Paracetamol (acetaminofeno) intravenoso para cierre de conducto arterioso permeable en prematuros ≤ 32 semanas de gestación

Franco Gálvez-Cancino

Servicio de Cardiología Pediátrica, Hospital de Especialidades Pediátricas, Hospital Dr. Jesús Gilberto Gómez Maza, Tuxtla Gutiérrez, Chis., México

Resumen

Objetivo: Identificar la efectividad del paracetamol intravenoso para el cierre del conducto arterioso permeable en prematuros ≤ 32 semanas de gestación. **Método:** Se trató de una serie de casos, aplicándose una intervención terapéutica para el cierre del conducto arterioso > 2 mm identificado por ecocardiografía después de los 3 días de vida, utilizando paracetamol intravenoso por un tiempo de 3 a 6 días. **Resultados:** La prevalencia del conducto arterioso permeable en recién nacidos de ≤ 32 semanas de gestación fue del 40%. Se incluyeron 21 pacientes, con predominio de sexo femenino en relación 2.5:1. La edad promedio al diagnóstico fue de 29 semanas de gestación. El peso mínimo fue de 750 g y el máximo de 1350 g. Se corroboró el cierre del conducto en el 76%, con mayor éxito mediante esquema de 6 días de tratamiento. **Conclusiones:** La prevalencia del conducto arterioso permeable es directamente proporcional a la edad gestacional, siendo más frecuente en mujeres. El cierre se obtuvo en el 76%. El paracetamol demuestra ser un fármaco tan efectivo como el de primera elección, y una buena alternativa mediante vía intravenosa.

PALABRAS CLAVE: Paracetamol. Conducto arterioso permeable. Recién nacido pretérmino.

Abstract

Objective: To identify the effectiveness of intravenous paracetamol for closure of patent ductus arteriosus in preterm ≤ 32 weeks gestation. **Method:** This was a series of cases, a therapeutic intervention to closure was applied for ductus arteriosus > 2 mm, identified by echocardiogram after 3 days of life, intravenous paracetamol was used, for a time range from 3 up to 6 days. **Results:** The prevalence of patent ductus arteriosus in ≤ 32 weeks gestation, was 40%. 21 patients were included, there was a predominance of female. Average age at diagnosis was 29 weeks gestation. The minimum weight 750 g, maximum 1350 g. Echocardiogram corroborated closure in 76%, intravenous paracetamol was more successful with 6 days treatment. **Conclusions:** The prevalence of patent ductus arteriosus is directly proportional to the gestational age, being more common in women. Successful closure was 76%, this drug shows to be as effective as the first-choice drug, and a good alternative for intravenous therapy.

KEY WORDS: Acetaminophen. Patent ductus arteriosus. Premature infant.

Correspondencia:

Franco Gálvez-Cancino
Boulevard SS Juan Pablo II, s/n
Col. José Castillo Tiélemans
C.P. 29070, Tuxtla Gutiérrez, Chis., México
E-mail: franco_galvez@hotmail.com

Fecha de recepción: 19-05-2016
Fecha de aceptación: 23-11-2016
DOI://dx.doi.org/10.24875/GMM.17002618

Gac Med Mex. 2017;153:752-756
Contents available at PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Introducción

El conducto arterioso permeable (PCA) es la persistencia de un conducto que conecta la arteria pulmonar con la aorta descendente¹. Su incidencia está inversamente relacionada con la edad gestacional y el peso, siendo más frecuente en prematuros²; se ha estimado que la PCA ocurre en el 53% de los recién nacidos < 33 semanas de gestación (sdg)³. El 67% de los recién nacidos pretérmino (RNPT) con peso entre 1000 y 1500 g cerrarán sus conductos espontáneamente para el séptimo día de vida⁴. Por otro lado, el cierre espontáneo ocurre solo en el 30-35% de los RNPT con peso < 1000 g⁵.

El PCA se asocia fuertemente con las trisomías 21, 18 y 13, y con otras condiciones como los síndromes de CHARGE, Noonan y Holt-Oram, y la rubéola congénita⁶.

El tratamiento puede incluir medidas generales de control de la ventilación y líquidos, el uso de fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa o el cierre quirúrgico⁷.

En el RNPT, el conducto mayor de 2.2 mm en el tercer día de vida predice falla para cierre espontáneo y sugiere la necesidad de tratamiento temprano, en especial cuando está asociado con signos clínicos⁸. Así mismo, el tratamiento profiláctico para el cierre del conducto reduce la incidencia de hemorragia intraventricular y disminuye el requerimiento de tratamiento quirúrgico⁹. De los medicamentos de elección, el ibuprofeno es tan efectivo como la indometacina para el cierre del PCA, siendo el ibuprofeno, ya sea por vía intravenosa o por vía oral, el ideal hasta el momento, ya que reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante y la insuficiencia renal transitoria¹⁰. Tanto la indometacina como el ibuprofeno promueven el cierre ductal en el 70-80% de los casos¹¹.

Recientemente se ha demostrado que el paracetamol es tan efectivo como el ibuprofeno para el cierre del PCA en prematuros^{12,13}. La dosis de paracetamol utilizada para el cierre del PCA es de 15 mg/kg cada 6 horas durante 3 a 7 días¹³.

Método

Se incluyeron RNPT de ≤ 32 sdg, a los cuales se les identificó, mediante ecocardiograma transtorácico, PCA > 2 mm en su cabo pulmonar, demostrándose mediante espectro Doppler la ausencia de vías de cierre del conducto, en todos los casos con un tamaño significativo, es decir, con una relación

conducto/aorta > 0.5 y grados variables de dilatación de las cavidades izquierdas. Dichas evaluaciones se evitaron realizar antes de los 3 días de vida. Se excluyeron pacientes con más de un defecto cardíaco o patología cardíaca compleja, al igual que pacientes gravemente enfermos, con valores de plaquetas por debajo de 100,000, con enfermedades renales o hepáticas, o presencia de sangrado activo. A los casos seleccionados se les aplicó una intervención terapéutica mediante administración de paracetamol intravenoso a dosis de 15 mg/kg cada 6 horas, por un tiempo de 3 a 6 días. Una vez iniciado el tratamiento, el seguimiento consistió en realizar la primera evaluación a las 72 horas y una segunda al completar el tratamiento, suspendiéndose este en caso de identificar el cierre en la primera evaluación. Se consideró éxito el cierre total del conducto. El análisis de los resultados se llevó a cabo con el *software* SPSS v21.

Resultados

Del total de los nacidos en ese año (9102), requirieron hospitalización aproximadamente el 8% (728 pacientes/año), siendo RNPT el 52.2% (n = 380); de estos, 150 fueron ≤ 32 sdg y el 40% tenían PCA (n = 60), reuniendo criterios de inclusión 21 pacientes (Fig. 1). Hubo predominio del sexo femenino, con una relación 2.5:1. La edad promedio al diagnóstico fue de 29 sdg, con un rango de 26-32 sdg. La edad promedio en el momento de la detección fue de 8 días, con un rango de 3-20 días. El diámetro mínimo del

Figura 1. Descripción general del seguimiento de los pacientes portadores de conducto arterioso permeable (PCA). RN: recién nacidos; sdg: semanas de gestación.

Tabla 1. Información general de los pacientes incluidos en el estudio

N	sdg	Peso	Sexo	Edad	PCA	PCA/Ao > 0.5	Días Tx	Cierre	Reacción
1	26	750	M	5	2.3	Sí	6	No	No
2	27	850	F	11	2.3	Sí	3	Sí	No
3	28	890	F	5	2.0	Sí	6	Sí	No
4	28	1.050	F	3	2.3	Sí	3	Sí	No
5	28	960	M	3	2.0	Sí	6	Sí	No
6	28	980	F	3	2.3	Sí	6	Sí	No
7	29	790	F	6	2.6	Sí	6	Sí	No
8	29	950	F	9	3.2	Sí	6	Sí	No
9	29	1.130	F	3	3.0	Sí	3	Sí	No
10	29	1.120	F	3	2.5	Sí	6	Sí	No
11	29	1.050	F	20	2.1	Sí	6	Sí	No
12	29	1.070	F	10	3.0	Sí	3	Sí	No
13	30	950	M	8	2.1	Sí	6	Sí	No
14	30	1.000	F	16	3.0	Sí	6	Sí	No
15	30	1.100	F	4	2.2	Sí	6	No	No
16	30	1.100	F	6	2.8	Sí	6	No	No
17	31	1.130	M	13	2.7	Sí	6	Sí	No
18	31	1.315	F	9	3.0	Sí	6	No	No
19	32	1.350	F	7	3.0	Sí	6	Sí	No
20	32	1.000	M	14	2.2	Sí	3	Sí	No
21	32	1.050	M	14	2.5	Sí	6	No	No

F: femenino; M: masculino; PCA: conducto arterioso permeable. PCA/Ao: relación conducto arterioso/aorta; sdg: semanas de gestación; Tx: tratamiento.

conducto fue de 2.0 mm, y el tamaño máximo del conducto en su cabo pulmonar fue de 3.2 mm, con una mediana de 2.5 mm. En el 100% de los casos, la relación conducto/aorta fue > 0.5, con grados variables de dilatación de cavidades izquierdas, así como ausencia de vías de cierre en la ecocardiografía Doppler. El peso documentado fue en promedio de 1027 g, con un mínimo de 750 g y un máximo de 1350 g (Tabla 1).

El tratamiento administrado consistió en paracetamol por vía intravenosa a las dosis descritas de 15 mg/kg cada 6 horas durante 3 a 6 días, identificando el cierre del PCA en 5 de los 21 pacientes con el esquema de 3 días y en 11 pacientes más al completar 6 días de tratamiento. Finalmente se logró el cierre del PCA, corroborado por ecocardiograma, en 16 pacientes, lo que se traduce en un 76% (Tabla 1).

Respecto al resultado del tratamiento, de acuerdo con el sexo de los pacientes se aprecia proporcionalmente

un mayor éxito en el sexo femenino (80%) que en el masculino (66%), aunque sin significación estadística (Tabla 2).

En los pacientes con peso < 1 kg se encontró un mayor porcentaje de éxito de cierre, de hasta el 89%, en comparación con los de peso > 1 kg, en los que se logró el cierre en el 69% (Tabla 3). En los que tenían < 30 sdg igualmente se identifica un mejor porcentaje de éxito de cierre, de hasta el 81% (n = 13) (Tabla 4).

Discusión

En esta revisión se identificó la permeabilidad del conducto en el 40% de los casos, siendo un poco menor que lo reportado en otras series³.

Se realizó un seguimiento a los conductos < 2 mm, y de estos pacientes, dos terceras partes (67%) cerraron espontáneamente alrededor de la primera

Tabla 2. Distribución de la población según éxito de tratamiento y sexo

	Cierre del conducto		Total
	Éxito	Fallo	
Femenino	12	3	15
Masculino	4	2	6
Total	16	5	21

Ji al cuadrado: 0.420; p = 0.45.

Tabla 3. Distribución de la población según el éxito del tratamiento y el peso al nacimiento

	Cierre del conducto		Total
	Éxito	Fallo	
< 1 kg	7	1	8
> 1 kg	9	4	13
Total	16	5	21

Ji al cuadrado: 0.91; p = 0.34.

Tabla 4. Distribución de la población según el éxito y las semanas de gestación al diagnóstico

	Cierre del conducto		Total
	Éxito	Fallo	
< 30 sdg	13	3	16
> 31 sdg	3	2	5
Total	16	5	21

Ji al cuadrado: 0.94; p = 0.33.

sdg: semanas de gestación.

semana de vida, tal como se reporta por otros autores⁴.

En los pacientes con PCA > 2 mm, ante la baja probabilidad de cierre⁵ se decidió iniciar un tratamiento precoz, es decir, incluso antes de observar manifestaciones clínicas francas de insuficiencia cardíaca, buscando con esto menos persistencia del conducto, menor repercusión hemodinámica y menos requerimiento de cierre quirúrgico⁷.

El sexo más afectado en nuestra serie fue el femenino, con una relación 2.5:1, tendencia ya previamente reportada en otras revisiones¹⁴.

Utilizamos la misma dosis sugerida por otros autores¹³, de 15 mg/kg cada 6 horas, con una duración de 3 días, pero fue necesario extender la duración del tratamiento hasta 6 días por escasa respuesta en las primeras 72 horas (solo el 24% de los pacientes habían cerrado con 3 días de tratamiento).

Optamos por tratamiento intravenoso debido a que, con esta edad gestacional, algunos tenían contraindicación

Tabla 5. Distribución de la población según el éxito del tratamiento y el diámetro interno del cabo pulmonar del PCA

	Cierre del conducto		Total
	Éxito	Fallo	
< 3 mm	11	4	12
> 3 mm	5	1	9
Total	16	5	21

Ji al cuadrado: 0.2; p = 0.55.

Tabla 6. Distribución de la población según el éxito del tratamiento y la edad de inicio del tratamiento farmacológico

	Cierre del conducto		Total
	Éxito	Fallo	
< 7 días de vida	7	3	10
> 7 días de vida	9	2	11
Total	16	5	21

Ji al cuadrado: 0.40; p = 0.45.

de inicio de la vía enteral, encontrando el éxito del cierre, corroborado por ecocardiograma, en un 76% de los casos, cifra muy semejante a las reportadas en recientes revisiones con el uso de paracetamol por vía oral¹⁰.

Se realizó el análisis estadístico buscando una asociación de diversas variables con la probabilidad de éxito del cierre farmacológico, tales como el peso menor o mayor de 1 kg, el tamaño del conducto clasificado como mediano o grande (3 mm como punto de corte), la edad gestacional menor o mayor de 30 semanas, y la edad del paciente al inicio del tratamiento farmacológico. Ninguna de ellas tuvo una asociación estadísticamente significativa con la posibilidad de éxito, muy probablemente por el bajo número de pacientes incluidos en la serie (Tablas 2 a 6).

Aparentemente, en los pacientes que usaron paracetamol intravenoso no hubo un incremento de los valores de las enzimas hepáticas a rangos anormales, ni de los valores de creatinina, pero es importante comentar que el diseño del presente estudio no fue para la búsqueda de reacciones adversas.

Conclusiones

La prevalencia del PCA es directamente proporcional a la edad gestacional, y es más frecuente en las mujeres. El éxito del cierre documentado por ecocardiograma fue del 76%, con mayor probabilidad de éxito usando un régimen de tratamiento de 6 días. Aparentemente no hubo efectos adversos inmediatos

con el uso de este medicamento, mostrando ser un fármaco eficaz, seguro a corto plazo y accesible para el cierre del PCA, siendo una buena alternativa cuando se busca evitar el uso de la vía enteral.

Financiación

No se recibió ningún tipo de patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflictos de intereses

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Bibliografía

1. Ciuffreda M, Ferrero P. Patent ductus arteriosus. *G Ital Cardiol*. 2015;16:232-9.
2. Dice JE, Bathia J. Patent ductus arteriosus: an overview. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2007;12:138-46.
3. Hammoud MS, Elsoori HA, Hanafi EA, et al. Incidence and risk factors associated with the patency of ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome in Kuwait. *Saudi Med J*. 2003;24:982-5.
4. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, et al. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol*. 2008;25:661-6.
5. Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006;117:1113-21.
6. Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. *Orphanet J Rare Dis*. 2009;4:17.
7. Golombek SG, Sola A, Baquero H, et al. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:454-81.
8. Afiune JY, Singer JM, Leone CR. Echocardiographic post-neonatal progress of preterm neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2005;81:454-60.
9. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol*. 2001;6:63-73.
10. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(2):CD003481.
11. Jones LJ, Craven PD, Attia J, et al. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96:F45-52.
12. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(3):CD010061.
13. Terrin G, Conte F, Oncel MY, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016;101:F127-36.
14. San Luis-Miranda R, Arias-Monroy LG, Peralta-Pedrero ML, et al. Guía de práctica clínica. Persistencia del conducto arterioso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2012;50:453-63.