

Indometacina profiláctica en el prematuro extremo

José Luis Martínez M.¹, Hernán Villalón U.², Stefan Hosiasson S.³

Resumen

La indometacina es útil en el cierre del ductus arterioso. Durante los últimos años, se ha utilizado de manera profiláctica precoz, en la disminución de la incidencia de hemorragia intraventricular (HIV) y ductus arterioso persistente (DAP). Diferentes esquemas terapéuticos han sido publicados. Nuestro objetivo es reportar la experiencia clínica de dos protocolos profilácticos comparándolos con un grupo sin profilaxis. Se incluyó recién nacidos (RN) menores de 1 500 gramos y/o edad gestacional inferior a 32 semanas. Se utilizó un grupo histórico sin profilaxis, con RN pareados según peso y edad gestacional, nacidos en el período 1994-1996 (n = 74). Se consideró grupo I a 71 RN con estas características, nacidos entre 1997-1999 y grupo II, 83 RN del período 1999-2001. Se excluyeron en todos los grupos, aquellos con cardiopatías congénitas, asfixia severa, trastornos genéticos y malformaciones mayores. Todos los niños fueron evaluados con ecotomografía encefálica, en los días 3, 10 y 30 de vida, y con ecocardiografía el 7º día de acuerdo a normas de tratamiento similares en los tres periodos. Se registró la incidencia de complicaciones. El grupo I, recibió indometacina en dosis de 0,1 mg/kg, a las 6, 30 y 54 horas de vida; mientras que el grupo II, una dosis única a las 6 horas. En todos los pacientes se administró en infusión continua en 30 minutos. Los tres grupos resultaron comparables. En el grupo sin profilaxis, se observó DAP en 14 pacientes (18,9%) y HIV en 13 casos (17,5%). En el grupo I, 6 niños presentaron DAP (8,4%) y 7 HIV (9,8%). En el grupo II, se registró DAP en 6 RN (8,4%), mientras que HIV en 13 pacientes (15,7%). Así, la incidencia de DAP se puede disminuir utilizando una o tres dosis de indometacina (61,9% y 55,5% respectivamente, en relación al grupo sin profilaxis, $p < 0,01$). Sin embargo, se observó disminución significativa de HIV, sólo con el esquema de tres dosis (disminución de 44%, $p < 0,01$ vs 10,28% en el grupo II, NS). **Conclusión:** El uso precoz de Indometacina profiláctica, puede disminuir la incidencia de DAP. La dosis única puede ser tan efectiva, como el protocolo de tres. Sin embargo, en la reducción de HIV, sólo éste último demostró utilidad. De esta manera, la elección del esquema a usar debe basarse en los objetivos terapéuticos de cada centro. La falta de seguimiento en el largo plazo sugiere prudencia al plantear un protocolo profiláctico. Estos resultados debieran motivar un estudio prospectivo, controlado con selección aleatoria.

(Palabras clave: Profilaxis, prematuros, indometacina, ductus persistente).

Rev Chil Pediatr 74 (6); 578-584, 2003

1. Pediatra, Neonatólogo. Jefe Servicio Neonatología. Clínica Las Condes.
2. Pediatra, Neonatólogo. Residente Clínica Las Condes.
3. Pediatra. Clínica Las Condes.

Trabajo recibido el 19 de mayo de 2003, devuelto para corregir el 17 de junio de 2003, segunda versión 15 de julio de 2003, aceptado para publicación el 21 de julio de 2003.

Prophylactic indomethacin in the very low birth weight infant

Indomethacin has been useful in the treatment of patent ductus arteriosus. During the last 10 years, it has been used prophylactically to decrease the incidences of intraventricular haemorrhage and patent ductus arteriosus. Objective: To compare 2 prophylactic protocols with a non prophylactic group. Patient and Methods: Very low birthweight newborn (VLBW) less than 1 500 g and/or less than 32 weeks gestational age, were included. A historical group without prophylaxis n = 74, born 1994-1996, group 1 n = 71 born 1997-99 and group 2 n = 83 born 1999-2001 were studied. Congenital heart disease, severe asphyxia, genetic disorders and major malformations were factors of exclusion. Group 1 were given indomethacin 0.1mg/kg iv over 30 minutes at 6, 30 and 54 hours of life. Group 2 recieved a single dose at 6 hours. All patients were evaluated with CNS ultrasound at 3, 10 and 30 days of life, with echocardiography at 7 days. Results: There were no differences in patient characteristics between the studied groups. The historic group presented PDA in 14 (18.9%), 4 requiring surgical closure and IVH in 13 (17.5%). In group 1 16 (8.4%) presented PDA with no surgical treatment necessary, IVH in 9.8%. In group 2, 6 (8.4%) had PDA and 13 (15.7%) had IVH. The incidence of PDA can be decreased using 3 doses or a single dose of indomethacin, 55.5% and 61.9% respectively ($p < 0.01$). However IVH is only reduced with 3 doses 44% vs 10.28% respectively. Conclusions: Early prophylactic use of indomethacin can decrease the incidence of PDA, a single dose is as effective as 3 doses. However to reduce the incidence of IVH 3 doses are needed. Thus the choice of which protocol should be based on therapeutic goals, the reduction in cerebral plasma flow is the main mechanism of preventing haemorrhage. These results should encourage a randomised controlled trial.

(Key words: Prophylaxis, preterm, indomethacin, patent ductus).

Rev Chil Pediatr 74 (6); 578-584, 2003

INTRODUCCIÓN

La creciente sobrevida de los recién nacidos de muy bajo peso de nacimiento (RNMBPN), se asocia a una mayor incidencia de complicaciones, como hemorragia intraventricular (HIV) y la persistencia del ductus arterioso (DAP), los cuales contribuyen de manera importante en la morbilidad y mortalidad neonatal y tardía de este grupo. Así, importantes esfuerzos se han concentrado en la profilaxis de estas patologías, dentro de los cuales destaca la experiencia de la Dra. Laura Ment y colaboradores a mediados de la década pasada¹, quien por medio de un protocolo prospectivo, controlado y con selección aleatoria, estudia el efecto preventivo de la indometacina sobre las complicaciones antes mencionadas, utilizando una dosis de 0,1 mg/kg administrada por vía endovenosa a las 6, 30 y 54 horas de vida en 431 prematuros extremos (peso de nacimiento: 600-1 250 gramos). Las evaluaciones se realizaron con ecocardiografía a los 7 días de vida y ultrasonografía craneoencefálica seriada. Se observó una signifi-

cativa disminución en la incidencia de DAP y HIV en el grupo que recibió indometacina, con escasas complicaciones derivadas del tratamiento. Este estudio multicéntrico, carecía de uniformidad en la forma de administrar el medicamento (bolo vs infusión lenta con bomba), así como en el seguimiento a largo plazo. En el momento de su publicación, no era bien conocido el efecto reductor del flujo sanguíneo cerebral mediado por Indometacina, que sería el mecanismo postulado para lograr la disminución de HIV². Estudios posteriores, permitieron conocer las variaciones del flujo sanguíneo cerebral y mesentérico secundario a la forma de administración de indometacina (bolo e infusión continua) y de las dosis utilizadas^{3,4}. Estos estudios permitieron abandonar la infusión en bolo de indometacina por su efecto de reducir drásticamente el flujo sanguíneo cerebral con la posibilidad de generar áreas de isquemia con un potencial compromiso neurológico secundario. Esta hipótesis motivó una limitación importante por reproducir los hallazgos de Ment y cols.

La publicación de los resultados de se-

guimiento del grupo de Ment y cols⁵ demostró una indemnidad neurológica en los pacientes que fueron sometidos al protocolo inicial lo que motivó a muchos grupos a investigar la utilidad profiláctica de la droga en prematuros^{6,10}.

Con estos antecedentes, se diseñó en nuestro servicio, un protocolo prospectivo no controlado basado en el esquema de tres dosis sugerido por Ment y cols, con el objetivo de evaluar el efecto profiláctico sobre el DAP y HIV, en los RNMBPN (< 1 500 grs). Posteriormente, al terminar la serie y considerando la proporción de pacientes que debieron ser excluidos por efectos laterales (20,3%), se decidió evaluar el efecto de Indometacina en dosis única. Se presentan los resultados de las tres series evaluadas, grupo histórico sin profilaxis y series con tres y una dosis de Indometacina profiláctica.

PACIENTES Y MÉTODOS

El grupo de control histórico sin profilaxis con Indometacina, estuvo formado por 74 recién nacidos con peso menor a 1 500 gramos y edad gestacional inferior a 32 semanas, nacidos en el período 1994-1997. Las series clínicas con profilaxis con Indometacina fueron denominados como grupo I y grupo II. En el grupo I, se incluyeron 71 RN que cumplían con dichos criterios, nacidos en el período 1997-1999, que recibieron 3 dosis de Indometacina intravenosa (Indocin: 0,1 mg/kg), a las 6, 30 y 54 horas de vida. Se registró diuresis y nitrógeno ureico (NU), entre las dosis, considerándose criterio de exclusión un débito urinario menor de 0,5 cc/kg/hora y NU mayor de 30 mg%. El grupo II, agrupó a 83 RN de similares características, nacidos en el período 1999-2001, que recibieron una dosis única de indometacina intravenosa (Indocin: 0,1 mg/kg) a las 6 horas de vida. En ambos grupos, esta droga se administró con bomba de infusión continua en un período de 30 minutos.

No fueron incluidos los niños portadores de malformaciones congénitas mayores diagnosticadas por estudio prenatal (que incluyen corazón y/o riñón); aquellos con elementos dismórficos en el examen físico al nacer, y test de apgar menor de 3 al minuto. Igualmente no fueron incluidos aquellos niños con sepsis perinatal clínica. Se excluyeron además en el grupo I, los pacien-

tes que no recibieron las 3 dosis por presentar efectos adversos previamente señalados.

Los tres grupos fueron evaluados con ecotomografía encefálica a los 3, 10 y 30 días de vida y con ecocardiografía entre los días 5 y 7 de vida de acuerdo a las normas de tratamiento vigentes en el Servicio desde 1994 para menores de 1 500 gramos y 32 semanas de gestación. Desde el punto de vista clínico, se registró la presencia de complicaciones por medio de un registro de diuresis, presencia de hemorragias e incidencia de enterocolitis necrotizante en todos los pacientes estudiados.

Desde el punto de vista estadístico, los resultados se compararon utilizando los porcentajes de las tres series en relación a DAP, HIV y otras complicaciones, por medio del cálculo del error estándar validado en una tabla de t, definiendo como significativo un valor de p menor a 0,01.

RESULTADOS

Los tres grupos resultaron comparables en edad gestacional, peso de nacimiento, test de apgar al minuto y cinco minutos y distribución por sexo (tabla 1). Igualmente los protocolos de diagnóstico y tratamiento del servicio son similares en los periodos estudiados.

En el grupo I (n = 71), se observó un 8,4% de persistencia ductal (6/71), sin necesidad de cierre quirúrgico en ellos. Hemorragia intraventricular se presentó en 7 casos (9,8%), sólo uno de los pacientes cursó con hemorragia grado III (16,7%) y ninguno con hemorragia grado IV. Todas estas diferencias resultan estadísticamente significativas, en relación al grupo sin profilaxis, con una disminución de 55,5% en DAP (p < 0,01) y de 44% en HIV (p < 0,01) (tabla 2 y figura 1). Un 20,3% de los pacientes asignados inicialmente a este grupo (18 niños), fueron excluidos, por presentar efectos adversos con la primera dosis de Indometacina. Los pacientes excluidos no forman parte del cálculo referido al grupo I que inicialmente incluía a 89 pacientes. La principal complicación fue la presencia de oliguria severa presente en 14 de los 18 niños que debieron suspender tratamiento. Otras complicaciones fueron alza del nitrógeno ureico sobre 35 mg/dl en cinco casos

Tabla 1. Características generales de la población estudiada

	Grupo Histórico (n = 74)	Grupo I (n = 71)	Grupo II (n = 83)
Peso al nacer (g)			
Mediana y rangos	1 230 (630 a 1 500)	1 310 (670 a 1 500)	1 290 (580 a 1 500)
Edad Gestacional (semanas)			
Mediana y rangos	30 (24 a 32)	30 (25 a 32)	30 (24 a 32)
Sexo	34 M y 40 F	32 M y 39 F	39 M y 44 F

Tabla 2. Incidencia de ductus arterioso persistente y hemorragia intraventricular con protocolos de indometacina profiláctica, utilizando tres dosis (Grupo I) y una dosis (Grupo II)

	Histórico (n = 74)	Grupo I (n = 71)	Grupo II (n = 83)
Ductus Arterioso Persistente	18,9%	8,4% (p < 0,01)	8,4% (p < 0,01)
Hemorragia Intraventricular	17,5%	9,8% (p < 0,01)	15,7% (NS)

Tabla 3. Severidad de hemorragia intraventricular (grados III y IV)

	Histórico (n = 74)	Grupo I (n = 71)	Grupo II (n = 83)
Grado III	3 (4,05%)	1 (1,4%)	4 (4,8%)
Grado IV	3 (4,05%)	0 (0%)	2 (2,4%)

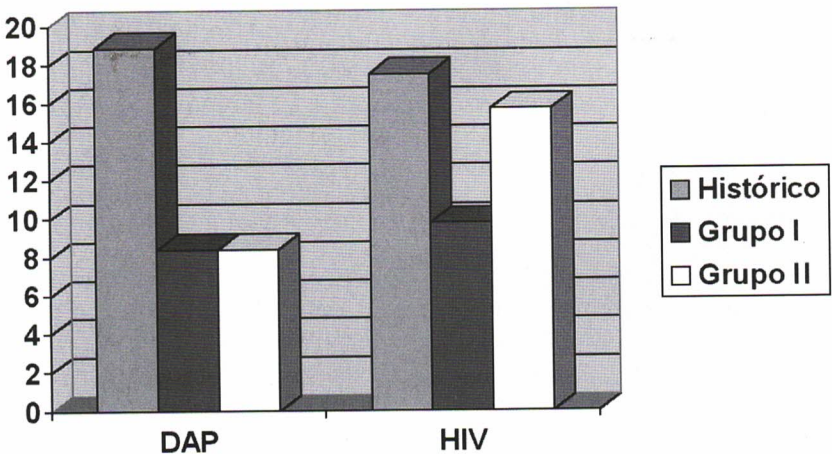


Figura 1. Incidencia de DAP y HIV en porcentaje en pacientes tratados con Indometacina profiláctica con esquema de tres dosis (grupo I) y una dosis (grupo II).

y presencia de trombocitopenia intensa (plaquetas menores a 50 000) en tres casos. Todos los niños que debieron ser retirados del protocolo sobrevivieron y se observó en ellos una escasa presencia de DAP (1 de 18 casos).

En el grupo II ($n = 83$), DAP se observó en 7,2% (6/83), ninguno requirió cierre quirúrgico. HIV en 15,7% (13/83) y 6 casos correspondiente a grados III-IV (46,1%). Diferencias significativas se registran en la proporción de persistencia ductal, en relación al grupo sin profilaxis (disminución de 61,9%, $p < 0,01$). No así con la incidencia de HIV (disminución de 10,28%, NS) y tampoco en la severidad de ésta (tablas 2, 3 y figura 1). En los grupos con profilaxis no se requirió de cirugía ductal lo que ocurrió en cuatro casos en el grupo sin profilaxis. No se observó diferencias significativas en la ocurrencia de enterocolitis necrotizante, entre los tres grupos analizados.

DISCUSIÓN

Este reporte de dos modalidades de administración profiláctica de indometacina y su comparación con un grupo histórico sin profilaxis, presenta como característica no ser un estudio prospectivo y controlado lo que limita inicialmente sus conclusiones, sin embargo, se debe destacar que los resultados obtenidos son muy similares a los reportados en distintas series clínicas^{6,7}.

En este estudio, se observa una disminución significativa en la persistencia ductal, en los pacientes tratados con tres dosis de indometacina y también en los que recibieron dosis única, sin registrarse diferencias entre ambos grupos. Ninguno de estos pacientes requirió cierre quirúrgico, lo que también representa una diferencia con el grupo sin profilaxis. Por el contrario, en relación a la ocurrencia de HIV, hay un evidente beneficio con el esquema de tres dosis, según lo reportado por Ment¹, que no se observa en los pacientes tratados con dosis única, en los que la incidencia es similar a la del grupo sin profilaxis incluyendo los casos severos (grados III y IV).

Estos resultados, podrían deberse al efecto de la Indometacina sobre los vasos sanguíneos de los diferentes territorios. De esta manera, el principal mecanismo involucrado en el cierre ductal, es la disminución crítica

inicial del diámetro, muchas veces asimétrico, que induce una respuesta de todo o nada; por lo que una dosis única de indometacina precoz, podría resultar suficiente para gatillar este efecto¹³.

En el sistema nervioso central, la Indometacina produce un aumento selectivo de la resistencia vascular, en el territorio dependiente de la arteria cerebral media, disminuyendo así el flujo y consecuentemente la posibilidad de sangrar. Parece necesario, a la luz de los resultados obtenidos, que los esquemas profilácticos orientados a disminuir la incidencia de hemorragia intraventricular requieran más de una dosis de Indometacina profiláctica. A este respecto, surge la duda acerca de la posibilidad de generar áreas isquémicas a través del mismo mecanismo mencionado, por lo que el seguimiento a largo plazo es muy importante, aunque hasta el momento no han aparecido reportes referentes a daño neurológico en estos niños^{4,5,8,9}. En la zona esplácnica, hay un efecto de hipoflujo mesentérico que se hace crítico al recibir alimentación y que puede producir severas complicaciones, al infundir la Indometacina en bolos¹¹. Esto explicaría la baja ocurrencia de enterocolitis necrotizante en nuestros pacientes, ya que en todos, el medicamento se administró en infusión continua.

Así, el protocolo de profilaxis con tres dosis, se debe enfocar a la prevención de la persistencia ductal y a los casos severos de hemorragia intraventricular (grados III y IV), considerando la necesidad de administrar siempre en infusión continua, al menos en 30 minutos; controlando con ecocardiografía y ultrasonografía encefálica seriada y midiendo la incidencia de enterocolitis necrotizante y perforación intestinal única. Debe existir una estricta vigilancia de los efectos laterales, definiendo apropiadamente los criterios de suspensión; y por último, condicionar su utilización futura, a los resultados del seguimiento neurológico en el largo plazo. Por estos motivos, insistimos en la importancia de extremar todas las medidas generales tendientes a disminuir la incidencia de HIV y DAP en estos pacientes, antes de decidir el inicio de un protocolo de profilaxis con Indometacina.

Con relación a la utilidad de un esquema preventivo de la persistencia ductal en el prematuro extremo, es importante considerar las potenciales complicaciones; las mis-

mas observadas en el tratamiento precoz (enterocolitis necrotizante, perforación intestinal única, oligoanuria); sin embargo, en el tratamiento convencional, el riesgo de usar Indometacina en un paciente con alteraciones hemodinámicas condicionadas por el ductus abierto, sobre los territorios mencionados, es mucho mayor. Por estas razones, aunque menos niños tendrían indicación de tratamiento, la posibilidad de complicaciones se incrementa de manera considerable con el tratamiento convencional. Así mismo, es importante mencionar que un esquema de cierre ductal terapéutico precoz, requiere de un diagnóstico de certeza con ecocardiografía dentro de los primeros tres días de vida. En este contexto, la posibilidad de un protocolo profiláctico temprano con dosis única resulta interesante, por lo que se debiera intentar un estudio prospectivo, controlado, con selección aleatoria de los casos, que permita fundamentar apropiadamente estos beneficios, así como considerar otras alternativas terapéuticas en investigación, como el ibuprofeno^{14,15}.

Dadas las evidentes complicaciones que ofrece la utilización de indometacina en prematuros ya sea en modalidad profiláctica como en modalidad terapéutica precoz o convencional, se hace necesario la evaluación de los resultados del uso de Ibuprofeno cuyos estudios recientes no sólo han permitido conocer su efectividad sino también sus efectos adversos incluyendo estudios de flujo sanguíneo cerebral y mesentérico. Recientemente se han publicado pequeñas series clínicas con tratamientos con ibuprofeno profiláctico cuyos resultados no permiten aún emitir juicios decisivos¹⁴⁻¹⁷.

Por último, pensamos que cada centro debe definir las estrategias a seguir, respecto del uso de indometacina (profilaxis, tratamiento precoz o convencional), dependiendo de los objetivos propios de cada unidad y de acuerdo a la disponibilidad local de recursos (ecocardiografía, ecografía encefálica, indometacina para uso intravenoso, bombas de infusión continua, personal entrenado). En el caso de optar por profilaxis se debe conocer que el único protocolo efectivo para reducir ambas complicaciones y que cuenta con evidencia científica documentada es el mencionado de Ment y colaboradores. Los protocolos con menor número de dosis han demostrado ser efectivos sólo en reducir la incidencia de DAP, estos

protocolos carecen de estudios definitivos lo que puede limitar su uso actual.

REFERENCIAS

- 1.- Ment L, Oh W, Ehrenkranz R, Philip A, Vohr B, Allan W: Low dose Indomethacin and Prevention of Intraventricular Hemorrhage: A multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994; 93: 543-50.
- 2.- Edwards A, Wyatt J, Richardson C, Potter A, Cope M: Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very low birth weight infants. *Lancet* 1990; 335: 1491-5.
- 3.- Hammerman C, Glaser J, Schimmel M, Ferber B, Kaplan M, Eidelman A: *Pediatrics* 1995; 39: 81-6.
- 4.- Yanowitz T, Yao A, Werner J, Pettigrew K, Oh W, Stonestreet B: Effects of prophylactic low-dose indomethacin on hemodynamics in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; 132: 28-34.
- 5.- Ment L, Vohr B, Oh W, Scott D, Allan W, Westerveld M: Neurodevelopmental outcome at 36 months corrected age of preterm infants in the Multicenter Indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 1996; 98: 714-8.
- 6.- Fowlie P: Prophylactic indomethacin: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 1996; 74: 81-7.
- 7.- Knight DB: The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol* 2001; 6: 63-73.
- 8.- Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlson A, Roberts R, Saigal S: Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low birth weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 1966-72.
- 9.- Couser R, Hoekstra R, Ferrara T, Wright G, Cabalka A, Connett J: Neurodevelopmental follow-up at 36 months corrected age of preterm infants treated with prophylactic indomethacin. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 598-602.
- 10.- Hammermann C, Kaplan M: Comparative tolerability of pharmacological treatments for patent ductus arteriosus. *Drug Saf* 2001; 24: 537-51.
- 11.- Grosfeld J, Chaet M, Molinari F, Engle W: Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surgery* 1996; 224: 350-7.
- 12.- Moya MP, Goldberg R: Cost-effectiveness of prophylactic indomethacin in very low birth weight infants. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 218-24.
- 13.- Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman R: Prophylactic indomethacin: factors determining

- permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr* 2000; 136: 330-7.
- 14.- *Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D*: A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000; 343: 674-81.
- 15.- *De Carolis M, Romagnoli C*: Prophylactic ibuprofen therapy of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 364-8.
- 16.- *Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M*: Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997; 13: 549-54.
- 17.- *Romagnoli C, De Carolis M*: Effects of prophylactic ibuprofen on cerebral and renal hemodynamics in very preterm neonates. *Clin Pharm Ther* 2000; 67: 676-83.

AVISO A LOS AUTORES

Se comunica a los autores que las figuras de los artículos enviados, pueden entregarse en formato electrónico como archivos JPG o TIFF, en resolución de 300 dpi o mayor. De lo contrario deben entregarse en papel fotográfico en tamaño 10 x 15 cm.