



Artículo Valorado Críticamente

El ibuprofeno a dosis altas parece enlentecer la progresión de la afectación pulmonar y disminuir la duración de las hospitalizaciones en pacientes con fibrosis quística

Vicent Modesto i Alapont. UCI pediátrica del Hospital Infantil "La Fe". València (España).
Correo electrónico: vicibego@telefonica.net.
Sergio Fco Puebla Molina. Departamento de Pediatría de la Clínica Alemana (Temuco) y Departamentos de Pediatría y Salud Pública de la Universidad de la Frontera (Chile).
Correo electrónico: spuebla@ufro.cl y spuebla@calemanatemuco.cl

Términos clave en inglés: cystic fibrosis; ibuprofen; clinical trials; respiratory function tests

Términos clave en español: fibrosis quística; ibuprofeno; ensayos clínicos; pruebas de función respiratoria

Fecha de recepción: 30 de octubre de 2007
Fecha de aceptación: 2 de noviembre de 2007

Fecha de publicación: 1 de diciembre de 2007

Evid Pediatr. 2007; 3: 90 doi: vol3/2007_numero_4/2007_vol3_numero4.3.htm

Cómo citar este artículo

Modesto i Alapont V, Puebla Molina SF. El ibuprofeno a dosis altas parece enlentecer la progresión de la afectación pulmonar y disminuir la duración de las hospitalizaciones en pacientes con fibrosis quística. Evid Pediatr. 2007; 3: 90.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediater/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediater/numeros/vol3/2007_numero_4/2007_vol3_numero4.3.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-07. Todos los derechos reservados

El ibuprofeno a dosis altas parece enlentecer la progresión de la afectación pulmonar y disminuye la duración de las hospitalizaciones en pacientes con fibrosis quística

Vicent Modesto i Alapont. UCI pediátrica del Hospital Infantil "La Fe". València (España).

Correo electrónico: vicibego@telefonica.net.

Sergio Fco Puebla Molina. Departamento de Pediatría de la Clínica Alemana (Temuco) y Departamentos de Pediatría y Salud Pública de la Universidad de la Frontera (Chile).

Correo electrónico: spuebla@ufro.cl y spuebla@calemanatemuco.cl

Referencia bibliográfica: Lands LC, Milner R, Cantin AM, Manson D, Corey M. High-dose ibuprofen in cystic fibrosis: canadian safety and effectiveness trial. *J Pediatr.* 2007;151:249-54

Resumen estructurado:

Objetivo: determinar la efectividad y seguridad del ibuprofeno a altas dosis para frenar la evolución de la afectación pulmonar de la fibrosis quística (FQ).

Diseño: ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo.

Emplazamiento: estudio multicéntrico en cuatro hospitales de Canadá.

Población de estudio: niños de 8 a 18 años con FQ, con afectación pulmonar moderada (sin hospitalizaciones en los dos meses previos y con un volumen espiratorio forzado en el 1er segundo [VEF_1] > 60% del teórico). Se excluyó a los pacientes que en el último año hubieran tomado corticosteroides sistémicos o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) durante más de un mes; tuvieran una alteración hepática, renal, hematológica o una coagulopatía; tuvieran enfermedad ulcerosa péptica documentada con endoscopia o aspergilosis broncopulmonar alérgica; o tuvieran historia previa de reacción de hipersensibilidad a los AINEs. Se especificaron claramente los criterios para la retirada de pacientes (dolor abdominal, sangrado digestivo, alteraciones visuales, alteraciones renales, hepáticas o hematológicas), y un comité de seguridad especificó los criterios para detener el estudio. Se calculó que, con una probabilidad de cometer un error tipo I de $p \leq 0,05$ en un contraste bilateral, un estudio de 440 pacientes tendría un poder del 80% para detectar una diferencia clínicamente importante en el (VEF_1) entre los dos grupos. Se solicitó autorización al comité de ética de cada centro y consentimiento informado a cada paciente.

Intervención: antes de entrar en el estudio, a cada paciente reclutado se le determinó, mediante un estudio farmacocinético basal, la dosis óptima individual de ibuprofeno (dosis 20-30 mg/kg -máximo 1.600 mg-) para alcanzar niveles de 50-100 mcgr/mL, administrada en forma de tabletas de 200 mg. El estudio se iniciaba con la distribución aleatoria de los pacientes en dos grupos mediante un procedimiento de bloques balanceados, con una secuencia de aleatorización generada en una farmacia central. Se intentó que los pacientes, los médicos/cuidadores y el personal del estudio permanecieran ciegos al tratamiento asignado, porque cada paciente recibía un envoltorio sellado y codificado con su correspondiente número de tabletas (de ibuprofeno o de placebo) para ser

consumidas dos veces al día durante toda la duración del estudio, que se planeó para dos años. Dada la posibilidad de interacciones graves (insuficiencia renal), la dosis podía suspenderse temporalmente mientras el paciente recibiese aminoglucósidos.

Medición del resultado: la variable de resultado principal del estudio era la tasa anual de cambio en el VEF_1 expresado como porcentaje sobre el valor teórico, analizada con un ANOVA de modelo mixto. Las variables secundarias de resultado fueron: tasa anual de cambio en el % de Capacidad Vital Forzada [%CVF] predicha la CVF expresada como porcentaje sobre el valor teórico, datos antropométricos, puntajes radiológicos (ANOVA de modelo mixto); frecuencia de hospitalizaciones, efectos adversos, uso de terapia concomitante (Ji-Cuadrado) (χ^2); y duración de la hospitalización, modelada con regresión de Poisson. Los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar.

Resultados principales: por la lentitud en el reclutamiento de pacientes, el comité central paró el estudio cuando la muestra sólo incluía un total de 142 participantes (70 en el grupo de ibuprofeno y 72 en el de placebo). Ambos grupos de pacientes eran totalmente comparables antes de recibir la intervención, tenían una $VEF_1 > 90\%$ del teórico, y con un estado nutricional aceptable. Al terminar el estudio, la diferencia en la tasa anual de disminución del VEF_1 teórico no alcanzó significación estadística ($-2,69 \pm 0,57$ para placebo versus $-1,49 \pm 0,57$ para ibuprofeno [$p < 0,14$]), pero en el grupo ibuprofeno la tasa media de disminución de la CVF expresada como porcentaje sobre el valor teórico fue significativamente menor: $-1,62 \pm 0,52$ para placebo versus $-0,07 \pm 0,51$ para ibuprofeno ($p < 0,03$). No se objetivaron diferencias entre ambos grupos en los puntajes radiológicos, el estado nutricional, la necesidad de tratamiento concomitante ni la tasa de hospitalización. Tras ajustar por el efecto de la edad (la duración de la hospitalización era mayor en los pacientes de más edad [$p < 0,026$]) el modelo de Poisson indicaba que el tratamiento con ibuprofeno se asoció con hospitalizaciones más cortas: 4,1 días/ paciente y año en el grupo placebo versus 1,8 días/ paciente y año en el grupo ibuprofeno ($p < 0,024$). La tasa de retiradas de pacientes del estudio (9 pacientes en ambos grupos) y los motivos de éstas fueron similares en los dos grupos y se estimó que la adherencia con ambos tratamientos fue similar: 68% en el grupo tratamiento versus 72% en el grupo control.

Conclusión: en niños con FQ, el ibuprofeno a dosis altas mejora la calidad de vida: frena la progresión del daño pulmonar y disminuye la duración de las hospitalizaciones.

Conflicto de intereses: no existe.

Fuente de financiación: Instituto Canadiense de Investigación Sanitaria y Fundación Canadiense de Fibrosis Quística.

Comentario crítico:

Justificación: este estudio nos parece del máximo interés. La FQ es la enfermedad genética letal que con más frecuencia afecta a la población caucásica (1/3.200 nacidos vivos en EEUU). Presenta grandes variaciones fenotípicas según los diversos grupos étnicos, pero su evolución es crónica, progresiva y produce compromiso multisistémico. En un ensayo pequeño previo¹, Konstant demostró que el ibuprofeno a altas dosis frenaba la evolución de la afectación pulmonar (medida con la tasa anual de caída del VEF₁ expresado como porcentaje del valor teórico. La interacción entre infección e inflamación en FQ está documentada: existe evidencia que muestra una respuesta inflamatoria exagerada aún en ausencia de infección. La infiltración de neutrófilos y los niveles de IL-8 como respuesta a una infección están incrementados en la vía aérea de los pacientes con FQ Khan et al² describieron que los niños con FQ tienen un incremento en el número de neutrófilos y de interleukina 8 (IL-8) en lavado broncoalveolar (LBA) ya a las cuatro semanas de vida, aún sin ninguna evidencia de infección documentada. Este ensayo multicéntrico es enormemente pertinente, por cuanto confirma la seguridad de este tratamiento a largo plazo y su eficacia para frenar la progresión del daño pulmonar en pacientes con FQ y disminuir la duración de las hospitalizaciones.

Validez o rigor científico: la validez interna de este ensayo es altísima. Está bien aleatorizado, con la secuencia adecuadamente oculta, las pérdidas son mínimas en ambos grupos, el análisis se hace por intención de tratar y se ajusta la confusión inducida por la edad mediante un modelo multivariable de regresión de Poisson. La aleatorización produce grupos perfectamente comparables antes de administrarse la intervención, y no se objetiva co-intervención diferencial. Aunque se intenta realizar enmascaramiento triple (contenedores codificados), es posible que los pacientes pudieran adivinar lo que estaban tomando porque no se especifica que las características organolépticas de ambos tratamientos fueran idénticas. De todos modos, creemos poco probable que este defecto menor induzca sesgo importante en los resultados.

Interés o pertinencia clínica: los resultados del estudio parecen clínicamente muy importantes porque se trata de una terapia segura que va a mejorar la calidad de vida de un gran número de pacientes: los niños y

adolescentes con FQ en los que la función pulmonar y el estado nutricional estén relativamente conservados. Las pruebas de función pulmonar se correlacionan con el grado de avance de la enfermedad. El primer parámetro en comprometerse es el flujo espiratorio forzado entre el 25% y el 75% de la CVF (FEF 25-75%). El VEF₁ es el principal parámetro de seguimiento, pues permite evaluar exacerbaciones agudas, la respuesta al tratamiento y orientar el pronóstico. La CVF refiere el daño restrictivo de estos pacientes. En el presente estudio se detectaron cambios significativos en la CVF, pero probablemente por problemas de muestra (el estudio acabó antes de lo previsto), no pudieron detectarse como significativas ($p < 0,14$) diferencias clínicamente importantes en el VEF₁ que ya habían sido documentados por Konstant¹.

Aplicabilidad en la práctica clínica: su aplicación directa en la clínica diaria parece fácil e inmediata. El ibuprofeno es una medicación de gran disponibilidad, se administra cómodamente en tabletas por vía oral, y parece seguro aunque se administre a dosis altas durante mucho tiempo.

Bibliografía:

- 1.- Konstant MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Eng J Med.* 1995;332:848-54.
- 2.- Khan TZ, Wagener JS, Bost T, Martinez J, Accurso F, Riches D. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1075-82.