

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

¿Manejo expectante o ibuprofeno precoz en el ductus arterioso persistente en prematuros extremos?

Carvajal Encina F¹, Aizpurúa Galdeano P²

¹UCIN. Hospital de La Serena. Escuela de Medicina. Universidad Católica del Norte. La Serena. Chile.

²Pediatra. San Sebastián. España.

Correspondencia: Fernando Carvajal Encina: fcarvajal@ucn.cl

Palabras clave en español: conducto arterioso permeable; displasia broncopulmonar; enterocolitis necrotizante; espera vigilante; ibuprofeno; recién nacido extremadamente prematuro.

Palabras clave en inglés: ductus arteriosus patent; bronchopulmonary dysplasia; enterocolitis necrotizing; watchful waiting; ibuprofen; infant extremely premature.

Fecha de recepción: 7 de agosto de 2023 • **Fecha de aceptación:** 18 de agosto de 2023

Fecha de publicación del artículo: 13 de septiembre de 2023

Evid Pediatr. 2023;19:27.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Carvajal Encina F, Aizpurúa Galdeano P. ¿Manejo expectante o ibuprofeno precoz en el ductus arterioso persistente en prematuros extremos? Evid Pediatr. 2023;19:27.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2023;19:27>.

©2005-23 • ISSN: 1885-7388

¿Manejo expectante o ibuprofeno precoz en el ductus arterioso persistente en prematuros extremos?

Carvajal Encina F¹, Aizpurúa Galdeano P²

¹UCIN. Hospital de La Serena. Escuela de Medicina. Universidad Católica del Norte. La Serena. Chile.

²Pediatra. San Sebastián. España.

Correspondencia: Fernando Carvajal Encina: fcarvajal@ucn.cl

Artículo original: Hundscheid T, Onland W, Kooi EMW, Vijlbrief DC, De Vries WB, Dijkman KP, et al. BeNeDuctus Trial Investigators. Expectant Management or Early Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *N Engl J Med.* 2023; 388:980-90.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la actitud expectante para el ductus arterioso persistente en recién nacidos extremadamente prematuros no fue inferior al tratamiento precoz con ibuprofeno con respecto a la enterocolitis necrotizante, la displasia broncopulmonar o la muerte a las 36 semanas de edad posmenstrual.

Comentario de los revisores: si bien el estudio presenta una baja potencia estadística que limita su precisión, sus resultados refuerzan la evidencia previa que no apoya el tratamiento precoz del ductus arterioso persistente con ibuprofeno en recién nacidos extremadamente prematuros. La actitud expectante muestra resultados similares a las 36 semanas de edad posmenstrual, sin exponer a los recién nacidos a los posibles efectos secundarios del fármaco.

Palabras clave: conducto arterioso permeable; displasia broncopulmonar; enterocolitis necrotizante; espera vigilante; ibuprofeno; recién nacido extremadamente prematuro.

Expectant management or early ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely premature infants?

Authors' conclusions: expectant management for Patent Ductus Arteriosus in extremely premature infants was noninferior to early ibuprofen treatment with respect to necrotizing enterocolitis, bronchopulmonary dysplasia, or death at 36 weeks' postmenstrual age.

Reviewers' comment: although the study has low statistical power that limits its precision, its results reinforce previous evidence that does not support early treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen in extremely preterm infants. Expectant management shows similar results to ibuprofen at 36 weeks postmenstrual age without exposing newborns to possible drug side effects.

Key words: ductus arteriosus patent; bronchopulmonary dysplasia; enterocolitis necrotizing; watchful waiting; ibuprofen; infant extremely premature.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar si la actitud expectante en recién nacidos extremadamente prematuros (RNEP) con ductus arterioso persistente (DAP) diagnosticado por ecografía no es inferior al tratamiento precoz con ibuprofeno, respecto a enterocolitis necrotizante (ECN), displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave o muerte a la edad posmenstrual de 36 semanas.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado (ECA) de no inferioridad, internacional y multicéntrico.

Emplazamiento: 17 unidades de cuidados intensivos neonatales de los Países Bajos, Bélgica y Dinamarca.

Población de estudio: prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional (EG) con DAP diagnosticado ecocardiográficamente, con diámetro mayor de

1,5 mm y cortocircuito transductal izquierda-derecha (CTID), entre 24-72 horas de edad posnatal. Se excluyeron los recién nacidos (RN) con hipertensión pulmonar persistente, malformación cardíaca (excepto DAP o foramen oval), defecto congénito o anomalía cromosómica potencialmente mortal o asociada con alteraciones del desarrollo neurológico, contraindicación del ibuprofeno o uso de inhibidores de la ciclooxigenasa antes de la aleatorización. No hubo pérdidas en el seguimiento.

Intervención: los pacientes fueron asignados aleatoriamente a un grupo de actitud expectante (GAE) o a un grupo de ibuprofeno precoz (GIP). El GAE no recibió tratamiento para cerrar el DAP, aunque podía considerarse el tratamiento abierto con ibuprofeno en caso de cumplirse criterios preespecificados de fallo cardíaco asociado con un CTID clínicamente significativo.

El GIP recibió ibuprofeno según el protocolo local. Después de 12 horas de la última dosis se reevaluaron ecocardiográficamente. El cierre fue definido como un conducto no visualizable mediante Doppler color o un diámetro transductal $<0,5$ mm. Si no cerraba, se administraba un segundo curso de ibuprofeno. Tras dos cursos fallidos, se podía considerar un tercer curso o la ligadura ductal (si cumplía criterios preespecificados de fallo cardíaco asociado a CTID).

Medición del resultado: el resultado principal fue una variable compuesta de ECN, DBP moderada-grave o muerte, a la edad posmenstrual de 36 semanas.

Se estableció como margen de no inferioridad entre el GAE y el GIP una diferencia de riesgo del 10%. Por falta de financiación y reclutamiento más lento de lo esperado, se finalizó el reclutamiento con 273 pacientes (48,4% de la muestra prevista).

Se realizaron análisis por intención de tratar y por protocolo, sin ajustes para pruebas múltiples.

Resultados principales: se aleatorizaron 273 niños (136 al GAE y 137 al GIP). La mediana del peso al nacer fue de 845 g (rango intercuartil [RIQ]: 724 a 980) y la de la EG fue de 26 semanas. En el GIP, la mediana de edad de administración del ibuprofeno fue de 63 horas (RIQ: 55 a 70), con una dosis intravenosa mediana de 10 mg/kg de peso, seguida de dos dosis de 5 mg/kg.

En el análisis por intención de tratar, la frecuencia del resultado principal fue del 46,3% en el GAE y del 63,5% en el GIP (reducción absoluta del riesgo [RAR]: $-17,2\%$; límite superior del IC 95 unilateral: $-7,4$; $p < 0,001$ para no inferioridad).

Se produjo ECN en el 17,6% del GCE, frente 15,3% del GIP (RAR 2,3%; IC 95 bilateral: $-6,5$ a $11,1$); y DBP en el 33,3% y en 50,9%, respectivamente (RAR $-17,6\%$; IC 95 bilateral: $-30,2$ a $-5,0$). La muerte ocurrió en el 14,0% y 18,2%, respectivamente (RAR $-4,3\%$; IC 95 bilateral: $-13,0$ a $4,4$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en los efectos adversos.

Conclusión: la actitud expectante en los RNEP con DAP no fue inferior al tratamiento precoz con ibuprofeno con respecto a la variable de resultado combinada de ECN, DBP o muerte, evaluadas a las 36 semanas de edad posmenstrual.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: Netherlands Organization for Health Research and Development (843002622) y Belgian Health Care Knowledge Center.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el DAP complica el curso clínico de los RNEP y necesita tratamiento en un 28% de los casos. Su incidencia aumenta a menor EG¹. Las consecuencias clínicas dependen del grado de CTID, aumentando el riesgo de hemorragia intraventricular (HIV), ECN, DBP y muerte. Se han explorado varios enfoques para prevenirlo o tratarlo², pero su manejo sigue siendo objeto de debate debido a los efectos secundarios de las terapias²⁻⁵.

Validez o rigor científico: ECA abierto, controlado, de no inferioridad. Se definió adecuadamente la pregunta de investigación, población objetivo, criterios de inclusión y exclusión, intervención a evaluar y resultados a medir. Se calculó correctamente el tamaño muestral considerando una potencia de 80%, requiriendo al menos a 564 pacientes. Logró reclutar 273, bajando su potencia a 53,6%* y comprometiendo la precisión de los resultados; no obstante, como el riesgo fue menor en el GAE, pudieron cumplir el objetivo de no inferioridad. La asignación fue aleatoria, con un correcto método de ocultamiento, pero las características de la intervención no permitieron realizar enmascaramiento. Los efectos medidos y el seguimiento fueron adecuados. Se definieron umbrales claros para el tratamiento farmacológico abierto en el GAE, buscando una comparación más rigurosa entre los grupos. Sin embargo, el paracetamol (con efecto sobre el cierre ductal) se administró al 25% de los neonatos en el GAE y al 38% del GIP, constituyendo una

* Datos calculados por los autores⁶.

cointervención fuera del protocolo. Se realizó un análisis estadístico adecuado, tanto por intención de tratar como por protocolo (además de subgrupo y de sensibilidad).

Importancia clínica: se observó una menor incidencia del resultado primario en el GAE, con una RAR de -17,2 puntos porcentuales (límite superior del IC 95 unilateral: -7,4; $p < 0,001$), lo que permite aceptar la hipótesis de no inferioridad. Esto implica un Número Necesario de Dañar (NND) de 6 (IC 95: 4 a 19)*. El menor riesgo en el GAE se explica por una menor incidencia de DBP de moderada a grave, ya que las tasas de mortalidad a las 36 semanas de edad posmenstrual y ECN fueron similares en los dos grupos. En el análisis por intención de tratar se observó que el GAE también presentó menor incidencia de muerte a los 28 días (RR: 0,52; IC 95: 0,28 a 0,98; NND: 12, IC 95: 6 a 286)*, de escape aéreo (RR: 0,38; IC 95: 0,15 a 0,94). El uso de paracetamol fuera de protocolo fue menos frecuente en el GAE (RR: 0,66; IC 95: 0,46 a 0,95) que el GIP. No hubo diferencias significativas en la incidencia de HIV. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento precoz con ibuprofeno no estaría indicado de forma rutinaria para RNEP con DAP. Más aún, sugieren que el tratamiento farmacológico precoz y universal en estos frágiles neonatos podría conducir a más daño que beneficio en comparación con el manejo expectante.

Aplicabilidad en la práctica clínica: si bien la gran pérdida de potencia del estudio limita su precisión, las conclusiones refuerzan el concepto previo de que el tratamiento precoz del DAP con ibuprofeno expone

innecesariamente a una gran proporción de los RNEP a un medicamento con efectos secundarios importantes, sin conferir beneficios relevantes a corto plazo.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;6(6):CD004213.
2. Mitra S, De Boode WP, Weisz DE, Shah PS. Interventions for patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants: an overview of Cochrane Systematic Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2023;4(4):CD013588.
3. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics.* 2020;146(5):e20201209.
4. Mitra S, Weisz D, Jain A, Jong G. Management of the patent ductus arteriosus in preterm infants. *Paediatr Child Health.* 2022;27(1):63-4.
5. Aparicio Sánchez JL, Puebla Molina S. ¿Cuándo tratar la persistencia del ductus arterioso del prematuro? Una duda que aún persiste. *Evid Pediatr.* 2012;8:64.
6. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea]. Disponible en <https://www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/#/>