

Ibuprofeno frente a indometacina en el tratamiento del conducto arterioso persistente del prematuro

A. Gimeno Navarro^a, A. Cano Sánchez^b, C. Fernández Gilino^a, J.I. Carrasco Moreno^b, I. Izquierdo Macián^a, A. Gutiérrez Laso^b y F. Morcillo Sopena^a

Servicios de ^aNeonatología y ^bCardiología Pediátrica. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

Introducción

El conducto (*ductus*) arterioso persistente (DAP) es una enfermedad frecuente en el prematuro. La indometacina es el tratamiento más utilizado en su cierre, pero puede alterar el flujo cerebral, renal y mesentérico. Recientemente el ibuprofeno ha mostrado ser eficaz en el cierre del DAP con menores efectos hemodinámicos. Este estudio se realizó para comparar la eficacia y seguridad del ibuprofeno frente a la indometacina en el cierre del DAP en el prematuro.

Material y métodos

Estudio aleatorizado que incluyó prematuros con DAP sintomáticos, diagnosticados mediante ecografía en la primera semana de vida, que precisaron soporte ventilatorio. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a indometacina o ibuprofeno por vía intravenosa. Se evaluó la tasa de cierre ductal, la necesidad de tratamiento adicional, las complicaciones y la evolución clínica.

Resultados

Se trataron 24 pacientes con indometacina y 23 con ibuprofeno. Sus características clínicas previas al diagnóstico fueron similares. Ambos tratamientos se mostraron eficaces en el cierre, 87,5 % para la indometacina y 82,6 % para el ibuprofeno. Las dos cohortes no se diferenciaron en la frecuencia de reaperturas, necesidad de dos tandas de fármaco, ni proporción de ligaduras quirúrgicas. Ningún paciente tratado con ibuprofeno presentó enfermedad abdominal que sí apareció en el grupo de indometacina (dos perforaciones intestinales y una enterocolitis necrosante). Siete pacientes (29 %) del grupo de indometacina desarrollaron disfunción renal transitoria frente a 2 casos (9 %) en el de ibuprofeno. En el grupo de indometacina un paciente experimentó insuficiencia renal transitoria y ninguno en el de ibuprofeno. El resto de complicaciones fue similar en ambos grupos.

Conclusiones

En nuestra serie el ibuprofeno se mostró igual de eficaz que la indometacina en el cierre del DAP. No hubo diferencias significativas en la incidencia de complicaciones entre ambos grupos, aunque los tratados con ibuprofeno tuvieron menos complicaciones renales y ninguna intestinal.

Palabras clave:

Conducto arterioso persistente. Indometacina. Ibuprofeno. Prematuro. Síndrome de distrés respiratorio.

IBUPROFEN VERSUS INDOMETHACIN IN THE TREATMENT OF PATENT DUCTUS ARTERIOSUS IN PRETERM INFANTS

Introduction

Persistent patent ductus arteriosus (PDA) is a common entity in preterm infants. The most commonly used pharmacological treatment to close the ductus is indomethacin but it can affect cerebral, renal and mesenteric blood flow. Ibuprofen has recently been shown to be effective in closing PDA with fewer hemodynamic effects. In this study we compared the safety and efficacy of ibuprofen and indomethacin in the treatment of PDA in preterm infants.

Material and methods

A randomized trial was performed. Premature infants with symptomatic PDA confirmed by echocardiography in the first week of life and who required respiratory support were included. The patients were randomly assigned to receive either intravenous indomethacin or ibuprofen. The rate of ductal closure, need for additional treatment, complications, and clinical course were evaluated.

Results

Twenty-four patients were treated with indomethacin and 23 with ibuprofen. The clinical characteristics before

Correspondencia: Dra. A. Gimeno Navarro.

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: annagim@terra.es

Recibido en abril de 2005.

Aceptado para su publicación en junio de 2005.

treatment were similar in both groups. Both treatments were effective in closing PDA (87.5% in the indomethacin group and 82.6% in the ibuprofen group). The two cohorts did not differ in the rate of reopening, need for a second pharmacologic treatment, or surgical ductal ligation. No patient in the ibuprofen group developed gastrointestinal adverse effects, but two infants in the indomethacin group had isolated bowel perforation and one had necrotizing enterocolitis. Transient renal dysfunction developed in seven patients (29%) in the indomethacin group versus two (9%) in the ibuprofen group. Transient renal insufficiency was found in one patient in the indomethacin group and in none in the ibuprofen group. The rate of other complications was similar in both groups.

Conclusions

In our trial ibuprofen was as effective as indomethacin in closing PDA. No significant differences were found in the incidence of complications but fewer renal complications and no gastrointestinal complications were found in the ibuprofen group.

Key words:

Patent ductus arteriosus. Indomethacin. Ibuprofen. Preterm. Respiratory distress syndrome.

INTRODUCCIÓN

El conducto (*ductus*) arterioso es una estructura que permanece abierta durante el desarrollo fetal por efecto de los niveles elevados de prostaglandinas¹. Tras el nacimiento, disminuyen los niveles de prostaglandinas y la tendencia natural del *ductus* es a cerrarse espontáneamente en los primeros 3 días de vida. En los recién nacidos prematuros, especialmente en aquellos con enfermedad pulmonar, estos cambios no se producen de igual forma, y es probable que el conducto se mantenga abierto tras el nacimiento² (*ductus* arterioso persistente [DAP]). La persistencia de un conducto arterioso con un cortocircuito significativo aortopulmonar puede complicar la evolución de los pretérmino; se ha observado que condiciona un aumento del riesgo de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, displasia broncopulmonar y fallecimiento²⁻⁵. La incidencia del DAP varía en función de la edad gestacional y del peso al nacimiento, y es mayor cuanto menor es el peso y la edad gestacional; en prematuros de muy bajo peso al nacimiento con síndrome de distrés respiratorio se aproxima al 40% en el tercer día de vida^{2,6,7}. En nuestro servicio la incidencia actual del DAP es del 29% en los menores de 1.500 g y asciende al 50% en los menores de 1.000 g.

La indometacina, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, ha sido el tratamiento más utilizado en el cierre del DAP (bien de forma profiláctica o una vez diagnosticado)^{2,4,5,8}. Sin embargo, a pesar de su eficacia demostrada, su uso se ha asociado a complicaciones debidas a la disminución de la perfusión cerebral, renal y mesentérica⁹⁻¹⁵.

En los últimos años han aparecido estudios que concluían que el ibuprofeno, otro inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, era igual de eficaz en el cierre del DAP, pero con menores efectos hemodinámicos¹⁶⁻²³, no condicionando un descenso en el flujo sanguíneo del cerebro, intestino y riñones.

Por todo ello se ha diseñado un estudio prospectivo aleatorizado para comparar la eficacia y la seguridad del ibuprofeno frente a la indometacina en prematuros con DAP sintomático. El objetivo primario fue el cierre del conducto tras el tratamiento asignado y los objetivos secundarios la tasa de reapertura, necesidad de una segunda tanda de tratamiento farmacológico de rescate, necesidad de cierre quirúrgico, incidencia de complicaciones (enterocolitis necrosante, perforación intestinal, afectación renal, hemorragia intraventricular, otras hemorragias, displasia broncopulmonar) y fallecimiento.

PACIENTE Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Ensayo clínico prospectivo, con distribución aleatoria y grupo control, que fue aprobado por la comisión de investigación y el comité de ética de nuestro centro.

Protocolo

Se realizó el estudio en la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Fe de Valencia (Unidad de nivel III, referencia de comunidad, con 16 camas y 460 ingresos anuales). Se seleccionaron a los pacientes entre enero de 2003 y julio de 2004, previo consentimiento informado de los padres.

Los criterios de inclusión utilizados fueron prematuros con edad gestacional inferior a 34 semanas, en la primera semana de vida, que presentasen DAP con *shunt* hemodinámicamente significativo, diagnosticado mediante ecocardiografía y que precisaran soporte ventilatorio. En todos los niños se realizó un completo estudio ecocardiográfico Doppler (Hewlett Packard Sonos 2000 con un transductor de 7,5 MHz) por cardiólogos pediatras de la unidad neonatal, considerándose como *shunt* hemodinámicamente significativo la presencia de cortocircuito aortopulmonar dominante con relación DAP/tronco pulmonar > 0,3 e inversión del flujo diastólico en aorta abdominal^{16,24}.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron una diuresis inferior a 1 ml/kg/h en las 8 h previas al tratamiento, creatinina superior a 1,8 mg/dl, plaquetas inferiores a 60.000/ μ l, hemorragia activa (traqueal, digestiva o renal), hemorragia periintraventricular reciente (grados 3-4) o hiperbilirrubinemia grave.

Después de obtener el consentimiento informado de sus padres, los pacientes fueron aleatorizados para recibir una de las dos intervenciones:

1. Indometacina (Inacid DAP intravenosa MSD), a 0,2 mg/kg/dosis cada 12 h, un total de 3 dosis, administrada en perfusión intravenosa durante 30 min.

2. Ibuprofeno (ibuprofen Orphan Europe®), que se empleó con una dosis inicial de 10 mg/kg seguido de 2 dosis de 5 mg/kg cada 24 h, en perfusión intravenosa durante 20 min.

Transcurridas un mínimo de 48 h desde el inicio de este primer ciclo de tratamiento, se realizó un control ecocardiográfico. Si el conducto continuaba abierto y con repercusión clínica significativa, se administró como rescate otra tanda de 3 dosis de la misma medicación inicialmente asignada. Si este segundo tratamiento también falló o estuvo contraindicada su administración y el conducto seguía teniendo repercusiones significativas, se procedió al cierre quirúrgico.

Se definió la existencia de displasia broncopulmonar como necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de vida.

Se valoró la función renal midiendo la diuresis y las cifras de creatinina en el curso del tratamiento. Se consideró que existió disfunción renal transitoria (DRT) cuando se produjo un descenso de la diuresis al 50% del ritmo basal, pero sin llegar a menos de 1 ml/kg/h o un aumento de la creatinina del 50% sobre el nivel basal pero inferior a 1,8 mg/dl. Se definió insuficiencia renal transitoria (IRT) como un descenso de la diuresis por debajo de 1 ml/kg/h o un ascenso de la creatinina por encima de 1,8 mg/dl.

Todos los pacientes se manejaron siguiendo las guías clínicas y protocolos del servicio y se les realizaron los controles analíticos y cardiológicos considerados adecuados hasta su alta hospitalaria.

Cálculo del tamaño muestral

El cálculo del tamaño muestral se basó en la variable dependiente principal del estudio. Se sabe que, en una población similar a la nuestra, la proporción de cierres espontáneos de DAP es del 35% y la indometacina consiguió una tasa de cierres del 79%⁴. Asumiendo una proporción del 0,79 en el grupo control (indometacina), aceptando un riesgo α de 0,05 y un riesgo β de 0,20 en un contraste bilateral (poder estadístico del 80%), y estimando una tasa de pérdidas de seguimiento del 5%, se precisa una muestra global de 48 sujetos para detectar una diferencia igual o superior al 40% entre ambos grupos del estudio. Se ha utilizado la aproximación del Arcoseno, realizada con el programa Granmo 5,2²⁵.

Distribución aleatoria

Para procurar un número similar de pacientes en ambos grupos, se generó una secuencia de aleatorización en dos grupos mediante un procedimiento de bloques balanceados de cuatro elementos. Se utilizó una serie de números aleatorios generados por ordenador mediante la función «Aleatorio» del programa MS-Excel XP®, y a esta se aplicó

el procedimiento descrito por Friedman et al²⁶. Una vez generada, la secuencia de aleatorización se mantuvo oculta utilizando la técnica de los sobres opacos lacrados.

Análisis estadístico

La estrategia de análisis se ha basado en el principio de intención de tratar. Para hacer los cálculos se ha utilizado el programa SPSS® 11 para Windows®. 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. Las variables continuas se representan con los gráficos de cajas y patillas (*box-plot*) de Tuckey. 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 (P_{25} , P_{75}) 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 $p \leq 0,05$. La magnitud del efecto se cuantifica con la diferencia de riesgos (expresada en porcentaje), y su precisión se indica con los IC 95%. La redacción del manuscrito se ha realizado siguiendo la versión revisada del protocolo Consort²⁷.

RESULTADOS

La figura 1 muestra un diagrama de flujo en el que se representa los pacientes participantes en cada uno de los estadios del estudio.

De los 50 pacientes que se consideraron candidatos a participar, previamente a la aleatorización se excluyeron tres: uno porque los padres rehusaron dar su consentimiento; otro porque no cumplía uno de los criterios de inclusión (su edad posnatal superaba los 7 días), y otro porque cuando se iba a proceder a su aleatorización se objetivó que no se disponía de uno de los dos fármacos en la farmacia del servicio. El azar distribuyó finalmente a 24 para tratamiento con indometacina y 23 con ibuprofeno, siguiéndose todos hasta el final.

La tabla 1 indica que la aleatorización generó dos cohortes totalmente comparables e intercambiables en sus características basales previas a la administración del fármaco en estudio.

Se consiguió un cierre farmacológico del conducto en el 85,1% (IC 95% exacto = 71,7-93,8) de todos los prema-

turos. Como se aprecia en la tabla 2, la frecuencia de cierre farmacológico fue similar en ambas cohortes: 87,5% en el grupo que recibió indometacina y 82,6% en el que recibió ibuprofeno ($p = 0,7$).

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambas cohortes en cuanto a reaperturas tras el cierre, necesidad de dos tandas de fármaco, ni proporción de ligaduras quirúrgicas. De los 9 pacientes en los que no se consiguió cierre farmacológico, uno falleció, dos no se ligaron por no presentar repercusión clínica ni hemodinámica y en los seis restantes se practicó la ligadura quirúrgica: dos en el grupo de indometacina y cuatro en el de ibuprofeno.

La tasa de otras complicaciones fue similar en ambos grupos (tabla 2). Ningún paciente tratado con ibuprofeno presentó enfermedad abdominal, que sí apareció en el grupo de indometacina (dos perforaciones intestinales y una enterocolitis necrosante). Siete pacientes (29%) del

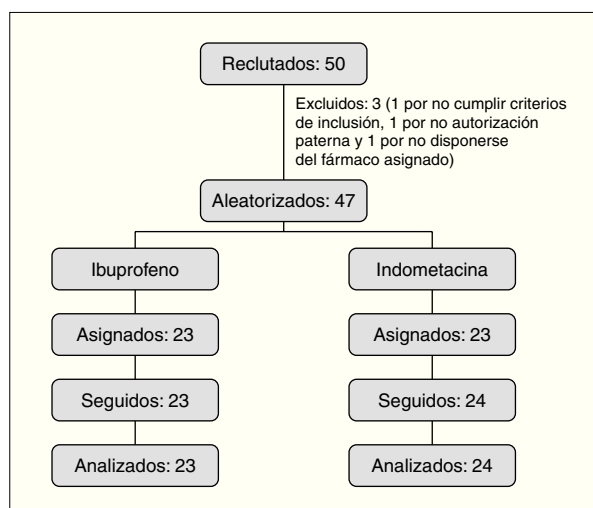


Figura 1. Diagrama de flujo de participantes y seguimiento.

TABLA 1 Características de los pacientes al inicio del estudio

	Total	Indometacina	Ibuprofeno	Significación estadística indometacina frente a ibuprofeno (prueba)
Número de aleatorizados	47	24	23	
N.º externos (%)	5 (10,6)	4 (16,7)	1 (4,3)	$p = 0,34$ (*)
N.º varones (%)	27 (57,4)	11 (45,8)	16 (69,6)	$p = 0,14$ (*)
EG (sem)	28 (26, 31)	28,5 (27, 30)	28 (24, 31)	$p = 0,64$ (**)
Peso al nacer (g)	1.075 (755, 1.515)	1.205,8 ± 512,9 ^a	1.169, ± 489,5 ^a	$p = 0,80$ (***)
Corticoides prenatal (%)	36 (76,6)	17 (70,8)	19 (82,6)	$p = 0,34$ (****)
Cesárea (%)	34 (72,3)	17 (70,8)	17 (73,9)	$p = 0,81$ (****)
Apgar 1.º min. < 4 (%)	9 (19,1) [1 perdido]	5 (21,7) [1 perdido]	4 (17,4)	$p = 0,34$ (*)
Surfactante (%)	40 (85,1)	21 (87,5)	19 (82,6)	$p = 0,70$ (*)
Al diagnóstico				
Edad posnatal (días)	3 (2, 4)	3 (2, 4)	3 (3, 5)	$p = 0,30$ (**)
Peso (g)	1.060 (740, 1.450)	1.155 (742, 1.447)	1.045 (705, 1.500)	$p = 0,72$ (**)
[PD - PN] (g) (*)	-41,3 ± 88,9	-53,5 ± 106,8	-41,3 ± 88,9	$p = 0,34$ (****)
Diuresis (ml/kg/h)	3,3 (2,7, 3,9)	3,2 (2,5, 3,8)	3,3 (2,9, 4,3)	$p = 0,27$ (**)
Creatinina (mg/dl)	1 (0,9, 1,1)	1,1 (0,9, 1,1)	1 (0,8, 1,1)	$p = 0,34$ (**)
Plaquetas (miles/μl)	241 (173, 316)	191 (141, 234)	169 (138, 252)	$p = 0,96$ (**)
Hematócrito (%)	42 (38, 47)	43,5 (38,5, 47)	41 (38, 48)	$p = 0,51$ (**)
Ventilación mecánica:				
V. alta frecuencia (%)	9 (19,1)	5 (20,8)	4 (17,4)	$p = 0,93$ (*)
VM convencional (%)	27 (57,4)	14 (58,3)	13 (56,5)	
CPAP nasal (%)	11 (23,4)	5 (20,8)	6 (26,1)	
% FiO ₂	29 (21, 38)	28 (21, 39)	30 (21, 38)	$p = 0,82$ (**)
MAP (cmH ₂ O)	8,5 (6,5, 9,9)	8,2 (6,8, 9,5)	8,5 (6, 10)	$p = 0,86$ (**)
Clínica de DAP				
Soplo (%)	32 (68,1)	19 (79,2)	13 (56,5)	$p = 0,09$ (****)
Pulsos saltones (%)	32 (68,1) [4 perdidos]	17 (70,8) [1 perdido]	15 (65,2) [3 perdidos]	$p = 0,93$ (****)
Empeoramiento radiológico (%)	35 (74,5)	18 (75)	17 (73,9)	$p = 0,93$ (****)
Empeoramiento ventilatorio (%)	23 (48,9)	12 (50)	11 (47,8)	$p = 1$ (****)
Tamaño DAP (mm)	2,2 (1,7, 2,7)	2,3 (1,8, 3)	2,2 (2, 2,5)	$p = 0,92$ (**)

Las variables categóricas se describen con recuento (%) y las continuas con mediana (P₂₅, P₇₅), salvo ^a con media ± desviación estándar.

Prueba estadística: (*) Test Exacto de Fisher. (**) U de Mann-Whitney. (***) Test t de Student. (****) Ji cuadrado de Pearson.

EG: edad gestacional; PN: peso al nacer; PD: peso al diagnóstico; V. alta frecuencia: ventilación alta frecuencia; VM: ventilación mecánica; CPAP: presión positiva continua en vía aérea; FiO₂: fracción inspiratoria de oxígeno; MAP: presión media de las vías respiratorias; DAP: ductus arterioso persistente.

TABLA 2 Resultados del tratamiento

	Indometacina (n = 24)	Ibuprofeno (n = 23)	Significación estadística indometacina frente a ibuprofeno (prueba)	Diferencia de riesgos (indometacina-ibuprofeno)% (IC 95 %)
Cierre farmacológico (%)	21/24 (87,5)	19/23 (82,6)	p = 0,7 (*)	4,9 (-15,5 a 25,2)
Reapertura tras cierre (%)	1/24 (4,2)	1/23 (4,3)	p = 1 (*)	-0,18 (-11,73 a 11,37)
Dos tandas de fármaco (%)	3/24 (12,5)	7/23 (30,4)	p = 0,13 (*)	-17,94 (-40,93 a 5,06)
Ligadura quirúrgica (%)	2/24 (8,3)	4/23 (17,4)	p = 0,41 (*)	-9,6 (-28,09 a 9,97)
Displasia broncopulmonar (%)	7/24 (29,2)	7/23 (30,4)	p = 0,92 (**)	-1,27 (-27,43 a 24,89)
HPIV grados III y IV (%)	1/24 (4,2)	2/23 (8,7)	p = 0,79 (*r)	-4,53 (-18,55 a 9,49)
Muerte al alta (%)	2/24 (8,3)	2/23 (8,7)	p = 0,96 (*)	-0,36 (-16,33 a 15,6)
Otras complicaciones				
Perforación intestinal (%)	2/24 (8,3)	0/23 (0)	p = 0,49 (*)	8,33 (-2,72 a 19,39)
Enterocolitis necrosante (%)	1/24 (4,2)	0/23 (0)	p = 1 (*)	4,17 (-3,83 a 12,16)
Trombocitopenia (%)	1/24 (4,2)	2/23 (8,7)	p = 0,61 (*)	-4,53 (-18,55 a 9,49)
Hemorragia pulmonar (%)	1/24 (4,2)	1/23 (4,3)	p = 1 (*)	-0,18 (-11,73 a 11,37)
Hemorragia digestiva (%)	0/24 (0)	1/23 (4,3)	p = 0,49 (*)	-4,35 (-12,68 a 3,97)
Disfunción renal transitoria (%)	7/24 (29,2)	2/23 (8,7)	p = 0,13 (*)	20,47 (-1,05 a 41,99)
Insuficiencia renal transitoria (%)	1/24 (4,2)	0/23 (0)	p = 1 (*)	4,17 (-3,83 a 12,16)
Días en ventilación mecánica	8 (1 a 16)	6 (3 a 9)	p = 0,19 (***)	
Días con O ₂ suplementario	6 (1 a 11)	5 (1 a 10)	p = 0,78 (***)	
Días estancia en UCIN	64 (42 a 86)	63 (43 a 83)	p = 0,93 (***)	

Las variables categóricas se describen con recuento (%) y los tiempos de supervivencia con mediana (IC 95%).

Prueba estadística: (*) Test Exacto de Fisher. (**) Ji cuadrado de Pearson. (***) Test de Log-Rank.

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; HPIV: hemorragia periintraventricular; UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

grupo de indometacina sufrieron DRT frente a dos (9%) en el de ibuprofeno. En el grupo de indometacina uno desarrolló IRT y ninguno en el de ibuprofeno.

Ninguna de las dos cohortes tuvieron mayor incidencia de displasia broncopulmonar (30% de indometacina frente a 29% de ibuprofeno), hemorragia periintraventricular grave (grados III-IV) (el 4% en el grupo de indometacina frente al 9% en el de ibuprofeno) ni muertes (8,3% frente a 8,7%) (tabla 2). Los 4 pacientes fallecidos tenían un peso al nacimiento menor de 750 g y edad gestacional inferior a 26 semanas; fallecieron a los 5, 7, 9 y 131 días.

De igual forma no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la ventilación mecánica (p = 0,19), en la duración del aporte de O₂ suplementario (p = 0,78), ni en la duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (p = 0,92).

DISCUSIÓN

El objetivo primario de este estudio fue determinar si el ibuprofeno administrado como tratamiento del conducto significativo diagnosticado en prematuros en la primera semana de vida era igual de efectivo que la indometacina. En nuestra serie ambos fármacos se han mostrado igual de eficaces en el cierre del DAP sintomático con una tasa de cierre similar a la encontrada en otros estudios^{16,17,21,28}.

El ibuprofeno ya ha demostrado su efectividad en el cierre del conducto en animales^{20,29}. En humanos, un metaanálisis de la revisión Cochrane³⁰ analiza ocho estudios

que incluyen un total de 509 pacientes comparando la efectividad del ibuprofeno frente a la indometacina en el cierre del conducto y concluye que ningún estudio encuentra diferencias significativas en la eficacia de cierre del DAP ni tampoco el metaanálisis.

Más recientemente el uso profiláctico de ibuprofeno^{23,31} dentro de las primeras horas de vida ha sido defendido y se están realizando ensayos para valorar su eficacia y seguridad en el descenso de la incidencia del DAP.

Las complicaciones renales (disfunción e insuficiencia renal transitorias) fueron menores en el grupo tratado con ibuprofeno (2 casos [9%]), que en el de indometacina (8 casos [33%]). En este último aparecieron 3 (12,5%) complicaciones digestivas (2 perforaciones intestinales y 1 ECN) por ninguna en el grupo tratado con ibuprofeno. Estos resultados podrían explicarse por los hallazgos referidos en estudios previos que señalan menores efectos secundarios intestinales y renales del ibuprofeno^{16,17,19-21,32}. Aunque ambos fármacos son inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa, enzima encargada de la síntesis de prostaglandinas, se ha visto que los dos tienen diferentes efectos hemodinámicos. La indometacina origina vasoconstricción y reducción del flujo sanguíneo renal y mesentérico y reduce también el flujo sanguíneo cerebral⁹⁻¹⁵, mientras que el ibuprofeno no afecta a la hemodinámica renal, intestinal ni cerebral^{18,22,33-35}. Así, Mosca et al²² y Patel et al¹⁸ mediante estudios de espectroscopia cercana al infrarrojo, miden el flujo sanguíneo

cerebral, el volumen sanguíneo cerebral y la liberación de oxígeno a nivel cerebral en prematuros con conducto arterioso durante su tratamiento con indometacina o ibuprofeno y concluyen que la indometacina origina cambios significativos en los mismos y no así el ibuprofeno. Pezzati et al¹⁹, por su parte, miden con ecografía Doppler la velocidad del flujo sanguíneo mesentérico y renal observando que la indometacina causa un descenso significativo en la velocidad del flujo mesentérico y renal, lo que no ocurre con el ibuprofeno. Aunque el mecanismo exacto del diferente efecto de los dos fármacos no está claro, los datos disponibles hasta el momento permiten plantear distintas teorías. Por un lado, se postula que de las dos isoenzimas conocidas de la ciclooxigenasa (COX-1 y COX-2), la COX-1 sería la implicada mayoritariamente en la fisiología basal renal y, aunque las dos isoformas son inhibidas por el ibuprofeno y la indometacina, esta última sería más potente frente a la COX-1, de ahí su mayor efecto renal^{17-19,21,36}. Por otra parte, se piensa que la indometacina actúa por otros mecanismos diferentes a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas^{20,37}, ya que estudios experimentales muestran que su efecto tiene lugar antes de que se produzcan cambios en la concentración de prostaglandinas.

En nuestro estudio no se ha comprobado que el grupo tratado con ibuprofeno presente un mayor riesgo de displasia broncopulmonar, pese a requerir con más frecuencia una segunda tanda de tratamiento, aunque esto sí se ha observado en el metaanálisis Cochrane 2003 al valorar en conjunto dos estudios que por separado no mostraban diferencias significativas^{17,21,30}. La diferencia puede estar en la incidencia de otros factores asociados a la displasia o en el pequeño tamaño de nuestra muestra.

Tampoco se han encontrado diferencias significativas en la tasa de hemorragia intracraneal grave. No se ha valorado la evolución neurológica a largo plazo, lo que sería muy interesante para próximas revisiones, ya que experimentalmente se ha observado un menor efecto del ibuprofeno sobre la circulación y la oxigenación cerebral^{18,22}, con los beneficios que ello podría tener sobre el neurodesarrollo.

En ninguno de nuestros pacientes se produjeron episodios de hipoxia indicativos de hipertensión pulmonar tras la administración de ibuprofeno, como describe Gournay et al^{38,39}, quien encuentra 3 casos de hipertensión pulmonar tras dar ibuprofeno de forma profiláctica a prematuros de menos de 28 semanas de gestación en las primeras 6 h de vida. La causa de esta complicación no se conoce y se ha relacionado con la precocidad en la administración del fármaco, la prematuridad extrema de la población estudiada y la dilución utilizada para su uso (THAM, *tris(hidroxy)aminometano*). En nuestro análisis, tanto el ibuprofeno como la indometacina se diluyeron con suero salino fisiológico o suero glucosado al 5%.

En conclusión, en nuestro estudio el ibuprofeno se mostró igual de eficaz que la indometacina en el cierre del DAP. No hubo diferencias significativas en la incidencia de complicaciones entre ambos grupos, aunque los tratados con ibuprofeno tuvieron menos complicaciones renales y ninguna intestinal. No se produjeron cambios sobre la evolución respiratoria ni sobre la supervivencia. Sería conveniente realizar nuevos estudios que analizaran más extensamente las complicaciones pulmonares y la evolución neurológica a largo plazo.

Agradecimientos

Deseamos expresar nuestro agradecimiento al Dr. V. Mordero por su colaboración en el análisis estadístico del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Park Myung K. Fetal and perinatal circulation. En: Zorab R, Fletcher J, editors. *Pediatric Cardiology for practitioners*. 4th ed. St. Louis: Editorial Mosby; 2002. p. 93-7.
2. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol*. 1995;22:457-79.
3. Farstad T, Bratlid D. Pulmonary effects of closure of patent ductus arteriosus in premature infants with severe respiratory distress syndrome. *Eur J Pediatr*. 1994;153:903-5.
4. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: Results of a national collaborative study. *J Pediatr*. 1983;102:895-906.
5. 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.
6. The Vermont-Oxford Trials Network: Very low birth weight outcomes for 1990. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. *Pediatrics*. 1993;91:540-5.
7. Ellison RC, Peckham GJ, Lang P, Talner NS, Lerer TJ, Lin L, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 1983;71:364-72.
8. Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 1982;306:506-10.
9. Van Bel F, Guit GL, Schipper J, Van de Bor M, Baan J. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J Pediatr*. 1991;118:621-6.
10. Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS. Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 1981;68:99-102.
11. Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Gut blood flow velocities in the newborn: Effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child*. 1990;65:1067-71.
12. Van Bel F, Van Zoeren D, Schipper J, Guit GL, Baan J. Effect of indomethacin on superior mesenteric artery blood flow velocity in preterm infants. *J Pediatr*. 1990;116:965-70.
13. McCormick DC, Edwards AD, Brown GC, Wyatt JS, Potter A, Cope M, et al. Effect of indomethacin on cerebral oxidized

- cytochrome oxidase in preterm infants. *Pediatr Res.* 1993;33:603-8.
14. Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Cerebral blood flow velocity changes in preterm infants after a single dose of indomethacin: Duration of its effect. *Pediatrics.* 1989;84:802-7.
 15. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, Delpy DT, et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet.* 1990;335:1491-5.
 16. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: A randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2002;161:202-7.
 17. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343:674-81.
 18. 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. *Pediatr Res.* 2000;47:36-42.
 19. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1999;135:733-8.
 20. Speziale MV, Allen RG, Henderson CR, Barrington KJ, Finer NN. Effects of ibuprofen and indomethacin on the regional circulation in newborn piglets. *Biol Neonate.* 1999;76:242-52.
 21. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 1997;76:179-84.
 22. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1997;131:549-54.
 23. Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA.* 1996;275:539-44.
 24. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1995;127:774-9.
 25. Marugat J, Vila J, Pavesi G, Sanz F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. *Med Clin (Barc).* 1998;111:267-76.
 26. Friedman LM, Furberg CD, DeMets DL. *Fundamentals of clinical trials.* 3th ed. New York: Springer; 1998.
 27. Moher D, Schulz KF, Altman D para el CONSORT group. The CONSORT statement: Revised Recommendations for Improving the Quality of Reports of Parallel-Group Randomized Trials. *JAMA.* 2001;285:1987-1991 [versión en castellano en: *Rev Sanid Milit Mex* 2002;56:23-8]. Disponible en: <http://www.consort-statement.org>
 28. Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int.* 2003;45:665-70.
 29. Coceani F, White E, Bodach E, Olley PM. Age-dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Can J Physiol Pharmacol.* 1979;57:825-31.
 30. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of a patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003481.
 31. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwe W, Jespers A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: A multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1945-9.
 32. Grosfeld JL, Kamman K, Gross K, Cikrit D, Ross D, Wolfe M, et al. Comparative effects of indomethacin, prostaglandin E1, and ibuprofen on bowel ischemia. *J Pediatr Surg.* 1983;18:738-42.
 33. Chemtob S, Laudignon N, Beharry K, Rex J, Varma D, Wolfe L, et al. Effects of prostaglandins and indomethacin on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of conscious newborn piglets. *Dev Pharmacol Ther.* 1990;14:1-14.
 34. Naulaers G, Delanghe G, Allegaert K, Debeer A, Cossey V, Vanhole C, et al. Ibuprofen and cerebral oxygenation and circulation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90:F75-6.
 35. Romagnoli C, De Carolis MP, Papacci P, Polimeni V, Luciano R, Piersigilli F, et al. Effects of prophylactic ibuprofen on cerebral and renal hemodynamics in very preterm neonates. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;67:676-83.
 36. Smith WL, DeWitt DL. Biochemistry of prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol.* 1995;15:179-94.
 37. Chemtob S, Beharry K, Barna T, Varma DR, Aranda JV. Differences in the effects in the newborn piglet of various nonsteroidal antiinflammatory drugs on cerebral blood flow but not on cerebrovascular prostaglandins. *Pediatr Res.* 1991;30:106-11.
 38. Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM, et al. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1939-44.
 39. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet.* 2002;359:1486-8.