

Ibuprofeno frente a indometacina para el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso

ANA GIMENO^a Y VICENTE MODESTO^b

^aServicio de Neonatología. Hospital Universitario Infantil La Fe. Valencia. España.

^bUnidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario Infantil La Fe. Valencia. España.
vicibego@telefonica.net; annagim@terra.es

El conducto arterioso es una estructura vascular fetal que comunica la arteria pulmonar con la aorta y que permanece abierto por efecto de los valores elevados de prostaglandinas. Tras el nacimiento, disminuyen los valores de prostaglandinas y la tendencia natural del conducto es a cerrarse espontáneamente en los primeros días de vida. En los recién nacidos prematuros, especialmente en aquellos con enfermedad pulmonar, estos cambios no se producen de igual modo, por lo que es probable que el conducto se mantenga abierto tras el nacimiento, hecho que se denomina conducto arterioso persistente (CAP). El mantenimiento de un conducto arterioso con un cortocircuito significativo aortopulmonar condiciona un aumento del riesgo de hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN), displasia broncopulmonar (DBP) y fallecimiento. La indometacina, un inhibidor de la síntesis de las prostaglandinas, ha sido el tratamiento farmacológico

utilizado convencionalmente para cerrar el CAP. Sin embargo, a pesar de su eficacia demostrada, su uso se ha asociado a complicaciones derivadas de la disminución que provoca en la perfusión cerebral, renal y mesentérica¹⁻⁷. Los efectos secundarios relacionados con la indometacina han llevado a buscar un fármaco alternativo para el tratamiento del CAP. Así, en los últimos años, se ha desarrollado otro inhibidor de la ciclooxigenasa para administrar por vía intravenosa, el ibuprofeno, que sería también eficaz en el cierre del conducto y podría tener menores efectos hemodinámicos⁸⁻¹³. Como consecuencia de ello, se han elaborado ensayos clínicos en los que se compara la eficacia y la seguridad de ambos fármacos. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de la literatura médica disponible al respecto para determinar si hay alguna ventaja al usar ibuprofeno frente a indometacina en el cierre del CAP del recién nacido prematuro.

Descripción de los estudios y discusión (tabla 1)

Puntos clave

- A pesar de su eficacia demostrada, los efectos secundarios asociados al uso de la indometacina (disminución en la perfusión cerebral, renal y mesentérica) han llevado a buscar un fármaco alternativo para el tratamiento del conducto arterioso persistente (CAP).
- El ibuprofeno se ha mostrado igual de eficaz que la indometacina en el cierre del CAP.
- No se han encontrado diferencias significativas en la incidencia de complicaciones entre ambos fármacos, excepto una reducción del riesgo de oliguria con el ibuprofeno.
- En ninguno de los estudios analizados no se observa un riesgo mayor de displasia broncopulmonar tras el tratamiento con ibuprofeno, ni aparecen nuevos datos que relacionen la administración de ibuprofeno con la aparición de hipertensión pulmonar.
- En el futuro deben realizarse nuevos estudios en los que se haga seguimiento neurológico a largo plazo y se aclaren los efectos de ambos fármacos en la evolución pulmonar.

Gimeno A, Cano A, Fernández C, Carrasco JI, Izquierdo I, Gutierrez A, et al. Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. An Pediatr (Barc). 2005;63:212-8.

En este ensayo, los neonatos se asignaron al azar, mediante la técnica de los sobres opacos lacrados, a recibir 3 dosis de ibuprofeno o de indometacina. Los fármacos se administraron con intervalos diferentes, por lo que se supone que los cuidadores conocían la asignación de los pacientes a cada grupo, pero no el ecocardiografista. Si después de esta primera tanda el conducto continuaba abierto, se repetían otras 3 dosis de la misma medicación. Si el segundo tratamiento también fallaba o su administración estaba contraindicada, se procedía al cierre quirúrgico. Se evaluó la tasa de cierre ductal tras el tratamiento farmacológico, la necesidad de ligadura quirúrgica, las complicaciones y la evolución clínica (DBP a los 28 días de vida, HIV, muerte, perforación intestinal, ECN, hemorragia digestiva, diuresis, días de oxígeno suplementario y de ventilación mecánica). No se encontraron diferencias significativas entre los 2 grupos para ningún resultado¹⁴.

Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chianchetti L, 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.

Este ensayo asignó al azar a 175 neonatos a recibir 3 dosis de ibuprofeno o indometacina mediante tarjetas en sobres cerrados. Debido a que el intervalo de administración de los fármacos fue diferente, se supone que los cuidadores conocían la asignación a cada grupo. Si el conducto se mantenía permeable después de la primera tanda de tratamiento, se administraban otras 3 dosis del mismo fármaco. Si con ello tampoco se lograba el cierre o estaba contraindicado el tratamiento médico, el CAP se ligaba quirúrgicamente. Se valoró el cierre ductal, la necesidad de ligadura quirúrgica, la oliguria, la creatinina sérica, la HIV, la leucomalacia periventricular (LPV), la ECN, la sepsis, la muerte, la DBP definida como necesidad de oxígeno a las 36 semanas de edad posconcepcional, la duración del apoyo respiratorio y los días con oxígeno. Se encontró que los pacientes tratados con ibuprofeno tuvieron significativamente menos oliguria, y el resto de resultados fueron similares en los 2 grupos¹⁵.

Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr. 1997;131:549-54.

Se administraron 3 dosis de ibuprofeno o de indometacina con la misma frecuencia y el mismo volumen de inyección, por lo que es posible que los investigadores desconocieran qué fármaco se administraba, aunque los autores no lo señalaron. No se aportan detalles con respecto a la asignación al azar. El objetivo principal fue comparar los efectos de la indometacina y del ibuprofeno en la perfusión cerebral (medición de los cambios en el volumen sanguíneo cerebral mediante espectroscopia cercana al infrarrojo y de la velocidad del flujo sanguíneo cerebral en la arteria pericallosa mediante ecografía Doppler) y oxigenación cerebral (concentración de citocromo oxidasa oxidada). Se informó el cierre ductal. La única diferencia encontrada fue una reducción significativa en la perfusión y en la oxigenación cerebral en los tratados con indometacina que no se observó con ibuprofeno¹⁰.

Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. Lancet. 1995;346:255.

En este estudio, se asignó al azar a 33 neonatos a recibir una dosis de ibuprofeno o de indometacina. Los resultados se presentaron en una carta al editor, por lo que no es posible una evaluación completa de su calidad. Los autores confirmaron que fue un ensayo controlado y aleatorizado. Se utilizó la espectroscopia cercana al infrarrojo para observar el efecto del tratamiento en la perfusión cerebral (cambios en el volumen sanguíneo cerebral) y la oxigenación mitocondrial cerebral (cambio en la concentración del citocromo aa3 oxidado). Se informó el cierre ductal sin que se encontraran diferencias entre los 2 grupos. Los pacientes tratados con indometacina presentaron descensos significativos en el volumen sanguíneo cerebral y en la concentración del citocromo aa3 oxidado. Esto no ocurrió tras administrar ibuprofeno¹¹.

Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. Pediatr Res. 2000;47:36-42.

Ensayo controlado, aleatorizado, en el que se compararon los efectos del ibuprofeno y de la indometacina en la hemodinámica cerebral, medida por espectroscopia cercana al infrarrojo, en el transcurso del tratamiento del CAP. El Departamento de Farmacia realizó la asignación al azar de los pacientes. Para prevenir la identificación del fármaco a partir de sus intervalos de administración, todos los neonatos recibieron una dosis adicional de placebo. Informaron la tasa de cierre del CAP sin encontrar diferencias significativas. Se observó un descenso significativo del flujo y del volumen sanguíneo cerebral tras el tratamiento con indometacina que no apareció en los neonatos tratados con ibuprofeno¹².

Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr. 1999;135:733-8.

Plavka R, Svihovec P, Borek I, Biolek J, Kostirova M, Liska K, et al. Ibuprofen vs indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in very premature neonates. Pediatric Research. 2001;49:375A.

El objetivo principal del estudio fue evaluar el efecto del tratamiento con indometacina e ibuprofeno en la velocidad del flujo sanguíneo (medida por ecografía Doppler) de las arterias mesentérica y renal. Se informó también acerca de la tasa de cierre ductal, la frecuencia de reapertura, la modificación de la diuresis y las cifras de creatinina plasmática. No se hace referencia al método de aleatorización de los pacientes. Todos los neonatos recibieron 3 dosis de ibuprofeno o de indometacina y el mismo ecografista que desconocía cuál era el fármaco administrado hizo la valoración. Se observó una reducción en la velocidad del flujo sanguíneo renal y mesentérico, un descenso de la diuresis y un aumento de las cifras de creatinina, todo ello de manera significativa, tras administrar indometacina y no tras dar ibuprofeno. No hubo diferencias en la tasa de cierre del CAP¹³.

Cuarenta y un prematuros recibieron cada 24 h 3 dosis de ibuprofeno o indometacina. Si se mantenía el CAP, se repetía el tratamiento con la mitad de la dosis inicialmente asignada, un total de 6 dosis. Se ligó el CAP que persistía pese al tratamiento médico. Este estudio se ha publicado solamente en forma de resumen, por lo que no es posible una evaluación completa de su calidad. Los cuidadores pueden haber estado cegados a la asignación al grupo, ya que ambos fármacos se administraron en los mismos puntos temporales. Se compararon las tasas de cierre del CAP, de reapertura y de ligadura, las velocidades del flujo sanguíneo cerebral, las cifras de presión arterial, creatinina, mortalidad y morbilidad. El grupo tratado con indometacina tuvo significativamente cifras de creatinina más altas durante las primeras 96 h de tratamiento y un descenso transitorio de las velocidades del flujo sanguíneo cerebral tras administrar el fármaco, cosa que no ocurrió con ibuprofeno. No se encontraron diferencias en los demás resultados valorados¹⁶.

Tabla 1. Descripción metodológica de los estudios incluidos

Estudio	Año de publicación	Método	N.º total de pacientes (N.º IBU/N.º INDO)	Intervención (dosis en mg/kg)
Gimeno ¹⁴	2005	Aleatorizado, doble ciego (ecografista)	47 (23/24)	IBU (3 dosis: 10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2 × 3 dosis cada 12 h)
Lago ¹⁵	2002	Aleatorizado, simple ciego	175 (94/81)	IBU (3 dosis: 10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2 × 3 dosis cada 12 h)
Mosca ¹⁰	1997	Aleatorizado, ¿doble ciego?	16 (8/8)	IBU (3 dosis: 10/5/5 cada 24 h) INDO (3 dosis: 0,2/ 0,1/ 0,1 cada 24 h)
Patel ¹¹	1995	Aleatorizado, doble ciego	33 (18/15)	IBU (1 dosis: 10 o 5 al azar) INDO (1 dosis 0,1)
Patel ¹²	2000	Aleatorizado, doble ciego	33 (18/15)	IBU (3 dosis: 10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2-0,25 × 3 dosis cada 12 h) dosis placebo adicional
Pezzati ¹³	1999	Aleatorizado, doble ciego (ecografista)	17 (9/8)	IBU (3 dosis: 10/5/5 cada 24 h) INDO (3 dosis: 0,2/0,1/0,1 cada 12 h)
Plavka ¹⁶	2001	Aleatorizado, simple ciego	41 (21/20)	IBU (3 dosis: 8/8/8 cada 24 h) INDO (0,2 × 3 dosis cada 24h)
Su ¹⁷	2003	Aleatorizado, simple ciego	63 (32/31)	IBU (3 dosis: 10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2 × 3 dosis cada 12 h)
Van Overmeire ¹⁸	1997	Aleatorizado, simple ciego	40 (20/20)	IBU (3 dosis: 10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2 × 3 dosis cada 12 h)
Van Overmeire ¹⁹	2000	Aleatorizado, simple ciego	148 (74/74)	IBU (3 dosis: 10/5/5 cada 24 h) INDO (0,2 × 3 dosis cada 12 h)

CAP: conducto arterioso persistente; EG: edad gestacional; FSC: flujo sanguíneo cerebral; IBU: ibuprofeno; INDO: indometacina; VM: necesidad de ventilación mecánica; VSC: volumen
*Diferencia significativa entre los 2 grupos de tratamiento.

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;45:665-70.

Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. 1997;76:F179-84.

En este estudio, 63 neonatos se asignaron al azar para recibir 3 dosis de ibuprofeno o de indometacina. No se hace referencia al método de aleatorización de los pacientes. Debido a que los fármacos se administraron en diferentes momentos, se supone que los cuidadores conocían la asignación al grupo. Se informaron las tasas de cierre de CAP, la necesidad de cierre quirúrgico, la mortalidad, la función renal, la ECN, la DBP a las 36 semanas de edad gestacional, la HIV, la LPV, la retinopatía de la prematuridad (ROP), la estancia hospitalaria, los días hasta la alimentación enteral completa y la hemorragia gástrica. Se observó que los pacientes tratados con ibuprofeno tuvieron mayor diuresis y menores cifras de creatinina que los tratados con indometacina. En el resto de variables analizadas no hubo diferencias entre los 2 grupos¹⁷.

Cuarenta prematuros se asignaron al azar, mediante la técnica del sobre cerrado, a recibir 3 dosis de ibuprofeno o indometacina. Si después del tratamiento aleatorio persistía el CAP, los neonatos de cualquiera de los 2 grupos recibían 3 dosis adicionales de indometacina. Debido a que la indometacina y el ibuprofeno se administraron con distintos intervalos, se supone que los cuidadores conocían el fármaco recibido. Se informó la tasa de cierre del CAP, la mortalidad, la sepsis, la ECN, la edad a la que se recuperó el peso al nacer, la ROP, el tratamiento de apoyo para el CAP (indometacina o ligadura), la función renal (diuresis y cifras de creatinina) y respiratoria (número de días con ventilación mecánica y con oxígeno suplementario y número de pacientes que requirieron oxígeno suplementario a los 28 días de vida). Únicamente se encontraron diferencias en la función renal, y de manera significativa los tratados con indometacina presentaron una reducción de la diuresis tras la primera dosis, una diuresis menor tras todas las dosis y un porcentaje mayor de oliguria, lo que no se observó con ibuprofeno¹⁸.

Características de los participantes	Resultado principal	Resultados secundarios
< 34 semanas EG, < 1 semana, VM, CAP diagnosticado ecográficamente	Cierre CAP	Complicaciones evolución clínica
< 34 semanas EG, 48-72 h, VM, CAP diagnosticado ecográficamente	Cierre CAP	Complicaciones evolución clínica (oliguria*)
< 32 semanas EG, < 5 días, VM, CAP diagnosticado ecográficamente	VSC*, FSC*, citocromo oxidasa oxidada*	Cierre CAP
< 28 semanas EG, CAP diagnosticado ecográficamente	VSC*, citocromo aa3 oxidada*	Cierre CAP
< 35 semanas EG, CAP diagnosticado ecográficamente	VSC*, FSC*	Cierre CAP
< 33 semanas EG, 2.º día de vida, VM, CAP diagnosticado ecográficamente	Velocidad flujo arteria renal y mesentérica*	Cierre CAP
< 31 semanas EG, CAP diagnosticado ecográficamente	Cierre CAP	Complicaciones evolución clínica (creatinina*)
< 33 semanas EG, < 1 semana, VM, CAP diagnosticado ecográficamente	Cierre CAP	Complicaciones evolución clínica
< 33 semanas EG, 48-72 h, VM, CAP diagnosticado ecográficamente	Cierre CAP	Complicaciones evolución clínica (oliguria*)
< 34 semanas EG, 2-4 días, VM, CAP diagnosticado ecográficamente	Cierre CAP	Complicaciones evolución clínica (oliguria*)

umen sanguíneo cerebral.

Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. N Engl J Med. 2000;343:674-81.

Este estudio asignó al azar (tarjetas en sobres cerrados) a 148 prematuros a recibir 3 dosis de ibuprofeno o de indometacina. Debido a que el intervalo de administración de ambos fármacos fue diferente, es probable que los cuidadores conocieran el medicamento asignado. Si el conducto arterioso seguía permeable tras el tratamiento inicial, se administraban otras 3 dosis de indometacina. Si tampoco con ello se lograba el cierre ductal o había una contraindicación para el tratamiento médico, se ligaba quirúrgicamente el conducto. Se valoró el cierre del CAP, la supervivencia al mes de vida, la ECN, la perforación intestinal, la HIV, la LPV, la DBP a los 28 días, el tiempo para recuperar el peso al nacer y para la alimentación enteral total, la diuresis y la creatinina sérica. La tasa de cierre ductal y el resto de parámetros fueron similares entre los 2 grupos, con la excepción de la oliguria que fue significativamente más frecuente en los tratados con indometacina¹⁹.

Hay también un metaanálisis sobre este tema realizado en el año 2005 por la Biblioteca Cochrane²⁰, en el que se analizan la mayoría de los ensayos revisados en el presente trabajo. En él no se encuentran diferencias entre los 2 fármacos en la eficacia del cierre del CAP, y aparecen sólo como significativos un riesgo de oliguria menor y una incidencia de displasia broncopulmonar mayor a los 28 días de vida en el grupo tratado con ibuprofeno. Estos resultados significativos se basan únicamente en el análisis de los datos de 2 estudios, ya que no todos los ensayos valoran los mismos resultados, y esto hay que tenerlo en cuenta porque el pequeño tamaño de la muestra puede hacer que las estimaciones sean imprecisas.

Conclusiones

Después de nuestra revisión, podemos concluir que el ibuprofeno se muestra igual de eficaz que la indometacina en el cierre del CAP. No se han encontrado diferencias significativas en la incidencia de complicaciones entre ambos fármacos, excepto un menor riesgo de efectos secundarios renales y menores repercusiones hemodinámicas tras el tratamiento con ibuprofeno. En ningún estudio se observan diferencias en la evolución respiratoria, y en ninguno de los pacientes de los ensayos incluidos se produjeron episodios de hipoxemia indicativos de hipertensión pulmonar tras la administración del ibuprofeno. Este efecto secundario lo describen Gournay et al²¹, los cuales encuentran 3 casos de hipertensión pulmonar tras administrar ibuprofeno de modo profiláctico a prematuros de menos de 28 semanas de gestación en las primeras 6 h de vida. La causa de esta complicación no se conoce y tampoco ha aparecido en otros ensayos que utilizaron ibuprofeno tempranamente como profilaxis del CAP^{22,23}.

En un futuro debería estudiarse la evolución neurológica a largo plazo, ya que, experimentalmente, se ha observado que la indometacina reduce el flujo sanguíneo cerebral en un recién nacido prematuro con CAP²⁴, que el ibuprofeno tiene un menor efecto

en la circulación y la oxigenación cerebral¹⁰⁻¹² y, en modelos animales, se ha mostrado que el ibuprofeno posee algunos efectos neuroprotectores^{25,26}. Queda también pendiente de valorar los efectos secundarios en el ámbito respiratorio, ya que, si bien es cierto que los ensayos por separado no encuentran diferencias significativas, en el metaanálisis realizado por la Biblioteca Cochrane²⁰ se observa un riesgo mayor de displasia broncopulmonar entre los pacientes tratados con ibuprofeno. Sería conveniente un nuevo metaanálisis que incluyera los últimos estudios publicados o los nuevos estudios con un tamaño de muestra mayor.

Bibliografía

1. Van Bel F, Guit GL, Schipper J, et al. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with colour Doppler imaging. *J Pediatr.* 1991;118:621-6.
2. Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, et al. Indomethacin and its effect on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 1981;68:99-102.
3. Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM, et al. Gut blood flow velocities in the newborn: effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child.* 1990;65:1067-71.
4. Van Bel F, Van Zoeren D, Schipper J, et al. Effect of indomethacin on superior mesenteric artery blood flow velocity in preterm infants. *J Pediatr.* 1990;116:965-70.
5. McCormick DC, Edwards AD, Brown GC, Wyatt JS, Potter A, Cope M, et al. Effect of indomethacin on cerebral oxidized cytochrome oxidase in preterm infants. *Pediatr Res.* 1993;33:603-8.
6. Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, et al. Cerebral blood flow velocity changes in preterm infants after a single dose of indomethacin: duration of its effect. *Pediatrics.* 1989;84:802-7.
7. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, Delpy DT, et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet.* 1990;335:1491-5.
8. Grosfeld JL, Kamman K, Gross K, Cikrit D, Ross D, Wolfe M, et al. Comparative effects of indomethacin, prostaglandin E1, and ibuprofen on bowel ischemia. *J Pediatr Surg.* 1983;18:738-42.
9. Speziale MV, Allen RG, Henderson CR, et al. Effects of ibuprofen and indomethacin on the regional circulation in newborn piglets. *Biol Neonate.* 1999;76:242-52.
10. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, et al. 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.
11. Patel J, Marks KA, Roberts I, et al. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet.* 1995;346:255.
12. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, et al. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2000;47:36-42.
13. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1999;135:733-8.
14. Gimeno A, Cano A, Fernández C, Carrasco JJ, Izquierdo I, Gutiérrez A, et al. Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *An Pediatr (Barc).* 2005;63:212-8.
15. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chianchetti L, 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.
16. Plavka R, Svihovec P, Borek I, Bielek J, Kostirova M, Liska K, et al. Ibuprofen vs indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in very premature neonates. *Pediatric Research.* 2001;49:375A.
17. Su PH, Chen JY, Su CM, et al. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int.* 2003;45:665-70.
18. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, et al. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;76:F179-84.
19. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343:674-81.
20. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD003481.
21. Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM, et al. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1939-44.
22. Dani C, Bertini G, Reali MF, et al. Prophylaxis of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2000;89:1369-74.
23. De Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, Piersigilli F, Zecca E, Papacci P, et al. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2000;159:364-8.
24. Ohlsson A, Bottu J, Govan J, Ryan ML, Fong K, Myhr T. The effect of indomethacin on cerebral blood flow velocities in very low birth weight neonates with patent ductus arteriosus. *Dev Pharmacol Ther.* 1993;20:100-6.
25. Chemtob S, Beharry K, Rex J, et al. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. *Stroke.* 1990;21:777-84.
26. Pellicer A, Aparicio M, Cabañas F, Valverde E, Quero J, Stiris TA. Effect of the cyclo-oxygenase blocker ibuprofen on cerebral blood flow during normocarbida and hypercarbia in newborn piglets. *Acta Paediatr.* 1999;88:82-8.