

Indometacina intravenosa en la prevención de la hemorragia intraventricular en recién nacidos con peso menor o igual a 1,750 g, sometidos a ventilación asistida

EUCARIO YLLESCAS-MEDRANO,^a LUIS ALBERTO FERNÁNDEZ-CARROCERA,^b
ARMÍN SAN MIGUEL-ARMENTA^c

RESUMEN

Introducción: Los recién nacidos prematuros con persistencia de conducto arterioso tienen un riesgo aumentado de presentar hemorragia intraventricular. El objetivo del trabajo fue comprobar si el uso de indometacina intravenosa en recién nacidos, con peso menor o igual a 1,750 gramos, previene en forma profiláctica la aparición de hemorragia intraventricular.

Material y métodos: Se seleccionaron a recién nacidos que fueron sometidos a ventilación mecánica, que no presentaron alteración hemodinámica o hematológica, y que no presentaron malformaciones mayores. Se les administró tres dosis de indometacina 0.2-0.1-0.1 mg, cada 12 horas; se realizó ultrasonografía transfontanelar para verificar la presencia o no de hemorragia intraventricular. Para fines de comparación se utilizó un control histórico sin indometacina.

Resultados: Se encontró una disminución del riesgo para hemorragia para los pacientes a los que se les aplicó indometacina (RM = 0.25; IC 95% 0.13-0.49; $p < 0.001$). Se encontró una disminución del riesgo por grados de hemorragia, para el grado II (RM = 0.13; IC 95% 0.04 - 0.39; $p < 0.01$) y grado III (RM = .09; IC 0.01 - 0.68 95%; $p < 0.0005$).

Conclusiones: De acuerdo con lo descrito por la literatura, se confirma un efecto protector del uso de la indometacina profiláctica para recién nacidos con peso menor o igual a 1,750 gramos que recibieron ventilación asistida.

PALABRAS GUÍA: Hemorragia intraventricular, indometacina, bajo peso.

INTRODUCCIÓN

Los recién nacidos prematuros con persistencia del conducto arterioso tienen un riesgo aumentado de presentar síndrome de dificultad respiratoria prolongado y severo, displasia broncopulmonar y muerte, cuando se comparan con recién nacidos

similares cuyos conductos fueron cerrados.¹⁻³ Posteriormente se comprobó que el uso de indometacina podía prevenir la hemorragia intraventricular y así reducir el riesgo de deterioro subsiguiente del neurodesarrollo y la invalidez.⁴⁻⁸

Estudios previos han demostrado que la indometacina disminuye el flujo sanguíneo cerebral, acelera la maduración en la microvasculatura de la matriz germinal y disminuye la incidencia de hemorragia intracranéa.⁹⁻¹¹ Ésta ocurre generalmente en los primeros tres días de vida, por lo tanto la estrategia recomendada para el uso de indometacina profiláctica es entre las primeras ocho a 24 horas después del

^a Médico adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos, INPer

^b Subdirector de Neonatología, INPer

^c Residente de Neonatología, INPer

Montes Urales 800, Col. Lomas de Virreyes
CP 11000 México, D.F.

Recibido: 02 de agosto de 2001

Aceptado: 20 de septiembre de 2001

nacimiento.^{12,13} También se ha discutido la utilidad del fármaco cuando se conoce la presencia de hemorragia intraventricular, apreciándose una disminución significativa en la incidencia del grado de severidad (grados III y IV RM = 0.51; IC 95% 0.28-0.95; $p < 0.05$).^{14,15}

El objetivo del presente estudio fue comprobar si el riesgo de hemorragia intracranéica disminuye con la utilización de indometacina profiláctica.

MATERIAL Y MÉTODOS

El universo de estudio lo constituyeron todos los recién nacidos de uno y otro sexos nacidos en el Instituto Nacional de Perinatología (INPer) del 1 de julio del 2000 al 31 de junio del 2001, con peso \leq a 1,750 g con los siguientes criterios de inclusión:

- Necesidad de ventilación mecánica desde el nacimiento.
- Sin hemorragia intraventricular antes del tratamiento.
- Hemodinámicamente estables.

Los criterios de exclusión fueron:

- Asfixia severa.
- Plaquetopenia.
- Tiempos de coagulación alargados.
- Malformaciones congénitas mayores.
- Anuria.

Por razones éticas para la comparación se utilizó una muestra histórica de recién nacidos con características similares a los casos (con los mismos criterios de inclusión) a los cuales no se les aplicó indometacina (1989 - 1999 Archivo Clínico).

Se utilizó indometacina sódica trihidratada (*Indocin*) y la administración se efectuó dentro de las primeras ocho horas de vida, en la Unidad de

Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) con el siguiente esquema:

Tres dosis, la primera de 0.2 mg, la segunda de 0.1 y la tercera de 0.1 a pasar por vía intravenosa en 12 horas. Entre una dosis y otra se dejó un lapso de 12 horas.

A todos los pacientes se les efectuó ultrasonido transfontanelar antes de la aplicación de indometacina y cada tercer día hasta cumplir siete días de vida, situación que se verificó en los controles también.

En el periodo del estudio nacieron un total de 5,013 recién nacidos de los cuales ingresaron a la UCIN 216 pacientes, de éstos 37 (17.1%) reunieron los criterios de inclusión. Para el grupo control se analizaron 106 expedientes de los cuales 86 reunieron los criterios de inclusión.

Para el análisis de los resultados se utilizaron medidas de tendencia central, Ji cuadrada, t de Student y razón de momios calculando un intervalo de confianza del 95%.

RESULTADOS

En cuanto al sexo no existieron diferencias entre los grupos, la mediana del Apgar al minuto fue menor para el grupo control (4 vs. 6) así como también para los 5 minutos (7 vs. 9), sin diferencias significativas entre ambos grupos. Para el peso de las dos poblaciones no existieron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.39$) (Tabla 1).

La razón de momios demuestra una disminución de riesgo para hemorragia en el grupo a los cuales se les aplicó indometacina (RM = 0.25; IC 95% = 0.13 - 0.49; $p < 0.001$). Para el grado II el riesgo fue significativamente menor (RM = 0.13; IC 95% = 0.04 - 0.39; $p < 0.01$). En el grado III

Tabla 1
Sexo, Apgar y peso de ambos grupos

	Sin indometacina n = 86	Con indometacina n = 37	Valor de p
Femenino	39	14	
Masculino	47	23	> 0.05
Apgar al 1º minuto (mediana)	4	6	> 0.05
Apgar a los 5 minutos	7	9	> 0.05
Edad gestacional	29.3 + 2.3	28.4 + 1.7	
Peso promedio	1089 + 224	1126 + 250	> 0.05



Tabla 2
Razón de momios para hemorragia intraventricular en pacientes,
con y sin indometacina profiláctica

	Con indometacina n = 37	Sin indometacina n = 86	RM (IC 95%)
Con HIV	7 (0.19)	48 (0.56)	0.25 (0.13 – 0.49)
Grado I	2 (0.05)	6 (0.07)	0.28 (0.06 – 1.28)
Grado II	3 (0.08)	46 (0.53)	0.13 (0.04 – 0.39)
Grado III	1 (0.03)	11 (0.13)	0.09 (0.01 – 0.68)
Grado IV	1 (0.03)	2 (0.02)	0.37 (0.03 – 3.84)

también se aprecia el efecto protector con una disminución del riesgo (RM = 0.09; IC 95% = 0.01 - 0.68; $p < 0.0005$). Para los grados I y IV de hemorragia no hubo disminución de riesgo (Tabla 2).

DISCUSIÓN

El tratamiento profiláctico con indometacina tiene varios beneficios inmediatos, en particular una reducción de la persistencia del conducto arterioso sintomático y la hemorragia intraventricular severa.¹⁶⁻¹⁸

Morales-Suárez y col.^{19,20} afirman que la etiología de la hemorragia intraventricular es multifactorial y que para el año de 1987 en el INPer, sólo existían buenos resultados para los recién nacidos de 1,000 a 1,500 g de peso para la hemorragia grado I. Sin embargo, los resultados del presente trabajo no avalan esta afirmación posiblemente porque la muestra de hemorragia grado I es pequeña, con respecto a los pacientes con hemorragia grados II y III en donde para Morales-Suárez no hubo diferencias significativas, para el presente trabajo el riesgo aumentó en los que no recibieron indometacina.

La disminución del flujo sanguíneo y el aumento de la resistencia vascular cerebral es un efecto benéfico que contribuye a la protección contra hemorragia intraventricular,²¹ pero así mismo, es importante destacar que existen diversos factores que han ido modificando el curso de la hemorragia: como la restricción hídrica, el surfactante exógeno y la evolución de los diferentes modos y esquemas de ventilación.

Existe controversia sobre el riesgo de la indometacina en relación con el desarrollo

neurológico,²² se conoce que tiene potencialmente varios efectos, al reducir el flujo sanguíneo cerebral, se aumenta el riesgo de hipoxia cerebral.²¹ Por consiguiente es esencial evaluar cuidadosamente la evolución del neurodesarrollo a largo plazo. Sin embargo, Couser y Ment^{23,24} informaron que el uso de dosis bajas de indometacina dentro de las primeras 24 horas de vida en recién nacidos de bajo peso, prevenía la persistencia del conducto arterioso y no se relacionaba con efectos adversos del neurodesarrollo a los 36 y 54 meses de vida.

Existen estudios²⁵⁻²⁸ que informan que el uso de indometacina profiláctica disminuye el riesgo de desarrollar hemorragia intraventricular grados III y IV. En el presente trabajo, esta observación sólo pudo ser comprobada para la hemorragia grado III (RM = 0.09; IC 95% = 0.01 - 0.68; $p < 0.0005$), debido posiblemente a que los recién nacidos con hemorragia grado IV fallecieron y no fueron incluidos en el grupo control, lo cual confiere un sesgo del estudio para este tipo de pacientes.

En algunos trabajos se informa^{7,8,11,21} una pobre reducción de la incidencia sobre la hemorragia grado II, en este estudio se encontró una disminución del riesgo (RM = 0.13; IC 95% = 0.04-0.39; $p < 0.01$) para esta hemorragia.

En conclusión, la administración de indometacina en recién nacidos con peso menor o igual a 1,750 g ventilados, disminuye el riesgo de hemorragia intraventricular en general. Siendo significativa la disminución de riesgo para la hemorragia grados II y III, lo cual apoya la recomendación para su uso.

ABSTRACT

Introduction: The premature newborns with arteriovenous persistent conduct have an increased risk of presenting intraventricular hemorrhage. The objective of this paper was to evaluate the prophylaxis use of intravenous indomethacin in newborn, with low birth weight or similar to 1,750 grams, it prevents the appearance of intraventricular hemorrhage.

Material and methods: We selected the newborn that they were subjected to mechanics ventilation, not present hemodynamic or hematologic alterations, and without congenital malformations. We administered 3 doses of indomethacin 0.2-0.1-0.1 mg, every 12 hours; one carries out transfontanelar ultrasonography to verify the presence or not of intraventricular hemorrhage. A historic control was included.

Results: There was a decrease of the risk for hemorrhage for the patients to those that were applied indometacina (OR = 0.25; CI 95% = 0.13-0.49; $p < 0.001$). It was a decrease of the risk for hemorrhage degrees, for the degree II (OR = 0.13; CI 95% = 0.04 - 0.39; $p < 0.01$) and degree III (OR = .09; CI 95% = 0.01 - 0.68; $p < 0.0005$).

Conclusions: In base in our results and according to that described by the literature, we confirmed a protective effect of the use of indomethacin prophylaxis for newborn with lower weight or similar to 1,750 grams that they received mechanic ventilation.

KEY WORDS: Indomethacin therapy, intraventricular hemorrhage, newborn.

REFERENCIAS

1. Yanowitz TD, Yao AC, Werner JC, Pettigrew KD, Oh W, Stonestreet BS. Effects of prophylactic low-dose indomethacin on hemodynamics in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1998; 132: 28-34.
2. Fowlie PW. Prophylactic indomethacin: Systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 1996; 74: 81-7.
3. Couser RJ, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK, Schilling CG. Prophylactic indomethacin therapy in the first 24 hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm infants treated prophylactically with surfactant in the delivery room. *J Pediatr* 1996; 128: 631-7.
4. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Vohr B, Allan W, Duncan CC, Scott DT, Taylor KJ, Katz KH. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: A multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994; 93: 543-50.
5. Domenico RS, Waldman JD, Lester LA, McPhillips HA, Catrambone JE. Prophylactic indomethacin reduces the incidence of pulmonary hemorrhage and patent ductus arteriosus in surfactant-treated infants < 1250 g. *Ped Res* 1994; 35: 331.
6. Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM. Gut blood flow velocities in the newborn: Effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1067-71.
7. Bada HS, Green RS, Pourcyrous M. Indomethacin reduces the risks of severe intraventricular hemorrhage. *J Pediatr* 1989; 115: 631-7.
8. Bandstra ES, Montalvo BM, Goldberg RN. Prophylactic indomethacin for prevention of intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 1988; 82: 533-42.
9. Setzer ES, Morse BM, Goldberg RN, Smith M, Bancalari E. Prophylactic indomethacin and intraventricular hemorrhage in the premature. Abstract. *Ped Res* 1984; 18: 345.
10. Lipman B, Server GA, Brazy JE. Abnormal cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1982; 69: 778-81.
11. Hanigan WC, Kennedy G, Roemisch F. Administration of indomethacin for the prevention of periventricular hemorrhage in high-risk neonates. *J Pediatr* 1988; 112: 941-7.
12. Rennie JM, Doyle J, Cooke RWI. Early administration of indomethacin to preterm infants. *Arch Dis Child* 1986; 61: 233-8.



13. Vincer V, Allen A, Evans J. Early intravenous indomethacin prolongs respiratory support in very low birth weight infants. *Acta Paediatr Scand* 1985; 76: 894-7.
14. Cifuentes RF, Olley PM, Balfe JW. Indomethacin and renal function in premature infants with persistent patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1979; 95: 583-7.
15. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA. Randomized indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants. *J Pediatr* 1985; 107: 937-43.
16. Ment LR, Duncan CC, Ehrenkranz RA. Randomized low-dose indomethacin trial for prevention of intraventricular hemorrhage in very low birth weight neonates. *Ann Neurol* 1987; 22: 406-7.
17. Friedman Z, Whitman V, Maisels MJ. Indomethacin disposition and indomethacin-induced platelet dysfunction in premature infants. *J Clin Pharmacol* 1978; 18: 272-9.
18. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Eng J Med* 1976; 295: 530-3.
19. Morales-Suárez M, Lemus-Varela L, Udaeta-Mora E, Cardiel-Marmolejo L, Rodríguez-Balderrama I, Eguía Liz-Cedillo R. Indometacina en la prevención de la hemorragia subependimaria-intraventricular del recién nacido pretérmino con ventilación mecánica convencional. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1992; 49: 4-7.
20. Morales-Suárez M, Sánchez-Gil T, Lemus-Varela L, Udaeta-Mora E. Estudio comparativo de dosis bajas de indometacina profiláctica para la hemorragia subependimaria-intraventricular en neonatos pretérmino con ventilación mecánica. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1994; 51: 6-9.
21. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet* 1990; 335: 1491-5.
22. Gutiérrez NG, Lapasset M. Prophylactic indomethacin and the incidence of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Proceedings of the 3rd Argentinean Congress of Perinatology*, Buenos Aires, 1987: 62.
23. Couser RJ, Hoekstra RE, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK, Connett JE. Neurodevelopmental follow-up at 36 months corrected age of preterm infants treated with prophylactic indomethacin. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 598-602.
24. Ment LR, Vohr B, Allan W, Westerveld M, Schneider KC, Katz KH, Duncan, CC, Makuch RW. Outcome of children in the indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 2000; 105: 485-91.
25. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz, Phillip AGS. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: A multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994; 93: 543-50.
26. Ment LR, Oh W, Ehrenkranz, Phillip AGS. Low-dose indomethacin therapy and extension of intraventricular hemorrhage: A multicenter randomized trial. *J Pediatr* 1994; 124: 951-5.
27. Mahony L, Caldwell RL, Girod DA. Indomethacin therapy on the first day of life in infants with very low birth weight. *J Pediatr* 1985; 106: 801-5.
28. Ment LR, Vohr B, Oh W, Scott DT, Allen WC, Westerveld M, Duncan CC, Ehrenkranz RA, Katz KH, Schneider KC, Makuch RW. Neurodevelopmental outcome at 36 months corrected age of preterm infants in the multicenter indomethacin intraventricular hemorrhage prevention trial. *Pediatrics* 1996; 98: 714-8.