

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos valorados críticamente

### El ibuprofeno es eficaz en el cierre del conducto arterioso persistente en el recién nacido pretérmino y presenta menos efectos secundarios que la indometacina

Andrés de Llano JM<sup>1</sup>, Ochoa Sangrador C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General del Río Carrión. Palencia (España).

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Jesús María Andrés de Llano, [jmandres@ono.com](mailto:jmandres@ono.com)

**Palabras clave en inglés:** ductus arteriosus, patent; infant, premature; infant, low birth weight; ibuprofen; indomethacin.

**Palabras clave en español:** conducto arterioso permeable; prematuro; recién nacido de bajo peso; ibuprofeno; indometacina.

**Fecha de recepción:** 30 de mayo de 2010 • **Fecha de aceptación:** 9 de junio de 2010

**Fecha de publicación en Internet:** 21 de junio de 2010

Evid Pediatr. 2010;6:30.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Andrés de Llano JM, Ochoa Sangrador C. El ibuprofeno es eficaz en el cierre del conducto arterioso persistente en el recién nacido pretérmino y presenta menos efectos secundarios que la indometacina. Evid Pediatr. 2010;6:30.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2010;2:30>

©2005-10 • ISSN: 1885-7388

# El ibuprofeno es eficaz en el cierre del conducto arterioso persistente en el recién nacido pretérmino y presenta menos efectos secundarios que la indometacina

Andrés de Llano JM<sup>1</sup>, Ochoa Sangrador C<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Pediatría. Hospital General del Río Carrión. Palencia (España).

<sup>2</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora (España).

Correspondencia: Jesús María Andrés de Llano, jmandres@ono.com

**Referencia bibliográfica:** Ohlsson A, Walla R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub4.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** el ibuprofeno es eficaz en el cierre de la persistencia del conducto arterioso. El ibuprofeno es tan eficaz como la indometacina en el cierre del ductus y parece reducir el riesgo de enterocolitis necrotizante e insuficiencia renal transitoria. El ibuprofeno podría ser el tratamiento de elección, aunque son necesarios estudios para evaluar el efecto a largo plazo del tratamiento, comparándolo con la indometacina.

**Comentario de los revisores:** el uso del ibuprofeno parece seguro y eficaz en el cierre de la persistencia del conducto arterioso, con menos efectos secundarios que la indometacina. Sería deseable disponer de estudios con mayor número de pacientes recogidos y evaluar el seguimiento a largo plazo.

**Palabras clave:** conducto arterioso permeable; prematuro; recién nacido de bajo peso; ibuprofeno; indometacina.

**Ibuprofen is effective in closing a patent ductus arteriosus in preterm newborns, and it could produce less adverse effects than indomethacin**

## Abstract

**Authors' conclusions:** Ibuprofen is effective in closing a patent ductus arteriosus. Ibuprofen is as effective as indomethacin in closing a ductus and reduces the risk of necrotizing enterocolitis and transient renal insufficiency. Ibuprofen could be the drug of choice, although studies are needed to evaluate the effect of the Ibuprofen treatment compared to indomethacin on long-term outcomes.

**Reviewers' commentary:** the use of ibuprofen seems to be safe and effective in closing a ductus with fewer side effects than indomethacin. Studies with more number of patients are needed to evaluate the effect on long-term outcomes.

**Key words:** ductus arteriosus, patent; infant, premature; low birth weight, infant; ibuprofen, indomethacin.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** determinar la eficacia y seguridad del ibuprofeno comparado con placebo, con la no intervención y con otros inhibidores de la ciclooxigenasa, en el cierre del conducto arterioso persistente (PCA) en pretérminos y neonatos de bajo peso.

**Diseño:** revisión sistemática.

**Fuentes de datos:** hasta diciembre de 2009 se revisaron las

bases de datos y buscadores MEDLINE, EMBASE, CINAHL, Cochrane Central Register of Controlled Trials y resúmenes publicados en *Pediatric Research*, *Pediatric Academic Societies (PAS)* y *European Society of Pediatric Research*. No se efectuó restricción por idioma.

**Selección de estudios:** ensayos controlados aleatorizados o cuasi-aleatorizados. Tipo de participantes: pretérminos de <37 semanas de edad gestacional o neonatos de bajo peso (<2.500 g) con PCA, diagnosticados por clínica o

ecografía en el periodo neonatal (<28 días). Tipos de intervenciones: grupo experimental: tratados con ibuprofeno (oral o intravenoso); grupos control: sin tratamiento o tratados con placebo, indometacina u otros inhibidores de la enzima ciclooxigenasa.

**Extracción de datos:** medida de resultado primario: fallo en el cierre de la PCA a la semana de administración de la primera dosis de ibuprofeno. Medidas de resultados secundarios: mortalidad intrahospitalaria, neonatal e infantil, reapertura de la PCA, necesidad de cierre con indometacina, duración de la ventilación mecánica, días de oxígeno suplementario, neumotórax, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular de cualquier grado, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrotizante (ECN), perforación intestinal, sangrado gastrointestinal, días de alimentación enteral, días en recuperar el peso al nacer, retinopatía del prematuro, sepsis, disminución del flujo urinario, nivel de creatinina en suero/plasma tras el tratamiento, estancia hospitalaria, evolución neurológica y nivel de bilirrubina. Se siguió la metodología del grupo revisor de la colaboración Cochrane Neonatal: dos revisores extrajeron los datos de forma independiente según un modelo prefijado, comparando sus resultados y consensuando las diferencias.

**Resultados principales:** se incluyeron 20 estudios ( $n = 1.092$  niños) en el análisis, con muestras de entre 16 y 170 niños. En comparación con placebo (un solo estudio), el ibuprofeno redujo el resultado compuesto de muerte neonatal, abandono del estudio o necesidad de tratamiento de rescate (riesgo relativo [RR]: 0,58; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,38 a 0,89; diferencia de riesgos [DR] -0,22; IC95%: -0,38 a -0,06); número necesario a tratar [NNT]: 5; IC 95%: 3 a 17). En el riesgo de fallo en el cierre del ductus del ibuprofeno comparado con la indometacina (19 estudios) no se encontraron diferencias (RR: 0,94; IC 95%: 0,76 a 1,17; DR: -0,02; IC 95%: -0,07 a 0,04). El riesgo de ECN fue inferior para el ibuprofeno (15 estudios;  $n = 865$ ), con un RR de 0,68 (IC 95%: 0,47 a 0,99); DR: -0,04 (IC 95%: -0,08 a -0,00;  $p = 0,04$ ); NNT: 25 (IC 95%: 13 a infinito). Hubo menos riesgo de insuficiencia renal transitoria en lactantes que recibieron ibuprofeno comparado con el grupo de indometacina. No se apreciaron otras diferencias importantes en comorbilidad neonatal. La administración oral de ibuprofeno fue tan eficaz como la intravenosa.

**Conclusión:** el ibuprofeno es eficaz en el cierre del PCA. El ibuprofeno es tan eficaz como la indometacina en el cierre del PCA y reduce el riesgo de ECN y la insuficiencia renal transitoria. Considerando la reducción de ECN observada en esta actualización, el ibuprofeno parece ser el tratamiento de elección. Son necesarios estudios para evaluar el efecto a largo plazo del tratamiento con ibuprofeno en niños con PCA comparándolo con indometacina.

**Conflicto de intereses:** ninguno.

**Fuente de financiación:** Department of Paediatrics, Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** la prevalencia de la PCA en neonatos de muy bajo peso (<1.500 g) se estima en un 28%<sup>1</sup>. Esta PCA se asocia a inestabilidad hemodinámica y a patología neonatal importante como la ECN, enfermedad pulmonar crónica e incluso muerte<sup>2</sup>. Los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina, facilitan el cierre del ductus hasta en un 83%<sup>1</sup>. No obstante, la utilización de indometacina se ha asociado con alteración de la función renal transitoria y permanente, ECN, hemorragia y perforación gastrointestinal, alteración de la función plaquetaria y disminución del flujo sanguíneo cerebral. Parece por tanto justificado evaluar otros inhibidores de la enzima ciclooxigenasa, como el ibuprofeno, que tuvieran menos efectos secundarios sin pérdida de eficacia<sup>1</sup>.

**Validez o rigor científico:** la metodología empleada en la revisión sistemática siguió los rigurosos criterios de la Colaboración Cochrane y del Cochrane Neonatal Review Group. Se realizó una búsqueda bibliográfica exhaustiva. Las limitaciones de la revisión proceden de las de los estudios encontrados. Son estudios de pequeño tamaño y muchos de ellos con deficiencias en la aleatorización y/o el enmascaramiento. En muchos de los resultados, el escaso número de eventos impide encontrar diferencias estadísticamente significativas y las estimaciones son imprecisas. No obstante, la heterogeneidad ( $I^2 >50\%$ ) sólo ha sido significativa para tres resultados secundarios (momento en alcanzar el peso al nacimiento, descenso en el flujo urinario y niveles de creatinina a las 72 h del tratamiento). No parece existir sesgo de publicación. En los estudios revisados no existe información sobre el seguimiento a largo plazo.

**Importancia clínica:** en esta revisión se encuentra información suficiente como para afirmar que el ibuprofeno tiene una eficacia superior a placebo (NNT: 5) y similar a la indometacina en el tratamiento de la PCA. Asimismo los resultados disponibles sugieren que el uso de ibuprofeno se asocia a un menor riesgo de ciertos eventos adversos previamente asociados al tratamiento con indometacina. No obstante, las estimaciones de reducción del riesgo son poco precisas y sólo dos de ellas con significación estadística (ECN y descenso del flujo urinario). Mientras la reducción del riesgo de ECN puede ser clínicamente relevante (NNT: 25), no está clara la importancia clínica del descenso del flujo urinario (NNT: 11). En todo caso, hay que tener en cuenta que existe un importante riesgo de diferentes eventos adversos con ambos tratamientos y que falta información sobre efectos a largo plazo.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** el tratamiento de la PCA en el pretérmino y neonato de bajo peso disminuye la morbimortalidad, aunque no está exento de efectos adversos. Existe una gran variabilidad entre países y unidades de cuidados intensivos neonatales en el uso de antiinflamatorios no esteroi-

deos para el tratamiento de la PCA<sup>4</sup>. Asimismo, se están buscando medicamentos que, a igual eficacia, reduzcan los efectos secundarios del tratamiento estándar con indometacina. Por la información disponible en esta revisión, el ibuprofeno parece presentar ventajas sobre la indometacina aunque el clínico tiene que ser consciente de que ambos tratamientos se asocian a frecuentes efectos adversos. Por otra parte, no existen datos que sugieran que, en nuestro medio, el perfil de eficacia y seguridad del ibuprofeno sea distinto al observado en esta revisión. Como los mismos autores argumentan, es necesario seguir investigando en este campo, con ensayos clínicos controlados de mayor tamaño y seguimientos a largo plazo (18-24 meses). Esta información permitirá juzgar si el ibuprofeno debe ser considerado tratamiento de primera elección en las guías de práctica clínica.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existe.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network 1996-1997. *Pediatrics*. 2000; 106:1070-9.
2. Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1978;92:467-73.
3. Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papa-georgiou A, Aranda JV. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA*. 1996;275:539-44.
4. Guimarães H, Rocha G, Tomé T, Anatolitou F, Sarafidis K, Fanos V. Non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment of patent ductus arteriosus in European newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22 (Suppl 3):77-80.