

# Eficacia y efectos secundarios de un esquema terapéutico de incremento gradual de indometacina en la persistencia sintomática del ductus arterial en recién nacidos prematuros de menos de 33 semanas de edad gestacional

Markus Sperandio, MD<sup>a</sup>, Bernd Beedgen, MD<sup>b</sup>, Reinhard Feneberg, MD<sup>a,b</sup>, Christina Huppertz, MD<sup>a</sup>, Jürgen Brüssau, MD<sup>a</sup>, Johannes Pöschl, MD<sup>a</sup>, y Otwin Linderkamp, MD<sup>a</sup>

**OBJETIVO:** La persistencia sintomática del conducto arterial (PCA) es un problema habitual en los recién nacidos prematuros, que puede ser tratado eficazmente con indometacina intravenosa, consiguiendo el cierre permanente del ductus en el 70-80% de los recién nacidos. Los neonatos que no responden al cierre farmacológico del ductus deben someterse finalmente al cierre quirúrgico o intervencionista de la PCA. La optimización del tratamiento farmacológico podría constituir un abordaje interesante para disminuir el número de los recién nacidos que necesitan el cierre quirúrgico del ductus.

**DISEÑO:** Realizamos un análisis retrospectivo de los recién nacidos de menos de 33 semanas de edad gestacional afectados de PCA y tratados con indometacina intravenosa a grandes dosis. En el período 1993-2002, 129 recién nacidos con PCA sintomática recibieron indometacina tras la confirmación ecocardiográfica de PCA sintomática. El tratamiento comenzó, en todos los recién nacidos, con indometacina intravenosa (0,2 mg/kg administrados en 5 ocasiones, a las 0, 12, 24, 48 y 72 h). Si el ductus seguía abierto a las 36 h, se mantuvo la administración de indometacina cada 12 h, aumentando la dosis a 1 mg/kg hasta conseguir el cierre del ductus.

**RESULTADOS:** El tratamiento con una dosis media de indometacina (dosis total de hasta 1,5 mg/kg) consiguió el cierre del ductus en 68 de los 129 recién nacidos (53%) tratados. El mantenimiento de indometacina desembocó en el cierre ductal en 59 de los 61 recién nacidos que no respondieron inicialmente. La comparación entre los neonatos tratados con una dosis media con los que no respondieron inicialmente no demostró diferencia en la incidencia de anomalías renales o electrolíticas, sangrado gastrointes-

tinal, hemorragia intraventricular o leucomalacia periventricular.

**CONCLUSIONES:** La administración de una dosis elevada de indometacina tras el tratamiento con una dosis media consiguió una tasa global de cierre del 98,5% de los recién nacidos (127 de 129). Pese a la administración de dosis aisladas de indometacina de hasta 1 mg/kg, la indometacina a gran dosis fue segura.

La indometacina, un derivado indol que inhibe la síntesis de prostaglandina, se utiliza desde principios de los setenta para tratar la persistencia del conducto arterial (PCA) sintomática en los recién nacidos prematuros<sup>1,2</sup>. El tratamiento con dosis medias de indometacina se califica de eficaz en el 70-80% de los casos<sup>3,4</sup>. En los neonatos que no responden al tratamiento farmacológico se realiza la ligadura quirúrgica o el cierre intervencionista del ductus. Un metaanálisis reciente, que revisó los datos publicados sobre tandas prolongadas, frente a cortas, de indometacina en el tratamiento de la PCA sintomática, demostró que el tratamiento prolongado con indometacina reduce la tasa de reapertura de la PDA<sup>5</sup>. Sin embargo, la mayoría de los estudios que utilizaron un tratamiento prolongado con indometacina aplicaron dosis bajas del fármaco<sup>6-9</sup>. Seyberth et al afirmaron que es necesario alcanzar una concentración sérica umbral eficaz de indometacina para conseguir el cierre del ductus<sup>10</sup>. Por ello, quienes no responden pueden necesitar mayores dosis de indometacina. No obstante, dosis elevadas de indometacina pueden aumentar el riesgo de efectos secundarios graves. Dos informes de sobredosisificación de indometacina en recién nacidos prematuros tratados de PCA sólo notificaron una alteración transitoria de la función renal, sin otros efectos secundarios graves<sup>11,12</sup>. Uno de estos recién nacidos recibió una sobredosis de indometacina del centuplo (20 mg/kg), que produjo una concentración sérica de indometacina de casi 10.000 µg/l, unas 10 veces más que el límite superior propuesto como rango terapéutico, cercano a 1.000 µg/l. La sobredosis consiguió el cierre de la PCA, acompañado de una insuficiencia renal transitoria (oliguria e hiponatremia), sin otros efectos secundarios graves<sup>11</sup>.

<sup>a</sup>Division of Neonatology, Department of Pediatrics, University of Heidelberg, Alemania. <sup>b</sup>Coordination Center for Clinical Trials, University of Heidelberg, Alemania.

Correspondencia: Division of Neonatology, Department of Pediatrics, University of Heidelberg, Im Heuenheimer Feld 150, 69120 Heidelberg, Alemania.

Correoelectrónico: markus.sperandio@med.uni-heidelberg.de

Hasta ahora no se ha publicado un estudio sobre la eficacia y los efectos secundarios de grandes dosis de indometacina en el tratamiento de los recién nacidos prematuros con PCA sintomática. Presentamos una estrategia terapéutica de gran dosis de indometacina en recién nacidos de menos de 33 semanas de gestación afectados de PCA sintomática, suponiendo que esta estrategia puede desembocar en un cierre eficiente y sostenido del ductus.

## MÉTODOS

### Recién nacidos y diseño del estudio

El estudio retrospectivo fue realizado en el Perinatal Centre del University Hospital de Heidelberg, Alemania, e incluyó a todos los neonatos pretérmino de menos de 33 semanas de gestación nacidos entre enero de 1993 y diciembre de 2002 y afectados de PCA sintomática tratada con indometacina. Durante este período nacieron 1.267 recién nacidos de menos de 33 semanas de gestación, de los que 167 (13%) fueron diagnosticados de PCA sintomática y tratados con indometacina.

### Diagnóstico de PCA sintomática

Los signos clínicos y radiológicos de la PCA sintomática fueron: a) empeoramiento inexplicable de las condiciones del respirador; b) soplo sistólico o continuo; c) ensanchamiento de la amplitud de la presión arterial o hipotensión arterial, y d) cardiomegalia, aumento de la vascularización pulmonar o edema pulmonar en la radiografía de tórax. El diagnóstico clínico de PCA sintomática fue confirmado ecocardiográficamente con un aparato ATL-interspec dotado de una sonda de 7,5 MHz. Los criterios ecocardiográficos de PCA sintomática fueron aumento del diámetro auricular izquierdo respecto a la raíz aórtica (proporción aurícula izquierda-raíz aórtica > 1,2), visualización del ductus (> 1 mm) y evidencia de flujo sanguíneo izquierda-derecha a través del ductus abierto. Para evaluar la dirección y la velocidad del flujo ductal se utilizó la imagen Doppler color y espectral pulsada. La ausencia de flujo sanguíneo ductal en la imagen Doppler color documentó el cierre del ductus.

### Régimen de tratamiento con indometacina

El diagrama de flujo de la figura 1 muestra el tratamiento de los recién nacidos con PCA sintomática. Tras el establecimiento del diagnóstico de PCA sintomática, el tratamiento comenzó con indometacina (Indocid® PCA; Merck, Sharp & Dohme, Limited, Hertfordshire, Reino Unido) a 0,2 mg/kg. La indometacina (1 mg) fue disuelta en suero fisiológico (0,9%) hasta una concentración final de 0,1 mg/ml e infundida durante 30 min. A las 12 y 24 h se repitió la misma dosis. La ecocardiografía se realizó 24-36 h después del inicio del tratamiento. De observarse un ductus cerrado o filiforme residual, dos dosis a las 48 y 72 h completaron el régimen terapéutico con dosis media (fig. 1).

En los recién nacidos con evidencia ecocardiográfica de PCA a las 24-36 h se aumentó gradualmente la dosis intravenosa de indometacina, con incrementos de 0,1 mg/kg, administrada a intervalos de 12 h. Se realizó una ecocardiografía diaria para controlar la presencia de un ductus abierto. Tras la evidencia ecocardiográfica de cierre del ductus, se repitió la administración de indometacina al cabo de 24 y 48 h sin variar la dosis utilizada en la última infusión. Si el ductus seguía abierto tras llegar a una dosis unitaria de 0,4 mg/kg, seguimos aumentando la dosis cada 12 h en incrementos de 0,2 mg/kg hasta alcanzar una dosis máxima de 1 mg/kg.

### Monitorización de los efectos secundarios

Antes de administrar la primera dosis de indometacina se evaluó la coagulación plasmática, el recuento plaquetario, la creatinina sérica y los electrolitos. El tratamiento comenzó si los parámetros de la coagulación eran normales y el recuento plaquetario superior a 40.000/ $\mu$ l. Durante el tratamiento con indometacina, el sodio sérico se comprobó diariamente y la creatinina sérica en al menos una ocasión. Tras finalizar el tratamiento se volvió a controlar la creatinina sérica para evaluar la función renal. Durante el tratamiento con indometacina se mantuvo la alimentación oral<sup>13</sup>. Se buscó minuciosamente la hemorragia intraventricular, el sangrado o la perforación gastrointestinal (GI) y la enterocolitis necrosante (ECN) en los recién nacidos. Si se producían efectos adversos, se retiraba el tratamiento con indometacina hasta la mejoría del estado clínico.

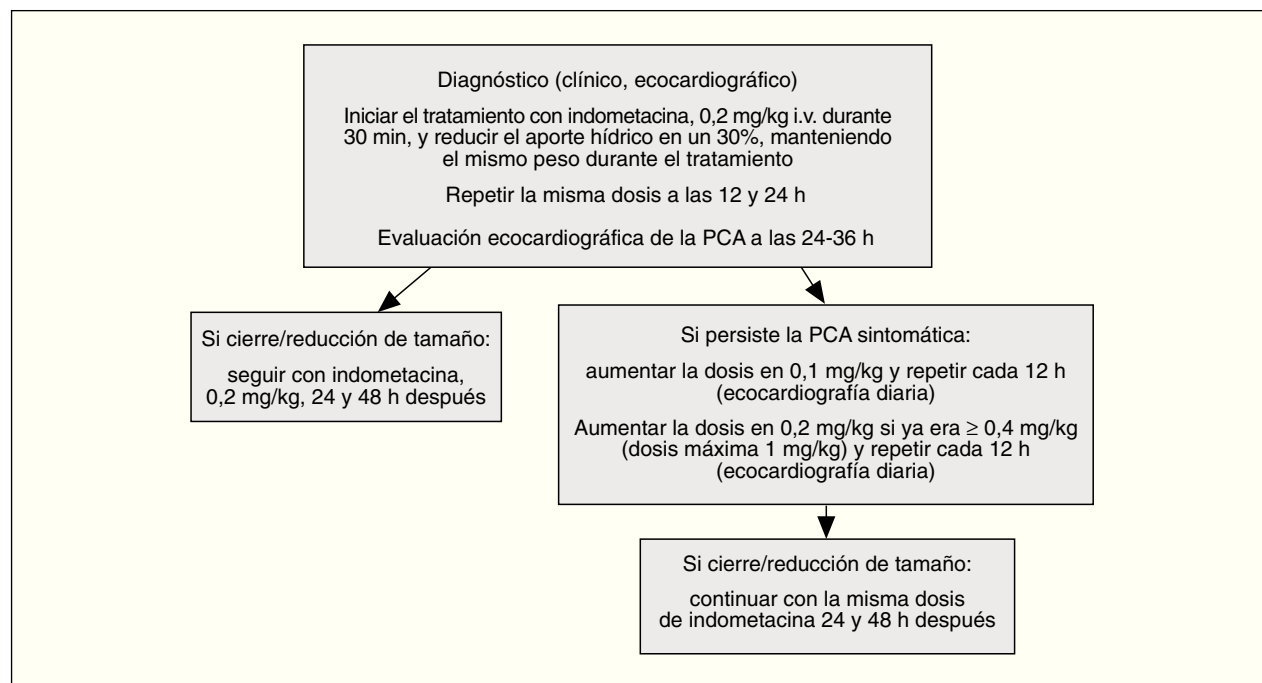


Fig. 1. Diagrama de flujo del tratamiento de la persistencia sintomática del ductus arterial con indometacina intravenosa.

## Tratamiento de los recién nacidos con PCA sintomática

No tratamos de conseguir el cierre del ductus mediante la restricción hídrica, pero redujimos en un 30% el aporte diario de líquidos al inicio del tratamiento con indometacina. Luego se ajustó diariamente la administración de líquidos y electrolitos según las determinaciones diarias de peso y electrolitos séricos, tratando de mantener constante el peso durante el tratamiento. Las bajas concentraciones séricas de sodio fueron tratadas con una mayor restricción hídrica. Cuando la diuresis disminuyó a menos de 1 ml/kg/h, se administró furosemida, 0,5 a 1 mg/kg. La ecografía craneal se realizó cada 2 días. La hemorragia intraventricular fue clasificada según Papile<sup>14</sup>. La definición de leucomalacia periventricular fue hiperecogenicidad periventricular que progresa a la formación de quistes en la sustancia blanca periventricular. El diagnóstico de ECN se estableció según los criterios modificados de Bell<sup>15</sup>.

## Análisis estadístico

La comparación de los datos numéricos de los grupos de dosis media y alta de indometacina se realizó con los tests de la t de Student o de *rank-sum* de Wilcoxon, según fuera oportuno, incluyendo los ajustes por estudios múltiples. Los datos numéricos continuos se ofrecen como mediana (rango) e intervalos de confianza (IC) del 95%. Para comparar proporciones utilizamos el test exacto de Fisher. La significación estadística se fijó a un valor de  $p < 0,05$ . Todos los análisis estadísticos fueron realizados con SAS versión 8.1 (The SAS Institute Inc., Cary, NC, Estados Unidos).

## RESULTADOS

### Eficacia del tratamiento

Entre enero de 1993 y diciembre de 2002, 167 recién nacidos de menos de 33 semanas de gestación afectados de PCA sintomática recibieron tratamiento con indometacina. Fueron excluidos 21 recién nacidos (12%) tratados con indometacina por presentar otra cardiopatía congénita ( $n = 9$ ), neuropatía congénita ( $n = 4$ ), otras enfermedades congénitas ( $n = 8$ ) o enfermedad materna ( $n = 3$ ). También fueron excluidos otros 17 neonatos porque sus historias estaban incompletas. Ninguno de los recién nacidos excluidos fue sometido al cierre quirúrgico del ductus. En la tabla 1 se muestran las características clínicas de los 129 recién nacidos del estudio restantes, que fueron incluidos en el análisis.

Tras el diagnóstico clínico y ecocardiográfico de PCA sintomática se inició el tratamiento con indometacina según el diagrama de flujo de la figura 1. Tras la tercera dosis se volvió a evaluar ecocardiográficamente el ductus. En los recién nacidos con cierre o disminución significativa del diámetro del ductus, el tratamiento finalizó tras otras 2 dosis (0,2 mg/kg a las 48 y 72 h). Luego se demostró el cierre del ductus por la ausencia de flujo ductal en la imagen Doppler color. En los que no respondieron se mantuvo la indometacina cada 12 h, aumentando las dosis de 0,2 a 0,4 mg/kg, en incrementos de 0,1 mg/kg, y de 0,4 a 1,0 mg/kg en incrementos de 0,2 mg/kg (fig. 1). La ecocardiografía diaria constituyó la base de la decisión de aumentar la dosis de indometacina. Tratamos con éxito a 73 de 129 (57%) recién nacidos con una dosis máxima de 0,2 mg de indometacina/kg, 39 (30%) neonatos recibieron  $> 0,2$  y  $\leq 0,4$  mg/kg, 8 (6%) fueron tratados con  $> 0,4$  y  $\leq 0,6$  mg/kg, 6 (5%) recibieron  $> 0,6$  y  $\leq 0,8$  mg/kg y, finalmente, 3 (2%) (incluidos los 2 recién nacidos que debieron someterse al cierre intervencionista del ductus) fueron tratados con  $> 0,8$  y  $\leq 1$  mg de indometacina/kg.

TABLA 1. Datos clínicos del grupo de estudio

|                                         |                                        |
|-----------------------------------------|----------------------------------------|
| Peso al nacimiento (g)*                 | 850 (495/1.900; IC del 95%, 540-1.440) |
| Edad gestacional (semanas)*             | 26,6 (23,0/31,9; IC del 95%, 23,6-31)  |
| < 28 semanas, n (%)                     | 89 (69)                                |
| Niñas/niños, n (%)                      | 70 (54)/59 (46)                        |
| Glucocorticoides prenatales, n (%)      | 89 (77)                                |
| Indometacina prenatal, n (%)            | 0 (0)                                  |
| Síndrome de distrés respiratorio, n (%) | 112 (88)                               |

IC: intervalo de confianza.

\*Mediana (rango).

En los recién nacidos que no respondieron al tratamiento con dosis media, la continuación de la indometacina i.v. desembocó al cierre ductal en todos los neonatos menos en 2 (98,5%). Al analizar la cantidad total de indometacina administrada (fig. 2), observamos que una dosis total de 1,5 mg/kg fue suficiente para cerrar el ductus en el 53% de los neonatos afectados (fig. 2). Con una dosis total de  $\leq 4$  mg/kg se cerró el 87% de las PCA sintomáticas (fig. 2).

Sólo 2 recién nacidos (gemelos de 28 semanas de gestación) no respondieron al tratamiento farmacológico pese a recibir una dosis total de 30 y 33 mg/kg, respectivamente. A ambos se les realizó un cierre intervencionista del ductus abierto cuando tenían 1 año de edad. Es interesante resaltar que ambos pacientes mostraran una concentración sérica de indometacina inesperadamente baja (2.400 y 2.700  $\mu\text{g/l}$ , respectivamente) pese a la gran dosis recibida. Catorce (11%) de los neonatos estudiados mostraron la reapertura del ductus. En ellos se reinstauró el tratamiento con indometacina seguido, cuando fue necesario, de dosis crecientes de indometacina, según el diagrama de flujo de la figura 1. Se consiguió el cierre del ductus en los 14 pacientes. Además, en los recién nacidos que debieron interrumpir el tratamiento con indometacina durante más de 36 h a causa de los

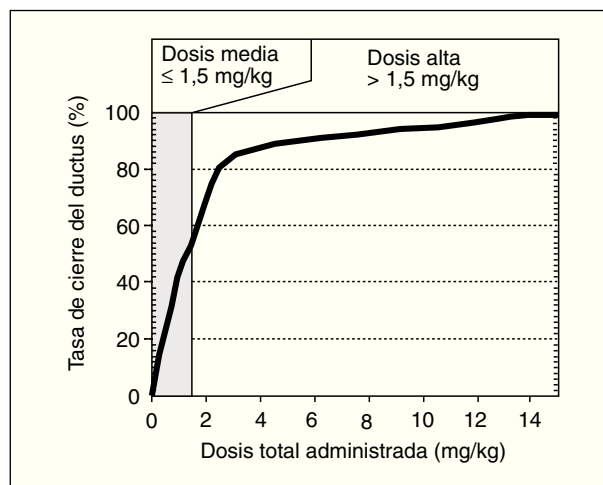


Fig. 2. Correlación entre la tasa de cierre del ductus y la dosis total (mg/kg) de indometacina administrada a recién nacidos con PCA sintomática. El área gris representa la tasa de cierre ductal en el grupo de dosis media, y el área blanca la de cierre ductal en el grupo de dosis alta.

**TABLA 2. Datos clínicos de los grupos de dosis media y alta\***

|                                         | Dosis total de indometacina                  |                                             | Significación |
|-----------------------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------|
|                                         | Grupo de dosis media<br>≤ 1,5 mg/kg (n = 68) | Grupo de dosis alta<br>> 1,5 mg/kg (n = 61) |               |
| Peso al nacimiento (g)*                 | 920 (495/1.900) (IC del 95%, 550-1.400)      | 881 (380/1.730) (IC del 95%, 530-1.490)     | p = 0,49      |
| Edad gestacional (semanas)*             | 27,1 (22,4/31,9) (IC del 95%, 23,6-31,3)     | 26,6 (23,0/31,0) (IC del 95%, 23,4-30,4)    | p = 0,31      |
| Niñas, n (%)                            | 33 (50)                                      | 33 (46)                                     | p = 0,31      |
| Glucocorticoides prenatales, n (%)      | 47 (81)                                      | 42 (72)                                     | p = 0,38      |
| Síndrome de distrés respiratorio, n (%) | 60 (88)                                      | 52 (87)                                     | p = 0,80      |

IC: intervalo de confianza.

Diferencia significativa: p < 0,05.

\*Mediana (rango).

**TABLA 3. Resultado clínico**

|                                               | Dosis total de indometacina         |                                    | Odds ratio y significación* |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|
|                                               | Grupo de dosis media<br>≤ 1,5 mg/kg | Grupo de dosis alta<br>> 1,5 mg/kg |                             |
| Muertes, n (%)                                | 8 (12)                              | 8 (20)                             | 1,13 (0,4-3,2), p = 0,82    |
| Enterocolitis necrosante, n (%)               | 4 (6)                               | 2 (3)                              | 0,5 (0,09-2,8), p = 0,42    |
| Perforación GI, n (%)                         | 0 (0)                               | 1 (3)                              | 0,76 (0,03-18,9), p = 0,99  |
| Hemorragia intraventricular > grado II, n (%) | 7 (10)                              | 8 (13)                             | 1,4 (0,5-4,4), p = 0,55     |
| Leucomalacia periventricular, n (%)           | 8 (12)                              | 9 (15)                             | 1,1 (0,4-3,2), p = 0,82     |

\*El grupo de dosis alta corrió mayor riesgo de la complicación respectiva si la *odds ratio* (OR) > 1. La OR se ofrece como estimación (intervalo de confianza del 95%). Diferencia significativa: p < 0,05.

**TABLA 4. Variables clínicas y de laboratorio durante el tratamiento con indometacina\***

|                                             | Grupo de dosis media            | Grupo de dosis alta              | Significación |
|---------------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|---------------|
| Creatinina sérica (μmol/l)                  | 120 ± 54 (IC del 95%, 53-230)   | 110 ± 39 (IC del 95%, 69-189)    | p = 0,23      |
| Diuresis (ml/kg/h)                          | 2,6 ± 1,6 (IC del 95%, 0,9-5,5) | 2,8 ± 1,6 (IC del 95%, 0,9-6,15) | p = 0,35      |
| Sodio sérico (mmol/l)                       | 135 ± 6 (IC del 95%, 126-145)   | 133 ± 7 (IC del 95%, 122-142)    | p = 0,03      |
| Aporte de líquidos (ml/kg/día)              | 96 ± 28 (IC del 95%, 60-140)    | 108 ± 38 (IC del 95%, 70-200)    | p = 0,05      |
| Recuento plaquetario (por μm <sup>3</sup> ) | 234 ± 127 (IC del 95%, 63-245)  | 200 ± 101 (IC del 95%, 56-435)   | p = 0,11      |

\*Los valores corresponden a media ± desviación estándar. IC: intervalo de confianza. Diferencia significativa: p < 0,05.

efectos adversos (n = 3; 1 por trombocitopenia, 1 por ECN grado I, y 1 con una perforación gástrica provocada por una sonda), la continuación posterior del tratamiento desembocó en el cierre ductal.

En conjunto, estos resultados ponen de manifiesto que el abordaje de aumento gradual a dosis elevadas de indometacina es eficaz para el cierre permanente de la PCA sintomática. Además, esta estrategia terapéutica disminuye espectacularmente el número de neonatos que deben someterse a la ligadura quirúrgica o al cierre intervencionista del ductus.

#### **Tratamiento con indometacina a dosis media frente a dosis elevada**

Para investigar las características y los posibles efectos secundarios del tratamiento con grandes dosis de indometacina a largo plazo, comparamos a 68 recién nacidos tratados con dosis medias (dosis total de indometacina hasta 1,5 mg/kg) con los 61 neonatos que recibieron tratamiento con grandes dosis de indometacina (> 1,5 mg/kg). En las tablas 2 y 3 se resumen, respectivamente, las características clínicas y el resultado de los dos grupos. Los recién nacidos que necesitaron tratamiento con grandes dosis de indometacina tuvieron una edad gestacional similar a la de los neonatos del grupo de dosis medias de indometacina. La profilaxis prenatal con glucocorticoides y la incidencia de síndrome

de distrés respiratorio (SDR) también fueron similares en ambos grupos.

Las causas más habituales de muerte en ambos grupos (tabla 3) fueron la hipoxemia refractaria y las infecciones fulminantes. Según el test exacto de Fisher no hubo diferencias significativas en la incidencia de ECN, hemorragia o perforación gastrointestinal, hemorragia intraventricular grados III y IV y leucomalacia periventricular entre los grupos de dosis media y alta, lo que indica que grandes dosis de indometacina no provocan aumento de la morbilidad ni de la mortalidad. Es destacable que grandes dosis de indometacina no produjeran un significativo aumento de la incidencia de perforación GI, que ha sido notificada como una grave complicación durante el tratamiento con indometacina<sup>16</sup>.

El análisis de la función renal (tabla 4) demostró un aumento transitorio de la creatinina sérica en el grupo de dosis media, desde 92 μmol/l (1,04 mg/dl) antes del tratamiento a 120 μmol/l (1,36 mg/dl) durante el tratamiento con indometacina (p < 0,001). En el grupo de dosis alta, la creatinina sérica aumentó desde 92 μmol/l (1,04 mg/dl) antes del tratamiento a 110 μmol/l (1,04 mg/dl) durante el tratamiento con indometacina (p < 0,001). De 2 a 3 semanas después del tratamiento con indometacina, la creatinina sérica había disminuido a 63 μmol/l (0,71 mg/dl; p < 0,001 frente al valor inicial) en el grupo de dosis media y a 74 μmol/l (0,84 mg/dl; p = 0,026 frente al valor inicial) en el grupo de dosis alta. Ninguno de los valores

ni de los cambios fue significativamente distinto entre los dos grupos. La creatinina sérica tras el tratamiento con indometacina en el grupo de dosis alta fue ligera aunque no significativamente mayor que en el grupo de dosis media ( $p = 0,08$ ).

La disminución de la diuresis observada durante el tratamiento con indometacina fue similar en los grupos de dosis media y alta (tabla 4). Además, el número de recién nacidos del grupo de dosis elevada con una diuresis inferior a 1 ml/kg/h y que necesitaron de tratamiento con furosemida fue similar al de recién nacidos del grupo de dosis media (el 11 y el 9%, respectivamente;  $p = 0,77$ ). La concentración sérica de sodio durante el tratamiento con indometacina fue comparable en los grupos de dosis media y alta (tabla 4). Además, el número de recién nacidos con concentración sérica de sodio inferior a 130 mmol/l durante el tratamiento con indometacina fue similar en los grupos de dosis elevada (38%) y media (37%;  $p = 0,91$ ).

## DISCUSIÓN

Este estudio ofrece evidencia sustancial de que un abordaje gradual, meticulosamente controlado, de la posología del tratamiento con indometacina mejoró espectacularmente las tasas de cierre ductal, hasta casi el 100%, en los recién nacidos pretérmino de menos de 33 semanas de gestación afectados de una PCA sintomática. Esto tiene una considerable relevancia clínica y reduce en gran medida el número de recién nacidos a los que se debe realizar una intervención quirúrgica para el cierre del ductus. Observamos que el tratamiento de nuestros pacientes con dosis medias de indometacina (dosis total acumulada  $\leq 1,5$  mg/kg) consiguió una tasa de cierre del 53%. Esta tasa es inferior a las publicadas por la mayoría de los demás grupos<sup>5</sup>. Sin embargo, al aumentar la dosis pudimos cerrar los ductus abiertos que no respondieron al tratamiento con dosis medias. Esta aparente discrepancia con una baja tasa de cierre en la dosis media de indometacina y cercana al 100% con grandes dosis de indometacina puede estar relacionada con nuestro protocolo terapéutico, que incluye un aumento rápido de la dosis de indometacina cuando el ductus permanece abierto poco después de iniciado el tratamiento con indometacina. De esta manera, algunos recién nacidos con gran dosis de indometacina podrían haber conseguido el cierre ductal sin continuar el tratamiento con indometacina, lo que podría explicar, al menos parcialmente, la gran tasa de buenos resultados referida en los estudios que utilizaron dosis convencionales de indometacina<sup>5</sup>.

Se han publicado varios casos de sobredosificación de indometacina en recién nacidos pretérmino, con sobredosis de 10 a 100 veces<sup>12</sup>. Cabe resaltar la ausencia de efectos secundarios graves, aparte de una insuficiencia renal transitoria, en estos recién nacidos. Nuestros resultados no demostraron diferencias significativas en los efectos secundarios al comparar a los recién nacidos tratados con dosis medias de indometacina con los que recibieron grandes dosis de este fármaco. Esto fue cierto no sólo en la función renal, sino también en los demás efectos secundarios notificados, como los problemas abdominales y la disfunción plaquetaria. Vale la pena destacar que los efectos secundarios abdominales, incluida la ECN, se consideran desde hace mucho tiempo uno de

los principales riesgos del tratamiento con indometacina. Esto condujo a muchos centros neonatales a retirar la alimentación oral durante el tratamiento con indometacina. Sin embargo, los datos de un reciente análisis retrospectivo demostraron que la alimentación enteral durante el tratamiento con indometacina no provoca un aumento de los efectos secundarios abdominales<sup>13</sup>. En nuestro centro mantenemos la alimentación oral durante el tratamiento con indometacina, siempre que no interfiera con las restricciones hídricas.

Aunque no determinamos regularmente la concentración sérica de indometacina, encontramos unos valores bastante bajos en las esporádicas mediciones realizadas en los recién nacidos que recibieron grandes dosis del fármaco. Esto indica que los recién nacidos pretérmino pueden mostrar unas respuestas farmacodinámicas ampliamente distintas al tratamiento con indometacina, que desembocan en una amplia gama de concentraciones séricas para una dosis determinada de indometacina. Esta observación es importante, ya que un estudio anterior propuso un umbral de eficacia de la concentración sérica de indometacina para el cierre del ductus<sup>10</sup>. En algunos recién nacidos, las dosis de indometacina actualmente recomendadas pueden no ser suficientes para alcanzar y mantener el valor umbral propuesto. En realidad, los dos neonatos sin respuesta mostraron una concentración sérica de indometacina inesperadamente baja, considerando la dosis administrada. También vale la pena mencionar que estos dos recién nacidos eran gemelos, de forma que compartían unas propiedades similares para metabolizar la indometacina. Jackson et al propusieron que el mantenimiento de una concentración sérica terapéutica de 475 a 3.500 g/l durante un período crítico de 72 h es esencial para el cierre permanente del ductus<sup>17</sup>. En nuestro hospital seguimos investigando para correlacionar la concentración sérica de indometacina con la dosis administrada para cerrar el ductus en los recién nacidos pretérmino con PCA sintomática.

Recientemente, se ha demostrado la eficacia de ibuprofeno en el tratamiento de la PCA sintomática. Además, los estudios que comparan ibuprofeno con indometacina no revelaron diferencias en las tasas de cierre del ductus, mientras que los efectos secundarios disminuyeron significativamente en los neonatos tratados con ibuprofeno<sup>18</sup>. Sin embargo, Ahlfors et al, en una publicación reciente<sup>19</sup>, notificaron que ibuprofeno, a las dosis utilizadas para el tratamiento de la PCA sintomática, provoca *in vitro* el desplazamiento de la bilirrubina de la albúmina, causando un espectacular aumento de bilirrubina libre. Otro grupo de investigadores refirió el caso de 3 recién nacidos tratados con ibuprofeno que desarrollaron hipertensión pulmonar y respondieron al tratamiento con óxido nítrico<sup>20</sup>.

En resumen, nuestros resultados demuestran que el empleo de grandes dosis aisladas de indometacina, hasta 1 mg/kg, produce unas tasas de cierre ductal cercanas al 100%. Esto constituye una significativa mejoría respecto a los regímenes de tratamiento convencional, con tasas de cierre del 70-80%, y necesitan tratamiento quirúrgico o intervencionista el 20-30% de los pacientes con PCA sintomática. Como no observamos más efectos secundarios en los recién nacidos que recibieron grandes dosis de indometacina, comparados con el tratamiento con dosis medias, defendemos claramente la aplicación

de esta estrategia terapéutica en los recién nacidos pre-término afectados de PCA sintomática.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med.* 1976;295:526-9.
2. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med.* 1976;295:530-3.
3. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol.* 1995;22:457-79.
4. Itabashi K, Ohno T, Nishida H. Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treated with indomethacin. *J Pediatr.* 2003;143:203-7.
5. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(1):CD003480.
6. Rhodes PG, Ferguson MG, Reddy NS, Joransen JA, Gibson J. Effects of prolonged versus acute indomethacin therapy in very low birth-weight infants with patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 1988;147:481-4.
7. Rennie JM, Cooke RW. Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus arteriosus of prematurity. *Arch Dis Child.* 1991;66:55-8.
8. Tammela O, Ojala R, Iivainen T, et al. Short versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr.* 1999;134:552-7.
9. Lee J, Rajadurai VS, Tan KW, Wong KY, Wong EH, Leong JY. Randomized trial of prolonged low-dose versus conventional-dose indomethacin for treating patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatrics.* 2003;112:345-50.
10. Seyberth HW, Knapp G, Wolf D, Ulmer HE. Introduction of plasma indomethacin level monitoring and evaluation of an effective threshold level in very low birth weight infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 1983;141:71-6.
11. Schuster V, Von Stockhausen HB, Seyberth HW. Effects of highly overdosed indomethacin in a preterm infant with symptomatic patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 1990;149:651-3.
12. Narayanan M, Schlueter M, Clyman RI. Incidence and outcome of a 10-fold indomethacin overdose in premature infants. *J Pediatr.* 1999;135:105-7.
13. Bellander M, Ley D, Polberger S, Hellstrom-Westas L. Tolerance to early human milk feeding is not compromised by indomethacin in preterm infants with persistent ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* 2003;92:1074-8.
14. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1500 g. *J Pediatr.* 1978;92:529-34.
15. Walsh M, Kliegman R. NEC: treatment based on staging criteria. *Pediatr Clin North Am.* 1986;33:179-99.
16. Fujii AM, Brown E, Mirochnick M, O'Brien S, Kaufman G. Neonatal necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2002;22:535-40.
17. Jackson JK, Abdel-Rahman SM, Reavey D, Leeks S, Garg U, Hall RT. Use of indomethacin serum concentration in predicting effectiveness of dosing for symptomatic patent ductus arteriosus [resumen]. *Hot topics in neonatology.* Washington, DC; 2000. p. 352.
18. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343:674-81.
19. Ahlfors CE. Effect of ibuprofen on bilirubin-albumin binding. *J Pediatr.* 2004;144:386-8.
20. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet.* 2002;359:1486-8.