

NACERLATINOAMERICANO www.nacerlatinoamericano.org

Pregunta: ¿Efectividad y seguridad de la administración de ibuprofeno para la profilaxis y tratamiento del Patent Ductus Arterioso en neonatos de pretérmino?

Dr. Haroldo Capurro

Actualización: Septiembre 2009

IBUPROFENO en el MANEJO del PATENT DUCTUS ARTERIOSO (PDA)

INTRODUCCION

La circulación fetal normal depende de la placenta y de la permeabilidad de patent ductus arterioso (PDA). Con el nacimiento y el comienzo de la primera respiración, la circulación cambia y el PDA se cierra inmediatamente. Sin embargo en muchos prematuros, permanece abierto sobretodo los primeros días de vida. Ello produce una inestabilidad hemodinámica causada por un shunt de la sangre de izquierda a derecha, creando dificultades en el flujo sanguíneo de varios órganos y que pueden traducirse en injurias de diversos órganos entre los que se destacan el cerebro, intestino y riñón.

El cierre del ductus mediante ligadura quirúrgica y la profilaxis o el tratamiento médico pueden modificar esta situación.

La indometacina fue la primera droga usada con éxito en el cierre del PDA, pero la frecuencia en la aparición de eventos adversos (sobretudo a nivel renal) ha hecho que numerosos investigadores hayan desarrollado trabajos sobre otras posibilidades médicas para actuar ya sea en forma profiláctica o terapéutica sobre el ductus arterioso permeable en el niño prematuro.

Así, 3 ensayos clínicos randomizados con bajo número muestral, publicados entre los años 1997 y 2000 (1,2,3) han sugerido que el ibuprofeno un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, sería tan efectivo como la indometacina en el cierre del PDA, pero potencialmente tendría menos efectos adversos.

La efectividad del ibuprofeno y seguridad ha sido estudiada tanto para el tratamiento (cierre del PDA) como para su prevención (reducir su incidencia) en neonatos de pretérmino.

IBUPROFEN en el TRATAMIENTO del PDA

En una revisión sistemática, Ohlsson (4) seleccionó 11 estudios randomizados o quasi-randomizados en neonatos de pretérmino (menos de 37 semanas) y o menos de 2.500g con diagnóstico de PDA clínico o ecocardiográfico, que incluyeron 620 niños. Su OBJETIVO fue: a) determinar la efectividad y seguridad del ibuprofeno comparado con placebo o no intervención para el cierre del PDA en neonatos de pretérmino y/o bajo peso al nacer b) determinar la efectividad y seguridad del ibuprofeno comparado con inhibidores de la ciclooxigenasa (indometacina, ácido mefenámico). A un grupo de niños se le administró ibuprofeno y se

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros

comparó su efecto con placebo o indometacina o ácido mefenámico en relación al tratamiento del PDA. Sus RESULTADOS mostraron que no hubo diferencias en cuanto al cierre del PDA entre el grupo con ibuprofeno (intervención) y el grupo con indometacina (control) en cuanto al cierre del PDA (RR = 0,96 IC95% 0,74-1,25). Tampoco hubo diferencias en cuanto a a mortalidad general (RR = 1,17 IC95% 0,41-3,31) ni con la mortalidad neonatal (RR = 0,79 IC95% 0,39-1,57), ni en la necesidad de ligadura quirúrgica del ductus, ni duración de la ventilación mecánica, ni hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, leucomalacia periventricular ni retinopatía del prematuro, aunque en muchos casos el número muestral de fue pequeño.

La oliguria fue menor en el grupo al que se le administró ibuprofeno (RR = 0,22 IC95% 0,09-0,51) y en cambio el requerimiento de O₂ a los 28 días fue significativamente mayor en el grupo con ibuprofeno (RR = 1,37 IC95% 1,01-1,86) en relación con el placebo.

Se CONCLUYE que no se observaron diferencias en la efectividad del ibuprofeno comparado con la indometacina; sin embargo el ibuprofeno disminuye el riesgo de oliguria (único hallazgo clínico favorable al ibuprofeno), pero a su vez incrementa el riesgo de necesidad de O₂ a los 28 días de vida.

Gimeno Navarro (5), en una revisión sistemática, incluyó 11 ensayos clínicos randomizados en neonatos con PDA permeable confirmado ecográficamente, de menos de 35 semanas de gestación o menos de 1.500g de peso al nacer. Su OBJETIVO fue comparar los posibles beneficios del ibuprofeno endovenoso en relación con la indometacina en relación con el tratamiento para el cierre del PDA. Los RESULTADOS no mostraron diferencias significativas entre ambos grupo en cuanto al cierre del PDA (RR = 0,96 IC95% 0,74-1,26) ni diferencias en la reapertura del ductus, ni tampoco en la necesidad de ligadura quirúrgica.

Las complicaciones fueron similares en ambos grupos, excepto en un descenso de la incidencia de oliguria en el grupo de ibuprofeno (RR = 0,23 IC95% 0,10-0,51). No hubo diferencias en cuanto a la necesidad de O₂ a los 28 días de vida.

Se CONCLUYE que el ibuprofeno es tan efectivo como la indometacina para cerrar el PDA y tiene menos complicaciones renales que en el grupo con indometacina. No hubo diferencias entre ambos grupos con otros tipos de complicaciones.

Un ensayo clínico randomizado realizado en Taiwán por Su (6) tuvo como OBJETIVO comparar la eficacia y seguridad del ibuprofeno comparado con la indometacina en cuanto cierre del PDA en recién nacidos de muy bajo peso. El mismo incluyó 119 neonatos con edad gestacional igual o menor a las 28 semanas, con dificultad respiratoria y PDA confirmado por ecografía. Ellos fueron randomizados y a un grupo se le administró indometacina (0,2 mg/kg) y al otro ibuprofeno (10 mg/kg), comenzando el tratamiento antes de las primeras 24 horas de vida.

Sus RESULTADOS mostraron que el cierre del PDA en ambos grupos fue similar: 88,3% en el grupo con ibuprofeno (53/60) y 88,1% en el grupo de indometacina (52/59). Tampoco hubo diferencias en los requerimientos de ligadura quirúrgica del ductus ni en los niveles de creatinina y urea entre ambos grupos. No hubo diferencias significativas en la incidencia de oliguria

aunque esta fue mayor en el grupo de indometacina (15,3%) que en el de ibuprofeno (6,7%). Las CONCLUSIONES mostraron que el ibuprofeno es tan efectivo como la indometacina en el cierre del PDA en prematuros extremos sin incrementar la frecuencia de complicaciones.

Otro estudio randomizado realizado en Irán por Fackraee (7) tuvo como OBJETIVO analizar la eficacia y seguridad del ibuprofeno oral en relación con la administración de indometacina oral para el tratamiento del PDA en neonatos de pretérmino. Se incluyeron 36 neonatos de menos de 34 semanas de gestación con PDA confirmado ecográficamente, que fueron randomizados en 2 grupos (ibuprofeno versus indometacina). Los RESULTADOS mostraron que en el grupo al que se le administró ibuprofeno el PDA cerró en el 100% de los casos (18/18), mientras que el que recibió indometacina 83,3% (15/18) ($p > 0,05$). No hubo diferencias en cuanto a mortalidad ni en los niveles de creatinina. Tres niños en el grupo de indometacina y ninguno en el grupo de ibuprofeno desarrollaron enterocolitis necrotizante. Se CONCLUYE que el grupo con ibuprofeno dado por vía oral es tan efectivo como la indometacina oral en el cierre del PDA.

Pourarian (8) se randomizaron 20 neonatos de pretérmino y fueron comparados 2 grupos, 10 recibieron ibuprofeno oral y otros 10 indometacina y no hubo diferencias en el cierre completo del ductus entre ambos grupos. Tampoco hubo reapertura ni incremento de urea, nitrógeno y creatinina durante el seguimiento.

Hammerman (9) estudia el efecto sobre el tratamiento del PDA en un grupo de neonatos de pretérmino (N = 64) que recibió ibuprofeno versus otro grupo que recibió indometacina. El cierre del PDA fue similar entre ambos grupos ($p = 0,123$). Dos del grupo indometacina y 4 del grupo ibuprofeno necesitaron ligadura quirúrgica ($p = 0,65$). No hubo diferencias de signos de insuficiencia renal, enterocolitis necrotizante, displasia bronco pulmonar, hemorragia intraventricular ni retinopatía del prematuro.

Un estudio randomizado realizado en Túnez por **Cherif (10)** reclutó 64 neonatos de muy bajo peso con ductus arterioso diagnosticado ecográficamente y síndrome de dificultad respiratoria. A un grupo se le administró ibuprofeno oral (N = 32) y a otro ibuprofeno endovenoso (N = 32) comenzando al 3er día de vida. Los RESULTADOS mostraron que la frecuencia del cierre del PDA es mayor en el grupo al que se le administró ibuprofeno oral (84,3% vs 62,5%). La presencia de efectos adversos fueron mayores en el grupo que recibió ibuprofeno endovenoso (31,2% vs 9,3%).

EN SUMA: El tratamiento del PDA en neonatos de pretérmino y de bajo peso con ibuprofeno tiene similares resultados con los de la indometacina en relación con el cierre del PDA. Dentro de los factores adversos el grupo con ibuprofeno tiene menos probabilidad de oliguria y valores más bajos de creatinina y urea en casi todos los estudios, en relación con el grupo que recibió indometacina. No están claro los resultados sobre la enterocolitis necrotizante, ni sobre la necesidad de O₂ en el mediano plazo. Falta información sobre el efecto del ibuprofeno en el largo plazo.

IBUPROFEN en la PROFILAXIS del PDA

Una revisión sistemática realizada por **Shah (11)** tuvo como OBJETIVO determinar la efectividad y seguridad del ibuprofeno profiláctico comparado con placebo o no intervención u otros inhibidores de la ciclooxigenasa (indometacina, ácido mefenámico) en la prevención del PDA en neonatos de pretérmino y bajo peso. La revisión incluyó 4 ensayos clínicos randomizados o quasi-randomizados con 672 niños que compararon el uso de ibuprofeno endovenoso con placebo o no intervención o con inhibidores de la ciclooxigenasa. Los RESULTADOS mostraron que en el grupo de ibuprofeno hubo un descenso significativo en la incidencia de PDA en el 3er día (RR = 0,37 IC95% 0,29-0,49), hubo reducción en la necesidad de tratamiento con otros inhibidores de la ciclooxigenasa (RR = 0,17 IC95% 0,11-0,27) y en la necesidad de ligadura quirúrgica del ductus (RR = 0,34 IC95% 0,14-0,91), en comparación con el grupo control (placebo o no intervención). El PDA cerró espontáneamente en el 60% de los casos al 3er día, en el grupo control. En el grupo al que se le administró ibuprofeno, hubo un incremento significativo de la creatinina y reducción del flujo urinario.

No hubo diferencias en mortalidad, u otro tipo de patologías como ser la hemorragia intraventricular, broncodisplasia pulmonar, enterocolitis necrotizante y perforación intestinal entre otras.

Otro estudio randomizado realizado en **Tailandia** por **Sangtawesin (12)** planea el interrogante, de que si bien el ibuprofeno oral es similar a la indometacina oral en el tratamiento del PDA (7), es cuestionado en su efectividad como profiláctico. El estudio fue realizado en 42 neonatos entre 28 y 32 semanas y menos de 1.500g de peso. Un grupo recibió ibuprofen oral (N = 22) y el otro grupo actuó como control (N = 20). No hubo diferencias antes del enrolamiento. La prevalencia de los síntomas de PDA fue más baja en el grupo con ibuprofen en relación con el grupo control (0/22 versus 5/20) al 3er día (p = 0,015) y 0/22 versus 6/20 al 7mo día (p = 0,006). Se CONCLUYE de que el ibuprofeno oral reduce la prevalencia de PDA sintomático sin mayores efectos colaterales

El mismo autor Sangtawesin (13) evaluó la eficacia y los efectos adversos de bajas dosis de ibuprofeno para el cierre del PDA. El estudio randomizado doble ciego incluyó neonatos entre 28 y 32 semanas y menos de 1.500g al nacer que tenían diagnóstico ecográfico de PDA. Tres diferentes dosis de ibuprofeno fueron administradas (10, 5 y 5 mg/kg cada 24 horas) y fueron comparadas con placebo. Los resultados mostraron que de los 62 niños reclutados en el estudio la prevalencia de PDA sintomático fue menor en el grupo ibuprofeno que en el placebo (9,86% vs 35,48% p = 0,015) señalando la eficacia del ibuprofeno, sin haber encontrado efectos adversos diferentes entre ambos grupos.

En SUMA: El ibuprofeno profiláctico es efectivo para reducir la incidencia y la necesidad de otros tratamientos (médicos o quirúrgicos) sin mayor incidencia de patologías severas, excepto una reducción del gasto urinario e incremento de la creatinina. Sin embargo más de la mitad de los casos el ductus cierra espontáneamente al 3er día, por lo que la recomendación rutinaria hace que muchos niños se traten innecesariamente y queden expuestos a potenciales factores adversos. Por estas razones no se

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros

recomienda el tratamiento profiláctico de rutina. Se requiere nuevas investigaciones para evaluar los efectos al largo plazo.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. Archives of Disease in Childhood 1997;76:F179-84.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9175948?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

- 2) Van Overmeire B, Langhendries JP, Vanhaesebrouck P, Lecoutere D, Broek . Ibuprofen for early treatment of patent ductus arteriosus: a randomized multicentre trial. Pediatric Research 1998;43:200A.

- 3) Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. Pediatric Research 2000;47:36-42.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10625080?ordinalpos=12&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

- 4) Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4,2007, Oxford: Updated Software. A substantive amendment to this systematic review was las made on 14 July 2005.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16235321?ordinalpos=5&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

- 5) Gimeno Navarro A, Modesto Alapont V, Morcillo Sopena F, Fernández Gilino C, Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso A. Ibuprofen versus indomethacin in the preterm with persistent patent ductus areriosus therapy: review and meta-analysis. An Pediatr (Barc) 2007. Oct;67(4):309-18.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17949640?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

- 6) Su BH, Lin HC, Chiu HY, Hsieh HY, Chen HH, Tsai YC. Comparison of ibuprofen and indomethacin for early-targeted treatment for patent ductus arteriosus in extremely premature infants:a randomised controlled trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2008. Mach;93(2):F94-99.Epub 2007 Sep3.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17768157?ordinalpos=7&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

- 7) Fakhraee SH, Badiee Z, Mojtahedzadeh S, Kazemian M, Kelishadi R. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2007 Oct;9(5):399-403.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17937843?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

Este documento es un instrumento de información, que no reemplaza al personal médico en el cuidado de la salud y no es responsable directa ni indirectamente dl posible daño causado a terceros

8) Pourarian SH, Pishva N, Madani A, Rastegari M. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin on closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. East Mediterr Health J. 2008 Mar-Apr; 14(2):360-5.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18561728?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

9) Hammerman C, Shchors I, Jacobson S, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, Nir A. Ibuprofen versus continuous indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus: is the difference in the mode of administration?.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18458658?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

10) Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Amara MB, Guellouze N, Kacem C. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. Pediatrics 2008 Dec;122(6):e1256-61.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19047225?ordinalpos=6&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

11) Ohlsson Arne, Shah Sachin S. Ibuprofen for the prevention of Patent Ductus Arteriosus in preterm and/or low birth infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2009, Oxford: Updated Software. No CD004213.DOI:10.1002/14651858.CD004213.pub2.

<http://cochrane.bvsalud.org/cochrane/main.php?lib=COC&searchExp=shah%20and%20ss%20and%20ohlsson%20and%20a&lang=es>

12) Sangtawesin V, Sangtawesin C, Raksasinborisut C, Sathirakul K, Kanjanapattanakul W, Khorana M, Horpaopan S. Oral ibuprofen prophylaxis for symptomatic patent ductus arteriosus of Prematurity. J Med Assoc Thai 2006 Mar;89(3)314-21.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16696414?ordinalpos=11&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum

13) Sangtawesin C, Sangtawesin V, Lertsutthiwong W, Kanjanapattanakul W, Khorana M, Ayudhaya JK. Prophylaxis of symptomatic patent ductus arteriosus with oral ibuprofen in very low birth infants. J Med Assoc Thai 2008 Oct; 91 Supple 3:S28-34.

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255990?ordinalpos=4&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum