

Ibuprofeno profiláctico en la prevención de la hemorragia intraventricular en los recién nacidos pretérmino: estudio multicéntrico aleatorizado

Carlo Dani, MD^a, Giovanna Bertini, MD^a, Marco Pezzati, MD^a, Poggi Chiara, MD^a, Pietro Guerrini, MD^b, Claudio Martano, MD^c, Firmino F. Rubaltelli, MD^a, y el IVHIBU Study Group (G.L. Lista, MD, Milán; Hubert Messner, MD, Bolzano; Fabio Mosca, MD, Milán; Paolo Tagliabue, MD, Monza).

OBJETIVO: Se ha demostrado que el ibuprofeno favorece la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral y protege las funciones neurológicas tras el estrés oxidativo en un modelo animal. Por estas razones, supusimos que el empleo profiláctico de ibuprofeno disminuiría la aparición de hemorragia intraventricular y su empeoramiento a los grados 2 a 4 en los recién nacidos pretérmino. Planeamos el presente estudio prospectivo para confirmar esta hipótesis.

MÉTODOS: Ensayo aleatorizado controlado, doble ciego, en el que recién nacidos pretérmino con edad gestacional inferior a 28 semanas recibieron ibuprofeno o placebo antes de las 6 h de vida. Los recién nacidos fueron asignados aleatoriamente en 7 unidades de cuidados intensivos neonatales a recibir ibuprofeno (10 mg/kg seguidos de 5 mg/kg al cabo de 24 y 48 h) o placebo. La ecoencefalografía seriada se realizó 24 y 48 h después de la ecografía cerebral inicial, a los 7, 15 y 30 días de edad posnatal y a las 40 semanas de edad posmenstrual. El resultado de éxito fue la hemorragia intraventricular de grado 1 o ausente, mientras que la de grados 2 a 4 se consideró fracaso. Se registró la tasa de cierre del ductus, los efectos secundarios y las complicaciones.

RESULTADOS: Estudiamos a 155 recién nacidos. Hubo hemorragia intraventricular de grado 2 a 4 en el 16% de los recién nacidos tratados con ibuprofeno y en el 13% del grupo placebo ($p > 0,05$). La existencia de conducto arterial persistente sólo fue más frecuente en el grupo ibuprofeno el tercer día de vida. No hubo diferencias significativas respecto a otras complicaciones o efectos adversos.

CONCLUSIONES: Nuestro estudio demostró que ibuprofeno profiláctico es ineficaz en la prevención de la hemorragia intraventricular de grados 2 a 4 y que no se puede recomendar su empleo para esta indicación.

Pese a la mejoría en los cuidados y el tratamiento de los recién nacidos pretérmino, la hemorragia intraventricular (HIV) sigue siendo una complicación frecuente en estos pacientes¹. Ello es crucial porque la HIV más intensa está relacionada con un grave riesgo de discapacidades del desarrollo neurológico. En efecto, se ha notificado retraso intelectual, convulsiones y parálisis cerebral entre el 45 y el 86% de los recién nacidos con afección parenquimatosa de la HIV²⁻⁵.

Ensayos clínicos anteriores han demostrado que la indometacina, un inhibidor de ciclooxigenasa en la síntesis de prostaglandina utilizada habitualmente para el cierre del conducto arterial persistente (CAP), disminuye la incidencia de HIV en los recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento⁶⁻¹⁰. Se ha demostrado que la indometacina disminuye el flujo sanguíneo cerebral (FSC) basal y modula los cambios del FSC como respuesta a la agresión hipercárbica, reduce las concentraciones séricas de prostaglandinas y favorece la maduración de la matriz germinal en modelos animales¹¹⁻¹⁴. Sin embargo, la profilaxis de la HIV con indometacina nunca se ha utilizado universalmente por sus efectos adversos sobre la función renal y el tracto gastrointestinal^{10,15-19}.

Por otra parte, los estudios experimentales²⁰ y clínicos preliminares²¹⁻²⁴ han demostrado que el ibuprofeno (otro inhibidor de ciclooxigenasa en la síntesis de prostaglandina) es eficaz para el cierre del CAP sin reducción del FSC²⁵ ni modificación de la reactividad vascular cerebral a la presión arterial de dióxido de carbono²⁶ ni de la hemodinamia intestinal^{27,28} o renal²⁹. Además, el ibuprofeno favorece la autorregulación del FSC³⁰ y, en un modelo animal, se ha demostrado que protege las funciones neurológicas tras el estrés oxidativo³¹.

Por estas razones, supusimos que el empleo profiláctico de ibuprofeno disminuiría la aparición de HIV y su empeoramiento a grados 2 a 4 en los recién nacidos pretérmino. Para confirmar esta hipótesis planeamos un ensayo aleatorizado controlado, doble ciego, en el que recién nacidos pretérmino con edad gestacional inferior a 28 semanas recibieron ibuprofeno o placebo antes de las 6 h de vida.

^aDepartment of Surgical and Medical Critical Care, Section of Neonatology, Careggi University Hospital of Florence, Florence, Italia; ^bDivision of Neonatology, Sant'Anna University Hospital of Ferrara; ^cDivision of Neonatology, Sant'Anna University Hospital of Turin, Italia.

MÉTODOS

Población de pacientes

Se realizó un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego, aprobado por los comités de ética locales, en 7 unidades terciarias de asistencia neonatal (Careggi University Hospital de Florencia, Sant'Anna University Hospital de Ferrara, Clínica Mangiagalli de Milán, Children's Hospital V. Buzzi de Milán, San Gerardo Hospital de Monza, Regional Hospital de Bolzano, Sant'Anna Hospital de Turín). Los criterios de inclusión fueron edad gestacional inferior a 28 semanas y edad posnatal inferior a 6 h. Los criterios de exclusión fueron la presencia de malformaciones congénitas mayores, hidropesía fetal, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN), HIV grados 2 a 4, recuento plaquetario inferior a 50.000/ μ l, diátesis hemorrágica manifiesta por hematuria, sangre en el aspirado traqueal, el aspirado gástrico o las heces y goteo en los puntos de punción, concentración sérica de creatinina > 1,5 mg/dl. La inclusión de los neonatos tuvo lugar tras la obtención del consentimiento informado de sus padres.

Diseño del estudio

Los recién nacidos de cada unidad fueron asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento mediante la técnica de sobres sellados preparados en el Careggi University Hospital de Florencia y distribuidos a los centros participantes. Cada recién nacido recibió 3 dosis de ibuprofeno lisina (Arfen®, Lisapharma, Italia: 10 mg/kg, antes de las 6 h de vida, seguidos de 5 mg/kg al cabo de 24 y 48 h) o placebo, indistinguible. Las medicaciones fueron administradas por perfusión continua durante un período de 15 min. Las dosis y los intervalos de administración fueron los utilizados en neonatos en estudios anteriores²¹⁻²³. Cuando el conducto arterial seguía permeable tras el tratamiento aleatoriamente asignado en un paciente de cualquiera de los grupos se administró ibuprofeno como tratamiento de rescate no aleatorizado. Si este tratamiento tampoco consiguió el cierre del CAP o existía contraindicación a la repetición del tratamiento farmacológico se practicó la ligadura quirúrgica.

Estudio ecográfico

Se realizó una ecografía cerebral antes de las 6 h de vida para excluir la HIV grados 2 a 4 a todos los pacientes a quienes se había solicitado autorización para la inclusión en el estudio. La ecoencefalografía seriada se realizó 24 y 48 h después del primer estudio, los días 7, 15 y 30 de vida posnatal y a las 40 semanas de edad posmenstrual. Las imágenes se tomaron con un cabezal sectorial de gran resolución (7,5 MHz) en tiempo real, en proyección coronal y sagital, a través de la fontanela anterior.

El sistema de clasificación de la hemorragia fue adaptado de Papile et al³² como sigue: grado 1, sangre en las regiones de la matriz germinal periventricular; grado 2, sangre en el sistema ventricular lateral sin dilatación ventricular; grado 3, sangre que distiende los ventrículos laterales de forma aguda; grado 4, sangre en el sistema ventricular y en el parénquima. La extensión de la hemorragia correspondió al desarrollo de un componente intraventricular o parenquimatoso a partir de una hemorragia de la matriz germinal o a una segunda hemorragia en el mismo hemisferio que la primera. En los estudios ecoencefalográficos también se evaluó la presencia de leucomalacia periventricular (LPV). Todos los recién nacidos diagnosticados de LPV mostraron áreas quísticas en la ecografía de las 40 semanas; las imágenes anteriores de los mismos recién nacidos mostraron ecodensidades parenquimatosas. La leucomalacia periventricular se clasificó de grados 1 a 3, según el esquema de De Vries et al³³.

Se exploró ecocardiográficamente a todos los pacientes antes de la inclusión y los días 2, 3, 5, 7 y 21 de vida posnatal, o con mayor frecuencia si estuvo indicado. La evaluación inicial consistió en una exploración bidimensional, modo M, Doppler pulsado y de flujo en color de la dinámica del flujo cardíaco para determinar la normalidad de la anatomía cardíaca y descartar la posibilidad de cardiopatía congénita con flujo sanguíneo pulmonar o sistémico "dependiente del CAP" o una HPPRN. Para la visualización directa del CAP se realizaron estudios bidimen-

sionales y para documentar los cortocircuitos izquierda-derecha se aplicó la ecocardiografía Doppler y el mapa de flujo en color. El diagnóstico de CAP significativa se basó en la demostración ecocardiográfica de un cortocircuito ductal izquierda-derecha, con una razón aurícula izquierda:raíz aórtica superior a 1,3 o un tamaño del conducto arterial superior a 1,5 mm²¹. Médicos desconocedores de la asignación a tratamiento de los recién nacidos realizaron todos los estudios ecocardiográficos.

Tratamiento concomitante

Los médicos asistenciales prestaron la asistencia clínica diaria según las prácticas habituales. El aporte de líquidos se basó principalmente en los cambios del peso corporal, las concentraciones séricas de electrolitos y la osmolaridad sérica; empezamos con unos 70 ml/kg, que se incrementaron en 10-20 ml cada día hasta alcanzar los 150 ml/kg al final de la primera semana de vida. Los recién nacidos pudieron recibir leche humana de donante (y luego de su madre) desde el primer día de vida; cuando estuvo indicado la perfusión glucosada, se fijó la concentración para mantener una concentración plasmática de glucosa adecuada; los electrolitos se añadieron después del primer día de vida, mientras que la administración intravenosa de aminoácidos y de lípidos comenzó, por lo general, el segundo día de vida.

Cuando la hipotensión fue refractaria al tratamiento hídrico (con plasma, concentrado de hemafíes o, más raramente, suero fisiológico) se instauró dopamina, dobutamina, o ambas. En el síndrome de distrés respiratorio infantil (SDRI), los recién nacidos recibieron oxigenoterapia, soporte respiratorio (presión positiva nasal continua, ventilación mecánica sincronizada, ventilación oscilatoria de gran frecuencia) y tratamiento tensioactivo de rescate precoz (Cursuruf®, Chiesi, Italia: 200 mg/kg más 100 mg/kg al cabo de 12 h). El objetivo de la ventilación asistida fue mantener una PaO₂ entre 50 y 70 mmHg, una PaCO₂ inferior a 65 mmHg, un pH superior a 7,20 y una SaO₂ entre el 90 y el 95%.

Los recién nacidos sometidos a ventilación mecánica o con signos de sepsis o que, por razones maternas, estaban predispuestos a la infección recibieron antibióticos tras la realización de los estudios oportunos. El tratamiento antibiótico se retiró al tercer o cuarto día si los cultivos bacterianos (de sangre, aspirado traqueal y orina) seguían siendo negativos.

El tratamiento corticoide posnatal (12 días de dexametasona a dosis gradualmente decrecientes³⁴) se administró a recién nacidos con grave insuficiencia respiratoria que ya recibían el máximo soporte respiratorio y con oxígeno y a los que, pasadas las 2 semanas de vida, seguían en ventilación mecánica y se consideraron en grave riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar.

Curso clínico y resultado

Se registró la edad gestacional, el peso al nacimiento, el sexo, el modo de parto, la puntuación de Apgar a 1 y 5 min, el pH de la sangre de arteria umbilical, el tratamiento corticoide pre y posnatal, las principales patologías gestacionales de la madre, la duración de la hospitalización o la edad a la muerte, de todos los neonatos.

Para evaluar la gravedad del SDRI se determinó el valor inicial (en la primera gasometría) y el máximo del índice de oxigenación (IO: presión media en las vías respiratorias $\times$ FiO₂ $\times$ 100/PaO₂) y del índice de ventilación (IV: IO $\times$ PaCO₂) en los pacientes sometidos a ventilación mecánica.

La creatinina sérica y el recuento plaquetario se determinaron los días 1, 3 y 5 de vida; la diuresis se midió diariamente durante los primeros 5 días de vida mediante la recogida de orina en bolsas adhesivas, y la definición de oliguria fue una diuresis inferior a 1 ml/kg/h durante un período de recogida de 24 h; durante la primera semana de vida se registró el aporte de líquidos. Para evaluar la tendencia a la hemorragia se evaluó la hematuria, el sangrado gástrico, la presencia de sangre en el aspirado endotraqueal o en las heces y el goteo en los puntos de punción.

En nuestros pacientes también se monitorizó la presencia de complicaciones como sepsis, displasia broncopulmonar (DBP), enterocolitis necrosante (ECN) y retinopatía de la prematuridad (RP). El diagnóstico de sepsis se basó en los datos clínicos y de

TABLA 1. Comparación de los factores obstétricos y maternos en los grupos ibuprofeno y placebo.

	Ibuprofeno (n = 77)	Placebo (n = 78)
Cesárea	42/77 (55)	56/78 (72)
Corticoides prenatales, n.º de ciclos	56/77 (73) 1,1 ± 0,3	58/78 (74) 1,3 ± 0,8
Trabajo de parto pretérmino no inducido	46/77 (60)	58/78 (74)
Preeclampsia	24/77 (31)	16/78 (21)
Rotura prematura pretérmino de las membranas	6/77 (8)	6/78 (8)
Diabetes gestacional	3/77 (4)	5/78 (6)
Desprendimiento placentario	8/77 (10)	6/78 (8)

Media ± DE o Tasa (%)
DE: desviación estándar.

laboratorio (recuento de neutrófilos totales, proporción de neutrófilos inmaduros totales, concentración de proteína C reactiva) y se confirmó por hemocultivo positivo³⁵. El diagnóstico de DBP se basó en la necesidad de oxígeno suplementario para mantener una oxigenación adecuada a las 36 semanas de edad posmenstrual³⁶. Se diagnosticó ECN en presencia de distensión abdominal, retenciones gástricas con o sin vómitos biliosos y diarrea sanguinolenta o sangre en heces, hipotensión y radiografía abdominal sugerente (dilatación y engrosamiento de las asas intestinales, neumatosis parietal con o sin perforación, aire alrededor de la porta o la vena hepática)³⁷. También se registró la incidencia de RP, graduada según la clasificación internacional³⁸.

Todos los datos clínicos y biológicos se registraron en hojas de datos diseñadas para este estudio.

Análisis estadístico

En nuestro estudio consideramos resultado de éxito la HIV grado 1 o ausente a los 7 días de vida, mientras que las de grado 2 a 4 significaron un fracaso. Supusimos una tasa de fracaso en el grupo placebo superior en un 20% a la del grupo ibuprofeno. Así, con una potencia de 0,80 y $\alpha = 0,05$, el tamaño estimado de la muestra fue de 74 recién nacidos en cada grupo.

La media y la desviación estándar, o la tasa y el porcentaje, describieron las características clínicas de cada grupo. El análisis estadístico se realizó con el test de la t de Student en las variables continuas paramétricas, el test de suma de rangos de 2 muestras de Wilcoxon en las variables continuas no paramétricas y el test exacto de Fisher en las variables categóricas como las frecuencias. Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Se realizaron regresiones logísticas múltiples graduales para determinar qué factores maternos, neonatales o perinatales podrían modificar el riesgo de desarrollo de HIV grados 2 a 4. Las estimaciones del efecto se expresan como *odds ratio* (OR) con intervalos de confianza (IC) del 95% basados en el perfil de probabilidad.

RESULTADOS

Doscientos cincuenta pacientes fueron elegibles para el estudio, pero 80 resultaron excluidos por la presencia de malformaciones cardíacas (n = 4), hidrops fetal (n = 3), hipertensión pulmonar persistente (n = 15), HIV de grado ≥ 2 (n = 20), recuento plaquetario inferior a 50.000/ μ l o tendencia hemorrágica (n = 25) o concentración sérica de creatinina $> 1,5$ mg/dl (n = 13). De los 170 recién nacidos restantes, 10 fueron excluidos por falta de consentimiento de los padres y otros 5, tras la asignación aleatoria, por la incompleta recogida de datos (4 del grupo ibuprofeno y 1 del grupo placebo). Por tanto, estudiamos a 155 recién nacidos, de los que 77 fueron asignados al grupo ibuprofeno y 78 al grupo placebo. La dosis inicial del fármaco se administró a las $5,2 \pm 0,6$ y $5,4 \pm 0,5$ h en los grupos ibuprofeno y placebo, respectivamente. Los grupos mostraron proporciones comparables de factores maternos y obstétricos (tabla

1). También fueron comparables las características clínicas, excepto la edad gestacional (tabla 2).

La proporción de recién nacidos con HIV grado 1 a la inclusión fue similar en los grupos ibuprofeno (n = 4; 5%) y placebo (n = 5; 6%). En cada grupo, 2 recién nacidos mostraron progresión de la hemorragia: los 2 del grupo ibuprofeno desarrollaron una HIV grado 2, mientras que uno del grupo placebo desarrolló una HIV grado 2 y otro una HIV grado 3. Desarrollaron HIV grados 2 a 4 el 21% de los recién nacidos tratados con ibuprofeno y el 17% de los del grupo placebo (tabla 3). La incidencia de HIV grados 1, 2, 3 y 4 fue similar en los grupos de ibuprofeno y placebo. Se tuvo en cuenta la posibilidad de distinto momento de aparición de la HIV entre los grupos. Por ello, se comparó la tasa de HIV en la situación inicial, a las 24 y 48 h y los 7 días de vida, pero no se encontraron diferencia entre los grupos ibuprofeno y placebo (tabla 4).

La supervivencia de los recién nacidos fue similar en los 2 grupos (tabla 5). Las causas más frecuentes de muerte fueron la insuficiencia respiratoria refractaria y la sepsis. No hubo diferencias significativas entre los grupos respecto a la incidencia de SDRI ni su gravedad, la necesidad y el tipo de ventilación mecánica y la necesidad de tratamiento tensioactivo (tabla 2). La tasa de sepsis, DBP, ECN, RP (de cualquier grado), LPV (de cualquier grado) y la duración de la hospitalización fue similar en los grupos ibuprofeno y placebo (tabla 4). La incidencia de CAP fue menor en el tercer día de vida en el grupo ibuprofeno (tabla 4).

La incidencia de creatinina sérica $< 1,5$ mg/dl, la concentración sérica media de creatinina, la diuresis, la oliguria, la tendencia hemorrágica, plaquetas $< 50.000/\mu$ l y el recuento plaquetario medio no difirieron entre los grupos de ibuprofeno y placebo (tabla 4).

El análisis de regresión logística incluyó a todas las variables de las tablas 1 y 2, además de la existencia de HIV grado 1 a la inclusión, la tendencia a la hemorragia, la trombocitopenia y la CAP al tercer día de vida. Observamos que los siguientes factores tuvieron un significativo valor de predicción del desarrollo de HIV grados 2-4: sexo masculino (OR = 2,3; IC del 95%, 1,76-2,84) y tratamiento corticoide prenatal (OR = 0,30; IC del 95%, -1,66 a -0,71).

DISCUSIÓN

Las anomalías de la perfusión cerebral desempeñan un importante papel en el desarrollo de la lesión cerebral en los recién nacidos pretérmino. Las prostaglandinas, especialmente la prostaglandina E_2 y F_2 , son crucia-

TABLA 2. Comparación de factores neonatales en los grupos ibuprofeno y placebo

	Ibuprofeno (n = 77)	Placebo (n = 78)
Peso al nacimiento (g)	832 ± 215	812 ± 209
Edad gestacional (semanas)	25,3 ± 1,2	25,9 ± 1,1*
Varón/mujer	50/27	32/46
Puntuación de Apgar		
1 min	4,2 ± 2,3	4,8 ± 2,2
5 min	6,6 ± 2,2	7,0 ± 1,6
pH de sangre de la arteria umbilical	7,28 ± 0,11	7,29 ± 0,11
Enfermedades respiratorias	75/77 (97)	75/78 (96)
Síndrome de distrés respiratorio del recién nacido	70/75 (93)	71/75 (95)
Taquipnea transitoria del recién nacido	5/75 (7)	4/75 (5)
Oxigenoterapia	74/77 (96)	75/78 (96)
Duración (días)	40,9 ± 33,1	42,6 ± 35,2
Ventilación mecánica		
SIMV/SIPPV	57/77 (74)	53/78 (68)
HFOV	26/77 (34)	17/78 (22)
Duración (h)	397,6 ± 426,7	339,0 ± 347,1
Surfactante	57/77 (74)	50/78 (64)
Edad al tratamiento (min)	63,3 ± 47,7	79,5 ± 75,8
N.º de dosis	1,8 ± 0,9	2,1 ± 1,3
Índice de oxigenación		
Valor inicial	6,8 ± 7,8	7,3 ± 8,5
Valor máximo	10,9 ± 12,3	12,3 ± 14,5
Edad al valor máximo (h)	28,1 ± 97,6	31,0 ± 69,2
Índice de ventilación		
Valor inicial	257,0 ± 246,1	232,9 ± 167,0
Valor máximo	389,6 ± 326,5	365,2 ± 300,3
Edad al valor máximo (h)	29,6 ± 99,1	35,1 ± 68,6
Nutrición parenteral total o parcial	67/77 (87)	70/78 (90)
Aporte de líquidos (ml/kg)		
1.º día de vida	65,9 ± 12,2	65,7 ± 17,9
2.º día de vida	78,8 ± 13,9	83,1 ± 17,6
3.º día de vida	98,5 ± 14,9	107 ± 34,9
4.º día de vida	121,8 ± 19,5	122,5 ± 36,7
5.º día de vida	138,9 ± 24,1	134,7 ± 27,9
6.º día de vida	147,9 ± 23,3	146,6 ± 21,5
7.º día de vida	156,5 ± 21,9	154,5 ± 24,9
Fármacos vasoactivos	38/77 (49)	37/77 (48)
Dopamina	37/38 (97)	37/37 (100)
Duración (días)	10,3 ± 9,9	8,0 ± 7,9
Dobutamina	18/38 (47)	27/37 (73)
Duración (días)	6,4 ± 1,8	7,0 ± 6,5
Transfusión de hematíes durante la 1.ª semana	49/77 (64)	48/78 (62)
N.º de transfusiones de hematíes	1,7 ± 0,7	1,8 ± 0,9
Transfusión de plasma durante la 1.ª semana	25/77 (32)	23/78 (29)
N.º de transfusiones de plasma	1,7 ± 1,1	1,9 ± 1,5
Tratamiento corticoide posnatal	28/77 (36)	27/78 (35)
Duración (días)	12,8 ± 14,7	10,3 ± 9,0

Media ± DE o tasa (%).

*p = 0,001 grupo placebo frente a ibuprofeno.

les en el control de la zona superior de autorregulación del FSC al ejercer una mínima actividad vasoconstrictora que pudo impedir el incremento del FSC cuando aumenta la presión arterial sistémica³⁰. Se ha publicado que el ibuprofeno favorece la autorregulación del FSC en el cerdo recién nacido³⁰, y Li et al demostraron que su efecto es secundario a la regulación al alza de los receptores de prostaglandina E₂ y F₂ inducida por la inhibición de la isoenzima ciclooxigenasa-2 (COX-2)³⁹. Así, mediante la estabilización de la perfusión cerebral, es de

ción cerebral mediante mecanismos distintos al bloqueo de la ciclooxigenasa y de la síntesis de prostaglandina⁴³, como una acción directa sobre el endotelio vascular⁴⁴ y un aumento de las concentraciones circulantes de endotelinas⁴⁵, lo que también podría explicar la aparición más frecuente de efectos adversos tras el tratamiento con indometacina, comparado con el tratamiento con ibuprofeno. En otras palabras, es probable que la ineficacia del ibuprofeno en la prevención de la HIV grados 2 a 4 y la menor aparición de efectos ad-

esperar una disminución de la incidencia de HIV en los recién nacidos pretérmino, y Varvarigou et al informaron de una tendencia a la disminución de la incidencia de HIV en los recién nacidos pretérmino²¹, pero no fue significativa ni confirmada en otros estudios³⁹.

Por desgraciada, nuestro estudio demostró que el ibuprofeno no es eficaz en la prevención de la HIV grados 2 a 4, lo que confirma el resultado de un reciente meta-análisis sobre la prevención de CAP mediante la profilaxis con ibuprofeno⁴⁰. Este resultado indica que la acción del ibuprofeno en la mejora de la autorregulación del FSC en los recién nacidos pretérmino es insuficiente para limitar las lesiones cerebrales. Nos preguntamos por qué el ibuprofeno es ineficaz en la reducción de la incidencia de HIV mientras que la indometacina, que también es un inhibidor de la ciclooxigenasa, es eficaz⁶⁻¹⁰. Observamos que varios autores han informado de una disminución del FSC tras la administración de indometacina, tanto a animales recién nacidos^{12,41} como a neonatos^{25,42}, pero no tras el tratamiento con ibuprofeno^{12,25,42,43}. Así, concluimos que la indometacina puede modificar la circula-

TABLA 3. Comparación de la incidencia de hemorragia intraventricular (HIV) a los 7 días de vida

	Ibuprofeno (n = 77)	Placebo (n = 78)	p	OR (IC del 95%)
Éxito del tratamiento (HIV ausente o grado 1)	61 (79)	65 (83)	0,652	0,865 (0,387-1,932)
Grado 1	4 (5)	6 (8)	0,760	1,476 (0,761-5,390)
Grado 2	8 (10)	5 (6)	0,562	0,661 (0,206-2,117)
Grado 3	6 (8)	5 (6)	0,982	0,856 (0,253-2,898)
Grado 4	2 (3)	3 (4)	0,972	1,500 (0,227-9,225)
Grados 2-4	16 (21)	13 (17)	0,652	0,866 (0,246-3,050)
Total de HIV	20 (26)	19 (24)	0,963	0,963 (0,475-2,034)

OR: odds ratio; IC: intervalo de confianza. Tasa (%)

TABLA 4. Comparación de la incidencia de hemorragia intraventricular (HIV) antes de la administración de ibuprofeno, a las 24 y 48 h y a los 7 días de vida, tasa (%)

	Antes	24 h	48 h	7 días de vida
Grado 1				
Ibuprofeno	4 (5)	4 (5)	4 (5)	4 (5)
Placebo	5 (6)	6 (8)	6 (8)	6 (8)
Grado 2				
Ibuprofeno	0 (0)	6 (8)	7 (9)	8 (10)
Placebo	0 (0)	4 (5)	5 (6)	5 (6)
Grado 3				
Ibuprofeno	0 (0)	4 (5)	6 (8)	6 (8)
Placebo	0 (0)	4 (5)	5 (6)	5 (6)
Grado 4				
Ibuprofeno	0 (0)	1 (1)	2 (3)	2 (3)
Placebo	0 (0)	2 (3)	2 (3)	3 (4)
Grados 2-4:				
Ibuprofeno	0 (0)	11 (14)	15 (19)	16 (21)
Placebo	0 (0)	10 (13)	12 (15)	13 (17)
Total de HIV				
Ibuprofeno	4 (5)	15 (19)	19 (25)	20 (26)
Placebo	5 (6)	16 (21)	18 (23)	19 (24)

TABLA 5. Marcadores de posibles efectos secundarios y complicaciones en los grupos ibuprofeno y placebo, media $\pm$ DE y tasa (%)

	Ibuprofeno (n = 77)	Placebo (n = 78)
Creatinina sérica < 1,5 mg/dl	3/77 (4)	2/77 (3)
Creatinina sérica (mg/kg):		
1.ª día de vida	0,78 $\pm$ 0,23	0,77 $\pm$ 0,27
3.ª día de vida	1,11 $\pm$ 0,39	1,1 $\pm$ 0,47
5.ª día de vida	1,09 $\pm$ 0,34	0,99 $\pm$ 0,33
Oliguria	7/77 (9)	4/78 (5)
Diuresis (ml/kg/h)		
1.ª día de vida	1,7 $\pm$ 0,9	1,8 $\pm$ 1,2
2.ª día de vida	2,8 $\pm$ 1,6	2,5 $\pm$ 1,3
3.ª día de vida	2,9 $\pm$ 1,3	2,9 $\pm$ 1,1
4.ª día de vida	3,0 $\pm$ 1,4	2,9 $\pm$ 1,2
5.ª día de vida	2,8 $\pm$ 1,4	3,1 $\pm$ 1,2
Tendencia a hemorragia	11/77 (14)	18/78 (23)
Plaquetas < 50.000/ μ l	8/77 (10)	6/78 (8)
Plaquetas ($\times 10^9$ /l):		
1.ª día de vida	227.627 $\pm$ 93.712	205.802 $\pm$ 78.568
3.ª día de vida	218.047 $\pm$ 101.750	216.303 $\pm$ 199.950
5.ª día de vida	224.471 $\pm$ 94.323	195.966 $\pm$ 148.685
CAP		
1.ª día de vida	57/77 (74)	56/78 (72)
3.ª día de vida	7/77 (9)	23/78 (29)*
5.ª día de vida	3/77 (4)	4/78 (5)
21.ª día de vida	1/77	2/78
Reapertura	1/77	1/78
Ligadura quirúrgica	0/77	1/78
Sepsis	15/77 (19)	5/78 (6)
Displasia broncopulmonar	16/77 (21)	22/78 (28)
Enterocolitis necrosante	2/78 (3)	2/78 (3)
RP		
Cualquier grado	32/77 (42)	27/78 (35)
> grado 2	6/32 (19)	6/27 (22)
LPV (cualquier grado)	3/77 (4)	4/77 (5)
Muerte	15/77 (19)	20/78 (26)
Estancia hospitalaria (días)	82,7 $\pm$ 21,9	86,9 $\pm$ 23,1

*p = 0,019 grupo placebo frente a ibuprofeno.

versos tras su administración sean secundarias a una inhibición más selectiva de las isoformas de ciclooxigenasa en comparación con la indometacina, que permite el cierre del CAP pero no es suficiente para compensar la inadecuada autorregulación del FSC en los recién nacidos pretérmino.

Otra posible explicación es que utilizásemos una dosis inadecuada del ibuprofeno. Sin embargo, es difícil plantear un aumento de esta posología, ya que un estudio previo²¹ encontró una concentración plasmática de

ibuprofeno 2,5 veces mayor que la generada en adultos con artritis que recibieron dosis similares⁴⁶, y dada la carencia de estudios sobre la farmacocinética de ibuprofeno en los recién nacidos.

Además, en este estudio monitorizamos los posibles efectos adversos del tratamiento con ibuprofeno, especialmente sobre la función renal y el sistema de la coagulación, pero no encontramos diferencia entre los grupos de ibuprofeno y placebo, lo que confirma los hallazgos de estudios anteriores⁴⁰, excepto la concentración sérica de creatinina, que Van Overmeire et al²⁴ encontraron aumentada durante el tercer día en los recién nacidos tratados con ibuprofeno. Por otra parte, las complicaciones de la prematuridad registradas también mostraron una tasa similar en los 2 grupos, excepto la incidencia de CAP en el tercer día de vida, que fue del 9% en el grupo tratado y del 29% en el grupo placebo, lo que confirma que el tratamiento profiláctico con ibuprofeno reduce la incidencia de CAP en los recién nacidos pretérmino con SDRI a los 3 días de vida²³. Sin embargo, el 83% (19/23) de los pacientes del grupo placebo que mostraron CAP a los 3 días de vida cerró el *ductus* arterial tras el primer ciclo de ibuprofeno, como se informó con anterioridad^{19,23,24}.

El último aspecto de nuestro estudio está relacionado con la posible aparición de HPPRN en nuestros pacientes tras la administración de ibuprofeno, como informaron recientemente Gournay et al⁴⁷. Ninguno de nuestros pacientes presentó HPPRN tras el tratamiento con ibuprofeno y creemos que se debió a la exclusión del estudio de todos los recién nacidos con HPPRN. En realidad, creemos que la HPPRN notificada existía con anterioridad y no estuvo causada por el propio ibuprofeno, y que el cierre del CAP sólo la empeoró y la puso de manifiesto.

CONCLUSIONES

Nuestro estudio demuestra que el ibuprofeno profiláctico es ineficaz en la prevención de la HIV de grados 2 a 4 y que no se puede recomendar su empleo con este objetivo. Confirmamos que la administración de ibuprofeno para el cierre del CAP es segura y eficaz. Teniendo en cuenta que el ibuprofeno no puede representar una alternativa a la indometacina, y que el tratamiento con esta última puede seguirse de varios efectos secundarios, la cuestión de la prevención farmacológica de la HIV en los recién nacidos pretérmino sigue siendo crucial, y es necesario realizar más esfuerzos para identificar otros fármacos posiblemente eficaces.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rubaltelli FF, Dani C, Reali MF, et al. Acute neonatal respiratory distress in Italy: a one year prospective study. *Acta Paediatr*. 1998;87:1261-8.
2. Krishnamoorthy KS, Shannon DC, DeLong GR, Todres ID, Davis KR. Neurologic sequelae in the survivors of neonatal intraventricular hemorrhage. *Pediatrics*. 1979;64:233-7.
3. Shinnar S, Molteni RA, Gammon K, D'Souza BJ, Altman J, Freeman JM. Intraventricular hemorrhage in the premature infant. *N Engl J Med*. 1982;306:1464-8.
4. McMenamin JB, Shackelford GD, Volpe JJ. Outcome of neonatal intraventricular hemorrhage with periventricular echodense lesions. *Ann Neurol*. 1984;15:285-90.

5. Szymonowicz W, Yu VYH, Bajuk B, Astbury J. Neurodevelopmental outcome of periventricular hemorrhage and leukomalacia in infants 1250 g or less at birth. *Early Hum Dev.* 1986;14:1-7.
6. Banstra ES, Montalvo BM, Goldberg RN. Prophylactic indomethacin for prevention of intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics.* 1984;74:1107-12.
7. Bada HS, Green RS, Pourcyrous M, et al. Indomethacin reduced the risks of severe intraventricular hemorrhage. *J Pediatr.* 1989;115:631-7.
8. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkrmaz RA. Randomized indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight neonates. *J Pediatr.* 1985;107:937-43.
9. Ment LR, Oh W, Ehrenkrmaz RA, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics.* 1994;93:543-550.
10. Fowlie PW, Davis PG. Prephylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(3):CD000174.
11. Leffler CW, Busija DW, Fletcher AM, Beasley DG, Hessler JR, Green RS. Effects of indomethacin upon cerebral hemodynamics of newborn pigs. *Pediatr Res.* 1985;19: 1160-4.
12. Chemtob S, Beharry K. *Pediatr Res.* 1991;30:106-11.
13. Dahlgren N, Nilsson B, Sakabe T. The effect of indomethacin on cerebral blood flow and oxygen consumption in the rat at the normal and increased carbon dioxide tension. *Acta Physiol Scand.* 1982;3:475-85.
14. Ment LR, Stewart WB, Ardito TA, Huang E, Madri JA. Indomethacin promotes germinal matrix microvessel maturation in the newborn beagle pup. *Stroke.* 1992;23:1132-7.
15. Betkerur MV, Yeh TF, Miller K, Glasser RJ, Pildes RS. Indomethacin and its effects on renal function and urinary kallikrein excretion in premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 1981;68:99-102.
16. Van Bel F, Guit GL, Schipper J, Van de Bor M, Baan J. Indomethacin-induced changes in renal blood flow velocity waveform in premature infants investigated with color Doppler imaging. *J Pediatr.* 1991;118:621-6.
17. Grosfeld JL, Chaedt M, Molinari F. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus imaging. *J Pediatr.* 1991;118:621-6.
18. Ojala R, Ikonen S, Tammela O. Perinatal indomethacin treatment and neonatal complications in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 2000;159:153-5.
19. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, et al. Safety and effect of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomized control trial. *Eur J Pediatr.* 2002;161:202-7.
20. Coceani F, White E, Bodach E, Olley PM. Age-dependent changes in the response of the lamb ductus arteriosus to oxygen and ibuprofen. *Can J Physical Pharmacol.* 1979;57: 825-37.
21. Varvarigou A, Bardin LC, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiu A, Aranda JV. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA.* 1996;275:539-44.
22. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Acker KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. *Arch Dis Child.* 1997;76:F179-84.
23. Dani C, Bertini G, Reali MF, et al. Prophylaxis of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2000;89:1369-74.
24. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343:674-81.
25. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Toso C. Comparative evaluation of the effect of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1997;131:549-54.
26. Mosca F, Bray M, Colnaghi MR, Fumagalli M, Compagnoni G. Cerebral vasoreactivity to arterial carbon dioxide tension in premature infants: effect of ibuprofen. *J Pediatr.* 1999;135:644-6.
27. Grosfeld JL, Kamman K, Grass K, Cikrit D, Ross D, Wolfe M. Comparative effects of indomethacin, prostaglandin E₁ and ibuprofen on bowel ischemia. *Pediatr Surg.* 1983;18: 738-42.
28. 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.
29. Malcom DD, Segar JL, Robillard E, Chemtob S. Indomethacin compromises hemodynamics during positive-pressure ventilation independently of prostanoids. *J Appl Physiol.* 1993;74:1672-8.
30. Chemtob S, Beharry K, Barra T, Varma DR, Aranda JV. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. *Stroke.* 1990;21:777-84.
31. Chemtob S, Roy MS, Abran D, Fernandez H, Varma DR. Prevention of post-asphyxial increase in hiper peroxides and retinal function deterioration in the newborn pig by of and free radical generation. *Pediatric Res.* 1993;33:336-40.
32. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Keffier H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birthweight less than 1500 grams. *J Pediatr.* 1978;92:529-34.
33. De Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasounds. *Brain Res.* 1992;49:2-6.
34. Rastogi A, Akintorin SM, Bez ML, Morales P, Pildes PS. A controlled trial of dexamethason to prevent bronchopulmonary dysplasia in surfactant-treated infants. *Pediatrics.* 1996;98:204-10.
35. American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs, Committee on Fetus and Newborn, and Committee on Infectious Disease. Prophylaxis and treatment of neonatal gonococcal infections. *Pediatrics.* 1980;65:1047-8.
36. Shennan AT, Dunn MS, Ohlsson A, Lennox K, Hoskins EM. Abnormal pulmonary outcomes in premature infants: prediction from oxygen requirement in the neonatal period. *Pediatrics.* 1988;82:527-32.
37. Bell MJ, Ternberg SL, Feigin RD, Keating JP, Marshall R, Barton L, et al Neonatal necrotizing enterocolitis: therapeutic decisions based upon clinical staging. *Am Surg.* 1978;187: 1-12.
38. Committee for the Classification of Retinopathy of Prematurity. An international classification of retinopathy of prematurity. *Arch Ophthalmol.* 1984;102:1130-4.
39. Li DY, Hardy P, Abran D, et al. Key role for cyclooxygenase-2 in PGE₂ and PGF₂, receptor regulation and cerebral blood flow of the newborn. *Am J Physiol.* 1997;273: R1283-90.
40. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD004213.
41. Pappius HM, Wolfe LS. Effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral metabolism and blood flow in traumatized brain. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1983;3:448-9.
42. Patel J, Robert 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.
43. Pellicer A, Aparicio M, Cabanas F, Valverde E, Quero J, Stiris TA. Effects of the cyclo-oxygenase blocker ibuprofen on cerebral blood flow during normocarbida and hypercarbida newborn piglets. *Am Pediatr.* 1999;88:82-8.
44. Siesjo BK. Cerebral circulation and metabolism. *J Neurosurg.* 1984;60:883-908.
45. Therkelsen K, Jensen KA, Freundlich M, Thorshange H, Bunemann L, Bogeskov-Nielsen L. Endothelin-1 and cerebral blood flow: influence of hypoxia, hypercapnia, and indomethacin on circulating endothelin levels in healthy volunteers. *Scand J Clin Lab Invest.* 1994;54:441-51.
46. Gallo JM, Gall IP, Gillespie WR, Albert KS, Perrier D. Ibuprofen kinetics in plasma and synovial fluid of arthritic patients. *J Clin Pharmacol.* 1986;26:65-70.
47. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Rozé JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet.* 2002;259:1486-8.