

---

# INDOMETACINA VS IBUPROFENO EN EL TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOVENOSO PERSISTENTE EN RECIEN NACIDOS PRETERMINOS

---

Omar Dario Alvarez, Maria Liz Alvarez, Walter Gomez Solis.  
Dr. Omar Segundo Alvarez

## Resumen

El Ductus arteriovenoso persistente representa la permanencia de un conducto que conecta el origen de la arteria pulmonar izquierda con la aorta, este conducto, permite el paso de sangre de la arteria pulmonar a la aorta, de tal forma que solo el 10 - 15% del gasto cardiaco combinado pasa por los pulmones durante la vida fetal.

Desde el año 1976, la indometacina se ha considerado el fármaco de elección para el cierre farmacológico del ductus arterioso persistente en el recién nacido pretérmino, pero se han descrito efectos adversos principalmente a nivel renal, digestivo y de flujo cerebral. Por ello se han estudiado otros inhibidores de la ciclooxigenasa fundamentalmente, durante la última década, el ibuprofeno intravenoso el cual ha demostrado ser igual de eficaz para el cierre del ductus arterioso persistente del recién nacido pretérmino y presentar menor repercusión a nivel renal; habiendo sido aprobado su uso para esta patología.

**Palabras Claves:** Ductus persistente, Ibuprofeno, Indometacina.

## Summary

Permanent ductus represent the permanency of a conduct which connects the origin of the left pulmonary artery to the aorta, this conduct allows the circulation from the pulmonary artery to the aorta, of such way than only the 10%-15% of the combined cardiac waste pass through to the lungs during the fetal period.

From year 1976, the indometacina has considered the drug of election for the pharmacologic closing of ductus arterioso persistent in newborn preterm, but adverse effects have been described mainly to renal level, digestive and of cerebral flow. For that reason other inhibitors of ciclooxigenasa have been studied fundamentally, during the last decade, the intravenous ibuprofen which has demonstrated to be equal of effective for the closing of the DAP of new born preterm and have less renal effects, having approved its use for this disease.

**Key words:** Patent Ductus Arteriosus, Ibuprofen, Indomethacin.

## INTRODUCCION

La persistencia del conducto arteriovenosos constituye un 15% del total de las cardiopatías congénitas. Un 21,3% de los menores de 1.500 gramos y hasta un 38% de los menores de 750 gramos registrados durante el año 2003 en la base de datos de la Sociedad Española de Neonatología, han presentado un ductus arterioso persistente (DAP) sintomático.

La permeabilidad del ductus arterioso depende del balance entre sustancias vasodilatadoras como la prostaglandina E2 (PGE2) y el óxido nítrico (ON) y de estímulos vasoconstrictores, como el oxígeno o el tono muscular intrínseco del tejido ductal. Se ha comprobado que existe un cierre funcional del ductus en un 50% de los recién nacidos a término en las primeras 24 horas de vida y prácticamente del 100% a las 72 horas). Tras este cierre funcional relacionado con: el aumento de la PaO<sub>2</sub>, la disminución de la PGE2 circulante y del número de receptores de PGE2, y con la disminución del flujo ductal al disminuir la resistencia vascular periférica (RVP), se produce en los días sucesivos, el cierre anatómico con remodelación del tejido ductal <sup>(1)</sup>. Sin embargo, el ductus arterioso puede permanecer abierto

más tiempo en el recién nacido pretérmino, en relación inversa a la edad gestacional y al peso al nacimiento.

La clínica de estos pacientes depende fundamentalmente de la severidad del cortocircuito de derecha a izquierda, por lo tanto el paciente puede hallarse completamente asintomático o tener todas las manifestaciones de una insuficiencia cardiaca congestiva. El examen físico revela en alguna ocasiones un soplo sistólico continuo, y un pulso muy amplio <sup>(2)</sup>.

La confirmación diagnóstica del DAP se realiza por ecocardiografía, que permite ver y medir el tamaño del ductus arterioso y valorar la severidad del cortocircuito I-D.

Con respecto al tratamiento farmacológico, se dispone actualmente de la Indometacina y del ibuprofeno ambos ejercen sus efectos inhibidores sobre la producción de prostaglandinas.

Además existe la posibilidad de un cierre quirúrgico mediante ligadura <sup>(3)</sup>.

## Objetivos

Evaluar la eficacia y la seguridad del Ibuprofeno vs Indometacina en el cierre del ductus arteriovenoso persistente.

## MATERIALES Y METODOS

Para la realización de este trabajo utilizamos bibliografía de clínica médica y ensayos clínicos controlados obtenidos por el buscador pubmed y Cochrane utilizando las palabras claves: indomethacin, ibuprofen, ductus arteriosus.

La búsqueda se restringió a artículos publicados entre enero del 1999 a julio del 2005.

## DESARROLLO

El objetivo del tratamiento del DAP sintomático es el cierre del mismo, para disminuir la morbimortalidad asociada. Desde que se demostró el papel de la PGE2 en la permeabilidad del ductus, se ha estudiado la eficacia de distintos inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) en su cierre farmacológico, fundamentalmente la indometacina y más recientemente el ibuprofeno. Independientemente del fármaco empleado para el cierre farmacológico (indometacina o ibuprofeno), los factores asociados con fracaso del tratamiento farmacológico han sido: edad gestacional < 26semanas; indometacina prenatal < 48 horas antes del parto y empleo de ventilación de alta frecuencia. Existiría como alternativa terapéutica, el cierre quirúrgico<sup>(4)</sup>.

En un estudio prospectivo<sup>(5)</sup> randomizado controlado donde se comparo la eficacia y la seguridad del Ibuprofeno vs Indometacina para el tratamiento temprano del ductus arteriovenoso persistente se estudiaron 232 infantes preterminos con síndrome de distres respiratorio de los cuales 175 tenía ductus persistente . Los 175 pacientes fueron randomizados y algunos recibieron tres dosis intravenosa de Indometacina y otros de Ibuprofeno. Pudiéndose observar que la eficacia fue similar en ambos grupos (69% para Indometacina, 73% para ibuprofeno), los pacientes tratados con indometacina mostraron un mayor incremento en la creatinina sérica, así como una menor fracción de excreción de sodio renal, un 15% de los pacientes tratados con indometacina desarrollaron oliguria contra un 1% de los tratados con ibuprofeno.

En otro estudio de Su PH y col<sup>(6)</sup> donde se estudiaron 63 pacientes pretérminos (peso menor de 1500gr, o edad gestacional menor de 32 semanas) se los randomizaron en 2 grupos uno recibió ibuprofeno y el otro indometacina, la eficacia en ambos grupos fue similar, no así los niveles plasmáticos de urea y creatinina que fueron mayores para la indometacina.

El empleo de la indometacina se asocia a una serie de efectos adversos, debidos a su efecto de inhibición de la COX no solo en el ductus, sino también en otros tejidos<sup>(7)</sup>. A nivel renal se produce una disminución del flujo renal. Se han descrito oliguria con retención de

líquidos, aumento de creatinina, hiperkalemia, hiponatremia, proteinuria. En riñones "normales" este efecto es transitorio. A nivel de sistema nervioso central disminución del flujo sanguíneo así como sangrados gastrointestinales<sup>(7)</sup>. En tanto el Ibuprofeno al ser también un inhibidor no selectivo de la COX, no se puede excluir la posibilidad de efectos adversos similares a los de la indometacina. Algunos datos preliminares parecían indicar una menor repercusión a nivel renal, digestivo y cerebral.

En una revisión de Cochrane<sup>(8)</sup> en base a una búsqueda realizada en Medline, Embase, Cinahl (hasta octubre del 2004) evidenció que no existió una diferencias estadística significativa entre indometacina e ibuprofeno para el cierre del ductus arteriovenoso, en tanto que si pudo evidenciarse que el ibuprofeno posee menor riesgo de producir oliguria.

Por otro lado se observó que el ibuprofeno tendría mayor riesgo de producir enfermedad crónica de los pulmones e hipertensión pulmonar.

## CONCLUSION

Actualmente según estudios disponibles existe evidencia que el ibuprofeno intravenoso es igual de eficaz para el cierre del DAP del recién nacido pretérmino. Se ha visto que, a las dosis empleadas para el cierre del ductus, el ibuprofeno produce menor repercusión clínica a nivel renal, sin alteración de flujos vasculares en distintos territorios (renal, cerebral, mesentérico), cuando se compara con dosis habituales de indometacina; aunque el ibuprofeno pareciese aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar y enfermedad crónica del pulmón.

Se necesitarían nuevos estudios que no solo evalúen la seguridad a corto plazo si no también a medio y largo plazo y que ayuden además a precisar el lugar adecuado de cada uno de estos fármacos, en el tratamiento del DAP sintomático del recién nacido pretérmino, especialmente en los menores de 28 semanas.

Por lo tanto concluimos que en vista de la evidencia existente la indometacina sigue siendo la droga de elección para pacientes preterminos con ductus arteriovenosos

## BIBLIOGRAFIA

1. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2002; 343:728-730.
2. Tierney LM Mc. Phee SJ, Papadakis MA. Diagnóstico clínico y tratamiento. 39ª Edición. México: Editorial El Manual Moderno, 2005: 315-316.
3. Behrman RE, Kliegman RM, Arbin AM. Nelson tratado de Pediatría. 3ª Edición. España: Editorial Mc Graw Hill Interamericana, 1997: Vol. II: 1623-1625.
4. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001;6:63-73.
5. Lago P, Bettiol T, Salvadori S y col. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002; 161 (Supl 4):202-7.

6. Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int* 2003; 45(Supl 6):665-70.
7. Christmann V, Liem KD, Semmekrot BA, Van de Bor M. Changes in cerebral, renal and mesenteric blood flow velocity during continuous and bolus infusion of indomethacin. *Acta Paediatr* 2002; 91:440-446.
8. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. From The Cochrane Library [en línea] 2005 [Fecha de acceso 25 de septiembre del 2005]. URL disponible en <http://www.cochrane.org/cochrane/revabstr/AB004213.htm>