

## Tratamiento prolongado del ductus arterioso persistente con paracetamol en recién nacidos prematuros de muy bajo peso

### Prolonged treatment of patent ductus arteriosus with paracetamol in very low birth weight preterm infants

Scarlet Cotua Silva<sup>a,b</sup>, Aldo Bancalari Molina<sup>a,b</sup>, Macarena Sandoval Seguel<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neonatología, Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción, Chile.

<sup>b</sup>Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción. Concepción, Chile.

Recibido: 24 de noviembre de 2023; Aceptado: 3 de junio de 2024

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

En los últimos años, ha aumentado la indicación de paracetamol para el cierre del ductus arterioso persistente, por sus menores efectos adversos respecto al ibuprofeno y la indometacina. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento son motivo de estudio.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Se presenta el primer estudio en evaluar el tratamiento con paracetamol endovenoso durante 6 días consecutivos en recién nacidos prematuros menores de 1.500 g con ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAP-hs). Se demuestra que la administración prolongada de paracetamol no aumenta la tasa de cierre ductal primario con respecto a la duración habitual del tratamiento durante 3 días.

#### Resumen

El Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAP-hs) en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBPN) continúa siendo motivo de investigación respecto al momento de tratar y cuál sería el fármaco más adecuado. **Objetivo:** Evaluar el resultado del tratamiento prolongado con paracetamol en el cierre del ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo en recién nacidos prematuros. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo, en RNMBPN con diagnóstico ecocardiográfico y clínico de DAP-hs que recibieron tratamiento con paracetamol endovenoso a 15mg/kg cada 6 horas durante 6 días. Al término del tratamiento se realizó ecocardiografía de control. Para la evaluación de posibles efectos secundarios se realizaron exámenes bioquímicos previo y posterior al tratamiento. **Resultados:** Se evaluaron 62 RNMBPN con peso y edad gestacional promedio  $\pm$  DE 1.094  $\pm$  257 g y 27,9  $\pm$  2,1 semanas respectivamente. Al inicio del tratamiento, el tamaño ductal promedio  $\pm$  DE fue de 2,2  $\pm$  0,5 mm. La tasa de cierre ductal con el primer curso de tratamiento fue de 69,4% (43/62), y con el segundo curso aumentó a 87,1% (54/62). Requirieron cierre quirúrgico 9,7% de los neonatos (6/62). En los prematuros cuyo DAP-hs no cerró con el primer ciclo

#### Palabras clave:

Ductus Arterioso Persistente;  
Paracetamol;  
Acetaminofeno;  
Recién Nacido;  
Prematuro

de paracetamol se observó un aumento en la incidencia de retinopatía del prematuro e injuria renal aguda. Los exámenes bioquímicos al término del tratamiento mostraron descenso significativo de la creatinina y ascenso del recuento plaquetario ( $p < 0,05$ ). **Conclusión:** En RNMBPN con DAP-hs el tratamiento prolongado con paracetamol endovenoso no incrementa la tasa de cierre ductal respecto al tratamiento habitual de 3 días.

## Abstract

Hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hs-PDA) in very low birth weight (VLBW) infants continues to be an issue of research regarding the timing of treatment and which would be the most appropriate drug. **Objective:** To assess the outcome of prolonged treatment with paracetamol in the closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm newborns. **Patients and Method:** Retrospective study in VLBW infants with echocardiographic and clinical diagnosis of hs-PDA who received treatment with intravenous paracetamol at 15 mg/kg every 6 hours for 6 days. At the end of treatment, control echocardiography was performed. To evaluate possible side effects, biochemical tests were performed before and after treatment. **Results:** 62 VLBW infants with average weight and gestational age  $\pm$  SD of  $1,094 \pm 257$  g and  $27,9 \pm 2,1$  weeks, respectively, were evaluated. At the beginning of the treatment, the mean  $\pm$  SD ductal size was  $2,2 \pm 0,5$ mm. The ductal closure rate with the first cycle of treatment was 69.4% (43/62) and with the second cycle, it increased to 87,1% (54/62). Surgical closure was required in 9,7% of the neonates (6/62). An increase in the incidence of retinopathy of prematurity and acute kidney injury was observed in preterm infants whose hs-PDA did not close with the first cycle of paracetamol. Biochemical tests after the treatment showed a significant decrease in creatinine and an increase in platelet count ( $p < 0,05$ ). **Conclusion:** In VLBW infants with hs-PDA, prolonged treatment with intravenous paracetamol does not increase the ductal closure rate compared with the usual 3-day treatment.

## Keywords:

Patent Ductus Arteriosus; Paracetamol; Acetaminophen; Newborn; Premature

## Introducción

El ductus arterioso persistente (DAP) constituye una de las complicaciones más frecuentes en los recién nacidos prematuros de muy bajo peso, aumentando su incidencia a más de 50% en prematuros con peso de nacimiento inferior a 1.000 g<sup>1-4</sup>.

El DAP hemodinámicamente significativo (DAP-hs) se asocia con algunas morbilidades tales como hemorragia pulmonar, edema pulmonar e insuficiencia cardíaca<sup>5</sup>. Además, el cortocircuito de izquierda a derecha del DAP produce hipoperfusión sistémica que puede asociarse con insuficiencia renal y enterocolitis necrotizante (ECN)<sup>5</sup>.

Para el cierre farmacológico del DAP-hs se han utilizado fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES) como la indometacina y el ibuprofeno, logrando un cierre efectivo mediante la reducción de la síntesis de las prostaglandinas, pero con algunas complicaciones sistémicas como vasoconstricción periférica, hemorragia y perforación gastrointestinal, disminución de la agregación plaquetaria, hiperbilirrubinemia e insuficiencia renal<sup>6-8</sup>. Por esta razón, se ha explorado el uso de paracetamol tanto por vía oral como endovenosa<sup>9,10</sup>.

El paracetamol inhibe la actividad de la enzima prostaglandina sintetasa, lo que reduce la síntesis

de prostaglandinas<sup>9</sup>. A diferencia de indometacina e ibuprofeno, su acción terapéutica no produce vasoconstricción sistémica, lo cual disminuye los posibles efectos adversos sistémicos. Por lo anterior, se utilizó inicialmente en pacientes con niveles elevados de bilirrubinas y creatinina sérica en los cuales el uso de AINES estaba contraindicado<sup>8,11</sup>.

Una reciente revisión Cochrane, que incluyó 8 estudios que comparan la eficacia y la seguridad del paracetamol con la indometacina, el ibuprofeno y el placebo, concluyó que el paracetamol tiene una eficacia similar a la indometacina y al ibuprofeno con menos efectos secundarios renales y hepáticos<sup>12</sup>.

La dosis de paracetamol para el cierre del DAP-hs varía según distintos estudios<sup>13</sup>. Estudios recientes han demostrado una tasa de cierre alta y/o disminución significativa del calibre del DAP, mediante la administración de paracetamol por vía oral o endovenosa<sup>9,10,14,15</sup>.

En un estudio previo en nuestro servicio se utilizó paracetamol endovenoso durante 3 días, con un porcentaje de cierre de 66,7% sin observarse efectos colaterales (observaciones no publicadas). Con la finalidad de aumentar el cierre ductal en nuestra población de prematuros y dado que no se observaron efectos colaterales, se planteó la posibilidad de aumentar al doble el tratamiento con paracetamol endovenoso, con el propósito de aumentar el porcentaje de cierre ductal.

La hipótesis del presente estudio fue que al aumentar al doble el número de días y la dosis de tratamiento con paracetamol se incrementará la tasa de cierre ductal primario, sin aumento de los efectos adversos.

El objetivo del estudio fue evaluar el resultado del tratamiento prolongado con paracetamol en el cierre del ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo en recién nacidos prematuros.

## Pacientes y Método

Estudio retrospectivo descriptivo sobre el tratamiento con paracetamol para el cierre del DAP-hs en recién nacidos pretérmino de muy bajo peso al nacer, con diagnóstico ecocardiográfico y clínico de DAP-hs realizado dentro de la primera semana de edad postnatal. El estudio se realizó en RNMBPN hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Guillermo Grant Benavente de Concepción-Chile entre el 1 de julio de 2019 y el 30 de junio del 2022 (3 años).

Los criterios de inclusión fueron: recién nacidos pretérmino  $\leq 32$  semanas y/o con peso al nacer menor 1.500 g; diagnóstico de DAP-hs clínico y ecográfico, RNMBPN tratados con paracetamol antes de los 7 días de vida postnatal.

Los criterios de exclusión fueron: recién nacidos con cardiopatía congénita o malformaciones mayores, datos incompletos de los exámenes de laboratorio en la ficha clínica, neonatos fallecidos antes de los 7 días de vida.

El diagnóstico del DAP-hs se realizó a través de ecocardiografía efectuada por Cardiólogo Infantil, con equipo Doppler color bidimensional (Ecógrafo portátil, Vivid-i, GE Healthcare), dentro de la primera semana de vida postnatal y se efectuó seguimiento al término del tratamiento. La dosis de paracetamol utilizada fue de 15 mg/kg cada 6 horas (60 mg/kg/día) por un periodo continuo de 6 días, correspondiendo a un curso de tratamiento. (Paracetamol endovenoso de laboratorio Fresenius Kabi-Chile preparación 10 mg/ml). La droga fue administrada vía endovenosa durante un periodo mayor a 60 minutos. Cuando hubo fracaso del tratamiento se efectuó un nuevo curso de paracetamol con igual dosis y duración.

Para el diagnóstico de DAP-hs se adaptaron los criterios propuestos por P. McNamara y A. Sehgal que incluyen signos clínicos y ecocardiográficos<sup>16</sup>, utilizados como protocolo del servicio. Los criterios ecocardiográficos para definir DAP-hs fueron: diámetro ductal  $\geq 1,5$  mm, diámetro ductal de mayor tamaño que el de la Arteria Pulmonar izquierda (API) medido en eje corto paraesternal derecho; Dilatación de cavidades izquierdas o Relación aorta-aurícula izquier-

da (Ai/Ao)  $> 1,5$ , medidos en eje largo paraesternal izquierdo; disminución o ausencia de flujo diastólico en arteria mesentérica superior, arteria cerebral media o arteria renal, además de parámetros clínicos como: soplo continuo infraclavicular izquierdo; signos de hipoperfusión sistémica (hipotensión sistémica, evidencias de hipoperfusión distal: oliguria, aumento de la creatinina, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular o aumento de resistencia de arteria cerebral media; acidosis metabólica persistente), aumento de parámetros ventilatorios, evidencia radiológica de cardiomegalia, edema pulmonar o hemorragia pulmonar. Para el diagnóstico de DAP-hs se consideró tamaño ductal, presencia de cualquier otra alteración ecocardiográfica y al menos una manifestación clínica.

Los antecedentes demográficos de la población de prematuros fueron: edad gestacional objetivada por fecha de última regla materna y/o test de Ballard efectuado antes de las 48 horas por médico neonatólogo; vía de resolución del parto; antecedente de maduración pulmonar fetal considerándose tratamiento completo (dos dosis de betametasona cada una separada por 24 horas); maduración incompleta (con una sola dosis de tratamiento) o sin maduración (que no recibió betametasona); evaluación de test de APGAR a los 5 min de vida; edad postnatal al inicio del tratamiento con paracetamol.

Al inicio y al término del tratamiento farmacológico se realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: estudio sérico de creatinina, nitrógeno ureico en sangre (BUN), aspartato aminotransferasa (AST), alanina aminotransferasa (ALT), y bilirrubina total para evaluar función hepática; hemograma para evaluar recuento plaquetario y hemoglobina, ecografía cerebral para descartar hemorragia ventricular, con la finalidad de detectar posibles efectos adversos en relación con la administración de paracetamol.

Otras variables analizadas fueron edad postnatal de realización de la primera ecocardiografía, tamaño del DAP, tipo de ventilación mecánica utilizada durante el tratamiento con paracetamol, y presencia de morbilidades como: hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular grave (HIV), retinopatía del prematuro (ROP) (según clasificación internacional de ROP); sepsis neonatal temprana o tardía, injuria renal aguda (IRA) definida como alteración aguda de la función renal según la clasificación KDIGO en neonatos (aumento de la creatinina plasmática  $> 0,3$  mg/dl de la creatinina basal u oliguria  $< 0,5$  ml/kg/h)<sup>17</sup>, displasia broncopulmonar (DBP) utilizando la clasificación de la NIH 2001, Leucomalacia Periventricular (LPV). Se evaluaron las diferentes morbilidades en relación con el cierre o no del DAP con el primer curso de tratamiento con paracetamol.

El fracaso del tratamiento con el primer curso de esta droga fue definido como falla en el cierre del DAP-hs objetivado ecocardiográficamente. Posterior al fracaso de 2 cursos de tratamiento completo con paracetamol se consideró el cierre quirúrgico.

Los datos se recolectaron de las fichas clínicas en una tabla de datos diseñada por los autores, tabulados en el programa Microsoft Excel versión 365.

### Análisis estadístico

Se calcularon las frecuencias absolutas y relativas para cada variable categórica; para las variables continuas se utilizaron medidas de tendencia central y dispersión; cada vez que se cumplió el supuesto distribucional de normalidad, se aplicó la prueba t-Student para la comparación de dos muestras pareadas. En aquellas variables que no cumplieron el supuesto de normalidad, se realizó la prueba de Wilcoxon y se calculó la mediana y los cuartiles y se presentó la mediana y el rango intercuartílico.

Para el cruce de variables categóricas se utilizó la prueba chi-cuadrado y el test exacto de Fisher.

Para predecir la probabilidad de cierre del ductus con el primer curso de paracetamol, se utilizó el modelo de regresión logística con función de enlace binomial, resultando las variables: tamaño del ductus y edad gestacional, significativas para el modelo.

Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

El análisis de datos se realizó con el software estadístico Python versión 3.1 y R-estudio versión 4.2.1.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Científico del Servicio de Salud de Concepción, Chile, Código CEC-SSC: 22-06-20. Se solicitó consen-

timiento informado de uno de los padres y en aquellos que no se lograron contactar se solicitó dispensa de este.

### Resultados

Se estudiaron un total de 98 RNMBP, de los cuales se excluyeron 36 (figura 1). El peso y edad gestacional promedio  $\pm$  DE fue de  $1.094 \pm 257$  g y  $27,9 \pm 2,1$  semanas respectivamente. Un 75,8% (47/62) nacieron por vía cesárea, sin predominio de género (tabla 1).

El diámetro ductal promedio  $\pm$  DE pretratamiento fue de  $2,16 \pm 0,52$  mm. La edad postnatal de la primera ecografía e inicio del tratamiento fue en promedio a los 2,4 días de vida (tabla 1).

Las morbilidades más frecuentes fueron displasia broncopulmonar (64,5%), sepsis tardía (45,2%) y hemorragia intraventricular de cualquier tipo (30,7%) (tabla 1).

La tasa de cierre ductal con el primer curso de paracetamol fue de un 69,4% (43/62), aumentando a 87,1% (54/62) con el segundo curso de tratamiento. Se requirió cierre quirúrgico en 9,7% de los recién nacidos (6/62) (tabla 2). En 2 neonatos el ductus no cerró con un segundo curso de paracetamol, pero disminuyó en forma significativa su tamaño, no siendo necesario el cierre quirúrgico.

Al analizar los resultados del cierre ductal según subgrupos de acuerdo con edad gestacional mayor o igual a 28 semanas y menor de 28 semanas, y peso al nacer mayor o igual a 1.000 g o menor de 1.000 g, se evidenció una mayor respuesta al tratamiento con pa-

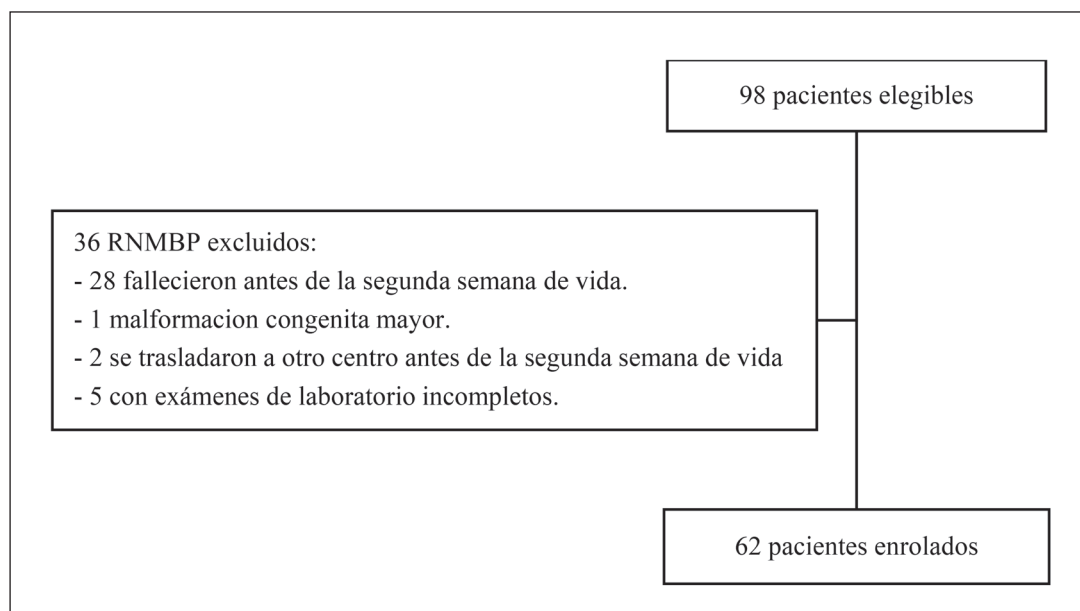


Figura 1. Flujograma de estudio.

racetamol en neonatos con edad gestacional mayor o igual a 28 semanas, lo cual fue estadísticamente significativo ( $p = 0,015$ ) (tabla 3).

En la figura 2 se puede observar que la probabilidad de cierre con un primer curso de paracetamol aumenta en un 81% por cada semana de incremento en la edad gestacional (odds ratio (OR) 1,81 intervalo de confianza (IC) 95% = 1,25-2,62). De igual forma, el efecto del tamaño del ductus sobre la probabilidad de cierre con un primer curso disminuye un 79% por cada 1 mm de aumento de tamaño del DAP (OR 0,21 IC 95% = 0,06-0,70). Cabe señalar que se consideraron otras variables, tales como: peso al nacer y soporte ventilatorio las cuales no resultaron significativas para el modelo logístico utilizado.

Respecto a las morbilidades de los RNMBP con DAP-hs que cerraron versus los que no cerraron con el primer curso de paracetamol, se observó en aquellos recién nacidos que no presentaban sepsis tardía cerraron en mayor proporción que aquellos que si presentaban ( $p = 0,001$ ). Además, se observó que en el total de prematuros analizados, cuyo DAP-hs cerró con el primer curso de paracetamol, presentaron una disminución significativa en la incidencia de ROP en etapa II y III ( $p = 0,002$ ) y de injuria renal aguda ( $p = 0,006$ ). También se evidenció, en el grupo de prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional cuyo DAP-hs cerró con el primer curso de paracetamol una disminución significativa de la injuria renal aguda ( $p = 0,027$ ). En el resto de las morbilidades neonatales analizadas no se observaron diferencias significativas (tabla 4).

De igual forma, se evidenció que los recién nacidos que estaban con soporte ventilatorio no invasivo cerraron en mayor proporción que aquellos que estaban con soporte ventilatorio invasivo (tabla 4).

Referente a los exámenes de laboratorio evaluados al término del tratamiento con paracetamol se observó un aumento significativo del recuento plaquetario ( $p = 0,001$ ) y un descenso de la creatinina sérica ( $p = 0,001$ ) (tabla 5).

**Tabla 1. Antecedentes demográficos y morbilidades de 62 RNMBP con DAP-hs tratados con paracetamol**

|  |                 |
|--|-----------------|
| Peso al nacer, gramos $\bar{x} \pm DE$                   | 1.094 $\pm$ 257 |
| Edad gestacional, semanas $\bar{x} \pm DE$               | 27,9 $\pm$ 2,1  |
| Sexo, masculino n (%)                                    | 32 (51,6)       |
| Vía de nacimiento, cesárea n (%)                         | 47 (75,8)       |
| Maduración Pulmonar completa, n (%)                      | 45 (72,6)       |
| Apgar 5 minutos, mediana (rango)                         | 8 (1-9)         |
| Edad al momento del diagnóstico, (días) $\bar{x} \pm DE$ | 2,4 $\pm$ 0,7   |
| Edad al inicio del tratamiento, (días) $\bar{x} \pm DE$  | 2,4 $\pm$ 0,7   |
| Tamaño ductal, milímetros $\bar{x} \pm DE$               | 2,2 $\pm$ 0,5   |
| <i>Morbilidades:</i>                                     |                 |
| Sepsis precoz, n (%)                                     | 6 (9,7)         |
| Sepsis tardía, n (%)                                     | 28 (45,2)       |
| Hemorragia intraventricular, n (%)                       | 19 (30,7)       |
| Hemorragia pulmonar, n (%)                               | 7 (11,3)        |
| Injuria Renal Aguda, n (%)                               | 10 (16,1)       |
| Enterocolitis Necrotizante, n (%)                        | 9 (14,5)        |
| Displasia Broncopulmonar, n (%)                          | 40 (64,5)       |
| Displasia Broncopulmonar moderada/severa, n (%)          | 12 (19,4)       |
| Retinopatía del prematuro, n (%)                         | 16 (25,8)       |
| Leucomalacia periventricular, n (%)                      | 5 (8,1)         |

DE: desviación estándar,  $\bar{x}$ : promedio

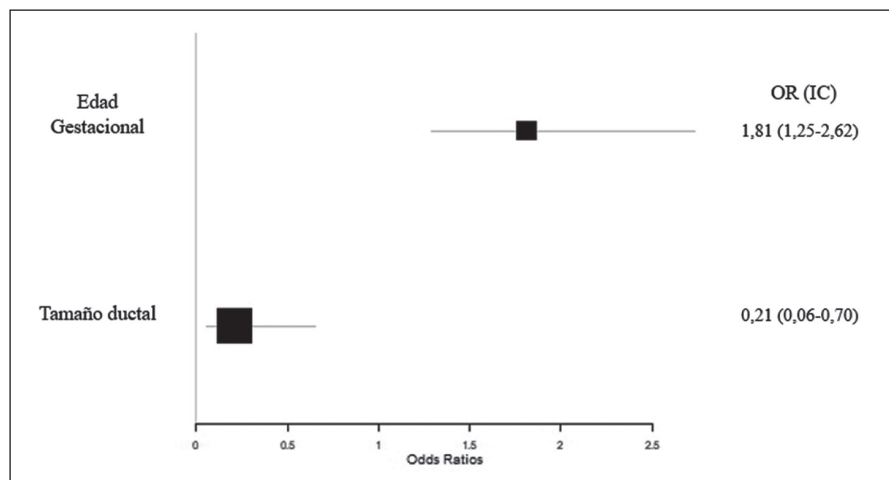
**Tabla 2. Resultados con tratamiento prolongado de paracetamol en recién nacidos muy bajo peso al nacer**

|  |           |
|--|-----------|
| Cierre con primer curso paracetamol, n (%)     | 43 (69,4) |
| Cierre con segundo curso de paracetamol, n (%) | 11 (17,7) |
| Cierre quirúrgico, n (%)                       | 6 (9,7)   |

**Tabla 3. Resultados con tratamiento prolongado de paracetamol según edad gestacional y peso**

|                   | Cierre con primer curso paracetamol, n (%) | Cierre con segundo curso de paracetamol, n (%) | Cierre quirúrgico, n (%) | p      |
|-------------------|--|--|--------------------------|--------|
| < 28 semanas      | 11 (17,8)                                  | 5 (8,1)  | 5 (8,1)                  | 0,015* |
| $\geq$ 28 semanas | 32 (51,6)                                  | 6 (9,6)  | 1 (1,6)                  |        |
| < 1.000 g         | 14 (22,6)                                  | 3 (4,8)  | 4 (6,5)                  | 0,218  |
| $\geq$ 1.000 g    | 29 (46,8)                                  | 8 (12,9)                                       | 2 (3,2)                  |        |

Chi cuadrado. \* $p < 0,05$ .



**Figura 2.** Probabilidad de cierre del ductus arterioso persistente (DAP) con primer curso de paracetamol endovenoso según edad gestacional (EG) en semanas y tamaño ductal en milímetros. OR: Odds ratio, IC: Intervalo de confianza.

**Tabla 4. Soporte respiratorio y morbilidad en RNMBP que cerraron versus los que no cerraron con el primer curso de paracetamol**

|   | < 28 semanas (n = 23) |                         |        | < 32 semanas (n = 62) |                         |        |
|---|-----------------------|-------------------------|--------|-----------------------|-------------------------|--------|
|   | Cierre<br>n = 11 (%)  | No cierre<br>n = 12 (%) | p      | Cierre<br>n = 43 (%)  | No cierre<br>n = 19 (%) | p      |
| Soporte respiratorio                            |                       |                         |        |                       |                         |        |
| No invasivo                                     | 2 (8,7)               | 1 (4,3)                 | 0,590  | 24 (38,7)             | 3 (4,8)                 | 0,007* |
| Invasivo  | 9 (39,1)              | 11 (47,8)               |        | 19 (30,6)             | 16 (25,8)               |        |
| Sepsis Precoz                                   | 1 (4,3)               | 3 (13,0)                | 0,590  | 3 (4,8)               | 3 (4,8)                 | 0,359  |
| Ausencia de Sepsis tardía                       | 4 (17,4)              | 2 (8,7)                 | 0,371  | 30 (48,4)             | 4 (6,5)                 | 0,001* |
| Hemorragia pulmonar                             | 1 (4,3)               | 2 (8,7)                 | 1,000  | 4 (6,5)               | 3 (4,8)                 | 0,665  |
| Hemorragia Intraventricular<br>Grado III-IV     | 8 (34,8)              | 10 (43,5)               | 0,317  | 4 (6,5)               | 1 (1,6)                 | 1,000  |
| Injuria renal aguda                             | 1 (4,3)               | 7 (30,4)                | 0,027* | 3 (4,8)               | 7 (11,3)                | 0,006* |
| Retinopatía del Prematuro<br>ROP etapa II y III | 4 (17,4)              | 9 (39,1)                | 0,100  | 4 (6,5)               | 9 (14,5)                | 0,002* |
| Displasia Broncopulmonar<br>Moderada/Severa     | 4 (17,4)              | 6 (26,1)                | 0,680  | 6 (9,7)               | 6 (9,7)                 | 0,162  |
| Leucomalacia periventricular                    | 2 (8,7)               | 2 (8,7)                 | 1,000  | 3 (4,8)               | 2 (3,2)                 | 0,638  |

Chi cuadrado/Test exacto de Fisher / \* =  $p < 0,05$ .

**Tabla 5. Exámenes de laboratorio realizados previo y posterior al tratamiento con paracetamol**

| Exámenes                                  | Pre-tratamiento  | Post-tratamiento<br>Promedio ± DE | p      |
|---|------------------|-----------------------------------|--------|
| Nitrógeno ureico en sangre (mg/dL)        | 18,9 ± 10,5      | 13,4 ± 8,5                        | 0,990  |
| Bilirrubina sérica total (mg/dL)          | 7,5 ± 2,8        | 3,5 ± 2,8                         | 0,990  |
| Recuento plaquetario (mCL)                | 209.225 ± 70.190 | 290.440 ± 111.393                 | 0,001* |
| Hemoglobina (g/dL)                        | 15,0 ± 2,2       | 11,7 ± 1,6                        | 0,990  |
|   |                  | Mediana ± rango intercuartílico   |        |
| Creatinina sérica (mg/dL)                 | 0,7 ± 0,2        | 0,5 ± 0,3                         | 0,001* |
| Alanina aminotransferasa sérica (mg/dL)   | 8,0 ± 1,8        | 9,5 ± 3,0                         | 0,119  |
| Aspartato aminotransferasa sérica (mg/dL) | 21 ± 23,0        | 21 ± 8,0                          | 0,538  |

Prueba t-Student y Rangos de Wilcoxon / \* =  $p < 0,05$ .

## Discusión

Desde hace más de una década se ha estudiado el uso del paracetamol en el cierre del DAP- hs en recién nacidos prematuros. Inicialmente se utilizó como alternativa a la indometacina o al ibuprofeno en aquellos casos en que estaba contraindicado el uso de dichos fármacos<sup>11,18</sup>. En el año 2011 C. Hammerman y cols.<sup>11</sup>, publicaron el primer reporte sobre el uso de paracetamol para el cierre del DAP en 5 prematuros  $\leq 32$  semanas de edad gestacional en los cuales estaba contraindicado el uso de ibuprofeno e indometacina. Se reportó que la administración de paracetamol a una dosis de 15 mg/kg cada 6 horas (60 mg/kg/día) fue efectiva para el cierre del DAP. Posterior a esa publicación, se han reportado diversos estudios, que demuestran un satisfactorio porcentaje de cierre ductal con la administración de paracetamol, al compararlo principalmente con ibuprofeno. La mayoría de estos estudios utilizaron una dosis de 15 mg/kg/dosis durante un periodo de 3 días<sup>12,19-21</sup>.

De acuerdo con nuestro conocimiento el presente estudio es el primero que utiliza 6 días continuos de paracetamol endovenoso. En India en 2015 Dash y cols.<sup>22</sup> publicaron un estudio prospectivo comparativo entre paracetamol oral e indometacina endovenosa utilizando una dosis de paracetamol de 15 mg/kg cada 6 horas durante 7 días en 36 recién nacidos prematuros con peso  $< 1.500$  g observando una tasa de cierre primario de 100%. Posteriormente Harkin y cols.<sup>14</sup> reportaron un estudio prospectivo de 48 recién nacidos prematuros de muy bajo peso, en el que utilizaron paracetamol endovenoso profiláctico (primeras 24 horas de vida) en un grupo y en el otro placebo ( $n = 23/25$ ). La dosis inicial fue de 20 mg/kg seguido de 7,5 mg/kg cada 6 horas durante 4 días, reportando que el grupo que recibió paracetamol profiláctico cerró antes que el grupo que recibió placebo. El estudio EPAR<sup>23</sup> en 58 prematuros  $< 29$  semanas de gestación utilizó paracetamol endovenoso durante 5 días logrando un cierre ductal primario de 69%. En estos 2 últimos ensayos clínicos la dosis y la duración del tratamiento fue menor a la utilizada en nuestro estudio, puesto que la dosis de mantención de paracetamol fue de 7,5 mg/kg cada 6 horas.

La tasa de cierre ductal primaria en el presente estudio (69,4%) es similar a la reportada por Al-lawama y cols. (69%), por Yang y cols. (70%) y por el estudio EPAR (69%)<sup>23-25</sup>. Sin embargo, en otras publicaciones con poblaciones similares a la nuestra, la tasa reportada es mayor, logrando el cierre ductal hasta en un 95% de los casos<sup>20,26,27</sup>. Cabe señalar que en estos estudios se utilizó paracetamol oral, siendo posible que el mayor porcentaje de cierre ductal se deba a niveles más estables del fármaco al ser administrado por esta vía<sup>28</sup>.

En aquellos prematuros cuyo DAP-hs no cerró con el primer curso de paracetamol, se le proporcionó un segundo curso con este fármaco, aumentando el porcentaje de cierre ductal, y disminuyendo el riesgo que significa un cierre quirúrgico del ductus. El aumento del cierre ductal con el segundo curso de tratamiento también ha sido observado en otros estudios clínicos<sup>15,20,29</sup>.

Al realizar un modelo logístico multivariable, se pudo evidenciar que a menor edad gestacional y a mayor diámetro ductal la posibilidad de cierre es menor. Este resultado es concordante con lo publicado por Vaidya y cols., quienes observaron que los recién nacidos con edad gestacional al nacer mayor de 26 semanas tenían mayor probabilidad de un exitoso cierre ductal con paracetamol (RR = 1,92; IC 95 % = 1,20-3,09), al igual que aquellos con un tamaño ductal menor de 2 mm (RR = 1,82; IC 95% = 1,11-2,98)<sup>21</sup>.

De igual forma, al comparar los recién nacidos menores de 28 semanas con los mayores o iguales a 28 semanas, se evidenció que los neonatos con menor edad gestacional presentan una tasa de cierre ductal significativamente menor; lo cual concuerda con otras experiencias clínicas<sup>21,30</sup>.

Asimismo, al comparar los recién nacidos con un peso inferior a 1.000 g con aquellos mayores de 1.000 g tratados con paracetamol, se evidenció que los neonatos menores de 1.000 g tenían una menor tasa de cierre ductal con el primer curso de paracetamol (22,6% versus 46,8%). Estos hallazgos coinciden con los resultados de Murphy y cols.<sup>29</sup>, quienes evaluaron 15 neonatos con un peso promedio de 810 g, cuyo ductus posterior al tratamiento con paracetamol no cerró, y paralelamente la evaluación ecocardiográfica evidenció mínimos cambios en el tamaño ductal previo y posterior a la administración de paracetamol. Estas observaciones también han sido reportadas por otros investigadores<sup>21,30</sup>.

El presente estudio evidenció, un mayor porcentaje de cierre del DAP-hs, en aquellos prematuros que se encontraban con soporte ventilatorio no invasivo; posiblemente debido a una menor gravedad de su patología respiratoria. En el estudio de Clyman y cols.<sup>31</sup>, se observó que los neonatos en ventilación mecánica invasiva prolongada (más de 10 días), y que tuvieron mayor tiempo de exposición al DAP, presentaron un riesgo significativamente mayor de displasia broncopulmonar a futuro. En nuestro estudio, no se evidenció una diferencia significativa en la incidencia de displasia broncopulmonar moderada/severa entre aquellos neonatos cuyo DAP cerró con una primera cura con paracetamol versus los que no cerraron. Sin embargo, en la población estudiada se observó una incidencia aumentada de displasia broncopulmonar global al compararse con datos previos de nuestro servicio (64,5% versus

27,2%). No obstante, estos datos incluyen la población total de RN de muy bajo peso y no solo los neonatos con DAP-hs, como es el caso del presente estudio<sup>32</sup>. Publicaciones recientes acerca del uso del paracetamol en el tratamiento del DAP en recién nacidos prematuros de muy bajo peso, han señalado un potencial riesgo de daño pulmonar con la terapia con este fármaco, que se manifestaría a través de un aumento en la incidencia de DBP<sup>33-35</sup>.

Por otra parte, se observó un aumento del cierre del DAP-hs en los recién nacidos que no estaban cursando con sepsis tardía, hallazgo clínico que ha sido observado anteriormente. En el estudio de González y cols.<sup>36</sup> se demostró que los neonatos que se encontraban cursando con alguna infección presentaban disminución en el cierre ductal o reapertura de este; posiblemente debido a aumento de los niveles de prostaglandinas y factor de necrosis tumoral alfa, que se observa en los neonatos con sepsis.

Además, se observó disminución de la incidencia de injuria renal y de retinopatía del prematuro en aquellos que cerraron con el primer curso de paracetamol. Esta observación, posiblemente tenga relación con un menor tiempo de exposición al DAP-hs y con una mayor edad gestacional al momento del diagnóstico, por lo que estos prematuros presentaron una mejor respuesta al tratamiento. En los estudios publicados hasta el momento, en ninguno de ellos se ha señalado que el cierre farmacológico del DAP proteja de la ROP o la IRA en recién nacidos prematuros<sup>11,14,19,23,37</sup>.

El paracetamol tiene un metabolismo predominantemente hepático, por lo cual su administración puede ser potencialmente dañina para el hígado<sup>9</sup>. No obstante, en diversos estudios publicados, no se ha logrado observar alteración hepática, evaluada principalmente a través de la medición de transaminasas en recién nacidos prematuros de muy bajo peso que reciben tratamiento con este fármaco<sup>15,20,22,26,37</sup>.

En este ensayo clínico, los exámenes de laboratorio evaluados en general no evidenciaron alteraciones significativas al inicio ni posterior al uso prolongado de paracetamol endovenoso (6 días). Sin embargo, la creatinina sérica presentó un descenso significativo al evaluarse posterior a los 6 días de tratamiento con paracetamol. Este descenso estaría dado por la disminución de la creatinina sérica que ocurre habitualmente durante la primera semana de vida en el recién nacido; a diferencia del valor previo al tratamiento (primeras 72 horas postnatal) que normalmente refleja el valor de la creatinina sérica materna y la reabsorción tubular de creatinina<sup>38</sup>. Los exámenes posteriores al tratamiento se realizaron en promedio a los 8,4 días de vida postnatal, correspondiendo, por tanto, a la creatinina sérica propia del recién nacido. Respecto al resto de los exámenes analizados, se visualizó un ascenso del recuen-

to plaquetario al término de los 6 días de tratamiento, valor que está dentro de los rangos normales y que no tendría ninguna implicancia clínica. Estos resultados de los exámenes de laboratorios son concordantes con otras investigaciones en las cuales no se observan cambios previos ni posterior a la administración de paracetamol<sup>9,10,14,15,27</sup>. En la mayoría de los estudios previos se utilizaron dosis de paracetamol menores a la utilizada en esta investigación.

Al comparar el cierre ductal primario del presente estudio (69,4%) con la cohorte evaluada anteriormente en nuestro centro (observaciones no publicadas), de solo 3 días de tratamiento con paracetamol, se observó un aumento de aproximadamente 3% en la tasa de cierre ductal. Este discreto aumento en el cierre ductal con el tratamiento prolongado de 6 días, no justificaría aumentar la duración del tratamiento.

Entre las debilidades, este estudio, al ser una cohorte retrospectiva, tiene algunas limitaciones. No se realizó ecocardiografía de control al tercer día de tratamiento, pudiendo el DAP haber cerrado antes del control al sexto día. Además, no se consideraron algunas intervenciones que podrían influenciar o favorecer la reapertura ductal, como el número y volumen de transfusiones indicadas, lo que podría ser incorporado en nuevas investigaciones, al igual que el seguimiento posterior de estos pacientes, a los 18-24 meses de vida.

Entre sus fortalezas está la evaluación del uso prolongado de paracetamol endovenoso durante 6 días continuos, lo cual no ha sido evaluado previamente en otras investigaciones. Las evaluaciones ecocardiográficas del DAP fueron realizadas durante todo el periodo de estudio por los mismos cardiólogos pediatras, utilizándose siempre los mismos criterios diagnósticos.

## Conclusión

En RNMBPN con DAP-hs el tratamiento prolongado con paracetamol endovenoso no aumenta la tasa de cierre ductal primario respecto al tratamiento habitual de solo 3 días. El aumento de los días de exposición a paracetamol podría significar un aumento en la injuria pulmonar, manifestada a través de displasia broncopulmonar. Sin embargo, se necesitan nuevos estudios multicéntricos randomizados para evaluar el posible rol de este fármaco a nivel pulmonar.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.



**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Agradecimientos

Se agradece el apoyo estadístico de la Dirección de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad de Concepción.

## Referencias

- Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care*. 2017;17:10-8. doi: 10.1097/ANC.0000000000000340.
- Hoffman JJ, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1890-900. doi: 10.1016/s0735-1097(02)01886-7.
- Mitra S, McNamara PJ. Patent Ductus Arteriosus - Time for a definitive trial. *Clin. Perinatol*. 2020;47:617-39. doi: 10.1016/j.clp.2020.05.007.
- Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006;117:1113-21. doi: 10.1542/peds.2005-1528.
- Hamrick S, Sallmon H, Rose A, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2020;146:e20201209. doi: 10.1542/peds.2020-1209.
- Mitra S, Chan AK, Paes BA. Thrombosis and Hemostasis in Newborns (THIN) Group. The association of platelets with failed patent ductus arteriosus closure after a primary course of indomethacin or ibuprofen: A systematic review and meta-analysis. *J Mater Fetal Neonatal Med*. 2017;30:127-33. doi: 10.3109/14767058.2016.1163684.
- Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms (TIPP). *J Pediatr*. 2006;148:730-4. doi: 10.1016/j.jpeds.2006.01.047.
- Zecca E, Romagnoli C, De Carolis MP, et al. Does ibuprofen increase neonatal hyperbilirubinemia? *Pediatrics*. 2009;124:480-4. doi: 10.1542/peds.2008-2433.
- King R, Colon M, Stanfel L, et al. Late Acetaminophen Therapy for Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Neonate. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25:507-13. doi: 10.5863/1551-6776-25.6.507.
- Surak A, Jain A, Hyderi A. Different approaches for patent ductus arteriosus in premature infants using acetaminophen. *World J Pediatr*. 2022;18:243-50. doi: 10.1007/s12519-022-00526-4.
- Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, et al. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*. 2011;128:e1618-1621. doi: 10.1542/peds.2011-0359.
- Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4:CD01006. doi: 10.1002/14651858.CD010061.pub3.
- Terrin G, Conte F, Oncel MY, 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:F127-136. doi: 10.1136/archdischild-2014-307312.
- Härkin P, Härma A, Aikio O, et al. Paracetamol Accelerates Closure of the Ductus Arteriosus after Premature Birth: A Randomized Trial. *J Pediatr*. 2016;177:72-7. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.066.
- Dani C, Lista G, Bianchi S, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial; *Eu J Pediatr*. 2021;180:807-16. doi: 10.1007/s00431-020-03780-8
- McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2007;92:F424-F427. doi: 10.1136/adc.2007.118117.
- Jetton JG, Askenazi DJ. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol*. 2014;4:487-502. doi: 10.1016/j.clp.2014.05.001.
- Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, et al. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F94. doi: 10.1136/archdischild-2012-302044.
- Xiao Y, Liu H, Hu R, et al. Efficacy and Safety of Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2020;7:568-74. doi: 10.3389/fped.2019.00568
- El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, et al. 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;176:233-40. doi: 10.1007/s00431-016-2830-7.
- Vaidya R, Knee A, Paris Y, et al. Predictors of successful patent ductus arteriosus closure with acetaminophen in preterm infants. *J Perinatol*. 2021;41:998-1006. doi: 10.1038/s41372-020-00803-y.
- Dash SK, Kabra NS, Avasthi BS, et al. Enteral paracetamol or Intravenous Indomethacin for Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatrics*. 2015;52:573-8. doi: 10.1007/s13312-015-0677-z.
- Schindler T, Smyth J, Bolisetty S, et al. Early PARacetamol (EPAR) trial: a study protocol for a randomised controlled trial of early paracetamol to promote closure of the ductus arteriosus in preterm infants. *BMJ Open*. 2019;30:e031428. doi: 10.1136/bmjopen-2019-031428.
- Al-Lawama M, Alammori I, Abdelghani T, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus, *Journal of International Medical Research*. 2017;46:1-8. doi: 10.1177/0300060517722698.
- Yang B, Gao X, Ren Y, et al. Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized controlled trial. *Exp Ther Med*. 2016;12:2531-6. doi: 10.3892/etm.2016.3676.
- Kumar A, Gosavi RS, Sundaram V, et al.

- Oral paracetamol vs oral ibuprofen in patent ductus arteriosus: a randomized, controlled, noninferiority trial. *J Pediatr.* 2020;222:79-84. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.01.058.
27. El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, et al. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32:3647-54. doi: 10.1080/14767058.2018.1470235.
  28. Gover A, Levy PT, Rotschild A, et al. Oral versus intravenous paracetamol for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Pediatr Res.* 2022;92:1146-52. doi: 10.1038/s41390-022-01944-w.
  29. Murphy C, Bussmann N, Staunton D, et al. The effect of patent ductus arteriosus treatment with paracetamol on pulmonary vascular resistance. *J Perinatol.* 2022;42:1697-8. doi: 10.1038/s41372-022-01410-9.
  30. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr.* 2019;205:41-48. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.09.012.
  31. Clyman RI, Kaempf J, Liebowitz M, et al. PDA-TOLERATE Trial Investigators. Prolonged Tracheal Intubation and the Association Between Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia: A Secondary Analysis of the PDA-TOLERATE trial. *J Pediatr.* 2021;229:283-8. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.09.047.
  32. Bancalari A. Actualización en Presentación y Patogénesis de la Displasia Broncopulmonar. *Rev Chil Pediatr.* 2009;80:213-24. doi: 10.4067/S0370-41062009000300002.
  33. Wright C, McCulley D, Mitra S, Jensen Erik. Acetaminophen for the patent ductus arteriosus: has safety been adequately demonstrated?. *J Perinatol.* 2023;43:1230-7. doi: 10.1038/s41372-023-01697-2.
  34. Wright CJ. Acetaminophen and the Developing Lung: Could There Be Lifelong Consequences? *J Pediatr.* 2021;235:264-76. doi: 10.1016/j.jpeds.2021.02.026.
  35. McCulley DJ, Jensen EA, Sucre JMS, et al. Racing against time: leveraging preclinical models to understand pulmonary susceptibility to perinatal acetaminophen exposures. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2022;323:L1-L13. doi: 10.1152/ajplung.00080.2022.
  36. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, et al. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr.* 1996;128:470-8. doi: 10.1016/s0022-3476(96)70356-6.
  37. Su BH, Lin HY, Chiu HY, et al. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *Pediatr Neonatol.* 2020;61:133-41. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.10.002.
  38. Justin T. Kastl. Renal function in the fetus and neonate – the creatinine enigma, *Semin Fetal Neonatal Med.* 2017;22:83-9. doi: 10.1016/j.siny.2016.12.002.