

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

¿Cuándo tratar la persistencia del ductus arterioso del prematuro? Una duda que aún persiste

Aparicio Sánchez JL¹, Puebla Molina SF²

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

²Intensivista Pediátrico. Magíster en Epidemiología Clínica. Hospital San Juan de Dios de La Serena (Chile).

Correspondencia: José Luis Aparicio Sánchez, japaricio1970@gmail.com

Palabras clave en inglés: treatment outcome; infant, newborn; ibuprofen; hemodynamics; ductus arteriosus, patent.

Palabras clave en español: resultado del tratamiento; recién nacido; ibuprofeno; hemodinámica; conducto arterioso permeable.

Fecha de recepción: 21 de agosto de 2012 • **Fecha de aceptación:** 31 de agosto de 2012

Fecha de publicación del artículo: 5 de septiembre de 2012

Evid Pediatr. 2012;8:64.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Aparicio Sánchez JL, Puebla Molina S. ¿Cuándo tratar la persistencia del ductus arterioso del prematuro? Una duda que aún persiste. Evid Pediatr. 2012;8:64.

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=2012;8:64>

©2005-12 • ISSN: 1885-7388

¿Cuándo tratar la persistencia del ductus arterioso del prematuro? Una duda que aún persiste

Aparicio Sánchez JL¹, Puebla Molina SF²

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

²Intensivista Pediátrico. Magíster en Epidemiología Clínica. Hospital San Juan de Dios de La Serena (Chile).

Correspondencia: José Luis Aparicio Sánchez, japaricio1970@gmail.com

Referencia bibliográfica: Sosenko IRS, Fajardo MF, Claire NC, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus Treatment and respiratory outcome in pre-mature Infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2012;160:929-35.e1.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: los prematuros con síntomas leves de ductus arterioso persistente (DAP) no se benefician del tratamiento precoz con ibuprofeno en comparación con los que reciben tratamiento expectante.

Comentario de los revisores: los resultados del presente estudio no son definitivos para determinar el momento óptimo en el que se debe iniciar el tratamiento con ibuprofeno del DAP en el prematuro.

Palabras clave: resultado del tratamiento; recién nacido; ibuprofeno; hemodinámica; conducto arterioso permeable.

When to treat patent ductus arteriosus of prematurity? One question that still remains

Abstract

Authors' conclusions: premature infants with mild symptoms of patent ductus arteriosus (PDA) do not benefit from early treatment with ibuprofen compared with those treated expectantly.

Reviewers' commentary: the results of this study are not definitive in determining the optimal time in which to initiate treatment of PDA with ibuprofen in preterm infants.

Keywords: treatment outcome; infant, newborn; ibuprofen; hemodynamics; ductus arteriosus, patent.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar si el inicio precoz del tratamiento con ibuprofeno, en pacientes con ductus arterioso persistente (DAP) con sintomatología leve mejora el pronóstico respiratorio, en comparación, con la actitud expectante y el tratamiento solo cuando se presente compromiso hemodinámico significativo.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado doble ciego, controlado con placebo.

Emplazamiento: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de un hospital terciario (Miami, EE. UU.).

Población de estudio: neonatos de edad gestacional (EG) entre 23 y 32 semanas y con peso al nacimiento entre 500 y 1250 g, con más de 24 horas y menos de 14 días de vida que presentaron DAP (demostrado ecocardiográficamente) y

síntomas leves de DAP (acidosis metabólica, soplo, pulsos saltones). Criterios de exclusión: pacientes que ya desde el momento de su captación presentaban sintomatología de DAP hemodinámicamente significativo (HS), cardiopatías congénitas, sepsis, insuficiencia renal, hipertensión pulmonar, patología abdominal, diátesis hemorrágica, los que se encontraban en condición terminal y los de peso muy bajo para la EG. Se calculó un tamaño muestral de 168 casos para detectar una diferencia del 20% con un nivel de significación $p < 0,05$ en la variable de resultado principal (número de días que los neonatos precisaron O_2 suplementario durante sus primeros 28 días de vida). Finalmente fueron incluidos en el estudio solo 105 recién nacidos por tener que terminar antes de lo previsto el ensayo clínico (debido a interrupción del suministro del fármaco utilizado).

Intervención: los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos: un grupo de tratamiento precoz (TP; $n = 54$), que recibió ibuprofeno (dosis habituales) y un grupo de tratamiento expectante.

tante (TE, n = 51), que recibió placebo (glucosa al 5%, administrada con un volumen similar y con el mismo esquema terapéutico que el descrito para el ibuprofeno). Si en el transcurso del estudio el DAP se transformaba en HS, se administraba ibuprofeno de manera no ciega o se procedía al cierre quirúrgico, según los casos, a criterio del equipo que trataba al paciente.

Medición del resultado: como variable de resultado principal se consideraron el número de días que los neonatos precisaron O₂ suplementario (definido como FIO₂ > 21% para mantener saturaciones > 88%) durante sus primeros 28 días de vida, la mortalidad a las 36 semanas de gestación y la morbilidad respiratoria grave. Como resultados secundarios se valoraron la mortalidad, la duración del tratamiento con O₂, la duración de la ventilación mecánica, la necesidad de O₂ a las 36 semanas de edad gestacional, la aparición de neumotórax, enfisema pulmonar intersticial, perforación intestinal, enterocolitis necrotizante quirúrgica, hemorragias intracraneales (HIC) grado III o IV, leucomalacia periventricular, sepsis y/o retinopatía del prematuro.

Resultados principales: el grupo TP recibió tratamiento a una edad mediana de tres días frente a los 11 días del grupo TE que presentaron síntomas HS (un 20%). Aunque un número significativamente mayor de niños del grupo TE recibió una segunda tanda de tratamiento placebo en comparación con el grupo TP, no se encontraron diferencias significativas en los resultados primarios entre los dos grupos. Sin embargo, se detectaron diferencias significativas en el porcentaje de niños que precisaron tratamiento no ciego con ibuprofeno o ligadura quirúrgica del DAP por presentar clínica HS en los primeros 28 días (20 frente al 13% en TE y TP, respectivamente). También se detectó un mayor número de neonatos que precisaban O₂ suplementario (FIO₂ > 30%) a las 36 semanas de EG en grupo TP. No se encontraron diferencias en las variables secundarias estudiadas. La ausencia de diferencias entre los dos grupos se mantiene si se estratifican los resultados por peso (menores y mayores de 800 g).

Conclusión: los prematuros con síntomas leves de DAP no se benefician del tratamiento precoz si se les compara con los que reciben tratamiento expectante al presentar síntomas HS.

Conflicto de intereses: el estudio está financiado por la empresa fabricante del fármaco, aunque los autores declaran ausencia de conflicto de intereses.

Fuente de financiación: beca de Ovation (actualmente Lindbeck) Pharmaceuticals y de la Universidad de Miami.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: en la actualidad, existe una gran variabilidad en el manejo clínico del DAP del prematuro. Hay clínicos que realizan tratamiento profiláctico en niños por debajo de determinada EG; otros lo tratan si el paciente presenta síntomas clínicos, aunque sean leves, y otros solo tratan el DAP

HS, que es el único supuesto en el que hay consenso para indicar tratamiento¹. Todas estas aproximaciones tienen sus beneficios y sus riesgos. Por un lado, el cierre precoz del DAP puede reducir morbilidad a corto y largo plazo (hipotensión, deterioro respiratorio, hipoperfusión intestinal y displasia broncopulmonar) pero, dado que un porcentaje sustancial de DAP se cierran sin necesidad de tratamiento, esta estrategia expone innecesariamente a multitud de pacientes a fármacos inhibidores de la ciclooxigenasa y a cierre quirúrgico, con sus efectos secundarios correspondientes (fallo renal, perforación intestinal, disfunción cardiopulmonar, quilotórax, parálisis de las cuerdas vocales y/o diafragmática). Por otro lado, la actitud expectante consigue evitar sobremedicar a esa población, pero a expensas de asumir el riesgo de aparición de las morbilidades previamente citadas. En este contexto, cualquier estudio bien diseñado y orientado a aclarar qué estrategia es más beneficiosa para nuestros pacientes, está justificado.

Validez o rigor científico: el ensayo clínico presenta una buena calidad en base a la escala de Jadad (4 sobre 5, dado que existe alguna duda sobre la secuencia oculta de aleatorización) y se realizó análisis por intención de tratar. Como limitación más importante se ha de comentar que no se alcanzó el tamaño muestral calculado, lo que resta potencia a la detección de diferencias significativas (dado que un número significativamente mayor de niños del TE recibieron una segunda tanda de tratamiento, los autores podrían haber hecho un cálculo *post hoc* de la potencia para verificar que los resultados obtenidos son fiables y no son debidos a un tamaño muestral insuficiente), y que las pérdidas prealeatorización fueron muy elevadas.

Importancia clínica: los resultados del presente estudio son coherentes con los publicados hasta el momento. Por un lado, el uso profiláctico del ibuprofeno en el DAP es estudiado en una revisión sistemática de Colaboración Cochrane², que abarca siete estudios (n = 931) y que concluye que “el uso profiláctico de ibuprofeno reduce la incidencia de DAP, la necesidad de tratamiento de rescate con inhibidores de la ciclooxigenasa y la necesidad de cierre quirúrgico”, aunque sin que se encontraran diferencias significativas en mortalidad, HIC ni en enfermedad pulmonar crónica. En cuanto a si tratar precozmente, con clínica de DAP leve o solo con afectación HS, la literatura es más confusa: así, Clyman *et al.*³ realizaron un metaanálisis que comparaba el uso precoz frente a tardío del ibuprofeno y concluye que los pacientes son tratados precozmente presentan un riesgo menor de displasia broncopulmonar, lo que contradice los resultados del artículo analizado y el de otros trabajos como el de Van Overmeire *et al.*⁴ o el de Benitz *et al.*⁵.

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados del presente estudio no son definitivos en relación a establecer el momento óptimo en el que se debe iniciar el tratamiento con ibuprofeno del DAP en el prematuro. Sigue sin estar claro cuál es el momento óptimo de tratar la DAP del prematuro: ¿profilácticamente, con manifestaciones clínicas leves, o expectante y solo aquellos DAP que presenten compromiso hemodinámico significativo?

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, *et al*. SIBEN's First Clinical Consensus: Diagnostic and therapeutic approach to the Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *AnPediatr (Barc)*. 2008; 69:454-81.
2. Ohlsson A, Shah S. Ibuprofeno para la prevención del conducto arterioso persistente en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer. *Cochrane Database of Syst Rev*. 2011 Issue 7. Art. No.: CD004213. DOI: 10.1002/14651858.CD004213.
3. Clyman RL. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr*. 1996;128:601-7.
4. Van Overmeire B, Van de Brock H, Van Laer P, Weyler J, Vanbaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 2001; 138: 205-11.
5. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol*. 2010;30:241-52.