ORIGINALES

IBUPROFENO FRENTE A INDOMETACINA EN EL TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE (DAP)

Plasencia García I [1], Callejón Callejón A [2], Roper S [2], López Mendoza S [2], González M [2], Callejón Callejón G [1]

[1]Servicio de Farmacia. [2]Departamento de Pediatría
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Santa Cruz de Tenerife

RESUMEN

El conducto (ductus) arterioso persistente (DAP) es una enfermedad frecuente en el prematuro. La Indometacina intravenosa es el tratamiento estándar para su cierre, pero recientemente se ha empezado a utilizar el Ibuprofeno intravenoso como alternativa o incluso como fármaco de primera elección, ya que algunas revisiones de evidencia A han mostrado igual eficacia, aunque menos oliguria y mayor porcentaje de enfermedad pulmonar crónica (EPC). Sin embargo, a pesar del cambio en la prescripción, también existe la apreciación clínica de mayor porcentaje de fracasos en los recién nacidos tratados con Ibuprofeno. Este estudio pretende comparar Ibuprofeno frente a Indometacina en el cierre del DAP para evaluar su efectividad y seguridad.

Material y métodos: Se realizó un estudio retrospectivo transversal que abarcó el período comprendido desde el 01/01/2000 al 31/12/2004. Se evaluaron los casos diagnosticados de DAP en prematuros de bajo peso al nacer.

Resultados: Los resultados muestran que en el 62% de los casos donde se utilizó un cierre farmacológico se hizo con Indometacina (en un período de 3 años) frente al 38% con Ibuprofeno (en un período de 2 años). Los parámetros de eficacia muestran que el número de dosis necesaria para el cierre del DAP se duplica para el Ibuprofeno, así como la necesidad de un nuevo ciclo de tratamiento. El porcentaje de reapertura de DAP fue de un 45,6% frente al 11,1% y el número de casos donde no se cerró el DAP también fue mayor para el Ibuprofeno (9% frente al 0%). Otros parámetros como necesidad de cierre quirúrgico y porcentaje de fracaso a la semana de la primera dosis fueron similares para los dos fármacos. En cuanto a la seguridad los parámetros de EPC y mortalidad del recién nacido se muestran desfavorables para el Ibuprofeno y en ninguno de los recién nacidos tratados se produjo oliguria.

Conclusión: El Ibuprofeno presenta algunos parámetros de eficacia desfavorables frente a Indometacina, lo que incrementa su coste. En cuanto a la seguridad nuestros datos concuerdan con revisiones publicadas, aunque no se produjo oliguria con ninguno de los fármacos.

Palabras clave: Indometacina, Ibuprofeno, Ductus arterioso persistente.

Correspondencia:
Alicia Callejón Callejón
Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria
Departamento de Pediatría. Unidad de Neonatología
Ctra. del Rosario s/n. 38010 Santa Cruz de Tenerife
e-mail: aliciacallejon@hotmail.com

A COMPARISON OF IBUPROFEN AND INDOMETHACIN IN PATENT DUCTUS ARTERIOSUS (PDA)

SUMMARY

Patent ductus arteriosus (PDA) is a frequent disease in the premature baby. Intravenous Indomethacin is the standard treatment used to close the duct but recently intravenous Ibuprofen has been prescribed as an alternative or even a first-choice drug because recent type A evidence has shown it to be equally effective although with less oliguria and a large percentage of chronic pulmonary disease(CPD). However, with this change of prescription a higher percentage of failures in new-born children treated with Ibuprofen has been perceived. This study attempts to compare Ibuprofen with Indomethacin and to assess their safety and effectiveness in treating PDA.

Material and methods: A cross-sectional retrospective study was carried out that included the period 01/01/2000 to 31/12/2004. The cases of PDA diagnosed in premature babies with low birth weight were evaluated.

Results: The results show that in those cases where the duct was closed by pharmacological means 62% were treated with Indomethacin (over a three year period) and 38% with Ibuprofen (over a two year period). The parameters of effectiveness show that the number of doses needed to close the duct is double for Ibuprofen and a new cycle of treatment is required. The percentage of cases where the duct reopened was 45% with Ibuprofen as opposed to 11% with Indomethacin and the number of cases where the PDA failed to close was also greater with Ibuprofen (9% compared to 0%). Other parameters such as the need to close the PDA surgically and

the percentage of failures a week after the first close were similar for both drugs. As regards safety the parameters of CPD and the mortality of the new-born babies were unfavourable for Ibuprofen although there was no evidence of oliguria in any of the children treated.

Conclusions: Ibuprofen, unlike Indomethacin, displays certain unfavourable parameters regarding its effectiveness and is also more costly. As far as safety is concerned our data agree with other published studies although oliguria did not take place with either of the drugs.

Key words: indomethacin, ibuprofen, patent ductus arteriosus.

BSC Ped Can 2006; 30 (1): 101-107

INTRODUCCIÓN

Un ductus arterioso permeable (DAP) complica el curso clínico en los recién nacidos (RN) prematuros con o sin síndrome de dificultad respiratoria (SDR)[1]. 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[2]. La imposibilidad del conducto arterioso permeable de cerrarse después del nacimiento se debe a que los recién nacidos prematuros poseen un tono intrínseco más bajo, menos fibras musculares ductales y menos almohadillas subendoteliales en comparación con los lactantes a término[3].

Las consecuencias clínicas del DAP se relacionan con el grado de derivación de izquierda a derecha a través del conducto. A pesar de la capacidad del ventrículo izquierdo en recién nacidos prematuros de aumentar su gasto frente a una derivación de izquierda a derecha, la distribución del flujo sanguíneo a los órganos vitales se ve alterada debido a la disminución de la presión diastólica y a la vasoconstricción localizada[1]. Una derivación importante de izquierda a derecha a través del conducto puede aumentar el riesgo de hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar y muerte[4]. 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].

La inhibición de la síntesis de prostaglandina con los bloqueantes no selectivos de ciclooxigenasas 1 y 2 parece efectiva para el cierre no quirúrgico del DAP[1]. La Indometacina intravenosa es el tratamiento farmacológico estándar para promover el cierre del DAP en recién nacidos prematuros y se ha utilizado desde 1976[1] con una eficacia informada del 66% al 80% [5-7].

Sin embargo, el uso de Indometacina puede producir efectos secundarios como la disminución del flujo sanguíneo cerebral[1,8,9], disminución del volumen sanguíneo cerebral y del aporte de oxígeno al cerebro[10], oliguria o insuficiencia renal transitoria[5,6,7,11], y enterocolitis necrotizante, perforación intestinal aislada o hemorragia gastrointestinal[5,12]. Estas complicaciones han hecho que se investiguen otras estrategias farmacológicas más seguras para el cierre del DAP, como el Ibuprofeno, otro inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, que se muestra igual de eficaz en el cierre del DAP, pero con menores efectos hemodinámicos[2], lo que ha derivado en un cambio en la prescripción farmacológica para el cierre del DAP a favor del Ibuprofeno. Por ello se decidió realizar un estudio retrospectivo transversal con el objetivo de evaluar la eficacia y seguridad de la Indometacina frente al Ibuprofeno en el cierre del DAP y si está justificado el empleo del Ibuprofeno a pesar de su mayor coste de adquisición.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo transversal de todos los RN diagnosticados de DAP mediante criterios clínicos y ecocardiográficos durante el período 01/01/2000-31/12/2004 a través de la revisión de las historias clínicas. Los criterios de inclusión fueron: prematuros (< 37 semanas) o recién nacidos (RN) > 37 semanas y peso < 2500 gramos. Los datos recogidos se registraron en una base de datos Microsoft Access (R) creada a tal efecto. Las variables que se recogieron fueron variables estudiadas en una revisión sistemática publicada en la Cochrane Library y fueron las siguientes:

1. Variables generales: peso al nacer (gramos), edad gestacional (EG, semanas), tipo de intervención realizada (Ibuprofeno, Indometacina, cierre quirúrgico, cierre espontáneo, no intervención, traslado).
2. Variables de eficacia: número de dosis administradas de Ibuprofeno o Indometacina, fracaso del

cierre del ductus tras 1 semana de la primera dosis de tratamiento farmacológico, reapertura del DAP, necesidad de Indometa-cina/Ibuprofeno (IMT/IBF) en un segundo ciclo de tratamiento, no cierre del ductus al alta hospitalaria y necesidad del cierre quirúrgico.

3. Variables de seguridad: oliguria (diuresis inferior a 1 ml/kg/h), enfermedad pulmonar crónica (EPC: necesidad de oxígeno a los 28 días de vida), hemorragia intraventricular, sepsis, enterocolitis necrotizante, mortalidad neonatal (1º 28 días de vida) y mortalidad del RN (1º año).

Los protocolos empleados en nuestro hospital para el cierre del DAP son:

1) Indometacina (Inacid®): 0.2 mg/kg seguido de 0.1 mg/kg 24 h y 48 horas después. Este protocolo se utilizó hasta el año 2002.

2) Ibuprofeno (Ibuprofen Orphan Europe®): 10 mg/kg vía intravenosa (IV) seguido de 5 mg/kg 24 y 48 horas después. Este protocolo comenzó a utilizarse en enero de 2004 sustituyendo al de Indometacina, pero con el inconveniente que el Ibuprofeno es un medicamento huérfano que necesita la tramitación como uso compasivo a través del Servicio de Farmacia.

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

Se evaluaron un total de 64 pacientes diagnosticados de DAP, de los que 51 (80%) cumplieron los criterios de inclusión previamente establecidos.

RESULTADOS

A) Variables generales:

1. **Sexo:** Del total de 51 RN evaluados, el 59% (n=30) fueron niñas y el 41% (n=21) niños.

2. **Edad gestacional y peso al nacer:** La media de edad gestacional de los RN evaluados fue de 30,24 semanas y el peso medio al nacer de 1473,74 gramos. En el grupo no farmacológico el peso medio fue de 2003,8 gramos y la media de la edad gestacional de 33,4 semanas, mientras que en el grupo de la Indometacina e Ibuprofeno la media de peso fue de 1024 y 1095 gramos respectivamente, mientras que la media de edad gestacional en ambos grupos fue de 27,5 semanas.

3. **Tipo de intervención realizada:** En el 57% (n=29) se realizó un cierre farmacológico, de los cuales el 62,0% (n=18) con Indometacina (período 01/01/2000-31/12/02) y el restante 38% (n=11) con Ibuprofeno iv (período del 01/01/2003-31/12/2004). Dentro del 43% (n=22) a los que no se le realizó un cierre farmacológico en el 67% (n=15) el ductus cerró espontáneamente, 14% (n=3) se cerró mediante cirugía, en el 9% (n=2) no se realizó intervención, en el 5% (n=1) se realizó digitalización y en el otro 5% hubo que realizar un traslado a otro Centro.

B) Variables de eficacia: Las variables de eficacia evaluadas se muestran en la Tabla 1 y Figura 1.

En la Figura 1 se observa cómo con Ibuprofeno se necesita significativamente un nuevo ciclo de tratamiento, así como mayor porcentaje de reapertura del DAP, mientras que en el resto de parámetros no se observan grandes diferencias entre Ibuprofeno e Indometacina.

C) Variables de seguridad: Las variables de seguridad evaluadas se muestran en la Tabla 2 y Figura 2.

En la Figura 2 se puede observar como con Ibuprofeno se observa mayor índice de mortalidad del recién nacido y EPC, así como un 8% de los casos donde fue necesario la suspensión del fármaco por efectos adversos. Sin embargo, con Indometacina se observan mayor número de casos con hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y mortalidad neonatal; aunque en ningún caso fue necesario suspender el fármaco por efectos adversos. Cabe destacar que en ninguno de nuestros pacientes se produjo oliguria.

Tabla 1. Variables de eficacia de Ibuprofeno e Indometacina

	Media nº dosis	% nuevo ciclo de Indometa-cina	% nuevo ciclo IBF/IMT	% Fracaso cierre del ductus tras 1 semana de la 1ª dosis	% Cierre quirúrgico	% Reaper-ra del ductus	% No cierre del ductus
Ibuprofeno (n=11)	3.9	0	36.4	27.3	18.2	45.6	9
Indometa-cina (n=18)	2	5	0	23.7	16.7	11.1	0

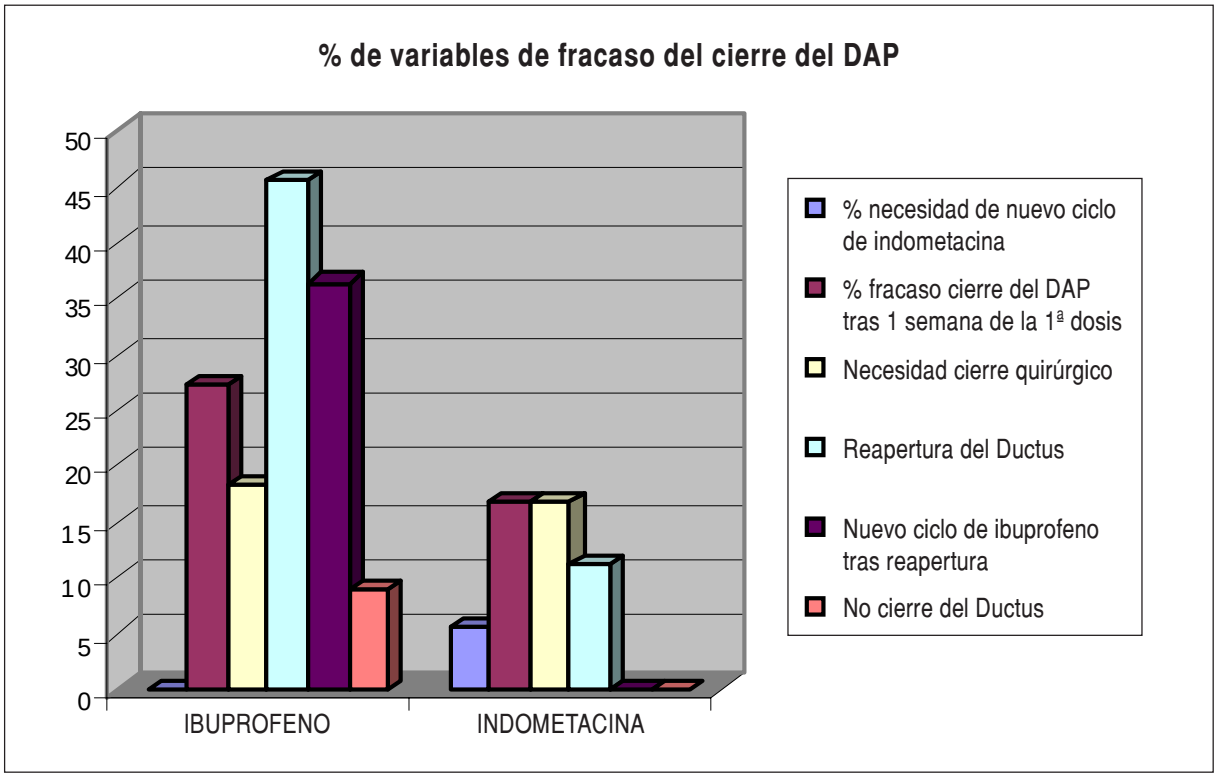

Figura 1. Variables de fracaso del cierre del DAP

Tabla 2. Variables de seguridad de Ibuprofeno e Indometacina

SEGURIDAD	Mortalidad neonatal	Mortalidad del RRN	Hemorragia intraventricular	Enterocolitis necrotizante	Sepsis	Oliguria	EPC
Ibuprofeno (n=11)	9 %	27 %	9 %	0 %	66,7 %	0 %	9 %
Indometacina (n=18)	22.2 %	0 %	27,8 %	22,2 %	63,6 %	0 %	0 %

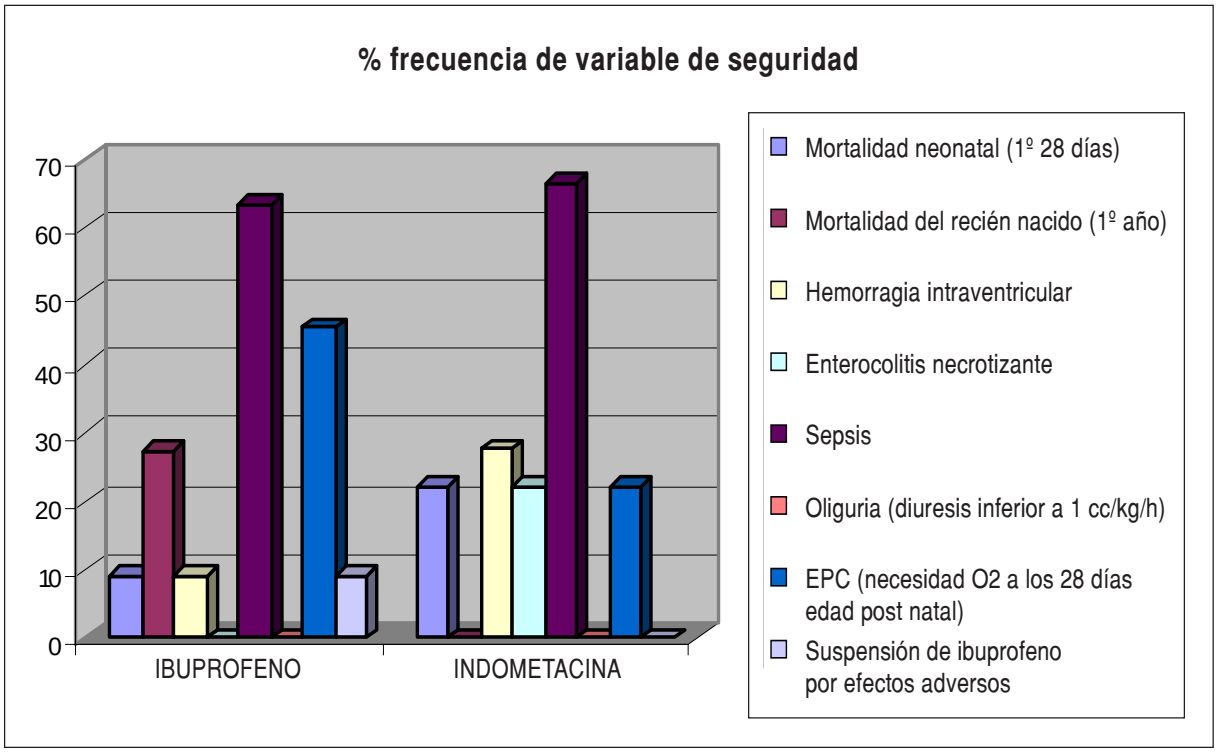

Figura 2. Variables de seguridad.

DISCUSIÓN

El objetivo primario de este estudio fue comparar el Ibuprofeno frente a Indometacina en el tratamiento del DAP diagnosticado en prematuros. En nuestra serie la Indometacina se ha mostrado más eficaz que Ibuprofeno en el cierre del DAP debido a la necesidad de administrar un nuevo ciclo de tratamiento y un mayor índice de reapertura del ductus, lo que no concuerda con otros estudios que muestra una eficacia similar[2,6,7,13,14] pero que sí confirma la apreciación clínica que nos había llevado a realizar este estudio.

En humanos, un metaanálisis de la revisión Cochrane[1] 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.

En ninguno de los dos grupos de tratamiento se encontró oliguria, aunque sí más casos de enterocolitis necrotizante (22,2% frente al 0%) y hemorragia intraventricular (27,8% frente a 9%) con Indometacina. Estos resultados podrían explicarse por los hallazgos referidos en estudios previos que señalan menores efectos secundarios intestinales y renales del Ibuprofeno. 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. Mosca et al[15] y Patel et al[10] 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. 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 mayoritaria-mente 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[6,10,13]. Por otra parte, se piensa que la Indometacina actúa por otros mecanismos diferentes a la inhibición de la síntesis de prostaglandinas[2], ya que estudios experimentales muestran que su efecto tiene lugar antes de que se produzcan cambios en la concentración de prostaglandinas.

En nuestro, estudio al igual que en el metanálisis Cochrane 2003, se ha producido mayor porcentaje de enfermedad pulmonar crónica con Ibuprofeno. 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[10,15], con los beneficios que ello podría tener sobre el neurodesarrollo.

Según nuestros datos se ha realizado un cálculo de la diferencia de costes directos entre los dos tratamientos, teniendo en cuenta el número de dosis administradas y el peso del paciente, de manera que encontramos una diferencia de 400 euros por paciente, además de la necesidad de tramitarlo como uso compasivo.

CONCLUSIÓN

Según nuestros datos parece que el Ibuprofeno presenta menor eficacia que Indometacina en base al resultado de porcentaje de reapertura del ductus, lo que supone que se tenga que administrar un nuevo ciclo de tres dosis de Ibuprofeno para el cierre del DAP y nuevas ecocardiografías de control. A nivel de seguridad la Indometaicna parece estar relacionada con mayor índice de hemorragia intravascular y enterocolitis necrotizante, aunque presenta menor incidencia de EPC. En ninguno de los dos grupos se produjo oliguria. A la vista de estos resultados el uso de Ibuprofeno intravenoso para el cierre del DAP en neonatos debería protocolizarse para su empleo en pacientes de alta riesgo hemorrágico debido a su mayor coste.

BIBLIOGRAFIA

1. 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.
2. Gimeno Navarro A, Fernández Gilino C, Carrasco Moreno JI, Izquierdo Macian I, Gutiérrez Laso A, Morcillo Sopena F. Ibuprofeno frente a indometacina en el tratamiento del conducto arteriosos persistente del prematuro. An Pediatr (Barc) 2005; 63: 212-18.
3. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiolo-gy and treatment. Clin Perinatol. 1995;-22:457-79.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.