



## **INFORME TÉCNICO SEMTS-DAUM-DIGEMID/MINSA**

<b>Proceso:</b>	Elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME)
<b>Solicitante:</b>	Equipo Técnico para el proceso de elaboración de la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al PNUME

### **I. Datos de la solicitud**

<b>Medicamento solicitado:</b>	IBUPROFENO 5MG/ML Inyectable
<b>Indicación específica:</b>	Cierre farmacológico de persistencia de ductus arterioso
<b>Institución que lo solicita:</b>	ESSALUD
<b>Número de casos anuales:</b>	100 casos nuevos/año

### **II. Datos del medicamento**

<b>Denominación Común Internacional:</b>	IBUPROFENO
<b>Formulación propuesta para inclusión</b>	IBUPROFENO 5MG/ML Inyectable
<b>Verificación de Registro Sanitario<sup>1</sup>:</b>	01 Registro Sanitario vigente
<b>Alternativas en el PNUME<sup>2</sup>:</b>	Indometacina 1mg inyectable

La estrategia de búsqueda sistemática de información científica para el desarrollo del presente informe se realizó en base a la Pirámide de Haynes y se consultó las siguientes fuentes de información:

- De acceso libre
  - Bases de datos: TripDataBase, Pubmed, University of York Centre for Reviews and Dissemination (CDR)The International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INHATA), GENESIS, Medscape, Medline, The Cochrane Library, ICI SISMED, SEACE, Observatorio Peruano de Productos Farmacéuticos.
  - Páginas web de la Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Agencias Reguladoras de Países de Alta Vigilancia Sanitaria, Uppsala Monitoring, NICE, SIGN y otras páginas (colegios, sociedades, asociaciones, revistas médicas)
- Bases de datos de acceso institucional del Centro Nacional de Documentación e Información de Medicamentos (CENADIM-DIGEMID): DynaMed, UpToDate, BestPractice, Micromedex, Newport.

### **III. Información que soporte la relevancia para la salud pública**

Es uno de los defectos cardíacos congénitos más comunes que se caracteriza por una comunicación permanente entre la aorta torácica descendente y la arteria pulmonar, como

<sup>1</sup> SIDIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. Fecha de acceso Junio 2015.

<sup>2</sup> Resolución Ministerial N° 599-2012-MINSA. Documento Técnico: "Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales para el Sector Salud" Perú 2012. Fecha de acceso Junio 2015.

resultado del fracaso en el cierre fisiológico normal del conducto arterioso fetal<sup>3</sup>. El Ductus Arterioso Persistente en la vida fetal desvía la sangre del tronco pulmonar hacia la aorta descendente; durante este período se denomina Ductus Arterioso Permeable, se localiza justo entre las arterias pulmonares, tiene morfología tubular y su diámetro puede ser mayor que el de cada arteria pulmonar, ya que por su luz circula el 70% del gasto cardíaco fetal<sup>4</sup>. Cassels et al, define al DAP, como el ductus arterioso permeable presentes en los bebés mayores de 3 meses. Por lo tanto, la permeabilidad a los 3 meses se considera anormal, y el tratamiento debe ser considerado en este momento, a pesar de la urgencia rara vez es necesaria. El cierre espontáneo después de 5 meses es poco frecuente en el recién nacido a término. Si no se tratan, los pacientes con un gran ductus arterioso persistente están en riesgo de desarrollar el síndrome de Eisenmenger, en la que la Resistencia vascular Pulmonar (RVP) puede exceder la Resistencia vascular sistémica (RVS), y la habitual derivación de izquierda a derecha revierte a una dirección de derecha a izquierda. En esta etapa, la RVP es irreversible, el cierre del ductus arterioso permeable (DAP) está contraindicada, el trasplante de pulmón puede ser la única esperanza de supervivencia a largo plazo.<sup>5</sup> El DAP con frecuencia se diagnostica en los niños pequeños, sin embargo este diagnóstico puede demorarse hasta la niñez o incluso la en la edad adulta. Los signos y síntomas son compatibles con derivaciones de volumen sanguíneo de izquierda a derecha. El volumen de derivación se determina por el tamaño DAP y la resistencia vascular pulmonar (PVR)<sup>6</sup>. EL DAP, también pueden existir con otras anomalías cardíacas, las cuales deben ser considerados en el momento del diagnóstico. EL DAP es crítico para la supervivencia de los recién nacidos con lesiones obstructivas severas en el lado derecho o izquierdo del corazón

La incidencia ductus arterioso persistente varía entre 1/2.500 y 1/5.000 recién nacidos vivos, siendo su frecuencia inversamente proporcional al peso y a la edad gestacional del paciente, así, es posible encontrar un 20% de casos en recién nacidos entre 32 y 36 semanas y en menores de 30 semanas hasta en un 60%. Como lesión aislada se estima que representa entre el 9 y 12% de las cardiopatías congénitas, incrementándose hasta un 20% en las ciudades localizadas a más de 2.500 m sobre el nivel del mar. Se ha observado que afecta con mayor frecuencia el sexo femenino en una proporción de 2 a 1 hasta 3 a 1. Como factores predisponentes se mencionan: antecedente de rubéola materna en el primer trimestre, nacimiento por cesárea, o en ciudades con altitud mayor a 2.500 m sobre el nivel del mar, nacimiento prematuro, la administración de surfactante y la ventilación mecánica.<sup>7</sup>

#### IV. Tratamiento

##### SUMARIOS:

- MICROMEDEX:<sup>8</sup>

<sup>3</sup> kim L, Berger S. Patent Ductus Arteriosus (PDA) Medscape Drug, Diseases & Procedures. Updated Jan 11, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview>

<sup>4</sup> Stapper C. Ductus arterioso persistente. Capítulo XV Cardiopatías congénitas. Cardiología. Sociedad colombiana de Cardiología y cirugía cardiovascular. Colombia 2007

<sup>5</sup> Jeffrey C Milliken, MD; Chief Editor: Stuart Berger. Patent Ductus Arteriosus (PDA). Updated: Aug 31, 2011. Medscape Reference. <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview#a0104>

<sup>6</sup> kim L, Berger S. Patent Ductus Arteriosus (PDA) Medscape Drug, Diseases & Procedures. Updated Jan 11, 2012. <http://emedicine.medscape.com/article/891096-overview>

<sup>7</sup> Stapper C. Ductus arterioso persistente.. Capítulo XV Cardiopatías congénitas. Cardiología. Sociedad colombiana de Cardiología y cirugía cardiovascular. Colombia 2007

<sup>8</sup> Micromedex Drug Summary Information. IBUPROFEN LYSINE. Micromedex®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2015]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>

El mecanismo de acción por el que ibuprofeno cierra el conducto arterioso persistente es desconocida. Sin embargo ibuprofeno es conocida para inhibir la síntesis de prostaglandinas.

- UPTODATE<sup>9</sup>:

Los recién nacidos prematuros con ductus arterioso permeable tiene una tasa de mortalidad mayor que los que no tienen esta afección. El ductus arterioso permeable también se asocia con un mayor riesgo de edema y hemorragia pulmonar y displasia broncopulmonar. Como resultado el manejo se ha centrado en el cierre del ductus arterioso persistente y la prevención.

El manejo del ductus arterioso persistente incluye tres enfoques diferentes:

- Tratamiento de apoyo
- Farmacológico: cierre con inhibidores de la ciclooxigenasa como indometacina e ibuprofeno.
- Ligadura quirúrgica.

El enfoque óptimo del tratamiento actual no se sabe ya que existe una escasez de grandes ensayos controlados aleatorios que comparan los tres diferentes enfoques en la época más reciente de la práctica neonatal. Como resultado no queda claro cuál es el enfoque más conveniente, y si los parámetros clínicos pueden favorecer un enfoque sobre otro. Esta incertidumbre lleva a la gran variabilidad en el manejo del ductus arterioso persistente entre las unidades de cuidados intensivos neonatales e incluso entre los mismos neonatólogos.

En el enfoque del manejo de los neonatos prematuros con ductus arterioso persistente sintomático, las decisiones terapéuticas que a continuación se indican, se basan en la gravedad de las enfermedades respiratorias y la continua necesidad de ventilación mecánica.

- Se recomienda tratamiento de soporte para todos los recién nacidos prematuros con ductus arterioso persistente. Esto incluye proporcionar un ambiente térmico neutro, utilizando presión positiva espiratoria final para mejorar el intercambio de gases, manteniendo un hematocrito de 35 a 40%, la restricción de líquidos entre 110 a 130 mL/kg por día, y el uso de hipercapnia permisiva y baja saturación de oxígeno. Si la terapia con diuréticos es indicación expresa, recomienda el uso de diuréticos tiazídicos por ejemplo clorotiazida, sobre los diuréticos de asa como la furosemida.
- En los bebés con un ductus arterioso persistente que siguen dependiendo de la ventilación mecánica después de dos semanas, le recomendamos un curso de un inhibidor de ciclooxigenasa (COX) (indometacina o ibuprofeno). Un segundo curso de inhibidor de COX se administrará cuando el seguimiento de las ecocardiogramas demuestran un ductus arterioso persistente y el niño sigue siendo dependiente de un ventilador.
- Sugerimos que la ligadura quirúrgica sólo se realice en niños con gran ductus arterioso persistente que permanecen con ventilador y no han respondido a inhibidores de la COX
- No se recomienda el uso de inhibidores de la COX como profiláctico para reducir la incidencia de ductus arterioso persistente, ya que en muchos niños, que no desarrollarían ductus arterioso persistente

---

<sup>9</sup> Joseph B Philips. Management of patent ductus arteriosus in premature infants UpToDate® (version 19.2). [Internet]. [Fecha de consulta: Noviembre 2011]. URL disponible en: <http://www.uptodate.com/>

importante, son innecesariamente expuestos a drogas con efectos adversos potencialmente graves.

#### IBUPROFENO.

En las revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados, ibuprofeno fue tan efectivo como indometacina en el cierre del ductus arterioso persistente y se asoció con un menor riesgo de enterocolitis necrotizante e insuficiencia renal transitoria y una menor duración de la ventilación mecánica. En un meta-análisis, no hubo diferencia en la incidencia de hemorragia pulmonar entre los pacientes tratados con ibuprofeno y los que recibieron indometacina. La dosificación de ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente es una dosis inicial de 10 mg/kg, seguido de dos dosis adicionales de 5 mg/kg administradas a intervalos de 24 horas. Ibuprofeno se ha administrado típicamente como una preparación intravenosa en los países desarrollados. Sin embargo, la preparación intravenosa es cara y muchos países en desarrollo utilizan ibuprofeno oral para el cierre del ductus arterioso persistente. En una revisión sistemática parece que la administración oral de ibuprofeno es igualmente eficaz como la administración intravenosa. Se necesitan ensayos adicionales para evaluar la eficacia de una dosis alta versus dosis estándar de ibuprofeno, y la infusión continua versus la administración intermitente administrados por vía intravenosa. Además se necesitan estudios de seguimiento para determinar los resultados a largo plazo de los recién nacidos tratados con ibuprofeno.

#### INDOMETACINA

Se ha establecido claramente tanto por estudios observacionales y ensayos aleatorizados que indometacina aumenta la tasa de cierre del ductus arterioso persistente dentro de las 24 horas de su administración. No se ha establecido claramente el momento óptimo, la dosis y duración del tratamiento. La farmacocinética de la indometacina varía entre los lactantes prematuros y la vida media en suero disminuye con la edad postnatal. Además la constricción ductual y los efectos adversos de la indometacina no se correlacionan fuertemente con las concentraciones plasmáticas. Aunque algunos estudios sugieren que las concentraciones de indometacina para ajustar la dosis puede mejorar la tasa de cierre ductual, estas medidas no están ampliamente disponibles. Basado en esta información la indometacina generalmente se administra por vía intravenosa en dosis múltiples que oscilan entre 0,1 y 0,2 mg/kg por dosis administrada a intervalos de 12 a 24 horas. Debido a que indometacina suprime la síntesis de prostaglandina sólo transitoriamente, se sugiere un curso prolongado de indometacina para mantener la constricción ductual mientras se produce la remodelación anatómica .

#### - DYNAMED<sup>10</sup>

Eficacia comparativa: indometacina vs. ibuprofeno:

- **Ibuprofeno IV o oral pueden tener tasa similar de cierre del ductus arterioso persistente y menor riesgo de enterocolitis necrotizante en comparación con indometacina oral o IV en los bebés prematuros al nacer con bajo peso**

---

<sup>10</sup> PATENT DUCTUS ARTERIOSUS. DynaMed powered by EBSCOhost® [En línea]. [Fecha de consulta: Octubre 2015]. URL disponible en: <http://dynamed.ebscohost.com>.

- Basado en revisión Cochrane de ensayos con limitaciones metodológicas
- Revisión sistemática de 33 ensayos aleatorios o cuasialeatorios que evaluaron ibuprofeno en bebés prematuros o de bajo peso al nacer (o ambos) con ductus arterioso persistente.
- la mayoría de los ensayos tenían  $\geq 1$  limitación incluida
  - poco clara o no ocultamiento de la asignación
  - poco clara o no cegamiento
  - pequeño tamaño de la muestra
- la comparación de ibuprofeno oral o IV a indometacina oral o IV
  - diferencias significativas en
    - Cierre del ductus arterioso persistente en el análisis de 21 ensayos con 1.102 infantes
    - enfermedad pulmonar crónica a los 28 días (RR 1.2; IC del 95% 0,93 a 1,55) en el análisis de 5 ensayos con 292 niños (90% de los niños en el grupo de ibuprofeno tenían formulación IV)
  - asociado con el ibuprofeno
    - menor riesgo de enterocolitis necrotizante en el análisis de 16 ensayos con 948 recién nacidos. RR 0,64 (IC 95% 0,45 a 0,93), NNT 20 (95% IC 13-100)
    - menor duración de la asistencia respiratoria (diferencia media -2.35 días, 95% IC -3,71 a -0,99 días) en el análisis de 6 ensayos con 471 recién nacidos
- en el análisis restringido a ibuprofeno oral en comparación con la indometacina oral o IV
  - ibuprofeno oral es asociada con la reducción de enterocolitis necrotizante en el análisis de los 7 ensayos con 249 recién nacidos
    - RR 0,41 (IC 95% 0,23-0,73)
    - NNT 8 (95% CI 5-20)
  - diferencias significativas en el cierre del ductus arterioso persistente en el análisis de 8 ensayos con 272 recién nacidos
- **Ibuprofeno IV parece similar a la indometacina IV para el cierre del ductus arterioso persistente, pero ibuprofeno IV puede aumentar el riesgo de enfermedad pulmonar crónica**
  - basado en la revisión sistemática de ensayos de baja a moderada calidad
  - revisión sistemática de 20 ensayos aleatorios que evaluaron indometacina IV vs. ibuprofeno o placebo para ductus arterioso persistente a la edad > 24 horas en 1.309 recién nacidos prematuros
  - compara ibuprofeno IV frente a la indometacina IV
    - Ibuprofeno IV asociado con un mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica a cualquier edad en comparación con la indometacina en el análisis de 6 ensayos con 508 recién nacidos
    - No hay diferencias significativas en el cierre del ductus arterioso persistente
- **BEST PRACTICE<sup>11</sup>**

El tratamiento con indometacina por lo general se lleva a cabo en bebés prematuros tras día 2 o 3 de la vida y ha demostrado tener un éxito en el cierre de ductus arterioso persistente en comparación con el placebo. No hubo diferencias significativas que ha

---

<sup>11</sup> Joyce T. Johnson patent ductus arteriosus. BestPractice [Internet]. Actualizado julio 2015. [Consultado octubre del 2015]. Disponible en: <http://bestpractice.bmj.com>

demostrado el éxito en el cierre ductus arterioso persistente éxito un curso prolongado de indometacina (> 4 y por lo general 7 dosis), además de la necesidad de re-tratamiento, necesidad de ligadura quirúrgica, o los resultados como la mortalidad y la incidencia de comorbilidades como enfermedad pulmonar crónica o enterocolitis necrotizante con este régimen de más tiempo. Si el primer curso de la indometacina no logra tener éxito, se administra por lo general un segundo curso. La valoración del Péptido natriurético tipo B (BNP) ha demostrado reducir el número de dosis indometacina primarias en lactantes con ductus arterioso persistente.

La atención también se le ha dado al ibuprofeno como alternativa a la indometacina para el tratamiento de la ductus arterioso persistente en esta población. Varios metaanálisis han encontrado ninguna diferencia en términos de cierre ductus arterioso persistente exitosa entre estos dos tratamientos, pero tenían ligeramente diferentes resultados con respecto a morbilidades secundarias. Un meta-análisis comparó formas intravenosas de ambos fármacos y no encontró diferencias en el riesgo de enterocolitis necrotizante o hemorragia intra-ventricular, pero sí encontró un mayor riesgo de enfermedad pulmonar crónica en los pacientes tratados con ibuprofeno frente a la indometacina. Otro meta-análisis, que comparó tanto ibuprofeno oral e intravenoso con indometacina, encontró una disminución del riesgo de enterocolitis necrotizante en pacientes tratados con ibuprofeno. Otro estudio encontró que ibuprofeno oral fue tan eficaz como el ibuprofeno e indometacina intravenosa.

#### GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA (internacional):

- Reino Unido en su Guía de Práctica Clínica<sup>12</sup> sobre el ductus arteriosos persistente señala que el tratamiento farmacológico para iniciar el cierre con inhibidores de la prostaglandina, ibuprofeno es el fármaco de elección para este fin. Actualmente no está disponible indometacina en Reino Unido. El tratamiento farmacológico es utilizado dentro de las 2 semanas de edad, pero puede ser eficaz hasta las 6 semanas. Las indicaciones son:
  - Bebes nacidos con <34 semanas de gestación con ductus arterioso persistente significativa con evaluación clínica o ecocardiográfico.
  - Incluyen bebes dependientes de ventilación o ductus arterioso persistente con efectos hemodinámicos
  - Bebes monitorizados con ductus arterioso persistente no significativa.
- Contraindicaciones del uso de ibuprofeno:
  - Lesión cardiaca conducto dependiente
  - Insuficiencia renal significativa: producción de orina <1 ml/kg/hora o creatinina 120 mcmmol/L
  - Trombocitopenia significativa. Es decir recuento de plaquetas <50x10<sup>9</sup>/L.
  - Sospecha o enterocolitis necrotizante definida.
  - Fase activa de hemorragia significativa
- La Guía de Práctica Clínica de la Clínica de la Mujer<sup>13</sup> en Colombia señala que el cierre farmacológico del ductus arterioso persistente se debe hacer con inhibidores de la enzima ciclooxigenasa tales como la indometacina intravenosa, ibuprofeno ya se apor vía intravenosa u oral, ambos con éxito terapéutico entre el 75-93% con similar

<sup>12</sup> National Health Service (NHS). NHSnetworks. Patent Ductus Arteriosus. [Internet]. PDA 2013-15 [Consultado octubre del 2015]. Disponible en: <https://www.networks.nhs.uk/nhs-networks/staffordshire-shropshire-and-black-country-newborn/neonatal-guidelines/cardiovascular/patent-ductus-arteriosus-pda>

<sup>13</sup> Clínica de la Mujer. Guía de práctica clínica Ductus arterioso permeable en pacientes prematuros. Colombia 2014. Disponible en: [http://www.clinicadelamujer.com.co/files/ductus\\_tsg.pdf](http://www.clinicadelamujer.com.co/files/ductus_tsg.pdf)

tasa de mortalidad, reapertura del ductus y morbilidad neonatal, pero menor aumento de creatinina con el uso de ibuprofeno.

- Indometacina: Administración IV con dosis que depende de las horas de vida del paciente, indicándose cada 12 horas y con total de 3 dosis de la siguiente manera:
  - Paciente menor de 48 horas de vida: 0.2-0.1-0.1mg/k/dosis
  - Paciente mayor de 48 horas de vida: 0.2-0.2-0.2mg/k/dosis
  - Paciente mayor de 7 días de vida: 0.2-0.25-0.25 mg/k/dosis
- Ibuprofeno: Administración oral o IV. Se recomienda la misma dosis para todos los pacientes independiente de las horas de vida, administrada en 3 dosis con intervalos cada 24 horas así:
  - 10mg/k dosis inicial
  - 5 mg/k segunda dosis
  - 5 mg/k tercera dosis

Recomendaciones para tener en cuenta en la administración de medicamentos

- Administración debe ser lenta para disminuir efectos adversos
  - El segundo ciclo del medicamento está indicado en: casos que falle primer ciclo, persistencia de Ductus abierto sintomático o con repercusión hemodinámica y en pacientes en quienes no hayan contraindicaciones para hacerlo
  - No se recomienda tercer ciclo por alta posibilidad de falla. En los pacientes en quienes se observen después de la primera dosis efectos secundarios como hipertensión arterial, oliguria, distensión abdominal, sospecha de enterocolitis, aumento de nitrogenados, se deberá solicitar ecocardiograma de control y si el ductus arterioso continua abierto la decisión de continuar o suspender el manejo se tomara en conjunto entre neonatología y cardiología pediátrica.
- El Hospital San Juan de Dios de la Serena<sup>14</sup> en Chile, en su guía de tratamiento de la unidad de cuidados intensivos neonatal señala que el tratamiento farmacológico incluye:

- Indometacina.  
Dosis inicial: 0,2 mg/kg seguido por dosis ajustadas por edad  
Dosis subsecuentes:  
<2 días 0,25 mg/kg/dosis cada 12 horas por 2 dosis  
2-7 días 0,2 mg/kg/dosis por hora por 2 dosis  
> 7 días 0,25 mg/kg/dosis cada 12 horas por 2 dosis

Tratamiento oral: debido a la no disponibilidad de la formulación intravenosa, se ha planteado el uso de indometacina oral para el cierre del ductus arterioso persistente. Por lo general, se mezcla la dosis con 2-5 ml de leche materna extraída y se administra a través de la sonda oro-gástrica. Sin embargo, por el mayor riesgo de hemorragia digestiva, debe valorarse cuidadosamente su relación costo-beneficio antes de recurrir a ella.

El índice de cierre con indometacina es 80%. La eficacia no es afectada por la edad gestacional o peso al nacer. La cura debe ser completada, incluso si el cierre se produce antes de la tercera dosis.

- Ibuprofeno.

---

<sup>14</sup> Hospital San Juan de Dios La Serena. Guías de tratamiento unidad de Cuidados Intensivos Neonatal. Chile - 2012. Disponible en: [http://www.manuelosses.cl/BNN/gpc/Guias%20NN%20La%20Serena\\_2012.pdf](http://www.manuelosses.cl/BNN/gpc/Guias%20NN%20La%20Serena_2012.pdf)

Tratamiento oral: los resultados de dos estudios que administraron ibuprofeno oral fueron similares al uso endovenoso, pero mostraron un aumento en el riesgo de hemorragia gastrointestinal (NND 4; IC del 95%: 2 a 17).

Dosis inicial de 10 mg/kg, seguida de 5 mg/kg/dosis x 2 dosis cada 24 horas.

Ibuprofeno tiene una eficacia similar a la indometacina respecto del cierre del ductus (RR 1.02, 95% IC: 0.4 a 1.10, p=0.70) con efectos secundarios menores.

- El Hospital Universitario de Ginebra<sup>15</sup> en Suiza, en su protocolo de utilización de indometacina e ibuprofeno intravenoso en neonatología, señala: que la indometacina es el tratamiento de primera elección para el tratamiento del conducto arterioso persistente. Un meta-análisis de la colaboración Cochrane, no hay diferencia en la actividad entre el ibuprofeno e indometacina. El riesgo de oliguria se reduce con ibuprofeno con respecto a indometacina, pero el riesgo de acontecimientos adversos pulmonares se incrementa (displasia broncopulmonar, hipertensión pulmonar). Aunque la oliguria es más frecuente con la indometacina. La administración concomitante con furosemida aumenta aún más el riesgo de insuficiencia renal aguda en niños prematuros con ductus arterioso persistente tratados con indometacina, pero no reduce la eficacia de indometacina. Un meta-análisis mostro que el uso de ibuprofeno o indometacina no se asoció con un mayor beneficio o; riesgo de enterocolitis necrotizante o hemorragia intraventricular. Dado que actualmente no hay datos a largo plazo con ibuprofeno, y el tratamiento con ibuprofeno es aproximadamente 6 veces más caro que indometacina, ibuprofeno sigue siendo un tratamiento de segunda elección en el Hospital Universitario de Ginebra.

## **V. Resumen de la evidencia comparativa en eficacia/efectividad**

### **META-ANÁLISIS Y/O REVISIONES SISTEMÁTICAS**

- En una revisión sistemática de Cochrane<sup>16</sup>, cuyo objetivo fue determinar la efectividad y seguridad de ibuprofeno en comparación con indometacina, otro inhibidor de la ciclooxigenasa, placebo o ninguna intervención para cerrar un ductus arterioso persistente en recién nacidos prematuros y de bajo peso al nacer. Los autores realizaron búsquedas en The Cochrane Library, MEDLINE, EMBASE, Clinical-trials hasta mayo del 2014. En la revisión se incluyeron 33 estudios con 2190 recién nacidos. Dos estudios compararon ibuprofeno intravenoso versus placebo (270 lactantes). En un estudio (134 lactantes) ibuprofeno redujo la incidencia de fracaso de cierre de ductus arterioso persistente (RR 0,71; IC 95%: 0.51 a 0.99). En un estudio (136 pacientes), ibuprofeno redujo el resultado de mortalidad infantil, abandono o bebés que requirieron tratamiento de rescate (RR 0.58; IC 95%: 0.38-0.89). Un estudio (64 niños) compararon ibuprofeno oral con placebo y se observó una reducción significativa en el fracaso de cierre del ductus arterioso persistente (RR 0.26, IC 95% 0.11-0.62). **21 estudios (1 102 neonatos) informaron tasas de fracaso de cierre de ductus arterioso persistente con ibuprofeno (oral o iv) en comparación con indometacina (oral o iv), no hubo diferencias significativas entre los grupos (RR 1.00, IC 95%: 0.84 a 1.20).** El riesgo de desarrollar enterocolitis necrotizante se redujo con ibuprofeno (16 estudios, 948 lactantes, RR 0.64, IC 95% 0.45 a 0.93). La duración de la asistencia respiratoria

<sup>15</sup> Hôpitaux Unibversitaires de Genève. Utilisation de l'indometacine et de l'ibuprofene iv en neonatologie. Actualizado al 30/01/2015. Suiza. Disponible en: [http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/indometacine\\_ibuprofene\\_protocole.pdf](http://pharmacie.hug-ge.ch/infomedic/utilismedic/indometacine_ibuprofene_protocole.pdf)

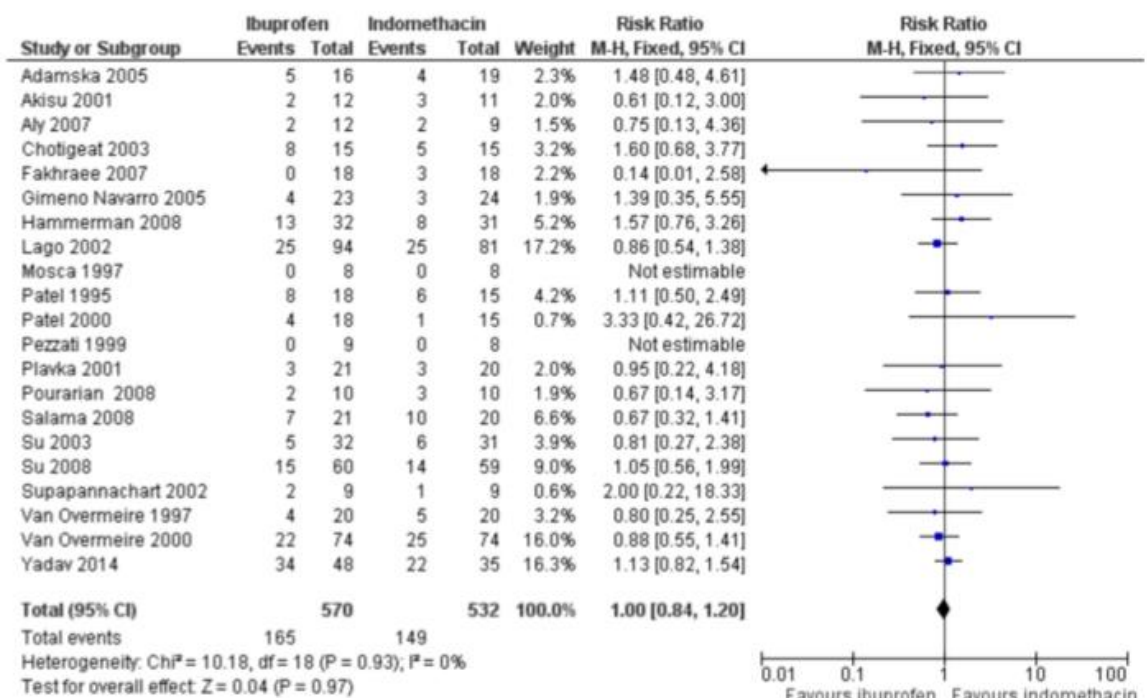
<sup>16</sup> Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 2. Art. No.: CD003481



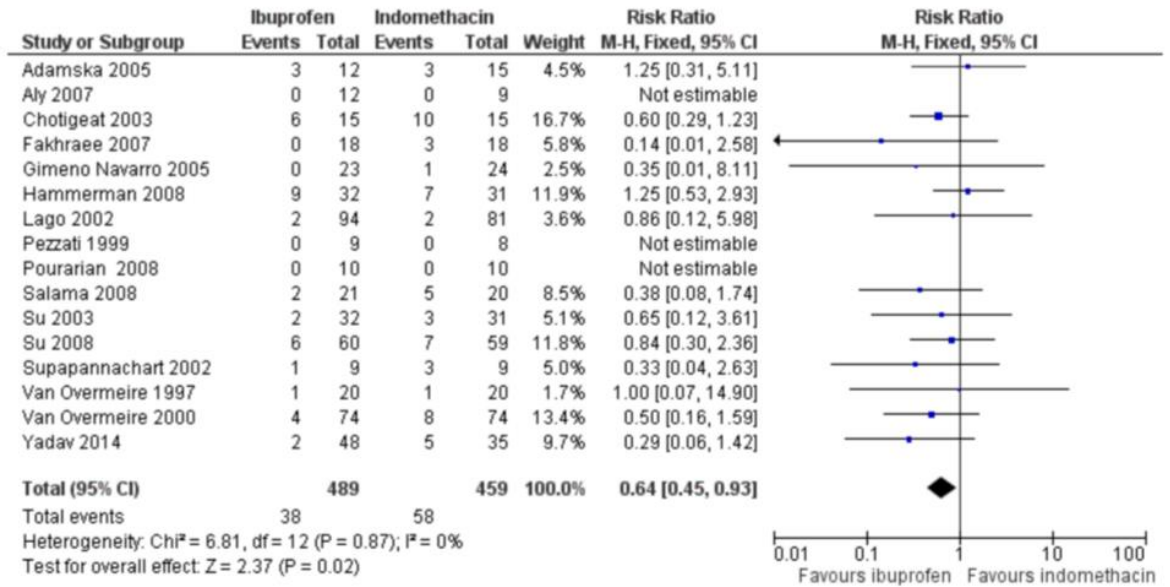
se redujo con ibuprofeno (oral o iv) en comparación con indometacina oral (seis estudios, 471 lactantes).

Ocho estudios (272 lactantes) informaron sobre las tasas de fracasos para el cierre del ductus arterioso persistente en un subgrupo de estudios que compararon ibuprofeno oral con indometacina (oral o iv). No hubo diferencia significativa entre los grupos (RR 0.96, IC 95%: 0.73-1.27). El riesgo de enterocolitis necrotizante se redujo con ibuprofeno oral en comparación con indometacina (oral o iv) (7 estudios, 249 lactantes, RR: 0.41, IC 95%: 0.23-0.73). Hubo una disminución del riesgo de fracaso de cierre de ductus arterioso persistente con ibuprofeno oral en comparación con ibuprofeno iv (4 estudios, 304 lactantes, RR 0.41; IC 95% 0.27-0.64), la insuficiencia renal fue transitoria fue menos frecuente en los lactantes que recibieron ibuprofeno frente a indometacina.

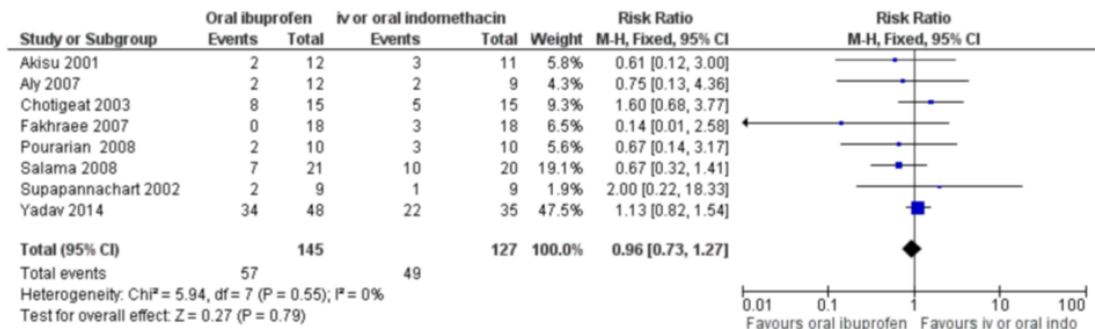
**Figure 1. Forest plot of comparison: 3 Intravenous or oral ibuprofen versus intravenous or oral indomethacin, outcome: 3.1 Failure to close a patent ductus arteriosus (after single or three doses).**



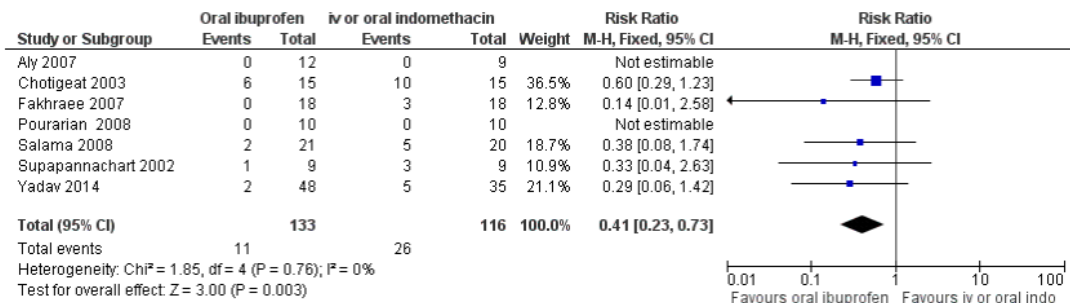
**Figure 2. Forest plot of comparison: 3 Intravenous or oral ibuprofen versus intravenous or oral indomethacin, outcome: 3.17 Necrotising enterocolitis (any stage).**

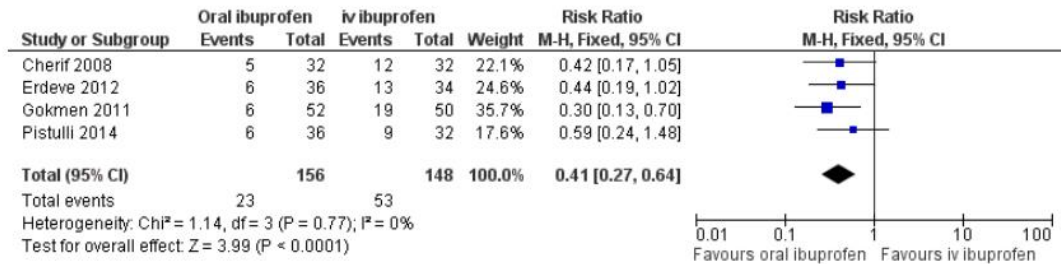


**Figure 3. Forest plot of comparison: 4 Oral ibuprofen versus intravenous or oral indomethacin, outcome: 4.1 Failure to close a patent ductus arteriosus (after three doses).**



**Figure 4. Forest plot of comparison: 4 Oral ibuprofen versus intravenous or oral indomethacin, outcome: 4.18 Necrotising enterocolitis (any stage).**



**Figure 5. Forest plot of comparison: 5 Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen, outcome: 5.1 Failure to close a patent ductus arteriosus (after single or three doses).**


Los autores concluyen indicando que ibuprofeno es tan efectivo como indometacina en el cierre del ductus arterioso persistente y en la actualidad parece ser el fármaco de elección. Ibuprofeno reduce el riesgo de enterocolitis necrotizante necrotizante e insuficiencia renal transitoria. La administración oro-gástrica de ibuprofeno parece tan eficaz como la administración intravenosa. Para hacer otras recomendaciones, se necesitan estudios para evaluar la eficacia de dosis altas versus dosis estándar de ibuprofeno. Los estudios carecen de una evaluación del efecto de ibuprofeno a largo plazo en niños con ductus arterioso persistente.

## VI. Resumen de la evidencia comparativa en seguridad

- MICROMEDEX:<sup>17</sup>

### IBUPROFENO LYSINA

Adverse Effects
Ver información detallada en DRUGDEX ▶
<b>Common</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Cardiovascular:</b> Edema (4% )</li> <li>• <b>Dermatologic:</b> Skin lesion (16% )</li> <li>• <b>Endocrine metabolic:</b> Adrenal insufficiency (7% ), Hypoglycemia (12% )</li> <li>• <b>Hematologic:</b> Anemia (32% )</li> </ul>

### INDOMETACINA

Adverse Effects
Ver información detallada en DRUGDEX ▶
<b>Common</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Endocrine metabolic:</b> Hyponatremia (neonates, 3% to 9% ), Transitory neonatal hyperkalemia (3% to 9% )</li> <li>• <b>Gastrointestinal:</b> Abdominal pain (1% to less than 3% ), Constipation (1% to less than 3% ), Diarrhea (1% to 3% ), Indigestion (1% to 9% ), Nausea (3% to 9% )</li> <li>• <b>Hepatic:</b> Increased liver enzymes (up to 15% )</li> <li>• <b>Neurologic:</b> Dizziness (3% to 9% ), Headache (11% to 16% ), Somnolence (1% to less than 3% ), Vertigo (1% to less than 3% )</li> <li>• <b>Otic:</b> Tinnitus (1% to less than 3% )</li> <li>• <b>Renal:</b> Newborn renal dysfunction (41% )</li> </ul>

<sup>17</sup> Micromedex Drug Summary Information. Drug Comparison Results. Micromedex®. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2015]. URL disponible en: <http://www.micromedexsolutions.com/>



Serious

- **Hematologic:** Bleeding (32% ), Sepsis (43% ), Ventricular hemorrhage (29% )
- **Renal:** Renal impairment (6% )
- **Respiratory:** Respiratory failure (10% ), Respiratory tract infection (19% )

Serious

- **Cardiovascular:** Cardiac dysrhythmia (less than 1% ), Congestive heart failure (less than 1% ), Myocardial infarction, Neonatal cardiovascular disorder, Thrombotic tendency observations
- **Dermatologic:** Erythroderma (less than 1% ), Stevens-Johnson syndrome (less than 1% ), Toxic epidermal necrolysis (less than 1% )
- **Gastrointestinal:** Gastrointestinal hemorrhage (adults, less than 1%; neonates, 3% to 9% ), Gastrointestinal perforation (adults, less than 1%; neonates, less than 3%), Gastrointestinal ulcer (less than 1% ), Inflammatory disorder of digestive tract, Necrotizing enterocolitis in fetus OR newborn
- **Hematologic:** Aplastic anemia, Neutropenia
- **Hepatic:** Hepatic necrosis, Hepatitis (less than 1% ), Jaundice (less than 1% ), Liver failure
- **Immunologic:** Anaphylactoid reaction (less than 1% )
- **Neurologic:** Cerebrovascular accident, Periventricular leukomalacia, Seizure, Ventricular hemorrhage
- **Ophthalmic:** Retinal disorder (less than 1% ), Retinopathy, Retinopathy of prematurity
- **Otic:** Hearing loss (less than 1% )
- **Renal:** Renal failure (less than 1% )
- **Respiratory:** Bronchopulmonary dysplasia of newborn, Bronchospasm (less than 1% ), Persistent pulmonary hypertension of the newborn (less than 3% ), Pulmonary hemorrhage

- En el inserto aprobado por la DIGEMID<sup>18</sup> de ibuprofeno inyectable indica: En la actualidad, se dispone de datos de aproximadamente 1 000 recién nacidos prematuros de la literatura con ibuprofeno. Es difícil evaluar la causalidad de los efectos adversos comunicados en recién nacidos prematuros ya que podrían estar relacionados con las consecuencias hemodinámicas del conducto arterioso persistente al igual que con los efectos directos del ibuprofeno. Las reacciones adversas comunicadas se enumeran a continuación por sistemas y por frecuencia.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: Trombocitopenia, neutropenia.
Trastornos del sistema nervioso	Frecuencia: Hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular.
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Muy frecuentes: displasia broncopulmonar. Frecuentes: hemorragia pulmonar. Poco frecuente: hipoxemia.
Trastornos gastrointestinales	Frecuentes: enterocolitis necrosante, perforación intestinal. Poco frecuente: hemorragia gastrointestinal.
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: oliguria, retención de líquidos, hematuria. Poco frecuentes: fallo renal agudo
Exploraciones complementarias	Muy frecuentes: aumento de la creatinina en sangre, disminución del sodio en sangre.

En un ensayo clínico curativo en 175 recién nacidos prematuros de 35 semanas de edad gestacional, la incidencia de displasia broncopulmonar a las 36 semanas de edad posconcepcional fue de 13/81 (16%) para indometacina frente a 23/94 (24%) para ibuprofeno.

<sup>18</sup> SI DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. [fecha de acceso: Septiembre 2015].



En un ensayo clínico en el que se administró ibuprofeno de forma profiláctica las primeras 6 horas de vida, se comunicaron hipoxemia grave con hipertensión pulmonar en 3 recién nacidos menores de 28 semanas de edad gestacional. Esto se produjo en el plazo de una hora de la primera infusión y remitió en el plazo de 30 minutos después de la inhalación de óxido nítrico.

## VII. Resumen de la evidencia comparativa en costo

### 2.3 COSTO/DISPONIBILIDAD

Costos:

En la base de datos del Observatorio de productos farmacéuticos indica<sup>19</sup>: Ibuprofeno 10mg/2ml inyectable IV S/. 1 473.86

En la base de datos de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)<sup>20</sup> de Argentina, el precio de Indometacina 50 mg/2ml x 3 ampollas es de \$114.52 (pesos), lo que en soles sería aproximadamente S/. 39.31 (cada ampolla S/. 13.10)

## VIII. Resumen del estatus regulatorio

Agencias reguladoras	Indicaciones aprobadas
PERU <sup>21</sup>	Tratamiento del conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo en recién nacidos prematuro de 34 semanas de edad gestacional.
EE.UU. <sup>22</sup>	Ibuprofeno está indicado para cerrar el ductus arterioso persistente clínicamente significativa en niños prematuros con un peso entre 500 y 1500 g. el ensayo clínico que lo aprueba se llevó a cabo entre bebés con un ductus arterioso persistente asintomático. Sin embargo, no se han evaluado las consecuencias más allá de las 8 semanas después del tratamiento; por lo tanto, el tratamiento debe reservarse para los lactantes con evidencia clara de un ductus arterioso persistente clínicamente significativo

## Lista de Medicamentos Esenciales de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

<sup>19</sup> Observatorio de Productos Farmacéuticos DIGEMID (precios sector privado) [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2015]. URL disponible en: <http://observatorio.digemid.minsa.gob.pe/opms>

<sup>20</sup> Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)-Argentina. [Internet]. [Fecha de consulta: octubre 2015]. URL disponible en: <https://servicios.pami.org.ar/vademecum/>

<sup>21</sup> SI DIGEMID. Sistema Integrado de la Dirección General de Medicamentos, Insumos y Drogas. [fecha de acceso: septiembre 2015].

<sup>22</sup> Food and Drug Administration (FDA). [En línea]. [Fecha de consulta: septiembre 2015]. URL disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov>.

- En la 5th Lista Modelo de Medicamentos Esenciales para Niños de la OMS<sup>23</sup> (abril 2015) se encuentra ibuprofeno inyectable 5 mg/mL.

El grupo de expertos de elaboración de la Lista Modelo de Medicamentos Esenciales de la OMS<sup>24</sup> indicaron que si ibuprofeno inyectable va ser incluido en la lista modelo, el mal uso del medicamento en otras indicaciones además del conducto arterioso persistente, debe ser discutido y se deben elaborar medidas preventivas para dicho uso.

Esta indicación se debe a que la fiebre y el dolor son dos de las primeras razones por lo que los pacientes buscan tratamiento médico. Muchas personas en los países en desarrollo creen y confían para su terapia en la forma de inyección, por lo que muchos pacientes insisten en usar inyectables para la fiebre. En los países en desarrollo muchas personas pueden inyectar medicamentos a los pacientes sin ser médicos calificados.

- En el formulario modelo de la OMS<sup>25</sup> para niños para ibuprofeno en solución inyectable 5 mg/ml, señala que este medicamento aparece como representante en su clase farmacológica (ductus arterioso persistente). Otros medicamentos de la misma clase puede tener un rendimiento clínico similar y pueden ser seleccionados para los formularios locales en base a la disponibilidad y el precio.

**Contraindicaciones:** infecciones potencialmente mortales, sangrado activo especialmente intracraneal o gastrointestinal, trombocitopenia o defectos de la coagulación, marcada hiperbilirrubinemia no conjugada, sabe o se sospecha enterocolitis necrotizante, hipertensión pulmonar, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática o insuficiencia cardíaca.

**Precauciones:** puede enmascarar síntomas de infección, controlar la hemorragia, vigilar la función gastrointestinal, enfermedad cardíaca, depleción de volumen, deshidratación, defectos de la coagulación, trastornos alérgicos, insuficiencia renal, deterioro de la función renal que puede dar lugar a insuficiencia renal, insuficiencia hepática.

**Dosis:** neonatos 10 mg/kg como dosis única, seguido por dos dosis de 5 mg/kg después de 24 y 48 horas. El curso se puede repetir después de 48 horas si es necesario.

## **IX. Conclusiones**

En base a la revisión de la información científica respecto al medicamento Ibuprofeno 5MG/ML Inyectable, el Equipo Técnico acuerda incluirlo en la Lista Complementaria de medicamentos para Materno Neonatal al Petitorio Nacional Único de Medicamentos Esenciales (PNUME) como tratamiento de segunda línea para el tratamiento del ductus arterioso persistente.

---

<sup>23</sup> WHO-World Health Organization. WHO Model List of Essential Medicines for Children 5th list. April 2015

<sup>24</sup> WHO-Comments on Ibuprofen from Expert Member. URL disponible en:  
<http://archives.who.int/eml/expcom/expcom16/COMMENTS/Report/ibuprofen.pdf>

<sup>25</sup> WHO-World Health Organization. WHO Model Formulary for Children. Based on the Second Model List of Essential Medicines for Children 2009. April 2010