



FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título

Paracetamol versus ibuprofeno para tratamiento del cierre de ductus arterioso en neonatos prematuros

Alumno: Ana Alejandra García Robles

Tutor: Javier González de Dios

Curso: 2020-2021

Resumen

Introducción

El ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAPhs), es una causa común de morbilidad y mortalidad en los neonatos prematuros, cuyo tratamiento de elección es ibuprofeno. El paracetamol se ha propuesto como una alternativa, pero con una evidencia clínica aún insuficiente.

Diseño del estudio

Ensayo clínico de no inferioridad, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego para evaluar la eficacia y seguridad del paracetamol intravenoso (IV) versus el ibuprofeno IV (tratamiento estándar) en pacientes prematuros con una edad gestacional (EG) \leq 30 semanas. El criterio de valoración principal es el cierre del conducto después del primer ciclo de tratamiento. El objetivo actual es realizar un análisis intermedio de resultados para proseguir o detener el reclutamiento del estudio.

Resultados

Se han reclutado un total de 91 pacientes (aproximadamente un tercio del reclutamiento programado). Las poblaciones de ambos grupos han resultado comparables, con una media de 26 semanas EG. Para la variable principal, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (62,8% versus 42,2%, $p= 0,053$). Aplicando el método de detención aleatoria para valorar la necesidad de continuar o detener el estudio, se obtuvo un valor $p<0,978$, límite para asumir falta de potencia. Asimismo, no se han encontrado diferencias en las variables principales de seguridad.

Conclusiones

Dados los datos obtenidos en el análisis intermedio es imprescindible seguir con el reclutamiento previsto. Por el momento, con los resultados de este análisis y la literatura previa, todavía no es posible establecer una recomendación clara sobre el uso del paracetamol en el DAPhs.

Abstract

Introduction

Hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) is a common cause of morbidity and mortality in preterm infants, whose treatment of choice is ibuprofen. Paracetamol has been proposed as an alternative, but with insufficient clinical evidence.

Study design

Non-inferiority, randomized, multicenter, double-blind clinical trial to evaluate the efficacy and safety of intravenous (IV) paracetamol versus IV ibuprofen (standard treatment) in preterm patients with a gestational age (GA) \leq 30 weeks. The primary endpoint is ductus closure after the first treatment course. The current goal is to perform an interim analysis of results to continue or stop study recruitment.

Results

A total of 91 patients have been recruited (approximately one third of the scheduled recruitment). The populations of both groups have been comparable, with a mean GA of 26 weeks. For the main variable, no statistically significant differences were found between the groups (62.8% versus 42.2%, $p = 0.053$). Applying the random stop method to assess the need to continue or stop the study, a p value < 0.978 was obtained, the limit for assuming a lack of power. Likewise, no differences were found in the main safety variables.

Conclusions

Given the data obtained in the intermediate analysis, it is essential to continue with the planned recruitment. At the moment, with the results of this analysis and the previous literature, it is not yet possible to establish a clear recommendation on the use of paracetamol in hsPDA.

Palabras clave/keywords

Ductus, paracetamol, eficacia, seguridad

ductus, paracetamol, efficacy, safety

ÍNDICE

1. Introducción	5
2. Hipótesis	7
3. Objetivos	7
4. Material y métodos	8
4.1 Diseño.....	8
4.2 Sujetos.....	8
4.2.1 Criterios de inclusión	8
4.2.2 Criterios de exclusión	9
4.2.3 Criterios de retirada	10
4.3 Metodología.....	10
4.3.1 Intervención.....	10
4.3.2 Variables	12
4.3.3 Seguimiento de pacientes	12
4.3.4 Recopilación de datos.....	13
4.4 Análisis estadístico	13
5. Resultados	14
6. Discusión	17
7. Conclusiones	19
8. Bibliografía	19

1. Introducción

El ductus arterioso (DA) es una derivación vascular esencial durante la vida fetal que conecta la arteria pulmonar con la aorta. En condiciones fisiológicas, el DA se cierra espontáneamente pocas horas después del nacimiento ¹. El fracaso en el cierre del DA al nacer es inversamente proporcional a la edad gestacional (EG), con una incidencia del 10-20 % en neonatos pretérminos > 32 semanas EG a 60% en aquellos <28 semanas de EG ²⁻⁴. Cuando el conducto permanece abierto, parte de la sangre se redirige desde la circulación sistémica a la pulmonar pudiendo causar una sobrecarga pulmonar y como resultante, una baja perfusión de otros órganos. Esta situación hemodinámica se conoce como ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAPhs,) y se asocia a un mayor riesgo de complicaciones clínicas potencialmente graves, como enterocolitis necrotizante (ECN), hemorragia intraventricular (HIV), displasia broncopulmonar (DBP), leucomalacia periventricular (PVL), fallo renal agudo y muerte ^{5,6}. Por tanto, diagnosticarlo y tratarlo eficazmente es un punto clave en el manejo de los recién nacidos prematuros (RNP).

Se ha demostrado una elevada sensibilidad del DA del prematuro a las prostaglandinas por lo que, clásicamente, los fármacos utilizados para inducir su cierre han sido los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX). Antes la indometacina, y ahora el ibuprofeno, es el tratamiento de elección de esta patología, aunque no está exento de problemas, principalmente renales e intestinales ⁷⁻⁹. El tratamiento quirúrgico del DAP se ha reservado para aquellos pacientes en los que ha fracasado el tratamiento farmacológico o cuando éste está contraindicado ¹.

El paracetamol es un fármaco perteneciente al grupo farmacológico de las anilidas que se utiliza habitualmente como analgésico, con un buen perfil de seguridad. En el año 2011, Hammerman et al ¹⁰ publicaron la observación accidental de un caso de un prematuro con DAP que no se había cerrado tras tratamiento con ibuprofeno y en el que se apreció el cierre definitivo tras administrar paracetamol con fines analgésicos.

Tras estos primeros hallazgos, en los años siguientes se han publicado series de casos, ensayos clínicos (EC) pequeños, revisiones sistemáticas (RS) y metaanálisis que han intentado evaluar esta nueva opción de tratamiento frente a ibuprofeno ^{7,10-28}.

La RS Terrin et al. realizada en 2016 ²⁹ incluyó dos EC y 14 estudios no controlados. No se evidenciaron diferencias en el riesgo relativo de cierre ductal después de 3 y 6 días de tratamiento (RR 1,07, IC 95% 0,87 a 1,33 y RR 1,03, IC 95% 0,92 a 1,16, respectivamente). Además, los perfiles de seguridad fueron similares. En la RS de Huang et al. del año 2018 ³⁰ se incluyó cinco EC. Las eficacias para el cierre de DAP tras un primer ciclo de tratamiento y cierre total fueron similares (RR: 1,03, p = 0,56; RR: 1,02, p = 0,62 respectivamente). No se observaron diferencias en la incidencia de complicaciones del DAP, sin embargo, el paracetamol mostró una tendencia hacia un riesgo reducido de insuficiencia renal y hemorragia gastrointestinal. En el metaanálisis de Jasani et al. realizado en 2018 ³¹ se comparó el paracetamol versus cualquier inhibidor de la COX. De ellos, 6 EC con 688 recién nacidos, fueron tratados con paracetamol versus ibuprofeno. No se observaron diferencias en el cierre de DAP después del primer ciclo de tratamiento (RR: 0,90, IC95%: 0,71-1,13). Sin embargo, los recién nacidos tratados con paracetamol tuvieron una menor incidencia de hemorragia gastrointestinal, insuficiencia renal o aumento de la bilirrubina sérica.

La RS Cochrane realizada en 2018 por Ohlsson et al. ³² incluyó ocho EC con un total de 916 neonatos. Los estudios que lograron una evidencia de calidad moderada, según la clasificación GRADE, sugirieron que el paracetamol es tan efectivo como el ibuprofeno. A pesar de todos estos resultados positivos, esta RS concluyó que el paracetamol parece ser una alternativa prometedora a la indometacina y al ibuprofeno para el cierre del DAP con posiblemente menos efectos adversos, pero que se necesita más investigación sobre la efectividad y seguridad del paracetamol antes de que se establezca o rechace la evidencia existente, con lo que por el momento no se puede establecer una recomendación formal.

En la RS y metanálisis de Xiao et al. ³³ del año 2019 se incluyeron 15 ensayos con un total de 1313 pacientes. No se observaron diferencias significativas entre el paracetamol y el ibuprofeno, excepto por días promedio más cortos necesarios para el cierre del DAP, menor riesgo de hemorragia gastrointestinal e hiperbilirrubinemia. No existieron diferencias significativas entre el paracetamol y la indometacina.

En la RS y metanálisis de Pranata et al ³⁴ realizada en 2020 evalúan la eficacia y seguridad de paracetamol oral vs ibuprofeno oral. Se seleccionaron 10 estudios (1547 pacientes). La tasa de cierre primario fue similar en ambos grupos. Las tasas de

disfunción renal y hemorragia gastrointestinal fueron menores en el grupo de paracetamol. El análisis de metarregresión mostró que la tasa de cierre primario no se vio influenciada por la edad gestacional, el peso al nacer y el sexo. GRADE demuestra un bajo nivel de certeza para el cierre primario y la mortalidad.

En el ECA de Kumar et al.³⁵ publicado en 2020 es un estudio de no inferioridad de paracetamol oral frente a ibuprofeno oral en prematuros <32 semanas de EG. Se aleatorizaron 161 pacientes. El paracetamol oral no fue inferior al ibuprofeno oral en el cierre del DAPhs en ambos análisis por protocolo (62 [95,4%] frente a 63 [94%]); ni por análisis por intención de tratar (63 [89%] frente a 65 [89%]). Todos los eventos adversos fueron comparables en los 2 brazos del estudio.

Por lo tanto, a pesar del cuerpo bibliográfico creciente, las revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados concluyen que la evidencia existente todavía no es suficiente para establecer una posición terapéutica del paracetamol en el tratamiento del DAP y se requieren ensayos adicionales mejor diseñados y con mayor tamaño muestral que incluyan seguimiento a largo plazo, con especial atención en los trastornos del desarrollo relacionados con el uso de este fármaco.

Por todo ello hemos diseñado un EC capaz de solventar los problemas metodológicos anteriormente nombrados. El objetivo de este estudio es demostrar la no inferioridad del paracetamol en comparación con el ibuprofeno y abordar la seguridad de este tratamiento en neonatos prematuros.

2. Hipótesis

El tratamiento con paracetamol es al menos igual de eficaz que el tratamiento estándar con ibuprofeno como opción terapéutica inicial en el DAPhs del recién nacido prematuro con menores efectos secundarios.

3. Objetivos (principal y específicos)

Principal: realizar un análisis intermedio del estudio IBUPAR-TRIAL para comparar la eficacia y seguridad del tratamiento estándar del DAPhs con ibuprofeno versus el tratamiento experimental con paracetamol para continuar o no el reclutamiento.

Específicos:

1- Comparar la tasa de cierre de ductus tras la primera tanda de tratamiento entre ambos grupos.

2- Evaluar la necesidad de tratamiento quirúrgico final entre ambos grupos

3- Comparar la seguridad de ambos tratamientos mediante el registro de incidencia de complicaciones tempranas y tardías.

4. Material y métodos

4.1. Diseño

Ensayo clínico de no inferioridad, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, a realizar en el Hospital Universitario La Fe de Valencia, el Hospital Regional Universitario de Málaga, el Hospital Reina Sofía de Córdoba y el Hospital de Cabueñes de Gijón. Todos los procedimientos han sido revisados y aprobados por el Comité de Ética e Investigación Médica (CEIm) del Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia, España con número de aprobación: 5/27-06-2018/439 y también por los CEIm locales de los hospitales participantes.

El estudio se realiza de acuerdo con el protocolo, las guías de la ICH, la normativa aplicable y las guías que rigen la realización de estudios clínicos en España y los principios éticos derivados de la Declaración de Helsinki.

4.2. Sujetos

Niños recién nacidos ≤ 30 semanas de edad gestacional (EG) y durante las dos primeras semanas de vida, diagnosticados con DAPhs.

4.2.1 Criterios de inclusión

- Consentimiento informado firmado por padres o representante legal.
- Edad gestacional de ≤ 30 semanas.
- Edad postnatal ≤ 2 semanas
- 1º episodio de DAPhs diagnosticado por Cardiología Pediátrica (en algunas ocasiones podría ser válido el diagnóstico por Neonatólogo con adecuada formación en ecocardiografía), mediante ecocardiografía. Se considerará “hemodinámicamente

significativo” cuando el diámetro ductal sea al menos superior a 1,5-2,0 mm y además se cumpla al menos UNO de los criterios siguientes:

- o Flujo continuo a través de DAP.
- o Flujo retrogrado diastólico en la aorta descendente.
- o Distensión de la aurícula izquierda. Modo M: relación aurícula izquierda/ aorta (LA/AO) > 1,5.
- o Relación tamaño ductus/diámetro aorta descendente superior a 0,5.

- Necesidad de soporte ventilatorio
- Nacidos en hospitales participantes o llegada a los mismos dentro del periodo de aplicación del tratamiento

Esto significa que no entrará en el estudio ningún paciente que no cumpla los criterios ecocardiográficos citados, pero se deja a criterio del servicio/neonatólogo a cargo que valore individualmente si un paciente con dichos criterios precisa iniciar el tratamiento o no. Serán candidatos al estudio cuando cumplan los criterios y el equipo clínico decida iniciar tratamiento farmacológico para el cierre del ductus.

4.2.2 Criterios de exclusión

- Edad gestacional >30 semanas
- Edad postnatal > 2 semanas
- Malformaciones congénitas mayores.
- Muerte inminente.
- Cromosomopatías.
- Rechazo a participar y/o firmar el consentimiento informado.
- Imposibilidad de aleatorización o aleatorización errónea.
- Participación en otro ensayo clínico con medicamentos
- Diuresis inferior a 1 ml/kg/h en las 8 h previas al tratamiento
- Creatinina superior a 1,8 mg/dl
- Plaquetas inferiores a 50.000/ μ L
- Hemorragia activa (traqueal, digestiva o renal)

- Hemorragia intraventricular reciente (48h) (grados 3-4)
- Hiperbilirrubinemia grave
- Coagulopatía severa o fallo hepático
- Enterocolitis necrotizante activa o perforación intestinal
- Shock séptico

4.2. 3 Criterios de retirada

Los padres o representante legal tienen el derecho de finalizar la participación en el ensayo clínico en cualquier momento y no están obligados a justificar la razón por la cual se ha tomado esa decisión. En dicho caso, el cuidado médico del paciente no se verá afectado bajo ninguna circunstancia.

El investigador podrá, asimismo, retirar a un paciente del estudio en cualquier momento si considera que no se adhiere a los procedimientos del estudio, en beneficio del bienestar del paciente y/o en el caso de que apareciesen niveles de toxicidad inaceptables.

Además, los pacientes serán retirados en el caso de:

- Ocurrencia de cualquier efecto adverso que ponga en peligro la seguridad y bienestar del paciente. Si el participante es retirado debido a un efecto adverso, el investigador tomará las medidas oportunas y organizará visitas de seguimiento o monitorización hasta que el evento haya sido resuelto o estabilizado.
- Imposibilidad de cumplir con los protocolos clínicos o analíticos.

Si el consentimiento no es retirado, los pacientes serán seguidos hasta los 24 meses de edad según el protocolo de estudio debido a que el presente ensayo se basa en la intención de tratar.

4.3 Metodología

4.3.1 Intervención

La intervención consistirá en administrar al grupo PARACETAMOL dosis de 15 mg/kg intravenoso de paracetamol cada 6 h por 3 días, mientras el grupo IBUPROFENO (grupo control) recibirá vía intravenosa una dosis inicial de 10 mg/kg de ibuprofeno

seguido de una dosis de 5 mg/kg a las 24 y 48 h de la inicial. Para mantener el ciego los volúmenes de fármaco administrados serán equivalentes y, entre las dosis de ibuprofeno, los pacientes del grupo IBUPROFENO recibirán un volumen igual de placebo (NaCl 0,9%, Suero glucosalino 1/3M al medio, o Suero glucosado 5% según práctica habitual del centro). Siempre que sea posible se realizará un control ecocardiográfico diario para evaluar la situación del Ductus. El tratamiento asignado se mantendrá durante los primeros 3 días, independientemente del resultado ecocardiográfico, salvo que existan contraindicaciones para su administración. Pasadas estas 72 horas, se realizará un control ecocardiográfico y si el conducto permanece abierto > 1 mm, se administrará otra tanda de 3 días del mismo tratamiento inicialmente asignado. Si tras completar estas dos tandas de tratamiento el ductus continúa siendo significativo se contemplará la posibilidad de administrar una tanda de Ibuprofeno a dosis habituales en ambos grupos con la intención de ofrecer el tratamiento estándar a todos los pacientes. Una vez completado el tratamiento médico con ambos fármacos si el ductus sigue significativo se procederá al cierre quirúrgico del mismo. Se puede observar el diagrama del estudio en la Figura 1.

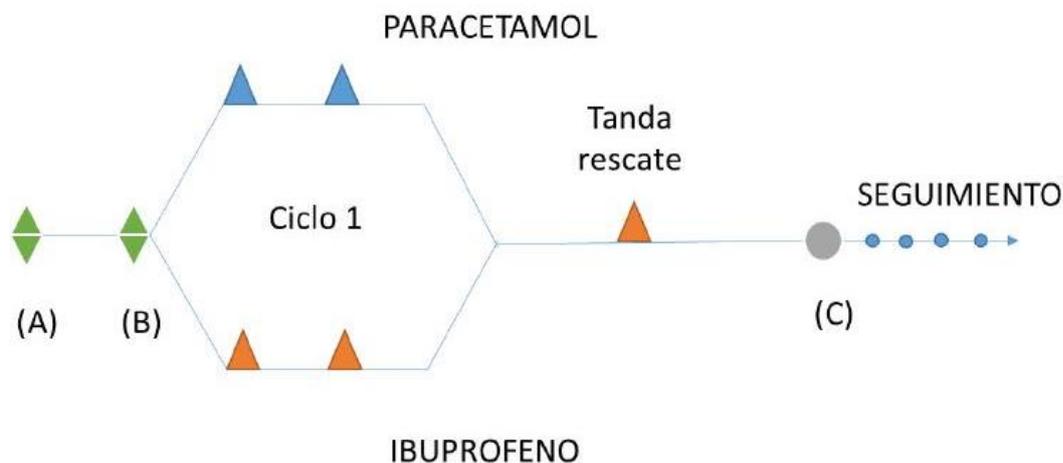


Figura 1 : DIAGRAMA DEL ESTUDIO

A: Nacimiento; B: Diagnóstico y aleatorización; GRUPO PARACETAMOL: 15 mg/kg iv cada 6 h. GRUPO IBUPROFENO (CONTROL): dosis inicial de 10 mg/kg seguido de una dosis de 5 mg/kg a las 24 y 48 h de la inicial. Un CICLO de tratamiento se compone de dos tandas de 3 días de duración cada uno. Si después de recibir un ciclo de tratamiento el ductus permanece abierto, se considerará una tanda de rescate con ibuprofeno estándar. En caso de que persista abierto, se procederá al cierre quirúrgico. C: Cierre quirúrgico SEGUIMIENTO: al alta, 40 semanas, 12 meses y 24 meses

4.3.2. Variables del estudio

Variable Principal:

La variable principal es la tasa de cierre del ductus persistente tras tratamiento con paracetamol (fármaco experimental) versus ibuprofeno (fármaco control). Incluirá la tasa de cierre tras primera tanda de tratamiento.

El cierre del ductus se medirá mediante ecocardiografía llevada a cabo por especialista de cardiología pediátrica. El neonatólogo a cargo evaluará las lecturas y decidirá actitud clínica. Se considerará ductus cerrado si el tamaño del ductus es inferior o igual a 1 mm el día 4 del estudio.

Variables Secundarias:

Eficacia:

- Necesidad de ligadura quirúrgica

Seguridad:

- Incidencia de complicaciones tempranas: insuficiencia renal aguda (IRA), enterocolitis necrotizante (ECN), hemorragia intraventricular (HIV), sangrado o perforación intestinal aislada (PIA).
- Incidencia de complicaciones tardías: displasia broncopulmonar (DBP), enterocolitis necrotizante (ECN), retinopatía del neonato (ROP), muerte.

4.3.3 Seguimiento de los pacientes

Se realizará un seguimiento y se recogerá sistemáticamente los acontecimientos adversos (AA) desde la firma del Consentimiento Informado hasta 28 días tras el final del periodo de tratamiento y/o hasta que se hayan resuelto todas las consultas relacionadas con AA para el paciente.

Asimismo, el investigador evaluará y registrará con detalle los AA, incluyendo la fecha de inicio y final, la descripción del acontecimiento, la gravedad, la evolución, el

desenlace, la relación del AA con el medicamento de investigación y las medidas adoptadas (tratamientos, exploraciones complementarias adicionales).

Los AA se registrarán en la historia clínica y se recogerán en el cuaderno de recogida de datos (CRD) salvo cuando se trate de acontecimientos muy frecuentes y completamente relacionados con la prematuridad, como es en el caso de: ictericia, síndrome apneico-bradicárdico, anemia, hiponatremia, hiperfosforemia, hipofosforemia, hipermagnesemia, hiperglucemia, hipoglucemia, hipercalcemia o hipocalcemia.

Todos los pacientes incluidos en el estudio recibirán los cuidados habituales durante su ingreso hospitalario y, tras el alta, serán seguidos hasta cumplir los 24 meses de edad corregida. A dicha edad se evaluará el neurodesarrollo mediante la escala de Bayley III.

4.3.4 Recopilación de datos

Debe completarse un CRD para cada paciente incluido en el estudio. Se identificará cada CRD con el número de caso asignado a cada paciente. Los datos serán anónimos ya que a cada paciente se le adjudicará un número de código de caso que se usará en todas las hojas de recogida de datos. El documento que contendrá el nombre de cada paciente relacionado con el número de código se guardará en cada centro en la carpeta del investigador principal.

4.4 Análisis estadístico

La estrategia de análisis se ha basado en el principio de intención de tratar. Las variables categóricas se describen con el recuento numérico (porcentaje) de cada categoría, y se comparan, si se cumplen los supuestos de aplicación, con la prueba de ji cuadrado de Pearson, y si no, con el test exacto de Fisher. Si las variables continuas son normales ($p > 0,05$ en la prueba de Shapiro-Wilk) se describen con la media \pm desviación estándar, y se comparan utilizando la prueba de la t de Student testando primero la hipótesis de igualdad de las varianzas mediante la prueba de Levene. Si no son normales, se describen con mediana (p25, p75) y se comparan con la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. La comparación entre ambos grupos de las medidas repetidas en el tiempo se realiza mediante la prueba de análisis de la varianza (ANOVA) de dos vías, probando primero la hipótesis de esfericidad de Mauchly y rechazándola con una $p < 0,05$. Los tiempos de supervivencia se expresan con su mediana (intervalo de confianza del 95% [IC 95%]), y la comparación entre grupos se realiza con la prueba de log-rank.

En todo el estudio se acepta como límite de significación estadística una $p < 0,05$. La magnitud del efecto se cuantifica con la diferencia de riesgos (expresada en porcentaje), y su precisión se indica con los IC 95%

Los análisis secundarios también examinarán el efecto de las dos estrategias de tratamiento en las variables secundarias descritas.

Para la estimación del tamaño muestral se han utilizado datos de estudios previos^{11,12} a partir de los cuales se ha establecido una previa gaussiana con media 0,15 y desviación típica 0,3 para el coeficiente que determina los log-odds de cierre del grupo paracetamol respecto el grupo ibuprofeno. Asumiendo esta distribución previa de los log-odds, que el grupo ibuprofeno produce el cierre en un 80% de los casos y estableciendo el límite de inferioridad para el grupo paracetamol en 70% de cierres (-10%), se ha estimado que serían necesarios 300 pacientes para poder establecer con una credibilidad del 95% la no inferioridad del tratamiento paracetamol respecto del tratamiento ibuprofeno con una potencia estadística del 80%.

En el análisis intermedio se aplicará el método de detención aleatoria para valorar la necesidad de continuar o detener el estudio.

5. Resultados

Hasta el momento se han reclutado 91 pacientes, lo que supone aproximadamente 1/3 del reclutamiento total planificado. Se ha realizado un análisis intermedio programado con el objetivo de valorar eficacia y seguridad, mantenido el ciego a la hora de analizar los resultados. La Tabla 1 contiene una comparación de las variables demográficas entre ambos grupos. No existen diferencias basales entre ambos grupos en las variables demográficas (sexo, edad gestacional, peso, talla y perímetro cefálico [PC]), la puntuación Apgar (al minuto 1, 5 y 10) y en el perinatal (variables: gestación asistida, rotura prematura de membranas [RPM], corticoterapia antenatal, riesgo infeccioso, cesárea, parto múltiple y administración de surfactante), lo que demuestra que las poblaciones eran similares. La edad gestacional media de ambas ramas es 26,09 semanas (tratamiento A) versus 26,17 semanas en el tratamiento B y la mediana del peso en gramos en los pacientes del tratamiento A es 845 versus 800 g en los pacientes del tratamiento B, por lo que la gran mayoría de nuestros pacientes son extremadamente prematuros.

Tabla 1. Variables demográficas

	TRATAMIENTO A (n=44)	TRATAMIENTO B (n=47)	p-valor
<u>Demografía</u>			
Masculino, n (%)	22 (50,00)	30 (63,83)	0,183
EG, sem, media (DS)	26,09 (1,65)	26,17 (2,14)	0,844
Peso, g, mediana (RIQ)	845 (735; 1000)	800 (700; 1035)	0,799
Talla, cm, mediana (RIQ)	34 (32; 36)	33,75 (32; 36)	0,798
PC, cm, media (DS)	24 (2,02)	24,29 (2,37)	0,528
<u>Puntuación Apgar</u>			
Min 1, media (DS)	6,15 (2,28)	5,77 (2,29)	0,415
Min 5, mediana (RIQ)	9 (8; 9)	8 (7; 9)	0,31
Min 10, mediana (RIQ)	9 (9; 10)	9 (8; 10)	0,735
<u>Perinatal</u>			
Gestación asistida, n (%)	14 (33,33) n=42	17 (36,96) n=46	0,722
RPM, n (%)	13 (29,55)	10 (21,28)	0,364
Corticoides, n (%)	42 (95,45)	45 (95,74)	0,946
Riesgo infeccioso, n (%)	25 (56,81)	25 (53,19)	0,728
Cesárea, n (%)	33 (75,00)	36 (76,60)	0,859
Parto múltiple, n (%)	19 (43,18) n=43	24 (51,06)	0,514
Surfactante, n (%)	39 (88,64)	43 (91,49)	0,734

DS: desviación estándar. RIQ: rango intercuartílico (1er cuartil; 3er cuartil)

En las variables de eficacia (Tabla 2), no se observaron diferencias significativas en la variable principal, cierre del ductus tras primera tanda (62,8% vs 42,2%; p=0,053). En tres pacientes no se pudo evaluar el cierre porque fallecieron antes del día de la evaluación. Aplicando el método de detención aleatoria para valorar la necesidad de continuar o detener el estudio, se obtuvo un valor p<0,978, límite para asumir falta de potencia.

En cuanto a las variables secundarias de eficacia, no se observaron diferencias significativas en la tasa de cirugía para el cierre del DAP en ambos grupos, 6 versus 11 pacientes (p=0,232).

Tabla 2. Variables de eficacia

	TRATAMIENTO A (n=44)	TRATAMIENTO B (n=47)	p-valor
<u>Eficacia</u>			
Cierre primera tanda n (%)	27 (62,8) n=43	19 (42,2) n=45	0,053
Cirugía n (%)	6 (13,64)	11 (23,40)	0,232

En cuanto a la seguridad del tratamiento (Tabla 3), no se detectaron diferencias significativas en ninguna de las variables analizadas, que incluyeron complicaciones tempranas y tardías. La ROP fue más prevalente en el grupo A, 8 pacientes (19,05%) versus en el grupo B, 15 pacientes (32,61%) pero no a llegó a ser estadísticamente significativo (p=0,150). No se ha podido evaluar el efecto en el neurodesarrollo mediante Bayley III por tener aún muy pocos pacientes que hayan llegado a los 2 años de edad gestacional corregida.

Tabla 3. Variables de seguridad

	TRATAMIENTO A (n=44)	TRATAMIENTO B (n=47)	p-valor
<u>Efectos adversos</u>			
Insuficiencia renal n (%)	6 (13,64)	4 (8,51)	0,435
ROP n (%)	8 (19,05) n=42	15 (32,61) n=46	0,15
DBP n (%)	21 (51,20) n=41	25 (54,35) n=46	0,77
ECN n (%)	7 (15,91)	5 (10,64)	0,458
PIA n (%)	3 (6,82)	3 (6,38)	0,629
HIV n (%)	15 (34,09)	11 (23,4)	0,259
Muerte n (%)	8 (19,05) n=42	11 (23,40)	0,617

6. Discusión

El objetivo de realizar el análisis intermedio de los resultados del estudio era identificar diferencias entre ambos grupos en eficacia y seguridad. Con la población reclutada hasta ahora, no se han identificado diferencias en la variable principal ni en las secundarias.

En el análisis intermedio no se puede desvelar el ciego del estudio, por lo que hemos evaluado el cierre en primera tanda (tras tres días de tratamiento) y las variables de seguridad principalmente a corto plazo, ya que muy pocos pacientes han alcanzado los dos años de edad gestacional corregida.

Los resultados de eficacia en el cierre tras primera tanda de tratamiento están dentro del rango de los obtenidos en los ensayos clínicos publicados hasta la fecha, que oscila entre el 40% del estudio de El-Farrash et al.³⁶ y el 80% del estudio de El-Mashad et al.²⁸ (Tabla 4). Esto puede explicarse, quizás por la gran variabilidad de edad gestacional de los distintos estudios, donde la mayoría tienen criterios de inclusión de 32 a <37 semanas de edad gestacional, a excepción de Oncel et al.¹² (30 semanas) y El-Mashad et al.²⁸ (28 semanas). Nuestro ensayo tiene unos criterios de inclusión de menor o igual a 30 semanas, pero la media de edad gestacional de ambos grupos ha sido 26 semanas. La mayor edad gestacional está relacionada con un mayor cierre espontáneo del ductus.

Otro motivo puede ser el distinto criterio de cada estudio a la hora de evaluar el cierre o qué se considera un ductus hemodinámicamente significativo. En la mayoría de los ensayos clínicos no se especifica qué se considera cierre, si es el cierre completo o un tamaño mínimo y tampoco se indica en muchas ocasiones cómo se han realizado los cálculos.

Tabla 4. Ensayos clínicos aleatorizados: Paracetamol versus fármaco activo (ibuprofeno o indometacina)

Referencia	EG (semanas)	Fármaco	Vía	N	Cierre primera tanda, n %	Cierre primera tanda (POR INTENCIÓN DE TRATAR)
Dang et al ¹¹	< 34	Paracetamol	oral	80	45 (56,3)	45 (56,3)
		Ibuprofeno	oral	80	38 (47,5)	38 (47,5)
Oncel et al ¹²	<30	Paracetamol	oral	40	29 (72,5)	29/45 (64,4)
		Ibuprofeno	oral	40	31 (77,5)	31/45 (68,9)
El-Mashad et al ²⁸	<28	Paracetamol	IV	100	80 (80,0)	NO DATOS
		Ibuprofeno	IV	100	77 (77,0)	NO DATOS
		Indometacina	IV	100	81 (81,0)	NO DATOS
Bagheri et al ⁷	<37	Paracetamol	oral	67	55 (82,1)	55/80 (68,75)
		Ibuprofeno	oral	62	47 (75,8)	47/80 (58,75)
Yang et al ²⁵	<37	Paracetamol	oral	44	31 (70,5)	NO DATOS
		Ibuprofeno	oral	43	33 (76,7)	NO DATOS
Dash et al. ²⁶	<37	Paracetamol	oral	38	SON 7 DÍAS	-
		Indometacina	IV	39	-	-
Al-lawama et al ²⁷	<32	Paracetamol	oral	13	9 (69,0)	9 (69,0)
		Ibuprofeno	oral	9	7 (78,0)	7 (78,0)
Kumar et al ³⁵	<32	Paracetamol	oral	81	52 (64,0)	52 (64,0)
		Ibuprofeno	oral	80	62 (78)	62 (78)
Ghaderian et al ³⁷	<32	Paracetamol	oral	20	14 (70,0)	14 (70,0)
		Ibuprofeno	oral	20	13 (65,0)	13 (65,0)
El-Farrash et al ³⁶	<34	Paracetamol	oral	30	20 (66,7)	20 (66,7)
		Ibuprofeno	oral	30	12 (40,0)	12 (40,0)
Balachander et al ³⁸	<37	Paracetamol	oral	55	41 (71,5)	41 (71,5)
		Ibuprofeno	oral	55	42 (76,4)	42 (76,4)

En cuanto a las variables de seguridad, la mayoría de ensayos clínicos aleatorizados no detectaron diferencias entre ambos fármacos ^{12,25,27,35,36} como en nuestro estudio. Solo tres ensayos detectaron diferencias, y en todos los casos, favorables a paracetamol. En el estudio de Dang et al. ¹¹ las variables de hiperbilirrubinemia y sangrado gastrointestinal

fueron favorables a paracetamol. En el estudio de El-Mashad et al. ²⁸ las variables de creatinina, BUN, bilirrubina, recuento de plaquetas, diuresis y sangrado gastrointestinal fueron favorables a paracetamol. Balachander et al. ³⁸ encontraron diferencias en la incidencia de insuficiencia renal aguda favorables a paracetamol que provocaron la finalización del ensayo.

7. Conclusiones

Dados los datos obtenidos en el análisis intermedio es imprescindible seguir con el reclutamiento previsto. El escaso tamaño muestral debido a la mortalidad en este grupo de pacientes llama a la precaución en la interpretación de los resultados preliminares. Por el momento, con los resultados de este análisis y la literatura previa, todavía no es posible establecer una recomendación clara sobre el uso del paracetamol en el tratamiento del DAPhs en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales.

8. Bibliografía

1. González MDR, Guzmán EG, Quiles MJP, Tejero MA, Cabañas JMG. Ductus arterioso persistente. *Protoc Diagnóstico Ter AEP Neonatol.* 2008;353-61.
2. Schneider DJ, Moore JW. Patent Ductus Arteriosus. *Circulation.* 2006;114:1873-82.
3. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol SN.* 2003;8:425-32.
4. Benitz WE, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016;137:e20153730.
5. Bart Van Overmeire SC. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Amp Neonatal Med.* 2005;10:177-84.
6. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh M-R, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:F244-247.
7. Bagheri MM, Niknafs P, Sabsevari F, Torabi MH, Bahman Bijari B, Noroozi E, et al. Comparison of Oral Acetaminophen Versus Ibuprofen in Premature Infants With Patent Ductus Arteriosus. *Iran J Pediatr.* 2016;26:e3975.
8. Fanos V, Marcialis MA, Bassareo PP, Antonucci R, Zaffanello M, Dessì A, et al. Renal safety of Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs (NSAIDs) in the pharmacologic treatment of patent ductus arteriosus. *J Matern-Fetal Neonatal Med*

Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet. 2011;24 Suppl 1:50-2.

9. Demirel G, Erdeve O, Dilmen U. Pharmacological Management of PDA: oral versus intravenous medications. *Curr Clin Pharmacol*. 2012;7:263-70.
10. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*. 2011;128:e1618-1621.
11. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Controlled Trial. *PLoS ONE* [Internet]. 2013 [citado 19 de abril de 2015];8. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3817181/>
12. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2014;164:510-514.e1.
13. Kessel I, Waisman D, Lavie-Nevo K, Golzman M, Lorber A, Rotschild A. Paracetamol effectiveness, safety and blood level monitoring during patent ductus arteriosus closure: a case series. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;27:1719-21.
14. El-Khuffash A, Jain A, Corcoran D, Shah PS, Hooper CW, Brown N, et al. Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *Pediatr Res*. 2014;76:238-44.
15. Alan S, Kahvecioglu D, Erdeve O, Atasay B, Arsan S. Is Paracetamol a Useful Treatment for Ibuprofen-Resistant Patent Ductus Arteriosus? *Neonatology*. 2013;104:168-9.
16. Tekgündüz KŞ, Ceviz N, Caner I, Olgun H, Demirelli Y, Yolcu C, et al. Intravenous paracetamol with a lower dose is also effective for the treatment of patent ductus arteriosus in pre-term infants. *Cardiol Young*. 2014;1-5.
17. Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, Altug N, Ozdemir R, Ekmen S, et al. An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 2012;fetalneonatal-2012-302044.
18. Jasani B, Kabra N, Nanavati R. Oral paracetamol in treatment of closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Postgrad Med*. 2013;59:312.
19. Sinha R, Negi V, Dalal SS. An Interesting Observation of PDA Closure with Oral Paracetamol in Preterm Neonates. *J Clin Neonatol*. 2013;2:30-2.
20. Roofthoof DWE, van Beynum IM, de Klerk JCA, van Dijk M, van den Anker JN, Reiss IKM, et al. Limited effects of intravenous paracetamol on patent ductus arteriosus in very low birth weight infants with contraindications for ibuprofen or after ibuprofen failure. *Eur J Pediatr*. 2015;174:1433-40.

21. Ozdemir OMA, Doğan M, Küçüktaşçı K, Ergin H, Sahin O. Paracetamol therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a chance before surgical ligation. *Pediatr Cardiol.* 2014;35:276-9.
22. Nadir E, Kassem E, Foldi S, Hochberg A, Feldman M. Paracetamol treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* 2014;34:748-9.
23. Pérez Domínguez ME, Rivero Rodríguez S, García-Muñoz Rodrigo F. El paracetamol podría ser útil en el tratamiento del ductus arterioso persistente en el recién nacido de muy bajo peso. *An Pediatría.* 2015;82:362-3.
24. Sancak S, Gokmen Yildirim T, Topcuoglu S, Yavuz T, Karatekin G, Ovali F. Oral versus intravenous paracetamol: which is better in closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2014;1-5.
25. Yang B, Gao X, Ren Y, Wang Y, Zhang Q. Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized controlled trial. *Exp Ther Med.* 2016;12:2531-6.
26. Dash SK, Kabra NS, Avasthi BS, Sharma SR, Padhi P, Ahmed J. Enteral paracetamol or Intravenous Indomethacin for Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates: A Randomized Controlled Trial. *Indian Pediatr.* 2015;52:573-8.
27. Al-lawama M, Alammori I, Abdelghani T, Badran E. Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *J Int Med Res.* 2018;46:811-8.
28. El-Mashad AE-R, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr.* 2017;176:233-40.
29. Terrin G, Conte F, Oncel MY, Scipione A, McNamara PJ, Simons S, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101:F127-136.
30. Huang X, Wang F, Wang K. Paracetamol versus ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2018;31:2216-22.
31. Jasani B, Weisz DE, McNamara PJ. Evidence-based use of acetaminophen for hemodynamically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Semin Perinatol.* 2018;42:243-52.
32. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;4:CD010061.

33. Xiao Y, Liu H, Hu R, You Q, Zeng M, Jiang X. Efficacy and Safety of Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2019;7:568.
34. Pranata R, Yonas E, Vania R, Prakoso R. The efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm neonates - A systematic review and meta-analysis. *Indian Heart J.* 2020;72:151-9.
35. Kumar A, Gosavi RS, Sundaram V, Oleti TP, Krishnan A, Kiran S, et al. Oral Paracetamol vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus: A Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *J Pediatr.* 2020;
36. El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, Ahmed MG, Abdel-Moez DG. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2018;1-8.
37. Ghaderian M, Barekattain B, Dardashty AB. Comparison of oral acetaminophen with oral ibuprofen on closure of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Res Med Sci Off J Isfahan Univ Med Sci.* 2019;24:96.
38. Balachander B, Mondal N, Bhat V, Adhisivam B, Kumar M, Satheesh S, et al. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms - a prospective randomized clinical trial. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2018;1-6.