.21, 4.81]																		
El-Mashad 2016	5	100	7	100	7	100	34.1%	0.71 [0.23, 2.18]																		
Oncel 2014	2	40	3	40	3	40	14.0%	0.67 [0.12, 3.78]																		
Yang 2016	5	44	4	44	4	43	27.2%	1.22 [0.35, 4.25]																		
Total (95% CI)		343		343		334	100.0%	0.84 [0.44, 1.61]																		
Total events	16			19																						
Heterogeneity: $\Tau^2 = 0.00$ ; $\chi^2 = 0.81$ , $df = 4$ ( $p = 0.94$ ); $I^2 = 0\%$ . Test for overall effect: $Z = 0.53$ ( $p = 0.59$ ).																										
W																										
C.C.																										
		Acetaminofén				Ibuprofeno				Risk ratio				Acetaminofén				Risk ratio				Risk ratio				
Study or subgroup	Events	Acetaminofén		Ibuprofeno		Events		Total		Weight		M-H, random, 95% CI		Acetaminofén		Ibuprofeno		Events		Total		Weight		M-H, random, 95% CI		
		Total	Events	Total	Events	Total	Events	Total						Total	Events	Total	Events	Total	Weight							
Dang 2013	2	80	8	80	8	80	38.2%	0.25 [0.05, 1.14]																		
El-Mashad 2016	1	100	7	100	7	100	20.4%	0.14 [0.02, 1.14]																		
Oncel 2014	0	40	1	40	1	40	8.8%	0.33 [0.01, 7.95]																		
Yang 2016	2	44	4	44	4	43	32.6%	0.49 [0.09, 2.53]																		
Total (95% CI)		264		263		263	100.0%	0.28 [0.11, 0.73]																		
Total events	5			20																						
Heterogeneity: $\Tau^2 = 0.00$ ; $\chi^2 = 0.89$ , $df = 3$ ( $p = 0.83$ ); $I^2 = 0\%$ . Test for overall effect: $Z = 2.62$ ( $p = 0.009$ ).																										
W																										
C.C.																										

**Figura 4:** Seguridad del acetaminofén en comparación con el ibuprofeno en el cierre del conducto arterioso persistente. Se muestran las gráficas de bosque para cada desenlace de seguridad.

**Risk Ratio:** riesgo relativo. **Events:** eventos. **Weight:** peso (ponderación). **M-H, Random:** Metacanálisis por método Mantel-Haenszel, de efectos aleatorios. **95%CI:** intervalo de confianza al 95%. **Heterogeneity:** heterogeneidad. **Test for overall effect:** prueba estadística del efecto global.

Study or subgroup		Acetaminofén				Ibuprofeno				Risk ratio M-H, random, 95% CI	
		Events	Total	Events	Total	Events	Total	Weight			
Dang 2013	6	80	9	80	71.1%	0.67 [0.25, 1.79]					
Yang 2016	1	44	6	43	28.9%	0.16 [0.02, 1.30]					
Total (95% CI)		124		123	100.0%	0.44 [0.12, 1.59]					
Total events	7			15							

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.34; χ<sup>2</sup> = 1.50, df = 1 (p = 0.22); I<sup>2</sup> = 33%. Test for overall effect: Z = 1.25 (p = 0.21).

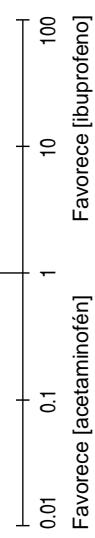
Study or subgroup		Acetaminofén				Ibuprofeno				Risk ratio M-H, random, 95% CI	
		Events	Total	Events	Total	Events	Total	Weight			
Dang 2013	4	80	5	80	43.0%	0.80 [0.22, 2.87]					
Yang 2016	5	44	6	43	57.0%	0.81 [0.27, 2.47]					
Total (95% CI)		124		123	100.0%	0.81 [0.35, 1.87]					
Total events	9			11							

Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.00; χ<sup>2</sup> = 0.00, df = 1 (p = 0.98); I<sup>2</sup> = 0%. Test for overall effect: Z = 0.50 (p = 0.62).

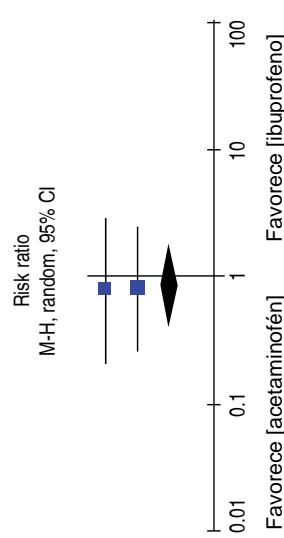
  

Study or subgroup		Acetaminofén				Ibuprofeno				Risk ratio M-H, random, 95% CI	
		Events	Total	Events	Total	Events	Total	Weight			
Bagheri 2016	1	79	9	72	9.3%	0.10 [0.01, 0.78]					
Dang 2013	7	80	9	80	34.4%	0.78 [0.30, 1.99]					
El-Mashad 2016	7	100	10	100	35.1%	0.70 [0.28, 1.77]					
Oncel 2014	3	40	7	40	21.2%	0.43 [0.12, 1.54]					
Total (95% CI)		299		292	100.0%	0.55 [0.29, 1.04]					
Total events	18			35							

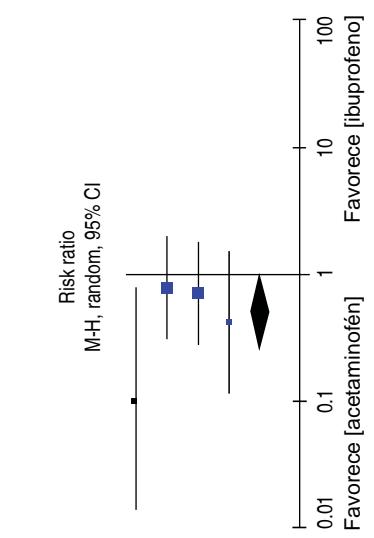
Heterogeneity: Tau<sup>2</sup> = 0.09; χ<sup>2</sup> = 3.73, df = 3 (p = 0.29); I<sup>2</sup> = 19%. Test for overall effect: Z = 1.83 (p = 0.07).



#### E. Displasia broncopulmonar



#### F. Retinopatía del prematuro



**Continúa figura 4:** Seguridad del acetaminofén en comparación con el ibuprofeno en el cierre del conducto arterioso persistente. Se muestran las gráficas de bosque para cada desenlace de seguridad.

**Risk Ratio:** riesgo relativo. **Events:** eventos. **Weight:** peso (ponderación). **M-H, Random:** Meta-análisis por método Mantel-Haenszel, de efectos aleatorios. **95%CI:** intervalo de confianza al 95%. **Heterogeneity:** heterogeneidad; prueba estadística del efecto global.

### Retinopatía del prematuro

Cuatro estudios incluyeron ROP como parte del análisis de la seguridad. Como se muestra en la *Figura 4F*, en el grupo de acetaminofén 18 de 299 pacientes (6%) la presentaron, en comparación con 35 de 292 (11.9%) del grupo ibuprofeno; si bien estos resultados parecen favorecer al grupo de acetaminofén, en el meta-análisis no resultó estadísticamente significativo (RR = 0.55; IC<sub>95%</sub> 0.29-1.04), lo cual puede ser relacionado porque hubo moderada heterogeneidad ( $I^2 = 42\%$ ;  $p = 0.18$ ).

### Análisis adicionales

En un principio se consideró realizar meta-análisis según la edad gestacional, pero solamente uno de los estudios incluidos describe tres grupos: < 26 semanas, entre 27 y 28 semanas y > 29 semanas; los autores señalan que encontraron diferencias en la eficacia entre estos grupos.<sup>15</sup>

## DISCUSIÓN

En los últimos años se ha investigado acerca del papel del acetaminofén para el cierre del CAP en RN prematuros, por potenciales ventajas sobre la seguridad,<sup>24</sup> facilidad de uso, disponibilidad y menor costo.<sup>25</sup> En el presente estudio, mediante una revisión sistemática y meta-análisis, se evaluó la efectividad y seguridad del acetaminofén, comparado con ibuprofeno en el tratamiento del CAP en neonatos pretérmino. Si bien en el momento de la realización de este estudio ya existían revisiones sistemáticas anteriores, se consideró necesario actualizar dicha información, dado que había nuevos ECA y porque se detectaron problemas metodológicos en la ejecución de dichas revisiones.<sup>16-18</sup>

A diferencia de los tres estudios previos, en el presente se incluyeron otros cuatro ECA.<sup>20-23</sup> Sin embargo, al igual que en las revisiones sistemáticas previas, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la efectividad del acetaminofén frente al ibuprofeno para el cierre del CAP. Sólo el estudio de Yang<sup>21</sup> reveló mejores resultados en el cierre con ibuprofeno.

Además, encontramos que el éxito de cierre tras el primer ciclo de medicamento fue de 74.6% para acetaminofén, mientras que para ibuprofeno se encontró en 68.6%. Esta proporción es menor que las reportadas en meta-análisis que comparan indometacina e ibuprofeno, las cuales se calcularon en 76% y 75.8%, respectivamente.<sup>17</sup>

Con respecto a la vía de administración de los medicamentos no se detectaron diferencias en la efectividad. Sin embargo, solamente en un estudio se administró por vía intravenosa. Lo anterior tiene relevancia si se tiene en cuenta que los neonatos con CAP pueden estar sin recibir aporte enteral o no toleran la alimentación, por lo que sería necesario el uso de medicamentos parenterales.<sup>24,26</sup> Por esta razón, parece necesario llevar a cabo nuevos ECA que comparen el acetaminofén e ibuprofeno por vía intravenosa para confirmar que el acetaminofén es tan efectivo y seguro como el ibuprofeno.

Con respecto a la dosis, en el caso del acetaminofén, el estudio de Habibi<sup>22</sup> evaluó una dosis menor, sin que se pueda evaluar su impacto frente a la incidencia de eventos secundarios, ya que este estudio no los incluye en su plan de análisis y resultados.

En la seguridad se observó menor incidencia de hemorragia gastrointestinal con acetaminofén, lo cual fue estadísticamente significativo. Este hallazgo no había sido reportado en los meta-análisis previos. Es probable que este efecto guarde relación con la falta de efecto vasoconstrictor periférico del acetaminofén, lo cual podría favorecer su uso en neonatos con contraindicaciones a los AINE o con riesgo alto de hemorragia gastrointestinal.<sup>24,27</sup>

Aunque no se encontraron diferencias en la mortalidad, fueron interesantes los hallazgos de Bagheri,<sup>23</sup> en los que se observó una tasa de mortalidad más alta en pacientes que recibieron acetaminofén. Al analizar el reclutamiento, se observó que, en el grupo de ibuprofeno, nueve pacientes habían muerto antes de la asignación aleatoria, en comparación con un paciente en el grupo de acetaminofén, lo que podría explicar que los pacientes más graves murieron antes de la administración de ibuprofeno.

Aunque en los demás desenlaces de seguridad no se encontraron diferencias, conviene señalar que en este estudio no fue posible evaluar la incidencia de insuficiencia renal. Esto es crucial, ya que fue el punto para sugerir la superioridad del ibuprofeno sobre la indometacina.

Una fortaleza de esta revisión es que sólo incluyó ECA, mediante la búsqueda de un número importante de bases de datos, aceptando artículos publicados en literatura gris, además sin restricción en el idioma de publicación de los estudios. Dentro de las limitaciones, fueron sólo seis estudios con un número pequeño de pacientes, lo que soslaya el poder de los hallazgos, especialmente si se tiene en cuenta la baja frecuencia de los desenlaces de seguridad.

Sin embargo, los hallazgos son muy similares a los reportados en el 2018, en una actualización de la revisión sistemática y meta-análisis de la colaboración Cochrane.<sup>28</sup>

## CONCLUSIONES

El acetaminofén por vía oral tiene efectividad comparable al ibuprofeno por vía oral para el tratamiento del cierre del CAP en RN pretérmino. En general, la seguridad es también comparable entre uno y otro fármaco, pero con acetaminofén existe menor riesgo de desarrollar hemorragia gastrointestinal.

## REFERENCIAS

1. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 2013; 98 (6): F505-510.
2. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation.* 2006; 114(17): 1873-1882.
3. Teixeira L, McNamara P. Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* 2006; 95 (4): 394-403. <http://doi.wiley.com/10.1080/08035250500482271>
4. Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child.* 1992; 67 (10 Spec No): 1169-1173.
5. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol.* 2010; 30 (4): 241-252.
6. DiMenna L, Laabs C, McCoskey L, Seals A. Management of the neonate with patent ductus arteriosus. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2006; 20 (4): 333-340.
7. Mercanti I, Boubred F, Simeoni U. Therapeutic closure of the ductus arteriosus: benefits and limitations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009; 22 Suppl 3: 14-20.
8. Van Overmeire B. The use of ibuprofen in neonates in the treatment of patent ductus arteriosus. *Int J Clin Pract Suppl.* 2003; Apr (135): 23-27.
9. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics.* 2011; 128 (6): e1618-e1621.
10. Jasani B, Kabra N, Nanavati R. Oral paracetamol in treatment of closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Postgrad Med.* 2013 (4): 312-314. doi: 10.4103/0022-3859.123164.
11. Ozdemir OM, Doğan M, Küçüktaşçı K, Ergin H, Sahin O. Paracetamol therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a chance before surgical ligation. *Pediatr Cardiol.* 2014; 35 (2): 276-279.
12. Terrin G, Conte F, Scipione A, Bacchio E, Conti M, Ferro R et al. Efficacy of paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Ital J Pediatr.* 2014; 40 (1): 21. doi: 10.1186/1824-7288-40-21.
13. Nadir E, Kassem E, Foldi S, Hochberg A, Feldman M. Paracetamol treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol.* 2014; 34(10): 748-749.
14. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One* [Internet]. 2013; 8(11): e77888.
15. Oncel MY, Yurtutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr* [Internet]. 2014; 164(3): 510-4.e1.
16. Das R, Naik S, Arora K. Efficacy and safety of paracetamol versus ibuprofen for treating patent ductus arteriosus in preterm infants: a meta-analysis. *J Clin Neonatol.* 2014; 3(4): 183.
17. Ohlsson A, Shah PS. *Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants.* Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 11;(3):CD010061. doi: 10.1002/14651858.CD010061.pub2.
18. 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-F136.
19. Centro Cochrane Iberoamericano T. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Centro Cochrane Iberoamericano; 2012. Disponible en: <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
20. El-Mashad AER, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendi M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr.* 2017; 176(2): 233-240.
21. Yang B, Gao X, Ren Y, Wang Y, Zhang Q. Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized controlled trial. *Exp Ther Med.* 2016 Sep 6.
22. Habibi M, Nobakht M, Pirbazari TJ, Yazdi Z. The effect of oral ibuprofen and oral acetaminophen in the patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants born in Kouvsar Hospital of Qazvin (a comparative study). *World J Pharm Med Res.* 2016; 2(4): 203-237.
23. Bagheri MM, Niknafs P, Sabsevari F, Torabi MH, Bijari BB, Noroozi E et al. Comparison of oral acetaminophen versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus. *Iran J Pediatr.* 2016; 26(4): e3975.
24. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: a new look at what we thought we knew. *Semin Perinatol.* 2012; 36 (2): 130-138.
25. Santhanam S, Kumar M. Paracetamol in patent ductus arteriosus, "flavour of the month" or here to stay? *Indian Pediatr.* 2015; 52 (7): 567-568.
26. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? *Biomed Res Int.* 2013; 2013: 1-15.
27. Sivanandan S, Agarwal R. Pharmacological closure of patent ductus arteriosus: selecting the agent and route of administration. *Pediatr Drugs.* 2016; 18(2): 123-138.
28. Ohlsson A, Shah PS. *Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants.* Cochrane Database Syst Rev. 2015 Mar 11;(3):CD010061. doi: 10.1002/14651858.CD010061.pub2.