

**Pregunta:** ¿ Administración de Indometacina profiláctica y terapéutica para prevenir la Morbilidad y Mortalidad en neonatos de pretérmino?.

Dr. Haroldo Capurro

**Actualización MARZO 2009**

## INDOMETACINA en NEONATOLOGIA

### INTRODUCCION

La persistencia del Patent Ductus Arterioso (PDA) en neonatos prematuros incrementa el riesgo de una dificultad respiratoria severa, displasia broncopulmonar y muerte. La ligadura quirúrgica del mismo y el tratamiento farmacológico han mejorado los resultados en estos niños.

La indometacina se ha mostrado efectiva al disminuir estas patologías, aunque potencialmente su administración puede desencadenar efectos adversos como ser la reducción del flujo sanguíneo cerebral e incrementar el riesgo de hipoxia cerebral, renal e intestinal. Administrada dentro de las primeras 24 horas de nacer podría disminuir la incidencia de PDA y la hemorragia intraventricular.

Debido a estos potenciales riesgos se están investigando, los resultados obtenidos con el Ibuprofen que parece tener efectos beneficiosos similares a la indometacina, pero menos efectos perjudiciales.

Para responder a su pregunta hemos tomado como documentos básicos, revisiones sistemáticas con ensayos clínicos randomizados o quasi-randomizados

### INDOMETACINA PROFILACTICA ENDOVENOSA (1).

Sus OBJETIVOS fueron determinar el efecto de la indometacina profiláctica administrada por vía endovenosa, en la reducción del ductus arterioso y de la hemorragia intraventricular en neonatos de pretérmino. METODO Una revisión sistemática seleccionó 19 ensayos clínicos randomizados y controlados que incluyeron 2.872 neonatos de pretérmino (< 37 semanas) a los cuales se les administró indometacina endovenosa.

### RESULTADOS

La tabla I muestra los resultados beneficiosos de la administración de indometacina profiláctica en comparación con la no intervención.

Indicadores	Número de estudios	Número de participantes	(Indometacina vs NO indometacina) RR IC 95%	Reducción del riesgo (RRR)
Hemorragias intraventricular (todas)	14	2.532	RR = 0,88 IC 95% (0,80-0,98)	12%
Hemorragias intraventricular grados 3 y 4)	14	2.588	RR = 0,66 IC 95% (0,53-0,82)	34%
Leucomalacia periventricular. Cambios isquémicos	5	811	RR = 0,44 IC 95% (0,24-0,81)	56%
PDA Sintomático	14	2.193	RR = 0,44 IC 95% (0,38-0,50)	56%
Todos los PDA	7	965	RR = 0,29 IC 95% (0,22-0,38)	71%
Ligadura del PDA	8	1.791	RR = 0,51 IC 95% (0,37-0,71)	49%

En todos estos indicadores, los beneficios en los casos en que se administró indometacina superaron a los del grupo control en forma significativa. La hemorragia intraventricular se redujo en general un 12% y 34% en caso de ser severa, el PDA se redujo un 71% y la necesidad de

*Este documento es un instrumento de información, que no pretende reemplazar al profesional médico en el cuidado de la salud, y no es responsable ni directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.*

ligadura quirúrgica un 49%. La leucomalacia periventricular se redujo un 56% en los recién nacidos de pretérmino. En todos estos casos las diferencias fueron significativas.

No hubo diferencias en cuanto a mortalidad antes del alta hospitalaria (RR = 0,82 IC 95% 0,65-1,03) ni en el largo plazo (RR = 0,96 IC 95% 0,81-1,12), ni con trastornos neurológicos, parálisis cerebral, cociente mental deficitario ni alteraciones de la visión y del oído.

Tampoco hubo diferencias significativas en la prevalencia de hemorragia pulmonar, neumotórax, enterocolitis necrotizante, retinopatía ni de infecciones intra-hospitalarias.

#### CONCLUSIONES

El tratamiento profiláctico con indometacina, tiene una serie de beneficios en el corto plazo ya que reduce el PDA, disminuye la necesidad de ligadura del PDA y reduce la hemorragia intraventricular severa. No hay evidencia de que produzca beneficios a largo plazo incluyendo el neurodesarrollo, ni la visión ni la audición.

#### **PROFILAXIS del PDA SINTOMATICO con IBUPROFENO**

Un estudio randomizado controlado fue realizado en Tailandia (2) tuvo como objetivo evaluar la eficacia y seguridad de la administración de baja dosis de ibuprofeno oral para prevenir el PDA sintomático en neonatos de muy bajo peso al nacer. Se randomizaron neonatos prematuros entre 28 y 32 semanas de gestación y peso igual o menor a 1500g. Solo participaron niños que tenían PDA. Un grupo recibió 3 dosis de ibuprofeno oral (10, 5, y 5 mg/k cada 24 horas) y otro grupo placebo. La edad gestacional y el peso al nacer fue similar en ambos grupos, pero la prevalencia de PDA sintomático fue significativamente menor en el grupo al que se le administró ibuprofeno (9,9% vs 35,5%). No hubo diferencias entre los grupos de otros efectos adversos.

#### **TRATAMIENTO del PDA a LARGO o CORTO PLAZO con INDOMETACINA (3)**

La indometacina produce el cierre del PDA en la mayoría de los casos, pero en un 35% de ellos el ductus vuelve a abrirse. La pregunta que cabe, es si el tratamiento prolongado con indometacina logra mejores resultados para el cierre del PDA y la posibilidad de efectos no deseados. METODO Una revisión sistemática seleccionó 5 ensayos clínicos randomizados o quasi randomizados que incluyeron 431 niños. La indometacina fue administrada por vía endovenosa en 4 estudios y oralmente en 1 estudio.

La administración de curso prolongado consistió en 6 u 8 dosis (entre 0,6 y 1,6 mg/kg) y la de curso corto entre 2 y 3 dosis (entre 0,3 y 0,6 mg/kg).

#### RESULTADOS

El grupo con tratamiento prolongado no mostró diferencias con el tratamiento corto plazo en cuanto al cierre del PDA (RR = 0,82 IC95% 0,51-1,33), ni con la reapertura del ductus (RR = 0,63 IC95% 0,39-1,04), ni con la necesidad de ligadura quirúrgica (RR = 0,95 IC 95% 0,67-1,34). Hay un incremento de creatinina y un incremento significativo de la enterocolitis necrotizante (ECN) (RR = 1,87 IC95% 1,07-3,27) en caso de tratamiento prolongado. No hubo diferencias en cuanto a mortalidad (RR = 1,36 IC95% 0,86-2,15).

#### CONCLUSION

De acuerdo con estos resultados, el tratamiento prolongado de indometacina de rutina, no es recomendado para el cierre de PDA en neonatos de pretérmino.

Por otro lado (4), los múltiples cursos cortos (3 dosis) de indometacina postnatal se asocian con cierre del ductos arterioso y se comparan con aquéllos que recibieron 2 ó 3 cursos en neonatos de menos de 34 semanas. No hubo diferencias con el cierre del PDA ni con los factores adversos tales como displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante ni mortalidad en el grupo que recibió 2 comparado con el que recibió 3 cursos de indometacina. Los autores concluyen que los múltiples cursos de indometacina se asocian al cierre del PDA sin haberse encontrado diferencias en cuanto a factores adversos.

*Este documento es un instrumento de información, que no pretende reemplazar al profesional médico en el cuidado de la salud, y no es responsable ni directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.*

### **TRATAMIENTO del PDA QUIRURGICO o MEDICO en NEONATOS de PRETERMINO (5)**

El OBJETIVO fue comparar el efecto de la ligadura quirúrgica del PDA versus el tratamiento médico con inhibidores de la ciclooxigenasa (indometacina o ibuprofeno o ácido mefenámico), sobre el cierre del PDA y la mortalidad en neonatos con PDA sintomático.

#### **POBLACION – METODO**

Se seleccionaron ensayos clínicos randomizados o quasi-randomizados en neonatos de pretérmino de menos de 37 semanas de gestación, menos de 2.500g de peso y menos de 28 días de vida, con PDA sintomático. Cada una de las 2 intervenciones propuestas fueron evaluadas a partir de la usada como la primera opción de tratamiento para el PDA.

#### **RESULTADOS**

Solo se encontró un estudio randomizado de Gersony en 1983 que incluyó 154 niños y que comparó la ligadura quirúrgica con la administración de indometacina.

En el grupo con ligadura quirúrgica se observó mayor incidencia de neumotórax (RR = 2,68 IC95% 1,45-4,93) y retinopatía del prematuro (RR = 3,80 IC95% 1,12-12,93) comparados con el grupo de indometacina. Hubo menos fallas del cierre del ductus en el grupo con ligadura quirúrgica. No hubo diferencias en mortalidad, broncodisplasia pulmonar (BDP), hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante (ECN), sepsis y tiempo de estadía en el hospital.

#### **CONCLUSION**

La información disponible es insuficiente para recomendar o no la ligadura quirúrgica versus tratamiento médico en caso de neonatos de pretérmino con PDA sintomático.

### **TRATAMIENTO CON INDOMETACINA en el PDA ASINTOMATICO (6)**

El OBJETIVO fue estimar el efecto de la indometacina en prematuros con PDA asintomático y su posible mejoría a corto y largo plazo.

#### **RESULTADOS**

Se seleccionaron 3 pequeños estudios clínicos randomizados que incluyeron 97 niños.

Los tratados con indometacina, redujeron significativamente la incidencia de síntomas del PDA (RR = 0,36 IC95% 0,19-0,68) y la duración de la suplementación de O<sub>2</sub>.

No hubo diferencias en cuanto a mortalidad, enfermedad pulmonar crónica ni en la duración de la ventilación mecánica. No se reportaron resultados en el largo plazo.

#### **CONCLUSION**

Si bien hay una reducción de la incidencia de los síntomas en el PDA y muy pequeña disminución en la necesidad de oxígeno, nuevos estudios son necesarios para evaluar los beneficios o perjuicios a mediano y largo plazo.

### **INDOMETACINA en INFUSION CONTINUA o con DOSIS INTERMITENTES para el CIERRE del PDA en SINTOMATICOS PRETERMINOS (7)**

El OBJETIVO fue evaluar la eficacia y seguridad de la infusión continua versus intermitente de indometacina para el cierre del PDA sintomático. METODO Se seleccionaron 2 pequeños ensayos clínicos randomizados o quasi randomizados y compararon el cierre del ductus en cada uno de los grupos.

#### **RESULTADOS**

No hubo diferencias entre los 2 grupos (administración continua versus intermitente) en cuanto al cierre del ductus en el 2do día ni en el 5to día. Tampoco hubo diferencias en cuanto a la reapertura del ductus, mortalidad neonatal, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante. La revisión encontró una significativa disminución de la velocidad del flujo cerebral en la infusión intermitente en comparación con la continua.

#### **CONCLUSION**

A pesar de que la infusión continua pareciera que causara menos alteraciones en la circulación cerebral, renal e intestinal, el efecto no es claro. En base a estos hallazgos, para la forma de la administración de indometacina continua o intermitente no es posible realizar una recomendación.

*Este documento es un instrumento de información, que no pretende reemplazar al profesional médico en el cuidado de la salud, y no es responsable ni directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.*

## **INDOMETACINA ORAL o ENDOVENOSA en PREMATUROS con PDA (8)**

**OBJETIVO** Evaluar el efecto y seguridad de la administración de la indometacina oral y endovenosa en neonatos de pretérmino con PDA.

**POBLACIÓN – METODOS** Neonatos de pretérmino con edad gestacional media de 29,3 semanas y peso de 1.288g (N = 21) y 9 de pretérmino con edad gestacional de 29,6 semanas y 1.153g de peso. Ellos fueron tratados con indometacina oral e indometacina endovenosa respectivamente, para cerrar el PDA.

### **RESULTADOS**

El ductus fue cerrado en el grupo que recibió indometacina oral en 17/21 (81%) y 7/9 (77%) de los que recibieron indometacina endovenosa, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos ( $p > 0,05$ ). Tampoco hubo diferencias en la incidencia de factores adversos.

### **CONCLUSION**

Los preparados de indometacina para ser administrados por vía oral son una alternativa válida para países en vías de desarrollo y/o en lugares de bajos recursos.

## **IMPACTO de la TERAPIA del PDA a LARGO PLAZO (18-22 meses)**

Una revisión realizada en Boston por Madan (9) tuvo como objetivo evaluar la terapia del PDA y el riesgo de morir o trastorno del neurodesarrollo (entre los 18 y 22 meses de vida), la displasia bronco pulmonar (DBP) y la Enterocolitis Necrotizante (ECN) en neonatos de muy bajo peso (< 1000g) nacidos entre 23 y 28 semanas de gestación, con PDA.

Se trataron 2832 niños con PDA de los cuales 423 (15%) recibieron tratamiento de sostén, 1525 (53,8%) tratados sólo con indometacina, 777 (27,4%) tratados con indometacina seguido con cirugía y 135 (4,7%) tratados sólo con cirugía. Los pacientes que recibieron terapia de soporte para el PDA no se diferenciaron de los neonatos tratados con indometacina. Comparando los tratados sólo con indometacina en relación a los que tuvieron cirugía primaria o secundaria, éstos tuvieron niños más pequeños y prematuros. El grupo de cirugía primaria tuvo más trastornos del neurodesarrollo y DBP que el grupo de indometacina sola. El grupo de cirugía secundaria tuvo también más trastornos del neurodesarrollo y DBP que el grupo de indometacina sola, pero menos muertes y no diferencias en cuanto a enterocolitis necrotizante.

Se concluye que los niños tratados con cirugía primaria o secundaria para el PDA tienen más riesgo de patologías a corto y largo plazo en comparación de los tratados con indometacina.

La profilaxis con indometacina en las primeras 24 horas no modifica los resultados de la terapia.

### **RESUMEN**

-La indometacina por vía endovenosa usada como profiláctica disminuye la incidencia de PDA, de Hemorragia intraventricular y Leucomalacia periventricular. No hubo diferencia en cuanto a mortalidad, ni en ECN y no hay evidencia de trastornos neurológicos, de la audición y la visión en el largo plazo.

-El tratamiento prolongado, no mostró ventajas en relación con el tratamiento corto.

-El tratamiento quirúrgico (ligadura del PDA) no muestra fuerte evidencia para ser recomendado rutinariamente en relación con el tratamiento médico.

-En el PDA asintomático el uso de indometacina, requiere realizar nuevas investigaciones y evaluar los beneficios y perjuicios en el largo plazo.

-La infusión continua de indometacina pareciera causar menos alteraciones en la circulación que la infusión intermitente, pero nuevos estudios son necesarios para fortalecer esta hipótesis.

- Los preparados de indometacina por vía oral son tan efectivos como la administración por vía endovenosa, en cuanto al cierre del PDA. El bajo número muestral estudiado, justifica nuevas investigaciones randomizadas y disponiendo de excelente metodología.

- En el corto y largo plazo los tratados con cirugía para el PDA, tienen más riesgos que los tratados con indometacina.

*Este documento es un instrumento de información, que no pretende reemplazar al profesional médico en el cuidado de la salud, y no es responsable ni directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.*

## BIBLIOGRAFIA

- 1) Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software. Substantive amendment was made 26 April 2002. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14602691?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14602691?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)
- 2) Sangtawesin C, Sangtawesin V, Lertsutthiwong W, Kanjanapattanskul W, Khorana M, Ayudhaya JK. Prophylaxis of symptomatic patent ductos arteriosus with oral ibuprofen in very low birth weight infants. Med Assoc Thai. 2008 Oct;91 Suppl 3:S28-34. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255990?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19255990?ordinalpos=3&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)
- 3) Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software. Substantive amendment was made 01 December 2006. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443527?ordinalpos=14&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17443527?ordinalpos=14&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)
- 4) Sangem M, Asthana S, Anin S. Multiples courses of indomethacin and neonatal outcomes in premature infants. Pediatr Cardiol 2008 Sep;29(5):878-84. Epub 2007 Dec 18. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18094917?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18094917?ordinalpos=2&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)
- 5) Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with ciclooxygenasa inhibitors for symptomatic Patent Ductos Arteriosus in preterm infants (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software. Substantive amendment was made 21 March 2003. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254035?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254035?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)
- 6) Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2007. Oxford: Update Software. Substantive amendment was made 12 September 2002. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12804488?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12804488?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)
- 7) Gork AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in asymptomatic preterm infants. Cochrane Data Base Syst Rev 2008. Jan 23;(1):CD006071. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254092?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18254092?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)
- 8) Satar M, Yapicioglu H, Narli N, Ozbarla N, Kukukosmanoglu O, Tutak E. Is oral indomethacin effective in treatment of preterm infants with patent ductus arteriosus? Turk J Pediatr. 2007 Apr-Jun;46(2):137-41. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15214742?ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15214742?ordinalpos=8&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)
- 9) Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID 3<sup>rd</sup>; National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Reseach Network. Patent ductos arteriosus therapy: impact on neonatal and 18 month outcome. Pediatrics 2009 nFeb;123(2):674-81. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171637?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed\\_ResultsPanel.Pubmed\\_DefaultReportPanel.Pubmed\\_RVDocSum](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19171637?ordinalpos=1&itool=EntrezSystem2.PEntrez.Pubmed.Pubmed_ResultsPanel.Pubmed_DefaultReportPanel.Pubmed_RVDocSum)

*Este documento es un instrumento de información, que no pretende reemplazar al profesional médico en el cuidado de la salud, y no es responsable ni directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.*

*Este documento es un instrumento de información, que no pretende reemplazar al profesional médico en el cuidado de la salud, y no es responsable ni directa ni indirectamente del posible daño causado a terceros.*