

RECOMENDACIÓN 2

BÚSQUEDA Y SÍNTESIS DE EVIDENCIA DE EFECTOS DESEABLES E INDESEABLES Guía de Práctica Clínica Displasia broncopulmonar del prematuro - 20177

PREGUNTA 2.- CIERRE TERAPÉUTICO (FARMACOLÓGICO O QUIRÚRGICO) PARA DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN PREMATUROS

Pregunta solicitada: En recién nacidos prematuros con ductus abierto, ¿Se debe realizar cierre terapéutico (quirúrgico o farmacológico), en comparación a no realizar (evolución espontánea)?

BÚSQUEDA DE LA EVIDENCIA

Se realizó una búsqueda general de revisiones sistemáticas asociadas al tema de “Bronchopulmonary dysplasia”. Las bases de datos utilizadas fueron: Cochrane database of systematic reviews (CDSR); Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness (DARE); HTA Database; PubMed; LILACS; CINAHL; PsychINFO; EMBASE; EPPI-Centre Evidence Library; 3ie Systematic Reviews and Policy Briefs Campbell Library; Clinical Evidence; SUPPORT Summaries; WHO institutional Repository for information Sharing; NICE public health guidelines and systematic reviews; ACP Journal Club; Evidencias en Pediatría; y The JBI Database of Systematic Reviews and implementation Reports. No se aplicaron restricciones en base al idioma o estado de publicación. Dos revisores de manera independiente realizaron la selección de los títulos y los resúmenes, la evaluación del texto completo y la extracción de datos. Un investigador experimentado resolvió cualquier discrepancia entre los distintos revisores. En caso de considerarse necesario, se integraron estudios primarios.

Seleccionadas las revisiones sistemáticas o estudios primarios asociadas a la temática, se clasificaron en función de las potenciales preguntas a las que daban respuesta. Los resultados se encuentran alojadas en la plataforma Living Overview of the Evidence (L-OVE). Por lo tanto, al momento de definir la pregunta, la evidencia ya se encontraba clasificada según intervenciones que comparadas.

SÍNTESIS DE LA EVIDENCIA

Análisis de los componentes de la pregunta en formato PICO

POBLACIÓN

Pacientes con ductus arterioso persistente.

INTERVENCIÓN

Cierre terapéutico.

COMPARACIÓN

Placebo o no tratamiento.

DESENLACE (OUTCOME)

Mortalidad a los 28 días, hemorragia intraventricular, enfermedad pulmonar crónica a los 28 días, enterocolitis necrotizante

Resumen de la evidencia identificada

Se identificaron 6 revisiones sistemáticas [1-6] que incluyen 12 estudios primarios que responden la pregunta de interés, de los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados [7-18].

Tabla resumen de la evidencia identificada

Revisión Sistemática	6 [1-6]
Estudios primarios	12 [7-18]

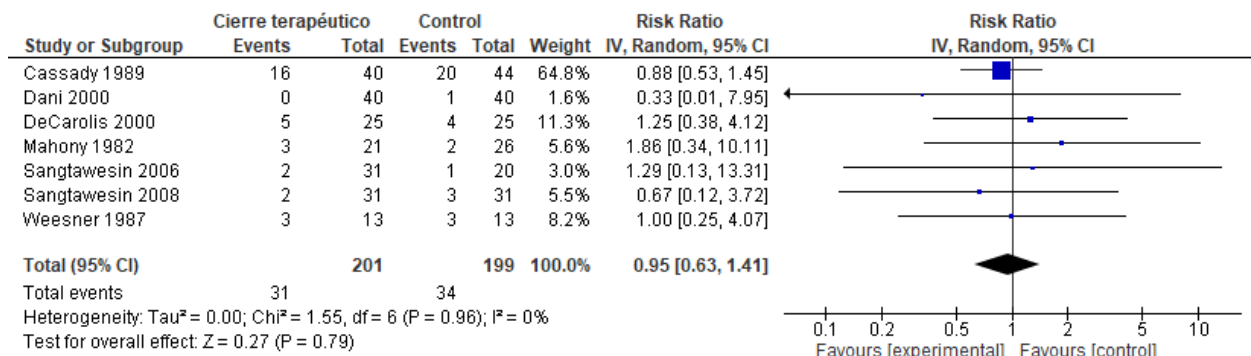
Ver resultados de "[Link a la pregunta en L·OVE](#)" en plataforma L·OVE

Estimador del efecto

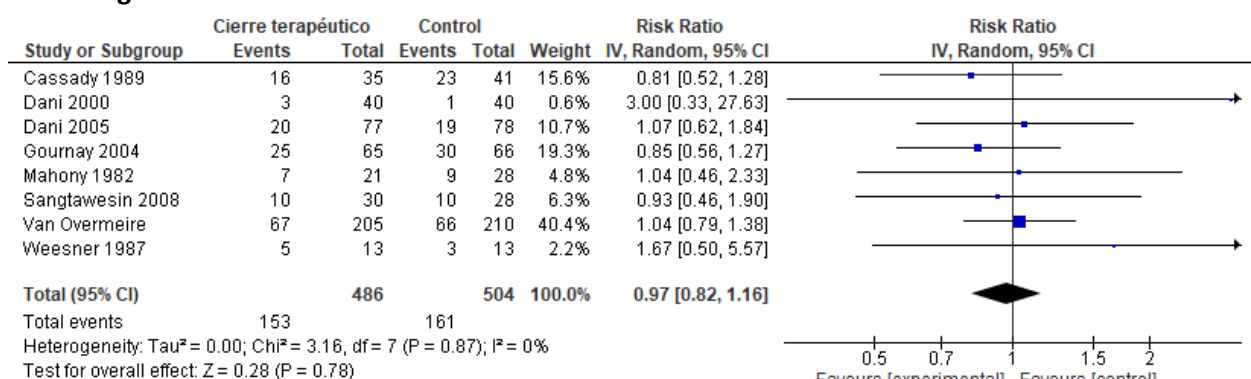
Se realizó un análisis de la matriz de evidencia, ver detalle de las revisiones sistemáticas y estudios evaluados en: [Cualquier tratamiento profiláctico comparado con placebo o no tratamiento para cierre terapéutico en ductus arterial persistente](#). Considerando que ninguna revisión sistemática identificada incluyó todos los estudios primarios relevantes, se rehízo el metanálisis

Metanálisis

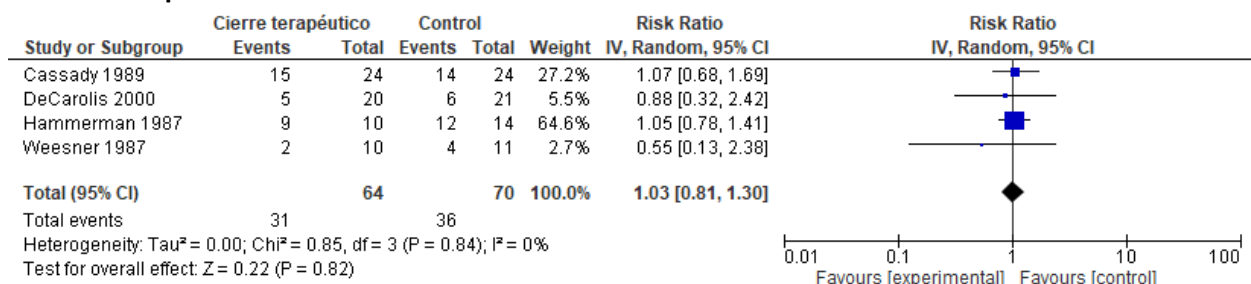
Mortalidad a los 28 días



Hemorragia intraventricular



Enfermedad pulmonar crónica a los 28 días



Enterocolitis necrotizante

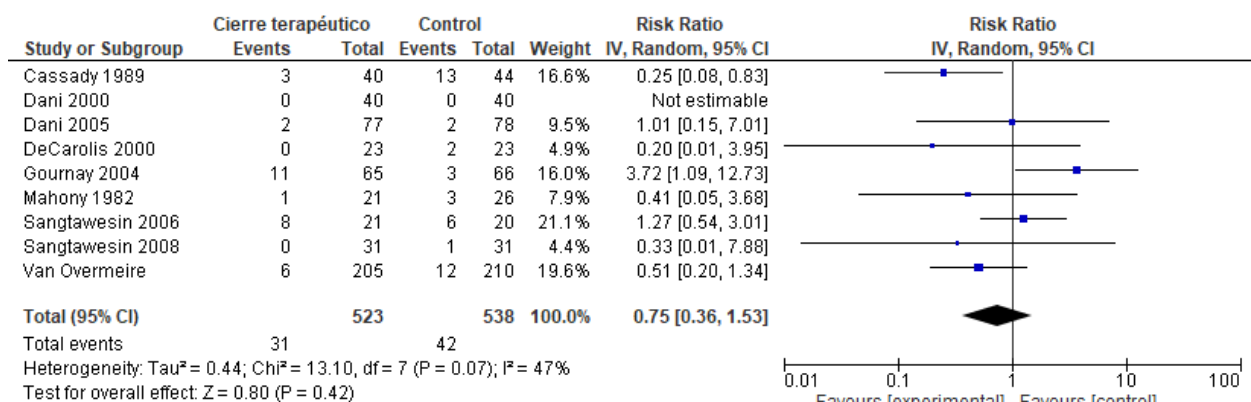


Tabla de Resumen de Resultados (Summary of Findings)

CIERRE TERAPÉUTICO (FARMACOLÓGICO O QUIRÚRGICO) COMPARADO CON PLACEBO O NO TRATAMIENTO PARA DUCTUS ARTERIAL PERSISTENTE						
Pacientes	Ductus arterial persistente					
Intervención	Cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico)					
Comparación	Placebo o no tratamiento					
Desenlaces	Efecto relativo (IC 95%)	Efecto absoluto estimado*			Certeza de la evidencia (GRADE)	Mensajes clave en términos sencillos
		SIN Cierre terapéutico	CON Cierre terapéutico	Diferencia (IC 95%)		
Mortalidad a los 28 días	RR 0,95 (0,63 a 1,41) (7 estudios / 400 pacientes) [(7) (8) (10) (13) (15) (16) (18)]	171 por 1000	162 por 1000	Diferencia: 9 pacientes menos por 1000 (63 menos a 70 más)	⊕⊕○○ ^{1,3} Baja	Cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico) comparado con placebo o no tratamiento podría disminuir mortalidad en prematuros con ductus persistente.
Hemorragia intraventricular	RR 0,97 (0,82 a 1,16) (8 estudios / 990 pacientes) [(7) (8) (9) (11) (13) (15) (14) (18)]	319 por 1000	310 por 1000	Diferencia: 9 pacientes menos por 1000 (58 menos a 51 más)	⊕⊕○○ ^{1,3} Baja	Cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico) comparado con placebo o no tratamiento podría disminuir mortalidad en prematuros con ductus persistente.
Enfermedad pulmonar crónica a los 28 días	RR 1,03 (0,81 a 1,3) (4 estudios/134 pacientes) [(7) (10) (12) (18)]	514 por 1000	530 por 1000	Diferencia: 16 pacientes más por 1000 (98 menos a 154 más)	⊕⊕○○ ^{1,3} Baja	Cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico) comparado con placebo o no tratamiento podría tener poco o nulo impacto en enfermedad pulmonar crónica en prematuros con ductus persistente.
Enterocolitis necrotizante	RR 0,75 (0,36 a 1,53) (9 estudios / 1061 pacientes) [(7) (8) (9) (10) (11)(13) (14) (15) (16)]	78 por 1000	59 por 1000	Diferencia: 19 pacientes menos por 1000 (50 menos a 41 más)	⊕○○○ ^{1,3} Muy baja	No está claro si cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico) comparado con placebo o no tratamiento cambia la ocurrencia de enterocolitis necrotizante.

IC 95%: Intervalo de confianza del 95%.

RR: Riesgo relativo.

GRADE: grados de evidencia del GRADE Working Group (ver más adelante).

*Los riesgos SIN cierre terapéutico están basados en los riesgos del grupo control en los estudios. El riesgo CON cierre terapéutico (y su intervalo de confianza) está calculado a partir del efecto relativo (y su intervalo de confianza).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión ya que a cada extremo del intervalo de confianza pudiese conllevar una decisión diferente.

² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por inconsistencia detectada en 12 de 47%

³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia ya que algunos ensayos no estaba clara la secuencia de aleatorización y otros no fueron ciegos.

Fecha de elaboración de la tabla: 19/11/2017

Referencias

1. Aranda JV, Thomas R. Systematic review: intravenous ibuprofen in preterm newborns. *Seminars in perinatology*. 2006;30(3):114-20.
2. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003;(1):CD003745.
3. Gouyon JB, Kibleur Y. Efficacy and tolerability of enteral formulations of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clinical therapeutics*. 2010;32(10):1740-8
4. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(1):CD006181
5. Mosalli R, Alfaleh K, Paes B. Role of prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: Systematic review and implications for clinical practice. *Annals of pediatric cardiology*. 2009;2(2):120-6.
6. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;(7):CD004213
7. Cassidy G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, Odrezin GT, Cutter GR, Kirklin JK, Pacifico AD. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *The New England journal of medicine*. 1989;320(23):1511-6.
8. Dani C, Bertini G, Reali MF, Murru P, Fabris C, Vangi V, Rubaltelli FF. Prophylaxis of patent ductus arteriosus with ibuprofen in preterm infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*. 2000;89(11):1369-74.
9. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C, Rubaltelli FF. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. *Pediatrics*. 2005;115(6):1529-35
10. De Carolis MP, Romagnoli C, Polimeni V, Piersigilli F, Zecca E, Papacci P, Delogu AB, Tortorolo G. Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *European journal of pediatrics*. 2000;159(5):364-8
11. Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM, Chamboux C, Blanc T, Fichtner C, Savagner C, Gouyon JB, Flurin V, Thiriez G. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9449):1939-44
12. Hammerman C, Strates E, Komar K, Bui K. Failure of prophylactic indomethacin to improve the outcome of the very low birth weight infant. *Developmental pharmacology and therapeutics*. 1987;10(6):393-404
13. Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *The New England journal of medicine*. 1982;306(9):506-10.

14. Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwé W, Jespers A, Weyler J, Harrewijn I, Langhendries JP. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364(9449):1945-9
15. Sangtawesin C, Sangtawesin V, Lertsutthiwong W, Kanjanapattanakul W, Khorana M, Ayudhaya JK. Prophylaxis of symptomatic patent ductus arteriosus with oral ibuprofen in very low birth weight infants. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangkaet*. 2009;91 Suppl 3:S28-34
16. Sangtawesin V, Sangtawesin C, Raksasinborisut C, Sathirakul K, Kanjanapattanakul W, Khorana M, Horpaopan S. Oral ibuprofen prophylaxis for symptomatic patent ductus arteriosus of prematurity. *Journal of the Medical Association of Thailand = Chotmai het thangkaet*. 2006;89(3):314-21
17. Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA*. 1996;275(7):539-44
18. Weesner KM, Dillard RG, Boyle RJ, Block SM. Prophylactic treatment of asymptomatic patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *Southern medical journal*. 1987;80(6):706-8