

# Ibuprofeno frente a indometacina para el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso del prematuro: revisión sistemática y metaanálisis

A. Gimeno Navarro<sup>a</sup>, V. Modesto Alapont<sup>b</sup>, F. Morcillo Sopena<sup>a</sup>, C. Fernández Gilino<sup>a</sup>, I. Izquierdo Macián<sup>a</sup> y A. Gutiérrez Laso<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Neonatología y <sup>b</sup>Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Infantil La Fe. Valencia. España.

## Introducción

El ductus arterioso persistente (DAP) es una patología frecuente en el recién nacido prematuro cuyo tratamiento tradicional ha sido la indometacina. Recientemente, el ibuprofeno ha mostrado ser eficaz en su cierre con menores efectos hemodinámicos. El objetivo de este trabajo es revisar la literatura disponible para determinar si existe alguna ventaja entre ambos fármacos en el tratamiento del DAP.

## Material y métodos

Se incluyeron 11 ensayos que compararon ibuprofeno con indometacina en el tratamiento del DAP confirmado ecográficamente en prematuros de menos de 35 semanas o de menos de 1,500 g de peso al nacimiento. Se realizó un metaanálisis de los resultados aportados por los distintos estudios.

## Resultados

Ningún estudio encontró diferencias significativas en el fracaso del cierre del DAP entre ambos fármacos, ni el metaanálisis tampoco (riesgo relativo [RR]: 0,96; intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,74 a 1,26), con un poder de 0,995). No hubo diferencias en la frecuencia de reaperturas ni de ligaduras quirúrgicas. Las complicaciones fueron similares, excepto una incidencia significativamente menor de oliguria en los tratados con ibuprofeno (RR: 0,23; IC 95%: de 0,10 a 0,51). No se encontraron diferencias en la evolución respiratoria (RR de displasia broncopulmonar a los 28 días de 1,32; IC 95%: de 0,99 a 1,76).

## Conclusiones

En nuestra revisión, el ibuprofeno fue igual de eficaz que la indometacina en el cierre del DAP. No hubo diferencias

en la incidencia de complicaciones excepto menores problemas renales con el ibuprofeno. No se confirma un mayor riesgo de displasia broncopulmonar en el grupo de ibuprofeno, aunque se necesitan más estudios al respecto.

## Palabras clave:

*Conducto arterioso persistente. Ductus arterioso persistente. Indometacina. Ibuprofeno. Metaanálisis. Revisión.*

## IBUPROFEN VERSUS INDOMETHACIN IN THE PRETERM PERSISTENT PATENT DUCTUS ARTERIOSUS THERAPY: REVIEW AND META-ANALYSIS

### Introduction

Persistent patent ductus arteriosus (PDA) is a common pathology in the preterm whose traditional treatment has been indomethacin. Recently, ibuprofen has shown its effectiveness in closing the PDA with less hemodynamic effects. The objective of this paper is to review the current literature in order to determine if there is any benefit of ibuprofen versus indomethacin in the PDA therapy.

### Material and methods

Eleven trials comparing intravenous ibuprofen versus indomethacin in the treatment of PDA confirmed by echocardiography in < 35 weeks preterm or < 1,500 g birth weight were included. A meta-analysis of the trials data was performed.

### Results

No trial show statistically significant differences in the failure of closing PDA, neither the meta-analysis (RR

**Correspondencia:** Dra. A. Gimeno Navarro. Servicio de Neonatología (1<sup>a</sup> planta edificio H. Maternal). Hospital Universitario La Fe. Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España. Correo electrónico: annagim@terra.es.

Recibido en febrero de 2007.

Aceptado para su publicación en septiembre de 2007.

0.96 [CI 95%: 0.74-1.26], with a power of 0.995). No differences were found in the rate of reopening and surgical ligation. Complications were similar, except for a significant lower incidence of oliguria in the ibuprofen group (RR 0.23 [CI 95%: 0.10-0.51]). There were no differences in the respiratory outcomes (RR of bronchopulmonary dysplasia (BPD) at 28 days 1.32 [CI 95%: 0.99-1.76]).

### Conclusions

In our revision ibuprofen was as effective as indomethacin in closing PDA. No significant differences were found in the incidence of complications except for less renal impairment with ibuprofen. A higher risk of BPD in the ibuprofen group is not confirmed, although more studies are needed.

### Key words:

*Patent ductus arteriosus. Ductus arteriosus, patent. Indomethacin. Ibuprofen. Meta-analysis. Review.*

## INTRODUCCIÓN

El ductus arterioso es una estructura fetal que comunica la arteria pulmonar con la aorta y que tras el nacimiento habitualmente se cierra. Sin embargo, en determinadas ocasiones, sobre todo en los recién nacidos prematuros con patología respiratoria, permanece abierto; es a lo que se denomina ductus arterioso persistente (DAP), y se puede producir a través de él un cortocircuito de izquierda a derecha significativo que incrementa el riesgo de hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN) y displasia broncopulmonar (DBP) en este grupo de pacientes. Por todo ello está indicado intentar el cierre del DAP. El fármaco utilizado tradicionalmente para su cierre ha sido la indometacina; sin embargo, su administración se ha asociado a complicaciones debidas a la disminución en la perfusión cerebral, renal y mesentérica<sup>1-7</sup> que provoca. Estos efectos secundarios han motivado la búsqueda de un fármaco alternativo para cerrar el DAP. Recientemente se ha desarrollado para administrar por vía intravenosa otro inhibidor de la ciclooxigenasa, el ibuprofeno, que ha demostrado ser también eficaz y podría tener menores efectos hemodinámicos<sup>8-13</sup>. Múltiples ensayos clínicos han sido publicados comparando la eficacia y la seguridad de ambos fármacos. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de la literatura disponible y elaborar un metaanálisis para determinar si existe alguna ventaja del uso de ibuprofeno frente a indometacina en el cierre del DAP del prematuro.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han identificado ensayos controlados aleatorios que compararan ibuprofeno con indometacina para el tratamiento del DAP en prematuros mediante la búsqueda sistemática en el registro Cochrane de Ensayos Controlados (2006), MEDLINE (1995-2006), EMBASE (1980-2006) y resúmenes publicados en *Pediatric Research* (1991-2006).

No se practicó ninguna restricción de idioma. Los términos utilizados para la búsqueda fueron "patent ductus arteriosus"[Text Word] OR "ductus arteriosus, patent"[MeSH Terms] OR "ductus arteriosus, patent"[Text Word] AND ("indomethacin"[MeSH Terms] OR "indomethacin"[Text Word]) AND ("ibuprofen"[MeSH Terms] OR "ibuprofen"[Text Word]).

Los estudios fueron revisados siguiendo los siguientes criterios de inclusión:

1. Diseño: ensayos prospectivos, controlados y aleatorios.
2. Población: prematuros por debajo de las 35 semanas de edad gestacional (EG) o neonatos de muy bajo peso al nacimiento (PN) (< 1.500 g), con DAP hemodinámicamente significativo confirmado mediante ecocardiografía.
3. Intervención: administración de ibuprofeno intravenoso comparado con indometacina intravenosa como tratamiento del DAP.
4. Resultados incluidos (al menos uno de los siguientes): cierre del DAP, mortalidad, necesidad de ligadura quirúrgica, tasa de reaperturas, hemorragia intraventricular (HIV) –distintos grados según la clasificación clásica de Papile–, leucomalacia periventricular (LPV), enterocolitis necrotizante (ECN) –diagnosticada ante la presencia de hallazgos clínicos y radiológicos compatibles–, hemorragia gastrointestinal, displasia broncopulmonar (DBP) –definida como necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días de vida o a las 36 semanas de edad posconcepcional–, días de oxígeno suplementario, oliguria (diuresis < 1 cc/kg/h), sepsis, retinopatía de la prematuridad (ROP) o días necesarios para alcanzar nutrición enteral completa.

La calidad metodológica de los estudios elegibles se evaluó de acuerdo con el enmascaramiento de la asignación aleatoria, de la intervención y de la evaluación de los resultados; también se tuvo en cuenta si el seguimiento fue completo. Para los análisis se utilizó el programa Revman 4.2 de la Biblioteca Cochrane. Se incluyeron el riesgo relativo (RR), la diferencia de riesgo (DR), el número necesario que tratar (NNT) o para dañar (NND) y la diferencia de medias ponderada (DMP), todos con intervalos de confianza (IC) del 95%. Se realizaron pruebas de heterogeneidad, incluido el  $I^2$ , para evaluar si el agrupamiento de los datos era adecuado. Cuando la heterogeneidad no fue estadísticamente significativa ( $p > 0,1$ ) se utilizó para los metaanálisis un modelo de efectos fijos; en caso contrario, se realizó el análisis con un modelo de efectos aleatorios. El sesgo de publicación se analizó con el *funnel-plot* y el método de regresión de Egger: un análisis de regresión lineal simple entre el valor  $z$  de cada estudio (cociente entre el  $\ln RR$  y su error estándar) como variable independiente, frente a la precisión de cada estudio, el inverso del error estándar, ponderado por el inverso de la varianza. Si la significación de

la constante del modelo no era significativa, se excluía sesgo de publicación. Este método es una medida de la asimetría de la representación en embudo.

**RESULTADOS**

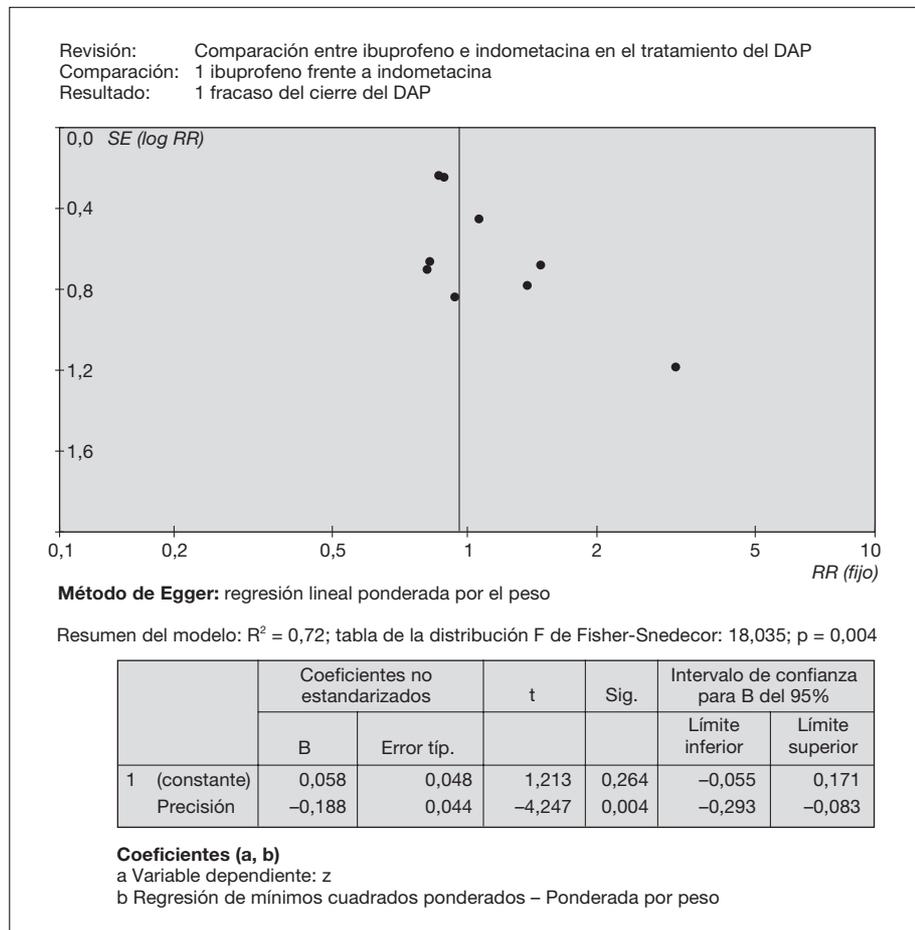
**Descripción de los estudios**

Tras realizar la búsqueda sistemática se encontraron 51 citas, de las cuales 18 eran ensayos clínicos aleatorizados. Dos estudios, no identificados a través de la búsqueda en las bases de datos, fueron recuperados desde las listas de referencias bibliográficas y los resúmenes publicados en *Pediatric Research*. Se analizaron finalmente 20 citas de acuerdo con los criterios de inclusión. Nueve estudios fueron excluidos por no cumplir dichos criterios: 1. no coincidían las características de la población sobre la que se realizaba el estudio; 2. se analizaban otros resultados diferentes y no los previstos en nuestros criterios de inclusión, y 3. la intervención que se realizaba era diferente (administración del fármaco de forma profiláctica y no como tratamiento). En la figura 1 se representa el gráfico “de embudo” (*funnel-plot*) para valorar la presencia de un posible sesgo de publicación, el sesgo de se-

lección más importante de un metaanálisis. La figura no es simétrica, pero la causa no parece ser el sesgo de publicación, sino el pequeño número de estudios que forman la nube de puntos. Para comprobarlo, se utilizó el método de Egger: la ordenada en el origen (0,058) no es significativa (IC 95 % incluye el cero), lo cual sugiere ausencia de sesgo de publicación.

**Calidad metodológica**

La media de puntuación en calidad metodológica de los ensayos incluidos, utilizando la escala de Jadad<sup>14</sup>, fue de 2,1 de un máximo de puntuación de 5, y se consideraba de alta calidad cuando la valoración fue superior a 2 (36,3% de los estudios). Todos los ensayos fueron controlados aleatoriamente, pero no siempre estuvo claro si se ocultó la asignación aleatoria. En todos los estudios los pacientes desconocían el fármaco administrado por las propias características de la población. Sólo en un ensayo los investigadores también desconocían la intervención realizada al administrarse una inyección adicional (fármaco activo o placebo) en los mismos puntos temporales; en la mayoría de estudios no siempre coincidió el momento de administración de las dosis de ibuprofeno y de



**Figura 1.** Gráfica de embudo para evaluar el sesgo de publicación.

TABLA 1. Descripción metodológica de los estudios incluidos

Estudio (año de publicación)	Escala de calidad	Secuencia de aleatorización	Nº de pacientes total (Nº IBU/Nº INDO)	Intervención (mg/kg)	Ciego	Características de los participantes	Características del DAP	Resultado principal	Resultados secundarios
Adamska <sup>15</sup> (2005)	1	No consta	35 (16/19)	IBU (10/5/5)* INDO (0,2 x 3)*	Simple	< 33 semanas < 72 h	Diagnóstico ecográfico	Cierre del DAP	Complicaciones en la evolución clínica
Gimeno <sup>16</sup> (2005)	3	Bloques balanceados	47 (23/24)	IBU (10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2 x 3 cada 12 h)	Doble (ecografista)	< 34 semanas < 1 semana VM	Diagnóstico ecográfico	Cierre del DAP	Complicaciones en la evolución clínica
Lago <sup>17</sup> (2002)	2	Sobres cerrados	175 (94/81)	IBU (10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2 x 3 cada 12 h)	Simple	< 34 semanas 48-72 h VM	Diagnóstico ecográfico	Cierre del DAP	Complicaciones en la evolución clínica
Mosca <sup>10</sup> (1997)	1	No consta	16 (8/8)	IBU (10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2/0,1/0,1 cada 24 h)	No consta	< 32 semanas < 5 días VM	Diagnóstico ecográfico	VSC FSC Citocromo oxidasa oxidada	Cierre del DAP
Patel <sup>11</sup> (1995)	3	No consta	33 (18/15)	IBU (1 dosis: 10/5 al azar) INDO (1 dosis 0,1)	Doble	< 28 semanas	Diagnóstico ecográfico	VSC Citocromo aa3 oxidada	Cierre del DAP
Patel <sup>12</sup> (2000)	5	Bloques balanceados	33 (18/15)	IBU (10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2-0,25 x 3 cada 12 h) Dosis de placebo adicional	Doble	< 35 semanas	Diagnóstico ecográfico	VSC FSC	Cierre del DAP
Pezatti <sup>13</sup> (1999)	3	No consta	17 (9/8)	IBU (10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2/0,1/0,1 cada 12 h)	Doble (ecografista)	< 33 semanas 2º día de vida VM	Diagnóstico ecográfico	Velocidad de flujo Arteria renal mesentérica	Cierre del DAP
Plavka <sup>18</sup> (2001)	1	No consta	41 (21/20)	IBU (8/8/8 cada 24 h) INDO (0,2 x 3 cada 24 h)	Simple	< 31 semanas	Diagnóstico ecográfico	Cierre del DAP	Complicaciones en la evolución clínica
Su <sup>19</sup> (2003)	1	No consta	63 (32/31)	IBU (10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2 x 3 cada 12 h)	Simple	< 33 semanas < 1 semana VM	Diagnóstico ecográfico	Cierre del DAP	Complicaciones en la evolución clínica
Van Overmeire <sup>20</sup> (1997)	2	Sobres cerrados	40 (20/20)	IBU (10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2 x 3 cada 12 h)	Simple	< 33 semanas 48-72 h VM	Diagnóstico ecográfico	Cierre del DAP	Complicaciones en la evolución clínica
Van Overmeire <sup>21</sup> (2000)	2	Sobres cerrados	148 (74/74)	IBU (10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2 x 3 cada 12 h)	Simple	< 34 semanas 2-4 días VM	Diagnóstico ecográfico	Cierre del DAP	Complicaciones en la evolución clínica

\* No consta intervalo de administración.  
DAP: ductus arterioso persistente; FSC: flujo sanguíneo cerebral; IBU: ibuprofeno; INDO: indometacina; VM: ventilación mecánica; VSC: volumen sanguíneo cerebral.

indometacina, por lo que se supone que los cuidadores estaban al tanto de la asignación a los grupos; en otros, aunque el intervalo de dosificación coincidía, no se especifica en el ensayo si la intervención estaba enmascarada o no. En algunos estudios, los encargados de evaluar el cierre del DAP (el ecografista) desconocían cuál había sido el tratamiento recibido (información recogida de los datos publicados o directamente de los autores).

### Descripción de los ensayos

Los 11 ensayos<sup>10-13,15-21</sup> (tabla 1) fueron llevados a cabo entre los años 1995 y 2005, en un único centro o en varios (máximo cinco centros), todos europeos excepto un ensayo realizado en Taiwán<sup>19</sup>. El número de pacientes reclutado en cada ensayo fue muy variable pero, en general las muestras fueron pequeñas. En todos los casos el diagnóstico del DAP se confirmó mediante ecocardiografía y, en la mayoría, los pacientes precisaban soporte ventilatorio en el momento de la intervención. La administración de los fármacos se realizó generalmente en las primeras 96 h de vida, y las pautas de dosificación fueron similares entre los distintos ensayos. En algunos trabajos, si el DAP permanecía abierto tras esta primera tanda de tratamiento, seguía siendo significativo y no existían contraindicaciones, se administraba una segunda tanda del mismo fármaco<sup>16-18</sup> o de indometacina como rescate<sup>20,21</sup>. El objetivo principal de la mayoría de los estudios fue evaluar la tasa de cierre ductal tras el tratamiento farmacológico recibido, excepto cuatro estudios<sup>10-13</sup> que valoraron principalmente los efectos hemodinámicos de las dos intervenciones e informaron secundariamente del cierre del DAP. Otros resultados evaluados de forma secundaria fueron la mortalidad, la necesidad de ligadura quirúrgica, la tasa de reapertura tras el tratamiento farmacológico, las complicaciones y la evolución clínica (tabla 2).

### Medida de resultado primaria (fig. 2)

Las tasas de cierre del DAP se dieron a conocer después de una o tres dosis de ibuprofeno o indometacina en la mayoría de los estudios y éste es el resultado principal publicado en esta revisión sistemática.

### Fracaso del cierre del DAP después de una o tres dosis de ibuprofeno o indometacina

Todos los estudios<sup>10-13,15-21</sup> (n = 648) informaron este resultado. Ninguno encontró diferencias estadísticamente significativas en el fracaso del cierre del DAP ni el metaanálisis tampoco (RR típico: 0,96 [IC 95%: de 0,74 a 1,26]).

### Medidas de resultado secundarias

#### Mortalidad por todas las causas durante la estancia hospitalaria inicial

Cuatro estudios<sup>16,17,19,20</sup> (n = 325) informaron de la mortalidad ocurrida en un momento no especificado durante

la estancia hospitalaria y, al igual que el metaanálisis, ninguno encontró diferencias estadísticamente significativas (RR fijo: 0,86 [IC 95%: de 0,44 a 1,69]).

#### Mortalidad neonatal (primeros 28-30 días de vida)

Un solo estudio<sup>21</sup> (n = 148) dio este resultado y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (RR: 1,17 [IC 95%: de 0,41 a 3,31]).

#### Reapertura del DAP

Se informó de él en ocho estudios<sup>10,12,13,16,18-21</sup> (n = 405). Ninguno encontró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos; el metaanálisis, tampoco (RR fijo: 1,17 [IC 95%: de 0,51 a 2,70]).

#### Necesidad de cierre quirúrgico del DAP

Se informó sobre él en ocho estudios<sup>10,12,16-21</sup> (n = 563). Ninguno encontró diferencias estadísticamente significativas; el metaanálisis, tampoco (RR típico: 1,06 [IC 95%: de 0,67 a 1,68]).

#### HIV (grados I a IV)

Tres estudios informaron este resultado<sup>19-21</sup> (n = 251). Ninguno encontró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de HIV; el metaanálisis, tampoco (RR fijo: 0,68 [IC 95%: de 0,33 a 1,41]).

#### HIV grave (grados III y IV)

Apareció en tres estudios<sup>16,17,19</sup> (n = 285). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, como en el metaanálisis (RR: 1,17 [IC 95%: de 0,53 a 2,57]).

#### LPV

Tres estudios informaron sobre este resultado<sup>17,19,21</sup> (n = 386). Ninguno de ellos encontró diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de LPV. En el metaanálisis tampoco las hubo entre los grupos (RR fijo: 1,15 [IC 95%: de 0,53 a 2,47]).

#### ECN

Se informó de ella en cinco estudios<sup>16, 17, 19-21</sup> (n = 473). Ninguno encontró diferencias significativas; y el metaanálisis, tampoco (RR fijo: 0,60 [IC 95%: de 0,27 a 1,31]).

#### Tiempo hasta alcanzar la alimentación enteral completa (edad posnatal en el momento de loglarla)

Se informó sobre él en tres estudios<sup>17,19-21</sup> (n = 386). No hubo diferencias significativas entre los grupos ni el metaanálisis tampoco las encontró (DMP 1,14 [IC 95%: de -1,50 a 3,77]).

#### Oliguria (fig. 2)

Se informó de ella en tres estudios<sup>16,17,21</sup> (n = 370). Dos de ellos<sup>17,21</sup> encontraron una menor proporción de neo-

**TABLA 2. Resultados de los estudios incluidos**

Nº de pacientes	Adamska <sup>15</sup> (2005)		Gimeno <sup>16</sup> (2005)		Lago <sup>17</sup> (2002)		Mosca <sup>10</sup> (1997)		Patel <sup>11</sup> (1995)		Patel <sup>12</sup> (2000)	
	IBU 16	IND 19	IBU 23	IND 24	IBU 94	IND 81	IBU 8	IND 8	IBU 18	IND 15	IBU 18	IND 15
Cierre del DAP (%)	11 (69)	15 (80)	19 (82,6)	21 (87,5)	69 (73)	56 (69)	8 (100)	8 (100)	10 (55,5)	9 (60)	14 (78)	14 (93)
Mortalidad	-	-	2	2	7	11	-	-	-	-	-	-
Mortalidad < 30 días	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Reapertura	-	-	1	1	-	-	1	0	-	-	1	2
Cierre quirúrgico	-	-	4	2	11	12	0	0	-	-	3	0
HIV (I-IV)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
HIV (III-IV)	-	-	2	1	10	7	-	-	-	-	-	-
LPV	-	-	-	-	11	6	-	-	-	-	-	-
ECN	-	-	0	1	2	2	-	-	-	-	-	-
Alimentación enteral total*	-	-	-	-	22,00 (12,00)	21,00 (13,00)	-	-	-	-	-	-
Oliguria	-	-	0	1	1**	12**	-	-	-	-	-	-
ROP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
DBP (28 días)	-	-	7	7	-	-	-	-	-	-	-	-
DBP (36 semanas)	-	-	-	-	23	13	-	-	-	-	-	-
Ventilación mecánica*	-	-	16,58 (18,50)	21,50 (23,30)	12,00 (12,00)	14,00 (16,00)	-	-	-	-	-	-
Oxígeno suplementario*	-	-	17,90 (23,50)	23,04 (28,50)	35,00 (40,00)	31,00 (38,00)	-	-	-	-	-	-
Sepsis	-	-	-	-	5	3	-	-	-	-	-	-
Duración de la hospitalización*	-	-	-	-	65,00 (34,00)	73,00 (37,00)	-	-	-	-	-	-
Hemorragia GI	-	-	1	0	-	-	-	-	-	-	-	-

Las variables dicotómicas representan el número absoluto de niños en cada grupo de tratamiento.

\*Las variables continuas están expresadas en días: media (desviación estándar). \*\*Resultados estadísticamente significativos en el estudio referido.

DAP: ductus arterioso persistente; DBP: displasia broncopulmonar; ECN: enterocolitis necrotizante; GI: gastrointestinal; HIV: hemorragia intraventricular; IBU: ibuprofeno;

IND: indometacina; LPV: leucomalacia periventricular; ROP: retinopatía de la prematuridad.

atos con oliguria en el grupo de ibuprofeno estadísticamente significativa, que se confirmó en el metaanálisis (RR fijo: 0,23 [IC 95 %: de 0,10 a 0,51]; DR: -0,12 [IC 95 %: de -0,18 a -0,06]; NNT: 8 [IC 95 %: 5,17]).

**ROP**

Apareció en dos estudios<sup>19,20</sup> (n = 103) y no hubo diferencias significativas entre los grupos ni en el metaanálisis (RR fijo: 0,72 [IC 95 %: de 0,39 a 1,32]).

**DBP a los 28 días** (fig. 2)

Tres estudios<sup>16,20,21</sup> (n = 235) informaron sobre este resultado y ninguno encontró diferencias significativas. En el metaanálisis hubo una tendencia a un aumento de la incidencia de DBP a los 28 días de vida en el grupo de ibuprofeno comparado con el grupo de indometacina, pero no fue estadísticamente significativo (RR fijo: 1,32 [IC 95 %: de 0,99 a 1,76]).

**DBP a las 36 semanas de edad posconcepcional**

Dos estudios<sup>17,19</sup> (n = 238) informaron de este resultado y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre

los grupos. El metaanálisis tampoco mostró diferencias (RR fijo: 1,28 [IC 95 %: de 0,77 a 2,10]).

**Duración de la asistencia ventiladora**

Cuatro estudios<sup>16,17,19,20</sup> (n = 325) informaron sobre este resultado y no encontraron una diferencia estadísticamente significativa. En el metaanálisis tampoco las hubo (DMP -1,30 días [IC 95 %: de -4,31 a 1,72]).

**Días con oxígeno suplementario**

Este resultado se dio como media y desviación estándar en tres estudios<sup>16,17,20</sup> (n = 262). En dos de ellos<sup>17,20</sup>, los datos estaban disponibles en el artículo, y en el tercero<sup>16</sup> se obtuvieron directamente de los autores (datos no publicados). Ningún ensayo encontró un efecto estadísticamente significativo. En el metaanálisis no hubo tampoco diferencias estadísticamente significativas entre los grupos (DMP 3,14 días [IC 95 %: -5,14 a 11,43]).

**Duración de la hospitalización**

Se informó sobre ella en dos estudios<sup>17,19</sup> (n = 238) y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre

Pezzati <sup>13</sup> (1999)		Plavka <sup>18</sup> (2001)		Su <sup>19</sup> (2003)		Van Overmeire <sup>20</sup> (1997)		Van Overmeire <sup>21</sup> (2000)	
IBU 9	IND 8	IBU 21	IND 20	IBU 32	IND 31	IBU 20	IND 20	IBU 74	IND 74
9 (100)	8 (100)	18 (86)	17 (85)	27 (84,4)	25 (80,6)	16 (80)	15 (70)	52 (70)	49 (74)
-	-	-	-	4	1	3	1	-	-
-	-	-	-	-	-	-	-	7	6
0	0	3	2	3	3	1	0	0	0
-	-	3	2	1	2	2	3	10	9
-	-	-	-	3	4	3	4	5	8
-	-	-	-	1	2	-	-	-	-
-	-	-	-	1	1	-	-	2	4
-	-	-	-	2	3	1	1	4	8
-	-	-	-	16,40 (12,9)	17,60 (10,50)	-	-	30,00 (16,00)	27,00 (14,00)
-	-	-	-	-	-	-	-	5**	14**
-	-	-	-	11	14	0	1	-	-
-	-	-	-	-	-	13	9	39	29
-	-	-	-	7	8	-	-	-	-
-	-	-	-	20,90 (13,90)	21,50 (8,00)	15,50 (15,20)	14,10 (10,30)	-	-
-	-	-	-	-	-	47,00 (35,80)	32,00 (26,80)	-	-
-	-	-	-	-	-	5	4	4	2
-	-	-	-	37,90 (15,30)	38,90 (16,80)	-	-	-	-
-	-	-	-	0	2	-	-	-	-

los grupos. El metaanálisis tampoco las encontró (DM -3,52 [IC 95%: de -9,87 a 2,83]).

## Análisis de sensibilidad

### Fracaso del cierre del DAP después de tres dosis de ibuprofeno o de indometacina

Se excluyeron los resúmenes<sup>15,18</sup>, un estudio que utilizó una dosis única<sup>11</sup> y un estudio que ofrece el resultado del cierre del DAP tras dos tandas de tratamiento<sup>16</sup>. Siete estudios informaron de este resultado<sup>10,12,13,17,19-21</sup> (n = 492) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (RR fijo: 0,90 [IC 95%: de 0,67 a 1,22]).

### Fracaso del cierre del DAP después de tres dosis de ibuprofeno o de indometacina

Se excluyeron los estudios con puntuación en la escala de calidad metodológica de Jadad<sup>2</sup>. Se realizó el metaanálisis con los resultados de cuatro estudios<sup>11-13,16</sup> (n = 130) y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (RR fijo: 1,42 [IC 95%: de 0,73 a 2,77]).

## DISCUSIÓN

El objetivo de esta revisión fue determinar si el ibuprofeno administrado como tratamiento del ductus hemodinámicamente significativo en recién nacidos prematuros era igual de efectivo que la indometacina y si ofrecía alguna ventaja en relación con la evolución clínica posterior e incidencia de complicaciones. Con anterioridad ya se han realizado varios metaanálisis al respecto<sup>22-24</sup>, incluidas dos revisiones de la Biblioteca Cochrane, y todos concluyen que no existen diferencias entre el ibuprofeno y la indometacina en la eficacia de cierre del DAP. En nuestra revisión hemos seleccionado nuevos estudios, publicados más recientemente y hemos aplicado otros criterios de inclusión. No se han incluido los trabajos realizados con ibuprofeno administrado por vía oral por considerar que las poblaciones seleccionadas y la intervención realizada no son comparables con el resto de estudios en los que el ibuprofeno se administra por vía intravenosa por las siguientes razones: no constar confirmación ecocardiográfica en el diagnóstico del DAP; tener las poblaciones sobre las que se realiza el estudio un peso y edad gestacional medios mayores, o por ser la edad de comienzo del tratamiento también mayor.

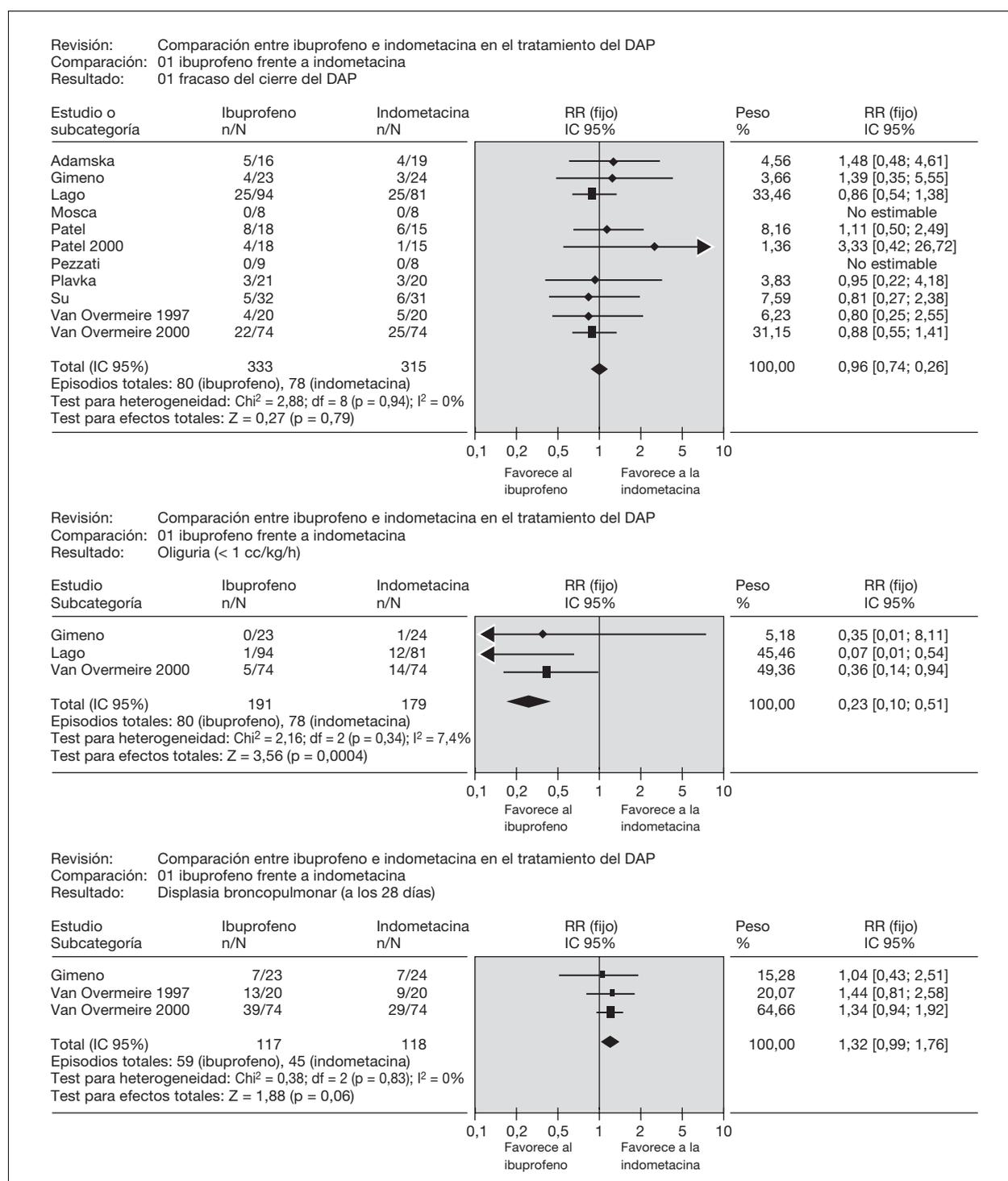


Figura 2. Análisis de los resultados.

Los resultados de esta revisión nos permiten afirmar que no hay diferencias entre las tasas de cierre de DAP entre ibuprofeno e indometacina con un poder del 99,5% (asumiendo que una diferencia de tasas de cierre es clínicamente importante cuando es superior al 10%, y si la tasa de fracaso de cierre del DAP con indometacina es un

0,247, para un riesgo alfa de 0,05). La incidencia de oliguria (< 1 cc/kg/h) fue menor en el grupo de ibuprofeno comparado con el grupo de indometacina y éste, que fue el único hallazgo clínico estadísticamente significativo, favorece al ibuprofeno (RR fijo 0,23 [IC 95%: de 0,10 a 0,51]; DR -0,12 [IC 95%: -0,18 a -0,06]; NNT 8 [IC 95%:

5;17]). En nuestro análisis no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en la incidencia de displasia broncopulmonar, definida como necesidad de oxígeno suplementario a los 28 días o a las 36 semanas de edad posconcepcional. Esto supone un cambio con respecto al metaanálisis del año 2005 de la Biblioteca Cochrane<sup>22</sup>, en el que sí se objetivó una incidencia significativamente mayor de displasia a los 28 días de vida en el grupo de ibuprofeno. La diferencia se debe a que en la presente revisión se incluyen los datos de otro estudio<sup>16</sup> posterior al trabajo de la Biblioteca Cochrane. De todas formas, el análisis se basa en los datos únicamente de tres estudios y esto hay que tenerlo en cuenta, ya que el tamaño de la muestra puede ser pequeño para detectar una diferencia significativa, y las estimaciones ser imprecisas. Así, si asumimos que una diferencia de tasas de DBP es clínicamente importante cuando es superior al 10%, tomando como tasa de DBP con indometacina la obtenida en la presente revisión (0,38), para un riesgo alfa de 0,05, con los datos disponibles sólo tenemos un poder del 56% para afirmar que no hay diferencias entre las tasas de DBP de ambos fármacos. Por ello, no podemos afirmar ni tampoco negar que la diferencia de DBP entre ibuprofeno e indometacina no sea estadísticamente significativa. Se necesitaría mayor tamaño muestral para definirse mejor en este aspecto: aproximadamente un total de 400 niños para obtener un poder del 80%.

Hay que reseñar también que no se ha observado una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios para todos los resultados, y en la mayoría de ellos la  $I^2$  es del 0%.

En ninguno de los pacientes de los ensayos incluidos se produjeron episodios de hipoxemia sugestivos de hipertensión pulmonar tras la administración del ibuprofeno como se describe en dos trabajos previos<sup>25,26</sup>. La causa de esta complicación se desconoce y se ha relacionado con la precocidad en la administración del fármaco, que impidió la disminución normal de la resistencia vascular pulmonar, la acidificación de la solución de ibuprofeno administrada (IBU-tris-hydroxyamino-methane), lo que causó precipitación y microembolismo en los pulmones, o también a un efecto específico del ibuprofeno.

No se han podido incluir en el metaanálisis los resultados sobre los efectos de ambos tratamientos sobre el flujo y el volumen sanguíneo cerebrales debido a la variación en los puntos temporales de recogida de los datos y a las diferencias en las técnicas utilizadas, aunque dichos estudios<sup>10-12</sup> concluyen que el ibuprofeno causa significativamente menos efectos sobre la perfusión y oxigenación cerebral que la indometacina. Tampoco se han incluido los datos de un único estudio<sup>13</sup>, que analiza los efectos de ambos fármacos sobre la perfusión renal y mesentérica mediante medición de las velocidades del flujo sanguíneo. Dicho ensayo encuentra que el tratamiento

con indometacina, y no con ibuprofeno, reduce significativamente la velocidad del flujo sanguíneo mesentérico y renal a los 30 min de su administración y, aunque aumenta con posterioridad, ya no vuelve a los valores que presentaba antes del tratamiento después de esperar 120 min.

No fue posible encontrar datos sobre el seguimiento a largo plazo, lo cual sería muy interesante para próximas revisiones ya que experimentalmente se ha observado que la indometacina reduce el flujo sanguíneo cerebral en un recién nacido prematuro con DAP<sup>27</sup>, que el ibuprofeno tiene menor efecto sobre la perfusión y la oxigenación cerebral<sup>10-12</sup> y, en estudios animales, el ibuprofeno ha mostrado efectos neuroprotectores<sup>28,29</sup>, con los beneficios que eso podría tener sobre el neurodesarrollo.

Tras esta revisión se puede concluir que el ibuprofeno es igual de eficaz que la indometacina en el cierre del DAP. Esta afirmación tiene un poder estadístico muy elevado (99,5%), lo que haría innecesario seguir estudiando este resultado desde este punto de vista en el futuro. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de complicaciones entre ambos fármacos, excepto una reducción del riesgo de oliguria con el ibuprofeno. No se confirma en este metaanálisis un mayor riesgo de displasia broncopulmonar en el grupo de ibuprofeno ni aparecen nuevos casos que relacionen la administración de este fármaco con la aparición de hipertensión pulmonar. A partir de la información actualmente disponible, el ibuprofeno es igual de efectivo que la indometacina con menores efectos secundarios renales.

Existen todavía ciertos puntos en los que deben producirse aportaciones en el futuro con la realización de nuevos estudios en los que se haga seguimiento neurológico a largo plazo (al menos hasta los 18 meses y, si fuera posible, hasta la edad escolar) y se aclaren los efectos sobre la evolución pulmonar.

## BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
  7. 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.
  8. 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.
  9. 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.
  10. 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.
  11. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet.* 1995;346:255.
  12. 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.
  13. 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.
  14. Jadad AR. *Randomised controlled trials.* Londres: BMJ Books; 1998. p. 51-2.
  15. Adamska E, Helwich E, Rutkowska M, Zacharska E, Piotrowska A. Comparison of the efficacy of ibuprofen and indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in prematurely born infants. *Med Wieku Rozwoj.* 2005;9:335-54.
  16. Gimeno A, Cano A, Fernández C, Carrasco JI, Izquierdo I, Gutiérrez A, et al. Ibuprofeno frente a indometacina en el tratamiento del conducto arterioso persistente del prematuro. *An Pediatr (Barc).* 2005;63:212-8.
  17. 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 randomised controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2002;161:202-7.
  18. Plavka R, Svihovec P, Borek I, Biolek J, Kostirova M, Liska K, et al. Ibuprofen vs. indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in very premature neonates. *Pediatric Research.* 2001;49:375A.
  19. 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.
  20. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76:F179-84.
  21. 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.
  22. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003481.
  23. 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.
  24. 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.
  25. Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM, et al. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1939-44.
  26. Bellini C, Campone F, Serra G. Pulmonary hypertension following L-lysine ibuprofen therapy in a preterm infant with patent ductus arteriosus. *CMAJ.* 2006;174:1843-4.
  27. Ohlsson A, Bottu J, Govan J, Ryan ML, Fong K, Myhr T. The effect of indomethacin on cerebral blood flow velocities in very low birth weight neonates with patent ductus arteriosus. *Dev Pharmacol Ther.* 1993;20:100-6.
  28. Chemtob S, Beharry K, Rex J, Varma DR, Aranda JV. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. *Stroke.* 1990;21:777-84.
  29. Pellicer A, Aparicio M, Cabañas F, Valverde E, Quero J, Stiris TA. Effect of the cyclo-oxygenase blocker ibuprofen on cerebral blood flow during normocarbida and hypercarbia in newborn piglets. *Acta Paediatr.* 1999;88:82-8.