

**TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
PREMATUROS CON IBUPROFENO ORAL: METANALISIS DE LA
LITERATURA**

**Isabel Cristina Coca
Yaris Anzully Vargas
Clara Paulina Echeverría
María Adelaida Córdoba
Adriana Montealegre**

Universidad del Rosario

Facultad de Medicina

**Post grado Neonatología
Bogotá, Octubre de 2010**

Identificación del trabajo

Título: Tratamiento del Ductus Arterioso Persistente en Prematuros con Ibuprofeno Oral:
Metanálisis de la Literatura

Investigador principal: Isabel Cristina Coca Cifuentes, MD

Correo Electrónico: isacoca26@gmail.com

Investigadores secundarios: Yaris Anzully Vargas, MD

Clara Paulina Echeverría, MD

María Adelaida Córdoba, MD

Asesor temático: Adriana Montealegre Pomar, MD

Asesor metodológico: Claudia Granados, MD

Entidad: Universidad del Rosario, Facultad de Medicina.

Tipo de entidad: Universidad Privada

Representante Legal: Dr. Hans Peter Knudsen

Dirección: Carrera 24 No. 63 C -69 Teléfono: 3474570 Fax: 3101275

Sede de la Entidad: Quinta Mutis, Facultad de Medicina. Universidad del Rosario

Ciudad: Bogotá **Departamento:** Cundinamarca

Lugar de Ejecución del Proyecto: Hospital Universitario San Ignacio

Dirección: Carrera 7 No. 40 -62 Teléfono: 5946161

Ciudad: Bogotá **Departamento:** Cundinamarca

Tipo de proyecto: Metanálisis de la Literatura

Duración del Proyecto: 9 meses

Tipo de Financiación: Personal

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

GUÍA DE CONTENIDO

- 1.** Introducción
- 2.** Justificación
- 3.** Planteamiento del problema
- 4.** Pregunta de investigación
- 5.** Marco teórico
- 6.** Objetivos
- 7.** Formulación de hipótesis
- 8.** Metodología
- 9.** Análisis
- 10.** Resultados
- 11.** Discusión
- 12.** Conclusiones
- 13.** Consideraciones éticas
- 14.** Cronograma
- 15.** Presupuesto
- 16.** Bibliografía
- 17.** Anexos

RESUMEN

Introducción

El ductus arterioso persistente (DAP) es una de las complicaciones más frecuente en recién nacidos pretérmino (RNPT). Desde 1976 el uso de Indometacina para su cierre farmacológico ha cambiado el pronóstico en cuanto a morbilidad; sin embargo, su uso se ha visto asociado a efectos adversos como disminución del flujo sanguíneo cerebral, renal e intestinal. Por esta razón se han buscado tratamientos alternativos como el Ibuprofeno endovenoso evidenciando una disminución de efectos colaterales, sin afectar significativamente la efectividad del cierre ductal. En nuestro medio el uso de Ibuprofeno endovenoso se dificulta por la no disponibilidad actual y alto costo del medicamento; por lo cual se ha recurrido al uso de ibuprofeno oral. Sin embargo, la efectividad y seguridad del ibuprofeno oral como opción terapéutica para el cierre del DAP no ha sido demostrada y existe aún incertidumbre al respecto.

Objetivo

Evaluar la evidencia reportada hasta el momento respecto de la efectividad y perfil de seguridad del ibuprofeno oral en el cierre del DAP en RNPT (recién nacidos con una edad gestacional menor de 37 semanas).

Materiales y Métodos

Se realizó una búsqueda sistemática en el registro Cochrane, bases de datos como MEDLINE , EMBASE Y SCIELO desde Junio de 1990 a Junio de 2010 sin distinción en idioma; así mismo se revisaron las listas de referencia de los artículos publicados y literatura gris, identificando ensayos clínicos y reporte de series de casos, que evaluaban la eficacia y perfil de seguridad del ibuprofeno oral de manera aislada así como su comparación con el uso de ibuprofeno endovenoso e indometacina para el tratamiento del DAP en RNPT.

Para la evaluación de la calidad metodológica se utilizó el instrumento provisto por Review Manager 5 Tutorial diseñado por la colaboración Cochrane, en el cual se estima el sesgo de los mismos.

Resultados

Se evaluaron un total de 7 artículos, siendo estudios homogéneos por lo cual se llevó a cabo un metanálisis para la gran mayoría de los desenlaces. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de cierre de DAP ni en los desenlaces secundarios al comparar ibuprofeno oral contra ibuprofeno endovenoso e indometacina.

Conclusiones

No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de ibuprofeno oral para el cierre del DAP en recién nacidos pretérmino. Debe realizarse investigación complementaria con el fin de establecer la efectividad de esta alternativa farmacológica.

Términos MeSH: Infant, Newborn; Premature Birth; Ductus Arteriosus, Patent; Ibuprofen; Administration, Oral; Prevention and Control; Therapeutics.

ABSTRACT

Introduction

Patent ductus arteriosus (PDA) is one of the most frequent complications in preterm newborns increasing their chance of death and complications. Since 1976 Indomethacin has been use as a pharmacologic strategy for the closure of PDA changing the prognosis and mortality in preterm newborns, though the use of indomethacin has been associated to adverse effects such as diminishing cerebral, renal and intestinal blood flows. Because of that, new pharmacologic alternatives have been researched IV ibuprofen is one of them, with IV ibuprofen there is a decrease in the adverse effects, without affecting the efficacy of PDA closure. The acquisition of IV ibuprofen in our country and some other countries around the world is difficult because is not available and is also very expensive, there for the use of oral ibuprofen is a common practice in our country. Nonetheless, the efficacy and safety of oral ibuprofen for the closure of PDA has not been establish and there is uncertainty about it.

Objective

Evaluate the evidence so far available about the efficacy and safety profile of the oral ibuprofen for the closure of PDA in preterm newborns (newborns less than 37 weeks of gestation).

Methods

We conducted a systematic research of the literature through the Cochrane library, MEDLINE, EMBASE and Scielo databases from June 1990 to June 2010 without language limits, we also review all references from the articles we retrieve and gray literature; identifying clinical experiments and case series evaluating the efficacy and safety profile of oral ibuprofen compared with placebo, indomethacin and IV ibuprofen for the treatment of PDA in preterm infants.

The assessment of quality and bias for each one of the studies was made using the Review Manager 5 tutorial provided by de Cochrane Collaboration.

Results

We evaluated a total of 7 articles, these articles were homogenous there for a meta analysis was perform for most of the outcomes. There were no significant statistical differences between the closures of PDA for oral ibuprofen and indomethacin and IV ibuprofen.

Conclusions

There is not enough evidence to recommend the use of oral ibuprofen for the closure of PDA in preterm newborns. It is important to continue research on the topic to establish the efficacy and safety of this pharmacologic strategy for the treatment of PDA.

MeSH terms: Infant, Newborn; Premature Birth; Ductus Arteriosus, Patent; Ibuprofen; Administration, Oral; Prevention and Control; Therapeutics.

1. INTRODUCCIÓN

El ductus arterioso (DA) es una estructura “arterial” que proviene de la porción distal del sexto arco aórtico izquierdo y por tanto normalmente une la porción proximal de la rama pulmonar izquierda con la porción distal del cayado aórtico permitiendo la oxigenación del feto en la vida intrauterina.¹ Posterior al nacimiento las altas concentraciones de oxígeno favorecen el cierre de este vaso generando un cambio en la circulación fetal que pasa de ser una circulación en serie a ser una circulación en paralelo, aislando la circulación sistémica de la circulación pulmonar.

En los recién nacidos con ductus arterioso persistente (DAP) volúmenes significativos de sangre generan un “shunt” de izquierda a derecha congestionando la circulación pulmonar produciendo edema pulmonar y hemorragia pulmonar lo cual complica la evolución clínica respiratoria del recién nacido a corto y largo plazo con el desarrollo subsecuente de displasia broncopulmonar. Adicionalmente hay una disminución en el flujo sistémico efectivo asociado a múltiples morbilidades entre las cuales cabe mencionar la hemorragia intraventricular y enterocolitis.^{2,3}

El tratamiento farmacológico del DAP incluye el uso de Indometacina (inhibidor de la síntesis de prostaglandinas) efectiva en el 90% de los casos; siendo su beneficio acompañado por efectos colaterales descritos en la literatura como oliguria, hiponatremia, sangrado gastrointestinal y reducción del flujo sanguíneo a órganos como el cerebro e intestino.⁴ Debido a esto se han buscado alternativas terapéuticas donde el Ibuprofeno endovenoso entra a jugar un papel importante al parecer con mínimos efectos colaterales comparado con la Indometacina.^{5,6}

Debido a la baja disponibilidad en nuestro medio tanto de la Indometacina como del Ibuprofeno endovenoso, asociado al alto costo de este último, se ha recurrido al uso del Ibuprofeno oral con un esquema similar de administración; sin embargo existen muy pocos estudios y los existentes cuentan con pocos pacientes que respalden su uso, por lo que surge la necesidad de realizar un metanálisis que no permita establecer la seguridad del ibuprofeno vía oral en recién nacidos con ductus arterioso persistente.

2. JUSTIFICACIÓN

Muchos recién nacidos tienen un DA no significativo que cierra espontáneamente sin consecuencias; sin embargo su incidencia puede llegar a ser hasta de 50-70% siendo más frecuente a menor edad gestacional. Ocurre en el 53% de los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación y en más del 65% de los recién nacidos pretérmino menores de 26 semanas de gestación. Afecta aproximadamente al 80% de los recién nacidos menores de 1000 gramos, alrededor del 45% de los recién nacidos con peso al nacer menor de 1750 gramos y sólo a 1 de cada 5000 recién nacidos a término.⁷

Debido a la elevada morbilidad derivada de su persistencia se han implementado diversas medidas terapéuticas (farmacológicas y quirúrgicas) encaminadas a su cierre.

El Ibuprofeno administrado por vía oral en la experiencia hospitalaria se perfila como una alternativa para el manejo del DAP con menores efectos colaterales que los relacionados con el uso de la Indometacina; sin embargo se hace necesario la realización de una revisión sistemática de la literatura que genere la evidencia necesaria para implementar su uso de manera rutinaria en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La persistencia de Ductus Arterioso Persistente (DAP) en el prematuro, es una de las patologías más frecuentes en la unidad de recién nacidos. Ocurre en el 25 - 53% de los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación y en más del 65% de los recién nacidos pretérmino menores de 26 semanas de gestación. En el Hospital Universitario San Ignacio es una entidad que afecta al 3.4% de los pacientes hospitalizados. Las complicaciones relacionadas son edema pulmonar hemorrágico, con mayor riesgo de mortalidad, incremento de enfermedad pulmonar crónica por mayor tiempo de requerimiento de ventilación mecánica, aumento de riesgo de hemorragia intraventricular, riesgo de enterocolitis necrosante entre otros. Cuando se comprueba mediante ecocardiograma la presencia de ductus con repercusión hemodinámica, se procede a realizar cierre farmacológico en primera instancia. El medicamento más estudiado en nuestro medio ha sido la Indometacina. Se han encontrado últimamente estudios que hablan de una buena respuesta con ibuprofeno endovenoso y oral, con menos efectos colaterales. En la actualidad en nuestro país no tenemos disponibilidad de Indometacina, por lo que apoyados en la literatura actual, se ha realizado cierre farmacológico con ibuprofeno oral en nuestra Institución. Queremos hacer una metaanálisis de la literatura sobre la evidencia que hay en cierre farmacológico con este medicamento.

4. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia del ibuprofeno oral como tratamiento farmacológico del DAP comparado con la indometacina y el ibuprofeno endovenoso en RNPT, y cuál es su perfil de seguridad?

5. MARCO TEÓRICO

El ductus arterioso (DA) es una estructura “arterial” que proviene de la porción distal del sexto arco aórtico izquierdo y por tanto normalmente une la porción proximal de la rama pulmonar izquierda con la porción distal del cayado aórtico.¹

Muchos recién nacidos tienen un DAP no significativo que cierra espontáneamente sin consecuencias; sin embargo su incidencia puede llegar a ser hasta de 50-70% siendo más frecuente a menor edad gestacional. Ocurre en el 25 a 53% de los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación y en más del 65% de los recién nacidos pretérmino menores de 26 semanas de gestación. Afecta aproximadamente al 80% de los recién nacidos menores de 1000 gramos, alrededor del 45% de los recién nacidos con peso al nacer menor de 1750 gramos y sólo a 1 de cada 5000 recién nacidos a término.⁷

En el Hospital Universitario San Ignacio, el ductus arterioso persistente se encuentra dentro de las primeras 20 patologías presentadas en recién nacidos hospitalizados, estando presente en un 3.2% de los pacientes.

Durante la vida intrauterina las altas presiones del lecho vascular pulmonar dirigen de manera preferencial el flujo sanguíneo de derecha a izquierda a través del DA permitiendo el retorno del mismo a la placenta para su oxigenación. La patencia de este vaso es mantenida por los altos niveles de prostaglandina circulante, en especial PGE2. Durante el último trimestre en preparación para su cierre al nacimiento la pared de este vaso se torna más musculosa, menos sensible a los efectos dilatadores de la PGE2 y mejora su respuesta a los efectos vasoconstrictores del oxígeno.⁴ La PGE2 es el relajante ductal más potente entre los 5 prostanoides más importantes: PGE2, PGF2 alfa, PGI2, PGD2 y Tromboxano A2. En la producción de los prostanoides están envueltas dos tipos de enzimas, las enzimas COX 1 y COX 2, las cuales convierten el ácido araquidónico en prostanoides. Existen 2 genes separados que codifican para las proteínas COX: COX 1, COX 2 y una variante de COX 1, COX3. Las COX 1 están involucradas en los procesos inflamatorios, las COX 2 se encuentran igualmente en procesos inflamatorios y además se han detectado niveles en riñones y en el ductus arterioso. La expresión de éstas enzimas aumenta al aumentar la edad gestacional, lo cual produce más PGE1. El ductus arterioso igualmente expresa abundante sintetasa del óxido nítrico. Se ha encontrado que la inhibición de la óxido nítrico sintetasa aumenta el efecto de cierre de ductus en el pretérmino y la inhibición de las enzimas COX, incrementan el cierre en el recién nacido a término.

Posterior al nacimiento el aumento en la presión parcial de oxígeno (pO2) genera una fuerte

constricción de la pared muscular del DA permitiendo un cierre completo del mismo que se da en dos fases: la primera de ellas consiste en el cierre funcional cuando la constricción muscular obstruye el flujo sanguíneo a través del vaso y la segunda el cierre estructural secundario a isquemia y necrosis de la íntima del vaso.⁸ Durante el cierre funcional del DA es posible su reapertura con falla en la constricción postnatal en cerca de un tercio de los recién nacidos pretérmino menores de 30 semanas de gestación con cambios hemodinámicos secundarios en la vida postnatal que pueden acarrear graves consecuencias al recién nacido.⁴

En recién nacidos a término el DA se constriñe posterior al nacimiento mas no se cierra inmediatamente tardando hasta 48 horas para su cierre funcional. En recién nacidos pretérmino no complicados, con mínimos problemas respiratorios el DA se cierra en muchos casos al mismo tiempo que en los recién nacidos a término. Así mismo se ha evidenciado una fuerte relación entre inmadurez, enfermedad de membrana hialina y necesidad de ventilación mecánica con un aumento del riesgo de persistencia del DA siendo el problema intrínseco primario de la inmadurez en el cierre del DA es la ausencia de músculo lo cual compromete el cierre funcional y anatómico del mismo.

En los recién nacidos con DAP volúmenes significativos de sangre generan un “shunt” de izquierda a derecha congestionando la circulación pulmonar produciendo edema pulmonar y hemorragia pulmonar lo cual complica la evolución clínica respiratoria del recién nacido a corto y largo plazo con el desarrollo subsecuente de displasia broncopulmonar. Adicionalmente hay una disminución en el flujo sistémico efectivo asociado a múltiples morbilidades entre las cuales cabe mencionar la hemorragia intraventricular y ECN.^{2,3}

Estos cambios hemodinámicos generados permanecen silentes durante las primeras 48 horas de vida, careciendo de los signos clínicos “clásicos” (hiperdinamia precordial, soplo cardíaco y pulsos llenos) de una temprana sensibilidad para detectar su presencia. De esto se deriva el tardío diagnóstico clínico cuando el impacto generado por la repercusión hemodinámica del DAP ya se ha instaurado; es por esta razón que la ecocardiografía temprana desempeña un papel importante en el diagnóstico y tratamientos oportunos.

Dentro de los signos ecocardiográficos de la presencia de un DAP con repercusión hemodinámica se encuentran^{3,4,7} :

- Diámetro ductal > 1.5 mm en las primeras 30 horas posteriores al nacimiento.
- Razón aurícula izquierda/raíz aórtica > 1.5 mm.
- Flujo retrógrado holodiastólico en la aorta descendente.

- Diámetro ductal > 2 mm: Relación flujo pulmonar: flujo sistémico (Q_p/Q_s) > 2:1

El grupo de Consenso Iberoamericano SIBEN recomienda realizar un ecocardiograma precoz entre las 24 y 72 horas de vida a todo recién nacido sintomático menor de 1500 gramos, pretérminos menores de 28 semanas y pretérminos de alto riesgo (ausencia de corticoides prenatales, SDR y asfixia perinatal) entre 28 y 30 semanas e iniciar tratamiento si el diámetro del DAP es mayor de 2 mm.⁷

Múltiples opciones de tratamiento se han desarrollado basadas en la fisiopatología del cierre fisiológico ductal intentando responder varios interrogantes.

Cómo tratar el DAP?

Existen dos grandes aproximaciones al tratamiento del DAP: cierre farmacológico o cierre quirúrgico.

Cierre Quirúrgico

En la actualidad no existe evidencia disponible que soporte el cierre quirúrgico como primera línea de tratamiento. Entre 1974 y 1977 las tasas de mortalidad reportadas posteriores al tratamiento quirúrgico fueron de 21% a 70% asociadas a una gran morbilidad entre los sobrevivientes.¹⁰

Los resultados de estudios previos son concluyentes en anotar que el cierre quirúrgico temprano no altera el pronóstico a largo plazo en los recién nacidos pretérmino mientras si se ha encontrado un mayor riesgo de complicaciones como neumotórax, quilotórax, sangrado, hipotensión, infección y parálisis de las cuerdas vocales.^{9,11}

Es por esto que las indicaciones para el cierre quirúrgico del DAP son específicas y deben ser individualizadas según el contexto clínico de cada paciente; podemos citar las más relevantes:

- Contraindicación para el tratamiento farmacológico.
- Falla o no respuesta en el contexto de un DAP con repercusión hemodinámica posterior a 2-3 ciclos de tratamiento farmacológico.

Cierre Farmacológico

En las unidades de cuidado intensivo neonatal se usan la Indometacina o el Ibuprofeno como elección en el tratamiento del DAP con repercusión hemodinámica.

La Indometacina es un inhibidor de las enzimas COX-2 y se ha encontrado en los diferentes estudios que tiene una efectividad del 70-90% para cerrar el ductus arterioso, efectividad que puede disminuir a un 60%, teniendo un riesgo de apertura superior al 20%.

Desde el año 2004 se encuentran estudios sobre la efectividad del Ibuprofeno endovenoso en forma de sal de Lysina, siendo igual de efectivo que la Indometacina y al parecer, con menores efectos en flujo renal, cerebral y mesentérico. El Ibuprofeno inhibe los dos isómeros de la enzima cicloxigenasa, llevando a una reducción de la síntesis de prostaglandinas, de tal forma que disminuye la concentración de PGE2 y 6-cetoPGF1alfa (metabolito estable de la prostaciclina). Estos niveles bajos se mantienen hasta por 72 horas luego de las 3 dosis recomendadas del medicamento. Dentro de los efectos secundarios descritos del Ibuprofeno se encuentran: trombocitopenia, neutropenia, incremento en la tasa de displasia broncopulmonar e incremento en niveles de creatinemia además de hiponatremia en más del 10% de los casos. Entre el 1-10% se ha descrito aumento en incidencia de hemorragia intraventricular, hemorragia pulmonar, leucomalacia periventricular, enterocolitis necrosante, perforación intestinal, hematuria, oliguria y retención hídrica. Menos frecuente, entre el 0,1 y 1% hemorragia gastrointestinal e hipoxemia.

En cuanto a su farmacocinética, el 95% del medicamento en el recién nacido se encuentra ligado a la albúmina, compitiendo por su unión con la bilirrubina aunque no se ha encontrado incremento de kernicterus relacionado con el uso del medicamento. Esta ligadura a proteínas es similar a la de la Indometacina. El Ibuprofeno endovenoso tiene un volumen de distribución de 62,1 +- 3,9 ml/kg de plasma, con una vida media de 30,5 +- 4,2 horas para pretérminos de 22-31 semanas, según estudios hechos por Aranda y cols.¹²

El Ibuprofeno oral en prematuros de 26 a 32 semanas de edad gestacional presenta unas concentraciones pico plasmáticas de 4,9-65,6 mcg/l, menores que las dosis endovenosas, que se obtienen al cabo de 1-2 horas de ingerido, con una vida media plasmática de 3-77 horas para un promedio de 15,7 horas, según estudios hechos por Sharma PK y colaboradores¹³ presentando una amplia variabilidad entre individuos. Si se compara éste medicamento con la Indometacina, tiene una vida media más prolongada.

Las revisiones sistemáticas de la literatura han encontrado que no hay diferencia estadísticamente significativa en el fracaso de cierre farmacológico del DAP con Ibuprofeno o Indometacina (RR 1,42 IC 95%: 0,73-2,77)¹⁴, presentando una efectividad similar, evidencia que se encuentra desde los primeros estudios hechos por Van Overmeire y cols¹¹ en el 2006, con una efectividad de 66% para los pacientes que recibieron Indometacina vs un 76% en los pacientes que recibieron Ibuprofeno. Se encontró igualmente una menor incidencia de oliguria en los pacientes que recibieron Ibuprofeno (6,8%) vs. pacientes que recibieron Indometacina (18,9 %) con incidencias similares en enterocolitis y

hemorragia intraventricular. Estudios hechos por Pezzati en 1999 y 2000 indican que no reduce significativamente la velocidad del flujo sanguíneo cerebral ni mesentérico, mostrando así que éste medicamento constituye una alternativa eficaz en el cierre farmacológico del ductus.

6. OBJETIVOS

6.1. Objetivo General

- 6.1.1. Estimar la eficacia del ibuprofeno (suspensión) administrado vía oral para el cierre del DAP en RNPT mediante la realización de un metanálisis de la literatura disponible hasta la fecha.

6.2. Objetivos Específicos

- 6.2.1 Evaluar la tasa de éxito en el cierre de DAP en pacientes RNPT asociada al uso de ibuprofeno oral como terapia farmacológica.
- 6.2.2 Estimar el número de dosis necesarias para el cierre exitoso del DAP recibiendo manejo farmacológico con ibuprofeno oral.
- 6.2.3 Estimar la incidencia de falla renal asociada a la administración de Ibuprofeno oral.
- 6.2.4 Evaluar la incidencia de enterocolitis necrosante (ECN) cualquier grado asociada a la administración de Ibuprofeno oral.
- 6.2.5 Valorar la incidencia de hemorragia intraventricular (HIV) de novo o progresión de la misma asociada a la administración de Ibuprofeno oral.
- 6.2.6 Estimar la incidencia de sangrado gastrointestinal asociado a la administración de Ibuprofeno oral.

7. FORMULACIÓN DE HIPÓTESIS

7.1 Hipótesis alterna:

El uso de Ibuprofeno oral comparado con indometacina e ibuprofeno endovenoso es efectivo en el cierre del ductus arterioso persistente en recién nacidos pretérmino.

7.2 Hipótesis nula:

El uso de Ibuprofeno oral comparado con indometacina e ibuprofeno endovenoso no es efectivo en el cierre del ductus arterioso persistente en recién nacidos pretérmino.

8. METODOLOGÍA

8.1 Tipo de estudio

Metanálisis de la literatura.

Variable Predictiva: Uso del Ibuprofeno administrado vía oral.

Variable de Desenlace: Cierre del ductus arterioso persistente.

8.2 Población y diseño de la muestra

8.2.1 Población diana: Recién nacidos de menos de 37 semanas de edad gestacional.

8.2.2 Diseño: Muestreo consecutivo o secuencial según criterios de búsqueda y selección.

8.2.3 Marco muestral: Listado de artículos encontrados según métodos de búsqueda desde Junio de 1990 hasta Junio de 2010.

8.2.4 Tipos de participantes: Prematuros con < 37 semanas de edad gestacional con DAP con repercusión hemodinámica diagnosticado clínicamente o por criterios de ecocardiograma (ECHO) durante el período neonatal (primeros 30 días de vida).

8.2.5 Tipos de intervención:

- Uso de ibuprofeno (suspensión) vía oral para el cierre farmacológico del DAP dosis inicial 10 mg/kg con dosis consecutivas de 5 mg/kg administradas con un intervalo de 24 horas (3 dosis en total).
- Uso de placebo donde no se menciona dosis ni intervalo de las mismas.
- Uso de indometacina oral o endovenosa dosis 0.2 mg/kg con un intervalo de 12-24 horas (3 dosis en total).
- Uso de ibuprofeno endovenoso dosis 10 mg/kg con un intervalo de 24 horas (3 dosis en total).

8.2.6 Tipos de medidas de resultado:

- Medida de resultado principal
 - Éxito del cierre permanente del DAP posterior a la administración de 1 ciclo de tratamiento con Ibuprofeno oral diagnosticado clínicamente o por criterios ecocardiográficos.
- Medidas de resultado secundarias
 - Mortalidad neonatal (muerte durante los primeros 30 días de vida).

- Necesidad de tratamiento con otra terapia farmacológica para el cierre del DAP.
- Hemorragia intraventricular (HIV):

De Novo: ausencia de hemorragia intraventricular con posterior aparición de la misma sin importar el grado o extensión.

Progresión: aumento del grado de severidad de una hemorragia intraventricular ya existente.

Clasificación de HIV según criterios de Papile et al.¹⁵

- Enterocolitis necrotizante (ECN) (cualquier fase).
- Oliguria (definida como gasto urinario < 1 cc/kg/h).
- Sangrado gastrointestinal.

8.2.7 Criterios de inclusión:

Revisión sistemática, experimento clínicos, estudios clínicos analíticos de cohortes y estudios de casos y controles sin distinción de idioma, publicados desde Junio de 1990 hasta Junio de 2010, al igual que literatura gris asociada.

8.2.8 Criterios de exclusión:

Revisiones de tema, series de casos, capítulos de libros y cartas a los editores.

8.2.9 Métodos de búsqueda para identificación de los resultados

Se realizó una búsqueda sistemática en el registro Cochrane, bases de datos como MEDLINE, EMBASE Y SCIELO desde Junio de 1990 a Junio de 2010 sin distinción de idioma; así mismo se revisaron las listas de referencia de los artículos publicados y literatura gris asociada.

Para la búsqueda en MEDLINE (Junio 1990 a Junio 2010) se utilizaron los términos MeSH: Infant, Newborn; Premature Birth; Ductus Arteriosus, Patent; Ibuprofen; Administration, Oral; Prevention and Control; Therapeutics; los detalles de la búsqueda se encuentran en el Anexo 1.

En SCIELO (Junio 1990 a Junio 2010) se utilizaron los términos Desc: Recién Nacido, Prematuro, Ductus, Conducto Arterial, Ibuprofeno, Administración Oral, Prevención y Control, Terapéutica; los detalles de la búsqueda se encuentran en el Anexo 2.

Los términos utilizados para la búsqueda en EMBASE fueron iguales a los utilizados para la búsqueda en MEDLINE, los detalles de esta búsqueda se encuentran en el Anexo 3.

8.2.10 Tamaño de la muestra:

Se encontraron en total 45 referencias bibliográficas, 1 en la biblioteca Cochrane, 26 en Medline de los cuales 8 se encontraron utilizando la herramienta “related articles”, 17 en EMBASE y 1 en Scielo. Se realizó una revisión de los resúmenes de cada una de estas referencias de las cuales se excluyeron 33 estudios¹⁶⁻⁴⁸ que hacían referencia a ibuprofeno endovenoso, ibuprofeno oral profiláctico, indometacina oral y endovenosa junto con artículos relacionados. Se recuperaron las 12 referencias⁴⁹⁻⁶⁰ restantes en texto completo que se consideraron potencialmente elegibles para la investigación, una vez revisados 8 referencias bibliográficas⁵³⁻⁶⁰ cumplieron los criterios de inclusión para ser analizados, se excluyeron 2 reportes de series de casos y 2 cartas al editor.

8.3 Metodología de la revisión

8.3.1 Selección de estudios:

Se realizó una lectura de los resúmenes arrojados por la búsqueda inicial por parte de dos de los investigadores teniendo la intervención de un tercero en los casos en los que se requería para aclarar la pertinencia del estudio para esta revisión. Posterior a esto se recuperaron en texto completo aquellos artículos que se consideraron potencialmente elegibles, siendo leídos por los investigadores quienes con base en los criterios de inclusión y exclusión determinaron los estudios incluidos en esta revisión. Uno de los artículos no fue revisado pues el texto original se encuentra en turco y no se logró la consecución de la traducción del mismo.

8.4 Métodos de la revisión

Para evaluar la calidad metodológica de los estudios se utilizaron los métodos estandarizados de revisión del Grupo Cochrane. Tres autores (IC, CE, MAC) evaluaron de manera independiente todos los resúmenes y el texto completo, identificados como potencialmente relevantes por la búsqueda en la literatura, para su inclusión en la revisión. Cada revisor extrajo los datos por separado mediante formularios prediseñados de extracción de datos (Anexo 4), luego los compararon y resolvieron las diferencias. Un revisor (CE) introdujo los datos unificados en las tablas de sesgo tomadas de RevMan 5 (Anexo 5) y los otros revisores (IC, MAC) verificaron el listado en forma cruzada con sus propios formularios de extracción de datos y los errores se corrigieron por consenso.

Los tres revisores evaluaron en forma independiente la calidad de los ensayos clínicos incluidos de acuerdo con los siguientes criterios:

- ¿La secuencia de aleatorización se generó de manera adecuada?
- ¿Cegamiento de la asignación aleatoria?
- ¿Cegamiento de los evaluadores del desenlace?
- ¿Los desenlaces eran objetivos?
- ¿Eran completos los datos acerca del desenlace?
- ¿El reporte de los datos era libre de otros sesgos y de reportes selectivos?

Hay tres respuestas posibles a estas preguntas: sí, incierto y no.

Se intentó establecer comunicación con el autor principal de un artículo en donde la información no era clara, sin embargo, no se obtuvo respuesta del investigador (Pourarian SH et al. 2008). Los revisores, de manera independiente, evaluaron los artículos recuperados y resumieron los datos.

Los análisis estadísticos de efecto del tratamiento se realizaron según las recomendaciones del Grupo Cochrane con el paquete RevMan 5.

9. ANÁLISIS

9.1 DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

Estudio 1

Referencia Bibliográfica	Ghanem S., Mostafa M., Shafee M. Effect of oral ibuprofen on patent ductus arteriosus in premature newborns. Journal of the Saudi Heart Association. 2010; 22:7-12
Tipo de Estudio	Ensayo clínico aleatorizado ciego simple
Participantes	66 RNPT (33 grupo intervención, 33 grupo control): Edad gestacional menor de 32 semanas y peso menor de 1500 gramos. Edad postnatal entre 48-96 horas. SDR neonatal diagnosticado radiológicamente necesitando tratamiento con surfactante, ventilación mecánica con Fio2 mayor 25%. DAP diagnosticado ecocardiográficamente con repercusión hemodinámica (AI/DAo > 1.4 o tamaño ductal > 1.5 mm).
Intervenciones	Intervención: Ibuprofeno oral dosis inicial 10 mg/kg con posterior control ecocardiográfico y de ecografía transfontanelar. Según hallazgos se define 2 y 3 dosis de Ibuprofeno 5 mg/kg con un intervalo de 24 horas. Control: Placebo igual esquema de intervención.
Desenlaces	Porcentaje de cierre ductal: Ibuprofeno 93.9% (31/33) Placebo 30.3% (10/33)
Notas	El ibuprofeno oral debería haberse comparado con otro principio activo, porque no es ético comparar con placebo cuando ya hay medicamentos probados para el cierre ductal.

Estudio 2

Referencia Bibliográfica	Aly H., Hammad T., Lotfy W. Oral ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: A randomized pilot study. American Journal of Perinatology. 2007; 24:5 (267-270).
Tipo de Estudio	Ensayo clínico aleatorizado controlado ciego simple.
Participantes	21 RNPT (9 grupo intervención, 12 grupo control):

	Edad gestacional entre 27-35 semanas. Edad postnatal 2-7 días. SDR moderado requiriendo CPAP o ventilación mecánica. DAP confirmado ecocardiográficamente. Consentimiento informado.
Intervenciones	Intervención: Ibuprofeno dosis inicial 10 mg/kg con 2 y 3 dosis 5 mg/kg con un intervalo de 24 horas cada una. Control: Indometacina 0.2 mg/kg IV cada 12 horas.
Desenlaces	Porcentaje cierre ductal Ibuprofeno 78% (7/9) Indometacina 83% (10/12) $p\ 0.75$ $CI: -0.39 - +0.29$
Notas	Se desconoce cómo fue la asignación.

Estudio 3

Referencia Bibliográfica	Supannachart S., Limrungsikul A., Khowsathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized trial at Ramathibodi Hospital. Journal of the Medical Association of Thailand 2002 85:SUPPL. 4 (S1252-S1258)
Tipo de Estudio	Estudio clínico aleatorizado controlado
Participantes	18 RNPT (9 grupo intervención, 9 grupo control): Edad gestacional < 34 semanas. Diagnóstico de ductus sintomático dado por 3 o más de 7 criterios clínicos determinados por los autores.
Intervenciones	Intervención: Ibuprofeno oral dosis inicial 10 mg/kg/ dosis con un intervalo de 24 horas, en total 3 dosis. Control: Indometacina 0.2 mg/kg IV u oral cada 12 horas, 3 dosis en total.
Desenlaces	Porcentaje cierre ductal Ibuprofeno 78% (7/9) Indometacina 89% (8/9) $p > 0.05$
Notas	Mejor gasto urinario en el grupo de ibuprofeno con $p=0.01$, pero sólo durante el primer día, en los siguientes días no hubo diferencias significativas entre los dos grupos.

Estudio 4

Referencia Bibliográfica	Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Amara MB, Guellouze N, Kacem S. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. Pediatrics. 2008 Dec; 122(6):e1256-61. PubMed PMID: 19047225.
Tipo de Estudio	Estudio clínico prospectivo aleatorizado ciego simple
Participantes	64 RNPT (32 grupo intervención, 32 grupo control): Edad gestacional < 32 semanas. Peso < 1500 gramos. Edad Postnatal 48-96 horas. SDR con requerimientos de oxígeno >25%. Ductus arterioso persistente confirmado ecocardiográficamente.
Intervenciones	Intervención: Ibuprofeno dosis inicial 10 mg/kg/ dosis oral , con control ecocardiográfico a las 24 horas para definir necesidad de segunda o tercera dosis cada 24 horas con 5 mg/kg/dosis, máximo 3 dosis. Control: Ibuprofeno dosis inicial 10 mg/kg/ dosis endovenosa, seguida de dos dosis de 5mg/kg/dosis según reporte de ecocardiograma realizado cada 24 horas. Máximo 3 dosis. En ambos grupos, si no había cierre del ductus a la tercera dosis se administraba ciclo de rescate con ibuprofeno endovenoso (3 dosis de 10-5-5mg/kg/dosis respectivamente con intervalo de 24 horas).
Desenlaces	Porcentaje cierre ductal Ibuprofeno oral 84.3% versus Indometacina 62.5% $p = 0.04$ CI: 0.99-1.84. Necesidad de cierre quirúrgico en 1 de 32 pacientes con ibuprofeno oral, versus 4/32 pacientes con ibuprofeno endovenoso $p = 0.25$. No diferencias significativas entre los grupos en el número de dosis utilizadas para cerrar el ductus. Se presentó oliguria en 3 pacientes del grupo de ibuprofeno endovenoso y en ninguno de los que recibió ibuprofeno oral $p = 0.23$.

	Se encontró elevación de la creatinina en 3 pacientes del grupo de ibuprofeno endovenoso y en ninguno del grupo de ibuprofeno oral $p = 0.23$. No hubo diferencias significativas en la frecuencia de hemorragia intraventricular ni de enterocolitis necrosante.
Notas	La frecuencia de eventos adversos fue menor en el grupo de ibuprofeno oral 9.3 % versus 31.2%, con una $p < 0.02$ significativa, sin embargo el IC fue de (1.01- 11) el cual no soporta una diferencia significativa.

Estudio 5

Referencia Bibliográfica	Pourarian Sh, Pishva N, Madani A, Rastegari M. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin on closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. East Mediterr Health J. 2008 Mar-Apr; 14(2):360-5. PubMed PMID: 18561728.
Tipo de Estudio	Ensayo clínico no aleatorizado de asignación secuencial
Participantes	20 RNPT (10 grupo intervención, 10 grupo control): Edad gestacional < 37 semanas. Admitidos al hospital dentro de sus primeros 10 días de vida postnatal. DAP confirmado por ecocardiograma.
Intervenciones	Intervención: Ibuprofeno oral 10 mg/kg/ dosis – 5mg/kg/dosis- 5mg/kg/dosis con un intervalo de 24 horas. Control: Indometacina oral 0.2mg/kg/dosis por 3 dosis, con intervalo de 24 horas entre dosis.
Desenlaces	Porcentaje cierre ductal Ibuprofeno oral 80 % (8/10) versus Indometacina 70% (7/10) $p > 0.5$. No hubo reapertura del ductus en la hospitalización ni en el seguimiento. No hubo diferencias significativas en la creatinina sérica, antes y después de tratamiento. Necesidad de cierre quirúrgico en 3/10 pacientes con ibuprofeno oral, versus 2/10 pacientes con indometacina oral.
Notas	Es llamativo que la sumatoria de pacientes con cierre del ductus con ibuprofeno (8) más los que requirieron cierre quirúrgico (3) en este mismo

grupo, dan un número total de pacientes mayor(11) que el referido como el total de pacientes de este grupo al inicio del estudio (n=10).

Estudio 6

Referencia Bibliográfica	Fakhraee SH, Badiie Z, Mojtahedzadeh S, Kazemian M, Kelishadi R. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2007 Oct; 9(5):399-403. PubMed PMID: 17937843.
Tipo de Estudio	Ensayo clínico aleatorizado, ciego simple.
Participantes	36 RNPT (18 grupo intervención, 18 grupo control): EG <34 semanas. Edad postnatal < o igual a 14días. DAP diagnosticado por ecocardiograma.
Intervenciones	Intervención: Ibuprofeno oral ciclo de 3 dosis con dosis inicial de 10mg/kg/dosis. 2da dosis: 5mg/kg/d, 3a dosis: 5mg/kg/d con un intervalo de 24 horas. Control: Indometacina oral 1 ciclo consta de 0.2 mg/kg c/24 h, por tres dosis. El estudio propone en sus materiales y métodos, el uso de 3 ciclos de ibuprofeno o indometacina cada uno con 3 dosis, que se repetirán de acuerdo con ecocardiogramas tomados al finalizar cada ciclo
Desenlaces	Porcentaje cierre ductal Ibuprofeno oral 100 % (18/18) versus Indometacina 83.3% (15/18) $p=0.07$. En el grupo de ibuprofeno 1paciente requirió segundo ciclo y 1 paciente requirió tercer ciclo de cierre farmacológico. En el grupo de indometacina 3 pacientes requirieron segundo ciclo y 3 pacientes requirieron tercer ciclo de cierre farmacológico. No hubo diferencias significativas en los niveles de bun y creatinina sérica entre los dos grupos. La incidencia de enterocolitis necrotizante fue muy baja en el grupo de ibuprofeno (ningún paciente en el grupo de ibuprofeno, versus 3/18 en el grupo de indometacina $p=0.03$

	No hubo diferencias significativas en la incidencia de hemorragia intraventricular entre los dos grupos.
Notas	Faltan datos de reporte en grupo de indometacina.

Estudio 7

Referencia Bibliográfica	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 Assoc Thai. 2003 Aug; 86 Suppl 3:S563-9. PubMed PMID: 14700149.
Tipo de Estudio	Ensayo clínico aleatorizado.
Participantes	30 Recién nacidos pretérmino (15 pacientes cada grupo): EG < 34 semanas. SDR con FIO ₂ >30%. Edad postnatal: <10 d. DAP confirmado por ecocardiograma y criterios clínicos.
Intervenciones	Intervención: Ibuprofeno oral 3 dosis con intervalo de 24 horas. No especifica cuál dosis. Control: Indometacina endovenosa, 3 dosis con un intervalo de 12 horas. No especifica cuál dosis. En ambos grupos, los pacientes que no mejoraban con la primera intervención si estaban con ventilación mecánica se daba indometacina, si no cerraba el ductus y seguían con ventilación mecánica eran llevados a tratamiento quirúrgico.
Desenlaces	Porcentaje cierre ductal Ibuprofeno oral 46.67 % (7/15) versus Indometacina 66.67% (10/15) $p=0.462$. IC (0.32-1.3).
Notas	Es de anotar la diferencia significativa de edades al momento del tratamiento ($p=0.0029$) surge el interrogante, de por qué a los más jóvenes se les puso el tratamiento estándar. (porque estaban más graves o menos graves?).

Se calculó una medida del efecto del tratamiento con el paquete RevMan 5. La estimación del efecto del tratamiento fue medida en riesgos relativos sus intervalos de confianza. Por la baja variabilidad al evaluar los estudios, con el test de heterogeneidad que rechaza la heterogeneidad y la prueba I2 donde se demuestra que la variabilidad estadística es muy baja se hace el metanálisis con un modelo de efectos fijos para todos los desenlaces a evaluar.

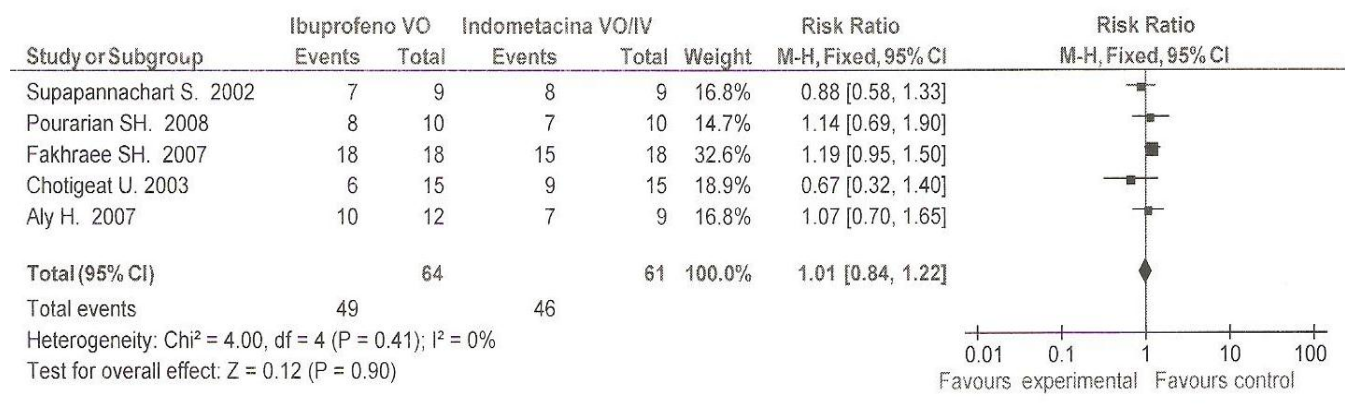
9.2 IBUPROFENO ORAL (VO) VS. INDOMETACINA ORAL (VO) O INTRAVENOSA (IV)

Cierre Ductus Arterioso Persistente

Tabla 1

ESTUDIO	IBUPROFENO VO		INDOMETACINA IV/VO	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Supapannachart S. 2002	7	9	8	9
Chotigeat U. 2003	6	15	9	15
Fakhraee SH. 2007	18	18	15	18
Aly H. 2007	10	12	7	9
Pourarian SH. 2008	8	10	7	10

Figura 1

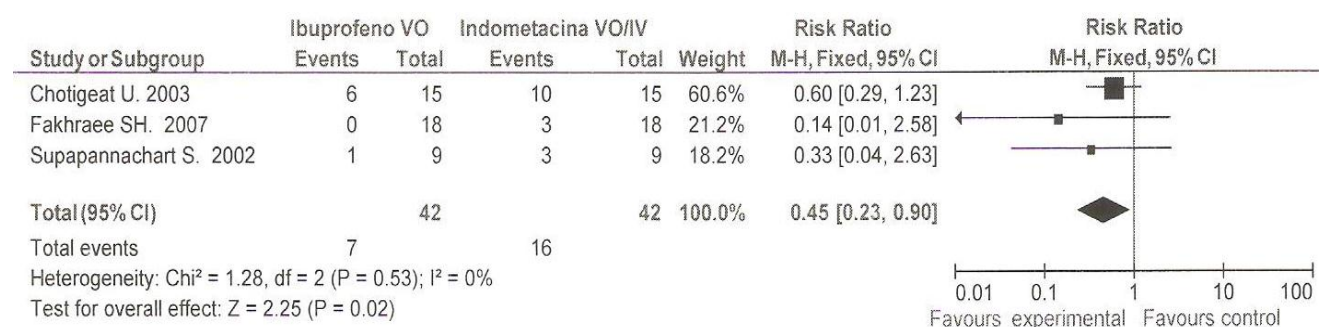


Enterocolitis Necrosante

Tabla 2

ESTUDIO	IBUPROFENO VO		INDOMETACINA IV/VO	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Supapannachart S. 2002	1	9	3	9
Chotigeat U. 2003	6	15	9	15
Fakhraee SH. 2007	0	18	3	18

Figura 2

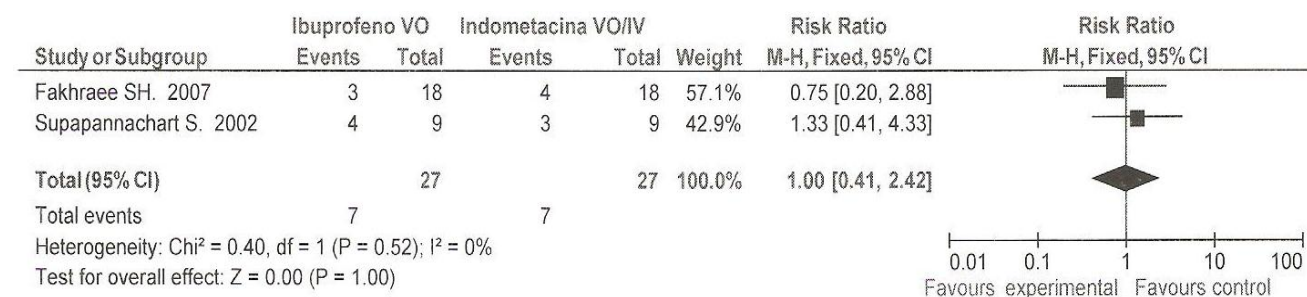


Hemorragia Intraventricular De Novo

Tabla 3

ESTUDIO	IBUPROFENO VO		INDOMETACINA IV/VO	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Supapannachart S. 2002	4	9	3	9
Fakhraee SH. 2007	3	18	4	18

Figura 3

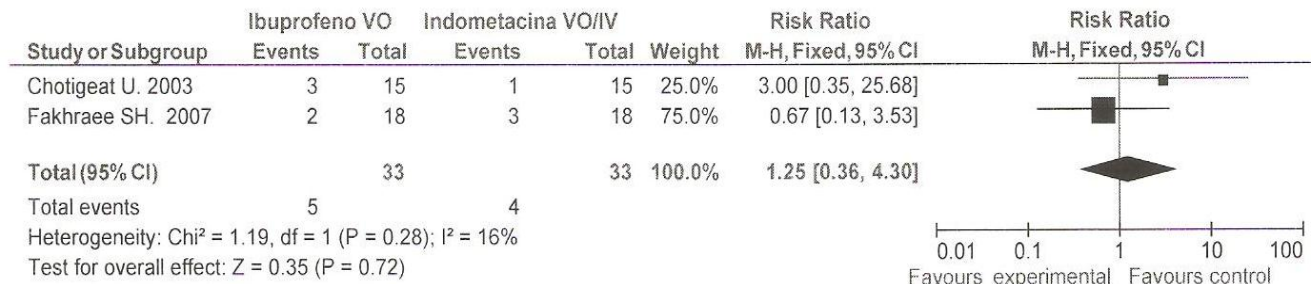


Progresión Hemorragia Intraventricular

Tabla 4

ESTUDIO	IBUPROFENO VO		INDOMETACINA IV/VO	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Chotigeat U. 2003	3	15	1	15
Fakhraee SH. 2007	2	18	3	18

Figura 4

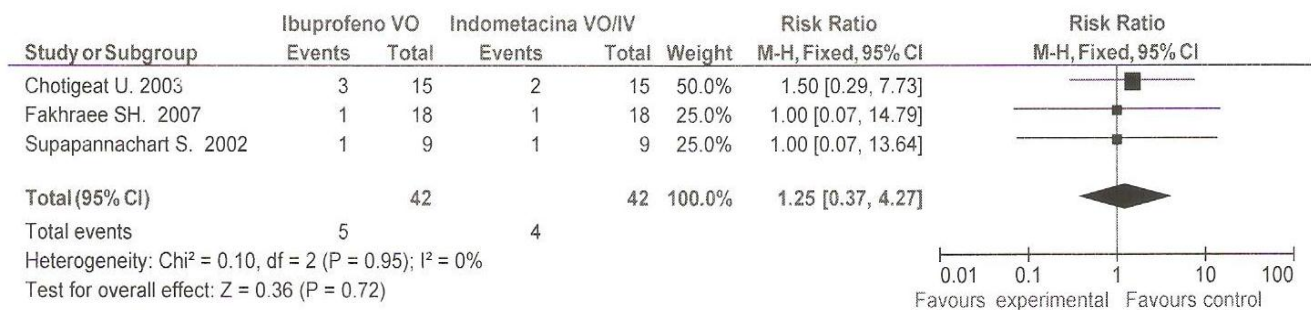


Mortalidad (Primeros 30 días)

Tabla 5

ESTUDIO	IBUPROFENO VO		INDOMETACINA IV/VO	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Supapannachart S. 2002	1	9	1	9
Chotigeat U. 2003	3	15	2	15
Fakhraee SH. 2007	1	18	1	18

Figura 5



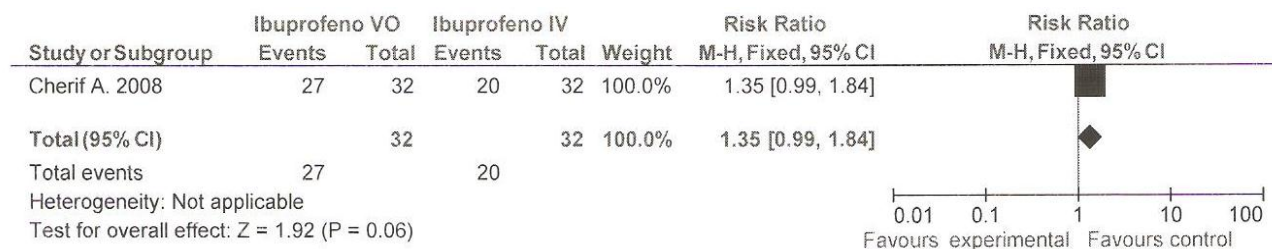
9.3 IBUPROFENO ORAL (VO) VS. IBUPROFENO INTRAVENOSO (IV)

Cierre Ductus Arterioso Persistente

Tabla 6

ESTUDIO	IBUPROFENO VO		IBUPROFENO IV	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Cherif A. 2008	27	32	20	32

Figura 6



Enterocolitis Necrosante

Tabla 7

ESTUDIO	IBUPROFENO VO		IBUPROFENO IV	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Cherif A. 2008	2	32	1	32

Figura 7



Hemorragia Intraventricular De Novo

Tabla 8

ESTUDIO	IBUPROFENO VO		IBUPROFENO IV	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Cherif A. 2008	4	32	4	32

Figura 8



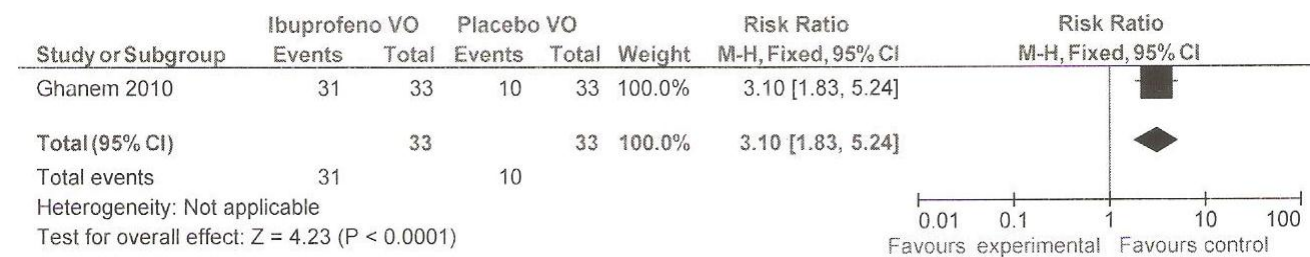
9.4 IBUPROFENO ORAL (VO) VS. PLACEBO ORAL (VO)

Cierre Ductus Arterioso Persistente

Tabla 9

ESTUDIO	IBUPROFENO VO		PLACEBO VO	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Ghanem S. 2010	31	33	10	33

Figura 9

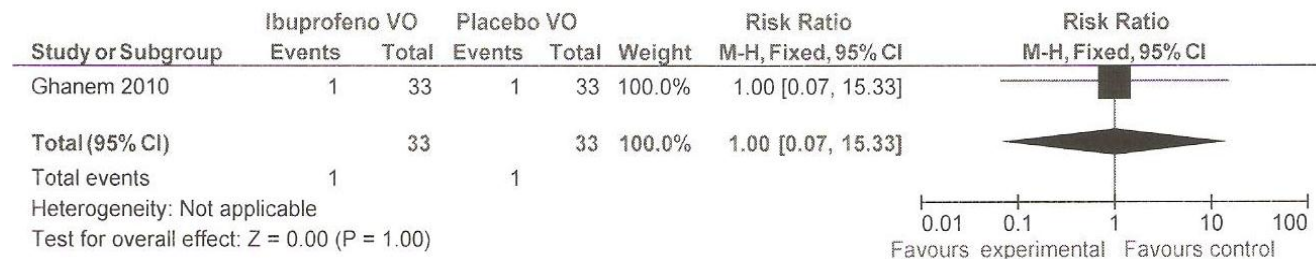


Enterocolitis Necrosante

Tabla 10

ESTUDIO	IBUPROFENO VO		PLACEBO VO	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Ghanem S. 2010	1	33	1	33

Figura 10

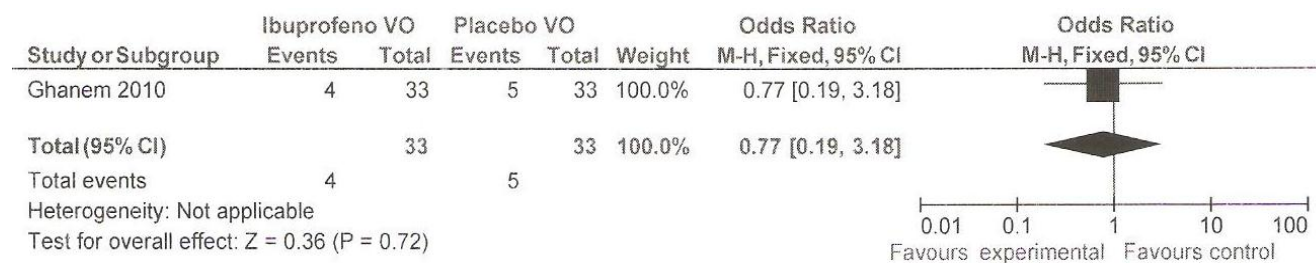


Hemorragia Intraventricular De Novo

Tabla 11

ESTUDIO	IBUPROFENO VO		PLACEBO VO	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Ghanem S. 2010	4	33	5	33

Figura 11

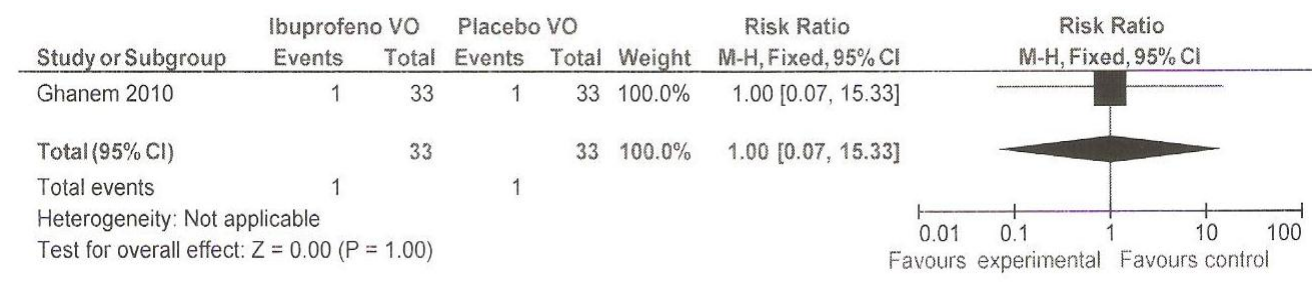


Progresión Hemorragia Intraventricular

Tabla 12

ESTUDIO	IBUPROFENO VO		PLACEBO VO	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Ghanem S. 2010	1	33	1	33

Figura 12

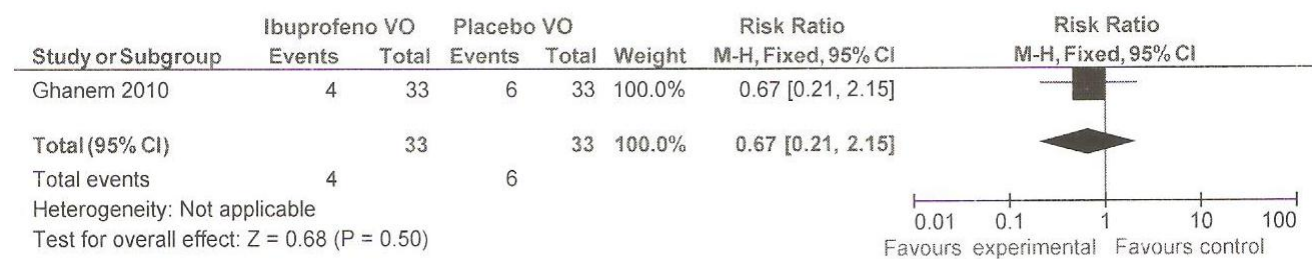


Mortalidad (Primeros 30 días)

Tabla 13

ESTUDIO	IBUPROFENO VO		PLACEBO VO	
	Eventos	Total	Eventos	Total
Ghanem S. 2010	4	33	6	33

Figura 13



10. RESULTADOS

IBUPROFENO VS. PLACEBO

Un estudio Ghanem 2010 (n=66) en el cual se utilizó ibuprofeno vía oral contra placebo encontrándose diferencias estadísticamente significativas con aumento de la tasa de cierre de DAP con el ibuprofeno oral (RR típico 3.1 IC95%: 1.84 a 5.24) ($p = 0.0001$).

Los desenlaces secundarios evaluados en este estudio fueron:

- Falla renal: no se encontró diferencias significativas entre los dos grupos.
- Enterocolitis: no se encontró diferencias significativas entre los dos grupos (RR típico 1 IC95%: 0.07 a 15.3) ($p = 1$).
- Hemorragia Intraventricular De Novo: no se encontró diferencias significativas entre los dos grupos (RR típico 0.77 IC95%: 0.19 a 3.18) ($p = 0.72$).
- Progresión Hemorragia Intraventricular: no se encontró diferencias significativas entre los dos grupos (RR típico 1 IC95%: 0.07 a 15.33) ($p = 1$).
- Mortalidad primeros 30 días: no se encontró diferencias significativas entre los dos grupos (RR típico 0.67 IC95%: 0.21 a 2.15) ($p = 0.5$).

IBUPROFENO ORAL VS. IBUPROFENO ENDOVENOSO

Un estudio Cherif 2008 (n=64) comparo el uso del ibuprofeno oral contra el ibuprofeno endovenoso para el cierre del ductus arterioso persistente (DAP) no encontrando diferencias significativas en las tasas de cierre del DAP de los pacientes tratados con ibuprofeno oral y los pacientes que recibieron la intervención control (RR típico 1.35 IC 95%: 0.99 a 1.84) ($p = 0.06$).

Los desenlaces secundarios evaluados en este estudio fueron:

- Falla renal: hay reporte de disminución del gasto urinario y aumento de la creatinina en 3 pacientes que recibieron la intervención control sin encontrarse diferencias significativas entre los dos grupos.
- Enterocolitis: no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para el desarrollo de ECN con el uso de ibuprofeno oral y la intervención control. (RR típico 2 IC95%: 0.19 a 20.9) ($p = 0.56$).
- Hemorragia Intraventricular De Novo: no se encontraron diferencias estadísticamente

significativas para el desarrollo de HIV De Novo con el uso de ibuprofeno oral y la intervención control. (RR típico 1 IC95%: 0.27 a 3.66) ($p = 1$).

- Progresión Hemorragia Intraventricular: no se reportaron datos en el estudio por lo que no se realiza un análisis estadístico al respecto.
- Mortalidad primeros 30 días: no se reportaron datos en el estudio por lo que no se realiza un análisis estadístico al respecto.

IBUPROFENO ORAL VS. INDOMETACINA

Cinco estudios Supapanachart 2002, Chotigeat 2003, Fakhraee 2007, Aly 2007, Pourarian 2008 (n=125) compararon el uso del ibuprofeno oral contra el indometacina oral o endovenosa para el cierre del ductus arterioso persistente (DAP) no encontrando diferencias significativas en las tasas de cierre del DAP de los pacientes tratados con ibuprofeno oral y los pacientes que recibieron la intervención control. En el metanálisis no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos (RR típico 1.01 IC 95%: 0.84 a 1.22) ($p = 0.9$).

A pesar de que el estimativo encontrado con el metanálisis es de uno, el intervalo de confianza tiene amplio rango, no es preciso y no demuestra que sea mejor o peor el uso del ibuprofeno oral comparado con la indometacina. Además es importante resaltar que el poder de los estudios no es suficiente para asegurar que este efecto no es producto del azar.

Los desenlaces secundarios evaluados fueron:

- Falla renal: cuatro estudios (n=105) evaluaron este desenlace (Supapanachart 2002, Chotigeat 2003, Fakhraee 2007, Aly 2007) sin reporte de datos puntuales, mencionando que no encontraron diferencias significativas entre los dos grupos.
- Enterocolitis: tres estudios (n=84) evaluaron como desenlace secundario este ítem. (Supapanachart 2002, Chotigeat 2003, Fakhraee 2007). En estos estudios no se encontraron diferencias estadísticamente significativas para este desenlace; sin embargo en el metanálisis encontramos que el uso de ibuprofeno oral disminuye el riesgo de presentar enterocolitis (RR típico 0.45 IC95%: 0.23 a 0.9) ($p = 0.02$).
- Hemorragia Intraventricular De Novo: dos estudios (n=54) evaluaron este desenlace (Supapanachart 2002, Fakhraee 2007) sin encontrar diferencias estadísticamente significativas para el mismo (RR típico 1 IC95%: 0.42 a 2.42) ($p = 1$).

- Progresión Hemorragia Intraventricular: este desenlace fue evaluado en dos estudios (n=66) (Chotigeat 2003, Fakhraee 2007) sin documentarse diferencias estadísticamente significativas para el mismo (RR típico 1.25 IC95%: 0.36 a 4.3) ($p = 0.72$)
- Mortalidad primeros 30 días: tres estudios (n=84) (Supapanachart 2002, Chotigeat 2003, Fakhraee 2007) evaluaron este desenlace sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas. (RR típico 1.25 IC95%: 0.7 a 4.27) ($p = 0.72$).

11. DISCUSION

El presente metanálisis resume la evidencia publicada hasta el momento acerca del uso de ibuprofeno vía oral para el cierre de DAP como una alternativa al ibuprofeno endovenoso y la indometacina.

No se observó una heterogeneidad estadísticamente significativa entre los estudios para estos resultados, para la mayoría de los resultados la I² fue 0%.

Los resultados de esta revisión se basan en ensayos pequeños, para muchos resultados el tamaño de la muestra fue pequeño para detectar una diferencia significativa y las estimaciones fueron imprecisas.

La calidad metodológica en el diseño de los estudios no fue óptima, existiendo incertidumbre acerca de la asignación, aleatorización y evaluación ciega de los desenlaces; así mismo, existía una variabilidad importante dentro de la población en términos de edad gestacional, peso al nacer y riesgos perinatales.

Con base en la evidencia actual no se puede estimar la efectividad real del ibuprofeno oral como terapia farmacológica para el cierre del DAP comparado con la intervención estándar; sin embargo existen indicios de que podría ser una terapia efectiva para el manejo de DAP. En el estudio de Ghanem 2008 en el cual se compara contra placebo se demuestra que la intervención (ibuprofeno oral) disminuye el riesgo de persistencia del ductus arterioso; sin embargo en el estudio en el cual se compara ibuprofeno oral contra ibuprofeno endovenoso no se encuentran diferencias significativas para la tasa de cierre. Este efecto no se puede atribuir a que el ibuprofeno oral tenga la misma eficacia del ibuprofeno endovenoso pues el tamaño de muestra del estudio es muy pequeño lo que disminuye el poder del mismo. De igual manera los estudios que comparan ibuprofeno oral con indometacina no evidencian diferencias entre las dos intervenciones en términos de cierre de DAP ni en los desenlaces secundarios, nuevamente el tamaño de muestra es limitado lo que no permite concluir que la efectividad del ibuprofeno oral sea igual a la de la indometacina.

En conclusión hasta el momento no existe evidencia suficiente para recomendar el uso de ibuprofeno oral para el cierre farmacológico del DAP en recién nacidos pretérmino.

12. CONCLUSIONES

Implicaciones para la práctica

Por el momento no es posible recomendar el uso del ibuprofeno oral de manera rutinaria para el cierre de DAP puesto que no hay evidencia suficiente que demuestre la misma o mayor eficacia que la indometacina o el ibuprofeno endovenoso, por lo que se recomienda el uso de indometacina o ibuprofeno endovenoso por protocolo en cada unidad de cuidado intensivo neonatal.

Implicaciones para la investigación

La investigación futura debe estar encaminada a determinar si el ibuprofeno oral es igual o más efectivo que el ibuprofeno endovenoso y la indometacina para el cierre del DAP.

Se debe mejorar la precisión de los resultados aumentando el tamaño de la muestra confiriéndole así un mayor poder a los estudios mejorando de esa manera su significancia estadística.

Teniendo en cuenta los factores de riesgo de cada recién nacido se hace necesario una estratificación por grupos de acuerdo a edad gestacional y peso al nacer.

13. CONSIDERACIONES ÉTICAS

Los procedimientos empleados en éste trabajo siguieron las normas jurídicas y éticas del país; así como las contempladas en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (“Principios éticos para la investigación que involucra sujetos humanos”) en su última versión (Edimburgo, Escocia, Octubre de 2000).

15. PRESUPUESTO

Costos	Cantidad	Valor Unidad	Descripción	Valor Total	Entidad
Investigador Principal	1	35.000/Hora	20 Horas/Mes	7.000.000	
Inv. Secundarios	3	30.000/ Hora	10 Horas/Mes	9.000.000	
Epidemiólogo	1	40.000/Hora	4 Horas/Mes	1.600.000	
SUBTOTAL				17.600.000	
Materiales					
Papelería		200.000		200.000	Personal
Artículos Literatura	3	35.000 c/u		105.000	Personal
TOTAL				17.905.000	

Los datos se presentan en miles de pesos.

16. BIBLIOGRAFÍA

1. Díaz G, Sandoval N. *Cardiología Pediátrica. Ductus arteriosus.* McGraw Hill. 2003; 22: 296 – 311.
2. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child* 2000; 82: F188 – 94.
3. Gien J. Controversies in the management of Patente Ductus Arteriosus. *Neoreviews* 2008; 9: e477 – 482.
4. Evans N. Patent ductus arteriosus in the neonate. *Current Paediatrics.* 2005; 15: 381 – 389.
5. Keady S, Grosso A. Ibuprofen in the management of neonatal patent ductus arteriosus. *Intensive and Critical Care Nursing* 2005; 21: 56-58
6. Van Overmeire B, Smets K. A comparision of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *NEJM* 2000; 343: 674-681
7. Consenso Clínico Iberoamericano sobre diagnóstico y manejo de la persistencia del ductus arterioso en recién nacidos pretérmino.
8. Clyman RI, Chan CY. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hipoxia, and gestation. *Pediatric Research.* 1999; 45: 19 – 29.
9. Cassady G, Crouse DT. A randomised controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *New Engl J Med* 1989; 320: 1511 – 6.
10. Friedman W. Historical perspectives: A look back: The Clinical Initiation of Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the preterm infant. *Neoreviews* 2203; 4: e259-e262.
11. Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Seminars in fetal and neonatal medicine* 2005; 10: 177 – 184.
12. Aranda JV, Vavarigou A, Beharry K et al. Pharmacokinetics and protein binding of intravenous ibuprofen in the premature newborn infant. *Acta Paediatr* 86: 289-293, 1997.
13. Sharma PK, Gang SK, Narang A: Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants . *J Clin Pharmacol* 43: 968-973, 2003
14. Gimeno Navarro A, Alapont VM, Morcillo F y cols : Ibuprofeno frente a Indometacina para el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso del prematuro: revisión sistemática y metaanálisis.*An Pediatr (Barc)* 2007; 67(4): 309-18

15. Papile L, Burstein J. Incidence and evolution of the subependymal intraventricular hemorrhage: a study of infants weighing less than 1500 g. *Journal of Pediatrics* 1998; 92: 529-534.
16. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Systematic Review*. 2008; 23(1).
17. Al Za'abi M, Donovan T, Tudehope D, Woodgate P, Collie LA, Charles B. Orogastric and intravenous indomethacin administration to very premature neonates with patent ductus arteriosus: population pharmacokinetics, absolute bioavailability, and treatment outcome. *Ther Drug Monit*. 2007 Dec; 29 (6):807-14.
18. Tatli MM, Kumral A, Duman N, Demir K, Gurcu O, Ozkan H. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr*. 2004 Jul; 93(7):999-1001.
19. Satar M, Yapicioğlu H, Narli N, Ozbarlas N, Küçükosmanoğlu O, Tutak E. Is oral indomethacin effective in treatment of preterm infants with patent ductus arteriosus? *Turk J Pediatr*. 2004 Apr-Jun; 46(2):137-41.
20. Sharma PK, Garg SK, Narang A. A preliminary study on pharmacokinetics of oral indomethacin in premature infants in north India. *Indian J Med Res*. 2003 Apr; 117:164-9.
21. Sharma PK, Garg SK, Narang A. Pharmacokinetics of oral ibuprofen in premature infants. *J Clin Pharmacol*. 2003 Sep; 43(9):968-73.
22. Shanthala CC, Maiya PP, Vishwanath D, Banakappa N, Swamy PM, Desai N, Ravikishore, Srinivas KH. Clinical profile and management of PDA in neonates. *Indian J Pediatr*. 1997 Sep-Oct; 64(5):667-70.
23. Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA*. 1996 Feb 21; 275(7):539-44.
24. Greenholz SK, Perez C, Wesley JR, Marr CC. Meconium obstruction in markedly premature infant. *J Pediatr Surg*. 1996 Jan; 31(1):117-20.
25. Ventura-Juncá P, González A, Arrizaga N. [Indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in premature newborn infants]. *Rev Chil Pediatr*. 1991 Sep-Oct; 62(5):293-7.
26. Herson VC, Krause PJ, Eisenfeld LI, Pontius L, Maderazo EG. Indomethacin-associated sepsis in very-low-birth-weight infants. *Am J Dis Child*. 1988 May; 142(5):555-8.
27. Valls i Soler A, Benito J, Pastor E, López Heredia I, Santiago M, Cabrera A. Treatment with

intravenous indomethacin of symptomatic ductus arteriosus in premature newborn infants. *An Esp Pediatr.* 1987 Aug; 27(2):112-6.

28. Yaffe SJ, Friedman WF, Rogers D, Lang P, Ragni M, Saccar C. The disposition of indomethacin in preterm babies. *J Pediatr.* 1980 Dec; 97(6):1001-6.
29. Evans MA, Bhat R, Vidyasagar D, Vadapalli M, Fisher E, Hastreiter A. Gestational age and indomethacin elimination in the neonate. *Clin Pharmacol Ther.* 1979 Dec; 26(6):746-51.
30. Cooke RW, Pickering D. Poor response to oral indomethacin therapy for persistent ductus arteriosus in very low birthweight infants. *Br Heart J.* 1979 Mar; 41(3):301-3.
31. Linder N., Bello R., Hernandez A., Rosen C., Pushkov Y., Birk E., Linder N., Sirota L., Klinger G., Linder N., Birk E., Sirota L., Klinger G. Treatment of patent ductus arteriosus: Indomethacin or ibuprofen? *American Journal of Perinatology* 2010 27:5 (399-404).
32. Sheffield M.J., Schmutz N., Lambert D.K., Christensen R.D., Henry E. Ibuprofen lysine administration to neonates with a patent ductus arteriosus: Effect on platelet plug formation assessed by in vivo and in vitro measurements *Journal of Perinatology* 2009 29:1 (39-43).
33. Sangtawesin C., Sangtawesin V., Lertsutthiwong W., Kanjanapattanakul W., Khorana M., Ayudhaya J.K. Prophylaxis of symptomatic patent ductus arteriosus with oral ibuprofen in very low birth weight infants. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmaihet thangphaet* 2008 91 Suppl 3: (S28-34).
34. Hammerman C., Shchors I., Jacobson S., Schimmel M.S., Bromiker R., Kaplan M., Nir A., Hammerman C., Schimmel M.S., Kaplan M., Nir A., Hammerman C. Ibuprofen versus continuous indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus: Is the difference in the mode of administration? *Pediatric Research* 2008 64:3 (291-297).
35. Donze A., Smith J.R., Bryowsky K. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in the preterm infant: reviewing the evidence. *Neonatal network : NN* 2007 26:3 (187-195).
36. Keady S., Maguire F., Grosso A. Ibuprofen for treating patent ductus arteriosus in neonates. *Hospital Pharmacist* 2005 12:7 (273-274).
37. 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. *Medycyna wieku rozwojowego* 2005 9:3 Pt 1 (335-354).
38. Fanos V., Benini D., Verlato G., Errico G., Cuzzolin L. Efficacy and renal tolerability of ibuprofen

vs. indomethacin in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Fundamental and Clinical Pharmacology* 2005 19:2 (187-193).

39. Keady S., Grosso A. Ibuprofen in the management of neonatal Patent Ductus Arteriosus. *Intensive and Critical Care Nursing* 2005 21:1 (56-58).
40. Swartz E.N. Is indomethacin or ibuprofen better for medical closure of the patent ductus arteriosus? *Archives of disease in childhood* 2003 88:12 (1134-1135).
41. Flores M. Ibuprofen: alternative treatment for patent ductus arteriosus.. *Neonatal network : NN* 2003 22:2 (27-31).
42. Knight D.B. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Seminars in Neonatology* 2001 6:1 (63-73).
43. Van Overmeire B., De Groote K., Smets K., Lecoutere D., Van De Broek H., Weyler J., Langhendries J.-P., Van Overmeire B. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *New England Journal of Medicine* 2000 343:10 (674-681).
44. SoRelle R. Ibuprofen as effective as indomethacin for patent ductus arteriosus.. *Circulation* 2000 102:4 (E9007-9008).
45. De Carolis M.P., Romagnoli C., Polimeni V., Piersigilli F., Zecca E., Papacci P., Tortorolo G., Delogu A.B. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *European Journal of Pediatrics* 2000 159:5 (364-368).
46. Gupta P. Ibuprofen vs indomethacin for treatment of PDA in preterm infants. *Indian pediatrics* 1998 35:3 (292-293).
47. Sangtawesin V, Sangtawesin C, Raksasinborisut C, Sathirakul K, Kanjanapattanakul W, Khorana M, Horpaopan S. Oral ibuprofen prophylaxis for symptomatic patent ductus arteriosus of prematurity. *J Med Assoc Thai.* 2006 Mar; 89(3):314-21.
48. Sangtawesin C, Sangtawesin V, Lertsutthiwong W, Kanjanapattanakul W, Khorana M, Ayudhaya JK. Prophylaxis of symptomatic patent ductus arteriosus with oral ibuprofen in very low birth weight infants. *Journal of Medical Association of Thailand.* 2008; 91 Suppl 3:S28-34.
49. Erdevi O, Gokmen T, Altug N, Dilmen U. Oral versus intravenous ibuprofen: which is better in closure of patent ductus arteriosus? *Pediatrics.* 2009. Apr;123(4):e763.
50. Hariprasad P., Sundarajan V., Srimathy G., Suthagar B., Ramadevi , Shyla B. Oral ibuprofen for closure of hemodynamically significant PDA in premature neonates. *Indian Pediatrics* 2002 39:1 (99-100).

51. Heyman E, Morag I, Batash D, Keidar R, Baram S, Berkovitch M. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics*. 2003 Nov; 112(5):e354.
52. Cherif A, Jabnoun S, Khrouf N. Oral ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Am J Perinatol*. 2007. Jun;24(6):339-45. Epub 2007 Jun 12.
53. Ghanem S., mostafa M., Shafee M. Effect of oral ibuprofen on patent ductus arteriosus in premature newborns. *Journal of the Saudi Heart Association*. 2010. 22: 7-12.
54. Aly H., Hammad T.A., Lotfy W., Badrawi N., Ghawas M., Abdel-Meguid I.E., Aly H. Oral ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: A randomized pilot study. *American Journal of Perinatology* 2007 24:5 (267-270)
55. Tekşam Ö., Karagöz T., Yiğit Ş., Korkmaz A., Yurdakök M., Tekinalp G., Tekşam Ö., Yiğit Ş., Karagöz T., Korkmaz A., Yurdakök M., Tekinalp G. Oral ibuprofen and intravenous indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in newborn infants: Retrospective study. *Cocuk Sagligi ve Hastaliklari Dergisi* 2004 47:2 (96-102).
56. Supapannachart S., Limrungsikul A., Khowsathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized trial at Ramathibodi Hospital. *Journal of the Medical Association of Thailand* 2002 85:SUPPL. 4 (S1252-S1258).
57. Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Amara MB, Guellouze N, Kacem S. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 2008 Dec; 122(6):e1256-61.
58. Pourarian Sh, Pishva N, Madani A, Rastegari M. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin on closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *East Mediterr Health J*. 2008 Mar-Apr; 14(2):360-5.
59. Fakhraee SH, Badiie Z, Mojtahedzadeh S, Kazemian M, Kelishadi R. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2007 Oct; 9(5):399-403.
60. 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 Assoc Thai*. 2003 Aug; 86 Suppl 3:S563-9.

17. ANEXOS.

ANEXO 1: BUSQUEDA PUBMED

	MeSH	TERMINOS BOLEANOS	ARTICULOS
#1	Infant, Newborn	Infants, Newborn OR Newborn Infant OR Newborn Infants OR Newborns OR Newborn OR Neonate OR Neonates	561601
#2	Premature Birth	Birth, Premature OR Births, Premature OR Premature Births OR Preterm Birth OR Birth, Preterm OR Births, Preterm OR Preterm Births	32829
#3	Ductus Arteriosus, Patent	Arteriosus, Patent Ductus OR Patent Ductus Arteriosus	8754
#4	Ibuprofen	alpha-Methyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic Acid OR Ibuprofen, (R)-Isomer OR Ibuprofen, (S)-Isomer OR Ibuprofen, Aluminum Salt OR Aluminum Salt Ibuprofen OR Brufen OR Ibuprofen, Calcium Salt OR Calcium Salt Ibuprofen OR Ibuprofen, Copper (2+) Salt OR Ibuprofen OR Ibuprofen I.V. Solution OR I.V. Solution, Ibuprofen OR Ibuprofen-Zinc OR Ibuprofen Zinc OR Ibuprofen, Potassium Salt OR Potassium Salt Ibuprofen OR Ibuprofen, Magnesium Salt OR Magnesium Salt Ibuprofen OR Salt Ibuprofen, Magnesium OR Motrin OR Ibuprofen, Sodium Salt OR Salt Ibuprofen, Sodium OR Sodium Salt Ibuprofen OR Nuprin OR Rufen OR Salprofen OR Ibuprofen, Zinc Salt OR Salt Ibuprofen, Zinc OR Zinc Salt Ibuprofen OR Ibuprofen, (+-)-Isomer	422
#5	Administration, Oral	Drug Administration, Oral OR Oral Drug Administration OR Oral Administration OR Administrations, Oral OR Oral Administrations OR Administration, Oral Drug OR Administrations, Oral Drug OR Drug Administrations, Oral OR Oral Drug Administrations	185910
#6	Prevention and Control	preventive therapy OR prophylaxis OR preventive measures OR prevention OR control	2430001
#7	Therapeutics	therapeutic OR Treatment OR Treatments	6953942

COMBINACION CRITERIOS	ARTICULOS	NUEVA ASIGNACION
(#1 AND #2) AND 3	803	#8
(#2 AND #3) AND 6	668	#9
#8 AND #9	654	#10
#8 AND #6	654	#11
#8 AND #5	232	#12
(#4 AND #7) AND 3	0	#13
#10 AND #11	654	#14
#14 AND #7	18	#15

ANEXO 2: BUSQUEDA SCIELO

		TERMINO Desc	ARTICULOS
#1	Recién Nacido	M01.060.703.520	18754
#2	Prematuro	M01.060.703.520.520	1214
#3	Ductus	A07.541.278.395	56
#4	Conducto Arterial	A16.378.303.395	56
#5	Ibuprofeno	D02.241.223.701.430	84
#6	Administración Oral	E02.319.267.100	403
#7	Prevención y Control	No registra categoría	
#8	Terapéutica	VS3.003.001.006	439

COMBINACION CRITERIOS	ARTICULOS
#1 AND #2 AND #3	1
#1 AND #2 AND #4	1
#3 AND #5 AND #6	0
#4 AND #5 AND #6	0
#3 AND #4 AND #5	0
#3 AND #5 AND #8	0
#4 AND #5 AND #8	0

ANEXO 3: BUSQUEDA EMBASE

	MeSH	ARTICULOS
#1	Infant, Newborn	455895
#2	Premature Birth	2957
#3	Ductus Arteriosus, Patent	13373
#4	Ibuprofen	28909
#5	Administration, Oral	66738
#6	Prevention and Control	32170
#7	Therapeutics	4702831

COMBINACION DE CRITERIOS	ARTICULOS	NUEVA ASIGNACION
#1 AND #2	1218	#8
#3 AND #8	18	#9
#4 AND #5	815	#10
#9 AND #10	0	
#3 AND #4	344	#11
#1 AND #11	158	#12
#2 AND #11	25	#13

ANEXO 4

TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN PREMATUROS CON IBUPROFENO ORAL: REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

FORMATO PARA EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Estudio N°:

Autor:

Título del Estudio:

Referencia:

Procedencia de los pacientes

Tipo de población estudiada
(características de severidad)

Tratamiento ibuprofeno oral

Tratamiento control

Detalles de aleatorización

Detalles de enmascaramiento

Nombre	Dosis	Duración programada
Nombre	Dosis	Duración programada

Nº total de pacientes aleatorizados

Nº pacientes analizados

Nº pacientes que requirieron primera dosis

Nº pacientes que requirieron segunda dosis

Nº pacientes que requirieron tercera dosis

Nº pacientes que requirieron cierre quirúrgico

Nº pacientes con ductus cerrado con tto

Nº pacientes con falla al tratamiento inicial

Definición de falla

Nº niños que necesitaron suspensión de terapia en las primeras 48 horas por deterioro

Nº pacientes que cambiaron tratamiento

Violación de asignación del tratamiento

Nº de muertes (dentro de 30 días)

Nº de complicaciones asociadas

Alteración renal (↓GU o ↑BUN o ↑Creatinina)*

Enterocolitis necrosante

Hemorragia intraventricular total

De novo

Progresión de HIV

Sangrado Gastrointestinal

[illegible]

Nº Eventos adversos presentados (otros)

1.

Sepsis

2.

3.

El cierre del ductus fue confirmado: CLINICAMENTE____ ECOCARDIOGRAMA__

Edad Postnatal al inicio de tto
(días)

Ibuprofeno oral				Tratamiento control			
$\bar{X}$	DE	MIN	MAX	$\bar{X}$	DE	MIN	MAX

Reportan recursos consumidos

SI		NO		SI		NO	
----	--	----	--	----	--	----	--

*La evaluación de función renal se hizo con: _____

Comentarios:

TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN PREMATUROS CON IBUPROFENO ORAL: METANALISIS DE LA LITERATURA

FORMATO PARA EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Estudio N°: 1

Autor: Ghanem S., Mostafa M., Shafee M.

Título del Estudio: Effect of oral ibuprofen on patent ductus arteriosus in premature newborns

Referencia:

[Article in Press] Journal of the Saudi Heart Association

Procedencia de los pacientes	UCIN hospital Al Jedaani A. Saudita.		
Tipo de población estudiada (características de severidad)	<32sem, <1500gm, edad postnatal entre 48 y 96 h. SDR en RX , necesidad de VM, o surfactante, FIO2> del 25%. Ecocardiograma con DAP significativo. No hubo diferencias significativas entre los grupos.		
Tratamiento ibuprofeno oral	Nombre Ibuprofeno	Dosis dosis inicial 10mg/kg, 2da dosis: 5mg/kg/d 3 dosis: 5mg/kg/d	Duración programada 3 dosis c/24 h
Tratamiento control	Nombre Placebo	Dosis placebo	Duración programada
Detalles de aleatorización	No hay detalles de la aleatorización		
Detalles de enmascaramiento	Los cardiólogos estaban cegados.		

	Tratamiento oral	Tratamiento Control	total
N° total de pacientes aleatorizados	33	33	66
N° pacientes analizados	33	33	66
N° pacientes que requirieron primera dosis	21	No dato	21
N° pacientes que requirieron segunda dosis	9	No dato	9
N° pacientes que requirieron tercera dosis	3	No dato	3
N° pacientes que requirieron cierre quirúrgico	0	8	8
N° pacientes con ductus cerrado con tto	31	10	41
N° pacientes con falla al tratamiento inicial	2	23	25
Definición de falla	DAP con repercusión dentro de las siguientes 24 horas		
N° niños que necesitaron suspensión de terapia en las primeras 48 horas por deterioro	No dato	No dato	
N° pacientes que cambiaron tratamiento	No dato	No dato	
Violación de asignación del tratamiento	No dato	No dato	
N° de muertes (dentro de 30 días)	4	6	10
N° de complicaciones asociadas			
Alteración renal (↓GU o↑BUN o ↑Creatinina)*	No significativa	No significativa	No significativa
Enterocolitis necrosante	1	1	2
Hemorragia intraventricular total			
De novo	4	5	9
Progresión de HIV	1	1	1
Sangrado Gastrointestinal	No dato	No dato	
N° Eventos adversos presentados (otros)			
1. Sepsis	6	6	12

2.			
3.			
4.			

El cierre del ductus fue confirmado: CLINICAMENTE____ ECOCARDIOGRAMA_X_

Edad Postnatal al inicio de tto (días)	Ibuprofeno oral				Tratamiento control			
	$\bar{X}$	DE	MIN	MAX	$\bar{X}$	DE	MIN	MAX
	2,5	0.6	1.9	3.1	2,4	0.9	1.5	3,3
Reportan recursos consumidos	SI		NO	X	SI		NO	X

*La evaluación de función renal se hizo con: nivel de creatinina sérica

Comentarios:

1. El estudio no informa qué pasó con 2 niños tratados con ibuprofeno y cuyo ductos no se cerró pero que tampoco recibieron tratamiento quirúrgico.
2. El estudio tampoco informa qué pasó con 15 niños del grupo control cuyo ductos no cerró ni fueron sometidos a cirugía.

TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN PREMATUROS CON IBUPROFENO ORAL: METANALISIS DE LA LITERATURA

FORMATO PARA EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Estudio N°: 2

Autor: Aly H., Hammad T.A., Lotfy W., Badrawi N., Ghawas M., Abdel-Meguid I.E., Aly H.

Título del Estudio: Oral ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: A randomized pilot study

Referencia: American Journal of Perinatology 2007 24:5 (267-270)

Procedencia de los pacientes	Cairo University Children Hospital		
Tipo de población estudiada (características de severidad)	EG: 27-35sem, edad postnatal 2-7 días. SDR moderado-Severo. Ecocardiograma con DAP No hubo diferencias significativas entre los grupos.		
Tratamiento ibuprofeno oral	Nombre Ibuprofeno	Dosis dosis inicial 10mg/kg, 2da dosis: 5mg/kg/d 3 dosis: 5mg/kg/d	Duración programada c/24 h. Total 3 dosis
Tratamiento control	Nombre Indometacina EV	Dosis 0.2 mg/kg c/12 h	Duración programada c/12 horas por 3 dosis
Detalles de aleatorización	Sobres opacos		
Detalles de enmascaramiento	Los cardiólogos estaban cegados.		

	Tratamiento oral	Tratamiento Control	total
N° total de pacientes aleatorizados	12	9	21
N° pacientes analizados	12	9	21
N° pacientes que requirieron primera dosis	No dato	No dato	
N° pacientes que requirieron segunda dosis	No dato	No dato	9
N° pacientes que requirieron tercera dosis	10	7	17
N° pacientes que requirieron cierre quirúrgico	No dato	No dato	
N° pacientes con ductus cerrado con tto	10	7	17
N° pacientes con falla al tratamiento inicial	2	2	4
Definición de falla			
N° niños que necesitaron suspensión de terapia en las primeras 48 horas por deterioro	No dato	No dato	
N° de pacientes que cambiaron tratamiento	No dato	No dato	
Violación de asignación del tratamiento	No dato	No dato	
N° de muertes (dentro de 30 días)	No dato	No dato	
N° de complicaciones asociadas			
Alteración renal (↓GU o↑BUN o ↑Creatinina)*	No hubo	diferencias	significativas
Enterocolitis necrosante	0	0	0
Hemorragia intraventricular total	No dato	No dato	
De novo			
Progresión de HIV			
Sangrado Gastrointestinal	0	0	0
N° Eventos adversos presentados (otros)			
1. Hemorragia Pulmonar	0	2	2
2.			

3.			
4.			

El cierre del ductus fue confirmado: CLINICAMENTE____ ECOCARDIOGRAMA_X_

Edad Postnatal al inicio de tto
(días)

Ibuprofeno oral				Tratamiento control			
$\bar{X}$	DE	MIN	MAX	$\bar{X}$	DE	MIN	MAX
No dato				No dato			

Reportan recursos consumidos

SI		NO	X	SI		NO	X
----	--	----	---	----	--	----	---

*La evaluación de función renal se hizo con: nivel de creatinina sérica, BUN, reportan la variación de los niveles pre y post tto en ambos grupos

Comentarios:

TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN PREMATUROS CON IBUPROFENO ORAL: METANALISIS DE LA LITERATURA

FORMATO PARA EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Estudio N°: 3

Autor: Supapannachart S., Limrungsikul A., Khowsathit P.

Título del Estudio: Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized trial at Ramathibodi Hospital.

Referencia: Journal of the Medical Association of Thailand 2002 85:SUPPL. 4 (S1252-S1258)

Procedencia de los pacientes

Tipo de población estudiada
(características de severidad)

Tratamiento ibuprofeno oral

Tratamiento control

Detalles de aleatorización

Detalles de enmascaramiento

Ramathibodi Hospital		
EG: <34 semanas, con al menos 3 de los 7 criterios clínicos [∞] determinados por los autores para diagnóstico de DAP. No usaron ecocardiograma.		
No hubo diferencias significativas entre los grupos.		
Nombre Ibuprofeno	Dosis dosis inicial 10mg/kg, 2da dosis: 10 mg/kg/d 3 dosis: 10 mg/kg/d	Duración programada c/24 h. Total 3 dosis
Nombre Indometacina EV u Oral	Dosis 0.2 mg/kg c/12 h	Duración programada c/12 horas por 3 dosis
Sobres opacos		
No hay datos		

N° total de pacientes aleatorizados

N° pacientes analizados

N° pacientes que requirieron primera dosis

N° pacientes que requirieron segunda dosis

N° pacientes que requirieron tercera dosis

N° pacientes que requirieron cierre quirúrgico

N° pacientes con ductus cerrado con tto

N° pacientes con falla al tratamiento inicial

Definición de falla

N° niños que necesitaron suspensión de
terapia en las primeras 48 horas por
deterioro

N° de pacientes que cambiaron tratamiento

Violación de asignación del tratamiento

N° de muertes (dentro de 30 días)

N° de complicaciones asociadas

Alteración renal (↓GU o↑BUN o ↑Creatinina)*

Enterocolitis necrosante

Hemorragia intraventricular total

De novo

Progresión de HIV

Sangrado Gastrointestinal

N° Eventos adversos presentados (otros)

1.

Sepsis

Tratamiento oral	Tratamiento Control	total
9	9 (6 oral- 3 EV)	18
9	9 (6 oral- 3 EV)	18
No dato	No dato	
No dato	No dato	
No dato	No dato	
No dato	No dato	
7	8	15
2	1	3
No la definen		
No dato	No dato	
No dato	No dato	
No dato	No dato	
1	1	
No hubo	diferencias	significativas
1	3	4
4	3	7
4	3	7
No dato	No dato	
No dato	No dato	

2.			
3.			
4.			

El cierre del ductus fue confirmado: CLINICAMENTE __X__ ECOCARDIOGRAMA__

Edad Postnatal al inicio de tto (días)	Ibuprofeno oral				Tratamiento control			
	$\bar{X}$	DE	MIN	MAX	$\bar{X}$	DE	MIN	MAX
	3	1.1	2.9	3.4	3.3	2.3	1	5.6

Reportan recursos consumidos	SI		NO	X	SI		NO	X
------------------------------	----	--	----	---	----	--	----	---

*La evaluación de función renal se hizo con: nivel de creatinina sérica mostraron promedios de las variaciones de los valores.

Comentarios:

∞ Los criterios clínicos son.

1. Soplo sistólico en el borde superior de la línea paraesternal izquierda.
2. Soplo continuo en el borde superior de la línea paraesternal izquierda.
3. Precordio activo.
4. Pulso saltón, presión de pulso amplia (presión de pulso >35 mm Hg)
5. Taquicardia (frecuencia cardíaca >170 latidos por minutos)
6. Hepatomegalia
7. Rayos X de tórax con cardiomegalia (índice cardiorácico >0.6) o vasculatura pulmonar aumentada.

Cualquier paciente con 3 o más de estos criterios era diagnosticado con DAP sintomático.

TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN PREMATUROS CON IBUPROFENO ORAL: METANALISIS DE LA LITERATURA

FORMATO PARA EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Estudio N°: 4

Autor: Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Amara MB, Guellouze N, Kacem S.

Título del Estudio: Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus

Referencia: Pediatrics. 2008 Dec;122(6):e1256-61. PubMed PMID: 19047225.

•
Procedencia de los pacientes
Tipo de población estudiada
(características de severidad)

Tratamiento ibuprofeno oral

Tratamiento control

Detalles de aleatorización

Detalles de enmascaramiento

UCI neonatal and maternity Center Túnez		
EG <32 sem Edad postnatal 48-96 h ECO con DAP Peso <1500 gm SDR con requerimiento de fio2 >25%		
Nombre Ibuprofeno	Dosis dosis inicial 10mg/kg, 2da dosis: 10mg/kg/d 3 dosis: 10 mg/kg/d	Duración programada c/24 h. Total 3 dosis
Nombre Ibuprofeno EV	Dosis 10 mg/kg c/24 h	Duración programada c/24 horas por 3 dosis
Sobres opacos		
El cardiólogo al parecer		

N° total de pacientes aleatorizados

N° pacientes analizados

N° pacientes que requirieron primera dosis

N° pacientes que requirieron segunda dosis

N° pacientes que requirieron tercera dosis

N° pacientes que requirieron cierre quirúrgico

N° pacientes con ductus cerrado con tto

N° pacientes con falla al tratamiento inicial

Definición de falla

N° niños que necesitaron suspensión de
terapia en las primeras 48 horas por
deterioro

N° de pacientes que cambiaron tratamiento

Violación de asignación del tratamiento

N° de muertes (a 1 semana post tto)

1. N° de complicaciones asociadas ∞

Alteración renal (↓GU o↑BUN o ↑Creatinina)*

Enterocolitis necrosante

Hemorragia intraventricular total

De novo

Progresión de HIV

Sangrado Gastrointestinal

N° Eventos adversos presentados (otros)

1.

Sepsis

Tratamiento oral	Tratamiento Control	total
32	32	64
32	32	64
11	8	19
8	6	14
8	6	14
1	5	6
27 (84.3%)	20 (62.5%)	67
5	12	17
Persistencia de la repercusión hemodinámica y del shunt		
No dato	No dato	
No dato	No dato	
No dato	No dato	
↓GU:0 ↑Cr:0	↓GU:3 ↑Cr:3	6
2	1	3
4	4	8
4	4	8
No dato	No dato	No dato
No dato	No dato	

2.			
3.			
4.			

El cierre del ductus fue confirmado: CLINICAMENTE____ ECOCARDIOGRAMA_X_

Edad Postnatal al inicio de tto (días)	Ibuprofeno oral				Tratamiento control			
	$\bar{X}$	DE	MIN	MAX	$\bar{X}$	DE	MIN	MAX
	3				3			
Reportan recursos consumidos	SI		NO	X	SI		NO	X

*La evaluación de función renal se hizo con: nivel de creatinina sérica, gasto urinario

Comentarios:

- ♦ La sumatoria total de pacientes en el grupo de ibuprofeno oral tratados exitosamente o con falla (33) no concuerda con el número de pacientes totales de este grupo (32), está reportado un paciente de más. (ver subrayado azul)
- ♦ ∞ Estas complicaciones se refieren únicamente a la primera semana posterior al tratamiento.
- ♦ En cada grupo, cuando el ductus no se había cerrado se dio tratamiento con ibuprofeno endovenoso (dosis inicial de 10mg/kg seguido por dos dosis de 5mg/kg a las 24 y a las 48 horas).

TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN PREMATUROS CON IBUPROFENO ORAL: METANALISIS DE LA LITERATURA

FORMATO PARA EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Estudio N°: 5

Autor: Pourarian Sh, Pishva N, Madani A, Rastegari M. Comparison of oral ibuprofen

Título del Estudio: . Comparison of oral ibuprofeno and indomethacin on closure of patent ductus arteriosus in preterm infants.

Referencia: East Mediterr Health J. 2008 Mar-Apr;14(2):360-5. PubMed PMID: 18561728.

Procedencia de los pacientes	UCI Nemazee Hospital Shiraz, Islamic Republic of Iran		
Tipo de población estudiada (características de severidad)	EG: <37 semanas. Admitidos al hospital dentro de sus primeros 10 días de vida postnatal. DAP confirmado por ecocardiograma No hubo diferencias significativas entre los grupos.		
Tratamiento ibuprofeno oral	Nombre Ibuprofeno	Dosis dosis inicial 10mg/kg, 2da dosis: 5mg/kg/d 3 dosis: 5mg/kg/d	Duración programada c/24 h. Total 3 dosis
Tratamiento control	Nombre Indometacina EV	Dosis 0.2 mg/kg c/24 h	Duración programada c/24 horas por 3 dosis
Detalles de aleatorización	No hay aleatorización, la asignación es secuencial		
Detalles de enmascaramiento	Desconocido		

	Tratamiento oral	Tratamiento Control	total
N° total de pacientes ASIGNADOS	10	10	20
N° pacientes analizados	10	10	20
N° pacientes que requirieron primera dosis	No dato	No dato	
N° pacientes que requirieron segunda dosis	No dato	No dato	
N° pacientes que requirieron tercera dosis	No dato	No dato	
N° pacientes que requirieron cierre quirúrgico	3	2	5
N° pacientes con ductus cerrado con tto	8	7	15
N° pacientes con falla al tratamiento inicial	2	3	5
Definición de falla			
N° niños que necesitaron suspensión de terapia en las primeras 48 horas por deterioro	No datos	No datos	
N° de pacientes que cambiaron tratamiento	No datos	No datos	
Violación de asignación del tratamiento	No datos	No datos	
N° de muertes (dentro de 30 días)	No datos	No datos	
N° de complicaciones asociadas	No datos	No datos	
Alteración renal (↓GU o↑BUN o ↑Creatinina)*			
Enterocolitis necrosante			
Hemorragia intraventricular total			
De novo			
Progresión de HIV			
Sangrado Gastrointestinal			
N° Eventos adversos presentados (otros)			
1.			

2.	Sepsis			
3.				
4.				

El cierre del ductus fue confirmado: CLINICAMENTE____ ECOCARDIOGRAMA_X_

Edad Postnatal al inicio de tto (días)	Ibuprofeno oral				Tratamiento control			
	$\bar{X}$	DE	MIN	MAX	$\bar{X}$	DE	MIN	MAX
	No dato							
Reportan recursos consumidos	SI		NO	X	SI		NO	X

*La evaluación de función renal se hizo con: _____

Comentarios:

En este estudio enfrentamos dificultades para la extracción de datos pues no es claro cuántos pacientes ingresaron al estudio. Inicialmente se habla de 38 pacientes que fueron asignados a los dos grupos de estudio, de los cuales 18 fueron excluidos durante el estudio. Razón por la cual los 20 recién nacidos restantes fueron aleatorizados nuevamente en dos grupos. Es sobre estos 20 pacientes que se realizan los análisis y se reportan los resultados. Además no exista claridad acerca del análisis por intención de tratar ni del seguimiento de estos pacientes lo que introduce sesgo en los resultados.

TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN PREMATUROS CON IBUPROFENO ORAL: METANALISIS DE LA LITERATURA

FORMATO PARA EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Estudio N°: 6

Autor: Fakhraee SH, Badiie Z, Mojtahedzadeh S, Kazemian M, Kelishadi R.

Título del Estudio: Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants.

Referencia: . Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2007 Oct;9(5):399-403. PubMed

Procedencia de los pacientes	UCIN Mofid Hospital Teheran, Irán		
Tipo de población estudiada (características de severidad)	EG <34 semn. Edad postnatal < o igual a 14d. DAP por ecocardiograma		
Tratamiento ibuprofeno oral	Nombre Ibuprofeno	Dosis : 1 ciclo consta de dosis inicial 10mg/kg, 2da dosis: 5mg/kg/d 3 dosis: 5mg/kg/d	Duración programada c/24 h. Total 3 dosis
Tratamiento control	Nombre Indometacina ORAL	Dosis: 1 ciclo consta de 0.2 mg/kg c/24 h	Duración programada c/24 horas por 3 dosis
Detalles de aleatorización	No datos		
Detalles de enmascaramiento	NO datos, no dice si hubo enmascaramiento		

	Tratamiento oral	Tratamiento Control	total
N° total de pacientes aleatorizados	18	18	36
N° pacientes analizados	18	18	36
N° pacientes que requirieron primer ciclo			
N° pacientes que requirieron segundo ciclo	1	3	4
N° pacientes que requirieron tercer ciclo	1	3	4
N° pacientes que requirieron cierre quirúrgico	No reporta	No reporta	No reporta
N° pacientes con ductus cerrado con tto	18	15	33
N° pacientes con falla al tratamiento inicial			
Definición de falla			
N° niños que necesitaron suspensión de terapia en las primeras 48 horas por deterioro	No datos	No datos	No datos
N° de pacientes que cambiaron tratamiento	No datos	No datos	
Violación de asignación del tratamiento	No datos	No datos	
N° de muertes (dentro de 30 días)	1	1	2
N° de complicaciones asociadas			
Alteración renal (↓GU o↑BUN o ↑Creatinina)*	No	Hubo diferencias	significativas
Enterocolitis necrosante	0	3	3
Hemorragia intraventricular total	5	7	12
De novo	3	4	
Progresión de HIV	2	3	
Sangrado Gastrointestinal	No dato	No dato	
N° Eventos adversos presentados (otros)			
1.			
Sepsis			
2.			

3.			
4.			

El cierre del ductus fue confirmado: CLINICAMENTE____ ECOCARDIOGRAMA_X_

Edad Postnatal al inicio de tto
(días)

Ibuprofeno oral				Tratamiento control			
$\bar{X}$	DE	MIN	MAX	$\bar{X}$	DE	MIN	MAX
3.5	0.5	3	4	3.1	0.6	2.5	3.7

Reportan recursos consumidos

SI		NO	X	SI		NO	X
----	--	----	---	----	--	----	---

*La evaluación de función renal se hizo con: nivel de creatinina sérica

Comentarios:

El estudio propone en sus materiales y métodos, el uso de 3 ciclos de ibuprofeno o indometacina cada uno con 3 dosis, que se repetirán de acuerdo con ecocardiogramas tomados al finalizar cada ciclo. En los resultados se expone los casos que requirieron segundo ciclo pero no es claro si los demás cerraron con 1 ciclo y si no hubo necesidad de un tercer ciclo en ningún paciente.

TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN PREMATUROS CON IBUPROFENO ORAL: METANALISIS DE LA LITERATURA

FORMATO PARA EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS

Estudio N°: 7

Autor: Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T.

Título del Estudio: A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants.

Referencia J Med Assoc Thai. 2003 Aug;86 Suppl 3:S563-9. PubMed PMID: 14700149.

Procedencia de los pacientes
Tipo de población estudiada
(características de severidad)
Tratamiento ibuprofeno oral

Tratamiento control

Detalles de aleatorización

Detalles de enmascaramiento

UCIN Queen Sirikit National Institute of Child Health Bangkok Thailand		
EG < 34 semanas, SDR con FIO ₂ >30% Edad postnatal: <10 d. DAP confirmado por ecocardiograma y criterios clínicos ∞		
Nombre Ibuprofeno oral	Dosis No dice cuál dosis	Duración programada c/24 h. Total 3 dosis
Nombre Indometacina EV	Dosis No dice la dosis. La dosis de rescate es de 0.2 mg/kg	Duración programada c/12 horas por 3 dosis
Por números aleatorios		
Cuidado clínico por médicos no pertenecientes al estudio		

N° total de pacientes aleatorizados

N° pacientes analizados

N° pacientes que requirieron primera dosis

N° pacientes que requirieron segunda dosis∞

N° pacientes que requirieron tercera dosis

N° pacientes que requirieron cierre quirúrgico

N° pacientes con ductus cerrado con tto

N° pacientes con falla al tratamiento inicial

Definición de falla

N° niños que necesitaron suspensión de terapia en las primeras 48 horas por deterioro

N° de pacientes que cambiaron tratamiento

Violación de asignación del tratamiento

N° de muertes (dentro de 28 días)

N° de complicaciones asociadas

Alteración renal (↓GU o↑BUN o ↑Creatinina)*

Enterocolitis necrosante

Hemorragia intraventricular total

De novo

Progresión de HIV

Sangrado Gastrointestinal

N° Eventos adversos presentados (otros)

1.

Sepsis

2.

Tratamiento oral	Tratamiento Control	total
15	15	30
15	15	30
No dato	No dato	
5	6	11
0	2	2
6	9	15
9	6	15
No dato	No dato	
3	2	5
No hubo	diferencias	significativas
6	10	16
3	1	4
No reporta	No reporta	
3	1	4
No dato	No dato	

3.			
4.			

El cierre del ductus fue confirmado: CLINICAMENTE____ ECOCARDIOGRAMA_X_

Edad Postnatal al inicio de tto
(días)

Ibuprofeno oral				Tratamiento control			
$\bar{X}$	DE	MIN	MAX	$\bar{X}$	DE	MIN	MAX
6	2.44	3.56	8.44	3.53	1.59	1.94	5.12

Reportan recursos consumidos

SI		NO	X	SI		NO	X
----	--	----	---	----	--	----	---

*La evaluación de función renal se hizo con: _gasto urinario, creatinina sérica_____

Comentarios:

- En los resultados informan que siete pacientes murieron entre el día 14 y el día 28, pero si se mira la tabla 3 del estudio, solo reportan 5 muertes, 3 con ibuprofeno y 2 con indometacina.
- Los criterios clínicos usados para diagnosticar ductus eran soplo cardiaco, pulso saltón, presión de pulso amplia (<25mmHg), incremento de la vasculatura parahiliar en los rayos X o en el ecocardiograma. Al menos 3 de los cinco criterios para considerar ductos.
- Los desenlaces primarios fueron definidos como:
 - Exitoso: no síntomas y ecocardiograma sin ductus
 - Completo cierre clínico: no síntomas pero el ecocardiograma revela ductus.
 - Respuesta parcial: mejoría clínica después del tratamiento.
 - No respuesta: DAP sintomático.

En la tabla de extracción de datos, se consideraron ductus cerrado los pacientes reportados como tratamiento exitoso por los autores.
- A los pacientes a los que no mejoraban con la primera intervención si estaban con ventilación mecánica se daba indometacina (consignado en la historia clínica en el ítem señalado ∞). Si no servía y seguían con ventilación mecánica eran llevados a tratamiento quirúrgico.
- Es de anotar la diferencia significativa de edades al momento del tratamiento (p 0,0029) surge el interrogante, de por qué a los más jóvenes se les puso el tratamiento estándar. (por que estaban más graves o menos graves?).

ANEXO 5

EVALUACION DE RIESGO DE SESGO

ESTUDIO NUMERO: _____

AUTORES: _____

REFERENCIA: _____

ITEM	VALORACION (SI/NO- INCIERTO)	DESCRIPCION
ADECUADA GENERACION DE SECUENCIA DE ALEATORIZACION		
¿LA ASIGNACION ERA CONOCIDA?		
¿CEGAMIENTO:DESENLACES AUTOREPORTADOS POR LOS AUTORES?		
¿CEGAMIENTO : LOS DESENLACES ERAN OBJETIVOS?		
¿DATOS DEL DESENLACE INCOMPLETOS?		
¿LIBRE DE REPORTES SELECTIVOS?		
¿LIBRE DE OTROS SESGOS?		

EVALUACION DE RIESGO DE SESGO

Estudio Nº: 1

Autor: Ghanem S., mostafa M., Shafee M.

Título del Estudio: Effect of oral ibuprofen on patent ductus arteriosus in premature newborns

Referencia:

[Article in Press] Journal of the Saudi Heart Association

ITEM	VALORACION (SI/NO-INCIERTO)	DESCRIPCION
ADECUADA GENERACION DE SECUENCIA DE ALEATORIZACION	NO	No lo mencionan en el estudio
¿LA ASIGNACION ERA CONOCIDA?	INCIERTO	No hay datos
¿CEGAMIENTO: DESENLACES AUTOREPORTADOS POR LOS MEDICOS TRATANTES?	SI	El cardiólogo y el radiólogo parecieran ser los autores del estudio.
¿CEGAMIENTO : LOS DESENLACES ERAN OBJETIVOS?	Si	La evaluación del ductus era objetivizada por ecocardiograma.
¿DATOS DEL DESENLACE INCOMPLETOS?	SI	No describen los desenlaces completos en el grupo placebo.
¿LIBRE DE REPORTES SELECTIVOS?	No	No colocaron los resultados de todos los desenlaces para ambos grupos.
¿LIBRE DE OTROS SESGOS?	No	Debieron comparar con otro principio activo, porque no es ético comparar con placebo cuando ya hay medicamentos probados para el ductus.

EVALUACION DE RIESGO DE SESGO

Estudio Nº: 2

Autor: Aly H., Hammad T.A., Lotfy W., Badrawi N., Ghawas M., Abdel-Meguid I.E., Aly H.

Título del Estudio: Oral ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: A randomized pilot study

Referencia: American Journal of Perinatology 2007 24:5 (267-270)

ITEM	VALORACION (SI/NO-INCIERTO)	DESCRIPCION
ADECUADA GENERACION DE SECUENCIA DE ALEATORIZACION	SI	Sobres opacos
¿LA ASIGNACION ERA CONOCIDA?	INCIERTO	No lo explican
¿CEGAMIENTO:DESENLACES AUTOREPORTADOS POR LOS MEDICOS TRATANTES?	NO	Los desenlaces son reportados por El cardiólogo.
¿CEGAMIENTO : LOS DESENLACES ERAN OBJETIVOS?	SI	El cierre de ductos era confirmado con ecocardiograma
¿DATOS DEL DESENLACE INCOMPLETOS?	NO	El estudio reporta lo señalado en los objetivos.
¿LIBRE DE REPORTES SELECTIVOS?	SI	No es selectivo en el reporte de los resultados.
¿LIBRE DE OTROS SESGOS?	NO	Se desconoce cómo fue la asignación

EVALUACION DE RIESGO DE SESGO

Estudio Nº: 3

Autor: Supapannachart S., Limrungsikul A., Khowsathit P.

Título del Estudio: Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized trial at Ramathibodi Hospital.

Referencia: Journal of the Medical Association of Thailand 2002 85:SUPPL. 4 (S1252-S1258)

ITEM	VALORACION (SI/NO-INCIERTO)	DESCRIPCION
ADECUADA GENERACION DE SECUENCIA DE ALEATORIZACION	SI	Secuencia de aleatorización con sobres sellados.
¿LA ASIGNACION ERA CONOCIDA?	INCIERTO	No la informa el estudio.
¿CEGAMIENTO:DESENLACES AUTOREPORTADOS POR LOS MEDICOS TRATANTES?	INCIERTO	El estudio no explica si las personas que diagnosticaban el ductos eran las mismas que trataban a los pacientes.
¿CEGAMIENTO : LOS DESENLACES ERAN OBJETIVOS?	NO	El desenlace principal, cierre de ductos, era evaluado con una serie de ítems, de los cuales algunos no eran objetivos: precordio activo, el escuchar o no un soplo, palpar o no hepatomegalia, lo que varía con la experiencia del observador.
¿DATOS DEL DESENLACE INCOMPLETOS?	NO	Los reportan completos (tabla 4).
¿LIBRE DE REPORTES SELECTIVOS?	SI	Reportaron todos los hallazgos.
¿LIBRE DE OTROS SESGOS?	NO	1. El tamaño de la muestra es muy pequeño. 2. El criterio diagnóstico para evaluar el DAP no es el más sensible y específico. No usan ecocardiograma.

EVALUACION DE RIESGO DE SESGO

Estudio Nº: 4

Autor: Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Amara MB, Guellouze N, Kacem S.

Título del Estudio: Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus

Referencia: Pediatrics. 2008 Dec;122(6):e1256-61. PubMed PMID: 19047225.

ITEM	VALORACION (SI/NO-INCIERTO)	DESCRIPCION
ADECUADA GENERACION DE SECUENCIA DE ALEATORIZACION	SI	En tarjetas dentro de sobres sellados.
¿LA ASIGNACION ERA CONOCIDA?	NO	No queda claro.
¿CEGAMIENTO:DESENLACES AUTOREPORTADOS POR LOS MEDICOS TRATANTES?	NO	Los desenlaces los reportaba el cardiólogo.
¿CEGAMIENTO : LOS DESENLACES ERAN OBJETIVOS?	SI	La evaluación del ductus era objetivizada por ecocardiograma, la hemorragia intraventricular por ecografía, la función renal con gasto urinario y creatinina.
¿DATOS DEL DESENLACE INCOMPLETOS?	NO	
¿LIBRE DE REPORTES SELECTIVOS?	NO	Colocaron los resultados de todos los desenlaces para ambos grupos.
¿LIBRE DE OTROS SESGOS?	INCIERTO	No se sabe si algún paciente requirió rescate con ibuprofeno endovenoso. No se sabe si se hizo análisis por intención de tratar.

EVALUACION DE RIESGO DE SESGO

Estudio Nº: 5

Autor: Pourarian Sh, Pishva N, Madani A, Rastegari M. Comparison of oral ibuprofen

Título del Estudio: . Comparison of oral ibuprofeno and indomethacin on closure of patent ductus arteriosus in preterm infants.

Referencia: East Mediterr Health J. 2008 Mar-Apr;14(2):360-5. PubMed PMID: 18561728.

ITEM	VALORACION (SI/NO-INCIERTO)	DESCRIPCION
ADECUADA GENERACION DE SECUENCIA DE ALEATORIZACION	NO	Los pacientes eran incluidos en los grupos según orden de llegada, la asignación del siguiente dependía del anterior.
¿LA ASIGNACION ERA CONOCIDA?	SI	
¿CEGAMIENTO:DESENLACES AUTOREPORTADOS POR LOS MEDICOS TRATANTES?	INCIERTO	No queda claro en el estudio.
¿CEGAMIENTO : LOS DESENLACES ERAN OBJETIVOS?	SI	La evaluación del ductus era objetivizada por ecocardiograma, la función renal con gasto urinario y creatinina.
¿DATOS DEL DESENLACE INCOMPLETOS?	SI	Falta mucha información.
¿LIBRE DE REPORTES SELECTIVOS?	NO	Los resultados no están expuestos claramente en el estudio.
¿LIBRE DE OTROS SESGOS?	NO	Tenían 38 pacientes elegibles, dicen que 18 fueron excluidos “DURANTE EL ESTUDIO”, es decir que los habían incluido pero no los analizan en el estudio. Luego informan que después de excluir estos pacientes aleatorizaron 20 pacientes, 10 para cada grupo. No queda claro.

EVALUACION DE RIESGO DE SESGO

Estudio Nº: 6

Autor: Fakhraee SH, Badiie Z, Mojtahedzadeh S, Kazemian M, Kelishadi R.

Título del Estudio: Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants.

Referencia: . Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi. 2007 Oct;9(5):399-403. PubMed

ITEM	VALORACION (SI/NO-INCIERTO)	DESCRIPCION
ADECUADA GENERACION DE SECUENCIA DE ALEATORIZACION	INCIERTO	NO HAY DATOS
¿LA ASIGNACION ERA CONOCIDA?	INCIERTO	NO HAY DATOS
¿CEGAMIENTO:DESENLACES AUTOREPORTADOS POR LOS MEDICOS TRATANTES?	NO	El cardiólogo estaba cegado.
¿CEGAMIENTO : LOS DESENLACES ERAN OBJETIVOS?	SI	Cierre de DAP documentado por ecocardiograma.
¿DATOS DEL DESENLACE INCOMPLETOS?	SI	Faltan los datos de 3 pacientes en el grupo de indometacina, no dicen si usaron cierre quirúrgico.
¿LIBRE DE REPORTES SELECTIVOS?	NO	Faltan datos de resultados con indometacina.
¿LIBRE DE OTROS SESGOS?	SI	

EVALUACION DE RIESGO DE SESGO

Estudio Nº: 7

Autor: Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T.

Título del Estudio: A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants.

Referencia J Med Assoc Thai. 2003 Aug;86 Suppl 3:S563-9. PubMed PMID: 14700149.

ITEM	VALORACION (SI/NO-INCIERTO)	DESCRIPCION
ADECUADA GENERACION DE SECUENCIA DE ALEATORIZACION	SI	Llama la atención que había una diferencia significativa en las edades de los niños al iniciar el tratamiento. Esto podría sugerir clínicamente una diferencia de severidad del DAP entre los 2 grupos que indujera a la utilización de una intervención según la edad o severidad. (pacientes con indometacina -más jóvenes, más graves?).
¿LA ASIGNACION ERA CONOCIDA?	INCIERTO	
¿CEGAMIENTO:DESENLACES AUTOREPORTADOS POR LOS MEDICOS TRATANTES?	NO	
¿CEGAMIENTO : LOS DESENLACES ERAN OBJETIVOS?	NO	Los desenlaces los dividen en tres grupos y cada categoría de desenlace se compone de criterios objetivos (ecocardiograma) y subjetivos (hallazgos clínicos)
¿DATOS DEL DESENLACE INCOMPLETOS?	NO	Describen todos los desenlaces
¿LIBRE DE REPORTES SELECTIVOS?	SI	
¿LIBRE DE OTROS SESGOS?	SI	