

Complicaciones digestivas y renales por indometacina e ibuprofeno en prematuros extremos con ductus arterioso permeable

Digestive and Kidney Complications by indomethacin and ibuprofen in extreme preterm infants with patent ductus arteriosus

Rodrigo Salas^a, Pablo Lavín^b, Yohanna Rincón^c, Juan Miranda^d, María López^a

^aPediatra-Neonatólogo. Servicio de Neonatología, Complejo Asistencial Barros Luco (CABL). Santiago, Chile

^bGinecólogo-Obstetra. Servicio de Obstetricia y Ginecología, CABL. Santiago, Chile

^cBecada de Pediatría. Hospital Exequiel González Cortés. Santiago, Chile

^dCardiólogo-Pediatra. Servicio de Neonatología, CABL. Santiago, Chile

Recibido el 18 de marzo de 2016; aceptado el 14 de septiembre de 2016

Resumen

El ductus arterioso permeable sintomático (DAPs) es frecuente en prematuros extremos (PE), siendo importante su cierre para disminuir la repercusión hemodinámica. Para ello se usa indometacina o ibuprofeno con los riesgos subyacentes. **Objetivo:** Caracterizar las complicaciones digestivas y renales en PE tratados por DAPs. **Pacientes y Método:** Estudio retrospectivo en PE nacidos entre enero de 2004 y diciembre de 2013. Según diagnóstico se distribuyeron en 3 grupos: sin DAPs, con DAPs tratados con indometacina y con ibuprofeno. Se excluyeron PE con otras complicaciones graves. Se evaluaron complicaciones digestivas y renales graves. Se usó significación estadística con $p \leq 0,05$. **Resultados:** Se enrolaron 599 PE; 33,1% recibió tratamiento por DAPs, 66,9% no lo requirió. Hubo asociación estadística entre DAPs y menor edad gestacional, depresión neonatal y distrés respiratorio. Del grupo no tratado, el 5% presentó enterocolitis y el 0,25% falla renal; entre los tratados el 2,5% presentó enterocolitis y el 1,0% falla renal. No hubo diferencias estadísticas significativas considerando ambas complicaciones ($p = 0,17$), sólo enterocolitis ($p = 0,11$) o sólo falla renal ($p = 0,33$) entre tratados y no tratados; tampoco las hubo al comparar complicaciones entre tratados con indometacina o ibuprofeno. **Conclusiones:** Los resultados en nuestra población demuestran que el tratamiento médico del DAPs, en ausencia de otras complicaciones clínicas, no representa un mayor riesgo de complicaciones graves digestivas o renales. No se demostraron ventajas entre la indometacina e ibuprofeno.

Palabras clave:

Ductus arterioso permeable;
prematuros;
indometacina;
ibuprofeno;
enterocolitis

Abstract

The symptomatic patent ductus arteriosus (sPDA) is common in extremely premature infants (EPI). In order to decrease the hemodynamic repercussion and avoid complications it is necessary to close it. Indomethacin or ibuprofen are used for this purpose with its associated risks. **Objective:** Characterize digestive and renal complications in EPI who received indomethacin or ibuprofen as sPDA treatment. **Patients and Method:** Retrospective study on EPI between January-2004 and December-2013. Three groups were compared: treated with indomethacin or ibuprofen and a non-treated group. EPI with other serious complications were excluded. The primary outcomes on each group were digestive and/or renal complications. Statistical significance was $p < 0.05$. **Results:** 599 EPI were included, 33.1% with PDA received treatment and 66.9% did not need it. A statistical association was found between sPDA and lower gestational ages, neonatal depression and respiratory distress. In the non-treated group, 5% presented enterocolitis and 0.25% renal failure; on the treated group, 2.5% presented enterocolitis and 1.0% renal failure. No significant differences were found between the treated and non-treated groups in relation to complications considering enterocolitis ($p = 0.11$) or renal failure ($p = 0.33$) alone, or combined ($p = 0.17$). No difference were detected either between those treated with indomethacin or ibuprofen. **Conclusions:** The results show that in absence of other clinical complication, medical treatment of sPDA with indomethacin or ibuprofen, do not increase the risk of serious digestive or renal disorders. There were no advantages of using indomethacin or ibuprofen over the other.

Keywords:

Patent ductus arteriosus; premature infants; indomethacin; ibuprofen; enterocolitis

Introducción

El ductus arterioso persistente (DAP) representa aproximadamente al 7% de todas las cardiopatías congénitas, con una incidencia predominante en prematuros^{1,2} y correlacionadas con menor edad gestacional (EG) y menor peso de nacimiento (PN). En Chile el 26% de los prematuros menores de 32 sem de EG presentan DAP, cifra que se eleva a 36% en prematuros de 24 a 27 sem³. Cifras internacionales mencionan que el 55% de los prematuros menores a 1.000 g presentan DAP que requiere tratamiento médico⁴. El cierre del ductus es tardío en los prematuros extremos (PE), generalmente más allá de la primera semana de vida, debido a un menor número de fibras musculares y de tejido subendotelial, además se retarda el cierre o reabre en situaciones de inflamación sistémica⁵. La repercusión clínica del ductus depende de la magnitud del cortocircuito izquierda-derecha y de la redistribución de flujo sanguíneo hacia los tejidos. Se hace sintomático cuando aparecen signos de insuficiencia cardíaca (soplo, taquicardia, cardiomegalia), hipotensión diastólica o aumento de la diferencial, pulsos saltones, distrés respiratorio, etc; la pesquisa clínica puede ser tardía o confundirse con otras cardiopatías⁶. La ecocardiografía confirma el DAP, verifica las estructuras cardíacas, permite medir el tamaño ductal, valorar la severidad del cortocircuito y de la repercusión hemodinámica, siendo muy sugerente cuando el diámetro ductal es $\geq 1,5$ -2,0 mm, relación diámetro aurícula izquierda/diámetro aórtico $> 1,5$; bajo flujo en la vena cava superior, flujo retrógrado holosistólico en la aorta

descendente, flujo pulmonar/flujo sistólico > 2 a 1, relación tamaño del ducto/diámetro de la aorta descendente $> 0,5$; entre otros⁷. Tiene la ventaja que detecta un DAP sintomático o hemodinámicamente significativo (DAPs) antes de que aparezcan los síntomas o las complicaciones clínicas con las cuales se asocia como hemorragia intracraneana, insuficiencia cardíaca, hemorragia pulmonar, insuficiencia renal aguda, enterocolitis necrotizante (ECN), enfermedad pulmonar crónica, leucomalacia periventricular y muerte⁸.

La necesidad de tratar el DAPs obedece al intento de evitar o disminuir la repercusión hemodinámica sobre los distintos órganos y la morbimortalidad asociada, cuya magnitud está en relación directa con el grado de inmadurez⁹. Se usan para tal efecto la indometacina y el ibuprofeno, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) con igual mecanismo de acción pero con propiedades farmacocinéticas y farmacológicas distintas¹⁰. La indometacina, utilizada desde el año 1976, ha demostrado ser eficaz en producir el cierre del ductus entre un 60 a 80% de los pacientes; disminuyendo su eficacia a menor edad gestacional^{11,12}. En la última década, similares resultados se han observado con el uso de ibuprofeno EV; ambos fármacos han demostrado ser igualmente eficaces en el cierre ductal y en reducir las tasas de ligadura quirúrgica del DAP¹³⁻¹⁵. Si no se consigue el cierre del DAP con uno o dos ciclos de tratamiento con AINE, se indica el cierre quirúrgico¹⁶. En forma más reciente se ha ocupado el paracetamol, cuya experiencia clínica se encuentra aun en desarrollo^{17,18}.

Los principales efectos terapéuticos y muchas de las reacciones adversas de los AINE pueden explicarse

por su efecto inhibitor de la actividad de las ciclooxigenasas, reduciéndose la síntesis de prostaglandinas endógenas que ejercen un efecto vasodilatador sobre el ductus y otros órganos. Con la inhibición de la síntesis de prostaglandinas se favorece el cierre ductal pero también se puede comprometer la perfusión gastrointestinal, renal y cerebral, lo que explica la presentación de complicaciones, muchas veces de carácter grave¹⁹⁻²¹. Así también, las complicaciones que producen los AINE pueden estar influenciadas por otros factores, como inestabilidad hemodinámica, deshidratación, sepsis, asfixia, uso de otros fármacos, entre otros.

En el Servicio de Neonatología del Centro Asistencial Barros Luco (CABL) nacen cada año alrededor de 120 prematuros extremos (PE) definidos como menores de 32 semanas y/o menores de 1.500 g; donde la tasa de DAPs entre los que sobreviven al menos 7 días es de 20% aproximadamente, y entre los menores de 1.000 g es de alrededor del 30%. A los PE se les realiza ecocardiografía por cardiólogo para confirmar la presencia de DAP, y si éste es hemodinámicamente significativo, entonces proceder al tratamiento farmacológico según el esquema nacional que puede ser indometacina o ibuprofeno²². En caso de fracaso terapéutico se puede repetir el esquema si la condición clínica del paciente lo permite, si posterior a esto persiste el DAP sintomático se indica su cierre quirúrgico. Para el tratamiento medicamentoso del DAP se usó Indometacina EV desde el año 2001 hasta el 2008, fecha en la cual se decidió cambiar a ibuprofeno EV por los reportes de menor tasa de complicaciones digestivas y renales. La impresión del equipo neonatal acerca del cambio de Indometacina a Ibuprofeno para el tratamiento médico del DAP fue controversial en relación a las tasas de complicaciones graves asociadas.

Propósito

Realizar una comparación de las tasas de complicaciones digestivas y renales relacionados al uso de Indometacina y/o Ibuprofeno intravenoso en prematuros extremos con ductus sintomático.

Objetivos

- Conocer las tasas de complicaciones graves, tanto digestivas como renales, en prematuros extremos con DAPs tratados con indometacina o ibuprofeno y en los sin DAPs (grupo control).
- Comparar las tasas de complicaciones digestivas graves entre PE que recibieron AINE para el cierre ductal y quienes no fueron tratados (sin DAPs).
- Comparar las tasas de falla renal entre los PE tratados con AINE y el grupo control.
- Comparar las tasas de complicaciones entre los grupos de PE tratados por DAPs que recibieron indometacina e ibuprofeno.

Pacientes y Método

Se diseñó un estudio retrospectivo, analítico, comparativo y longitudinal en prematuros extremos nacidos durante el período 1 de enero de 2004 a 31 de diciembre de 2013 en el Servicio de Neonatología del Complejo Asistencial Barros Luco, a los cuales se les pesa la presencia de DAP mediante métodos clínicos y/o ecocardiográficos. Si el DAP está cerrado o es pequeño sin repercusión hemodinámica no se trata y se espera el cierre espontáneo; por el contrario, cuando el DAP es sintomático o hemodinámicamente significativo se indica el tratamiento farmacológico, el cual fue indometacina hasta julio de 2008 y posteriormente ibuprofeno.

Criterios de inclusión fueron: Prematuridad de 24 a 31 semanas EG, Peso de nacimiento 500-1.500 g, y Sobrevivida > 7 días.

Toda la información requerida de los pacientes se registró en la base de datos del Programa de Seguimiento de Prematuros de nuestro Servicio. La lista de criterios de exclusión es extensa y tiene como propósito excluir variables que puedan incidir en la aparición de DAPs y/o en las complicaciones a estudiar, estas fueron:

- Apgar a los 5 minutos menor o igual a 3.
- Presencia de malformaciones o genopatías.
- DAP sintomático pero con imposibilidad de recibir AINE por recuento de plaquetas < 60.000, BUN \geq 30 mg/dl, creatinemia \geq 1,8 mg/dl, diuresis \leq 0,5 ml/Kg/hora en últimas 8 horas, sangrado activo, hemorragia intracraneana extensa y reciente.
- Persistencia del DAPs tras tratamiento medicamentoso con AINE, con lo cual sea necesario una segunda cura con indometacina o Ibuprofeno y/o necesidad de cierre quirúrgico.
- DAP cerrado con sólo una dosis de AINE.
- Patología renal o digestiva previa al tratamiento con AINE.
- Asfixia neonatal severa.
- Infección connatal demostrada.
- Fallecimiento del paciente por causa extradigestiva o extrarrenal antes de los 14 días de iniciado el tratamiento farmacológico.
- Confirmación de infección asociada a la atención en salud antes de 7 días post tratamiento de causa no digestiva.
- Shock de cualquier tipo y etiología antes de 14 días pos tratamiento.

Siendo este un estudio cuasi-experimental, evaluación de tratamientos no asignados al azar en una muestra de "conveniencia" no probabilística, se trabajó con el total de prematuros extremos que reunieron

los criterios de inclusión, por lo cual no se realizó cálculo de tamaño muestral. Los PE se distribuyeron en 3 grupos según tratamiento recibido: prematuros sin DAPs que no requirieron AINE, los que presentaron DAPs y que recibieron indometacina y los con DAPs tratados con Ibuprofeno, asignación que no fue al azar sino por la normativa de Servicio. Se confeccionó planilla para registrar toda la información requerida en los pacientes enrolados.

Se consideró complicaciones gastrointestinales graves a 3 patologías: enterocolitis necrotizante, perforación gástrica o intestinal no asociada a enterocolitis y hemorragia digestiva masiva. A su vez, complicación renal grave se consideró todo evento de insuficiencia renal transitoria o permanente definida como oliguria $< 1 \text{ cc/kg/hora}$ por 24 horas o más y/o un ascenso de la creatinina por encima de $1,8 \text{ mg/dl}$.

En tabla 1 se detalla el esquema de tratamiento del DAPs a nivel nacional con indometacina e ibuprofeno, expresado en mg/kg/dosis , con infusión en 30-60 minutos, donde 3 dosis corresponden a una cura completa.

Se presenta un análisis descriptivo de todas las variables y luego asociación de variables en tablas resúmenes de frecuencias según categorías de los casos (indometacina, ibuprofeno y no tratados). Se presentan medidas resúmenes, promedios con desviaciones estándares para variables numéricas (discretas o continuas) y proporciones con intervalos de confianza para variables dicotómicas o diferencias de probabilidades. Para tablas con frecuencias bajas en algunos casilleros se usó la Prueba Exacta de Fischer. Siendo las variables intervinientes no controladas por los investigadores se realizaron correlaciones y análisis multivariados, incluida regresión logística. Se calculó para cada asociación estudiada la probabilidad de azar pertinente y se usaron para definir significación estadística los valores convencionales de error tipo Alfa de $p \leq 0,05$ y un error tipo Beta de 0,20.

Tabla 1. Esquema de Tratamiento de DAPs

	Indometacina (mg/kg/dosis)			Ibuprofeno (mg/kg/dosis)	
Edad Inicio tratamiento	< 48 horas	2-7 días	> 7 días	1ª dosis	10
1ª dosis	0,20	0,20	0,20	2ª dosis	5
2ª dosis	0,10	0,20	0,25	3ª dosis	5
3ª dosis	0,10	0,20	0,25		
	Se administra cada 12 horas vía EV			Se administra cada 24 horas vía EV	

Resultados

Durante el período estudiado nacieron 777 PE en el CABL que cumplían con los criterios de inclusión. Fueron excluidos 178 niños, la mayoría por fallecimiento, seguidos por persistencia del DAPs post tratamiento medicamentoso y necesidad de segunda cura o cierre quirúrgico, infecciones, asfixia y otras causas. Se enrolaron finalmente 599 PE al estudio, de los cuales 198 presentaron DAPs y por ende recibieron tratamiento con AINE (33,1%); subdivididos en 102 niños tratados con indometacina (51,5%) y 96 con ibuprofeno (48,5%). A su vez los 401 que no tuvieron DAPs conforman el grupo control o no tratados (66,9%).

El método de diagnóstico del DAP fue principalmente ecográfico (71,8%). En los PE con DAPs, y por lo tanto tratados, hubo confirmación ecográfica en 166 de 198 (83,5%), en cambio en quienes no presentaron DAPs sólo se realizó ecocardiografía en 264 de 401 niños (65,8%).

Entre las características demográficas de los grupos comparados no hubo diferencias estadísticamente significativas en relación al sexo, distribución por PN, por edad gestacional, por adecuación de peso para la edad gestacional, por el Test de Apgar a los 5 minutos y proporción de casos tratados con Indometacina o Ibuprofeno. Respecto al PN, los PE de 500 a 1.000 g presentaron DAPs en el 36,4% de los casos (74/203), y en los de 1.001 a 1.500 g el DAPs estuvo presente en el 31,3% de los casos (124/396). El riesgo de presentar DAPs es ligeramente mayor en los de 500 a 1.000 g, pero no representa una diferencia estadística significativa entre los grupos ($OR = 0,79$ $IC_{95\%}$ 0,56-1,13; $p = 0,12$); por lo cual en este estudio el PN de los prematuros no influyó significativamente en la necesidad de tratamiento para el cierre ductal.

Los niños con PN adecuado para la edad gestacional representan el 78,3% del total de PE enrolados y el 35,6% de ellos presentó DAPs. Los pequeños para la EG (21,7% del total) presentaron DAPs sólo en el 23,9%. No hubo casos de prematuros grandes para la EG. Estas diferencias son estadísticamente significativas ($OR = 0,5663$ $IC_{95\%}$ 0,3627-0,8841; $p = 0,0069$). Sin embargo, los “pequeños” tienen a favor una EG promedio mayor que los “adecuados” (29,2 versus 28,2 semanas), esto ayudaría a explicar la menor incidencia de DAPs en ellos, ya que es difícil concluir que ser “pequeño” tendría un efecto protector de DAPs.

El diagnóstico de DAPs y el tratamiento usado no fueron sesgados por la EG. Se diagnosticó DAPs en el 45,6% de los niños con menor EG (24-27 sem) y sólo 27,9% en los con mayor EG (28-31 sem), siendo el rango de EG una variable que mostró diferencias estadísticas significativas con respecto a la presencia de DAPs ($OR = 0,4612$ $IC_{95\%}$ 0,3197-0,6654; $p = 0,00027$);

Tabla 2. Apgar a los 5 minutos en los grupos según tratamiento recibido

APGAR 5 min	Tratamiento									
	Ibuprofeno		Indometacina		Tratados		No tratados		Total	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
4 a 6	10	19,6	13	25,5	23	45,1	28	54,9	51	100
7 a 10	85	15,6	89	16,4	174	32,0	370	68,0	544	100
Total	95	16,0	102	17,1	197	33,1	398	66,9	595	100

Test Exacto de Fisher. $p = 0,04236$.

lo cual confirma la menor EG (o mayor inmadurez) como factor de riesgo para la presencia de DAPs. En los niños tratados por DAPs hubo ligeras diferencias en la proporción de uso de indometacina o ibuprofeno entre los de 24-27 y de 28-31 semanas pero sin diferencias significativas ($OR = 0,7563$ $IC_{95\%} = 0,4272-1,3390$; $p = 0,20$).

Dado que los nacidos con depresión severa o asfixiados no fueron enrolados, la distribución de los valores del Test de Apgar a los 5 min no tiene casos con valores inferiores a 4. Hubo 4 casos de nacimientos extrahospitalarios quedando entonces fuera de esta parte del análisis; por ende, al reagrupar los 595 PE según el valor del Apgar a los 5 min se distribuyen en 51 PE (8,6%) con depresión neonatal moderada (valores en rango de 4-6) y 544 PE (91,4%) sin depresión neonatal (valores entre 7-10) (tabla 2). De los sujetos que no presentaron DAPs (no tratados) el 7,04% (28 de 398 casos) presentaron Apgar a los 5 min en rango de depresión moderada, y en los con DAPs (tratados) el 11,68% (23 casos de 197), tabla 2. Pese a que la diferencia entre los grupos es de sólo un 4,64%, existe una ligera diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,0423$), por lo tanto, el antecedente de depresión respiratoria moderada da un ligero mayor riesgo de presentar un DAPs en esta cohorte.

A modo de información, pues no es el objetivo del estudio, como caracterización de la población estudiada mencionaremos que 526 niños de los 599 (87,8%) presentaron distrés respiratorio luego del parto, distribuidos en 441 (73,6%) con Enfermedad de Membrana Hialina (EMH), 86 (14,4%) con Distrés Transitorio y 9 (1,5%) clasificados como "Otros". Entre los PE con DAPs hubo distrés en 190 de 198 (96,0%), y de ellos 177 (89,4%) fue por EMH. Entre los 401 PE que no presentaron DAPs hubo 336 (83,8%) que tuvieron algún tipo de distrés respiratorio, de los cuales 261 fue por EMH (65,1%). De los niños diagnosticados con distrés respiratorio al nacer, el 36,1% de ellos presentaron DAPs y fueron tratados; en cambio, entre quienes no tuvieron distrés respiratorio sólo el 11,0% presentó DAPs; esta diferencia es muy significativa es-

Tabla 3. Número y porcentaje de complicaciones según su tipo

Tipo complicación	n	%	% acumulado	95% Intervalo de Confianza
Enterocolitis	25	4,2%	4,2%	2,8%-6,2%
Creatinina alta	3	0,5%	4,7%	0,1%-1,6%
Sin complicaciones	571	95,3%	100%	93,2%-96,8%
Total	599	100%	100%	

tadísticamente [$OR = 4,585$ ($IC_{95\%} = 2,2376 - 10,4428$); $p = 0,0000332$].

En relación a los objetivos planteados los resultados muestran que el número de complicaciones graves, tanto digestivas o renales, fue muy baja; 28 casos de un total de 599 niños estudiados (4,7%), mostrado de otra forma, el 95,3% del total estuvo libre de complicaciones de este tipo (tabla 3). No hubo casos de pacientes con ambos tipos de complicaciones, digestivas y renales.

El grupo sin DAPs aportó con 21 casos de complicaciones ya sean digestivas o renales de un total de 401 (5,2%), y entre quienes recibieron tratamiento con AINE sólo 7 sujetos presentaron complicaciones de un total de 198 (3,5%), tabla 4. Esta distribución no es estadísticamente significativa ($p = 0,174$), infiriéndose que no hay en esta cohorte una asociación entre el tratamiento medicamentoso del DAPs y la presencia de complicaciones severas digestivas y renales.

En lo digestivo, del total de los 599 PE hubo 25 casos de enterocolitis (4,2%), y ninguno con perforación gástrica o intestinal, ni hemorragia digestiva masiva atribuible a AINE. De los 401 niños sin tratamiento con AINE, 20 sujetos presentaron enterocolitis (5,0%); y de los 198 que recibieron AINE, a 5 PE les fue diagnosticado enterocolitis (2,5%). En la tabla 3 se observa una leve diferencia a favor de los niños tratados con AINE de presentar menos enterocolitis; el análisis de la presencia de enterocolitis en los grupos según tratamiento recibido muestra claramente que no hubo asociación

Tabla 4. Complicaciones graves asociadas a tratamiento con AINE en DAPs

Tratamiento con AINE	Presencia de complicaciones							Total
	Con complicaciones				Sin complicaciones		Total	
	Enterocolitis		Falla renal					
No	20	5,0%	1	0,2%	380	94,8%	401	100%
Sí	5	2,5%	2	1,0%	191	96,5%	198	100%
Total	25	4,2%	3	0,5%	571	95,3%	599	100%

Test de Chi Cuadrado. $p = 0,174$.

Tabla 5. Presencia de enterocolitis según tipo de tratamiento

Presencia de enterocolitis	Tipo de tratamiento							Total
	Con AINE				Sin AINE		Total	
	Indometacina		Ibuprofeno					
No	100	98,0%	93	96,9%	381	95,0%	574	95,8%
Sí	2	2,0%	3	3,1%	20	5,0%	25	4,2%
Total	102	100%	96	100%	401	100%	599	100%

Test de Chi Cuadrado. $p = 0,3367$.

estadísticamente significativa entre recibir tratamiento con AINE y presentar enterocolitis (OR = 0,4935 IC95% 0,1824-1,3351; $p = 0,1124$).

Si comparamos los casos de enterocolitis entre los tratados con indometacina e ibuprofeno (tabla 5), se observa que hubo 3 casos en el grupo tratado con ibuprofeno ($3/96 = 3,13\%$), y 2 entre quienes recibieron indometacina ($2/102 = 1,96\%$). Los números de casos son muy pequeños como para hacer un sólido análisis estadístico, la probabilidad de asociación de estas dos variables es estadísticamente no significativa ($p = 0,33$).

Respecto a la complicación de falla renal, sólo se presentó en 3 casos de los 599 niños enrolados (0,5%), pesquisados por valores de creatinina superiores a 1,8 mg/dL; no se detectaron casos de oliguria por 24 horas. La distribución fue de un caso en cada grupo, cuyos porcentajes corresponden a: sin tratamiento $1/401 = 0,25\%$, con indometacina $1/102 = 0,98\%$ y con ibuprofeno $1/96 = 1,04\%$. Considerando el escaso número de niños con falla renal, no es posible un adecuado análisis estadístico, pero sin embargo, este nos muestra que no hubo diferencias significativas entre los grupos que recibieron AINE y quienes no presentaron DAPs (OR = 0,2450 IC_{95%} = 0,0221 - 2,7185; $p = 0,2551$).

De manera anecdótica, ya que no hay asociación entre las complicaciones y los tratamientos, podemos observar que con el ibuprofeno no hubo complicaciones en el 95,8% (92/96), un 3,1% (3/96) presentó ente-

rocolitis y el 1,0% falla renal (1/96). A su vez el 97,1% (99/102) de los tratados con indometacina no presentó complicaciones, enterocolitis asociada a su uso se observó en el 2% (2/102) y falla renal en el 1,0% (1/102). Aunque la efectividad en el cierre ductal de cada fármaco no es materia del estudio, podemos agregar que del total de PE incluidos fue necesario una segunda cura o cirugía ductal en el 14,4% de quienes recibieron indometacina y 12,7% de los tratados con ibuprofeno, estos pacientes fueron excluidos posteriormente debido al diseño del estudio.

Discusión

El número de complicaciones graves digestivas o renales registradas en el total de pacientes enrolados fue bajo (4,7%). El análisis estadístico definitivamente no mostró diferencias significativas entre los grupos de pacientes sin DAPs que no recibieron AINE comparado con quienes presentaron DAPs y recibieron tratamiento medicamentoso con AINE, tampoco hubo diferencias entre quienes recibieron indometacina e ibuprofeno. A pesar de no existir diferencias estadísticamente significativas en la tasa de enterocolitis entre el grupo tratado por DAPs y los sin DAPs, fue inesperado que el grupo que recibió AINE presentara incluso menor porcentaje de esta complicación (2,5 vs 5,0% respectivamente), tabla 3.

Se esperaba que el grupo de PE de 500 a 1.000 g

tuviera mayor tasa de DAPs que los de 1.001 a 1.500 g, pero esta diferencia no fue significativa; en cambio, la relación entre menor EG y mayor frecuencia de DAPs sí fue significativa, como era esperable dada la fuerte asociación del DAPs con la inmadurez. El Apgar en rango de depresión respiratoria neonatal moderada (puntaje de 4 a 6 a los 5 minutos) fue una variable asociada a mayor tasa de DAPs y necesidad de tratamiento; no hubo diferencias significativas en la presencia de complicaciones entre los prematuros nacidos deprimidos que recibieron indometacina o ibuprofeno. Previamente se habían excluido los deprimidos severos (Apgar de 1 a 3) que aumentan la frecuencia y severidad de todo tipo de complicaciones porque con ello afecta la limpieza de las variables que deseamos estudiar como causales de complicaciones y que son el uso de indometacina o ibuprofeno en el tratamiento del DAPs. La Enfermedad de Membrana Hialina estuvo fuertemente asociada con la presencia de DAPs, ambas patologías están muy relacionadas con el grado de inmadurez²³.

La información que nos entrega este estudio es que la utilización de AINE en casos de DAPs bajo las condiciones descritas, es decir en ausencia de situaciones clínicas que aumentan el riesgo de complicaciones digestivas y/o renales como infección, asfixia, hipoperfusión, genopatías, etc., no representa un riesgo mayor de complicaciones con respecto al grupo de prematuros sin DAPs o que no recibieron AINE. Información concordante con publicaciones internacionales en las cuales se muestra que la presencia de complicaciones como enterocolitis está asociada a la presencia de DAPs, haya recibido tratamiento o no, y que no hay diferencias si reciben tratamiento con AINE. Incluso en prematuros que reciben AINE profiláctico sin DAPs no se traduce en mayor riesgo de enterocolitis^{24,25}. Tampoco se encontraron ventajas comparativas de un AINE en relación al otro, por lo cual es consistente con lo descrito que no presentan diferencias en efectividad terapéutica ni en complicaciones asociadas. Varias publicaciones muestran sus resultados en PE con ductus donde se comparan de acuerdo a las diversas estrategias terapéuticas que existen: profiláctico, tratamiento pre-sintomático, sintomático y conservador o sin medicamentos ni cirugía²⁶; pero no se encontraron trabajos con el criterio de selección que usamos de excluir a quienes presentarán patologías concomitantes que aumentan la incidencia de DAPs.

Los PE son pacientes de alto riesgo biomédico y, por lo tanto, cualquier complicación puede comprometer el pronóstico y calidad de vida. Esto crea dilemas clínicos cuando deseamos tratar una afección potencialmente grave como el DAPs pero no deseamos que se presenten las posibles complicaciones derivadas del tratamiento. Lo cual nos obliga a seleccionar lo mejor posible a pacientes candidatos a terapia con AINE para

que no padezcan las complicaciones comentadas. La extensa lista de criterios de exclusión tuvo como finalidad limpiar factores que incidieran en la presentación de DAPs y/o en la aparición de complicaciones digestivas o renales, para así evaluar la variable complicaciones del tratamiento ductal con AINE de manera más independiente.

Entre los prematuros excluidos, la mayoría fue por cuadros infecciosos, relacionados con mayor riesgo de DAPs o reapertura ductal y de trastornos digestivos o renales. La literatura menciona que aumenta el riesgo de complicaciones graves pos AINE cuando se administran en un ambiente séptico o proinflamatorio²⁷.

El bajo número de eventos con complicaciones graves digestivas y/o renales en los grupos sin tratamiento (sin DAPs) y en los tratados con AINE (con DAPs), no permite un análisis estadístico demasiado robusto o estable, así como realizar correlaciones con análisis multivariados o de regresión logística con otras variables como distrés respiratorio, depresión neonatal, entre otras. Aun así, las pruebas estadísticas realizadas no arrojaron diferencias significativas entre ambos grupos. Por la escasez de casos con falla renal, un caso en cada grupo, no es útil un mayor análisis estadístico, pero sí es posible afirmar en este estudio que la indometacina o ibuprofeno tienen igual riesgo de afectar la función renal con respecto al grupo control. Esto refuerza la impresión local de que en nuestra población no se aprecian los posibles beneficios del ibuprofeno sobre la indometacina en relación a la función renal y también con respecto a complicaciones digestivas como se mostraba en algunas publicaciones^{28,29}.

El diagnóstico ecográfico del DAPs es actualmente un estándar muy importante; aunque nuestro Servicio es afortunado en contar con cardiólogo y equipo ecográfico exclusivo, resulta imposible contar con este apoyo siempre y en todo horario; por ende, cuando la clínica de DAPs es sugerente y no se cuenta con ecocardiografía no queda otra posibilidad que iniciar el tratamiento con AINE e intentar un control posterior. En esta cohorte se registró que en el 16,5% de los prematuros tratados por DAPs no se confirmó el diagnóstico por ecografía previo a recibir indometacina o ibuprofeno, y entre quienes no presentaron DAPs la falta de ecocardiografía alcanzó el 34,2%. Lo anterior obedece a que se extremaron las gestiones para realizar la ecografía antes de tratar a los prematuros; en cambio, en quienes no presentaron DAPs fue más tolerable la falta del examen, porque no era urgente y se dispone de la evolución clínica hasta el alta para monitorear la presencia de un DAP. Sin embargo, dado el diseño del estudio, no cambia sustancialmente los resultados.

Los pacientes en quienes se pesquisó un DAP pequeño o hemodinámicamente no significativo, que

no recibieron tratamiento con AINE y evolucionaron hacia el cierre espontáneo en un período variable, se analizaron en el mismo grupo de prematuros sin DAP puesto que desde el punto de vista hemodinámico y presencia de complicaciones observadas hasta su alta en la literatura no se describen diferencias estadísticas significativas al respecto³¹.

Los prematuros que requirieron más de una cura con AINE o necesitaron cirugía de cierre ductal fueron excluidos del análisis porque los objetivos del estudio eran conocer las complicaciones digestivas y renales en prematuros que recibieron ibuprofeno o indometacina como parte del tratamiento del DAPs y compararlas con las de los prematuros sin DAPs, cada cura de AINE es un riesgo en sí de complicaciones, por lo cual no resultan comparables los niños con dos o más curas de AINE y que además por la severidad de la repercusión hemodinámica del DAPs y refractariedad al cierre medicamentoso requirieron de cierre quirúrgico. Nos interesó evaluar las complicaciones de una cura estándar de AINE y no según número de ellas o la gravedad del DAPs. Sin embargo, muchas veces las curas repetidas con AINE están distanciadas por intervalos de varios días, lo cual puede interpretarse como terapias individuales o independientes como factores de riesgo para complicaciones digestivas y/o renales, mirado así esto puede constituir una debilidad de nuestro trabajo.

Los AINE son nefrotóxicos que producen oligoanuria debido a la disminución del flujo sanguíneo renal y filtración glomerular. Existe una estrecha relación entre el aclaramiento y concentración de creatinina con la filtración glomerular; sin embargo, la urea plasmática es un pobre indicador de la tasa de filtración glomerular en prematuros, así como también la relación urea/creatinina, y una alta concentración plasmática de urea no está necesariamente asociada con falla renal o deshidratación³¹, por esta razón no se consideró la

concentración de nitrógeno ureico como indicador de falla renal pos terapia con AINE.

Conclusiones

Podemos concluir de este estudio, que los PE enrolados que presentaron DAPs y por lo cual fueron tratados con AINE, sea indometacina o ibuprofeno, no presentan asociación estadísticamente significativa con la presencia de complicaciones digestivas y/o renales graves, en condiciones de exclusión de otras situaciones clínicas que inciden o provocan las complicaciones analizadas. Esta información es de gran utilidad en nuestra práctica clínica porque considerando la gran vulnerabilidad de estos pacientes, nos permite un grado de seguridad en el cierre medicamentoso del DAPs en cuanto a no agregar más riesgo de complicaciones comparado con quienes no presentan DAPs.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

1. Guía clínica MINSAL. Cardiopatías congénitas operables en menores de 15 años. Disponible en <http://web.minsal.cl/portal/url/item/720bfefe91e0d2ede04001011f010ff2.pdf>
2. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1890-900
3. Informe MINSAL Subsecretaría de Redes Asistenciales. "Análisis Epidemiológico de los Recién nacidos con menos de 32 semanas en la red pública de salud de Chile". Quinquenio 2000-2004. Red de Seguimiento Neonatal Chilena. Dra. Mónica Morgues N. 2007.
4. Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006;117:1113-21.
5. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006; 114: 1873-82.
6. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. *Arch Dis Child.* 1993;68:58-61.
7. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol* 2001; 6: 49-61.
8. Laughon M, Bose C, Clark R. Treatment strategies to prevent or close a patent ductus arteriosus in preterm infants and outcomes. *Journal of Perinatology* 2007; 27: 164-70.
9. Herrman K, Bose C, Lewis K. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2009; 94:48-50.
10. Johnston PG, Gillam-Krakauer M, Fuller MP, Reese J. Evidence-based use of indomethacin and ibuprofen in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* 2012; 39:111-36.
11. Gersony WM, Peckman GJ. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus. Results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983; 102:895-906.
12. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: A

- review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001; 6:63-73.
13. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002; 161:202-7.
 14. Su BH, Lin HC, Chiu HY, et al. Comparison of ibuprofen and indomethacin for early-targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008; 93:94-9.
 15. Johnston PG, Gillam-Krakauer M, Fuller MP, Reese J. Evidence-based use of indomethacin and ibuprofen in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol* 2012; 39:111-36.
 16. Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013; 3: CD003951.
 17. Allegaert K. Paracetamol to close the patent ductus arteriosus: From serendipity toward evidence based medicine. *J Postgrad Med.* 2013; 59: 251-2.
 18. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013; 21: 201-32.
 19. Christmann V, Liem KD, Semmekrot BA, Van de Bor M. Changes in cerebral, renal and mesenteric blood flow velocity during continuous and bolus infusion of indomethacin. *Acta Pediatr* 2002; 91:440-6.
 20. Paciffici GM. Clinical pharmacology of indomethacin in preterm infants: implications in patent ductus arteriosus closure. *Paediatr Drugs.* 2013; 15:363-76.
 21. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Toso C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997; 131:549-54.
 22. Guías Nacionales de Neonatología. 2005. Ministerio de Salud.
 23. Nizarali Z, Marques T, Costa C, Barroso R. Patent Ductus Arteriosus: Perinatal Risk Factors. *J Neonatal Biol* 2012; 1:109.
 24. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. in collaboration with the Israel Neonatal Network. Patent Ductus Arteriosus, Indomethacin and Necrotizing Enterocolitis in Very Low Birth Weight Infants: A Population-Based Study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40: 184-8.
 25. Yang C, Lee J. Factors affecting successful closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus with indomethacin in extremely low birth weight infants. *World J Pediatr.* 2008; 4:91-6
 26. Lee J, Kim M, Oh S, Choi B. Current Status of Therapeutic Strategies for Patent Ductus Arteriosus in Very-Low-Birth-Weight Infants in Korea. *Korean Med Sci* 2015; 30: 59-66.
 27. Chiang PC, Hsu JF, Tsai MH, et al. The Impact of Patent Ductus Arteriosus in Neonates with Late Onset Sepsis: A Retrospective Matched-Case Control Study. *Pediatrics and Neonatology* 2012; 53:309-14.
 28. Gimeno A, Cano A, Fernández C, et al. Ibuprofeno frente a indometacina en el tratamiento del conducto arterioso persistente del prematuro. *An Pediatr* 2005; 63:212-8.
 29. The Cochrane collaboration. Ibuprofeno para el tratamiento del conducto arterioso persistente en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer (Revision Cochrane traducida). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 4: CD003481.
 30. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Douty Diomandé D, et al. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100:55-8.
 31. Wilkins BH. Renal function in sick very low birthweight infants: Urea and creatinine excretion. *Arch Dis Child* 1992; 67:1146-53.