

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos valorados críticamente

Indometacina e ibuprofeno en el tratamiento del conducto arterial persistente del prematuro: la duda no es la eficacia, sino la seguridad

de Armas Iglesias I¹, González de Dios J², Aparicio Sánchez JL³

¹Servicio de Pediatría. Hospital Dr. José Molina Orosa. Lanzarote (España).

²Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

³Servicio de Pediatría. Hospital General de Lanzarote. Gran Canaria (España).

Correspondencia: Idaira de Armas Iglesias, idairearmas@hotmail.com

Palabras clave en inglés: indomethacin; ibuprofen; therapeutic use; ductus arteriosus, patent; treatment.

Palabras clave en español: indometacina; ibuprofeno; uso terapéutico; conducto arterial persistente; tratamiento.

Fecha de recepción: 27 de abril de 2011 • Fecha de aceptación: 5 de mayo de 2011

Fecha de publicación en Internet: 11 de mayo de 2011

Evid Pediatr. 2011;7:45.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

De Armas Iglesias I, González de Dios J, Aparicio Sánchez JL. Indometacina e ibuprofeno en el tratamiento del conducto arterial persistente del prematuro: la duda no es la eficacia, sino la seguridad. Evid Pediatr. 2011;7:45.

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

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2011;7:45>

©2005-11 • ISSN: 1885-7388

Indometacina e ibuprofeno en el tratamiento del conducto arterial persistente del prematuro: la duda no es la eficacia, sino la seguridad

de Armas Iglesias I¹, González de Dios J², Aparicio Sánchez JL³

¹Servicio de Pediatría. Hospital Dr. José Molina Orosa. Lanzarote (España).

²Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante (España).

³Servicio de Pediatría. Hospital General de Lanzarote. Gran Canaria (España).

Correspondencia: Idaira de Armas Iglesias, idairadearmas@hotmail.com

Referencia bibliográfica: Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkinstant A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2011;96:F45-52.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: indometacina o ibuprofeno, administrados a prematuros mayores de un día de vida, favorecen el cierre del conducto arterioso pero no se han observado otros beneficios a corto plazo. El tratamiento con ibuprofeno puede incrementar el riesgo de enfermedad pulmonar crónica.

Comentario de los revisores: ambos fármacos son eficaces para el cierre del conducto arterial persistente, pero la elección entre uno u otro dependerá de criterios de seguridad, teniendo en cuenta que el ibuprofeno parece relacionarse con mayor incidencia de enfermedad pulmonar crónica y la indometacina con mayor oliguria.

Palabras clave: indometacina; ibuprofeno: uso terapéutico; conducto arterial persistente: tratamiento.

Indomethacin versus ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus: the question is not about effectiveness, it's about safety

Abstract

Authors' conclusion: intravenous indomethacin or ibuprofen administered to preterm infants older than 24 hours induced ductal closure, but other short-term benefits were not seen. Treatment with ibuprofen may increase the risk of chronic lung disease.

Reviewers' commentary: both drugs are effective for patent ductus arteriosus closure. The choice between them will depend on safety criteria. We should take into account that the risk of chronic lung disease seems to be higher with ibuprofen, and oliguria is more frequent in patients treated with indomethacin.

Keywords: indomethacin; ibuprofen: therapeutic use; ductus arteriosus, patent: treatment.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: comparar la eficacia y la seguridad indometacina (Indo), ibuprofeno (Ibu) y placebo (P) en el cierre del conducto arterial persistente (CAP) del prematuro.

Diseño: revisión sistemática (RS) con metaanálisis (MA).

Fuente de datos: MEDLINE (1966-agosto 2008), EMBASE (1982-agosto 2008), Cochrane Central Register of Controlled Trials, CINAHL, Cochrane Library, clinicaltrials.gov, controlled-trials.com, American Pediatric and European Paediatric

Research Societies and Effective Care of the Newborn Infant. Se utilizaron los descriptores "infant, newborn", "ductusarteriosus, patent", "randomisedcontrolled trial"; e "indomethacin", "ibuprofen" o "cyclooxygenaseinhibitors". Se contactó con los autores para buscar ensayos no publicados.

Selección de estudios: estudios aleatorizados (ECA) y cuasialeatorizados que comparaban Indo frente a P intravenosos, Indo frente a Ibu intravenosos e Ibu frente a P intravenosos en el cierre del CAP en prematuros (< 37 semanas de edad gestacional) o recién nacidos de bajo peso (< 2500 g), de más de 24 horas de vida, con datos clínicos de CAP (soplo sistó-

lico, frémito precordial, o pulsos saltones) y/o ecocardiográficos (tamaño del CAP, cortocircuito izquierda-derecha, dilatación auricular) importantes. Se excluyeron estudios de Indo y/o Ibu profilácticos y con administración oral de los fármacos.

Extracción de datos: dos autores, de forma independiente, valoraron la calidad metodológica de los estudios (con la escala de Jadad) y extrajeron los datos, resolviendo las discrepancias por consenso. La variable principal fue el cierre del CAP. Las variables secundarias fueron: mortalidad prealta hospitalaria, enteritis necrotizante (ENC), hemorragia intraventricular (HIV), enfermedad pulmonar crónica (EPC) a los 28 días y/o 36 semanas postconcepcional y neurodesarrollo (escala de Bayley). Los grupos de tratamiento se compararon calculando el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), empleando modelos de efectos fijo y aleatorio en función de la heterogeneidad. Se realizó un análisis de sensibilidad según la puntuación en calidad de los estudios, su cegamiento, la edad media de los pacientes (< 72 horas y \geq 72 horas) y el uso de criterios clínicos frente a ecográficos. Se comprobó la heterogeneidad entre estudios, y cuando era significativa ($p = 0,10$), se efectuó análisis de sensibilidad post hoc. Se realizó un metaanálisis tradicional de Indo frente a P y de Indo frente a Ibu, y un "network" metaanálisis* de Ibu frente a P.

Resultados principales: se localizaron 565 artículos, de los cuales se incluyeron 19 (un total de 1337 casos). Diez ECA comparaban Indo frente a Ibu (prueba de heterogeneidad $I^2 = 0\%$), nueve Indo frente a P ($I^2 = 61\%$), y uno Ibu frente a P ($I^2 = 0\%$). Indo e Ibu demostraron igual eficacia en el cierre del CAP y el doble que P: RR: 2,39 (IC 95%: 2,05 a 2,78) y RR: 2,40 (IC 95%: 2,03 a 2,84), respectivamente. El Ibu se relacionó con un riesgo mayor de EPC que la Indo (RR: 1,28; IC 95%: 1,03 a 1,60) y que el P (RR: 1,29; IC 95%: 0,99 a 1,70). No se encontraron diferencias significativas en cuanto a HIV, ENC o mortalidad. No ha sido posible obtener resultados a medio-largo plazo sobre el neurodesarrollo.

Conclusión: Indo e Ibu, administrados a prematuros de más de un día de vida, favorecen el cierre del CAP, pero no se han observado otros beneficios a corto plazo. El tratamiento con Ibu puede incrementar el riesgo de EPC.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: un autor ha recibido una beca de investigación de la Universidad de Newcastle (Australia).

* "Network" metaanálisis: nueva técnica estadística usada para comparar de forma indirecta el riesgo o beneficio asociado con una muestra aleatorizada a varias intervenciones, pero que no han sido probadas directamente una frente a la otra. Los ensayos necesitan haber sido realizados en poblaciones con similar edad y perfil de enfermedad, y compartir una rama de tratamiento o placebo común⁶.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el CAP es una patología frecuente del recién nacido prematuro que complica su curso clínico y aumenta el riesgo de EPC, ENC y HIV. Hasta casi un tercio de los RN con peso al nacer < 1500 g precisa tratamiento (bien médico o quirúrgico)¹. El tratamiento tradicional ha sido la Indo, pero su administración se ha relacionado con complicaciones debido a que provoca disminución en la perfusión cerebral, renal y mesentérica. El Ibu podría ser una alternativa cuya efectividad parece probada, pero también existen dudas sobre aspectos de su seguridad.

Validez o rigor científico: la RS (con MA) es metodológicamente correcta en base a la propuesta PRISMA y no se detecta ningún defecto mayor que pueda cuestionar sus conclusiones. La mayor debilidad procede de la calidad de los ECA incluidos en el MA: 12 de calidad baja (1 y 2 en la escala de Jadad), uno de calidad media (3 en la escala de Jadad) y seis de calidad alta (4 y 5 en la escala de Jadad). Una peculiaridad a tener en cuenta es que en la comparación de Ibu frente a P solo hay un ECA (con 14 pacientes por rama), pero en el análisis indirecto se tienen en cuenta además los 315 pacientes que recibieron Ibu (en la comparación de Ibu frente a Indo) y los 300 pacientes que recibieron P (en la comparación de Indo frente a P).

Importancia clínica: existen otros MA^{2,4} que coinciden con el analizado en que ambos fármacos son igualmente efectivos para el cierre del CAP. Sin embargo, no están claras las diferencias en las complicaciones de cada intervención: los MA de Ohlsson *et al.*² y de Thomas *et al.*³ encuentran que el uso de Indo se relaciona con mayor riesgo de oliguria y afectación renal; sin embargo, Gimeno *et al.*⁴, al igual que el presente MA de Jones *et al.*, encuentra que el Ibu se relaciona con mayor incidencia de EPC. Es llamativa la diferencia de conclusiones entre los dos MA con mayor calidad: 1) el de Ohlsson *et al.*², RS de la Colaboración Cochrane con 20 ECA publicados hasta diciembre de 2009 (y que actualiza la RS del año 2008 de los mismos autores) y que concluye que Ibu podría ser el fármaco de elección en el cierre del CAP (por su menor isquemia renal –oliguria e insuficiencia renal– y gastrointestinal –NEC–); 2) el presente MA de Jones *et al.*, con 19 ECA publicados hasta agosto de 2008 y que plantea que Ibu podría no ser el tratamiento de elección (por su mayor incidencia de EPC, aproximadamente un 30% superior a Indo y a P). Cabe destacar que, al analizar cada uno de los 20 ECA incluidos en la RS de Ohlsson *et al.*², solo hay coincidencia en diez de los 19 ECA incluidos en la RS de Jones *et al.*

Aplicabilidad en la práctica clínica: ambos fármacos son igualmente efectivos para cerrar el CAP, pero presentan un riesgo de complicaciones diferente: la Indo parece relacionarse con un mayor riesgo de isquemia renal e intestinal y el Ibu podría relacionarse con mayor riesgo de EPC. En el balance beneficios-riesgos se deben sopesar los efectos secundarios de ambos fármacos cuando se tome la decisión de cuál emplear. Otro punto que se debería tener en cuenta es el coste de ambas interven-

TABLA 1. COMPARACIÓN DE COSTES ENTRE IBUPROFENO E INDOMETACINA

Indometacina	Ibuprofeno
Inacid PDA vial 1 mg 1 vial = 8,96 €	Pedea amp 5 mg/ml , ampollas de 2 ml (4 amp) 1 amp = 111 €
Dosis inicial 0,2 mg/kg + 2 dosis de 0,1-0,2 mg/kg	Dosis inicial 10 mg/kg + 2 dosis de 5 mg/kg
Para un paciente "estándar" de 1,5 kg: 1,5 kg x 3 dosis de 0,2 mg/kg = 0,9 mg = 1 vial = = 8,96 € por ciclo de tratamiento	Para un paciente "estándar" de 1,5 kg: 1,5 kg x 20 mg/kg (10+5+5) = 30 mg = 6 ml = 3 amp = 333 € por ciclo de tratamiento

ciones. El tratamiento estándar con Ibu es aproximadamente entre 24 y 37 veces más caro que con Indo (tabla 1), si bien este análisis no constituye un estudio de evaluación económica. Pese a la existencia de estudios de calidad, y ante conclusiones divergentes, no existe en la práctica consenso sobre el fármaco empleado como de primera línea para el cierre del CAP del prematuro en la unidades de cuidados intensivos neonatales (incluyendo actualmente la posibilidad de Ibu oral⁵).

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. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;14: CD003481.
3. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr*. 2005;164: 135-40.
4. Gimeno Navarro A, Modesto Alapont V, Morcillo Sopena F, Fernández Gilino C, Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso A. Ibuprofeno frente a indometacina para el tratamiento del conducto arterioso del prematuro: revisión sistémica y metaanálisis. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:309-18.
5. Gokmen T, Erdeve O, Altung N, Oguz SS, Dilmen U. Efficacy and safety of oral versus intravenous Ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2011;158:549-54.
6. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med*. 2002;21:2313-24.