



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
CARRERA MEDICINA**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO**

REVISIÓN SISTEMÁTICA

TEMA:

EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA EL CIERRE DEL
CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS

AUTOR (ES):

MENDONZA GARCÍA KARLA MARÍA
SALVATIERRA SALAZAR DÚBAL ISRAEL

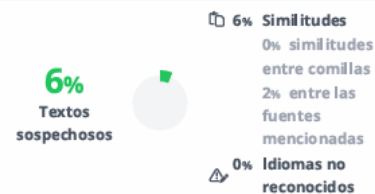
TUTOR:

DR. JULIO JAVIER ALCÍVAR ZAMBRANO

MANTA-MANABÍ-ECUADOR

2024

Revision Sistematica Eficacia del tratamiento farmacologico para el cierre del conducto arterioso persistente - Mendoza Garcia karla, Salvatierra Salazar Dubal..



Nombre del documento: Revision Sistematica Eficacia del tratamiento farmacologico para el cierre del conducto arterioso persistente - Mendoza Garcia karla, Salvatierra Salazar Dubal...pdf
ID del documento: 609482688daa46e9c76a3dc17f9086d6a213097f
Tamaño del documento original: 670,99 kB
Autores: []

Depositante: JOHANNA SANCHEZ RODRIGUEZ
Fecha de depósito: 13/2/2025
Tipo de carga: interface
fecha de fin de análisis: 13/2/2025

Número de palabras: 11.986
Número de caracteres: 88.439

Ubicación de las similitudes en el documento:



Fuentes principales detectadas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	www.scielo.org.bo CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE: MECANISMOS MOLECULA... http://www.scielo.org.bo/sciel.o.php?script=scLartext&pid=51817-74332023000100067 14 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (131 palabras)
2	repository.unimilitar.edu.co http://repository.unimilitar.edu.co/bitstream/10654/38385/1/RojasGarzonAstridXimena2021_.pdf 28 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (108 palabras)
3	repositorio.unfv.edu.pe Caracterización del ductus arterioso persistente en recién... http://repositorio.unfv.edu.pe/handle/UNFV/5216 3 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (92 palabras)
4	Documento de otro usuario #d314ce El documento proviene de otro grupo 11 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (78 palabras)
5	siben.net https://siben.net/images/files/pdadaptraducidoal espanolmanuscriptecpaediatrics.pdf 3 fuentes similares	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (78 palabras)

Fuentes con similitudes fortuitas

Nº	Descripciones	Similitudes	Ubicaciones	Datos adicionales
1	pubmed.ncbi.nlm.nih.gov Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arterio... https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36519620/	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (40 palabras)
2	Documento de otro usuario #9fec23 El documento proviene de otro grupo	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (34 palabras)
3	revistas.unc.edu.pe https://revistas.unc.edu.pe/index.php/nortemedico/article/view/122/99?shem=iosie	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (28 palabras)
4	132.248.9.195 Efectividad del paracetamol intravenoso en el cierre del conducto art... http://132.248.9.195/ptd2018/agosto/077980/Index.html	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (29 palabras)
5	zaguan.unizar.es https://zaguan.unizar.es/record/111470/files/TAZ-TFG-2020-685.pdf?utm_source=chatgpt.com	< 1%		Palabras idénticas: < 1% (31 palabras)

Fuentes mencionadas (sin similitudes detectadas) Estas fuentes han sido citadas en el documento sin encontrar similitudes.

- <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/10341>
- <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8365715>
- <https://revzoiomarinellosld.cu/index.php/zmw/article/view/1944>
- <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003481.pub8>
- <http://hdl.handle.net/20.500.11799/110781>

CERTIFICADO DEL TUTOR

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1
		Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante MENDOZA GARCIA KARLA MARÍA, legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2023 (2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es "Eficacia del tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

MANTA, 5 de Enero de 2024

Lo certifico,



DR. JULIO JAVIER ALCÍVAR ZAMBRANO
Docente Tutor (a)

	NOMBRE DEL DOCUMENTO: CERTIFICADO DE TUTOR(A).	CÓDIGO: PAT-04-F-004
	PROCEDIMIENTO: TITULACIÓN DE ESTUDIANTES DE GRADO BAJO LA UNIDAD DE INTEGRACIÓN CURRICULAR	REVISIÓN: 1
		Página 1 de 1

CERTIFICACIÓN

En calidad de docente tutor(a) de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Laica "Eloy Alfaro" de Manabí, CERTIFICO:

Haber dirigido, revisado y aprobado preliminarmente el Trabajo de Integración Curricular bajo la autoría del estudiante SALVATIERRA SALAZAR DUBAL ISRAEL, legalmente matriculado/a en la carrera de Medicina, período académico 2023 (2), cumpliendo el total de 405 horas, cuyo tema del proyecto es, "Eficacia del tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros".

La presente investigación ha sido desarrollada en apego al cumplimiento de los requisitos académicos exigidos por el Reglamento de Régimen Académico y en concordancia con los lineamientos internos de la opción de titulación en mención, reuniendo y cumpliendo con los méritos académicos, científicos y formales, y la originalidad del mismo, requisitos suficientes para ser sometida a la evaluación del tribunal de titulación que designe la autoridad competente.

Particular que certifico para los fines consiguientes, salvo disposición de Ley en contrario.

MANTA, 5 de Enero de 2024

Lo certifico,

DR. JULIO JAVIER ALCIVAR ZAMBRANO
Docente Tutor (a)

DECLARACIÓN DE AUTORÍA

Nosotros, **Mendoza García Karla María y Salvatierra Salazar Dúbal Israel** con C.I# 1315726065-1350258909, declaramos que somos los autores intelectuales de este trabajo de investigación titulado **“EFICACIA DEL TRATAMIENTO FARMACOLOGICO PARA EL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS”**. Realizado como requisito previo a la obtención de título de Medico.

Por la presente, autorizamos a la **UNIVERSIDAD LAICA ELOY ALFARO DE MANABÍ** hacer uso de parte a todos los contenidos de esta obra con fines netamente académicos o de investigación. Así mismo, autorizo a la Uleam de Manta, para que realice la digitalización y publicación de este trabajo de titulación en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Modalidad proyecto de investigación, de conformidad con el Art. 114 del Código orgánico de la economía social de los conocimientos, creatividad e innovación. Los derechos que como autores nos corresponde, con excepción de la presente autorización, seguirán vigentes a nuestro favor, de conformidad con lo establecido en los artículos.



Salvatierra Salazar Dúbal Israel
C.I. 1315726065



Mendoza García Karla María
C.I. 1350258909

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía en este camino hacia mi futuro profesional, dándome su sabiduría para seguir adelante aún en los momentos más difíciles donde el aprendizaje es la prioridad para conseguir mis metas como futura médico.

A mis padres, Karla y Vasco, por siempre apoyarme en cada situación que se ha presentado en mi vida, por guiarme con su conocimiento de las experiencias ya vividas, y así tomar las mejores decisiones para todos los ámbitos de mi vida tanto profesional como personal.

A mi hermana, Amelia, por ayudarme en cada nuevo semestre a conseguir mis objetivos, y darme su apoyo incondicional incluso en las madrugadas donde parecía imposible llegar a este momento, a punto de ser profesional.

A mi abuela Carmen, que desde muy joven tuvo grandes responsabilidades, pero ella supo cómo salir adelante, nunca dejando atrás a los suyos y siempre siendo una madre para todos, incluyéndome, desde que estaba en la termo cuna hasta el día de hoy siempre ha estado a mi lado, la admiro y le agradezco por siempre cuidarme.

A mis abuelos, Carlos e Italia, por demostrarme a través de su ejemplo, como uno debe luchar por los sueños, por lo que anhela, por más tropiezos que haya en el camino. Con su ejemplo de lucha, de como un niño humilde y de buen corazón trabajo duro para convertirse en un gran economista, como una niña de entre 7 hermanas hizo su camino teniendo siempre el amor de su familia.

A mi novio y compañero de tesis, Dúbal, por ser mi luz en los momentos difíciles, enseñándome la paciencia, perseverancia, por siempre creer en mí y ser uno de mis pilares en este trayecto hacia la obtención de nuestro título.

Finalmente, a mí misma, por tener el valor un día y aventurarme en esta carrera donde los desafíos se presentan día a día, y nunca rendirme ante las adversidades, a esa niña que un día soñó y ahora puedo decirle que lo estamos logrando, con esfuerzo y dedicación, y sobre todo amor, de mi familia, amigos, pareja y por la medicina.

Karla Mendoza

DEDICATORIA

A Dios, por ser mi guía y fortaleza en cada paso de este camino, por darme las fuerzas para superar los momentos difíciles y la fe para creer en mis capacidades.

A mis padres, por su amor incondicional, su apoyo incansable y los valores que me han inculcado. Son la base de todo lo que soy y el motor que me impulsa a seguir adelante.

A mi hermano, por alegrar mis días con sus ocurrencias y enseñarme, con sus consejos, que siempre hay razones para sonreír, incluso en los momentos más desafiantes.

A mi novia y compañera de tesis, por ser mi aliada en esta travesía, mi confidente y mi inspiración constante. Este logro también es nuestro hacia la obtención de nuestras metas individuales y en conjunto.

A mis amigos de la universidad, por compartir risas, desvelos y aprendizajes. Ustedes hicieron de este recorrido una experiencia inolvidable.

A mi abuela, por su fe en mis capacidades y enseñanzas, y por recordarme siempre que el conocimiento es un legado que podemos compartir.

Y, finalmente, a mí mismo, por el esfuerzo, la dedicación y las incontables horas invertidas en alcanzar este sueño. Porque no hay logro sin sacrificio, y esta meta es el resultado del amor y la pasión que siento por la medicina.

Dúbal Salvatierra

RESUMEN

El conducto arterioso persistente (CAP) es una cardiopatía frecuente en neonatos prematuros, cuyo tratamiento farmacológico ha demostrado ser una alternativa efectiva para evitar la cirugía. La presente revisión sistemática analizó la eficacia y seguridad de la indometacina, ibuprofeno y paracetamol en el cierre del CAP. Se encontró que los AINES son eficaces, pero pueden causar efectos adversos, mientras que el paracetamol se presenta como una opción con menor impacto renal y gastrointestinal. Se concluye que la selección del tratamiento debe considerar el perfil clínico del neonato, priorizando su seguridad y la eficacia. Se recomienda continuar con estudios comparativos para optimizar el manejo terapéutico y reducir complicaciones asociadas al CAP.

Palabras clave: conducto arterioso persistente, recién nacidos prematuros, tratamiento farmacológico, indometacina, ibuprofeno, paracetamol.

ABSTRACT

Patent ductus arteriosus (PDA) is a common heart disease in premature neonates, whose pharmacological treatment has been shown to be an effective alternative to avoid surgery. This systematic review analyzed the efficacy and safety of indomethacin, ibuprofen and paracetamol in PDA closure. NSAIDs were found to be effective, but may cause adverse effects, while paracetamol is presented as an option with less renal and gastrointestinal impact. It is concluded that the selection of the treatment should consider the clinical profile of the neonate, prioritizing its safety and efficacy. It is recommended to continue with comparative studies to optimize therapeutic management and reduce complications associated with PDA.

Keywords: patent ductus arteriosus, premature newborns, pharmacological treatment, indomethacin, ibuprofen, paracetamol.

INDICE DEL CONTENIDO

CERTIFICADO DEL TUTOR	3
DECLARACIÓN DE AUTORIA.....	5
DEDICATORIA	6
DEDICATORIA	8
RESUMEN	9
ABSTRACT	10
Título del Proyecto.....	14
CAPITULO I: INTRODUCCIÓN	15
1.1 Planteamiento del problema.....	16
Formulación del problema	16
1.2 Justificación	17
1.3 Objetivo de la investigación.....	19
1.3.1 Objetivo General.....	19
1.3.2 Objetivos Específicos.....	19
CAPITULO II: MARCO TEÓRICO	20
2.1 Antecedentes de la investigación.....	20
2.2 Fundamentación teórica.....	21
2.2.1 Definición de conducto arterioso	21
2.2.2 Fisiopatología del ductus arterioso persistente	22
2.2.3 Factores de riesgo y complicaciones.....	22
2.2.4 Diagnóstico.	24

2.2.5 Signos del conducto arterioso permeable clínicamente significativo	29
2.2.6 Tratamiento del conducto arterioso persistente	30
2.2.7 Tratamiento farmacológico.....	31
2.2.8 Ibuprofeno.....	31
2.2.9 Paracetamol.....	34
2.2.10 Indometacina.....	36
CAPITULO III: MARCO METOLÓGICO	40
3.1 Tipo de investigación.....	40
3.2 Diseño de estudio.....	40
3.3 Criterios de elegibilidad.....	40
3.3.1 Criterios de Inclusión.....	41
3.3.2 Criterios de Exclusión.....	41
3.4 Fuentes de información.....	41
3.5 Estrategias de búsqueda de la literatura.....	42
3.6 Proceso de selección y recuperación de los estudios que cumplen los criterios	42
3.7 Aspectos éticos.....	45
3.8 Valoración crítica de la calidad científica.....	45
3.9 Plan de análisis de los resultados.....	45
CAPITULO IV: DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS	56
4.1 Descripción de los Resultados Según los Objetivos.....	56

4.1.1 Resultados del Objetivo Específico 1: Analizar el riesgo/beneficio de los medicamentos aplicados en esta cardiopatía.....	56
4.1.2 Resultados del Objetivo Específico 2: Determinar los fármacos más adecuados a utilizarse en este tipo de tratamiento.	56
4.1.3 Resultados del Objetivo Específico 3: Explicar cuál es el tratamiento farmacológico más adecuado en este tipo de patología.	56
4.1.4 Resultado Global del proyecto según el Objetivo General: Determinar la eficacia de la aplicación de tratamiento farmacológico en neonatos prematuros con conducto arterioso persistente mediante una revisión bibliográfica documental de estudios realizados para disminuir el nivel de morbilidad de los neonatos con esta cardiopatía.....	57
CAPITULO V: DISCUSIÓN DE RESULTADOS	58
CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	59
6.1 Conclusiones.....	59
6.2 Recomendaciones.....	59
Bibliografía	60

Título del Proyecto

Eficacia del tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros.

CAPITULO I: INTRODUCCIÓN

El conducto arterioso persistente (CAP) es la anomalía cardíaca más frecuente en recién nacidos, especialmente en aquellos menores de 28 semanas de gestación, alcanzando una incidencia de hasta el 65%. Aunque el CAP está presente inmediatamente después del nacimiento, normalmente se cierra debido a la disminución de la resistencia vascular y a los cambios en la circulación que ocurren tras la ligadura del cordón umbilical. Sin embargo, en los neonatos prematuros, este proceso de cierre es más lento y está influido por factores como la presencia de enfermedad de membrana hialina, el volumen de líquidos administrados, la aparición de infecciones, la hipoxia y la ausencia de tratamiento con esteroides prenatales.

Es fundamental identificar y tratar a los neonatos con CAP sintomático, dado que esta condición puede requerir soporte ventilatorio y provocar diversas complicaciones.

Dada la alta incidencia y las implicaciones clínicas del CAP en neonatos prematuros, resulta crucial identificar tempranamente a los pacientes afectados y ofrecerles un tratamiento adecuado. Actualmente, los abordajes terapéuticos incluyen medidas farmacológicas como la administración de indometacina, ibuprofeno o paracetamol, así como intervenciones quirúrgicas en casos más severos o refractarios. Este estudio pretende contribuir al entendimiento y manejo integral del CAP, evaluando los enfoques más efectivos y seguros para el cierre de este conducto en la población neonatal prematura.

1.1 Planteamiento del problema

En los neonatos prematuros, la cerradura del conducto arterioso no acontece de la manera esperada, lo cual puede desencadenar una sobrecarga circulatoria en los pulmones y una insuficiente perfusión, pudiendo requerir la intervención de cierre ya sea mediante enfoques farmacológicos o procedimientos quirúrgicos con el fin de tratar las consecuencias no deseables. (Linares y Gómez, 2023).

En Latinoamérica, según el Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas (ECLAMC), la prevalencia es de 3,5 por cada 1.000 nacidos; indicando que en Ecuador la tasa es de 2,7 por cada 1.000. La Sociedad Ecuatoriana de Cardiología (2022), reporta una prevalencia de 4 a 8 casos por cada 1.000 nacidos. [...] Estudios internacionales revelan que el tratamiento farmacológico con paracetamol, indometacina e ibuprofeno muestran resultados satisfactorios, aunque no en su totalidad, presentan controversias, sin embargo, minimizarían la realización de riesgosas intervenciones quirúrgicas y sus complicaciones consecuentes, además de que estas no se encuentran disponible como alternativa en todas las instituciones. (Cartas et al, 2023).

Es por eso, que teniendo en cuenta la alta frecuencia con que se presenta esta cardiopatía en recién nacidos prematuros, se debe identificar el tratamiento más óptimo y eficaz ante la disparidad de opiniones que existen al respecto; se decide realizar esta investigación con el objetivo de actualizar los conocimientos relacionados con las ventajas del tratamiento farmacológico en pacientes con Ductus arterioso persistente.

Formulación del problema

¿Cuál es la eficacia del tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros?

1.2 Justificación

La persistencia del conducto arterioso es una cardiopatía muy frecuente en los recién nacidos prematuros, constituyendo el 5 al 10% de las enfermedades cardíacas congénitas, la cual se relaciona con la menor edad gestacional y bajo peso al nacer, ocurriendo en el 45% de RN pretérmino con peso <1750 g y en un 70 a 80% con peso de 1200 gr y edad inferior a 28 semanas. (Chamorro et al, 2020).

También, dado el aumento en los casos de nacimientos prematuros y la mayor probabilidad de supervivencia en estas edades gestacionales, se hace imprescindible analizar esta patología para proporcionar el tratamiento más efectivo.

Casi en su totalidad los recién nacidos a término presentan un cierre espontáneo entre las 48 a 96 H posterior al nacimiento, pero en el 40% de neonatos prematuros esto no ocurre. Según el Ministerio de Salud Pública en el Ecuador en el año 2018 se reportó 2.000 neonatos con cardiopatías congénitas de cada 300.000 nacidos vivos, los cuales presentaron conducto arterioso persistente, de 1000 nacidos vivos con cardiopatías congénitas el 75% necesitaron una cirugía correctiva a lo largo de su vida, y el 25% no completaron el mes de vida. (Chamorro et al, 2020).

Por esto, es imprescindible analizar los tratamientos existentes y su actualización que nos presenta la literatura. Dentro del manejo terapéutico de CAP se incluye tratamiento conservador, farmacológico y en última instancia las intervenciones quirúrgicas, debido a sus complicaciones postoperatorio, por lo que decidimos analizar y determinar la eficiencia del tratamiento farmacológico, siendo este el de primera elección. No obstante, pese a los estudios realizados en los últimos años, no se ha llegado a un consenso y sigue siendo tema de debate que medicamento es más eficaz y seguro para tratar esta cardiopatía, por lo que el objetivo principal del presente trabajo

de investigación consiste en revisar la bibliografía y determinar el mejor tratamiento farmacológico para el cierre del ductus arterioso persistente en prematuros analizando la eficacia de cada fármaco. [...] La persistencia de este conducto es significativa ya que incrementa la morbilidad e incidencia de complicaciones como hemorragia Interventricular, enterocolitis necrosante y displasia broncopulmonar, por lo que es necesario un manejo terapéutico óptimo. Dentro de la guía de práctica clínica del RN prematuro del año 2015 del Ministerio de salud pública del Ecuador recomienda primero el tratamiento farmacológico, siendo los AINES (ibuprofeno e indometacina) el tratamiento de elección, sin embargo, estos fármacos pueden afectar el sistema renal llevando a peores desenlaces, por lo cual el tratamiento farmacológico debe estar enfocado en base a la evidencia y disponibilidad del medicamento. (Guillén-Guillén et al, 2023).

Por esta razón, nuestra investigación tiene como propósito contribuir con información actualizada sobre los fármacos utilizados en el tratamiento del conducto arterioso persistente, como la indometacina, el ibuprofeno y el paracetamol, enfocándose en su eficacia y seguridad. Este conocimiento busca beneficiar a los neonatos prematuros que padecen esta condición y a sus familias, al resaltar las alternativas farmacológicas disponibles, facilitando así que el personal de salud tome decisiones terapéuticas informadas y adecuadas.

1.3 Objetivo de la investigación

1.3.1 Objetivo General

- Determinar la eficacia de la aplicación de tratamiento farmacológico en neonatos prematuros con conducto arterioso persistente mediante una revisión bibliográfica documental de estudios realizados para disminuir el nivel de morbilidad de los neonatos con esta cardiopatía.

1.3.2 Objetivos Específicos

- Analizar el riesgo/beneficio de los medicamentos aplicados en esta cardiopatía.
- Establecer los fármacos más adecuados a utilizarse en este tipo de tratamiento.
- Explicar cuál es el tratamiento farmacológico más adecuado en este tipo de patología.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes de la investigación

Desde 1970 se ha visto al CAP como una complicación del neonato prematuro con síndrome de dificultad respiratoria (SDR). [...] Esta cardiopatía se considera como una mala adaptación al ambiente extrauterino y su persistencia se debe a problemas en el desarrollo como SDR, menor musculatura ductal en la capa media, menor respuesta constrictiva al oxígeno y mayor sensibilidad a las prostaglandinas. (Sola et al, 2021).

En la mayoría de los recién nacidos a término, el conducto arterioso experimenta un cierre espontáneo durante las primeras 48 a 96 horas de vida extrauterina. No obstante, en los neonatos prematuros, este conducto tiende a permanecer permeable, con una incidencia inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer. Esta condición afecta aproximadamente al 40% de los neonatos pretérmino, incrementándose hasta el 80% en aquellos con extremo bajo peso al nacer y al 70% en los recién nacidos (RN) con menos de 28 semanas de gestación. (Escobar, H. A, et al, 2019).

A pesar de los avances en el manejo del CAP, la identificación de estrategias terapéuticas óptimas para su cierre sigue siendo un área de investigación crucial en neonatología. El tratamiento farmacológico, particularmente con inhibidores de la prostaglandina como el ibuprofeno o la indometacina, ha demostrado ser eficaz en muchos casos. Sin embargo, persiste la necesidad de estudios más exhaustivos que evalúen la eficacia comparativa de estos fármacos, así como sus efectos adversos y su impacto en la reducción de complicaciones a corto y largo plazo. (Ohlsson, A et al, 2020).

Además, se ha demostrado que el inicio temprano del tratamiento farmacológico se asocia con una mayor eficacia y una reducción en las tasas de reintervención. Por

otro lado, los efectos adversos más comunes incluyen alteraciones renales, gastrointestinales y hematológicas, lo que subraya la importancia de un monitoreo estrecho durante la administración de estos fármacos.

2.2 Fundamentación teórica

2.2.1 Definición de conducto arterioso

El Ductus Arterioso (DA) es una estructura vascular fetal que establece una conexión anatómica entre la arteria pulmonar derecha y la aorta, facilitando la derivación del flujo sanguíneo pulmonar durante la vida intrauterina. Este conducto desempeña un papel crítico en la circulación fetal, permitiendo que la sangre evite los pulmones no funcionales. Tras el nacimiento, el DA experimenta un proceso fisiológico de vasoconstricción, que culmina en su obliteración y la formación de un remanente fibroso conocido como ligamento arterioso. Sin embargo, cuando este mecanismo de cierre falla, se desarrolla una condición patológica denominada Ducto Arterioso Persistente (PDA), la cual puede comprometer la hemodinámica neonatal. (Linares, 2022).

El Ductus Arterioso (DA) presenta dimensiones promedio que oscilan entre 7 y 11 mm de longitud y 4 a 5 mm de diámetro. Morfológicamente, su estructura suele ser tubular, aunque en ciertos casos puede adoptar una configuración en forma de embudo, caracterizada por un extremo más estrecho en la unión con la arteria pulmonar y otro más amplio en su conexión con la aorta. A pesar de compartir un origen embriológico común con la aorta y las arterias pulmonares, la estructura histológica del DA difiere significativamente. Mientras que las paredes de la aorta y las arterias pulmonares están predominantemente compuestas por capas elásticas, el DA se distingue por una pared rica en tejido muscular. La capa interna de su pared está formada por células musculares

lisas dispuestas en una orientación longitudinal, lo que le confiere propiedades funcionales únicas para su rol en la circulación fetal. (Huanca, 2021).

2.2.2 Fisiopatología del ductus arterioso persistente

Al momento del nacimiento, se producen varios cambios cruciales para la transición de la circulación fetal a la neonatal. Los dos factores principales que inducen estos cambios estructurales son el cese del flujo sanguíneo de la placenta y el inicio de la ventilación. Cuando comienza la ventilación, se produce un descenso rápido en la resistencia y la presión de la circulación pulmonar, mientras que la eliminación de la placenta incrementa estos parámetros en la circulación sistémica (Linares, 2022).

Como consecuencia de este cambio en la relación entre las presiones pulmonar y sistémica, la dirección del flujo sanguíneo se invierte, pasando de un "shunt" de derecha a izquierda (de la circulación sistémica a la pulmonar) a uno de izquierda a derecha. Este aumento repentino en el flujo sanguíneo pulmonar provoca un considerable incremento en la precarga del ventrículo izquierdo, lo que genera un aumento en la presión de la aurícula izquierda (Linares, 2022).

El incremento en la concentración de oxígeno en la sangre, la generación de bradiquinina y la disminución de los niveles de prostaglandinas en la circulación favorecen el cierre del DA, proceso que se lleva a cabo en dos fases:

Cierre funcional (vasoconstricción): En los recién nacidos a término, el cierre tiene lugar entre las 12 y 24 horas de vida (a las 8 horas, el 44% de los recién nacidos ya lo han cerrado, y para las 72 horas casi el 100%). Cierre anatómico (remodelación): dado que la vasoconstricción inicial no es suficiente para evitar la reapertura, el DA pasa por un proceso de fibrosis y se convierte en el ligamento arterioso. Este proceso suele ocurrir entre las 2 y 3 primeras semanas de vida, aunque en algunos casos puede tardar varios meses. (Linares, 2022).

2.2.3 Factores de riesgo y complicaciones

En los recién nacidos pretérmino, la persistencia del ductus arterioso permeable (DAP) representa una condición clínica frecuente y de manejo complejo. En aquellos neonatos con un peso inferior a 1500 gramos y asociados a síndrome de distrés

respiratorio (SDR), la incidencia de esta patología es significativamente mayor, posicionándose como la cardiopatía congénita más común en este grupo poblacional.

Los estudios internacionales revisados evidencian una variabilidad significativa en las tasas de incidencia del conducto arterioso persistente (CAP), las cuales presentan una relación inversa con la edad gestacional. En neonatos pretérmino, la incidencia oscila entre el 50 % y el 70 %, con una prevalencia del 53 % en aquellos con una edad gestacional inferior a 34 semanas y superior al 65 % en neonatos con menos de 26 semanas de gestación. Asimismo, el CAP se presenta en el 80 % de los recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer (< 1000 g), en el 45 % de aquellos con un peso inferior a 1750 g y en apenas 1 de cada 5000 neonatos nacidos a término.

Diversos factores influyen en la incidencia del conducto arterioso persistente (CAP). Entre ellos, se ha identificado un efecto protector asociado a la administración prenatal de corticosteroides, dado que los glucocorticoides administrados antenatalmente modulan la regulación del tono vascular del conducto arterioso, favoreciendo su cierre fisiológico.

Por el contrario, la exposición prenatal al sulfato de magnesio se ha relacionado con un mayor riesgo de persistencia del conducto arterioso (PCA) en neonatos pretérmino. Del mismo modo, otros factores maternos como la fototerapia, la diabetes gestacional, la hemorragia ante parto y el embarazo múltiple han sido asociados con una mayor incidencia de esta condición.

Adicionalmente, se han identificado como factores de riesgo el síndrome de dificultad respiratoria neonatal que requiere ventilación mecánica y administración de surfactante, la ausencia de profilaxis con corticosteroides prenatales, la presencia de sepsis neonatal y el manejo liberal de líquidos durante el período postnatal.

En la mayoría de los estudios, se ha descrito una mayor prevalencia de conducto arterioso persistente (CAP) en el sexo femenino. No obstante, en nuestro análisis, se observó una incidencia ligeramente superior en neonatos masculinos, con un 52,2 %. Esta distribución casi equitativa entre ambos sexos sugiere que, en esta población específica, la condición podría afectar a ambos géneros de manera similar. (Gonzales-Lorenzo et al, 2019)

Dentro de las principales complicaciones observadas en los recién nacidos pretérmino con CAP destaca la enfermedad de membrana hialina como la afección más común. A continuación, se encuentran la sepsis y la hemorragia intraventricular; sin embargo, se han identificado otras complicaciones asociadas al CAP con repercusión hemodinámica, como la hemorragia pulmonar, la enterocolitis necrosante (ECN) y la displasia broncopulmonar (DBP). (Gonzales-Lorenzo et al, 2019).

2.2.4 Diagnóstico.

CLINICA

El cuadro clínico puede ser inespecífico, pero puede manifestarse un soplo cardíaco en maquinaria continua. Los signos asociados con el aumento del flujo pulmonar incluyen un incremento del trabajo respiratorio y la caída de la saturación de oxígeno, mientras que los signos de hipoperfusión sistémica incluyen taquicardia, un precordio hiperdinámico, pulsos saltones y una presión de pulso amplia. La intensidad de los síntomas varía según el tratamiento del DAP y, en algunos casos, puede llevar a un cuadro clínico similar al shock hipovolémico. (Riveros et al 2021).

Con presencia o ausencia de soplo, la persistencia del ductus arterioso puede presentarse de las siguientes formas:

Sin soplo (PCA silente): Se revela generalmente al realizar estudios de imágenes por otros diagnósticos no relacionados. (Riveros et al 2021)

Con soplo diastólico, sistólico o continuo (máquina de vapor): Este soplo se percibe más en la región infraclavicular izquierda y no se altera con los cambios de posición. (Torrejón, 2021).

La persistencia del ductus arterioso es una cardiopatía a cianótica, con un shunt de izquierda a derecha. La intensidad del shunt depende del tamaño del ductus arterioso y de la diferencia en las resistencias vasculares pulmonar y sistémica. Los pacientes con un pequeño shunt generalmente no presentan síntomas clínicos. Los pacientes con un shunt moderado muestran poca tolerancia al ejercicio, disnea al esforzarse y un desarrollo ponderal anormal. En los casos con un shunt grande, se observa un soplo continuo en la zona infraclavicular izquierda y un precordio hiperdinámico. Además, en los shunts moderados a grandes, pueden presentarse hipertensión arterial pulmonar e insuficiencia cardíaca. (Riveros et al 2021).

El 50% de los pacientes con ductus arterioso persistente no presentan alteraciones en el electrocardiograma, mientras que un 35% muestran un aumento del ventrículo izquierdo. El electrocardiograma puede no mostrar cambios si el ductus es pequeño; en casos de ductus con un shunt moderado, puede haber un aumento de la aurícula izquierda e hipertrofia del ventrículo izquierdo. (Riveros et al 2021).

En el 45% de los pacientes con ductus arterioso persistente, la radiografía de tórax muestra cardiomegalia, mientras que en el 17% se observa congestión pulmonar. Los hallazgos radiológicos dependen del tamaño del shunt: la radiografía será normal si el ductus es pequeño, y mostrará cardiomegalia si el shunt es moderado o grande. (Riveros et al 2021).

La ecocardiografía tiene una especificidad del 95% y una sensibilidad del 90%, lo que la convierte en una herramienta clave para confirmar el diagnóstico de ductus arterioso persistente. Permite medir el diámetro y la forma del ductus arterioso en sus lados aórtico y pulmonar, además de proporcionar información indirecta sobre la sobrecarga de volumen. También evalúa el gasto pulmonar, determina la presión de la arteria pulmonar, identifica el nivel de compromiso hemodinámico y excluye posibles lesiones relacionadas. (Riveros et al 2021).

ESTUDIO DE IMAGEN

La ecocardiografía es considerada la prueba de referencia para el diagnóstico. Esta prueba es la herramienta más efectiva para identificar el DAP, ya que permite caracterizar anatómicamente y medir su impacto hemodinámico en la circulación neonatal. Determinar el grado de afectación que la persistencia del ductus puede causar en los neonatos con solo una prueba diagnóstica es complicado debido a las variaciones que pueden existir entre pacientes e incluso dentro de un mismo paciente, dependiendo de su estado clínico. Esto ha llevado a que, durante varios años, se investiguen diversos parámetros que proporcionen un diagnóstico más confiable y ayuden a elegir el tratamiento adecuado para los neonatos con ductus arterioso persistente y efectos hemodinámicos. (Dueñas, 2019).

Aunque no existen parámetros estándar que identifiquen un aumento en el flujo pulmonar, el tamaño del corazón izquierdo y el flujo resultan ser determinantes útiles como indicadores sustitutos de la magnitud del flujo y su impacto. (Dueñas, 2019).

En investigaciones anteriores se ha encontrado que la medición del flujo Doppler transmitral es un marcador útil para evaluar la presión en la aurícula izquierda y el volumen auricular. En los bebés prematuros, el flujo pasivo transmitral (onda E) es

menor que el flujo activo (onda A), lo que da lugar a una relación $E/A < 1,0$. Esto está relacionado con la inmadurez del miocardio en estos bebés, lo que provoca una alteración en la compliancia y un rendimiento diastólico patológico, lo que limita el flujo pasivo. A diferencia de los recién nacidos a término, en los cuales la fase de flujo pasivo predomina y la relación E/A es mayor a 1,0. (Dueñas, 2019).

En situaciones donde el shunt de izquierda a derecha a través del ductus es elevado (con un gradiente bajo en su interior), la sangre que fluye desde la aorta a través del ductus hacia la aurícula izquierda genera una sobrecarga de volumen en las cavidades izquierdas, lo que provoca la dilatación de la aurícula izquierda (aumento de la relación AI/raíz aórtica) y la dilatación del ventrículo izquierdo. Además, esto puede ocasionar el robo de flujo en la aorta descendente, resultando en flujo reverso diastólico en dicha aorta. (Dueñas, 2019).

La magnitud del flujo transductal entre la aorta descendente y la arteria pulmonar depende de la diferencia entre la resistencia vascular sistémica y pulmonar. Los efectos fisiológicos incluyen un aumento en el flujo sanguíneo pulmonar durante la sístole y la inversión del flujo aórtico normal durante la diástole (robo ductal), lo que también contribuye a un incremento del flujo sanguíneo pulmonar. (Dueñas, 2019).

En los bebés con peso extremadamente bajo al nacer, las presiones sistólica y diastólica disminuyen debido a la incapacidad del miocardio inmaduro para aumentar el gasto cardíaco. El efecto combinado de la baja presión diastólica y el robo ductal resulta en hipoperfusión regional de los principales vasos sistémicos, incluyendo las arterias cerebrales, esplácnicas y renales. Las consecuencias clínicas de esta hipoperfusión sistémica incluyen insuficiencia renal aguda, isquemia intestinal y lesiones hipóxico-

isquémicas intracraneales, que son morbilidades comúnmente observadas en los recién nacidos con DAP con repercusión hemodinámica. (Dueñas, 2019).

También se considera al índice de Qp (índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar izquierda) / Qs (índice de pulsatilidad de la aorta descendente) es útil como un indicador de robo ductal. (Dueñas, 2019).

Los péptidos natriuréticos tienen la función de regular las reservas de agua y sal en el cuerpo, y además, afectan la estructura y función del miocardio. Existen diferentes familias de péptidos natriuréticos, entre ellas los péptidos atriales (ANP), los ventriculares de tipo B (BNP), así como el CNP y la urodilatina. (Dueñas, 2019).

ANP: El ANP se libera principalmente de las aurículas en respuesta a la expansión del volumen, que se detecta como un aumento en el tamaño de la aurícula. La liberación de ANP se incrementa en la insuficiencia cardíaca (IC). Los niveles plasmáticos de ANP aumentan tempranamente durante el curso de la enfermedad y se han utilizado como un marcador para el diagnóstico de disfunción ventricular izquierda asintomática. (Dueñas, 2019).

BNP: El BNP se encuentra principalmente en los ventrículos, y todo el BNP presente en la sangre tiene origen cardíaco. Su síntesis y liberación son rápidas, y se activan por la dilatación del miocardio, lo que es particularmente significativo en la disfunción ventricular izquierda (DVI). El proBNP estimula la natriuresis y la diuresis, actúa como vasodilatador y funciona como antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona. (Dueñas, 2019).

2.2.5 Signos del conducto arterioso permeable clínicamente significativo

Los signos clínicos de un conducto arterioso persistente (CAP) hemodinamicamente significativo incluyen un soplo sistólico o continuo (mayor a 3/6 en la escala de Levine), un precordio hiperdinámico, pulsos fuertes, presión de pulso superior a 20 mmHg, taquicardia en reposo, dificultad respiratoria o necesidad de oxígeno, intolerancia a la alimentación, oliguria, acidosis metabólica en los gases arteriales, aumento del tamaño cardíaco y un hiperflujo pulmonar visible en la radiografía de tórax. Para el diagnóstico, se combinan los hallazgos clínicos con la ecocardiografía, que tiene criterios específicos para confirmar un CAP hemodinamicamente relevante, tales como un diámetro ductal mayor a 1.5 mm, la presencia de flujo diastólico retrógrado en la aorta postductal y una relación entre la aurícula izquierda y la raíz aórtica superior a 1.4. (Escobar Hellmann et al, 2019).

A medida que el cortocircuito aumenta, el electrocardiograma puede evidenciar signos de hipertrofia ventricular izquierda y dilatación de la aurícula izquierda. En cuanto al diagnóstico radiológico, se pueden observar hallazgos como un segmento prominente de la arteria pulmonar y el botón aórtico. Los pacientes con un CAP pequeño generalmente presentan una radiografía normal, mientras que en aquellos con un CAP más grande, se observa agrandamiento de la aurícula izquierda, el ventrículo izquierdo y los vasos pulmonares. En cuanto a los biomarcadores, el nivel de péptido natriurético tipo B (PNB) es relevante, ya que tiene una buena sensibilidad y especificidad para detectar el conducto arterioso persistente con impacto hemodinámico, además de ser útil para monitorear la respuesta al tratamiento. (Huanca, 2021).

2.2.6 Tratamiento del conducto arterioso persistente

El manejo del conducto arterioso persistente (CAP) incluye un enfoque conservador con un balance neutro de líquidos, el cierre farmacológico mediante inhibidores de la ciclooxigenasa (como ibuprofeno o indometacina), y el cierre quirúrgico o endovascular en casos donde el tratamiento farmacológico fracasa o está contraindicado. [...] Sin embargo, aspectos como el momento óptimo de intervención, las dosis recomendadas y los beneficios comparativos entre el tratamiento médico y quirúrgico aún no están completamente definidos. Por ello, se prioriza el abordaje farmacológico sobre el quirúrgico, dado que este último conlleva riesgos significativos, incluyendo complicaciones posoperatorias y los efectos adversos de la anestesia sobre el neurodesarrollo en recién nacidos prematuros. (Escobar Hellmann et al, 2019).

Las guías de tratamiento indican que, ante la presencia de repercusión hemodinámica, se debe iniciar terapia farmacológica para lograr el cierre del conducto arterioso persistente (CAP). Si el tratamiento farmacológico resulta ineficaz, se recomienda proceder con el cierre quirúrgico como alternativa terapéutica. (Mora-Escallón et al, 2019).

El fundamento farmacológico del tratamiento médico se basa en la inhibición de la ciclooxigenasa, una enzima que cataliza la conversión del ácido araquidónico, derivado de los fosfolípidos de membrana, en prostaglandinas mediante dos pasos intermedios. Todos los fármacos empleados hasta el momento comparten este mecanismo de acción. Entre los más utilizados se encuentran la indometacina y el ibuprofeno, ambos pertenecientes al grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), los cuales inhiben de manera no selectiva la ciclooxigenasa. Por otro lado, el paracetamol, incorporado más recientemente en el arsenal terapéutico, ejerce su

acción principalmente sobre la porción peroxidasa de la enzima. (Pérez Luis sarmiento, 2021).

2.2.7 Tratamiento farmacológico

En la actualidad, el manejo médico del conducto arterioso persistente (CAP) se fundamenta en el uso de inhibidores no selectivos de la ciclooxygenasa (COX), como el ibuprofeno y la indometacina. Estos fármacos actúan reduciendo las concentraciones de prostaglandina E2 (Pg E2), la cual, en condiciones fisiológicas, mantiene la permeabilidad del conducto. Por otro lado, el paracetamol ha emergido como una alternativa terapéutica, ejerciendo su acción a través de la inhibición del sitio peroxidasa de la COX, lo que bloquea la síntesis de Pg E2. Ambos mecanismos farmacológicos promueven el cierre definitivo del conducto arterioso. (Escobar Hellmann et al, 2019).

2.2.8 Ibuprofeno

Como actúa: El ibuprofeno es un inhibidor no selectivo de la enzima ciclooxygenasa (COX), que juega un papel clave en la síntesis de prostaglandinas. El efecto neto de estos fármacos es la disminución de las concentraciones de la prostaglandina E2 (Pg E2), que normalmente mantiene abierta la comunicación entre los vasos. El complejo enzimático de la prostaglandina sintetasa tiene dos sitios activos: 1) la ciclooxygenasa (COX), que convierte el ácido araquidónico en prostaglandina G2 a través de oxidación, y 2) la peroxidasa (POX), que convierte la prostaglandina G2 en prostaglandina H2 mediante peroxidación. La prostaglandina H2 es un intermediario del cual se derivan las prostaglandinas F2- α , E2, I2 y el tromboxano A2. El ibuprofeno actúa en el sitio activo de la ciclooxygenasa, inhibiendo la producción de estas prostaglandinas. La reducción de los niveles de prostaglandinas provoca la constricción del conducto arterioso, lo que lleva a una profunda hipoxia en los vasa vasorum

ductales. Esto promueve procesos como la angiogénesis, la neoformación de la íntima y la apoptosis. Estos efectos, junto con el reclutamiento de plaquetas, contribuyen a la obstrucción, fibrosis y eventual cierre definitivo del conducto arterioso. (Hellmann et al, 2019).

Dosis: El cierre exitoso del conducto arterioso persistente se define generalmente como un diámetro transductal de menos de 1,5 mm, evaluado mediante ecocardiografía (ECHO) a las 24 horas después de recibir un ciclo de tratamiento con ibuprofeno (IBU). La dosis estándar sugerida de ibuprofeno es una dosis inicial de 10 mg/kg, seguida de dos dosis adicionales de 5 mg/kg, administradas a intervalos de 24 horas, independientemente de la formulación utilizada. (Samaher et al, 2021).

Efectividad:

Ibuprofeno Intravenoso (dosis estandar): Tres estudios no informaron diferencias significativas entre el ibuprofeno intravenoso y la indometacina intravenosa para el cierre exitoso del conducto arterioso persistente (CAP). Sin embargo, un estudio de metaanálisis (MA) informó que el ibuprofeno intravenoso fue inferior en comparación con el paracetamol oral para el cierre del CAP. (Samaher et al, 2021).

Ibuprofeno oral (dosis estandar): Para el cierre del conducto arterioso persistente (CAP), el ibuprofeno oral no mostró diferencias estadísticas significativas en comparación con la indometacina intravenosa (IV) según dos estudios. Tampoco se observaron diferencias significativas entre el ibuprofeno oral y la indometacina oral e intravenosa en un tercer estudio en cuanto al cierre del conducto arterioso persistente (CAP). (Samaher et al, 2021).

Ibuprofeno oral vs Intravenoso (dosis estándar): Solo un estudio evaluó el efecto de la formulación de ibuprofeno en el cierre del conducto arterioso persistente

(CAP). En este estudio, el ibuprofeno oral mostró un menor riesgo de fracaso en el cierre del CAP en comparación con el ibuprofeno intravenoso. Sin embargo, en cuanto a la necesidad de ligadura quirúrgica, no se observaron diferencias entre las dos formulaciones. (Samaher et al, 2021).

El protocolo de tratamiento con **ibuprofeno** para el cierre del conducto arterioso persistente (CAP) en lactantes prematuros, según lo descrito, siguió estos pasos:

1. **Dosis inicial (carga):** Se administró una **dosis de carga de 10 mg/kg** de ibuprofeno. (Liebowitz et al, 2019)
2. **Dosis de mantenimiento:** Después de la dosis inicial, se administró una **dosis de mantenimiento de 5 mg/kg** cada 24 horas hasta un total de **4 dosis de mantenimiento**. (Liebowitz et al, 2019)
3. **Vía de administración:** El ibuprofeno se administró **por vía enteral** a 14 lactantes y **por vía intravenosa** a 24 lactantes, dependiendo de las condiciones clínicas del paciente. (Liebowitz et al, 2019)
4. **Ecocardiograma:** Se realizó un ecocardiograma **24 a 48 horas** después de completar el tratamiento inicial con ibuprofeno para evaluar la respuesta al tratamiento en cuanto al cierre del ductus arterioso. (Liebowitz et al, 2019)
5. **Tratamiento de respaldo con indometacina:** Si el ductus arterioso persistía siendo moderado o grande después del tratamiento con ibuprofeno, se administró **indometacina** como tratamiento farmacológico de respaldo. (Liebowitz et al, 2019)

2.2.9 Paracetamol

Como actúa:

El uso de antiinflamatorios no esteroides (AINE) en el tratamiento del conducto arterioso persistente (CAP) puede dificultar su manejo, ya que estos fármacos afectan la coagulación sanguínea aumentando el riesgo de hemorragia intraventricular y puede prolongar el proceso de recuperación por lo cual el paracetamol ha surgido como una alternativa potencialmente más segura, ya que su mecanismo de acción no interfiere directamente con la ciclooxigenasa, lo que podría reducir el riesgo de complicaciones hemorrágicas. (Pranata, R., Yonas, E et al, 2020)

Se plantea que el paracetamol actúa mediante la inhibición de la actividad de la enzima peroxidasa, lo que genera una disminución en la biosíntesis de prostaglandina E2 (PGE2). Este mecanismo de acción contribuye a la modulación de la vasodilatación ductal, favoreciendo el cierre farmacológico del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros. (Mitra S, Jain A, Ting JY, et al, 2021)

Dosis:

Una investigación conducida por Guimarães et al. evidenció que la administración oral de paracetamol en dosis bajas (dosis de carga de 25 mg/kg, seguida de una dosis de mantenimiento de 30 mg/kg/día durante un período de 3 a 7 días) representa una alternativa terapéutica eficaz para el cierre farmacológico del conducto arterioso persistente en neonatos prematuros, especialmente en casos donde el tratamiento con indometacina o ibuprofeno ha resultado ineficaz o presenta contraindicaciones. (Pranata, R., Yonas, E et al, 2020)

Efectividad:

La administración oral de paracetamol a una dosis de 15 mg/kg cada 6 horas durante 3 días, aplicada a través de una sonda orogástrica, demostró ser superior en términos de seguridad y eficacia farmacológica en recién nacidos prematuros, desde una perspectiva clínica. No obstante, es importante considerar que, en relación con los resultados de seguridad, la incidencia de efectos adversos fue baja y los estudios realizados podrían presentar un poder estadístico insuficiente para detectar diferencias significativas. (Pranata, R., Yonas, E et al, 2020)

Los autores concluyeron que la eficacia del paracetamol en el cierre del conducto arterioso persistente (CAP) podría depender de la duración del tratamiento y de la vía de administración utilizada. Además, señalaron que el efecto inhibidor del paracetamol sobre las prostaglandinas E2 (PGE2) puede no estar presente en edades gestacionales más tempranas. (Jasani, B., Mitra, S., 2022)

Efectos Adversos:

En un estudio ecológico realizado en humanos utilizando datos a nivel nacional entre 1984 y 2005, se encontró que la exposición prenatal al paracetamol estuvo asociada con un aumento en la incidencia de trastornos del espectro autista (TEA). En un estudio de cohorte basado en nacimientos en España, la exposición prenatal al paracetamol se correlacionó con un mayor número de síntomas relacionados con el TEA en varones y mostró efectos negativos sobre los resultados vinculados a la atención en ambos sexos. Además, un análisis realizado en una cohorte materno-filial noruega, que incluyó a 2246 niños diagnosticados con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH), reveló que el uso prolongado de paracetamol durante el embarazo estaba significativamente asociado con un mayor riesgo de TDAH en la

descendencia. Por lo tanto, es fundamental que los neonatos incluidos en estudios clínicos sobre paracetamol sean monitoreados a largo plazo con evaluaciones de desarrollo estandarizadas y pruebas diagnósticas para detectar autismo y TEA. (Jasani, B., Mitra, S., 2022)

Por ello, resulta imprescindible llevar a cabo nuevos ensayos clínicos aleatorizados (ECA) que comparen la administración intravenosa de acetaminofén e ibuprofeno, a fin de corroborar que el acetaminofén posee una eficacia y un perfil de seguridad equiparables al ibuprofeno. Asimismo, el acetaminofén administrado por vía oral muestra una efectividad similar a la del ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente en neonatos pretérmino. En general, ambos fármacos presentan un perfil de seguridad comparable; sin embargo, el uso de acetaminofén se asocia con un riesgo reducido de hemorragia gastrointestinal. (Mora-Escallón et al, 2019)

2.2.10 Indometacina

Como actúa:

La indometacina, al igual que el ibuprofeno, actúa como un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, enzima esencial en la síntesis de prostaglandinas. Este mecanismo farmacológico resulta en una disminución del flujo comunicante, alcanzando un cierre del 70-93%. El efecto global de estos fármacos es la reducción de las concentraciones de prostaglandina E₂ (PGE₂), la cual, en condiciones fisiológicas, contribuye a mantener la permeabilidad del conducto arterioso. La consiguiente disminución en los niveles de prostaglandinas induce la constricción del conducto, generando una hipoxia severa en los *vasa vasorum* ductales que, a su vez, estimula procesos de angiogénesis, proliferación intimal y apoptosis. Además, el reclutamiento

plaquetario favorece la formación de una oclusión, fibrosis y el cierre definitivo del conducto arterioso. (Escobar, H. A, et al, 2019).

Dosis:

El protocolo de administración intravenosa de indometacina consiste en tres dosis administradas cada 12 a 24 horas (según la evaluación de la diuresis), estructuradas de la siguiente manera:

- dosis inicial: 0.2 m g/ kg 2) 3)
- 2da. Dosis:
 - menos de 48 hs de vida: 0.1 mg/kg
 - Entre el 2do Y 7mo Día de vida: 0.2 mg/ kg
 - Después del 8vo. Día de vida: 0.25 mg/ kg
- 3era. Dosis:
 - menos de 48 hs de vida: 0.1 mg/kg
 - Entre el 2do. Y 7mo. Dia de vida: 0.2 mg/kg
 - Después del 8vo. Dia de vida: 0.25 mg/kg

(Rocha Gutiérrez, I. 2019)

Eficacia:

Algunos estudios indican que la indometacina puede ser menos eficaz para cerrar el conducto arterioso en neonatos extremadamente prematuros, aumentando la probabilidad de que se reabra, especialmente en lactantes con un peso inferior a 1000 g. No obstante, este fármaco es seguro y presenta pocos efectos adversos, mostrando una efectividad del 66.7% en neonatos complicados. Aunque puede ocasionar insuficiencia renal temporal evidenciada por una disminución en el volumen urinario, elevación de la

creatinina y aumento del nitrógeno ureico, esta disfunción generalmente se recupera alrededor del cuarto día tras concluir el tratamiento. (Rocha Gutiérrez, I. 2019)

Efectos Adversos:

Diversos estudios han demostrado que la intervención terapéutica temprana puede disminuir el riesgo de desarrollar enfermedad pulmonar crónica, enterocolitis necrotizante y reducir la necesidad de intervenciones quirúrgicas. Sin embargo, la administración de indometacina se asocia con una reducción en el gasto urinario y un aumento más pronunciado en los niveles séricos de creatinina en comparación con el ibuprofeno, lo que se traduce en peores desenlaces renales cuando se utiliza precozmente. Entre las contraindicaciones específicas para el uso de indometacina se incluyen la trombocitopenia, hemorragia activa, hemorragia intracraneal, diagnóstico o sospecha de enterocolitis necrotizante, niveles de creatinina sérica superiores a 2 mg/dL, infección activa no tratada, sospecha de cardiopatía congénita, anomalías renales o gastrointestinales documentadas, coadministración con corticosteroides y la presencia de hiperbilirrubinemia. Adicionalmente, la utilización concomitante de indometacina y corticoesteroides puede aumentar significativamente el riesgo de perforación intestinal. (Escobar, H. A, et al, 2019).

En neonatos extremadamente prematuros, la derivación del conducto arterioso persistente (CAP) de izquierda a derecha suele instaurarse tempranamente tras el nacimiento y puede incrementarse progresivamente. No obstante, en algunos recién nacidos inmaduros, el CAP se cierra de manera espontánea poco después del parto. La persistencia del CAP altera tanto la perfusión sistémica como el flujo pulmonar.

Los efectos de los antiinflamatorios no esteroides (AINE) y los antipiréticos analgésicos (AA) difieren en su mecanismo de acción. Los AINE inhiben la síntesis de

prostaglandina E2 (PGE2), prostaciclina (PGI2) y tromboxano A2 (TxA2), todos los cuales influyen en la transición neonatal del CAP a través de distintos mecanismos. Sin embargo, su uso puede predisponer a complicaciones como sangrado, disfunción inmune y vasoespasmo. En contraste, el paracetamol ejerce su acción inhibiendo preferentemente la síntesis de PGE2, contribuyendo al cierre del CAP con un menor riesgo de efectos adversos relacionados con los AINE. (Hallman M, et al 2021).

El acetaminofén, cuya acción se centra en la inhibición de la peroxidasa involucrada en la síntesis de prostaglandina H2, ha ganado protagonismo como alternativa terapéutica, especialmente en casos donde los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) están contraindicados. No obstante, aún persisten dudas sobre su eficacia y perfil de seguridad cuando se emplea como tratamiento de primera línea en comparación con los inhibidores de la COX. El acetaminofén administrado por vía enteral parece ofrecer una mayor eficacia terapéutica en comparación con la administración parenteral. Esto podría explicarse por la estabilidad de las concentraciones plasmáticas alcanzadas con la administración oral, un fenómeno similar al observado con el ibuprofeno oral. (Eursiriwan S, et al 2022).

CAPITULO III: MARCO METOLÓGICO

3.1 Tipo de investigación

La investigación tuvo un enfoque descriptivo, cualitativo y documental, basado en el análisis de publicaciones y artículos científicos obtenidos de fuentes especializadas. Se recopilaron y agruparon diferentes posturas teóricas, resultados, discusiones y conclusiones de diversos autores con el objetivo de examinar de manera crítica y detallada la eficacia del tratamiento farmacológico en el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros.

3.2 Diseño de estudio

El diseño de esta investigación corresponde a una revisión sistemática (RS) de la literatura, con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros en los últimos cinco años.

Este estudio se llevó a cabo siguiendo las recomendaciones establecidas en la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para garantizar un reporte preciso y estructurado de los resultados.

La revisión incluyó literaturas publicadas los últimos 5 años en revistas científicas, correspondientes al ámbito internacional de bases de datos como Scielo, PubMed, ScienceDirect, Google académico, Dialnet y Medigraphic.

3.3 Criterios de elegibilidad

Los documentos y artículos científicos analizados en esta investigación fueron seleccionados con base en criterios de inclusión y exclusión específicos relacionados con el tema los cuales se detallarán a continuación.

3.3.1 Criterios de Inclusión

- Artículos publicados entre los años 2019 y 2023 que abordaran la eficacia del tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros.
- Artículos científicos publicados en revistas de alto impacto, sin restricción de idioma.
- Revisiones sistemáticas, artículos científicos, metaanálisis y publicaciones de instituciones de salud que abordaran las palabras clave como: Ductus arterioso persistente, recién nacidos prematuros, neonatos, pretérmino, paracetamol, ibuprofeno, indometacina, cierre de Ductus arterioso persistente, eficacia.
- Investigaciones y artículos científicos de alcance nacional e internacional y de libre acceso.

3.3.2 Criterios de Exclusión

- Se excluyeron artículos cuyos datos no fueran concordantes con los objetivos de la revisión sistemática.
- No se consideraron artículos científicos y estudios publicados con más de cinco años de antigüedad.
- Se descartaron artículos que no fueran de libre acceso.
- Se excluyeron aquellos artículos que no estuvieran directamente relacionados con la eficacia del tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros.

3.4 Fuentes de información

La revisión sistemática se basó en artículos e investigaciones publicados en revistas científicas, sin restricción geográfica y con o sin declaraciones de bioética. Los estudios fueron obtenidos en línea y estuvieron disponibles en bases de datos reconocidas como Scielo, PubMed, ScienceDirect, Google académico, Dialnet y

Medigraphic, con el objetivo de evaluar la eficacia del tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros.

3.5 Estrategias de búsqueda de la literatura

Para la estrategia de búsqueda, se emplearon palabras clave específicas relacionadas al tema, tales como:

“Pharmacological treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants” e “Efficacy of NSAIDs in ductus arteriosus closure”.

Asimismo, las combinaciones de términos que ofrecieron mejores resultados en las bases de datos consultadas fueron:

(patent ductus arteriosus) AND (pharmacological treatment) (preterm infants) AND (ductus arteriosus closure) ((NSAIDs) OR (ibuprofen) OR (indomethacin) OR (paracetamol)) AND (patent ductus arteriosus) ((efficacy) AND (pharmacological management)) NOT (surgical treatment)

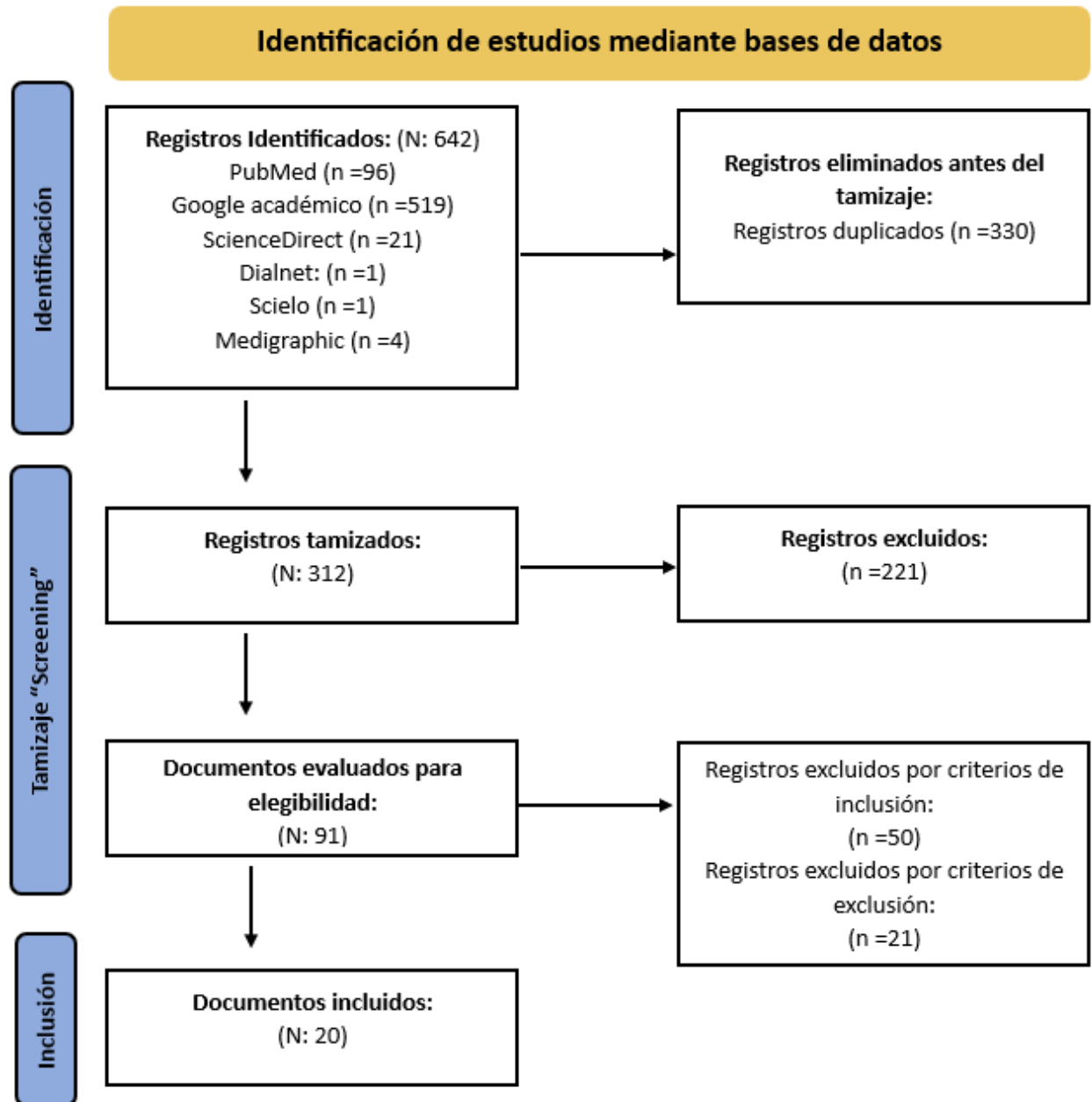
Para la búsqueda de artículos, no se establecieron restricciones de idioma. Además, se utilizaron como referencia otras revisiones sistemáticas incluidas en las bibliografías de los artículos seleccionados, con el fin de identificar y analizar estudios adicionales.

3.6 Proceso de selección y recuperación de los estudios que cumplen los criterios

Se llevó a cabo una evaluación exhaustiva de los títulos y resúmenes de todos los estudios recopilados en la búsqueda, con el objetivo de excluir aquellos que no cumplieran con los criterios previamente establecidos. Los artículos que cumplieron con los criterios de inclusión fueron recuperados en texto completo para un análisis detallado y posterior inclusión en la revisión.

A continuación, se presenta el diagrama de flujo PRISMA 2020 (Figura 1), que ilustra el proceso de selección de los estudios incluidos en la revisión sobre la eficacia del tratamiento farmacológico para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros.

Figura 1.- Diagrama de flujo de selección de estudios PRISMA 2020



Fuente: Elaboración propia

3.7 Aspectos éticos

El análisis sistemático se basó en información extraída de diversas bibliotecas virtuales y repositorios de acceso libre con sus correspondientes citas y referencias bibliográficas. Se incluyeron artículos científicos y revisiones publicadas en revistas acreditadas, en las cuales participaron seres humanos. Para garantizar el cumplimiento de los estándares éticos, los investigadores obtuvieron la aprobación correspondiente de los comités de bioética pertinentes en cada estudio.

3.8 Valoración crítica de la calidad científica

Después de un análisis más detallado del proyecto actual, se concluye que este es viable en función de los criterios evaluados, respetando principios bioéticos garantizando que no se cause perjuicios a terceros y que su ejecución esté orientada a generar información precisa, confiable y de alta calidad. Se incorporaron un total de 19 artículos científicos, todos evaluados como de bajo riesgo de sesgo y que cumplían de manera adecuada con los objetivos establecidos en la investigación.

3.9 Plan de análisis de los resultados

Una vez completado el proceso de selección de los principales artículos de revisión sistemática en diversas bases de datos, se procedió al análisis de la información recopilada. El análisis de los resultados de esta revisión sistemática se realizó de manera cualitativa y descriptiva. Los hallazgos relevantes de cada estudio se organizaron en tablas narrativas, acompañadas de un análisis detallado.

Tabla 1: Estudios seleccionados para revisión sistemática

No.	Autores y año	Base científica	Rev. Científica	Título	Hallazgos
1	Cartas et al, (2023).	Google Académico	Universidad Ncional de Chimborazo	Ibuprofeno en el tratamiento del ductus arterioso permeable (Revisión bibliográfica.	el ibuprofeno es un fármaco eficaz para cerrar el conducto arterioso permeable en neonatos prematuros. Su eficacia es similar a la del acetaminofén y ligeramente mayor que la de la indometacina. Sin embargo, en cuanto a seguridad, el ibuprofeno tiene un mejor perfil que la indometacina, pero es menos seguro que el acetaminofén.
2	Gonzales-Lorenzo et al, (2019).	Google Académico	Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta	Caracterización de recién nacidos con ductus arterioso permeable, estudio de cinco años.	La incidencia del ductus arterioso permeable fue del 0,2%, mostrando un aumento en los últimos tres años. Del total de casos, el 65,2% ocurrió en neonatos de madres entre 20 y 34 años, el 67% correspondió a recién nacidos con una edad gestacional de 28 a 36,6 semanas, y el 52,2% fueron de sexo masculino. El rango de peso más frecuente al nacer fue de 1000 a 1499 gramos, representando el 39,1% de los casos. Además, el 82,6% de los neonatos desarrollaron síndrome de distrés respiratorio y el 41,3% presentaron sepsis.

3	Guillén-Guillén et al, (2023).	Google Académico	Revista multidisciplinaria arbitrada de investigación científica	Paracetamol versus ibuprofeno como tratamiento de ductus arterioso persistente en recién nacidos pretérmino. Revisión bibliográfica.	Aunque no hubo una diferencia estadísticamente significativa en eficacia entre paracetamol e ibuprofeno, el grupo tratado con ibuprofeno mostró una efectividad ligeramente mayor. Sin embargo, el paracetamol presentó un perfil de seguridad más favorable, con menores tasas de efectos adversos y complicaciones a corto y largo plazo. En contraste, los pacientes tratados con ibuprofeno tuvieron un aumento en complicaciones como lesión renal aguda transitoria, elevación de bilirrubina, hemorragia intraventricular y sangrado gastrointestinal.
4	Linares y Gómez, (2023).	Dialnet	Revista Científica de Ciencias Médicas	Conducto arterioso permeable: Mecanismos moleculares del cierre y su relación con el tratamiento.	Aunque los antiinflamatorios no esteroideos son la opción terapéutica recomendada por su perfil de riesgo relativamente bajo, aún no hay un consenso claro sobre su uso frente a un manejo conservador. Por otro lado, la intervención quirúrgica se reserva para casos en los que el ductus arterioso permeable (PDA) es grande, está asociado a inestabilidad hemodinámica o no responde al tratamiento farmacológico.

5	Sola et al, (2021)	Google Académico	EC Paediatrics	Evidence on the Effectiveness and Safety of Pharmacological Treatment for the Patent Ductus Arteriosus in Premature Newborns	La comparación de la efectividad y seguridad de la indometacina (INDO), el ibuprofeno (IBU) y el paracetamol (PARA) para el cierre del conducto arterioso persistente (CAP) en recién nacidos prematuros ha mostrado diferencias significativas. Hasta ahora, el ibuprofeno oral en dosis altas se ha destacado como una opción eficaz y segura, con una efectividad comparable a otras alternativas. Sin embargo, aún se necesitan estudios farmacodinámicos y de seguimiento que evalúen la vía de administración y la dosis óptima de paracetamol antes de considerarlo completamente seguro y eficaz para el cierre del CAP en esta población. Los datos disponibles, basados en 813 recién nacidos prematuros con peso inferior a 1,500 gramos, respaldan la necesidad de más investigaciones en este campo.
6	Huanca, (2021)	Google Académico	Repositorio Universidad Católica de Cuenca	Actualización del tratamiento clínico y quirúrgico de conducto arterioso persistente en pacientes pediátricos.	El tratamiento clínico del conducto arterioso persistente (CAP) en recién nacidos prematuros se basa en tres fármacos principales: indometacina, ibuprofeno y paracetamol. Se recomienda su administración en dosis bajas y por vía oral, ya que

					aumentar la dosis no mejora la eficacia del tratamiento. Tanto la indometacina como el ibuprofeno han demostrado una efectividad del 93 % en el cierre ductal, pero su uso conlleva un mayor riesgo de reacciones adversas. Por otro lado, el paracetamol ha mostrado una efectividad del 90 % y un perfil de seguridad más favorable, lo que lo convierte en la mejor opción terapéutica actual.
7	Escobar, H. A, et al, (2019)	Scielo	Revista de la Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia	Tratamiento farmacológico del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros	En recién nacidos prematuros, el tratamiento farmacológico del conducto arterioso persistente (CAP) se basa en inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, como la indometacina y el ibuprofeno. Sin embargo, aún no hay consenso sobre el momento óptimo de administración, la dosis ideal o la vía más adecuada. La literatura sugiere que el acetaminofén también es una opción efectiva para el cierre del CAP, pero su uso rutinario no puede recomendarse debido a la falta de estudios que evalúen su seguridad a largo plazo, especialmente en relación con el neurodesarrollo.

8	Ohlsson, A et al, (2020).	Pubmed	Cochrane Database Systematic Reviews of	Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants	El ibuprofeno intravenoso mostró mayor efectividad en reducir el fracaso del cierre del conducto arterioso persistente (CAP) después de tres dosis, en comparación con el placebo o la ausencia de tratamiento, con evidencia de calidad moderada. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de enterocolitis necrosante (ECN). Sin embargo, su uso intravenoso se asoció con un mayor riesgo de oliguria y elevaciones en los niveles de creatinina sérica/plasmática y nitrógeno ureico en sangre. Por otro lado, el ibuprofeno oral también redujo el riesgo de fracaso en el cierre del CAP tras tres dosis, en comparación con el placebo.
9	Pérez Luis sarmiento, (2021)	Google Académico	Repositorio institucional Universidad Autónoma del Estado de México	Eficacia y seguridad del paracetamol en el cierre del conducto arterioso en recién nacidos menores de 34 semanas de gestación hospitalizados en el servicio de neonatología del hospital materno	La administración intravenosa de paracetamol puede representar una opción eficaz y segura para el cierre del conducto arterioso persistente (CAP), con una efectividad del 91% en este estudio. Se ha observado que la identificación y el cierre temprano mediante este fármaco optimizan sus resultados. Además, su uso puede considerarse una alternativa viable a la ligadura quirúrgica en aquellos

				infantil issemym toluca	pacientes en los que el ibuprofeno o la indometacina estén contraindicados.
10	Su et al, (2021)	Pubmed	ELSEVIER (Pediatrics & Neonatology)	Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants	La indometacina y el ibuprofeno son los inhibidores no selectivos de la COX más estudiados para prevenir y tratar el conducto arterioso persistente (CAP). Su efectividad varía según el peso del recién nacido prematuro. En bebés de 1000 a 1750 gramos, la indometacina logra el cierre del CAP en un 80%-86%, mientras que en aquellos con menos de 1000 gramos, la tasa baja al 54%. Tras tres ciclos de tratamiento, el cierre puede llegar al 90%, pero aumenta el riesgo de leucomalacia periventricular, por lo que es crucial evaluar riesgos y beneficios en cada caso.
11	Mitra S, Jain A, Ting JY, et al (2021) – para el cuadro	Pubmed	BMJ Open	Eficacia relativa y seguridad de los agentes farmacoterapéuticos para el conducto arterioso persistente (CAP) en bebes prematuros: un protocolo para un estudio comparativo de eficacia multicéntrico.	Los bebés prematuros de menos de 29 semanas de gestación tratados por conducto arterioso persistente (CAP) tienen mejores resultados clínicos que aquellos con CAP no tratado. Sin embargo, su evolución es similar a la de bebés con características similares que no han sido diagnosticados con CAP.

12	Mora-Escallón, D., Zapata-Ospina, et al (2019)	medigraphic	Revista mexicana de pediatría	Acetaminofén versus ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente en pretérminos: revisión sistemática y meta-análisis.	El acetaminofén oral es tan eficaz como el ibuprofeno para cerrar el conducto arterioso persistente (CAP) en recién nacidos prematuros y tiene menor riesgo de hemorragias gastrointestinales.
13	Pranata, R., Yonas, E et al, (2020)	Sciencedirect	Indian Heart Journal,	The efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm neonates – A systematic review and meta-analysis	El paracetamol y el ibuprofeno oral tienen una eficacia similar en el cierre del CAP, pero el ibuprofeno implica mayor riesgo de disfunción renal y hemorragia gastrointestinal. Se requieren más estudios para confirmar la seguridad del paracetamol.
14	Jasani, B., Mitra, S., et al (2022)	Pubmed	Cochrane Database Syst Rev.	Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants	Es probable que el paracetamol, el ibuprofeno y la indometacina tengan una efectividad similar en el cierre del CAP tras el primer ciclo de tratamiento. Sin embargo, los neonatos tratados con paracetamol presentaron menos efectos adversos y complicaciones.
15	Rocha Gutiérrez, I. (2019)	Google académico	Repositorio pediatria Universidad Nacional	afección renal en pacientes prematuros tratados con indometacina para cierre de persistencia	La indometacina, usada para cerrar el conducto arterioso persistente, es generalmente segura y tiene pocos efectos secundarios. Es efectiva en un 66.7% de los neonatos críticamente

			Autónoma de México	de conducto arterioso"	enfermos. Los efectos adversos incluyen disfunción renal, que se manifiesta como reducción del volumen urinario, aumento de creatinina y elevación del nitrógeno ureico. Sin embargo, estos problemas renales son temporales y desaparecen alrededor del cuarto día después del tratamiento.
16	Eursiriwan S, et al (2022)	Pubmed	Biomed Hub	Comparison of Various Pharmacologic Agents in the Management of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm: A Network Meta-Analysis and Risk-Benefit Analysis	El estudio concluyó que, en cuanto al equilibrio entre riesgo y beneficio, el ibuprofeno oral es la opción más favorable para neonatos con 28 semanas o más de gestación, mientras que el paracetamol podría ser mejor para los neonatos con menos de 28 semanas. No obstante, se necesitan más estudios para determinar la dosis óptima de tratamientos a altas concentraciones y evaluar sus efectos a largo plazo.
17	Hallman M, et al (2021)	Pubmed	Wiley Online Library	Early closure mechanisms of the ductus arteriosus in immature infants	El acetaminofén se ha considerado una alternativa terapéutica para el manejo preventivo del conducto arterioso persistente (CAP). Además, la suplementación con micronutrientes específicos y el uso de corticosteroides en dosis bajas durante la transición perinatal pueden trabajar juntos para mejorar los

					mecanismos de defensa y promover el cierre del CAP.
18	Liebowitz, M. et al (2019)	Pubmed	Journal of Perinatology	Efectividad comparativa de los fármacos utilizados para constreñir el conducto arterioso permeable: un análisis secundario del ensayo PDA-TOLERATE (NCT01958320)	La indometacina provocó la mayor constricción del conducto arterioso persistente (CAP), seguida del ibuprofeno. El acetaminofén tuvo una tasa inicial de constricción del 27%. Los neonatos con CAP persistente de moderado a grande tratados con paracetamol luego recibieron indometacina, demostrando que esta última es más eficaz para inducir la constricción del CAP.
19	Al-Shaibi, S. (2021)	Pubmed	Journal of Comparative Effectiveness Research	Uso de ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros: una revisión sistemática de metanálisis	El ibuprofeno tiene una eficacia similar a la indometacina en el cierre del conducto arterioso persistente (CAP), con menor incidencia de enterocolitis necrotizante (ECN), oliguria y aumento de creatinina cuando se administra de forma intravenosa, oral o mixta. Su administración oral o mixta es tan efectiva como el paracetamol oral, aunque este último es más eficaz que el ibuprofeno intravenoso. Además, el ibuprofeno oral ha mostrado mejores tasas de cierre del CAP en comparación con su forma intravenosa.

20	Dueñas Disotuar, Y (2021).	Google Académico	Repositorio Institucional de la Universidad de La Laguna	Métodos diagnósticos del ductus arterioso persistente en recién nacidos pretérmino.	El NT-proBNP es útil para el diagnóstico y la estratificación del riesgo en neonatos con conducto arterioso persistente (CAP), ya que sus niveles séricos se relacionan con la repercusión hemodinámica y la morbi-mortalidad asociada. Valores elevados de NT-proBNP en los días 7 y 14 de vida extrauterina, por encima de los rangos establecidos, pueden indicar un CAP con riesgo de complicaciones importantes.
----	----------------------------	------------------	--	---	---

Fuente: Elaboración propia

CAPITULO IV: DESCRIPCIÓN DE RESULTADOS

4.1 Descripción de los Resultados Según los Objetivos

4.1.1 Resultados del Objetivo Específico 1: Analizar el riesgo/beneficio de los medicamentos aplicados en esta cardiopatía

El análisis de los estudios revisados demuestra que la indometacina y el ibuprofeno tienen amplia documentación sobre su efectividad; sin embargo, presentan efectos adversos como disfunción renal, enterocolitis necrotizante y hemorragias. En comparación, el paracetamol presenta un perfil de seguridad más favorable sin afectaciones significativas la función renal ni aumentar el riesgo de complicaciones gastrointestinales. No obstante, se requiere más investigación sobre su impacto a largo plazo.

4.1.2 Resultados del Objetivo Específico 2: Determinar los fármacos más adecuados a utilizarse en este tipo de tratamiento.

Los resultados indican que el ibuprofeno y la indometacina siguen siendo los fármacos de primera línea, con una efectividad clínicamente comprobada. Por su parte, el paracetamol es una opción viable en casos donde el uso de antiinflamatorios no esteroides (AINES) esté contraindicado. De esta forma lo posicionan como una alternativa segura y efectiva debido a su eficacia comparable y su menor incidencia de efectos adversos.

4.1.3 Resultados del Objetivo Específico 3: Explicar cuál es el tratamiento farmacológico más adecuado en este tipo de patología.

Tras la investigación realizada a los estudios se puede indicar que el tratamiento farmacológico óptimo depende del estado clínico del neonato. El paracetamol se

presenta como una opción más segura para paciente con riesgo renal elevado. En casos sin restricciones, el ibuprofeno y la indometacina siguen siendo los tratamientos de elección debido a su efectividad demostrada en la mayoría de los estudios revisados. Por último, es necesario mencionar que el tratamiento óptimo para el neonato depende de la individualización de su tratamiento para un mejor resultado terapéutico.

4.1.4 Resultado Global del proyecto según el Objetivo General: Determinar la eficacia de la aplicación de tratamiento farmacológico en neonatos prematuros con conducto arterioso persistente mediante una revisión bibliográfica documental de estudios realizados para disminuir el nivel de morbilidad de los neonatos con esta cardiopatía.

. El análisis realizado a las fuentes bibliográficas confirma que el tratamiento farmacológico es una alternativa eficaz para el cierre del CAP en recién nacidos prematuros, reduciendo la necesidad de intervención quirúrgica y sus riesgos asociados. Es necesario considerar las características individuales de cada paciente para una elección de fármaco eficiente y sobre todo segura.

CAPITULO V: DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Los resultados obtenidos en esta revisión sistemática concuerdan con la literatura previa sobre la eficacia de los tratamientos farmacológicos para el cierre del CAP en neonatos prematuros. La indometacina y el ibuprofeno han sido históricamente los fármacos de elección, debido a su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas, promoviendo así el cierre del ductus arterioso. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que el paracetamol puede ser alternativa igualmente efectiva con un perfil de seguridad más favorable, especialmente en pacientes con riesgo de insuficiencia renal.

Las complicaciones asociadas al uso de AINES, con disfunción renal y enterocolitis necrotizante, han motivado la búsqueda de opciones terapéuticas con menos efectos adversos. De esta forma, el paracetamol ha mostrado ser una opción viable al no afectar la perfusión renal ni incrementar el riesgo de hemorragias o displasia broncopulmonar. A pesar de ello, mecanismo de acción no está completamente esclarecido y se requieren más estudios para confirmar su efectividad a largo plazo.

Otro aspecto relevante es la individualización del tratamiento. Como se destaca en el marco teórico, la selección del fármaco debe basarse en la condición clínica del neonato y en la disponibilidad del medicamento. En algunos contextos clínicos, el paracetamol puede representar la mejor opción mientras que en otros, la indometacina y el ibuprofeno continúan siendo los fármacos más utilizados.

Finalmente, la revisión evidencia la necesidad de investigaciones adicionales que permitan establecer guías clínicas comparativos y metaanálisis que proporcionen una mejor comprensión de la seguridad y eficacia de cada opción terapéutica.

CAPITULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 Conclusiones

La revisión sistemática permitió determinar que el tratamiento farmacológico sigue siendo una estrategia eficaz para el cierre del CAP en neonatos prematuros, destacando la indometacina y el ibuprofeno como opciones principales. El paracetamol se ha consolidado como una alternativa válida, especialmente en pacientes con riesgo de insuficiencia renal. A pesar de los avances en la farmacoterapia, persisten controversias respecto a la mejor opción terapéutica, por lo que se requieren estudios adicionales que comparen los efectos a largo plazo de estos fármacos.

6.2 Recomendaciones

Se recomienda fortalecer la investigación sobre el paracetamol para consolidar su eficacia y seguridad a largo plazo. También, es fundamental estandarizar protocolos de tratamiento basados en la evidencia más actualizada. Además, es recomendable la evaluación individualizada de cada paciente para una selección de fármaco adecuado, con el fin de minimizar efectos adversos y optimizar resultados clínicos. Finalmente, la capacitación del personal de salud es crucial para la selección y administración de los medicamentos para mejorar la calidad de atención neonatal.

Bibliografía

Al-Shaibi, S., Abushanab, D., Alhersh, E., Kaddoura, R., Pallivalappila, A. R., & Al-Badriyeh, D. (2021). Use of ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: A systematic review of meta-analyses. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 10(7), 549–568. <https://doi.org/10.2217/cer-2020-0235>

Cartas, U. S. (2023). Ibuprofeno en el tratamiento del ductus arterioso permeable (Revisión bibliográfica) (Bachelor's thesis, Universidad Ncional de Chimborazo). <http://dspace.unach.edu.ec/handle/51000/10341>

Chamorro, M. E., & Huertas, H. V. (2020). Efectividad del cierre farmacológico del ductus arterioso persistente en neonatos. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Guayaquil*, 1(1), 23-37. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8365715>

Dueñas Disotuar, Y (2021). Métodos diagnósticos del ductus arterioso persistente en recién nacidos pretérmino. Repositorio Institucional de la Universidad de La Laguna. <http://riull.ull.es/xmlui/handle/915/24568>

Escobar, H. A., Meneses-Gaviria, G., Revelo-Jurado, N., Villa-Rosero, J. F., Ijají-Piamba, J. E., Burbano-Imbachí, A., & Cedeño-Burbano, A. A. (2019). Pharmacological treatment of patent ductus arteriosus in premature infants. *Revista de la Facultad de Medicina*, 67(2), 333-339. <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v67n2.64146>

Eursiriwan S, Okascharoen C, Vallibhakara SA, Pattanaprteep O, Numthavaj P, Attia J, Thakkinstian A. Comparación de varios agentes farmacológicos en el tratamiento del conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo en

prematureros: un metanálisis de red y un análisis de riesgo-beneficio. Centro de Biomedicina. 24 de octubre de 2022; 7(3):125-145.

<https://doi.org/10.1159/000526318>

González-Lorenzo, R. J., Cedeño-Ramírez, Y., de los Ángeles Sotolongo-Castillo, M., & Mayo-Díaz, A. R. (2019). Caracterización de recién nacidos con ductus arterioso permeable, estudio de cinco años. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta, 44(5). <https://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/1944>

Guillén-Guillén, D. P., & Rubio-Ramírez, A. E. (2023). Paracetamol versus ibuprofeno como tratamiento de ductus arterioso persistente en recién nacidos pretermino. Revisión bibliográfica. MQRInvestigar, 7(3), 3464-3493. <http://www.investigarmqr.com/ojs/index.php/mqr/article/view/628>

Hallman M, Treluyer JM, Aikio O, Rozé JC. Mecanismos de cierre precoz del conducto arterioso en lactantes inmaduros. Acta Paediatr. julio de 2021; 110(7):1995-2007. <https://doi.org/10.1111/apa.15826>

Huanca Campoverde, H. F. (2021). Actualización del tratamiento clínico y quirúrgico de conducto arterioso persistente en pacientes pediátricos.

<https://dspace.ucacue.edu.ec/items/1805cfb7-ec0f-4fd7-b46f-4b309e235cef>

Jasani, B., Mitra, S., & Shah, P. S. (2022). Paracetamol (acetaminofén) para el conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer.

Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas, 2022(12), CD010061.

<https://doi.org/10.1002/14651858.CD010061.pub5>

Liebowitz, M., Kaempf, J., Erdeve, O., Bulbul, A., Håkansson, S., Lindqvist, J., Farooqi, A., Katheria, A., Sauberan, J., Singh, J., Nelson, K., Wickremasinghe, A.,

Dong, L., Hassinger, D. C., Aucott, S. W., Hayashi, M., Heuchan, A. M., Carey, W. A., Derrick, M., Wolf, I. S., Kimball, A., Sankar, M., Leone, T., Perez, J., Serize, A., & Clyman, R. I. (2019). Comparative effectiveness of drugs used to constrict the patent ductus arteriosus: A secondary analysis of the PDA-TOLERATE trial (NCT01958320). *Journal of Perinatology*, 39(5), 599–607. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0347-4>

Linares Terrazas DA , Gomez Webber M. Conducto Arterioso Permeable: Mecanismos moleculares del cierre y su relación con el tratamiento. *Rev Cient Cienc Med* 2023; 26 (1): 67-76. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9263688.pdf>

Mitra S, Jain A, Ting JY, et al. Eficacia relativa y seguridad de los agentes farmacoterapéuticos para el conducto arterioso persistente (CAP) en bebés prematuros: un protocolo para un estudio comparativo de eficacia multicéntrico (CANRxPDA). *BMJ Open* 2021;11:e050682.doi:10.1136/bmjopen2021050682.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33952559/>

Mora-Escallón, D., Zapata-Ospina, J. P., & González-Avendaño, S. (2019). Acetaminofén versus ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente en pretérminos: revisión sistemática y meta-análisis. *Revista mexicana de pediatría*, 86(3), 94-103.

<https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=89410>

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

Pranata, R., Yonas, E., Vania, R., & Prakoso, R. (2020). La eficacia y seguridad del paracetamol oral frente al ibuprofeno oral para el cierre del conducto arterioso

persistente en neonatos prematuros: una revisión sistemática y metanálisis. *Diario del Corazón Indio, <https://doi.org/10.1016/j.ihj.2020.05.012>

Rocha Gutiérrez, I. (2019). *Afección renal en pacientes prematuros tratados con indometacina para cierre de persistencia de conducto arterioso*. Repositorio Pediatría, Universidad Nacional Autónoma de México.
<http://repositorio.pediatrica.gob.mx:8180/handle/20.500.12103/1242>

Sarmiento Pérez, L. (2021). EFICACIA Y SEGURIDAD DEL PARACETAMOL EN EL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN RECIÉN NACIDOS MENORES DE 34 SEMANAS DE GESTACIÓN HOSPITALIZADOS EN EL SERVICIO DE NEONATOLOGÍA DEL HOSPITAL MATERNO INFANTIL ISSEMYM TOLUCA. <http://hdl.handle.net/20.500.11799/110781>

Sola, A., Cardetti, M., & Rodríguez, S. (2021). Evidence on the Effectiveness and Safety of Pharmacological Treatment for the Patent Ductus Arteriosus in Premature Newborns. *EC Paediatrics*, 10(12), 120-131.
https://www.academia.edu/115022056/Evidence_on_the_Effectiveness_and_Safety_of_Pharmacological_Treatment_for_the_Patent_Ductus_Arteriosus_in_Premature_Newborns

Su BH, Lin HY, Chiu HY, Tsai ML, Chen YT, Lu IC. Estrategia terapéutica del conducto arterioso persistente en neonatos extremadamente prematuros. *Pediatr Neonatol*. Abril de 2020; 61(2):133-141. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.10.002. Epub 29 de octubre de 2019. PMID: 31740267.

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31740267/>