

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Efficacy of pharmacological treatment for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review

Eficacia del tratamiento farmacológico para el cierre del ductus arterioso persistente en recién nacidos pretérmino: una revisión sistemática

Mario Alberto Cerquín Sangay¹ , Enzo Bazualdo Fiorini¹ , Segundo Bueno Ordoñez¹ 

¹Universidad Nacional de Cajamarca. Cajamarca, Perú.

Citar como: Cerquin Sangay MA, Bazualdo Fiorini E, Bueno Ordóñez S. Efficacy of pharmacological treatment for closure of patent ductus arteriosus in preterm newborns: a systematic review. Salud Integral y Comunitaria. 2026; 4:299. <https://doi.org/10.62486/sic2026299>

Enviado: 20-05-2025

Revisado: 12-10-2025

Aceptado: 01-01-2026

Publicado: 02-01-2026

Editor: Dr. Telmo Raúl Aveiro-Róbalo 

Autor para la correspondencia: Mario Cerquín Sangay 

ABSTRACT

Introduction: patent ductus arteriosus (PDA) represents a relevant clinical problem due to its hemodynamic implications, especially in premature newborns, which has motivated multiple studies on its management. Currently, pharmacological treatment is one way to solve this problem, but there is no clear consensus as to which treatment is the most effective and least risky.

Objective: the aim of this study was to find the drug with the highest rate of efficacy in PDA closure and with the least adverse effects.

Method: a descriptive systematic review was carried out following PRISMA guidelines. The search was carried out in SCOPUS, PUBMED, SCIELO, COCHRANE and LILACS databases.

Results: after applying certain inclusion criteria, we obtained a total of 20 studies, most of which were systematic reviews and cohort studies. Among the studies reviewed, drugs such as indomethacin, ibuprofen, paracetamol and betamethasone have been used, finding that among the first three there is no statistically significant difference in efficacy. Closure rates and adverse effects vary considerably in the different studies, depending on factors such as dose, route of administration and gestational age of the neonate.

Conclusions: the studies reviewed show that both ibuprofen and indomethacin have similar efficacy in PDA closure in preterm infants. Indomethacin is associated with higher risks of adverse effects. Acetaminophen appears to be a safe and effective alternative, with a superior safety profile compared to NSAIDs.

Keywords: Patent Ductus Arteriosus; Pharmacological Treatment; Prematurity; Efficacy; Adverse Effects.

RESUMEN

Introducción: el ductus arterioso persistente (DAP) representa un problema clínico relevante por sus implicaciones hemodinámicas, especialmente en recién nacidos prematuros, lo que ha motivado múltiples estudios sobre su manejo. Actualmente, el tratamiento farmacológico es una vía para solucionar este problema, pero no hay un consenso claro de que tratamiento es el más eficaz y con menos riesgos.

Objetivo: se plantea como objetivo hallar el fármaco con mayores tasas de eficacia de cierre del DAP y con menos efectos adversos.

Método: se realizó una revisión sistemática descriptiva siguiendo los lineamientos PRISMA. La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos SCOPUS, PUBMED, SCIELO, COCHRANE y LILACS.

Resultados: luego de aplicar ciertos criterios de inclusión obtuvimos un total de 20 estudios, la mayoría fueron revisiones sistemáticas y estudios de cohorte. Dentro de los estudios revisados, se han empleado fármacos como la indometacina, ibuprofeno, paracetamol y betametasona, encontrando que entre los tres primeros no hay una diferencia en su eficacia que haya sido estadísticamente significativa. Las tasas de cierre y los efectos adversos varían considerablemente en los diferentes estudios, dependiendo de factores

como la dosis, la vía de administración y la edad gestacional del neonato.

Conclusiones: los estudios revisados muestran que tanto el ibuprofeno como la indometacina tienen una eficacia similar en el cierre DAP en recién nacidos prematuros. La indometacina se asocia con mayores riesgos de efectos adversos. El paracetamol parece ser una alternativa segura y eficaz, con un perfil de seguridad superior en comparación con los AINEs.

Palabras clave: Ductus Arterioso Persistente; Tratamiento Farmacológico; Prematuro; Eficacia; Efectos Adversos.

INTRODUCCIÓN

El conducto arterioso o ductus arterioso (CA/DA), es una estructura formada en la etapa intrauterina y conecta la aorta con la arteria pulmonar. Esta comunicación es vital, debido a que durante esta etapa los pulmones se encuentran llenos de líquido y aire, haciendo que no participen en el intercambio de gases. Debido a ello, todo el oxígeno que utiliza el feto proviene de la placenta, ingresando a la circulación a través de la vena umbilical, para posteriormente pasar al lado izquierdo del corazón a través del foramen oval (FO) y el conducto arterioso.⁽¹⁾ Luego del pinzamiento del cordón umbilical, y con las primeras respiraciones, se absorbe el líquido de los alveolos, permitiendo que estos se llenen de aire, ocasionando una vasodilatación en la circulación pulmonar para que pueda llegar sangre hasta los alveolos y se dé el intercambio de gases.⁽²⁾

Este cambio de la circulación fetal - neonatal incrementa el flujo sanguíneo arterial pulmonar, reduciendo la hipoxia y aumentando la presión sistémica, al mismo tiempo promueve el cierre de los shunts de derecha a izquierda, como el FO y el CA.⁽³⁾

En el caso del conducto arterioso, su cierre postnatal ocurre en dos fases: una fase funcional, que se produce entre las 12 y 24 horas y se caracteriza por la vasoconstricción del ductus (logrando un cierre casi completo en un 100 % de los casos a las 72 horas), y una fase anatómica, en la que el conducto se transforma en el ligamento arterioso mediante fibrosis. Generalmente, esta última fase se produce en el transcurso de las primeras 2 a 3 semanas de vida; aunque en ocasiones, su duración puede persistir durante meses.⁽⁴⁾

Además, el cierre del conducto arterioso también depende de la disminución de los niveles de prostaglandinas E1 y E2, siendo más importante la E2, debido a su potencia vasodilatadora ductal (400 a 1000 veces mayor que la E1), la cual es producida en la placenta.^(5,6) Sin embargo, en algunos recién nacidos, especialmente en prematuros, el conducto arterioso no tiene un cierre adecuado, lo que se conoce como conducto arterioso persistente (CAP/ DAP).⁽⁷⁾ Esto genera un cortocircuito de izquierda a derecha, lo que puede derivar en complicaciones como edema pulmonar y falla cardíaca izquierdo. Además, se pueden activar mecanismos compensatorios, como la activación del sistema simpático y del SRAA, que contribuyen a la hipertrofia miocárdica y retención de líquidos, agravando la sobrecarga de volumen.⁽⁸⁾

Entonces, la persistencia del conducto arterioso representa un problema clínico relevante por sus implicaciones hemodinámicas, especialmente en recién nacidos prematuros, lo que ha motivado múltiples estudios sobre su manejo. Actualmente, el tratamiento farmacológico tiene un papel fundamental en el cierre del CA y, pese a que no hay un consenso sobre su manejo farmacológico, este consiste principalmente en el uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los cuales son inhibidores de acción no selectiva de la enzima ciclooxigenasa (COX), responsable de la síntesis de prostaglandinas.⁽⁹⁾

De lo mencionado anteriormente, y considerando que en muchos casos el cierre espontáneo del DA no se produce, el manejo farmacológico adquiere gran relevancia. Lo que resalta la importancia de identificar cuál de ellos es más eficaz y seguro para promover el cierre del CAP en esta población.

El CAP en recién nacidos prematuros es una de las anomalías cardíacas congénitas más comunes se estima una prevalencia del 10 % del total de las malformaciones cardíacas congénitas, ocupando hasta el año 2017, el tercer lugar en frecuencia, después de la CIA y la CIV.⁽¹⁰⁾ Aunque la terapia farmacológica es pilar del manejo de esta patología, donde los AINES son un determinante,⁽¹¹⁾ no existe un consenso claro sobre qué fármacos son más efectivos y seguros en esta población en particular.

Por lo cual este estudio plantea como problemática ¿Cuál es el tratamiento más eficaz para el cierre del DAP en los recién nacidos pretérmino? Para lo cual se plantea como objetivo hallar el fármaco con mayores tasas de eficacia de cierre del DAP y con menos efectos adversos.

MÉTODO

Para desarrollar el siguiente estudio, se llevó a cabo una revisión sistemática descriptiva de la literatura, en la cual se siguió los lineamientos establecidos dentro de la declaración PRISMA, la cual ha sido diseñada principalmente para revisiones sistemáticas,⁽¹²⁾ asegurando la calidad necesaria dentro de la sistematización de la información.

Con respecto a la búsqueda de investigación se utilizaron varios motores de búsqueda, utilizando la base de datos de: SCOPUS, PUBMED, SCIELO, COCHRANE y LILACS, debido que son de fácil acceso y de buena confiabilidad. Además, se utilizaron como términos de búsqueda: “pharmacological treatment”, “drug therapy”, “pharmacotherapy”, “patent ductus arteriosus”, “ductus arteriosus”, “PDA”, “adverse effects”, “side effects”, “complications”, “preterm infants”, “premature infants”, “preterm neonates”, “premature neonates”; las cuales fueron formuladas, combinando entre ellas el término booleano AND y OR.

Formula de búsqueda: (“pharmacological treatment” OR “drug therapy” OR “pharmacotherapy”) AND (“patent ductus arteriosus” OR “ductus arteriosus” OR “PDA”) AND (“adverse effects” OR “side effects” OR “complications”) AND (“preterm infants” OR “premature infants” OR “preterm neonates” OR “premature neonates”).

En cuanto a los criterios de inclusión se fijó lo siguiente:

1. Periodo indagatorio: 2020 - 2024.
2. Tipo de documento: revisión sistémica, Estudios de Cohorte y casos y controles.
3. Idioma: inglés, español, portugués.
4. Acceso: Gratuito y/o abierto.

Por otro lado, se excluyeron, artículos que no abordan la temática de estudio y no cumplen con los criterios de inclusión antes mencionados.

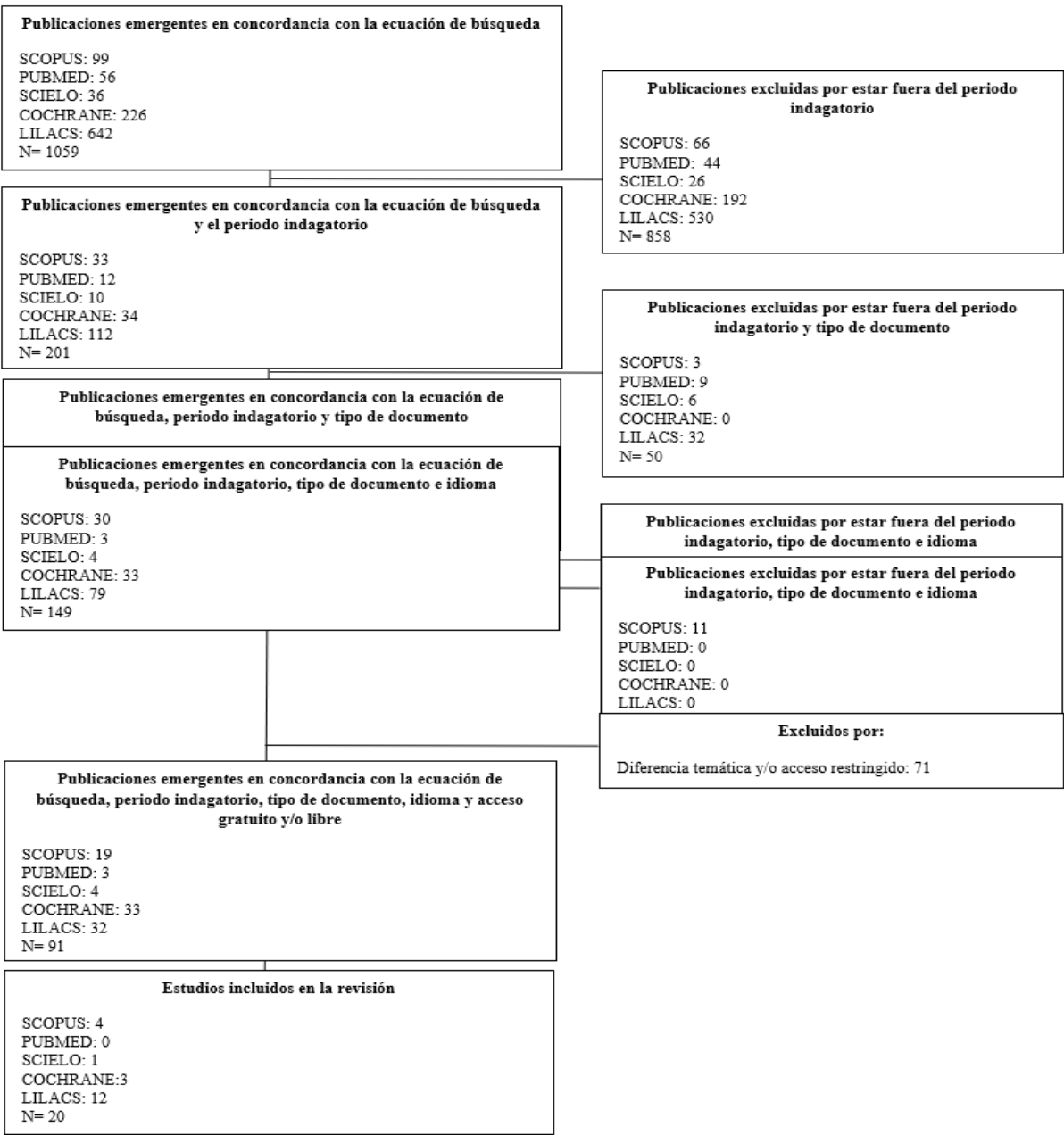


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del proceso de sistematización

En la figura 1 se detalla el proceso de búsqueda, excluyendo inicialmente investigaciones fuera del período indagatorio, después según el tipo de documento, idioma y, finalmente, aquellos con acceso restringido.

Posteriormente, la bibliografía fue revisada y seleccionada de manera sistemática, detallando: fecha de publicación y autor, título de la investigación, país de origen y resultados o hallazgos de esos estudios.

Tabla 1. Matriz de artículos seleccionados

N°	Autor	Título	DOI	País	Resultado/hallazgo
1	Silva et al. ⁽¹³⁾	Therapeutic efficacy and safety of acetaminophen vs. ibuprofen in patent ductus arteriosus in newborns: a systematic review	https://doi.org/10.36660/abc.20240058i	Brasil	En este estudio, no encontraron una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al cierre del CAP ($p > 0,05$) para ambas farmacoterapias (Paracetamol: 40 % a 81,2 % vs ibuprofeno: 31,8 % a 90,34 %) a dosis estándar oral o intravenosa. Sin embargo, dentro de los efectos adversos, el ibuprofeno tuvo más incidencia de IRA, sangrado gastrointestinal e hiperbilirrubinemia en comparación con el paracetamol.
2	Remy et al. ⁽¹⁴⁾	Late postnatal steroid therapy with oral betamethasone may help close the ductus arteriosus in extremely premature infants who cannot be weaned from ventilation.	https://doi.org/10.1007/s00431-024-05840-9	Francia	En este estudio retrospectivo, se utilizó una muestra de 51 neonatos con una media de EG de 26 semanas con dependencia de asistencia ventilatoria después de 3 semanas de vida. El 88 % recibió ibuprofeno y/o paracetamol como tratamiento inicial y posteriormente, recibieron tratamiento con betametasona. Al finalizar el tratamiento con betametasona, el 98 % de los lactantes tenían un conducto arterioso cerrado o no hemodinámicamente significativo, siendo significativamente mayor en los lactantes con EG < 26 semanas al nacer, en comparación con aquellos que tenían ≥ 26 semanas ($p = 0,015$). Sin embargo, dentro de los efectos adversos, el 69 % de los neonatos tratados con betametasona presentaron hipertensión arterial transitoria y el 15 % hiperglucemia.
3	Matsumura et al. ⁽¹⁵⁾	Is ibuprofen superior to indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in Japanese premature infants?	https://doi.org/10.1111/ped.14566	Japón	En este estudio, se incluyeron 30 pacientes tratados con indometacina y 30 tratados con ibuprofeno ($26 < EG < 30$) en el cual no se encontró una diferencia significativa en las tasas de cierre de PDA en el primer ciclo de tratamiento (IND vs IBU: 46,7 % vs 50,0 %, $P = 0,796$). Por otro lado, dentro de los efectos adversos no hubo diferencias significativas, ambos grupos mostraron oliguria, niveles elevados de creatinina sérica después del tratamiento, ictericia e hipoglucemia. Sin embargo, esta elevación de creatinina sérica de $> 0,3$ mg/dl, un criterio de lesión renal aguda, fue menos frecuente en el grupo ibuprofeno (35,7 %) en comparación con el grupo indometacina (84,2 %, $P = 0,004$).

4	Kimani al. ⁽¹⁶⁾	et	Use of combination therapy with acetaminophen and ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates	https://doi.org/10.1093/pch/pxaa057	Canadá	En este estudio de cohorte, se analizaron 140 neonatos, de los cuales, 17 recibieron terapia combinada (ibuprofeno y acetaminofeno) y 123 recibieron monoterapia (ibuprofeno, indometacina o acetaminofeno). Encontrando que la tasa de cierre ductal no fue diferente entre la terapia combinada y la monoterapia (P = 0,100). Sin embargo, es necesario mencionar que la indometacina, tuvo la tasa más alta de cierre del CAP con un 41,7% y el ibuprofeno la más baja, con un 31,8 %. Además, la terapia combinada no mostró ningún aumento de efectos adversos (nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, trombocitopenia grave, perforación intestinal espontánea o enterocolitis necrosante) que suelen presentarse en la monoterapia.
5	Mitra al. ⁽¹⁷⁾	S et	Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants.	https://doi.org/10.1002/14651858.CD013278.pub2	Canadá y Reino Unido	En este estudio de revisión sistemática, se compararon el tratamiento temprano (a los siete días de edad) y el tratamiento muy temprano (a las 72 horas) para el conducto arterioso persistente (CAP) frente al manejo expectante. Aunque el estudio no expresa directamente la tasa de cierre del CAP, menciona que no se reportaron diferencias significativas en la mortalidad general, ni se observaron efectos adversos relevantes. Sin embargo, el uso de indometacina IV e ibuprofeno IV demostró una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos de tratamiento temprano y conducta expectante en la oliguria a favor del grupo de conducta expectante (indometacina intravenosa: RR típico 4,59; IC del 95 % 1,39 a 15,2; ibuprofeno intravenoso: RR típico 39,00; IC del 95 % 2,40 a 633,01).
6	Su al. ⁽¹⁸⁾	B-H et	Therapeutic strategy for patent ductus arteriosus in extreme preterm infants.	https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.10.002	Taiwán	En esta revisión, se encontró que la indometacina y el ibuprofeno tienen una tasa de cierre muy similar (83 % en lactantes de 1000 a 1750 g y 54 % en lactantes de < 1000 gramos). En cuanto al paracetamol, se considera una alternativa prometedora, pero carece de evidencia suficiente para su uso estándar en el cierre del CAP. Por otro lado, pese a que, el tratamiento con 3 ciclos de indometacina muestra una tasa de cierre del 90 %, su uso se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia intraventricular, hiponatremia y deterioro renal

					transitorio. Por su parte, el ibuprofeno puede causar hipertensión pulmonar y un aumento de los niveles de bilirrubina libre. Así mismo, el paracetamol presenta preocupaciones sobre posibles efectos adversos a nivel hepático y un posible desarrollo de autismo o trastornos del espectro autista en la infancia y retraso del lenguaje.
7	Al-Shaibi et al. ⁽¹⁹⁾	Cost-effectiveness analysis of ibuprofen versus indomethacin or paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants.	https://doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101751	Qatar	En esta investigación, se evaluó la eficacia de diferentes tratamientos para el conducto arterioso persistente. El ibuprofeno oral mostró una eficacia del 90,34 %, superando a la indometacina intravenosa, que tuvo una eficacia del 75,46 %. En la comparación directa, el ibuprofeno presentó una tasa de eficacia del 72,56 % frente a la indometacina intravenosa. En comparación con el paracetamol oral, este último mostró una eficacia del 63,27 %, ligeramente superior al ibuprofeno oral (62,58 %). Además, el paracetamol oral fue más efectivo que el ibuprofeno intravenoso (47,06 %). En cuanto a los efectos adversos, los tres medicamentos pueden causar leucomalacia periventricular (PVL), retinopatía del prematuro (ROP) y displasia broncopulmonar (DBP), sin diferencias estadísticamente significativas entre ellos.
8	Dias Maia et al. ⁽²⁰⁾	Neonatal acute kidney injury during indomethacin treatment: does it predict ductal closure?	https://doi.org/10.1007/s40620-023-01634-8	EE. UU.	En este estudio de cohorte retrospectivo se incluyeron 150 prematuros; la indometacina logró una eficacia del 73 %. La lesión renal aguda se produjo en el 8 % (estadio 1 de KDIGO). El conducto arterioso persistente se cerró en el 52,9 % del grupo de lesión renal no aguda y en el 66,7 % del grupo de lesión renal aguda ($p = 0,55$). No encontramos asociación entre la lesión renal aguda durante el tratamiento con indometacina y el cierre del conducto arterioso persistente.
9	Shen X et al. ⁽²¹⁾	Oral ibuprofen promotes cholestatic liver disease in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus	https://doi.org/10.1016/j.clinre.2020.06.019	Japón	En este estudio de cohorte retrospectiva, se comparó lactantes con hSPDA tratados con ibuprofeno ($n=64$) y lactantes con PDA no tratados ($n=58$). Aunque, el tratamiento con ibuprofeno en lactantes con conducto arterioso persistente mostró una eficacia destacada, no se proporcionaron tasas de cierre específicas del PDA. Sin embargo, encontraron que el tratamiento con ibuprofeno se asoció con un aumento

- | | | | | | |
|----|----------------------------------|---|---|------------------------|---|
| 10 | Waldvogel et al. ⁽²²⁾ | High-dose indomethacin for closure of patent ductus arteriosus increases neonatal morbidity. | h t t p s : / / doi.1055/s-0039-3400996 | Suiza | <p>significativo en la duración de la nutrición parenteral (7 días, $P = 0,008$) y con la enfermedad hepática crónica (EHC, $P = 0,024$). También se relacionó con trombocitopenia temprana ($P = 0,004$) y sepsis tardía ($P = 0,011$). Asimismo, la EHC estuvo influenciada por la duración del tratamiento ($P = 0,030$), el recuento de plaquetas ($P = 0,013$) y la duración de los antibióticos ($P = 0,046$).</p> <p>En este estudio retrospectivo se analizaron 248 infantes prematuros, de los cuales 196 recibieron indometacina a dosis estándar (SDI) y 52 a dosis alta (HDI). Se observó que la tasa de cierre del conducto arterioso persistente (PDA) fue casi idéntica entre ambos grupos, con un 65,3 % para SDI y un 65,4 % para HDI. Sin embargo, al considerar la población completa, la tasa de cierre del PDA aumentó del 65,3 % con SDI al 79,0 % con HDI ($p < 0,001$). En términos de efectos adversos, el grupo que recibió HDI mostró una mayor incidencia de hemorragia gastrointestinal (32,7 % frente a 11,7 %, $p < 0,001$), displasia broncopulmonar (78,8 % frente a 55,1 %, $p < 0,003$) y retinopatía de la prematuridad (13,5 % frente a 2,6 %, $p = 0,004$) en comparación con el grupo SDI. No obstante, la oliguria fue menos frecuente en el grupo HDI (17,3 % frente a 35,2 %, $p = 0,04$), y los niveles de creatinina fueron significativamente menores después de la administración de HDI en comparación con SDI ($p < 0,001$).</p> |
| 11 | de Klerk et al. ⁽²³⁾ | Treatment with ibuprofen after the first days of life in premature neonates with patent ductus arteriosus | https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1667323 | Países bajos - Holanda | <p>En esta revisión, se estudió una población de 273 neonatos divididos en 2 grupos: grupo A (207) con dosis estándar y grupo B (66) a una dosis propuesta en base a las horas de vida del neonato. El tratamiento con ibuprofeno fue del 33,2 y 44,7 % ($p = 0,17$) en los grupos A y B, respectivamente. En cuanto a los efectos adversos, se reportaron en el 32,9 % de los pacientes del grupo A y en el 33,3 % del grupo B. Los efectos secundarios más comunes incluyen disfunción gastrointestinal (20 % en el grupo A; 27 % en el grupo B), enterocolitis necrotizante (ECN) (7,8 % en el grupo A; 18 % en el grupo B), y aparición o empeoramiento de hemorragia</p> |

- | | | | | |
|-------------------------------------|---|---|----------------------|---|
| 12 Ohlsson A et al. ⁽²⁴⁾ | Ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus in premature or low birth weight infants (or both) | https://doi.org/10.1002/14651858.CD003481.pub8 | Canadá y Reino Unido | <p>intraventricular (VIH) (4,4 % en el grupo A; 32 % en grupo B). Hubo significativamente más efectos secundarios reversibles con las dosis de ibuprofeno ajustadas por edad posnatal ($p = 0,04$).</p> <p>En esta revisión, se encontró que el ibuprofeno intravenoso (IV) redujo significativamente el fracaso en el cierre del conducto arterioso persistente (CAP) en comparación con placebo (RR 0,62). No se observaron diferencias significativas entre ibuprofeno (IV u oral) e indometacina (RR 1,07). Sin embargo, el ibuprofeno mostró beneficios en la reducción de la enterocolitis necrosante (ECN) (RR 0,68) y en la oliguria (RR 0,28). En comparación con indometacina, el ibuprofeno oral también redujo el riesgo de ECN (RR 0,41) y mostró un menor riesgo de fracaso en el cierre del CAP en comparación con ibuprofeno IV (RR 0,38). Además, las dosis altas de ibuprofeno IV fueron más efectivas que las dosis estándar (RR 0,37).</p> |
| 13 Ohlsson A et al. ⁽²⁵⁾ | Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in premature or low birth weight infants | https://doi.org/10.1002/14651858.CD010061.pub4 | Canadá | <p>En esta revisión, la tasa de cierre ductal no mostró diferencias significativas entre paracetamol e ibuprofeno, con un riesgo relativo (RR 0,95). En comparación con indometacina tampoco se encontraron diferencias significativas en la tasa de fracaso del cierre del CAP (RR 0,96). Además, la administración profiláctica de paracetamol mostró una tasa menor de fracaso del cierre ductal en comparación con placebo (RR 0,49, $P = 0,05$). En cuanto a los efectos adversos, el paracetamol tubo bajo riesgo de sangrado gastrointestinal en comparación con el ibuprofeno (RR 0,28) y niveles séricos de creatinina y bilirrubina más bajos. Y el tratamiento profiláctico con paracetamol no mostró diferencias significativas en los resultados neurológicos a largo plazo (18-24 meses).</p> |
| 14 Nishizaki et al. ⁽²⁶⁾ | Influence of ibuprofen treatment on renal function of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. | https://doi.org/10.1111/ped.14057 | Japón | <p>En este estudio de casos y controles, encontraron que, la tasa de cierre primario fue del 80 % en el grupo indometacina y del 67 % en el grupo ibuprofeno ($P = 0,49$). En cuanto a los efectos adversos y/o complicaciones, la incidencia de hemorragia intraventricular (HIV) fue del 10 % en el grupo indometacina y del</p> |

- | | | | | | |
|----|-----------------------------|--|---|-------|--|
| 15 | Chen et al. ⁽²⁷⁾ | Neonatal ibuprofen exposure and bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants | https://dx.doi.org/10.1038/s41372-019-0444-4 | China | <p>17 % en el grupo ibuprofeno ($P = 0,63$) y no hubo complicaciones gastrointestinales ni mortalidad hospitalaria en ambos grupos. Se observó que los niveles de uL-FABP a los 7 días de vida eran más bajos en el grupo ibuprofeno en comparación con el grupo indometacina ($P = 0,009$).</p> <p>En esta investigación se analizaron 203 bebés extremadamente prematuros y se encontró que el 42,8 % recibió ibuprofeno para tratar el conducto arterioso persistente, alcanzando una tasa de cierre del 35,6 % (31/87) en las 48 horas. Por otro lado, la tasa de DBP fue significativamente mayor en los bebés con exposición temprana al ibuprofeno (42,5 %) en comparación con los bebés sin exposición ($P = 0,001$). Además, se registró que el 23 % (20/87) de estos lactantes presentaron efectos adversos, incluyendo intolerancia alimentaria y complicaciones gástricas, en las 72 horas posteriores a la administración del medicamento ($p = 0,016$).</p> |
| 16 | Luo et al. ⁽²⁸⁾ | The impact of route of administration on the efficacy and safety of pharmacologic therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a systematic review and meta-analysis | https://dx.doi.org/10.7717/peerj.16591 | China | <p>En esta revisión, se observó a 630 neonatos prematuros, de los cuales 480 recibieron ibuprofeno (oral vs. intravenoso), 78 paracetamol (oral vs. intravenoso) y 72 ibuprofeno (rectal vs. oral). La tasa de cierre del conducto arterioso persistente (CAP) después del primer ciclo de ibuprofeno fue del 84 % para el grupo que recibió ibuprofeno oral (156/186) y del 66 % para el grupo tratado por vía intravenosa (128/195), mostrando una diferencia significativa ($RR = 1,27$; $P < 0,0001$). Sin embargo, tras el ciclo total de terapia, las tasas de cierre fueron del 90 % para el ibuprofeno oral (200/220) y del 79 % para el intravenoso, sin diferencias estadísticamente significativas. Para el paracetamol, las tasas de cierre fueron del 63 % para el grupo oral (17/27) y del 40 % para el intravenoso (12/30), sin diferencias significativas ($RR = 1$). Al comparar la eficacia del ibuprofeno rectal versus oral, las tasas de cierre fueron del 86 % para el rectal (31/36) y del 83 % para el oral (30/36; $RR = 1,03$; $P = 0,74$). En cuanto a los efectos adversos, no se encontraron diferencias significativas en la</p> |

					incidencia de eventos adversos graves (Enfermedad Pulmonar Crónica, Retinopatía de la Prematuridad, Hemorragia intraventricular, Síndrome de Intestino Perforado, Sepsis, Hemorragia Gastrointestinal), lo que sugiere que ni el ibuprofeno ni el paracetamol están asociados con un aumento significativo en la frecuencia de estos eventos.
17	Zhong B et al. ⁽²⁹⁾	E a r l y neurodevelopmental outcomes in extreme preterm infants exposed to acetaminophen: a retrospective cohort study.	https://dx.doi.org/10.1038/s41390-023-02649-4	Australia	En un estudio que incluyó a 242 lactantes, de los cuales 123 recibieron paracetamol, se encontró que la exposición al paracetamol no mostró asociaciones significativas con la parálisis cerebral temprana ($p > 0,05$) ni para la GMA anormal o ausente ($p > 0,05$). En cuanto a la puntuación HINE, no se observó una relación estadísticamente significativa ($p > 0,05$).
18	Katsaras et al. ⁽³⁰⁾	Comparative safety and efficacy of acetaminophen vs. nonsteroidal anti-inflammatory agents in neonates with patent ductus arteriosus: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials	https://doi.org/10.1111/bcp.15291	Grecia	En esta revisión, evidencian una tasa de cierre general del CAP similar para paracetamol e ibuprofeno en la mayoría de los estudios incluidos, pero la indometacina es ligeramente superior pero no tiene significancia estadística ($p > 0,05$). Sin embargo, en neonatos con peso < 1000 g, el paracetamol mostró mayor eficacia en la tasa de cierre (RR: 3,50, $p = 0,032$). En cuanto a efectos adversos, el paracetamol estuvo asociado con menor incidencia de oliguria (RR: 0,51, $p = 0,041$) y menor deterioro renal (RR: 0,27, $p = 0,019$) que el ibuprofeno. Asimismo, la indometacina presentó mayores riesgos de efectos adversos, incluyendo insuficiencia renal (5,5 % vs. 0,8 % paracetamol; $p = 0,019$) y sangrado gastrointestinal (8 % vs. 2 % para ibuprofeno; $p = 0,041$).
19	Shah SD et al. ⁽³¹⁾	Efficacy of two-drug therapy (oral acetaminophen and oral ibuprofen) for the treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a feasibility trial	https://doi.org/10.1055/s-0040-1722329	EE. UU.	En este estudio de cohorte prospectiva de casos y controles, de 31 pacientes elegibles, 20 recibieron terapia de medicación dual a base de ibuprofeno más paracetamol (DMT), mientras que 11 recibieron terapia estándar de medicación única intravenosa con ibuprofeno (SMT) con IBU. El 55 % (11/20) de los infantes en el grupo DMT tuvieron éxito en el tratamiento del CAP tras la primera terapia, en comparación con el 36 % (4/11) en el grupo SMT ($p = 0,46$). Asimismo, se observó una reducción significativa en el tamaño del CAP en el grupo DMT (p ajustado = 0,0002), pero no en el grupo SMT (p ajustado

- 20 Evans al.⁽³²⁾ et Indomethacin symptomatic patent ductus arteriosus in preterm neonates for h t t p s : / / d o i . org/10.1002/14651858.CD013133.pub2 EE. UU.

= 0,414). No se encontraron cambios significativos en los niveles de AST ($p = 0,821$), ALT ($p = 0,995$), bilirrubina total ($p = 0,858$) o creatinina ($p = 0,194$) entre ambos grupos durante el tratamiento. La DMT logró un mayor grado de cierre del PCA que la SMT y no produjo anomalías en el perfil hepático y renal.

En esta revisión, la IND mostró una tasa promedio de cierre del CAP de 80 %, con tasas que variaron desde un 58 % hasta un 100 % en diferentes estudios. En cuanto a los efectos adversos, la incidencia de HIV fue de 8 % en el grupo de IND frente a 10 % en el grupo de control ($p = 0,45$), y la sepsis bacteriana de aparición tardía se presentó en un 6 % en el grupo tratado con IND en comparación con un 7 % en el grupo control ($p = 0,67$). Por otro lado, no se observaron diferencias significativas en la mortalidad neonatal antes del alta ($RR = 0,78$; $p = 0,33$).

Nota: CAP: conducto arterioso persistente, IND: indometacina, IBU: ibuprofeno, AC: acetaminofeno, HIV: hemorragia intraventricular, EN: enterocolitis necrotizante, IRA: insuficiencia renal aguda.

DISCUSIÓN

El desarrollo de esta revisión sistemática proporciona un marco integral para evaluar las diferentes opciones de tratamiento y sus implicaciones clínicas o efectos adversos para el tratamiento farmacológico del cierre del DAP en neonatos prematuros, siendo necesario tener en cuenta la eficacia y seguridad de los fármacos utilizados, que en su defecto suelen ser indometacina, ibuprofeno y paracetamol generalmente.

Mecanismos moleculares para la permeabilidad DA en la vida fetal

El DA necesita de varios mecanismos vasodilatadores y/o inhibidores de la vasoconstricción para mantenerse permeable durante la vida fetal. Dentro de estos mecanismos destacan las prostaglandinas, en especial la prostaglandina E2, la cual es producida por la placenta y activa al receptor cuatro de la prostaglandina E2 (EP4), que induce la hiperpolarización de la membrana mediante la salida de K, reduciendo la entrada de calcio y a su vez su concentración intracelular, que da como resultado la inhibición de la fosforilación la cadena ligera de miosina (MLC) y con ello la inhibición de la vasoconstricción.^(6,33)

Otro mecanismo importante es la liberación de óxido de nitrógeno u óxido nítrico por el endotelio, este se une a la guanilil ciclasa, dando lugar a la producción de guanosina monofosfato cíclico (GMPc) a partir de guanosina trifosfato, el GMPc activa la proteína quinasa dependiente del GMPc (PKG), que finalmente induce la vasodilatación.^(2,6,34)

Adicionalmente, el monóxido de carbono (CO) dilata el conducto mediante la inhibición del citocromo P450 3A13 que detecta el O₂, interrumpiendo así la señalización de la endotelina - 1 y evitando la vasoconstricción.^(2,35)

Mecanismos moleculares del cierre del DA

Unas horas después (12 - 24) del nacimiento inicia la fase funcional del cierre del DA, inicialmente ocurre una vasoconstricción del DA, que se debe al descenso de las prostaglandinas por la ausencia de producción placentaria y el aumento del catabolismo de PGE2 en los pulmones.⁽⁶⁾ Asimismo, el aumento de la saturación de O₂ poco después del nacimiento son el principal desencadenante de la vasoconstricción del DA, ya que promueve el papel del ácido retinoico en la contracción del DA y, además, estimula la interacción entre el CYP450 endotelial y la endotelina - 1, aumentando con ello la vasoconstricción.⁽³⁶⁾

Por último, se da la fase anatómica, que incluye la formación de un cojín íntimo, caracterizado por la desarticulación de la lámina elástica interna, disminución de fibras elásticas en la capa medial, y proliferación y migración de células musculares lisas y la interacción de plaquetas. Esto se acompaña de la vasoconstricción

que ocluye los Vasa vasorum, disminuyendo el suministro de oxígeno y nutrientes a la capa muscular, lo que genera hipoxia y muerte celular que luego de las primeras 2 a 3 semanas; aunque en ocasiones, su duración puede persistir hasta 3 meses, el DA se transforma en el ligamento arterioso mediante fibrosis.^(4,37)

Mecanismo de acción de los Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)

El principal mecanismo de los AINES es la inhibición de la enzima Ciclooxygenasa (COX), que se encarga de la síntesis de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico y de otros ácidos grasos precursores.⁽³⁸⁾

En el caso del ibuprofeno (derivado del ácido propiónico), la dosis que por lo general se han usado en los estudios revisados, consiste en una dosis inicial estándar de 10 mg/kg, seguida por dos dosis adicionales de 5 mg/kg cada una, administradas con un intervalo de 24 horas, ya sea oral o intravenoso (esquema 10 -5 -5 mg/kg).^(19,26,27,28,30) Sin embargo, hubo estudios que modificaron esta dosis a ibuprofeno oral a una dosis de 10mg/kg una vez al día durante 3 días consecutivos.⁽²¹⁾ Otro estudio consideró administrar dosis altas de ibuprofeno oral o intravenoso (20-10-10 mg/kg/día).⁽²⁴⁾ Y, por último, un estudio usó y propuso unas dosis modificadas de acuerdo con la edad posnatal (EP), siguiendo el siguiente esquema de 3 dosis con intervalos de 24 horas: EP<70 horas, 10 -5 -5 mg/kg; EP 70 - 108 horas, 14-7-7 mg/kg y EP 108 - 180, 20-10-10 mg/kg.⁽²³⁾

Por otro lado, para el tratamiento con indometacina (derivado del ácido acético) se usó en general una primera dosis de 0,2 a 0,3 mg/kg intravenoso, seguida de dos dosis de 0,2 a 0,25 mg/kg en días sucesivos.^(17,18,20,32) Sin embargo, el intervalo entre cada dosis puede variar, un estudio usó indometacina IV de 0,2 mg/kg administrado a intervalos de 12 horas durante tres dosis.⁽¹⁹⁾ Asimismo, otro estudio usó uno o dos ciclos de indometacina intravenosa, que consistió en tres dosis de indometacina cada 12 horas como infusión durante 30 minutos, con una primera dosis de 0,2 mg/kg y la segunda y tercera dosis fue de 0,2 mg/kg dentro de los primeros 7 días de vida, o 0,25 mg/kg después del séptimo día de vida, respectivamente.⁽²²⁾

Mecanismo de acción del paracetamol

A diferencia de los dos fármacos anteriormente mencionados, el paracetamol no inhibe directamente la ciclooxygenasa (COX), sino que actúa inhibiendo la enzima peroxidasa COX (POX). Las prostaglandinas se sintetizan a partir del ácido araquidónico mediante la acción de las COX, pero los productos intermedios de esta reacción pueden ser inestables y susceptibles a la oxidación, la peroxidasa ayuda a estabilizar estos intermediarios y facilitar su conversión en prostaglandinas. Por lo tanto, al estar inhibida va a disminuir la producción de prostaglandinas y con ello facilita el cierre del ductus arterioso.⁽³⁹⁾

Dentro de las dosis que se han usado en el tratamiento con paracetamol, en general todos los estudios revisados usaron un ciclo de acetaminofeno intravenoso, oral o rectal de 15 mg/kg a intervalos de seis horas durante tres a siete días.^(18,19,25,28,29,30)

Mecanismo de acción de los esteroides

Los glucocorticoides, a diferencia de los AINES, actúan inhibiendo la liberación de ácido araquidónico de los fosfolípidos mediante la inhibición de la enzima fosfolipasa. Este proceso se ve reforzado por el aumento en la síntesis de lipomodulina (macroscortina), una proteína que inhibe aún más la fosfolipasa, reduciendo así la producción de ácido araquidónico, precursor de prostaglandinas y leucotrienos. Como resultado, la síntesis de prostaglandinas disminuye, incluyendo la PGE₂, que es esencial para mantener abierto el ductus arterioso; al disminuir sus niveles, se favorece el cierre del ductus arterioso persistente.⁽⁴⁰⁾

En la revisión que se llevó a cabo encontramos un estudio retrospectivo que usó betametasona (BTM) alrededor de los 21 días de vida en lactantes extremadamente prematuros que previamente recibieron un ciclo de ibuprofeno o paracetamol. La dosis consistió en 6 días de administración oral: 0,3 mg/kg/día durante 3 días, 0,15 mg/kg/día los 2 días siguientes y 0,05 mg/kg/día el último día.⁽¹⁴⁾

Tratamiento Indometacina vs Ibuprofeno

Los estudios revisados indican que la indometacina y el ibuprofeno tienen tasas de cierre del CAP similares.^(16,24) Sin embargo, algunos estudios mencionan que la indometacina tiene una tasa de cierre superior, pero sin significancia estadística.^(18,30) En general, las tasas de cierre de la indometacina varían ampliamente, con estudios reportados desde 41,7 % hasta 100 %, siendo algunos factores que contribuyen con su eficacia: Dosis, ciclos de tratamiento, la vía de administración y el peso - edad gestacional del recién nacido.^(16,18,19,20,22,32) Asimismo, las tasas de cierre del ibuprofeno varían entre 31,8 % y 90 %, y esta variación va a depender de la dosis, los ciclos de tratamiento, y la vía de administración.^(16,19,23,26,32)

En cuanto a los efectos adversos, el uso de indometacina se asocia con un aumento del riesgo de hemorragia intraventricular, hiponatremia y deterioro renal transitorio.⁽¹⁸⁾ De la misma manera, otro estudio agrega que la indometacina tuvo mayor riesgo de sangrado gastrointestinal (8 % vs 2 % para ibuprofeno).⁽³⁰⁾ Por otro lado, dentro de los efectos adversos del ibuprofeno, se reportó que puede causar hipertensión pulmonar, aumento de los niveles de bilirrubina libre y enfermedad hepática crónica.^(18,21) Además, el tratamiento con ibuprofeno

intravenoso se asoció a una menor incidencia de enterocolitis necrosante (ECN) y oliguria, comparado con la indometacina.⁽²⁴⁾ Además, en otro estudio mostraron que la elevación de creatinina sérica (un criterio de lesión renal aguda) fue menos frecuente en el grupo de ibuprofeno (35,7 %) que en el de indometacina (84,2 %), $p=0,004$.⁽¹⁵⁾

Tratamiento Paracetamol vs Indometacina

En general, varias revisiones y estudios no encontraron diferencias significativas en las tasas de cierre del CAP entre paracetamol e indometacina.^(16,19,23,32) Dentro de la eficacia que tiene el paracetamol para el cierre del DAP, estas varían desde 37,9 % al 81 %.^(13,16,19,30,31) Además, es necesario mencionar que, en neonatos con peso menor a 1000 gramos, un estudio indica que el paracetamol mostró mayor eficacia en la tasa de cierre en comparación con la indometacina y la tasa de cierre se incrementó del 65 % al 79 % al cambiar la vía de administración de oral a intravenosa.⁽³⁰⁾ Estos resultados son similares a los encontrados por un grupo de investigadores de Chile, quienes mencionan dentro de sus hallazgos, que la tasa de cierre ductal con el primer ciclo de tratamiento fue de 69,4 %, y con el segundo ciclo aumentó a 87,1 % en recién nacidos con muy bajo peso al nacer.⁽⁴¹⁾

A pesar de la similitud de eficacia entre estos dos fármacos, la indometacina presenta mayores riesgos de efectos adversos, como hemorragia intraventricular, hiponatremia y deterioro renal transitorio como ya se había mencionado anteriormente. Sin embargo, pese a que el paracetamol se asoció con menor incidencia de oliguria y menor deterioro renal en comparación con la indometacina.⁽³²⁾ Estos hallazgos son cuestionables si lo comparamos con otro estudio que menciona que luego de la administración de la terapia con paracetamol, aumento en la incidencia de retinopatía del prematuro e injuria renal aguda.⁽⁴¹⁾ Por otro lado, se plantea una posible hepatotoxicidad y preocupaciones en cuando al uso de paracetamol y posible desarrollo de autismo o trastornos del espectro autista en la infancia y retraso del lenguaje, pero sus datos no fueron concluyentes.^(16,18) Por otro lado, otro estudio concluyó que no hubo asociaciones significativas entre la exposición al paracetamol y parálisis cerebral temprana o alto riesgo de diagnóstico de parálisis cerebral, GMA anormal o ausente o puntuación HINE.⁽²⁹⁾

Tratamiento Paracetamol vs Ibuprofeno

La mayoría de los estudios, al igual que con los anteriores fármacos, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las tasas de cierre del DAP entre paracetamol e ibuprofeno, ya sea a dosis estándar oral o intravenosa.^(13,25,30) Asimismo, este estudio se contrasta con otro realizado en Ucrania, reportando que no hubo diferencia estadísticamente significativa al comparar la eficacia de estos dos fármacos.⁽⁴²⁾

En cuanto a los efectos adversos, el paracetamol tuvo menos riesgo de sangrado gastrointestinal en comparación con el ibuprofeno (RR 0,28) y niveles séricos de creatinina y bilirrubina más bajos,⁽²⁵⁾ también se asoció con una menor incidencia de oliguria (RR: 0,51, $p=0,041$) y menor deterioro renal (RR: 0,27, $p=0,019$) que el ibuprofeno.⁽³⁰⁾

Vías de administración y su eficacia

El ibuprofeno oral parece ser más eficaz que el intravenoso en el primer ciclo de tratamiento (84 % vs. 66 %). Sin embargo, tras el ciclo total de terapia, las diferencias no son tan significativas (90 % vs. 79 %). Por otro lado, el paracetamol oral también muestra ser más eficaz que el intravenoso en el primer ciclo de tratamiento (63 % vs. 40 %). Y en cuando al ibuprofeno rectal y oral, no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la eficacia del cierre del DAP.^(24,28)

Terapias combinadas

En general, la terapia combinada de ibuprofeno y paracetamol no ha demostrado ser significativamente superior a la monoterapia en términos de la tasa de cierre del CAP. Un estudio encontró que las tasas de cierre fueron del 41,2 % con terapia combinada, comparado con 41,7 % con indometacina, 37,9 % con paracetamol y 31,8 % con ibuprofeno.⁽¹⁶⁾ En cuanto a la seguridad de la terapia combinada, parece no aumentar los efectos adversos en comparación con la monoterapia.^(4,16,19,31)

Estos hallazgos encontrados se contradicen con un estudio llevado a cabo por un grupo de investigadores de Canadá, quienes presentan a la terapia combinada como una estrategia novedosa respaldada por evidencia de seguridad y viabilidad.⁽⁴³⁾

Otros tratamientos

Un estudio retrospectivo en Francia,⁽¹⁴⁾ que incluyó a 51 neonatos con una edad gestacional promedio de 26 semanas, investigó el uso de betametasona en bebés que aún dependían de asistencia ventilatoria después de 3 semanas de vida. El 88 % de estos bebés habían recibido ibuprofeno y/o paracetamol como tratamiento inicial sin obtener resultados efectivos, por lo cual se usó betametasona como un tratamiento alternativo, encontrando

que luego de esta terapia el 98 % de los lactantes tenían un conducto arterioso cerrado o no hemodinámicamente significativo. Sin embargo, debemos aclarar que el porcentaje de eficacia fue significativamente mayor en los lactantes con una edad gestacional menor a 26 semanas al nacer, en comparación con aquellos que tenían 26 semanas o más ($p = 0,015$).

Por otro lado, este tratamiento alternativo no estaba exento de efectos adversos, ya que, el 69 % de los neonatos tratados con betametasona presentaron hipertensión arterial transitoria y el 15 % presentaron hiperglucemia.

CONCLUSIONES

- Pese a que se mostró evidencia en cuanto a la eficacia y efectos adversos de los medicamentos estudiados, la elección del fármaco debe basarse en una evaluación individualizada del neonato, considerando su peso, edad gestacional, estado clínico y riesgos asociados a cada medicamento.
- Tanto el ibuprofeno como la indometacina, inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa (COX), presentan tasas de cierre del CAP comparables. La variabilidad en las tasas de éxito (indometacina: 41,7 %-100 %; ibuprofeno: 31,8 %-90 %) sugiere que factores como la dosis, ciclos de tratamiento, vía de administración, y edad gestacional del neonato influyen en los resultados. El paracetamol, inhibidor de la peroxidasa COX (POX), muestra una eficacia similar a los AINEs en el cierre del CAP, con tasas de cierre que varían entre el 37,9 % y el 81 %. En neonatos con peso inferior a 1000 gramos, el paracetamol parece ser más eficaz en el cierre del CAP.
- La indometacina se asocia a mayor riesgo de efectos adversos como hemorragia intraventricular (HIV), hiponatremia, deterioro renal transitorio, y sangrado gastrointestinal. Los estudios revisados han reportado efectos adversos como hipertensión pulmonar, aumento de bilirrubina libre, y enfermedad hepática crónica. Sin embargo, el ibuprofeno intravenoso parece reducir el riesgo de enterocolitis necrosante (ECN) y oliguria en comparación con la indometacina. El paracetamol se destaca por su perfil de seguridad favorable en comparación con los AINEs (ibuprofeno e indometacina), presentando menor riesgo de efectos adversos como sangrado gastrointestinal, problemas renales y oliguria.
- Se necesita realizar más estudios clínicos, aleatorizados y controlados, para determinar con mayor certeza el tratamiento más eficaz y seguro, así como optimizar las dosis, la duración y las vías de administración de los fármacos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Pediatrics. Libro de texto para la Reanimación Neonatal. 8.a ed. American Academy of Pediatrics; Itasca, IL; 2022. <https://publications.aap.org/aapbooks/book/715/Libro-de-texto-para-la-Reanimacion-Neonatal>
2. Linares Terrazas DÁ, Gomez Webber M. Conducto arterioso permeable: Mecanismos moleculares del cierre y su relación con el tratamiento. Rev Científica Cienc Médica. 2023;26(1):67-76.
3. González MDR, Guzmán EG, Quiles MJP, Tejero MA, Cabañas JMG. Ductus arterioso persistente.
4. Hurtado-Sierra DE. Memorias X Congreso Internacional Médicas UIS 2016 “Cardiología Clínica y Cirugía Cardiovascular”. 2016;
5. González Díaz, CN. Protocolo de Manejo del Ductus Arterioso Persistente en el Neonato. 2018. <https://hn.sld.pa/wp-content/uploads/2022/03/DAP.pdf>
6. Guevara DCG, Schvartz DG, Melnik DM, William D, Lugo G, Morejón G. Ductus arterioso: Ecoanatomía y mecanismos de cierre. 2015;
7. Patent Ductus Arteriosus (PDA). <https://www.stanfordchildrens.org/es/topic/default?id=patent-ductus-arteriosus-pda-90-P04914>
8. Medrano C, Zavanella C. Ductus arterioso persistente y ventan aorto pulmonar. 2011; https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7_ductus.pdf
9. Conducto arterioso persistente (CAP) en bebés prematuros: tratamiento y resultados - UpToDate. https://www.uptodate.com/contents/patent-ductus-arteriosus-pda-in-preterm-infants-management-and-outcome?search=ductus%20arterioso%20persisiten&source=search_result&selectedTitle=1%7E150&usage_type=default&display_rank%20=1

10. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy M kit, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970-2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol*. 1 de abril de 2019;48(2):455-63.
11. Gálvez-Cuitiva E, Lonngi-Rojas G. Uso del paracetamol para el cierre del conducto arterioso en recién nacidos con edad gestacional menor a 35 semanas. *Perinatol Reprod Humana*. 1 de diciembre de 2018;32(4):143-50.
12. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 1 de septiembre de 2021;74(9):790-9.
13. Silva HDS da, Franco E de S, Lima LC de AS, Maia MB de S. Therapeutic Efficacy and Safety of Paracetamol versus Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus in Newborns: A Systematic Review. *Arq Bras Cardiol*. 21 de noviembre de 2024;121(11).
14. Remy A, Vincent M, Pastor-Diez B, Picaud JC. Late postnatal steroid treatment using oral betamethasone can help to close ductus arteriosus in extremely preterm infants who cannot be weaned from ventilation. *Eur J Pediatr*. 28 de noviembre de 2024;184(1):50.
15. Matsumura S, Masutani S, Oshima A, Kanai M, Namba F, Ishiguro A, et al. Is ibuprofen superior to indomethacin for patent ductus arteriosus in Japanese preterm infants? *Pediatr Int*. 2021;63(8):929-34.
16. Kimani S, Surak A, Miller M, Bhattacharya S. Use of combination therapy with acetaminophen and ibuprofen for closure of the patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Paediatr Child Health*. 1 de julio de 2021;26(4):e177-83.
17. Early treatment versus expectant management of hemodynamically significant patent ductus arteriosus for preterm infants - Mitra, S - 2020 | Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013278.pub2/full>
18. Su BH, Lin HY, Chiu HY, Tsai ML, Chen YT, Lu IC. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 1 de abril de 2020;61(2):133-41.
19. Al-Shaibi S, Abushanab D, Abounahia F, Awaisu A, Al-Badriyeh D. Cost-Effectiveness Analysis of Ibuprofen Versus Indomethacin or Paracetamol for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *Curr Probl Cardiol*. 1 de septiembre de 2023;48(9):101751.
20. Dias Maia P, Rodrigues KK, Gien J, Turner MJ. Neonatal acute kidney injury during indomethacin therapy: does it predict ductal closure? *J Nephrol*. 1 de julio de 2023;36(6):1591-7.
21. Shen X, Huang Y, Guo H, Peng H, Yao S, Zhou M, et al. Oral ibuprofen promoted cholestatic liver disease in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 1 de marzo de 2021;45(2):101495.
22. Waldvogel S, Atkinson A, Wilbeaux M, Nelle M, Berger MR, Gerull R. High Dose Indomethacin for Patent Ductus Arteriosus Closure Increases Neonatal Morbidity. *Am J Perinatol*. 30 de diciembre de 2019;38:707-13.
23. de Klerk JCA, van Paassen N, van Beynum IM, Flint RB, Reiss IKM, Simons SHP. Ibuprofen treatment after the first days of life in preterm neonates with patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 3 de agosto de 2021;34(15):2411-7.
24. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants - Ohlsson, A - 2020 | Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD003481.pub8/full>
25. Ohlssona A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants - Ohlsson, A - 2020 | Cochrane Library. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010061.pub4/full>
26. Nishizaki N, Matsuda A, Yoneyama T, Watanabe A, Obinata K, Shimizu T. The influence on renal

function of ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in extremely low birthweight infants. *Pediatr Int.* 2020;62(2):193-9.

27. Chen X, Qiu X, Sun P, Lin Y, Huang Z, Yang C, et al. Neonatal ibuprofen exposure and bronchopulmonary dysplasia in extremely premature infants. *J Perinatol.* enero de 2020;40(1):124-9.

28. Luo H, He J, Xu X, Chen H, Shi J. The impact of the route of administration on the efficacy and safety of the drug therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ.* 29 de enero de 2024;12:e16591.

29. Zhong B, Tan K, Razak A, Sackett V, Machipisa C, Zhou L, et al. Early neurodevelopmental outcomes of extreme preterm infants exposed to paracetamol: a retrospective cohort study. *Pediatr Res.* noviembre de 2023;94(5):1714-9.

30. Seguridad y eficacia comparativas del paracetamol frente a los agentes antiinflamatorios no esteroides en neonatos con conducto arterioso persistente: una revisión sistemática y un metanálisis de ensayos controlados aleatorizados - Katsaras - 2022 - *British Journal of Clinical Pharmacology* - Wiley Online Library. <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bcp.15291>

31. Shah SD, Makker K, Nandula P, Smotherman C, Kropf A, Hudak ML. Effectiveness of Dual Medication Therapy (Oral Acetaminophen and Oral Ibuprofen) for the Management of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Premature Infants: A Feasibility Trial. *Am J Perinatol.* 17 de enero de 2021;39:1326-33.

32. Evans P, O'Reilly D, Flyer JN, Soll R, Mitra S. Indomethacin for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants - Evans, P - 2021 | *Cochrane Library*. <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD013133.pub2/full>

33. López Esparza DE. Búsqueda de variantes genéticas en el gen TFAP2B, en un caso familiar de persistencia del conducto arterioso persistente (PCA). Universidad Nacional Autónoma de México; 2017. <https://ru.dgb.unam.mx/bitstream/20.500.14330/TES01000761730/3/0761730.pdf>

34. Beñaldo F. FA, Ferrada D JC, Castillo G. S, Ebensperger D. G, Beñaldo F. FA, Ferrada D JC, et al. Mecanismos regulatorios del tono vascular pulmonar neonatal. Una perspectiva molecular. *Rev Chil Enfermedades Respir.* diciembre de 2017;33(4):308-15.

35. Silvero Isidre R, Oreggioni Weiberlen M, Mir Ihara P. Relación entre la edad gestacional en recién nacidos con menos de 1500g y ductus arterioso persistente. 2013. <http://scielo.iics.una.py/pdf/anales/v45n2/v45n2a04.pdf>

36. Ovalı F. Molecular and Mechanical Mechanisms Regulating Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants. *Front Pediatr.* 2020;8.

37. Schmidt LI, Pozzer Guido A, Sandoval Obregón J, Zárate Lautaro N, Gorodner AM. Explorando la anatomía de los shunts fetales: una descripción detallad. *Revista de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional del Nordeste.* XLIV(2):20-30.

38. Keb Canul AF. Mecanismo de los AINES y antiinflamatorios derivados para el control del dolor y la inflamación. Uso de antiinflamatorios en odontología. *Rev Asoc Dent Mex.* 2022;79(1):38-47.

39. Parectamol IV. 2020. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2024/03/1537531/acetaminofen-endovenosets-2020.pdf>

40. Dexametasona 8 mg. *Rev Cuba Farm.* junio de 2011;45(2):313-7.

41. Silva SC, Molina AB, Seguel MS. Prolonged treatment of patent ductus arteriosus with paracetamol in very low birth weight preterm infants. *Andes Pediatr.* 2024;95(5):573-82.

42. Potsiurko SO, Dobryanskyy DO, Sekretar LB, Menshykova AO, Salabai ZV, Detsyk OY. MANAGEMENT OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN VERY PRETERM NEWBORNS: DO WE HAVE A PREFERENCE? *Neonatol Surg Perinat Med.* 2019;9(4(34)):51-9.

43. Jasani B, Weisz DE, Reese J, Jain A. Combination pharmacotherapy for patent ductus arteriosus: Rationale and evidence. *Semin Perinatol*. 1 de marzo de 2023;47(2):151720.

FINANCIACIÓN

Ninguna.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguna.

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Mario Cerquín Sangay, Enzo Bazualdo Fiorini, Segundo Bueno Ordoñez.

Curación de datos: Mario Cerquín Sangay, Enzo Bazualdo Fiorini, Segundo Bueno Ordoñez.

Análisis formal: Mario Cerquín Sangay, Enzo Bazualdo Fiorini, Segundo Bueno Ordoñez.

Redacción - borrador original: Mario Cerquín Sangay, Enzo Bazualdo Fiorini, Segundo Bueno Ordoñez.

Redacción - revisión y edición: Mario Cerquín Sangay, Enzo Bazualdo Fiorini, Segundo Bueno Ordoñez.