



Efectividad de Medicamentos en Neonatología

Introducción

Epidemiología

Objetivo

Tratamiento:
medidas
generales /
sintomáticas

Proxilaxis

Evaluación
económica y
disponibilidad del
producto

Conclusiones

Recomendaciones

Bibliografía.

Autores de la revisión.

Comité editorial.

Tratamiento del Ductus Arterioso Persistente sintomático del recién nacido pretérmino: Ibuprofeno intravenoso como alternativa a la indometacina.

INTRODUCCIÓN

Desde el año 1976⁽¹⁾, la indometacina se ha considerado el fármaco de elección para el cierre farmacológico del ductus arterioso persistente (DAP) en el recién nacido pretérmino⁽²⁾, pero se han descrito efectos adversos principalmente a nivel renal, digestivo² y de flujo cerebral⁽³⁾. Por ello se han estudiado otros inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) fundamentalmente, durante la última década, el ibuprofeno intravenoso^(4, 5, 6, 7, 8, 9).

El ductus arterioso durante la vida fetal, permite el paso de sangre de la arteria pulmonar a la aorta, de tal forma que solo el 10 - 15% del gasto cardiaco combinado pasa por los pulmones⁽¹⁰⁾. En el momento del nacimiento, se produce la transición del patrón de circulación fetal, al patrón adulto con inicio de la función respiratoria del pulmón, disminuyendo la resistencia vascular pulmonar (RVP), aumentando la resistencia vascular sistémica y produciéndose el cierre del ductus arterioso y del foramen oval⁽¹¹⁾. La permeabilidad del ductus arterioso depende del balance entre sustancias vasodilatadoras como la prostaglandina E2 (PGE2) y el óxido nítrico (ON) y estímulos vasoconstrictores, como el oxígeno o el tono muscular intrínseco del tejido ductal^(12, 13, 14).

Se ha comprobado por ecocardiografía, que existe un cierre funcional del ductus en un 50% de los recién nacidos a término en las primeras 24 horas de vida y prácticamente del 100% a las 72 horas⁽¹⁵⁾. Tras este cierre funcional relacionado

con: el aumento de la PaO₂, la disminución de la PGE2 circulante y del número de receptores de PGE2, y con la disminución del flujo ductal al disminuir la RVP, se produce en los días sucesivos, el cierre anatómico con remodelación del tejido ductal^(11, 16). Sin embargo, el ductus arterioso puede permanecer abierto más tiempo en el recién nacido pretérmino, en relación inversa a la edad gestacional y al peso al nacimiento. Esto parece ser debido a: necesidad de una mayor contracción del tejido ductal para producir hipoxia de la media muscular, existencia de niveles mas bajos de O₂ arterial por enfermedad de membrana hialina, y mayor fracaso de remodelación con mayor riesgo de reapertura posiblemente por factores como, menor tono intrínseco ductal en menores de 28 semanas y/ o una mayor sensibilidad a la PGE2 o al ON en este grupo de pacientes^(11, 12, 16).

EPIDEMIOLOGIA DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN EL RECIEN NACIDO PRETERMINO

Un 21,3% de los menores de 1.500 gramos y hasta un 38% de los menores de 750 gramos registrados durante el año 2003 en la base de datos de la Sociedad Española de Neonatología, han presentado un ductus arterioso persistente (DAP) sintomático. Otras series refieren hasta un 44% de DAP



en menores de 1.500 gramos⁽¹⁷⁾. En el momento actual, las características de los pretérminos con DAP sintomático han cambiado. Existe una mayor supervivencia de niños menores de 28 semanas, se ha generalizado el empleo de esteroides prenatales asociados a una disminución de la incidencia de DAP en prematuros, y además, nuevos tratamientos como la administración de surfactante exógeno y la ventilación de alta frecuencia, adelantan el momento de aparición de la repercusión clínica del ductus, por caída más rápida de la RVP al modificar la mecánica pulmonar.

La persistencia del ductus arterioso después del nacimiento, se ha relacionado con un aumento del riesgo de displasia broncopulmonar (DBP), hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular (LPV), insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal aguda transitoria y enterocolitis necrotizante (NEC) en el recién nacido pretérmino⁽¹⁷⁾. La repercusión clínica va a depender de la severidad del cortocircuito izquierda-derecha (I-D) a través del ductus, presentando deterioro hemodinámico (soplo, taquicardia, hipotensión) con dilatación de cavidades cardíacas izquierdas, aumento de gasto cardíaco izquierdo pero a pesar de ello, riesgo de compromiso del flujo a distintos territorios por el robo diastólico y/o la redistribución del flujo (renal y mesentérico) y empeoramiento de la función pulmonar, con aumento de la necesidad de oxígeno, retención de CO₂ y dificultad para retirar el respirador. La confirmación diagnóstica del DAP se realiza por ecocardiografía⁽¹⁸⁾, que permite ver y medir el tamaño del ductus arterioso y valorar la severidad del cortocircuito I-D, en base a la visualización de dilatación de cavidades izquierdas (abombamiento del tabique interauricular hacia la derecha con AI y VI grandes y relación AI/ Aorta > 1,4:1), detección de cortocircuito en sístole y diástole por Doppler color en arteria pulmonar, y valoración del flujo diastólico retrógrado en aorta descendente, arterias cerebrales y vasos intestinales.

■ OBJETIVO

Analizar la eficacia y seguridad del ibuprofeno por vía intravenosa, empleado para el cierre farmacológico del DAP sintomático en recién nacidos pretérmino, en comparación con la indometacina⁽¹⁹⁾.

■ TRATAMIENTO DE UN RECIEN NACIDO CON DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE: MEDIDAS GENERALES / SINTOMÁTICAS

Existen medidas generales que han de realizarse en un pretérmino con DAP, como son: restricción moderada de líquidos,

valorar dosis aisladas de diuréticos, adecuar el soporte respiratorio e instaurar soporte hemodinámico, optimizando la capacidad de transporte de O₂ si fuera necesario.

Cierre del Ductus

El objetivo del tratamiento del DAP sintomático es el cierre del mismo, para disminuir la morbimortalidad asociada. Desde que se demostró el papel de la PGE₂ en la permeabilidad del ductus, se ha estudiado la eficacia de distintos inhibidores de la COX en su cierre farmacológico, fundamentalmente la indometacina y más recientemente el ibuprofeno⁽²⁰⁾. Independientemente del fármaco empleado para el cierre farmacológico (indometacina o ibuprofeno), los factores asociados con fracaso del tratamiento farmacológico han sido: edad gestacional \leq 26s OR 4,26 (0,98 – 18,65), indometacina prenatal \leq 48 h antes del parto OR 5,29 (1,52 – 18,34) y empleo de ventilación de alta frecuencia OR 3,46 (1,35 – 8,88)⁽⁸⁾. Existiría como alternativa terapéutica, el cierre quirúrgico⁽²¹⁾.

Cierre farmacológico del DAP

■ A. Indometacina:

- 1 Eficacia.** Desde el primer trabajo realizado en 1976, diferentes estudios con cerca de 1000 niños tratados, han mostrado que la indometacina es eficaz para producir cierre del ductus en un 60-80%^(2,19,20). No obstante, en estos estudios ha existido variabilidad en el momento de inicio del tratamiento, en cuanto a edad y repercusión del ductus, en la dosis (0,1-0,2 mg/kg), el número de dosis (3-6) y la periodicidad (12-24 horas), así como en las características de la población de recién nacidos prematuros⁽²⁰⁾. De los estudios realizados hasta ahora con indometacina se acepta que, un tratamiento sintomático precoz versus sintomático tardío disminuye la incidencia de DBP y la necesidad de ligadura quirúrgica⁽²²⁾. Se han analizado 2 pautas o esquemas terapéuticos: "corta" 3 dosis (0.2 mg/ Kg.) / 12 horas frente a una pauta "larga" 6 dosis (0.1 mg/ Kg.) / 24 horas presentando un mayor porcentaje de cierre definitivo (después de 2 ciclos) 90% vs. 63% con menor necesidad de ligadura quirúrgica (7% vs. 30%) y sin más efectos adversos, cuando se empleaba la pauta corta⁽²³⁾, pero con datos no concluyentes en un metaanálisis⁽²⁴⁾. Si bien la administración profiláctica disminuye la incidencia de DAP sintomático RR 0,44 (0,38-0,5) y de la necesidad de tratamiento quirúrgico RR 0,51 (0,37-0,71) del mismo, así como de la incidencia de HIV severa RR 0,66 (0,53-0,82), no se observaron diferencias en la incidencia de DBP, NEC⁽²⁵⁾, ni en la evolución neurológica a los 18 meses⁽²⁶⁾.

2 Seguridad de la indometacina. Desde los primeros estudios, se comprobó que el empleo de la indometacina se asociaba a una serie de efectos adversos, debidos a su efecto de inhibición de la COX no solo en el ductus, sino también en otros tejidos⁽²⁷⁾.

Renal: se produce una disminución del flujo renal, de la actividad de la renina y un aumento transitorio de arginina vasopresina, parece que por la disminución de la síntesis de prostaglandinas. Se han descrito oliguria con retención de líquidos, aumento de creatinina, hiperkalemia, hiponatremia, proteinuria. En riñones "normales" este efecto es transitorio.

Solo la administración lenta en perfusión⁽²⁷⁾ y no la administración de dopamina⁽²⁸⁾ o de furosemida⁽²⁹⁾, parece que pueda disminuir la repercusión renal de la indometacina.

Gastrointestinal: se han descrito, sangrado digestivo alto, intolerancia digestiva, NEC, pudiendo ser debidos estos efectos a la disminución de la síntesis de prostaglandinas a nivel digestivo y/o a una disminución del flujo mesentérico, si bien esto a veces es difícil de diferenciar del robo diastólico por el ductus.

Sistema Nervioso Central: el hecho de que la administración de indometacina pueda producir disminución del flujo cerebral⁽³⁾, ha sido utilizado como justificación para su empleo profiláctico para disminuir el riesgo de HIV, pero también puede producir isquemia cerebral y con ello favorecer el desarrollo de LPV.

Alteración de la hemostasia por disminución de la agregación plaquetaria.

3 Contraindicaciones para la administración de indometacina. En base a estos efectos adversos, las contraindicaciones para el empleo de indometacina en prematuros con DAP son:

- Afectación renal significativa.
- Sangrado clínico activo:
 - HIV severa
 - Sangrado gastrointestinal alto o bajo
 - Sangrado por tubo endotraqueal, punciones...
- Trombopenia.
- Sospecha de NEC.
- Cardiopatía ductus dependiente.

■ B. Ibuprofeno:

1 Eficacia. La eficacia del ibuprofeno, bien en forma de ibuprofeno-lisina^(5, 6, 8, 9, 30, 31) o Pedeo^{® (4, 7)}, ha sido descrita en 8 ensayos clínicos con asignación aleatoria, que han mostrado una eficacia global en el cierre del ductus del 75% (IC 68-81%), con una tasa de cierre similar a la indometacina RR 1,03 (0,92-1,14), e igual necesidad de ligadura quirúrgica RR 1,03 (0,83-1,68). Estos estudios abarcan 262 neonatos tratados con ibuprofeno y 241 tratados con indometacina (tabla 1). Un metaanálisis⁽¹⁹⁾ que compara 265 niños tratados con ibuprofeno con 244 tratados con indometacina, refiere similar tasa de cierre entre ambos RR 1,03 (0,93-1,14), pero en uno de los estudios se administró ibuprofeno oral⁽³²⁾. Se ha comprobado menor eficacia con mayor necesidad de ligadura quirúrgica (28% en menores de 28 semanas vs. 4%) a menor edad gestacional⁽⁹⁾.

2 Seguridad del ibuprofeno. Al ser también un inhibidor no selectivo de la COX, no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos similares a los de la indometacina. Algunos datos preliminares parecían indicar una menor repercusión a nivel renal, digestivo y cerebral.

A nivel **renal** se ha comprobado que, a las dosis habituales empleadas para el cierre del DAP, el ibuprofeno no modifica el flujo renal estudiado por ecografía Doppler, a diferencia de la disminución observada en los niños tratados con indometacina⁽³¹⁾. Produce menor repercusión clínica, y la diuresis y la creatinina no están afectadas o lo hacen minimamente, cuando se emplea ibuprofeno en comparación con indometacina. Un 3,6 % de los tratados con ibuprofeno presentan oliguria (diuresis \leq 1ml/kg/h), frente a un 16,7 % de los niños tratados con indometacina RR 0,22 (0,09-0,51)⁽¹⁹⁾. Las posibles causas aducidas para este menor efecto renal, son una menor inhibición de la COX a nivel renal o que los niveles alcanzados en sangre, fueran eficaces para el cierre del DAP, pero no para producir inhibición de la COX a ese nivel.

Gastrointestinal: el flujo mesentérico estudiado por ecografía Doppler no se modifica después de una dosis de 10 mg/kg de ibuprofeno, pero la administración de 0,2 mg/kg de indometacina disminuye de forma transitoria dicho flujo a los 30 minutos⁽³¹⁾. No se ha observado diferencia en la incidencia de NEC RR 0,61 (0,24-1,55) con el empleo de ibuprofeno e indometacina⁽¹⁹⁾.

Sistema Nervioso Central: en estudios de hemodinámica cerebral empleando espectrofotometría cercana al infrarrojo, las dosis habituales de ibuprofeno no modifican el flujo cerebral, el volumen cerebral ni el transporte de oxígeno a los tejidos, viéndose comprometidos no obstante con indometacina⁽⁶⁾. No se han observado diferencias en la incidencia de HIV (grado III-IV) RR 1,23 (0,49-3,09), ni en la de leucomalacia periventricular RR 1,17 (0,52-2,59) con ibuprofeno frente a indometacina⁽¹⁹⁾.

Hematológico: el ibuprofeno al igual que otros inhibidores de la COX, inhibe la agregación plaquetaria por disminuir la síntesis de tromboxano. En pretérminos con DAP tratados con ibuprofeno se han comunicado casos aislados de sangrado gastrointestinal, pero sin diferencias con la indometacina⁽¹⁹⁾.

Respiratorio: existen datos que plantean dudas sobre el posible aumento de la incidencia de DBP, definida por necesidad de oxígeno a los 28 días de edad RR 1,37 (1,01-1,86)⁽¹⁹⁾, pero sin diferencia en la incidencia de DBP definida por necesidad de suplemento de O₂ a las 36 semanas de edad postmenstrual RR 1,52 (0,83-2,81)⁽¹⁹⁾. Se han descrito cuadros de hipertensión pulmonar persistente neonatal en 3 prematuros que habían recibido ibuprofeno profiláctico (< 6 horas de vida)⁽³³⁾.

Ictericia: el ibuprofeno desplaza la bilirrubina de su unión con la albúmina aumentando la bilirrubina libre en plasma⁽³⁴⁾. La interacción depende de los niveles plasmáticos del medicamento, de la albúmina y de la bilirrubina. Si se administra ibuprofeno debemos asegurarnos que el nivel de bilirrubina no conjugada, junto a otros factores de riesgo, no faciliten el desarrollo de encefalopatía bilirrubínica.

3 Contraindicaciones para la administración de ibuprofeno.

- Infección con riesgo vital.
- Hemorragia activa, especialmente hemorragia intracranial o gastrointestinal.
- Trombocitopenia o defectos de coagulación.
- Insuficiencia renal significativa.
- Cardiopatía congénita ductus dependiente.
- Existencia o sospecha de enterocolitis necrotizante.
- Hipersensibilidad a ibuprofeno o a alguno de los excipientes.

4 Posología y forma de administración. El ibuprofeno intravenoso, está autorizado para el tratamiento del conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo en recién nacidos prematuros menores de 34 semanas de edad gestacional. Viene preparado en ampollas de 2 ml = 10 mg (5mg/ml). El principio activo se encuentra unido al trometamol como agente solubilizante.

Esta presentación se administra exclusivamente por vía intravenosa en infusión en 15 minutos, preferentemente sin diluir, no mezclándose con otros medicamentos. Si fuera necesario, el volumen de inyección puede ajustarse con solución salina fisiológica para inyección o glucosa 5%. Debe desecharse cualquier resto de solución no utilizada.

Un ciclo de tratamiento consta de 3 dosis, con un intervalo de 24 horas entre ellas, ajustándose según peso:

- 1ª dosis: 10 mg/kg
- 2ª y 3ª dosis: 5 mg/kg

Si el ductus no se cierra después de 48 horas de la última inyección o se reabre, puede administrarse un segundo ciclo de 3 dosis de ibuprofeno. Si después de este segundo ciclo el ductus permanece abierto, puede ser necesario realizar cierre quirúrgico del mismo.

En el caso de anuria u oliguria en el momento de administrar la segunda o tercera dosis, esta dosis se debe retrasar hasta que la diuresis vuelva a valor normal.

El preparado no debe estar en contacto con ninguna solución ácida como algunos antibióticos y diuréticos.

5 Precauciones especiales durante el tratamiento con ibuprofeno.

- Realizar ecocardiografía antes de su empleo, para diagnosticar DAP significativo y excluir hipertensión pulmonar y cardiopatía ductus dependiente.
- Dado que *in vitro* el ibuprofeno desplaza a la bilirrubina de su unión, el riesgo de encefalopatía en prematuros puede aumentar. Debe evitarse en niños con marcada hiperbilirrubinemia.
- Al tratarse de un fármaco antiinflamatorio no esteroideo, el ibuprofeno puede enmascarar los signos de infección.
- Vigilar signos de hemorragia.



Tratamiento del Ductus Arterioso Persistente sintomático del recién nacido pretérmino

- Evitar extravasación porque puede ser irritante.
- Vigilar repercusión intestinal y renal.
- Interacción con otros medicamentos: diuréticos, anti-coagulantes, corticosteroides, óxido nítrico y otros AINE.

Tabla 1: Eficacia del ibuprofeno y la indometacina en el cierre del DAP en el recién nacido pretérmino.

	Ibuprofeno N	Indometacina N
Patel 1995 ⁽⁴⁾	10/18	10/15
Mosca 1997 ⁽⁶⁾	8/8	8/8
Van Overmaire 1997 ⁽⁵⁾	16/20	15/20
Pezzatti 1999 ⁽³¹⁾	9/9	8/8
Patel 2000 ⁽⁷⁾	14/18	14/15
Van Overmaire 2000 ⁽⁸⁾	52/74	49/74
Plaka 2001 ⁽⁵⁰⁾	18/21	17/20
Lago 2002 ⁽⁹⁾	69/94	56/81
RR: 1,03 (0,92-1,14)	196/262 (74,8%)	175/241 (72,6%)

Tabla 2: Morbilidad neonatal en relación con el tratamiento con ibuprofeno o indometacina⁽¹⁹⁾.

	Ibuprofeno N	Indometacina N	RR
Diuresis < 1ml/kg/h			0,22 (0,09-0,51)
Lago 2002 ⁽⁹⁾	6/168	26/155	
Van Overmaire 2000 ⁽⁸⁾	1/94	12/81	
NEC			0,61 (0,24-1,55)
Lago 2002 ⁽⁹⁾	5/74	14/74	
Lago 2002 ⁽⁹⁾	7/188	11/175	
Van Overmaire 1997 ⁽⁵⁾	2/94	2/81	
Van Overmaire 2000 ⁽⁸⁾	1/20	1/20	
HIV grado III-IV			1,23 (0,49-3,09)
Lago 2002 ⁽⁹⁾	4/74	8/74	
Lago 2002 ⁽⁹⁾	10/94	7/81	
LPV			1,17 (0,52-2,59)
Lago 2002 ⁽⁹⁾	13/168	10/155	
Van Overmaire 2000 ⁽⁸⁾	11/94	6/81	
DBP O2 28 días			1,37 (1,01-1,86)
Van Overmaire 1997 ⁽⁵⁾	2/74	4/74	
Van Overmaire 2000 ⁽⁸⁾	52/94	38/94	
Van Overmaire 1997 ⁽⁵⁾	13/20	9/20	
Van Overmaire 2000 ⁽⁸⁾	39/74	29/74	
DBP O2 36 semanas			1,52 (0,83-2,81)
Lago 2002 ⁽⁹⁾	23/94	13/81	

■ C. Ibuprofeno oral:

Existen estudios que han comprobado cierre del ductus del 60-95% con ibuprofeno oral^(32, 35, 36, 37, 38). Las ventajas potenciales de su empleo serían: fácil disponibilidad, administración simple y precio más asequible. Sin embargo puede existir gran variabilidad en la absorción en menores de 3 meses, sobre todo en prematuros críti-

camente enfermos con DAP sintomático. Aunque existen dudas sobre el efecto a nivel intestinal, en los estudios realizados hasta ahora no se ha comprobado mayor incidencia de complicaciones, si bien se han descrito perforaciones intestinales. Con la evidencia sobre su eficacia y seguridad existente en el momento actual, no se recomienda el ibuprofeno oral para el cierre farmacológico del DAP del RN pretérmino.

Tratamiento Quirúrgico

Fue empleado ya en el año 1936 para cerrar el DAP. Sin lugar a dudas, es una técnica eficaz, pero no está exenta de riesgos: mortalidad peri-cirugía del 3%, sangrado intratorácico, quilotórax, o lesiones del nervio recurrente. Nuevas técnicas quirúrgicas (clip, toracoscopia, cierre por catéter) y la posibilidad de realizar la intervención en la unidad de cuidados intensivos neonatales sin desplazar al paciente, no han cambiado el hecho de recurrir a la cirugía sólo en casos de DAP sintomático, cuando esté contraindicado el tratamiento farmacológico, o éste haya fracasado (administración de 2 ciclos completos de indometacina o ibuprofeno). No existen datos que avalen un cambio de esta indicación^(20, 21).

■ PROXILAXIS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

Debido al papel del DAP en la morbilidad neonatal, se especuló que la administración profiláctica de fármacos que favorecen el cierre del ductus arterioso, podría disminuir la morbi-mortalidad neonatal. En los estudios realizados con indometacina⁽²⁵⁾ o ibuprofeno⁽³⁹⁾, se ha comprobado que si bien a corto plazo disminuyen el DAP sintomático y la incidencia de HIV severa, a largo plazo no se han observado en los niños que recibieron profilaxis, diferencias ni en el desarrollo neurológico ni en la incidencia de DBP. Por lo tanto, en el momento actual, no se considera que la administración profiláctica de estos fármacos, deba ser incluida entre las medidas de cuidado habituales de los RN pretérmino.

■ EVALUACIÓN ECONÓMICA Y DISPONIBILIDAD DEL PRODUCTO

Actualmente en España la única especialidad que incluye ibuprofeno para administración intravenosa es Pedeia®, que tiene autorizada su comercialización desde junio de 2005. Se presenta a una concentración de 5mg/ml y en envase de



4 ampollas de 2ml. Su uso se restringe al ámbito hospitalario, siendo únicamente los Servicios de Farmacia hospitalarios los que podrán tener disponibilidad del producto.

Coste tratamiento

El envase de 4 ampollas de 2ml tiene un coste de 381€. El coste por ampolla es de 95.25€.

Para cubrir el tratamiento de un niño de peso medio 1.500g, siguiendo la pauta posológica establecida en la ficha técnica, es necesario un envase completo de 4 ampollas, lo que supone un coste por tratamiento y paciente de 381€. Si fuera necesario administrar un segundo ciclo de tratamiento, el coste por tratamiento y paciente ascendería a 762€.

En el caso de indometacina, para cubrir el tratamiento de un niño de peso medio 1.500g, el coste por tratamiento y paciente supone aproximadamente 27,75€ en el supuesto de la administración de un solo ciclo de tratamiento y asciende a 55,5€ si fuera necesario administrar un segundo ciclo.

CONCLUSIONES

- La presencia de un DAP sintomático en un recién nacido pretérmino, condiciona aumento de morbimortalidad. Se acepta actualmente que la aproximación terapéutica es el cierre farmacológico precoz de un DAP sintomático en el recién nacido pretérmino, antes de que exista deterioro hemodinámico significativo⁽²²⁾.
- Durante casi 30 años, la indometacina ha sido el único fármaco empleado en el cierre farmacológico del DAP. Recientemente se ha demostrado que el ibuprofeno intravenoso es igual de eficaz para el cierre del DAP del recién nacido pretérmino⁽¹⁹⁾, habiendo sido aprobado su uso para esta indicación.
- Ensayos clínicos han mostrado que, a las dosis empleadas para el cierre del ductus, el ibuprofeno produce menor repercusión clínica a nivel renal⁽¹⁹⁾, sin alteración de flujos vasculares en distintos territorios (renal⁽³¹⁾, cerebral⁽⁶⁾, mesentérico⁽³¹⁾), no observando diferencias en otros parámetros de morbilidad como NEC, HIV, LPV⁽¹⁹⁾, cuando se compara con dosis habituales de indometacina.
- La posibilidad de que el ibuprofeno desplace la bilirrubina de su unión a las proteínas⁽³⁴⁾, condiciona que deba ser empleado con precaución en niños con hiperbilirrubinemia significativa.

- Si bien se han descrito 3 casos de hipertensión pulmonar tras la administración profiláctica (primeras 6 horas de vida) de ibuprofeno⁽³³⁾, no se ha observado con el empleo terapéutico. Estos hallazgos no han sido descritos en los estudios realizados con indometacina profiláctica.
- Algunos datos sugieren una relación entre la administración de ibuprofeno y un aumento del riesgo de DBP cuando se define por necesidad de oxígeno a los 28 días de edad postnatal, pero no al definirse por necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual, en comparación con la indometacina⁽¹⁹⁾.
- Son necesarios nuevos estudios comparando ibuprofeno e indometacina en los que se evalúe no solo seguridad a corto plazo, sino fundamentalmente a medio y largo plazo, y que ayuden además a precisar el lugar adecuado de cada uno de estos fármacos, en el tratamiento del DAP sintomático del recién nacido pretérmino, especialmente en los menores de 28 semanas.

RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO DEL DAP

- **Tratamiento del DAP sintomático del RN pretérmino menor de 34 semanas:**
 - Dado que el ibuprofeno y la indometacina presentan similar eficacia en el cierre del DAP del recién nacido pretérmino, el hecho de que el ibuprofeno produzca menor disfunción renal, parece hacer más aconsejable su empleo en pacientes con cierto grado de compromiso renal. (grado A).
- **Tratamiento del DAP sintomático del RN pretérmino con ibuprofeno oral:**
 - No existe evidencia suficiente, en el momento actual para el empleo de ibuprofeno oral en el tratamiento del DAP sintomático en nuestro medio.
- **Administración profiláctica de indometacina o ibuprofeno en RN pretérmino:**
 - No existe por el momento evidencia suficiente que avale el empleo profiláctico sistemático de ibuprofeno o indometacina (grado A). De hecho esta indicación no ha sido contemplada a la hora de comercializar el preparado de ibuprofeno intravenoso.



AUTORES DE LA REVISIÓN

M^a Dolores Elorza, Jesús Pérez Rodríguez, José Quero Jiménez. Servicio de Neonatología. Hospital Universitario La Paz. Servicio Madrileño de Salud.

COMITÉ EDITORIAL

- Ausejo Segura Mónica (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios)
- Bustos Lozano Gerardo (Servicio de Neonatología, Hospital Universitario 12 de Octubre)
- De la Cruz Bértolo Javier (Unidad de Investigación, Hospital Universitario 12 de Octubre)

- Farfán Sedano Francisco José (Servicio Farmacia, Hospital Fuenlabrada)
- Fernández Pérez Cristina (Medicina Preventiva, Hospital Clínico San Carlos)
- Moro Serrano Manuel (Servicio de Neonatología, Hospital Clínico San Carlos)
- Negro Vega Eva (Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios)
- Sánchez de León Lorenzo (Servicio de Neonatología, Hospital General de Móstoles)
- Sánchez Luna Manuel (Servicio de Neonatología, Hospital Gregorio Marañón)
- Quero Jiménez José (Servicio de Neonatología, Hospital Universitario La Paz)



Correspondencia: Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Consejería de Sanidad y Consumo. C/ Recoletos, 1. 28001 Madrid. Tel. 91.426.90.17. Fax 91.426.91.38.

Edita: Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

Tirada: 600 ejemplares.

ISSN: 1697-6266 / Depósito Legal: M-12529-2004 / **Imprime:** Consejería de Sanidad y Consumo / S.G.T. S^o AA.GG. Centro Digital de Reprografía.



BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295:530-3.
- 2.- Gersony WM, Peckman GJ. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus. Results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983; 102:895-906.
- 3.- Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, Delphy DT. Effects of indomethacin on cerebral hemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990;335:1491-5.
- 4.- Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet* 1995;346:255.
- 5.- Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child* 1997; 76:F179-184.
- 6.- 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.
- 7.- Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamic in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000; 47:36-42.
- 8.- Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broeck H, Weyler J, Degroote K, Langhendries JP. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343:674-81.
- 9.- Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitrassi L, Vianello A, Chiandetti L, Saia OS. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002; 162:202-7.
- 10.- Rudolph AM: Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res* 1985;57:811-821.
- 11.- Clyman R. Developmental physiology of the ductus arteriosus. In *Fetal and Neonatal Cardiology*. Edited by Long W Philadelphia: WB Saunders 1990:64-75.
- 12.- Mathew R. Development of the pulmonary circulation: metabolic aspects. In Polin RA, Fox WW, editors. *Fetal and Neonatal Physiology*. Vol 1 Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998:924-9.
- 13.- Clyman R, Walsh N, Black SM. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension and vasa vasorum. *Pediatr Res* 1998;43:633-644.
- 14.- Seidner SR, Chen YQ, Oprysco PR, Mauray F, Tse MM, Lin E, Kock C, Clyman R. Combined prostaglandin and nitric oxide inhibition produces anatomic remodeling and closure of the ductus arteriosus in the premature newborn baboon. *Pediatr Res* 2001;50:365-373.
- 15.- Gentile R, Stevenson G, Dooley T. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr* 1981;98:443-448.
- 16.- Clyman RI. Editorial: Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2002;343:728-730.
- 17.- Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1979;2:467-73.
- 18.- Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2001;6:49-61
- 19.- Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *The Cochrane Library* 2004, Issue 4.
- 20.- Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001;6:63-73.
- 21.- Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *The Cochrane Library* 2003, Issue 3.
- 22.- Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: An analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatrics* 1996;128:601-607.
- 23.- Tammela O, Ojala R, Livainen T, Lautamatti V, Pokela M, Janas M, Koivisto M, Ikonen S. Short versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 1999;134:552-7.
- 24.- Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *The Cochrane Library* 2004; Issue 1.
- 25.- Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *The Cochrane Library* 2002, Issue 3.
- 26.- Schmidt B, Davis P, Moddemann D. Long term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight-infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-72.
- 27.- Christmann V, Liem KD, Semmekrot BA Van de Bor M. Changes in cerebral, renal and mesenteric blood flow velocity during continuous and bolus infusion of indomethacin. *Acta Pediatr* 2002;91:440-446.
- 28.- Barrinton K, Brion LP. Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated newborn infants. *The Cochrane Library*, 2003, Issue 3.
- 29.- Brion LP, Campbell DE. Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus. *The Cochrane Library* 2003, Issue 3.
- 30.- Plavka R, Svihovec P, Borek I, Birolek J, Kostirova M, Liska K. Ibuprofen vs. indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in very premature neonates. *Pediatr Res*2001; 49:375A.
- 31.- Pezzatti M, Bangui V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999; 135:733-8.
- 32.- Akisu M, Ozyurek AR, Dorak C, Parlar A, Kultursay N. Enteral ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm newborn infants. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi* 2001;44:56-60.
- 33.- Gournay v, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002; 359: 1486-8.
- 34.- Ahlfords CE. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr* 2004;144:386-8
- 35.- Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: a randomized trial at Ramanthibodi Hospital. *J Med Associat Thai* 2002; 85: S1252-8.
- 36.- Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS: Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Internat* 2003; 45: 665-670.
- 37.- Heyman E, Morag I, Batas D, Keidar R, Baram S, Berkovitch M. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics* 2003; 112:5:e354-e358.
- 38.- Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Ass Thai* 2003; 86: S563-9.
- 39.- Van Overmaire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwe W, Jesper A, Ewyler J, Harrewijn I, Langhendries JP, and the multicentric ibuprofen prophylaxis study (MIPS) investigators. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentric, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:1945-1949.

