



**Biblioteca
Cochrane**

Base de Datos **Cochrane** de Revisiones Sistemáticas

Paracetamol (acetaminofeno) para el conducto arterioso persistente en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer (Revisión)

Ohlsson A, Shah PS

Ohlsson A, Shah PS.

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

(Paracetamol (acetaminofeno) para el conducto arterioso persistente en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer).

Cochrane Database of Systematic Reviews 2018, Issue 4. Art. No.: CD010061.

DOI: [10.1002/14651858.CD010061.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010061.pub3).

www.cochranelibrary.com/es

Paracetamol (acetaminofeno) para el conducto arterioso persistente en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer (Revisión)

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

WILEY

[Revisión de intervención]

Paracetamol (acetaminofeno) para el conducto arterioso persistente en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer

Arne Ohlsson¹, Prakeshkumar S Shah²

¹Departments of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology and Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto, Canada. ²Department of Paediatrics and Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto Mount Sinai Hospital, Toronto, Canada

Dirección de contacto: Arne Ohlsson, Departments of Paediatrics, Obstetrics and Gynaecology and Institute of Health Policy, Management and Evaluation, University of Toronto, 600 University Avenue, Toronto, ON, M5G 1X5, Canada. aohlsson@mtsinai.on.ca.

Grupo Editorial: Grupo Cochrane de Neonatología.

Estado y fecha de publicación: Nueva búsqueda de estudios y actualización de contenidos (con cambios en las conclusiones), publicada en el número 4, 2018.

Referencia: Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants (Paracetamol (acetaminofeno) para el conducto arterioso persistente en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 4. Art. No.: CD010061. DOI: [10.1002/14651858.CD010061.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010061.pub3).

Copyright © 2018 The Cochrane Collaboration. Publicada por John Wiley & Sons, Ltd.

RESUMEN

Antecedentes

En los neonatos prematuros, frecuentemente el conducto arterioso no logra cerrarse y se requiere del cierre médico o quirúrgico del mismo. El CAP puede ser tratado quirúrgicamente; o médicamente con uno de dos inhibidores de las prostaglandinas, la indometacina o el ibuprofeno. Los informes de casos indican que el paracetamol puede ser una alternativa para el cierre del CAP. Se ha informado una asociación entre la exposición prenatal o posnatal al paracetamol y la aparición posterior de autismo o trastorno del espectro autista.

Objetivos

Determinar la efectividad y la seguridad del paracetamol intravenoso u oral comparado con placebo o ninguna intervención, indometacina intravenosa, ibuprofeno intravenoso u oral o con otros inhibidores de la ciclooxigenasa para el cierre del CAP en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer.

Métodos de búsqueda

Se utilizó la estrategia de búsqueda estándar del Grupo Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review group) para buscar en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (Cochrane Central Register of Controlled Trials) (CENTRAL 2017, número 10), MEDLINE vía PubMed (1966 hasta 6 noviembre 2017), Embase (1980 hasta 6 noviembre 2017) y en CINAHL (1982 hasta 6 noviembre 2017). También se buscaron ensayos controlados aleatorios (ECA) y ensayos cuasialeatorios en las bases de datos de ensayos clínicos, las actas de congresos y las listas de referencias de los artículos recuperados.

Criterios de selección

Se incluyeron los ECA en los que el paracetamol se comparó con ninguna intervención, placebo u otros agentes utilizados para el cierre del CAP independientemente de la dosis, la duración y la forma de administración en lactantes prematuros (≤ 34 semanas de edad posmenstrual). Se revisaron los resultados de la búsqueda y se realizó una selección final de los artículos potencialmente elegibles mediante discusión. Se incluyeron los estudios del uso profiláctico y terapéutico del paracetamol.

Obtención y análisis de los datos

La recopilación y el análisis de los datos se realizaron según los métodos del Grupo de Revisión Cochrane de Neonatología (Cochrane Neonatal Review Group). Se utilizó el enfoque GRADE para evaluar la calidad de la evidencia para los siguientes resultados cuando los

datos estaban disponibles: fracaso del cierre del conducto después del primer ciclo de tratamiento; trastorno del desarrollo neurológico; mortalidad por todas las causas durante la estancia hospitalaria inicial (muerte); hemorragia gastrointestinal o prueba positiva de sangre oculta en las heces; y concentraciones séricas de creatinina después del tratamiento ($\mu\text{mol/l}$).

Resultados principales

Se incluyeron ocho estudios que informaron sobre 916 lactantes. Uno de estos estudios comparó el paracetamol con el ibuprofeno y con la indometacina. Cinco estudios compararon el tratamiento del CAP con paracetamol versus ibuprofeno e incorporaron 559 lactantes. No hubo diferencias significativas entre el paracetamol y el ibuprofeno para el fracaso del cierre del conducto después del primer ciclo de administración del fármaco (cociente de riesgos [CR] típico 0,95; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,75 a 1,21; diferencia de riesgos [DR] típica -0,02; IC del 95%: -0,09 a 0,09); $I^2 = 0\%$ para el CR y la DR; evidencia de calidad moderada. Cuatro estudios ($n = 537$) informaron que la hemorragia gastrointestinal fue inferior en el grupo de paracetamol versus el grupo de ibuprofeno (CR típico 0,28; IC del 95%: 0,12 a 0,69; DR típica -0,06; IC del 95%: -0,09 a -0,02); $I^2 = 0\%$ para el CR y la DR; número necesario a tratar para lograr un resultado beneficioso adicional (NNTB) 17 (IC del 95%: 11 a 50); evidencia de calidad moderada. Las concentraciones séricas de creatinina fueron inferiores en el grupo de paracetamol en comparación con el grupo de ibuprofeno en cuatro estudios (calidad moderada de la evidencia), así como los niveles séricos de bilirrubina posteriores al tratamiento en dos estudios ($n = 290$). Los recuentos plaquetarios y la producción diaria de orina fueron mayores en el grupo de paracetamol en comparación con el grupo de ibuprofeno. Un estudio informó el seguimiento a largo plazo a los 18 a 24 meses de edad después del tratamiento con paracetamol versus ibuprofeno. No hubo diferencias significativas en los resultados neurológicos a los 18 a 24 meses ($n = 61$); (evidencia de baja calidad).

Dos estudios compararon la administración profiláctica de paracetamol para el CAP con placebo o ninguna intervención en 80 lactantes. El paracetamol dio lugar a una tasa inferior de fracaso del cierre del conducto después de cuatro a cinco días de tratamiento en comparación con placebo o ninguna intervención, que fue de significación marginal para el CR típico 0,49 (IC del 95%: 0,24 a 1,00; $P = 0,05$); pero significativa para la DR típica -0,21 (IC del 95%: -0,41 a -0,02); $I^2 = 0\%$ para el CR y la DR; NNTB 5 (IC del 95%: 2 a 50); (evidencia de baja calidad).

Dos estudios ($n = 277$) compararon paracetamol con indometacina. No hubo diferencias significativas en el fracaso del cierre del CAP (CR típico 0,96; IC del 95%: 0,55 a 1,65; $I^2 = 11\%$; DR típica -0,01; IC del 95%: -0,09 a 0,08; $I^2 = 17\%$) (evidencia de baja calidad). Los niveles séricos de creatinina fueron significativamente inferiores en el grupo de paracetamol en comparación con el grupo de indometacina y los recuentos plaquetarios y la producción diaria de orina fueron significativamente mayores en el grupo de paracetamol.

Conclusiones de los autores

La evidencia de calidad moderada según GRADE indica que el paracetamol es tan efectivo como el ibuprofeno; evidencia de baja calidad indica que el paracetamol es más efectivo que placebo o ninguna intervención; y evidencia de baja calidad indica que el paracetamol es tan efectivo como la indometacina para el cierre del CAP. No hubo diferencias en el resultado del desarrollo neurológico en los niños expuestos al paracetamol en comparación con ibuprofeno; sin embargo la calidad de la evidencia es baja y proviene de un solo estudio. Debido a las inquietudes surgidas con respecto a los resultados del desarrollo neurológico después de la exposición prenatal y posnatal al paracetamol, el seguimiento a largo plazo al menos hasta los 18 a 24 meses de edad posnatal se debe incorporar en cualquier estudio del paracetamol en la población neonatal. Se han registrado al menos 19 ensayos en curso. Se necesitan estos ensayos antes de poder hacer cualquier recomendación para el posible uso sistemático del paracetamol en la población neonatal.

RESUMEN EN TÉRMINOS SENCILLOS

Paracetamol (acetaminofeno) para el conducto arterioso persistente (un vaso sanguíneo necesario para la supervivencia fetal) en lactantes prematuros y de bajo peso al nacer

Pregunta de la revisión: ¿Cuán efectivo y seguro es el paracetamol, que tiene propiedades antiinflamatorias débiles, en comparación con placebo (una sustancia sin efecto terapéutico activo) o ninguna intervención, o fármacos antiinflamatorios no esteroideos (indometacina e ibuprofeno), para el cierre del CAP en lactantes prematuros/bajo peso al nacer?

Antecedentes: Una complicación frecuente en los recién nacidos prematuros (antes del término) o pequeños es el conducto arterioso persistente (CAP). La circulación sanguínea a los pulmones no funcionales (aún) no es necesaria antes del nacimiento (el suministro de sangre fetal se oxigena a través de la placenta). El CAP es un vaso sanguíneo fetal temporal que conecta la arteria pulmonar (el vaso que, después del nacimiento, transporta la sangre con poco oxígeno del corazón a los pulmones) a la aorta (el vaso que transporta la sangre recientemente oxigenada que retorna de los pulmones al corazón a través de la vena pulmonar, sale del corazón y comienza su viaje alrededor del cuerpo). En otras palabras, el CAP "produce un cortocircuito" en la circulación fetal de la sangre a través de los pulmones. Es necesario para mantener la vida en la matriz, pero se debe cerrar después del nacimiento. A veces permanece abierto debido a la etapa inmadura de desarrollo del recién nacido. El CAP puede dar lugar a complicaciones potencialmente mortales. El tratamiento habitual para el CAP ha sido la indometacina o el ibuprofeno, que inhiben la producción de prostaglandinas y promueven el cierre del CAP. Recientemente se ha indicado el paracetamol (acetaminofeno), un fármaco utilizado habitualmente para tratar la fiebre o el dolor en lactantes, niños y adultos, como una opción al ibuprofeno, con potencialmente menos efectos secundarios. Varios informes de casos y series de casos han indicado que el paracetamol puede ser una alternativa para el cierre del CAP. No se sabe exactamente cómo funciona el paracetamol para cerrar el CAP, pero probablemente incluye la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas. Las prostaglandinas son compuestos químicos

que se producen en todo el cuerpo (es decir, no en algún órgano concreto), en particular donde los tejidos blandos están lesionados, y su producción (síntesis) desempeña una función clave en los procesos de curación. Se sabe que desempeñan una función importante al mantener el conducto arterioso abierto (persistente), de manera que la disminución de su producción promovería el cierre del conducto arterioso.

Características de los estudios: Se identificaron ocho estudios que incorporaron 916 lactantes prematuros y compararon la efectividad y la seguridad del paracetamol versus ibuprofeno en el tratamiento del CAP en la vida temprana.

Resultados clave: Cuando los resultados de los estudios incluidos se combinaron, la tasa de éxito del paracetamol para cerrar el CAP fue mayor que la del placebo y similar a la del ibuprofeno y la indometacina. El paracetamol parece tener menos efectos adversos sobre las funciones renales y hepáticas. En un estudio pequeño que realizó un seguimiento a niños hasta los 18 a 24 meses de edad no hubo diferencias en el trastorno del desarrollo neurológico. Esta evidencia está actualizada hasta noviembre 2017.

Conclusiones: El paracetamol parece ser una opción promisoría a la indometacina y al ibuprofeno para el cierre del CAP, quizás con menos efectos adversos.

Se necesitan estudios adicionales que prueben esta intervención y que incluyan un seguimiento a más largo plazo antes de poder recomendar el paracetamol como tratamiento estándar para el CAP en lactantes prematuros. Están en curso varios estudios que proporcionarán eventualmente información adicional. Debido a informes de una posible asociación entre el paracetamol prenatal y la aparición de autismo o de trastorno del espectro autista en la niñez y de retraso en el lenguaje en las niñas, el seguimiento a largo plazo hasta al menos los 18 a 24 meses de edad posnatal se debe incorporar en cualquier estudio del paracetamol en la población neonatal.

Calidad de la evidencia: Aunque los profesionales sanitarios no siempre estuvieron "cegados" (no conocían qué fármaco recibieron los lactantes), la calidad de la evidencia se consideró moderada.