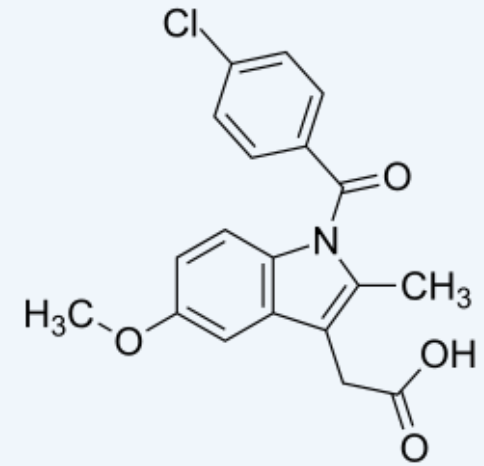


Indometacina Profiláctica



Rodrigo Tejías S.

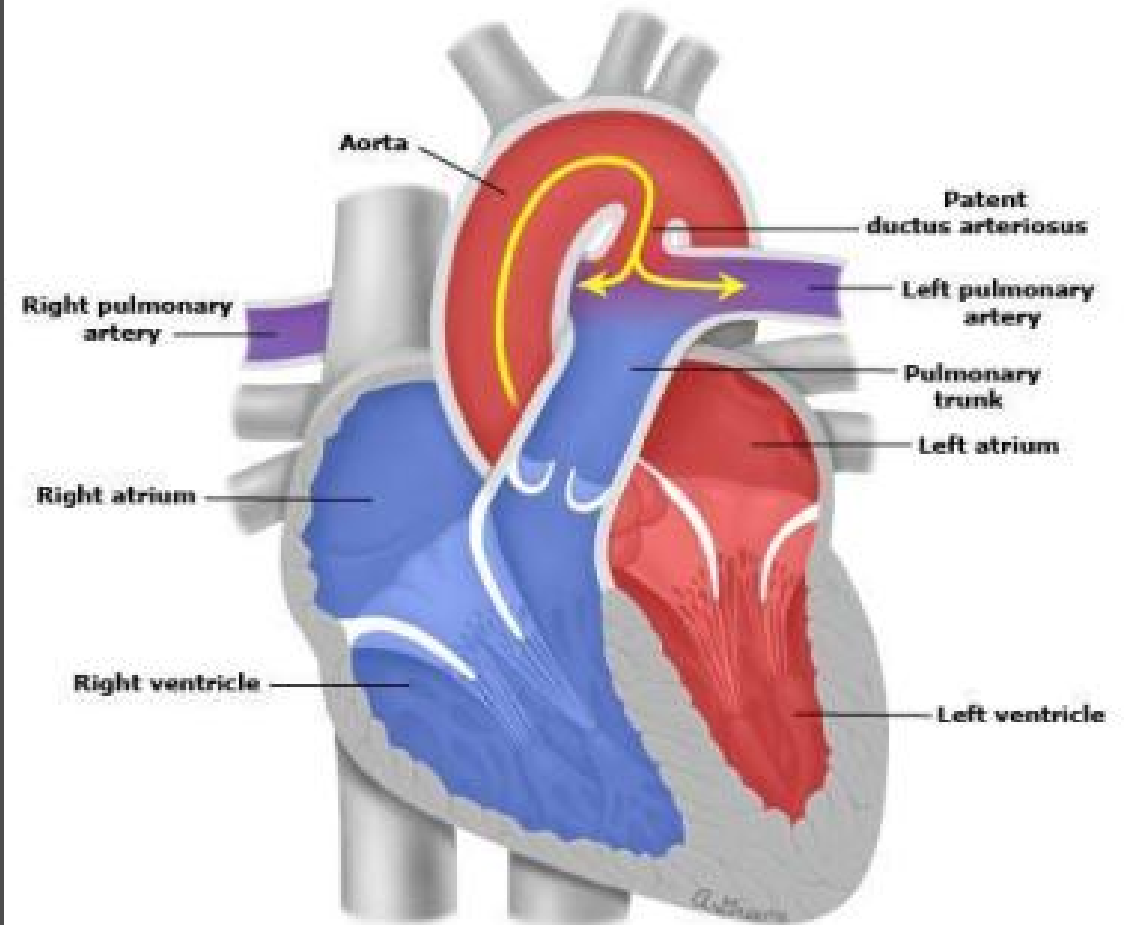
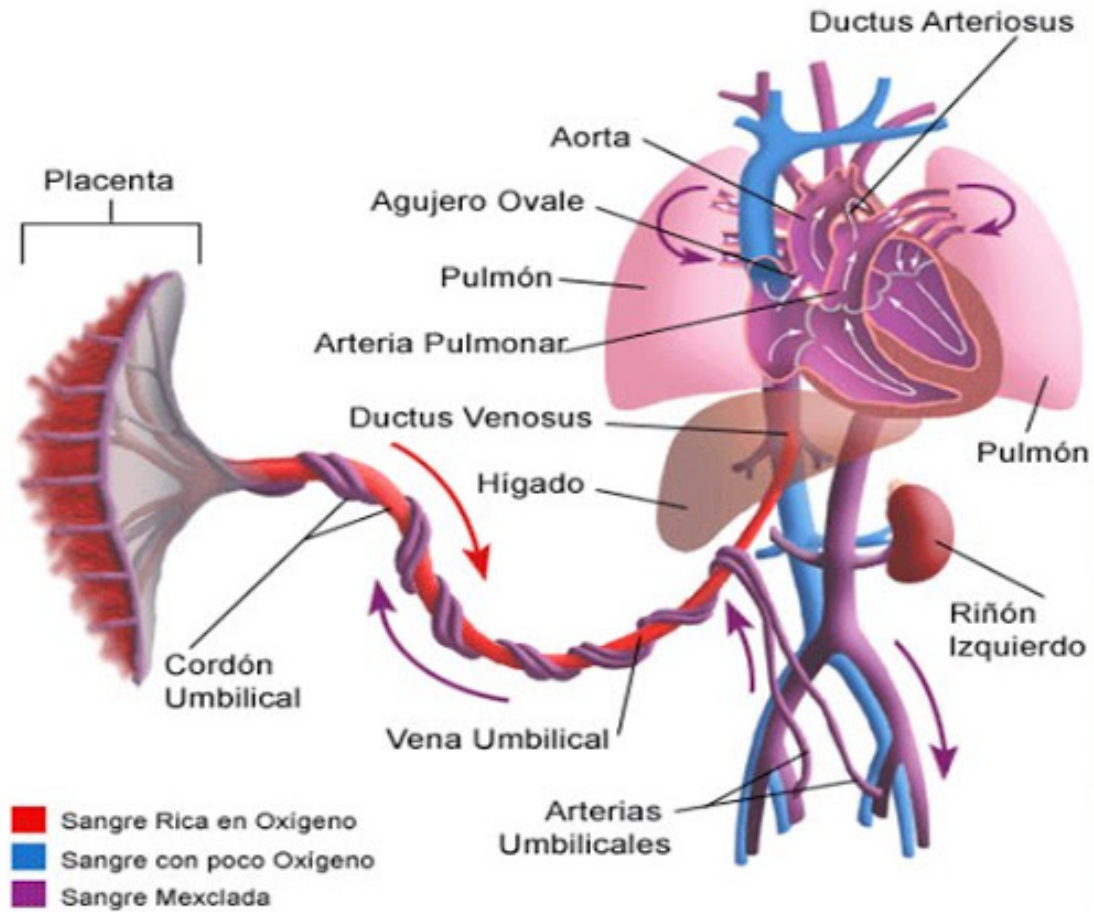
Servicio de Neonatología

Hospital de Puerto Montt

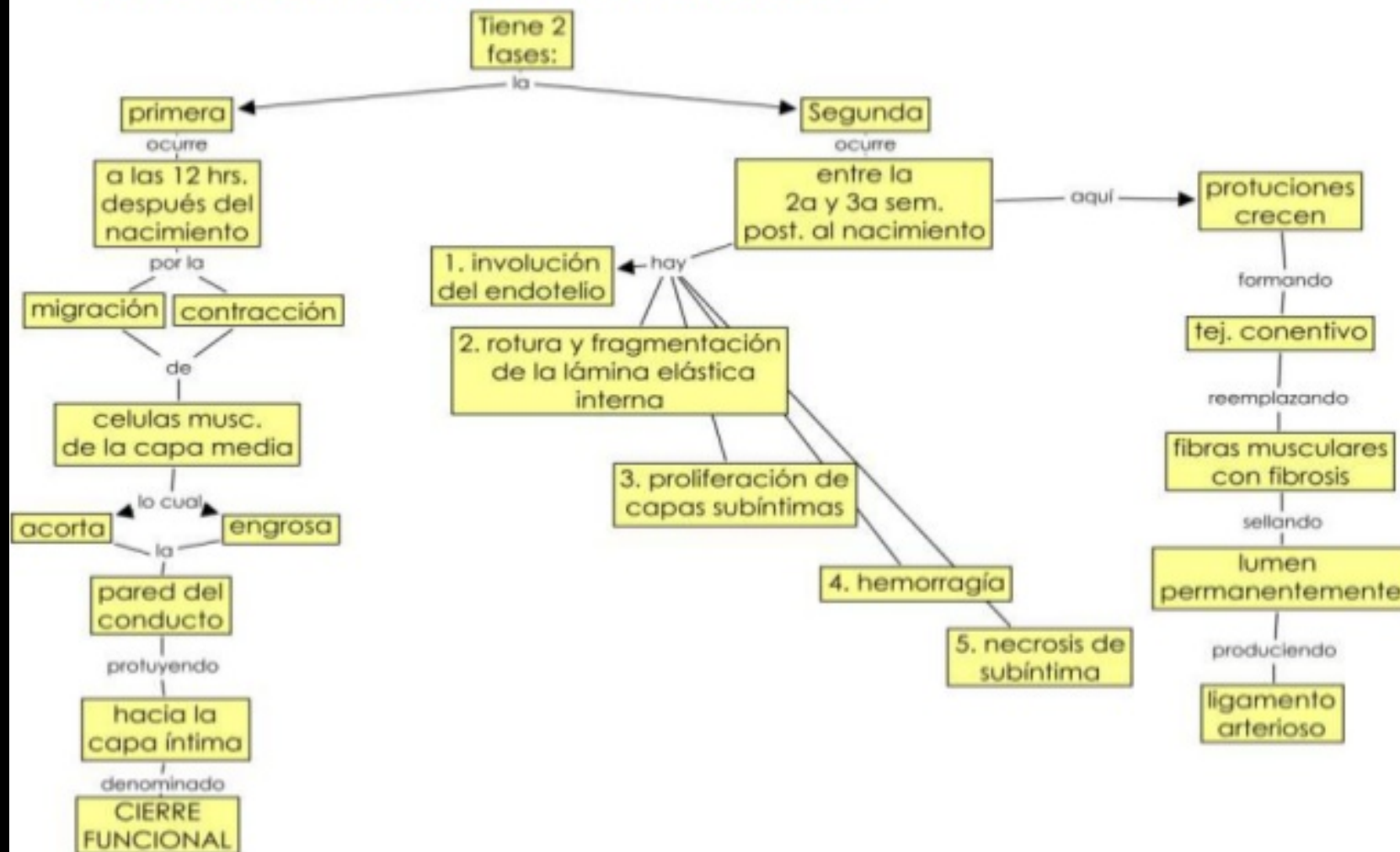
Ductus Arterioso

- Estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda.
- Esencial para la vida fetal, se cierra espontáneamente después del nacimiento en la mayoría de los recién nacidos a término.
- Sin embargo, en los prematuros el cierre del ductus se produce con frecuencia más allá de la primera semana de vida, especialmente en aquellos que precisan ventilación mecánica o expuestos a otras noxas.

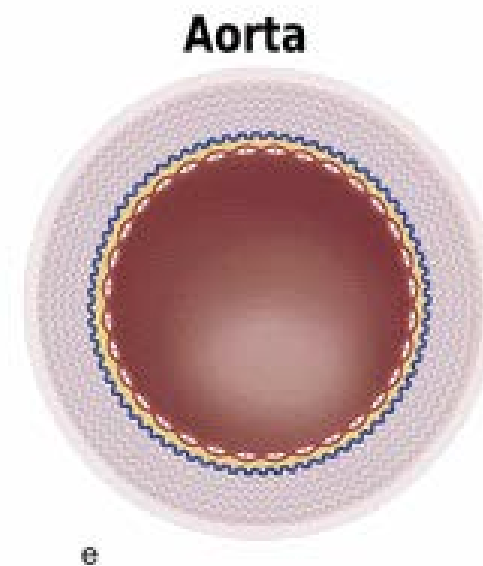
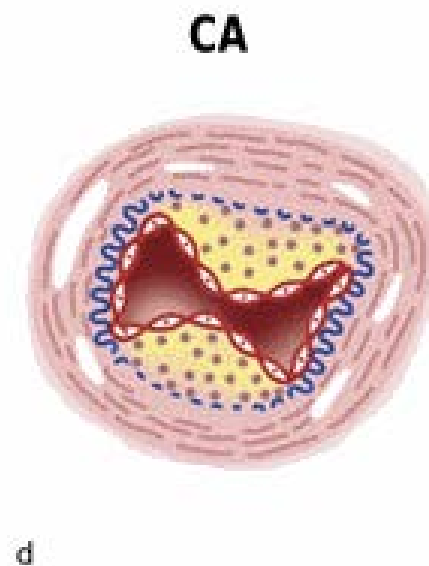
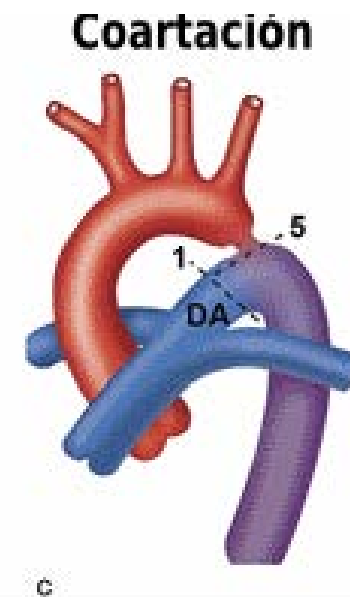
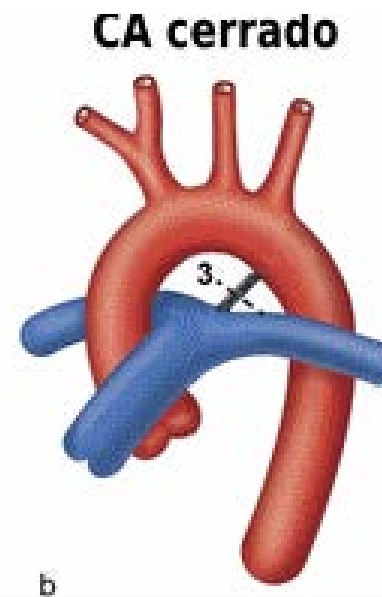
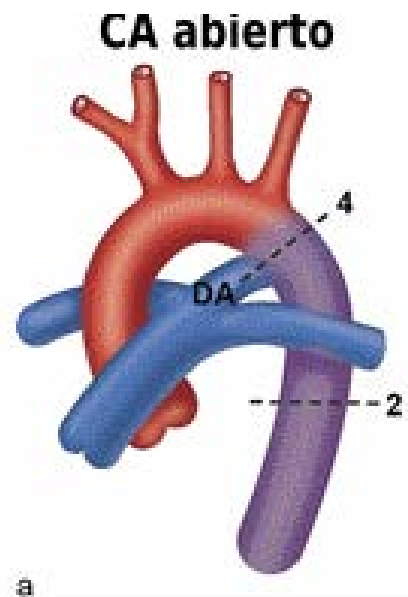
Circulación Fetal



Cierre del conducto arterioso

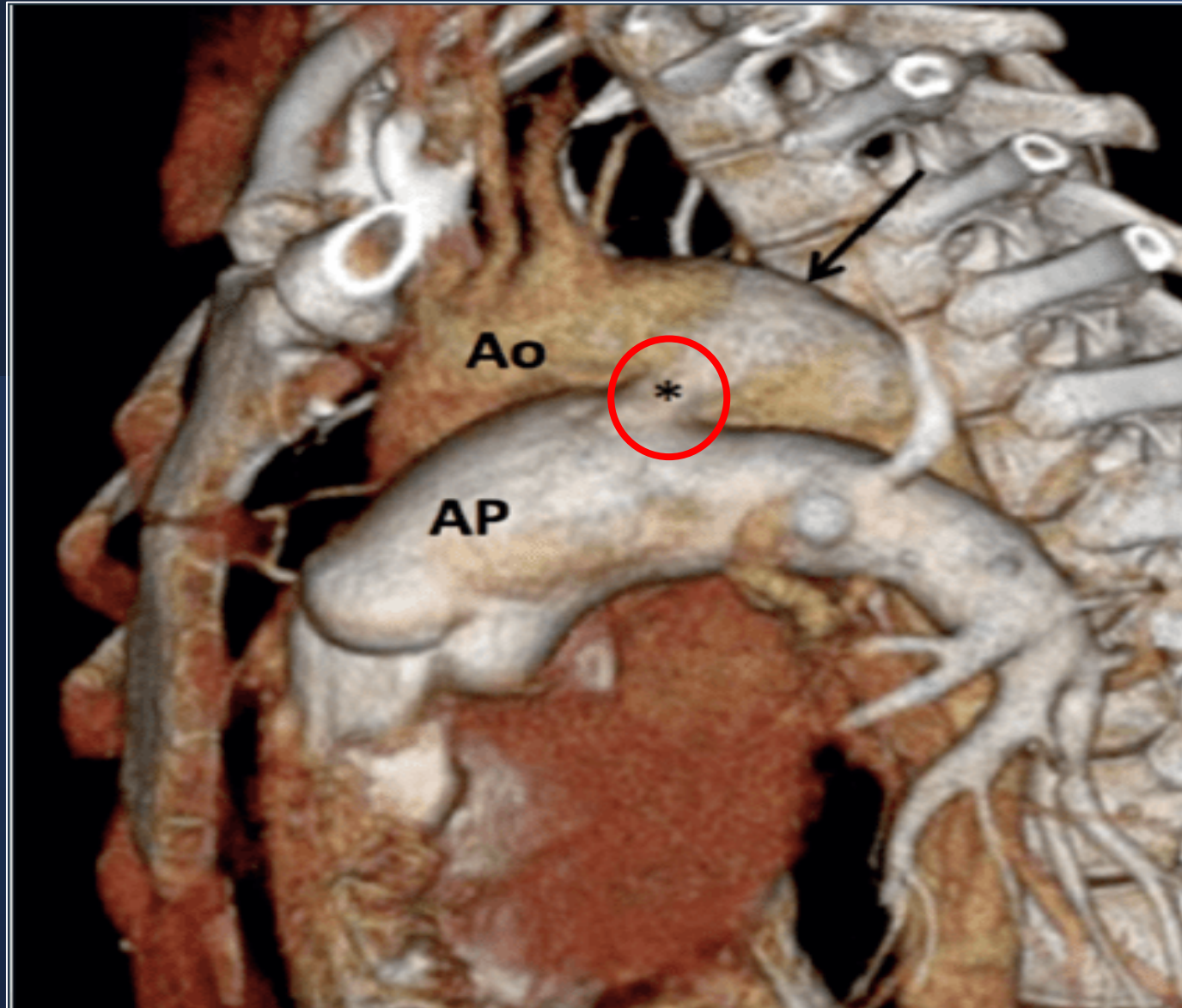


Cierre ductal

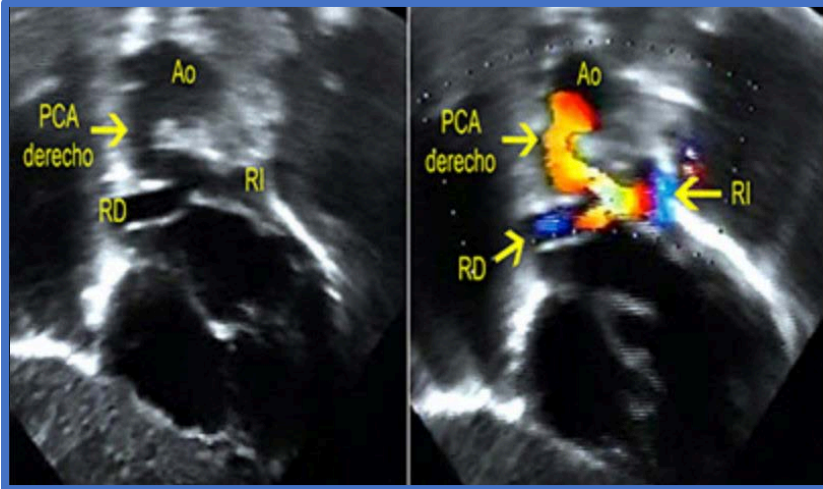


Ductus Arterioso Persistente

- Alta incidencia en los prematuros menores de 30 semanas, alcanzando rangos entre 40- 55%. Inversamente proporcional a la edad gestacional.
- Cierre esperado (48hrs) por aumento de la concentración de O₂, descenso de las prostaglandinas circulantes e inversión de las resistencias sistémicas y pulmonares.
- Aun no hay clara relación causal por DAP, sin embargo se infiere relación con muchas complicaciones frecuentes RNPT: Displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, hemorragia pulmonar y **HIV**.
- Pese a su frecuencia e impacto clínico, el manejo sigue siendo de mucha controversia. (¿Cerrar ductus y/o la causa del ductus?)



DAP hemodinámicamente significativo



Nick Evans. Diagnosis of the Preterm Patent Ductus Arteriosus: Clinical Signs, Biomarkers, or Ultrasound? . Semin Perinatol 2012; 36:114-122

- $DAP \geq 1,5$ mm con shunt de izquierda a derecha.
- Relación $AI/Ao > 1,4$
- Flujo retrogrado de Ao descendente
- Relación $E/A > 1-1,5$
- Flujo diastólico en API > 50 cm/seg

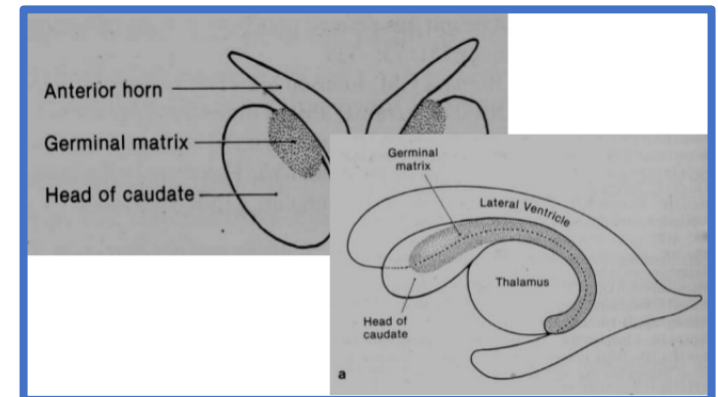
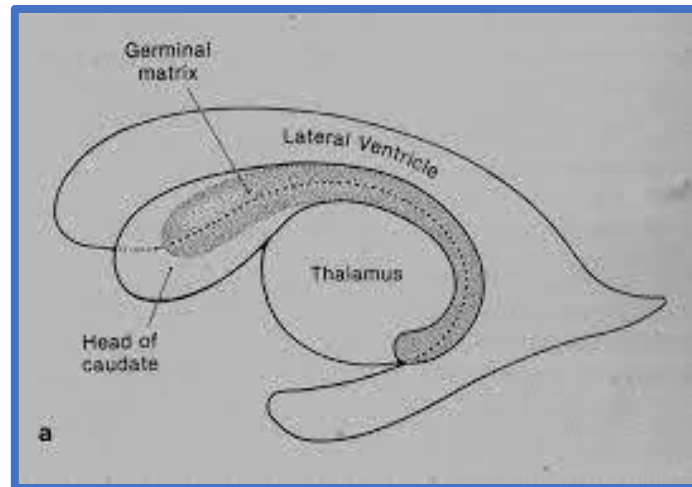
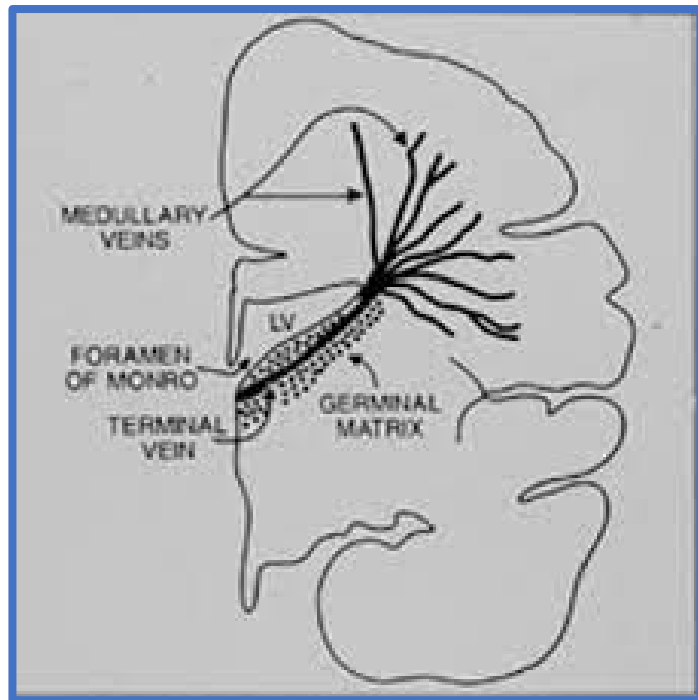
Manejo DAP

- Óptima oxigenación.
- Apoyo ventilatorio adecuado.
- Apoyo inotrópico en caso necesario.
- Corregir anemia.
- Restringir aportes hídricos.
- Suspender alimentación si secuestro diastólico sea muy importante (compromiso flujo mesentérico).
- **Manejo farmacológico:** Indometacina , Ibuprofeno, Paracetamol.
- Se iniciará en todo prematuro con DAP con shunt de izquierda a derecha y cualquier parámetro de repercusión hemodinámica si es ≤ 14 días y se encuentre en ventilación mecánica, ya sea invasiva o no invasiva. De no cumplir con estos criterios, deberá discutirse caso a caso.

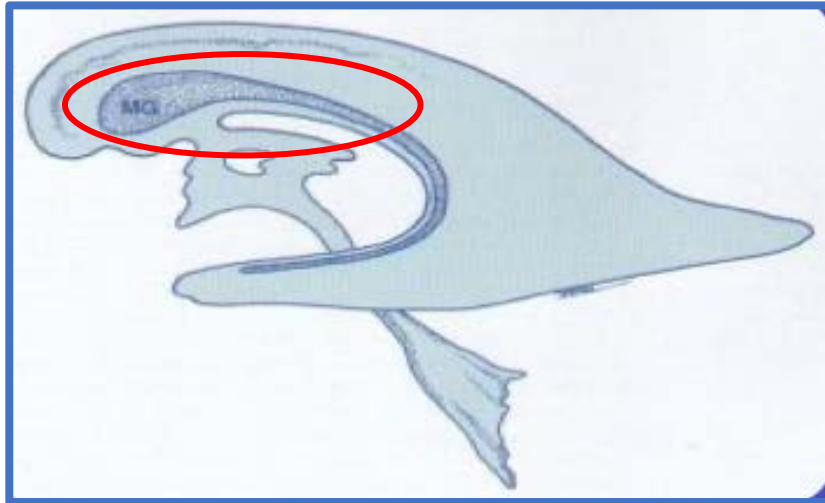
Tratamiento y precauciones

- Monitorizar previamente creatinina, nitrógeno ureico y recuento de plaquetas.
- Si bien no existen contraindicaciones absolutas, hay que discutir en casos especiales riesgos vs beneficios antes de iniciar la terapia. Estos casos son los siguientes:
 - BUN > 80 mg/dl
 - Creatinina sérica > 2 mg/dl
 - Diuresis < 0,5 ml/kg/h en las últimas 8 horas
 - Recuento de plaquetas < 50.000
 - Hemorragia gastrointestinal activa

Matriz Germinal



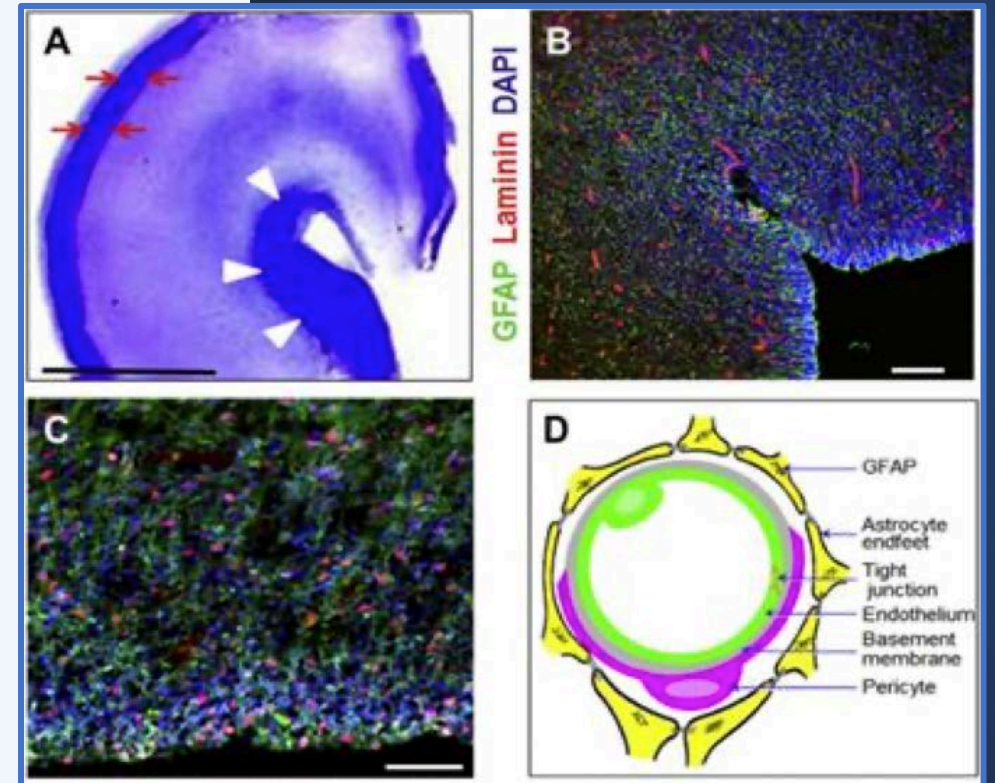
Matriz Germinal



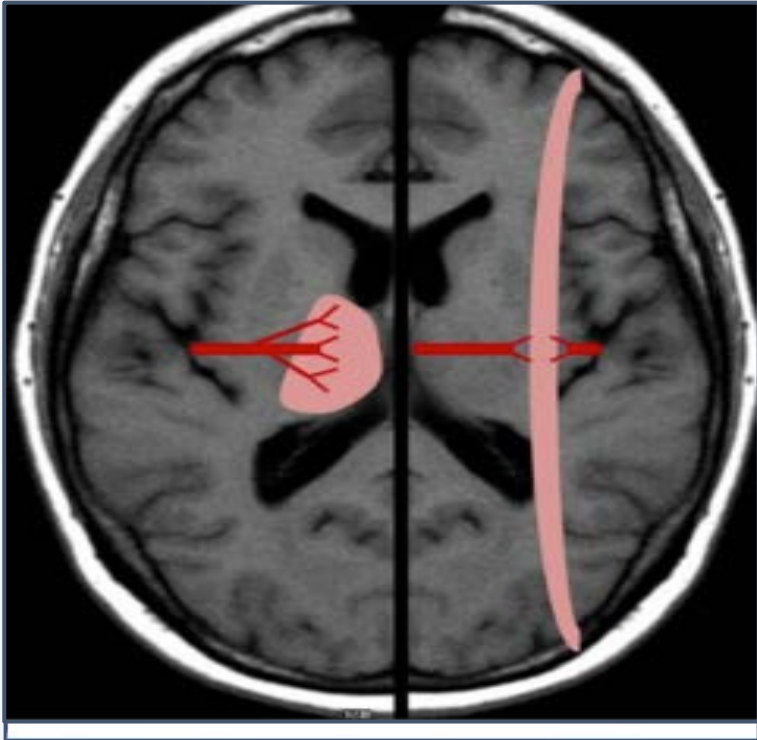
- Fina red de vasos sanguíneos y tejido neural primitivo que tapiza el sistema ventricular en la capa subependimaria durante la vida fetal.
- En la vida intrauterina es el sitio de proliferación de neuronas y glia.
- Desde aquí migran hacia la corteza cerebral.

Matriz Germinal

- 2,5mm (23-24 sem)
- 1,4mm (32 sem)
- 10-20sem: Neuroblastos
- >27sem: Glioblastos >> Oligodendroglía , Astrocitos
- 32-35 sem: Involución.



Matriz Germinal



(Microvasculatura frágil)

- Abundancia de vasos angiogénicos con menos pericitos.
- Lamina basal inmadura.
- Deficiencia de tight junctions a nivel de astrocitos.

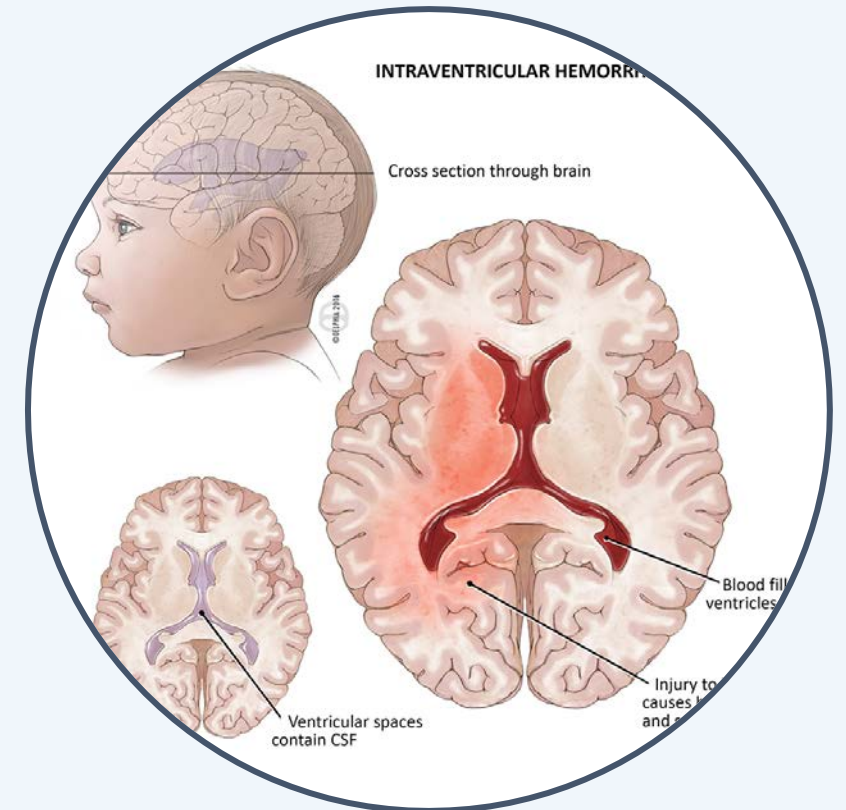


Hemorragia Intraventricular

- 85-90% de las hemorragias de la matriz germinal se abren hacia el sistema ventricular, y el 15% de prematuros con HIV desarrollan infarto post hemorrágico periventricular.
- En el 20% de los neonatos la HIV está presente en la primera hora de vida 60-70% de los prematuros, en las primeras 6 horas.

Hemorragia Intraventricular

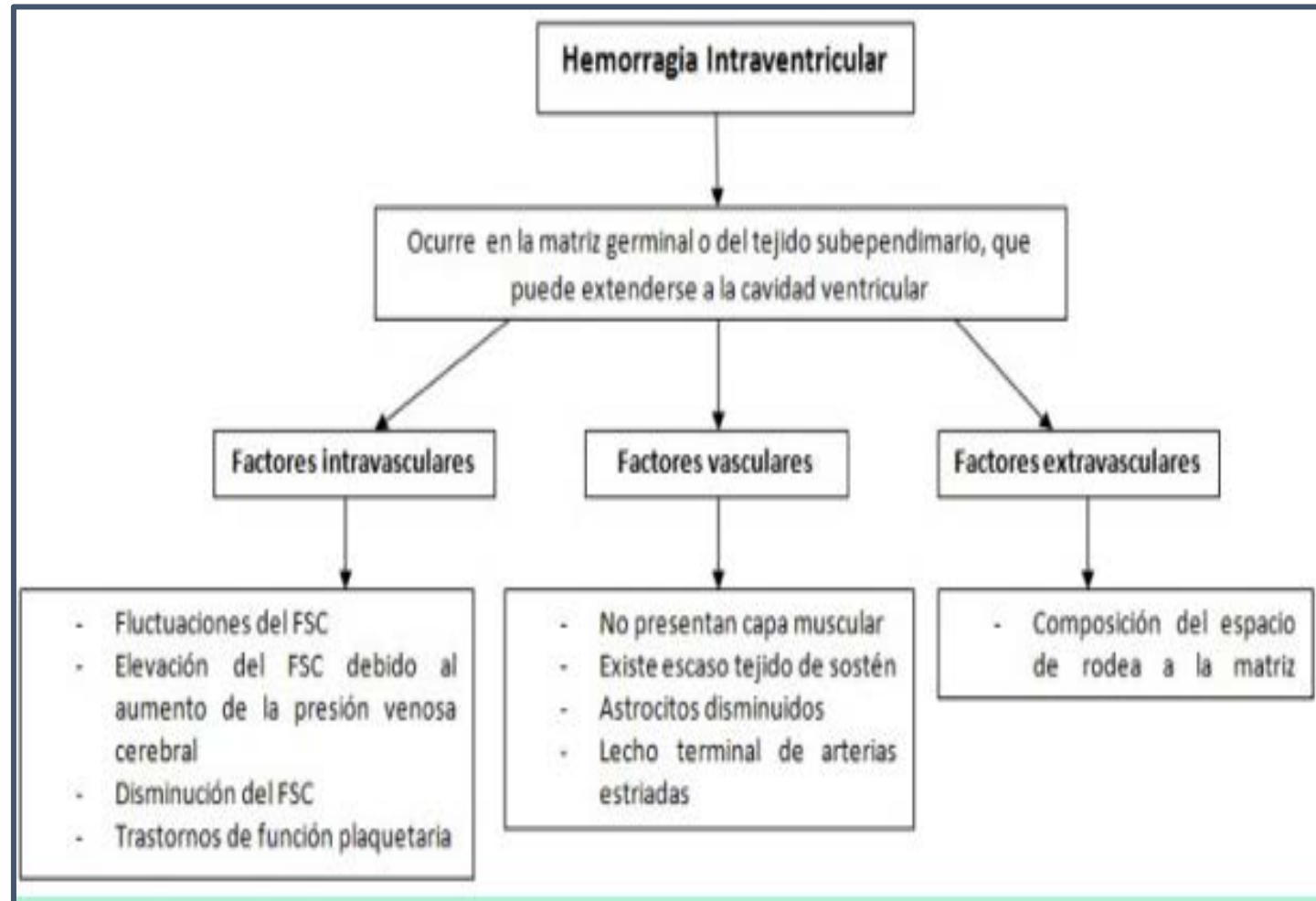
- Peso menor a 1000g: 40 % de los casos.
(70% de los casos en <32sem/1500gr)
- 40 % desarrollan hidrocefalia posthemorragica progresiva.
- Hidrocefalia comunicante arrearabsortiva con meningitis química.
- En algunos casos la alteración de la absorcion es reversible.



Hemorragia Intraventricular (Factores asociados)

- Fármacos.
- Manipulación del prematuro.
- Modificaciones en Presión Arterial.
- Expansores de Volumen.
- Convulsiones.
- Aire Ectópico.
- Ventilación Mecánica.
- Estado ácido base.





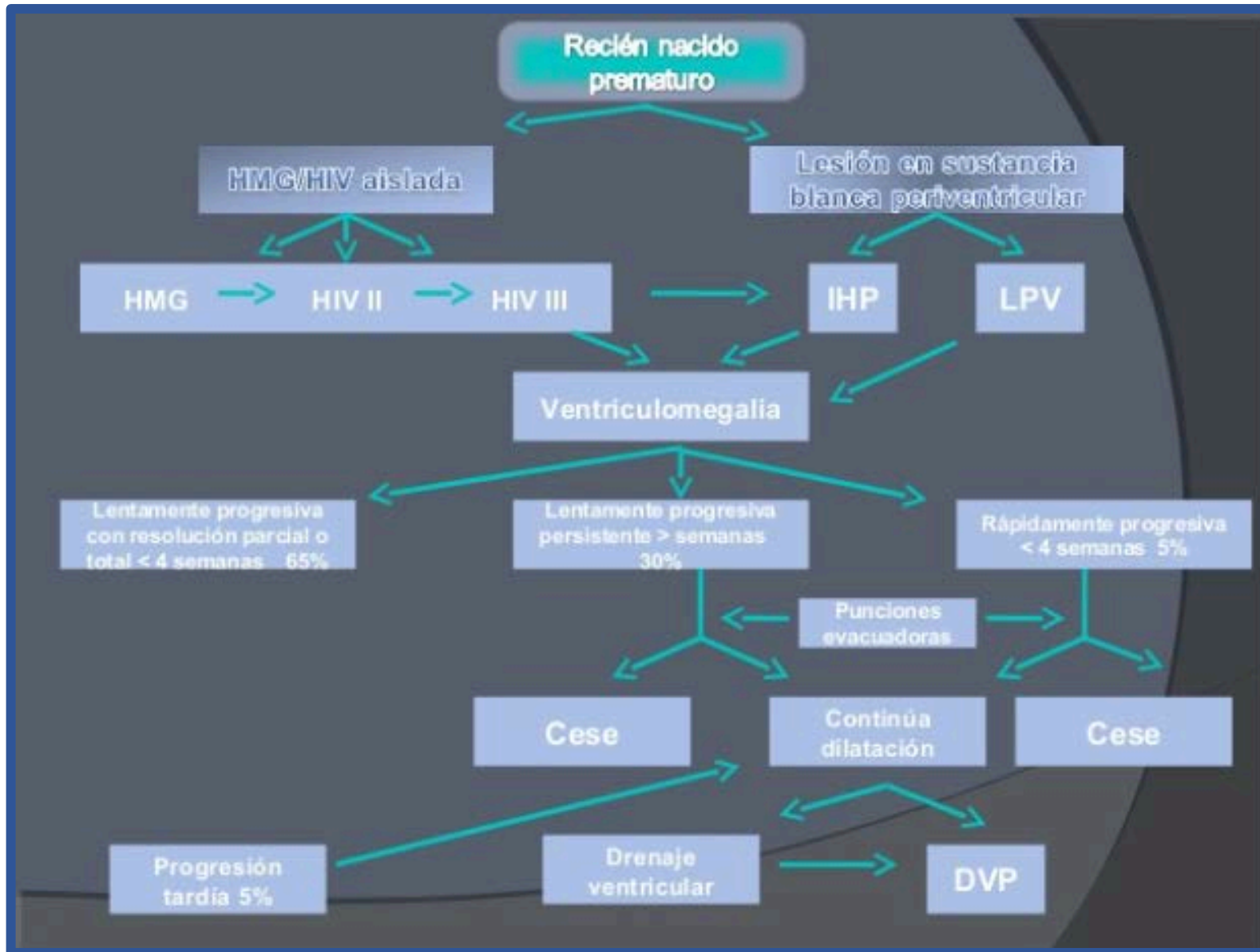
Clasificación

Clasificación de Volpe por ultrasonido transfontanelar

Gravedad de la HIV	Descripción
GRADO I	Hemorragia de la matriz germinal mínima (<10% del área ventricular)
GRADO II	Hemorragia del área ventricular de 10 a 50%
GRADO III	Hemorragia del área ventricular >50%
	Hemorragia intracerebral u otra lesión parenquimatosa

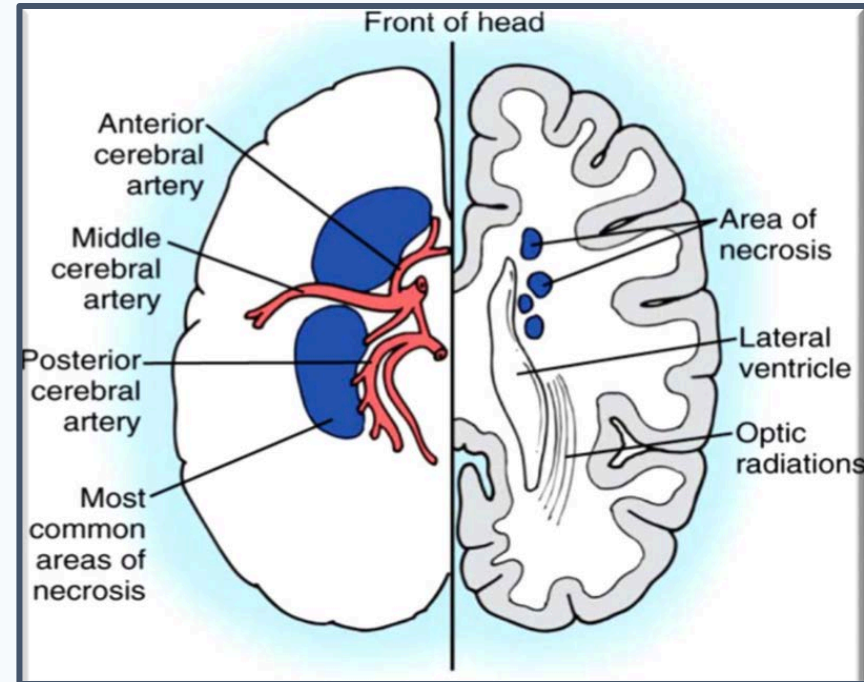
Clasificación de Papile por tomografía axial computarizada

Gravedad de la HIV	Descripción	% de HIV
GRADO I	Hemorragia de la matriz germinal	40
GRADO II	Hemorragia con tamaño normal de los ventrículos	30
GRADO III	Hemorragia con dilatación ventricular	20
GRADO IV	Hemorragia ventricular, más parenquimatosa	10



Hemorragia Intraventricular (Pronóstico)

- 40 % de pacientes con grado IV sobreviven.
- Alteraciones motoras
- 75 % algún tipo de retraso intelectual
- 25 % desarrollo psicomotor normal.
- 25 % retraso leve.
- 28 % retraso o incapacidad moderada.
- 22 % incapacidad severa



Hemorragia Intraventricular (Manejo Preventivo)

- Retrasar pinzamiento del cordón umbilical en lo posible
- Evitar fluctuaciones del FSC
- Reanimación adecuada cuando exista asfixia.
- Evitar uso de soluciones hipertónicas.
- Prevenir cambios bruscos de la presión arterial, (aspiración prolongada, punciones periféricas repetidas, manipulación excesiva, mala regulación de la velocidad de fleboclisis etc.).



Hemorragia Intraventricular (Manejo Preventivo)

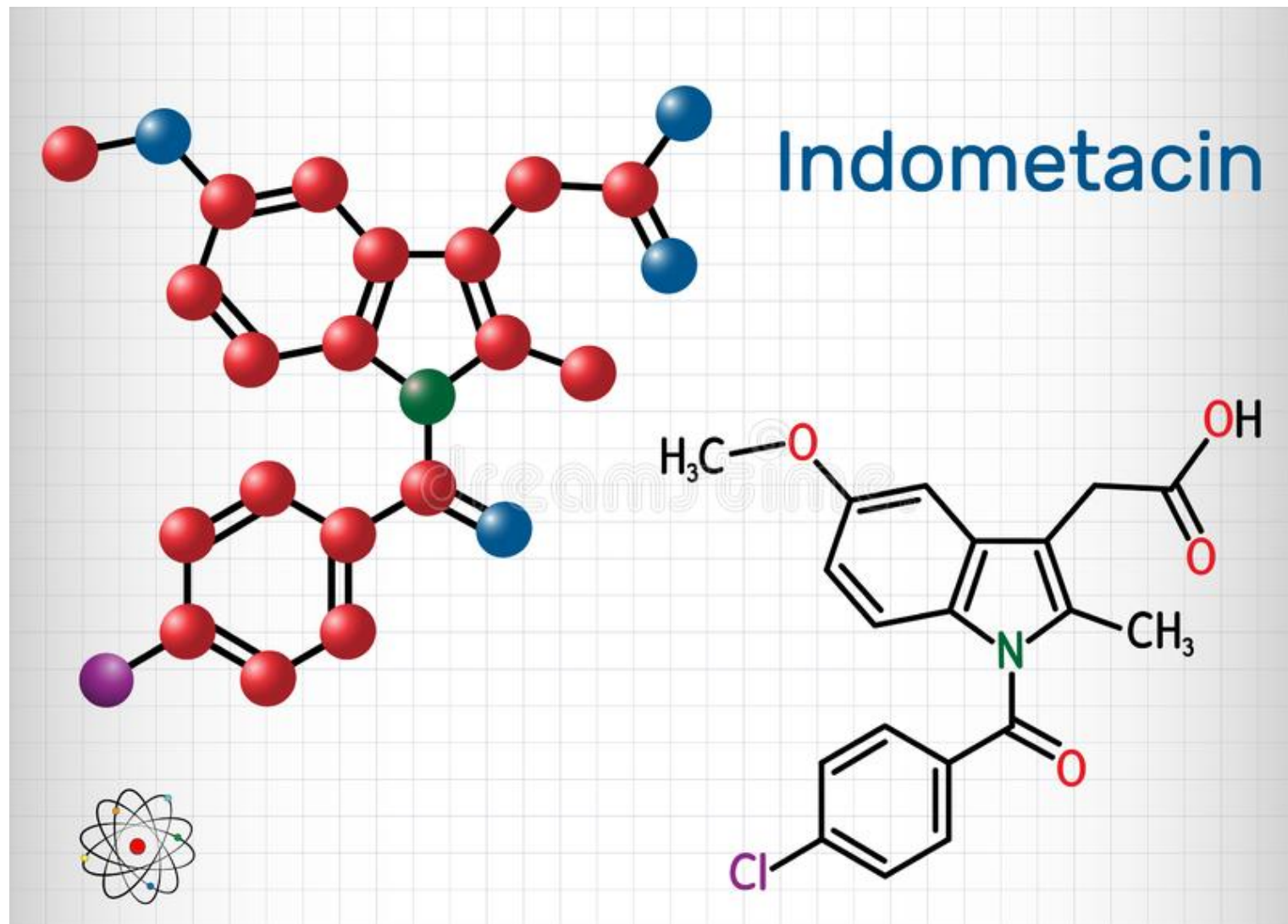
- Manejo precoz y adecuado de complicaciones como neumotórax, apneas, convulsiones y desacople con ventilador mecánico.
- Corrección oportuna de hipoxia, hipercapnia y acidosis.
- Tratar a tiempo trastorno de la coagulación. La trombopenia es una causa muy importante de HIV en el prematuro
- Tratamiento oportuno del DAP
- Agentes de beneficio no comprobado: fenobarbital, vitamina E, etamsilato.
- Ibuprofeno no previene HIV
- **Indometacina ayudaría a prevenir HIV G3 y G4 pero no previene PC**



Bibliografía (HIV)

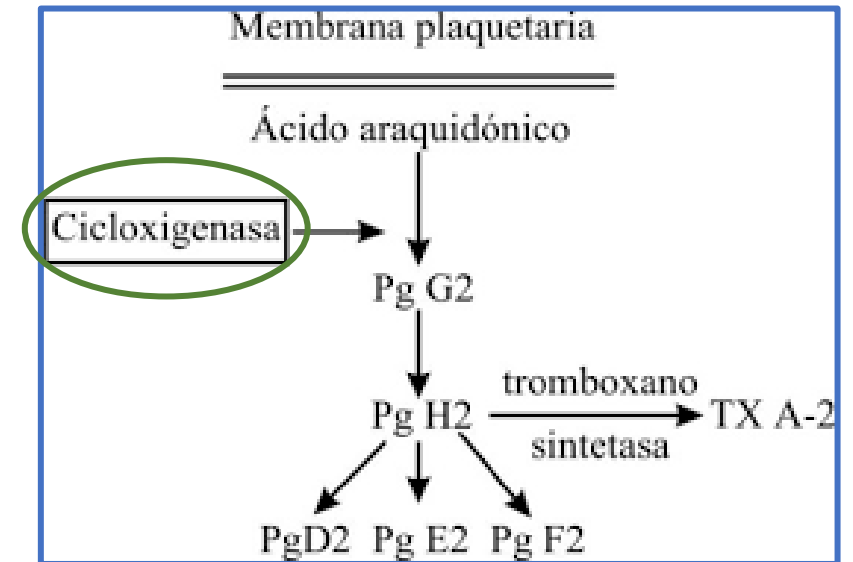
- 1. Carol Rumack, Stephanie Wilson, J. W. Charbouneau. Diagnóstico por Ecografía. Tercera edición.
- 2. Joseph J. Volpe. Neurology of the Newborn. Fifth Edition
- 3. Hubertino Díaz , Norma Rodríguez, Katty Gárate. Hemorragia intracraneal en neonatos, evaluación diagnóstica mediante ultrasonografía. 2004
-
- 4. Sobrevida, viabilidad y pronóstico del prematuro. M. E. Hübner, R. Ramírez. 2002
- 5. M Adcock, L et al. Management and complications of intraventricular hemorrhage in the newborn. UpToDate, March 2011.
- 6. M Adcock, L et al. Clinical manifestations and diagnosis of intraventricular hemorrhage in the newborn. UpToDate May 2009.
- 7. Praveen, Ballabh. Pathogenesis and Prevention of Intraventricular Hemorrhage. Clinics in Perinatology. Elsevier. March 2014

Indometacina



Indometacina

- Antiinflamatorio no esteroideo (AINE) indolacético, analgésico no narcótico y antipirético.
- Presenta gran actividad antiinflamatoria, antitérmica y analgésica, esta última independiente de su acción antiinflamatoria ejerciéndose a nivel central y periférico.
- AINE con la mayor potencia inhibidora en la síntesis de prostaglandinas. Posee actividad antiagregante plaquetaria.

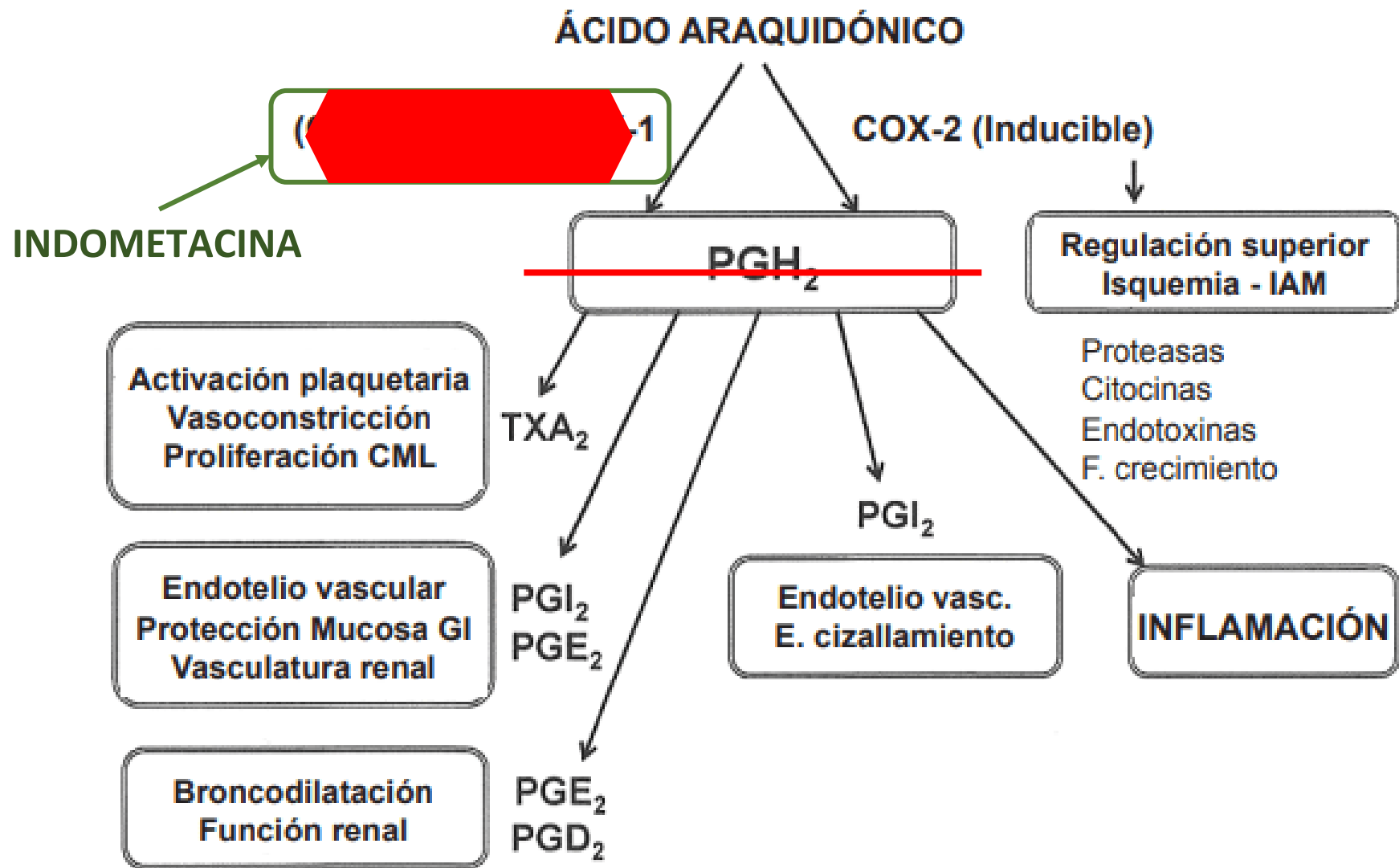


Ciclooxigenasa (COX1)

- Su función es la regulación de la proliferación de células normales o neoplásicamente transformadas.
- Es constitutiva en todos los tejidos especialmente en riñón y el tubo gastrointestinal.
- Participa en la producción de prostaglandinas que intervienen en procesos fisiológicos tales como: protección del epitelio gástrico, mantenimiento del flujo renal, la agregación plaquetaria, la migración de neutrófilos y también se expresan en el endotelio vascular.
- Se encuentra asociada al retículo endoplásmico de las células. Se han descrito dos pequeñas isoformas (**PCOX-1a** y **PCOX-1b**) de la COX-1. Estas proteínas derivan de un *splicing* alternativo del RNA mensajero del gen de la COX-1.

Ciclooxigenasa (COX2)

- Tiene como función mediar en los procesos de inflamación y en la señalización por prostanoïdes.
- La COX-2 se expresa tras inducción inflamatoria, aunque es constitutiva en SNC y riñón.
- La expresión de la COX-2 es provocada por diversos mediadores inflamatorios (interferón γ , factor de necrosis tumoral α , interleucina 1, factores de crecimiento, etc.) en diversas células (monocitos, macrófagos, células endoteliales, sinoviocitos, condrocitos y osteoblastos) y tejidos (aparato reproductor, sistema nervioso central, estómago, riñón, pulmón y ciertos tejidos afectados por procesos neoplásicos).
- Se encuentra asociada a la envoltura nuclear de las células.



Interacciones



- La indometacina puede aumentar los niveles séricos de la **digoxina, metotexato, litio y aminoglucósidos** (con el uso IV en recién nacidos), y la nefrotoxicidad de la ciclosporina.
- Puede disminuir los efectos antihipertensivo y diurético de **la furosemida** y las **tiacidas**.
- Puede incrementar el potasio sérico con los **diuréticos ahorradores**.
- Puede disminuir los efectos antihipertensivos de los **betabloqueantes, hidralacina, inhibidores de la ECA y antagonistas de la angiotensina II**.
- El **ácido acetilsalicílico** puede disminuir y el **probenecid** aumentar los niveles séricos de la indometacina.
- Otros irritantes gastrointestinales (**corticoides**, otros AINES) pueden aumentar sus efectos gastrointestinales adversos.
- **Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes orales y heparina:** Aumenta el riesgo de sangrado digestivo por gastropatía. Puede afectar al control de la coagulación.

Indometacina

- 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.



Outcomes in infants < 29 weeks of gestation following single-dose prophylactic indomethacin

Maria Gillam-Krakauer ¹ · James C. Slaughter² · Robert B. Cotton¹ · Blaine E. Robinson³ · Jeff Reese^{1,4} · Nathalie L. Maitre ^{5,6}

Received: 1 March 2020 / Revised: 5 August 2020 / Accepted: 2 September 2020 / Published online: 18 September 2020
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature America, Inc. 2020

Abstract

Background Prophylactic indomethacin (3 doses) decreases patent ductus arteriosus (PDA) and intraventricular hemorrhage (IVH) in preterm infants. The study aim was to determine whether single-dose indomethacin (SD-INDO) decreases PDA, IVH, and improves motor function.

Methods A retrospective cohort (2007–2014) compared infants born < 29 weeks who did ($n = 299$) or did not ($n = 85$) receive SD-INDO and estimated outcomes association with ordinal logistic regression, adjusting for multiple variables using propensity scores.

Results Infants who received SD-INDO were more premature ($p < 0.001$) but had lower odds of PDA (OR 0.26 [0.15, 0.44], $p < 0.005$), PDA receiving treatment (OR 0.12 [0.03, 0.47], $p < 0.005$), death (OR 0.41 [0.20, 0.86], $p = 0.02$), and CP severity (OR 0.33 [0.12, 0.89], $p = 0.03$). There was less IVH (OR 0.58 [0.36, 0.94], $p = 0.03$) when adjusted for gestational age.

Conclusions SD-INDO is associated with decreased PDA and CP severity and improved survival.

Escenario

- Riesgos alto para DAP, HIV, DBP.
- Incidencia DAP hemodinámicamente significativo (hsPDA) es tan alta como el 70% en los bebés nacidos entre las 23-24 semanas y el 59% en los nacidos entre las 25-28 semanas.
- El cierre espontáneo del DAP es poco común en la mayoría de los lactantes prematuros (19%) y existe una alta incidencia de falla en la respuesta a la intervención farmacológica (69% a las 23-24 semanas, en comparación con 40% a las 25-28 semanas)
- Los bebés que nacen de forma extremadamente prematura también tienen un alto riesgo de HIV.

Escenario

- La indometacina intravenosa administrada "profilácticamente" en tres a seis dosis a partir de las 6-12 h de edad reduce la incidencia de hsPDA y disminuye la HIV.
- Además de disminuir la hemorragia pulmonar, la hipotensión dependiente de vasopresores y enfermedad pulmonar crónica, Indometacina profiláctica también se ha asociado con una disminución de la mortalidad.
- Puede desempeñar un papel importante en la era actual, en la que los bebés que nacen con tan solo 22 semanas de gestación sobreviven.
- Un estudio reciente de Bhat et al. encontró que una dosis única de indometacina es tan eficaz como un régimen de tres dosis para prevenir todos los grados de hemorragia intraventricular y lesión de la sustancia blanca.

Multicenter Study

> [J Perinatol.](#) 2019 Nov;39(11):1462-1471.

doi: [10.1038/s41372-019-0509-4](#). Epub 2019 Sep 30.

A single-dose indomethacin prophylaxis for reducing perinatal brain injury in extremely low birth weight infants: a non-inferiority analysis

[Ramachandra Bhat](#)¹, [Michael Zayek](#)², [Paul Maertens](#)³, [Fabien Eyal](#)²

Affiliations + expand

PMID: 31570798 DOI: [10.1038/s41372-019-0509-4](#)

A single-dose indomethacin prophylaxis for reducing perinatal brain injury in extremely low birth weight infants: a non-inferiority analysis

[Ramachandra Bhat](#)¹, [Michael Zayek](#)², [Paul Maertens](#)³, [Fabien Eyal](#)²

J Perinatol. 2020 Jan;40(1):176. doi: 10.1038/s41372-019-0538-z.PMID: 31673040

- **Abstract:**

- **Objective:** To evaluate whether rates of perinatal brain injury among extremely low birth weight infants are comparable between two treatments: single-dose indomethacin prophylaxis (SGL-IP) (0.2 mg/kg, given once) vs. standard-dose indomethacin prophylaxis (STD-IP) (0.1 mg/kg/day, 3 days).
- **Methods:** In this retrospective study, the primary outcome was perinatal brain injury (neuro-imaging evidence of intraventricular hemorrhage or periventricular leukomalacia) or death before discharge. A non-inferior efficacy of an SGL-IP regimen compared with a STD-IP regimen was determined by calculating the adjusted difference in the risk of the primary outcome using a multivariable logistic regression model. A 10-percentage point non-inferiority margin was favored.
- **Results:** Prevalence rates of primary outcome were 41.7% in the SGL-IP group (n = 403) and 42.5% in the STD-IP group (n = 509) (adjusted risk difference: -1.2, 95% CI: -7.6 to +5.2, p = 0.71).
- **Conclusion:** Use of a single prophylactic indomethacin dose was as effective as a standard regimen in preventing perinatal brain injury.

Escenario

- La Hiv grave es un antecedente importante de parálisis cerebral (PC).
- Afecta al 19% de los lactantes de peso extremadamente bajo al nacer (<1000 g).
- Varios estudios muestran una disminución de la Hiv grave (grados 3 y 4) con indometacina temprana.
- La evidencia que respalda los beneficios a largo plazo de la indometacina profiláctica ha sido menos convincentes.

Problemas

- La confianza en los resultados de la ecografía encefálica y la presencia de PC como medidas neurológicas a largo plazo podrían subestimar la prevalencia de la discapacidad motora en esta población (outcomes binarios).
- El 9% de los lactantes de peso extremadamente bajo al nacer (ELBW) desarrollan PC a pesar de la ecografía encefálica normal.
- En los recién nacidos prematuros sin parálisis cerebral, la prevalencia de deterioro motor leve-moderado y moderado es de 40,5 % y 19,0 % respectivamente.
- Aunque los retrasos y deficiencias motoras en ausencia de parálisis cerebral afectan la función adaptativa posterior, no han sido el foco de los estudios profilácticos con indometacina.

Experiencia

- Previamente demostrado que dosis única de indometacina (SD-INDO) administrada a las 24 h previene el DAP sintomático y minimiza la exposición al fármaco.
- Este equipo ha seguido un protocolo SD-INDO desde 1987. El ensayo original estudiado era para una dosis única administrada a las **24 h** de vida.
- Este equipo implementó un protocolo para administrar Indometacina a las **12 h** con la intención de brindar beneficio el día del nacimiento cuando existen factores que aumentan el riesgo de hemorragia intraventricular.
- Ese estudio se realizó antes del uso generalizado de corticosteroides prenatales y surfactante exógeno en una cohorte de pacientes prematuros con una edad gestacional promedio de 29 semanas.

Objetivo

- Evaluar morbilidades a corto plazo y determinar resultados motores a más largo plazo con SD-INDO en la era actual de manejo de bebés muy prematuros.

Hipótesis de Trabajo

- 1.-La exposición a SD-INDO se asociaría con una disminución del riesgo a corto plazo de:
 - (1) Desarrollar DAP hemodinámicamente significativo.
 - (2) Recibir tratamiento farmacológico para el DAP.
 - (3) Desarrollar una hemorragia intraventricular grave.
- 2.-Resultados a largo plazo de exposición a SD-INDO se asociaría con mejores resultados motores a los 24-36 meses de edad.

Hipótesis de Trabajo

- ESTUDIO RETROSPECTIVO DE TODOS LOS RN PREMATUROS NACIDOS CON <29 SEMANAS DE GESTACIÓN DURANTE UN PERÍODO DE SIETE AÑOS (2007-2014) Y COMPARAR LOS RESULTADOS ENTRE RN QUE RECIBIERON SD-INDO Y LOS QUE NO LO RECIBIERON.

Método

- Cohorte retrospectiva de todos los pacientes elegibles ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (01 / 2007-03 / 2014).
- Recopilación de datos ingresados prospectivamente en base de datos interna computarizada de la UCIN y del registro médico electrónico (EMR).
- Se seleccionaron los años 2007-2014 por no haber cambios importantes en otros protocolos clínicos (minimizar confusión de resultados)
- 2007-2014 permitió un seguimiento del desarrollo de tres años.
- Distribución equitativa de pacientes tratados y no tratados.
- Sobre la base de un tamaño de muestra fijo de 384 sujetos con el 80% de los sujetos que recibieron SD-INDO, determinamos un poder del 80% para detectar una razón de probabilidades de 0,45 (o 2,2) al considerar los resultados binarios.
- La potencia real será mayor porque los resultados se modelan de manera más eficiente utilizando modelos de regresión ordinales en lugar de binarios. Se obtuvo la aprobación de la Junta de Revisión Institucional del Centro Médico de la Universidad de Vanderbilt (VUMC) y se renunció al consentimiento informado debido al diseño del estudio retrospectivo.

Criterios

- **Inclusión:** nacidos con <29 semanas de gestación que sobrevivieron hasta al menos 12 h de edad.
 - Protocolo original incluía pacientes nacidos con <32 semanas de gestación. La exclusión de los RN (29-32) permitió dirigir la experiencia a la población con mayor riesgo de DAP hs.
 - Se incluyeron los recién nacidos que llegaron a la UCIN dentro de las 12 h posteriores al nacimiento.
- **Exclusión:** En caso de contraindicaciones para protocolo SD-INDO :
 - Coagulopatía intravascular diseminada.
 - Malformaciones congénitas (cardiopatía congénita)
 - Malformaciones gastrointestinales.
 - Síndromes genéticos reconocidos.

Criterios

- Los pacientes elegibles se identificaron mediante una base de datos interna computarizada de todos los pacientes ingresados en UCIN.
- Se incluyeron los datos pertinentes (órdenes de medicación, registro de administración de medicación, variables de puntuación de gravedad de la enfermedad y función renal, registros de radiología y ecocardiografía y pruebas de seguimiento de la UCIN)

Método

- **Grupos expuestos y no expuestos en base a:**
 - **Recepción de SD-INDO dosis única de indometacina 0,2 mg / kg a las 12 h de edad.**
- **Razón de no exposición:**
 - Patologías sospechadas pero luego refutadas.
 - Condiciones que colocaron al RN en mayor riesgo de perforación intestinal espontánea.
 - Condiciones que aumentaron el riesgo de hemorragia.
 - Oliguria
 - Escasez de medicamentos
 - Etc.

Método (Definiciones)

- **DAP hd , según criterios ecográficos y clínicos:**
- Shunt I-D (que no podría atribuirse razonablemente a otras causas):
 - Soplo, taquipnea, taquicardia, pulsos saltones, edema pulmonar, aumento de la necesidad de oxígeno, aumento de la necesidad de presión espiratoria final (PEEP), disminución de la diuresis o insuficiencia renal.
- Criterios de ecocardiograma comúnmente utilizados:
 - Derivación de izquierda a derecha en el ductus arterioso, aumento del tamaño de la aurícula izquierda (AI) o del ventrículo izquierdo (relación AI / aorta (AO) > 1,5), flujo aórtico diastólico retrógrado a nivel del diafragma) .

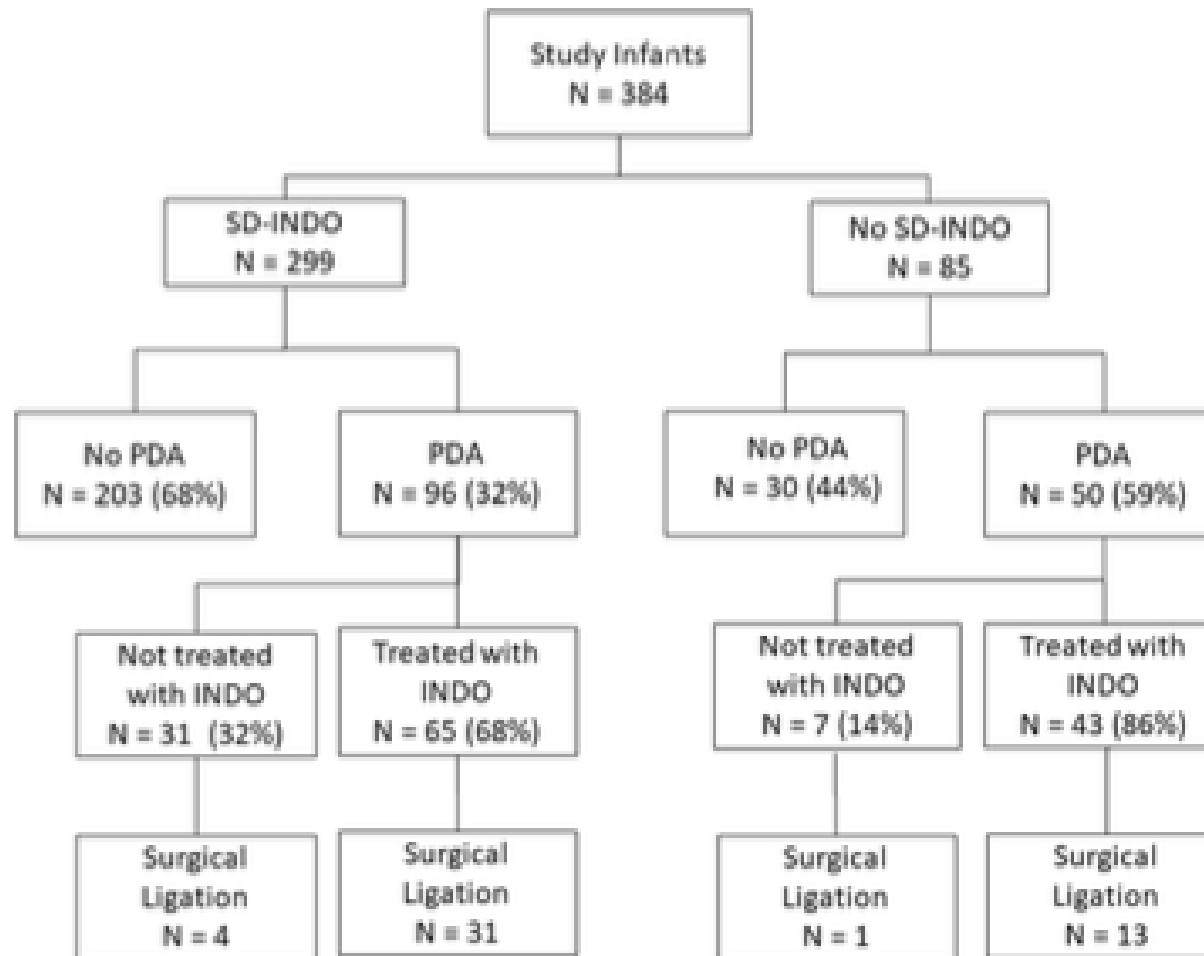


Fig. 1 Study flow diagram. INDO Indomethacin for treatment of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus, PDA patent ductus arteriosus, SD-INDO single-dose indomethacin for prophylaxis.

Método (Definiciones)

- Evidencia de lesiones neurales : Ecografía craneal al menos dos veces, a los 7y 30 días de edad.
- Sistema de clasificación de Papile et al.
- Registro del resultado de ultrasonido de cabeza más severo para cada recién nacido.
- La función renal (producción de orina y concentración de creatinina sérica a las 12, 24 y 72 hrs) se obtuvo del registro médico electrónico (EMR)
- Se evaluó la presencia de lesión renal aguda (IRA) a las 24 y 72 h utilizando la IRA modificada neonatal Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) esquema de clasificación.
- La gravedad de la enfermedad se midió mediante las puntuaciones CRIB II [28] y SNAPPE-II

HIV

Tabla 1
Clasificación de la hemorragia de matriz germinal según Papile y colaboradores^{56,57}

Gravedad	Descripción
Grado I	Hemorragia de matriz germinal limitada al área caudotalámica
Grado II	Extensión intraventricular sin dilatación ventricular
Grado III	Dilatación del sistema ventricular subyacente, lleno de sangre
Grado IV	Existencia de infarto hemorrágico venoso parenquimatoso asociado

Injuria Renal

KDIGO 2012			Albuminuria Categorías, descripción y rangos		
Filtrado glomerular Categorías, descripción y rangos (ml/min/1,73 m ²)			A1	A2	A3
			Normal a ligeramente elevada	Moderadamente elevada	Gravemente elevada
			< 30 mg/g ^a	30-300 mg/g ^a	> 300 mg/g ^a
G1	Normal o elevado	≥ 90			
G2	Ligeramente disminuido	60-89			
G3a	Ligera a moderadamente disminuido	45-59			
G3b	Moderada a gravemente disminuido	30-44			
G4	Gravemente disminuido	15-29			
G5	Fallo renal	< 15			

Figura 1. Pronóstico de la enfermedad renal crónica según las categorías de filtrado glomerular y de albuminuria. Riesgo de complicaciones específicas de la enfermedad renal, riesgo de progresión y riesgo cardiovascular: verde, riesgo de referencia, no hay enfermedad renal si no existen otros marcadores definitorios; amarillo, riesgo moderado; naranja, riesgo alto; rojo, riesgo muy alto.
KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes.
^a La albuminuria se expresa como cociente albúmina/creatinina.

Clinical Risk Index for Babies (CRIB)

- Con el objeto de realizar una estimación del riesgo de muerte hospitalaria aplicable a los RN de peso inferior a 1.500g o menores de 30 semanas de gestación, ajustado a la gravedad de la enfermedad y que posibilite, además, la comparación entre unidades, se propuso el CRIB.
- Éste contempla las variables de peso, edad gestacional, malformaciones congénitas, déficit de bases y fracción inspiratoria de oxígeno (FiO₂) máxima y mínima a las 12h de vida.
- Son muchos los estudios que lo consideran un factor preciso de predicción de muerte hospitalaria. Sus valores oscilan de 0 a 23 (a mayor puntuación mayor gravedad), hay intervalos que se clasifican de menor a mayor riesgo (de 0 a 5, de 6 a 10, de 11 a 15 y mayor de 16). Es un indicador de fácil aplicación, reproducible en cualquier unidad de neonatología.

Clinical Risk Index for Babies (CRIB)

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala
Datos clínicos Escala CRIB				
Peso al nacimiento	Masa del cuerpo en kilogramos	Cuantitativa ordinal	gramos	> 1350 g 851-1350 701-851 <0= 701
Edad gestacional al nacimiento	Tiempo transcurrido desde la concepción hasta el nacimiento	Cuantitativa ordinal	Semanas de gestación	25-42 semanas
Malformación Congénita.	Alteración morfológica evidente y diagnosticada por el medico antes del alta hospitalaria.	Cualitativa nominal	Amenaza a la vida	Ninguna No es agudamente mortal Amenaza aguda a la vida
Máximo Déficit de base 1ras 12 h	Herramienta clínica de seguimiento muy temprano para detectar detectar metabolismo anaeróbico	Cuantitativa	Mmol/L	>-7.0 -7 to -9.9 -10 to -14.9 <-15.0
Fio2 máximo	Máxima concentración de fracción inspirada de oxígeno requerida por el neonato en la 1ras 12 h de vida	Cuantitativa	(%)	<0.40 0.41-0.80 0.81-0.90 0.91-1.00
Fio2 mínimo	Mínima concentración de fracción inspirada de oxígeno requerida por el neonato en la 1ras 12 h de vida	Cuantitativa	(%)	<0.40 0.41-0.80 0.81-0.90 0.91-1.00

Clinical Risk Index for Babies (CRIB)

Datos Clínicos Escala CRIB II				
Peso Nacimiento por edad gestacional	Ubicación del recién nacido dentro de la curva crecimiento intrauterino.	Cuantitativa	Puntos percentiles	1-15
Máximo Déficit de base 1ras 12 h	Herramienta clínica de seguimiento muy temprano para detectar metabolismo anaeróbico	Cuantitativa	Mmol/L	>-7.0 -7 to -9.9 -10 to -14.9 <-15.0
Sexo	Condición fenotípica	Cualitativa nominal dicotómica	Tipo de sexo	Masculino Femenino
Temperatura al ingreso	nivel térmico que el cuerpo posee en la 1ras 12 h	cuantitativo	Grados centígrados	35-35,6 <35

SNAPII SNAPPE II

Tabla 1. Puntuación SNAP II y SNAPPE II.

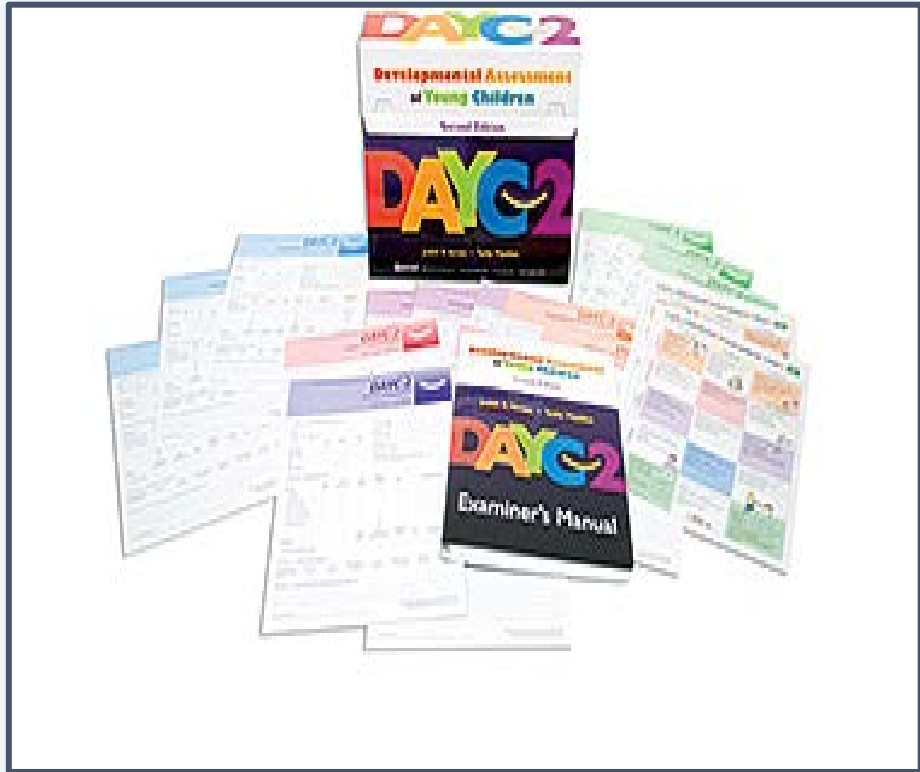
VARIABLES	PUNTOS	PUNTAJE PACIENTE
Presión arterial media		
20 – 29 mm Hg	9	
< 20 mm Hg	19	
Menor temperatura (la mas baja)		
35 – 35.6	8	
<35	15	
P02 /F02		
1.0 a 2.40	5	
0,33 a 0,99	16	
.0,33	28	
pH más bajo		
7,10 – 7,19	7	
<7,10	16	
Varios episodios de convulsiones (mas de 1)		
	19	
Diuresis		
0,1 a 0,9 ml /k/min	5	
<0,1ml /k/min	18	

Adicional SNAPPE II

Peso de nacimiento		
750 – 999	10	
<750	17	
PEG (pequeño para la edad gestacional)	12	
APGAR score < 7 a los 5 min	18	

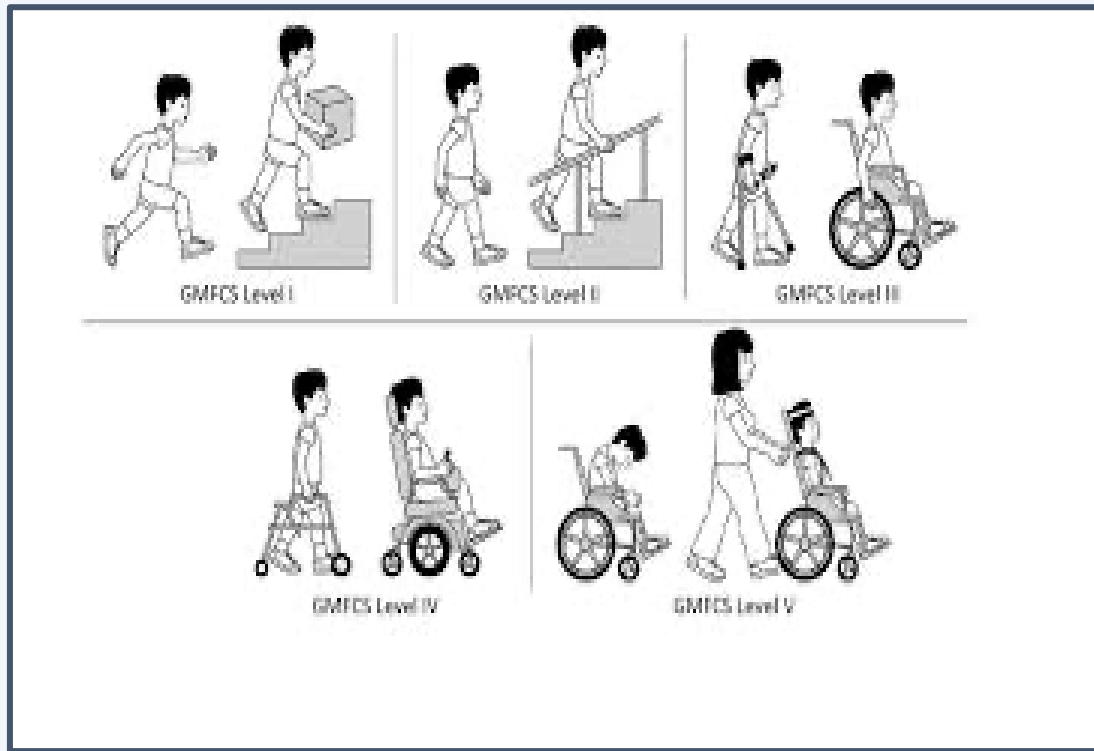
Método (Definiciones)

- Examinadores entrenados evaluaron el desempeño motor a los 12 meses de edad:
 - Evaluación del Desarrollo de Niños Pequeños (**DAYC**)
- 24-36 meses de edad:
 - **Escalas de Bayley** de Desarrollo de Bebés y Niños Pequeños, 3ª Edición (Bayley).
 - Se utilizó la puntuación de 36 meses a menos que se perdieran durante el seguimiento después de la puntuación de 24 meses, en cuyo caso se utilizó la puntuación de 24 meses.
- La PC fue clasificada por especialistas en desarrollo de acuerdo con el Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa (**GMFCS**).



DAYC

http://jeffline.tju.edu/cfsrp/tlc/pdfs/DAYC_SelfStudyModule.pdf



Parálisis Cerebral (Evaluación) / GMFCS

Sistema de Clasificación de la Función Motora Gruesa.

- <https://cerebralpalsy.org.au/our-research/about-cerebral-palsy/what-is-cerebral-palsy/severity-of-cerebral-palsy/gross-motor-function-classification-system/>

Table 1 Demographics of SD-INDO treated infants vs. untreated.

	SD-INDO <i>n</i> = 299	No SD-INDO <i>n</i> = 85	<i>p</i>
EGA in weeks, median (IQR)	26 (25, 27)	27 (26, 28)	<0.001 ^a
Birth Weight, median (IQR)	810 (698, 920)	905 (730, 1050)	<0.001 ^b
Weight < 3%, <i>n</i> (%)	14 (5)	5 (6)	0.65 ^a
Apgar 1 min, median (IQR)	4 (1, 6)	5 (2, 7)	0.002 ^b
Apgar 5 min, median (IQR)	6 (5, 7)	7 (6, 8)	0.007 ^b
CRIB II, median (IQR)	11 (9,13)	9 (8, 12)	0.014 ^b
SNAPPE II, median (IQR)	33 (20, 47)	33 (15, 53)	0.67 ^b
Antenatal steroids, <i>n</i> (%)	232 (78)	62 (73)	0.34 ^a
Delivery by cesarean, <i>n</i> (%)	219 (73)	57 (67)	0.38 ^a
Female, <i>n</i> (%)	154 (52)	42 (49)	0.73 ^a
Inborn, <i>n</i> (%)	214 (72)	48 (56)	0.008 ^a
Ethnicity, <i>n</i> (%)			0.63 ^a
Asian, Black or Hispanic	129 (43)	32 (38)	
Caucasian	170 (57)	53 (62)	

p determined by using ^aPearson χ^2 test; ^bWilcoxon test.

SD-INDO Single-Dose Indomethacin, EGA estimated gestational age, IQR interquartile range (25th, 75th).

Estadística

- Características demográficas se compararon entre los grupos mediante la prueba de suma de rangos de Wilcoxon para las variables continuas y la prueba de chi-cuadrado de Pearson para las variables categóricas.
- Para estimar las asociaciones con la exposición a SD-INDO, se utilizó modelos de regresión de probabilidades proporcionales separados para cada resultado.
- El modelo de probabilidades proporcionales generaliza la prueba de suma de rangos de Wilcoxon a un modelo multivariable para ajustar los factores de confusión y se reduce al modelo de regresión logística habitual si el resultado es binario.
- Todos los análisis se realizaron utilizando el software estadístico “R” (versión 3.1.2) siguiendo las pautas para una investigación reproducible.

Resultados

Renales y Hemodinámicos

- SD-INDO no se asoció con lesión renal aguda o menor producción de orina.
- A pesar de una concentración de creatinina sérica más alta a las 72 h, los lactantes que recibieron SD-INDO tuvieron una puntuación KDIGO más baja a las 24 h y ninguna diferencia en la puntuación KDIGO a las 72 h.
- Aunque los lactantes expuestos a SD-INDO tenían presiones arteriales medias ligeramente más bajas a las 12 h de edad, no hubo diferencia, por ejemplo, en el uso de glucocorticoides para la hipotensión en los primeros 3 días entre los dos grupos (18% vs 23%, $p = 0,31$)

Table 2 Renal and hemodynamic outcomes in SD-INDO treated infants vs. untreated.

	SD-INDO <i>n</i> = 299	No SD-INDO <i>n</i> = 85	<i>p</i>
Urine output (ml/kg/h), median (IQR)			
12 h	1.90 (1.03, 2.94)	1.77 (0.62, 2.46)	0.077 ^a
24 h	2.5 (1.9, 3.2)	2.6 (1.8, 3.4)	1 ^a
72 h	3.5 (2.6, 4.2)	3.5 (2.4, 4.2)	0.72 ^a
Creatinine (mg/dL), median (IQR)			
12 h	0.82 (0.72, 0.94)	0.83 (0.75, 0.97)	0.66 ^a
24 h	0.97 (0.83, 1.09)	0.90 (0.82, 1.04)	0.14 ^a
72 h	1.01 (0.86, 1.18)	0.92 (0.83, 1.10)	0.028 ^a
KDIGO score 24 h, <i>n</i> (%)			0.014 ^b
0	221 (74)	48 (58)	
1	72 (24)	31 (37)	
2	6 (2)	4 (5)	
KDIGO score 72 h, <i>n</i> (%)			0.71 ^b
0	237 (82)	66 (85)	
1	50 (17)	11 (14)	
2	2 (1)	1 (1)	
Mean BP at 12 h, median (IQR)	32 (29, 36)	35 (30, 38)	0.027 ^a
Hydrocortisone at <72 h of age	53 (18)	19 (23)	0.31 ^b

p determined by using ^aWilcoxon test; ^bPearson test.

SD-INDO Single-Dose Indomethacin, KDIGO Neonatal Acute Kidney Injury Classification [64], BP Blood pressure, IQR interquartile range (25th, 75th).

Resultados a corto plazo

- Exposición a SD-INDO se asoció con menores probabilidades de desarrollar hsPDA (OR 0,26, IC del 95% [0,15, 0,44], $p < 0,005$) y menores probabilidades de recibir tratamiento para hsPDA con indometacina (OR 0,12, IC del 95% [0,03, 0,47], $p < 0,005$).
- No se asoció con una incidencia reducida de ligadura quirúrgica.
- Los lactantes expuestos a SD-INDO a las 12 h tuvieron menores probabilidades ajustadas por edad gestacional de HIV de mayor grado, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en las grado IVH entre los dos grupos si se realizaba ajuste del puntaje de propensión.
- No hubo diferencia en la incidencia de hemorragia cerebelosa o NEC entre los grupos y ningún RN de la cohorte experimentó coagulopatía o hemorragia clínica atribuible a SD-INDO.

Table 3 Outcomes at hospital discharge in SD-INDO exposed infants vs. untreated.

Outcome	SD-INDO % (n)	No SD-INDO % (n)	GA adjusted ^a			Propensity score adjusted ^b		
			OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
PDA	32 (96/299)	59 (50/85)	0.24	[0.14, 0.41]	<0.005	0.26	[0.15, 0.44]	<0.005
PDA treated ^c	68 (65/96)	86 (43/50)	0.10	[0.03, 0.40]	<0.005	0.12	[0.03, 0.47]	<0.005
Surgical Ligation ^c	36 (35/96)	28 (14/50)	0.98	[0.39, 2.46]	0.97	1.37	[0.58, 3.25]	0.47
IVH			0.58	[0.36, 0.94]	0.03	0.69	[0.42, 1.12]	0.13
No hemorrhage	62 (184/299)	55 (47/85)						
Grade 1/2	26 (79/299)	31 (26/85)						
Grade 3/4	12 (36/299)	14 (12/85)						
Cerebellar hemorrhage	4 (12/299)	6 (5/85)	0.50	[0.16, 1.55]	0.23	0.41	[0.13, 1.26]	0.12
Postnatal steroids ^d	18 (53/299)	22 (19/85)	0.56	[0.30, 1.05]	0.07	0.50	[0.27, 0.95]	0.04
SIP	5 (16/299)	5 (4/85)	0.87	[0.28, 2.71]	0.81	0.97	[0.30, 3.09]	0.95
NEC Stage 2-3	8 (24/299)	9 (8/85)	1.18	[0.56, 2.47]	0.67	1.12	[0.53, 2.38]	0.77
ROP	4 (13/299)	2 (2/85)	1.18	[0.25, 5.54]	0.84	1.26	[0.27, 5.92]	0.77
Death	12 (36/299)	16 (14/85)	0.43	[0.20, 0.95]	0.04	0.41	[0.20, 0.86]	0.02
Discharge on Oxygen ^e	40 (105/263)	27 (19/71)	1.32	[0.71, 2.44]	0.38	1.26	[0.68, 2.34]	0.46
Ventilator days (M, IQR)	12 (3, 32)	9 (1, 25)	1.45	[0.92, 2.28]	0.11	1.39	[0.88, 2.22]	0.16
LOS ^e (M, IQR)	87 (64, 111)	71 (44, 108)	1.05	[0.65, 1.69]	0.84	1.19	[0.73, 1.94]	0.49

SD-INDO single-dose indomethacin, PDA patent ductus arteriosus diagnosed on echocardiogram, IVH intraventricular hemorrhage, SIP spontaneous intestinal perforation, NEC necrotizing enterocolitis Bell stage II²¹ or above, ROP retinopathy of prematurity, LOS length of stay, IQR interquartile range (25th, 75th).

^aProportional odds regression.

^bPropensity score adjustment model includes GA, sex, inborn status (transport), mode of delivery and ethnicity.

^cOf infants with PDA on echocardiogram (n = 96 for SD-INDO group and n = 50 for No SD-INDO group).

^dPostnatal corticosteroids at any time.

^eOf survivors to discharge.

Resultados a largo plazo

- 334 pacientes (87%) que sobrevivieron hasta el alta.
- SD-INDO se asoció con una disminución de las probabilidades de muerte antes del alta , PC y muerte o GMFCS > 3.
- La prueba DAYC se realizó en 286 (86% de los supervivientes) y la prueba de Bayley se realizó en 190 (57% de los supervivientes).
- No hubo diferencias significativas en las puntuaciones motoras en el DAYC o Bayley entre los lactantes supervivientes que recibieron SD-INDO y los que no.
- De los bebés que desarrollaron parálisis cerebral, los que recibieron SD-INDO tuvieron mejores resultados funcionales utilizando el GMFCS.

Table 4 Neurodevelopmental outcomes in SD-INDO treated infants vs. untreated.

Outcome	SD-INDO	No SD-INDO	N	GA adjusted			Propensity score adjusted		
				OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
	Median (IQR)	Median (IQR)							
DAYC Motor 12 months	100 (94, 106)	102 (91, 112)	286	0.86	[0.50, 1.49]	0.59	0.80	[0.46, 1.38]	0.43
Bayley Motor Composite	94 (86, 100)	94 (91, 100)	190	0.86	[0.46, 1.60]	0.64	0.87	[0.46, 1.64]	0.66
Bayley Fine Motor	10 (8, 11)	9 (8, 11)	190	1.41	[0.61, 2.15]	0.68	1.12	[0.59, 2.14]	0.74
Bayley Gross Motor	8 (6.5, 9.5)	9 (8, 10)	190	0.66	[0.35, 1.25]	0.20	0.70	[0.36, 1.33]	0.27
Cerebral Palsy, n (%)	16 (6)	7 (12)	309	0.39	[0.15, 1.04]	0.06	0.35	[0.13, 0.95]	0.04
GMFCS > 3, n (%) ^a	1 (6)	3 (43)	23	0.09	[0.01, 0.82]	0.03	0.14	[0.02, 0.99]	0.05
CP type, n (%)			309	0.38	[0.14, 1.00]	0.05	0.33	[0.12, 0.89]	0.03
Hemiplegia	8 (3)	2 (3)							
Diplegia	6 (2)	2 (3)							
Quadriplegia	2 (1)	3 (5)							

p determined by using Pearson χ^2 test.

Propensity score adjustment model includes GA, sex, inborn status (transport), mode of delivery, ethnicity, antenatal steroids and small for gestational age <3%.

SD-INDO single-dose indomethacin, DAYC Developmental Assessment of Young Children, GMFCS Gross Motor Function Classification System, IQR interquartile range (25th, 75th).

^aOf those with cerebral palsy.

Discusión

Discusión

- Este estudio examinó los resultados cardiovasculares y del neurodesarrollo de un protocolo de dosis única de indometacina para bebés prematuros con alto riesgo de DAP, HIV y RDSM.
- Los resultados sugieren que los RN <29 semanas que reciben SD-INDO, en comparación con los RN que no lo reciben, experimentan una menor incidencia de DAP y una mejor supervivencia sin aumentar la incidencia de HIV o daño renal.
- También existe una asociación con una disminución del deterioro funcional cuando hay parálisis cerebral.

Dosis Única

La eficacia de una dosis única de Indometacina probablemente se deba a la reducción de su tasa de eliminación en el período inmediatamente posterior al nacimiento.

El aclaramiento de indometacina está inversamente relacionado con la madurez gestacional y linealmente correlacionado con la edad posnatal, lo que resulta en una vida media más larga durante los primeros días después del nacimiento, particularmente en los bebés prematuros más pequeños.

Retraso motor sobre la PC como outcome.

- Los retrasos y deficiencias motoras pueden constituir un resultado más adecuado para examinar los efectos indirectos de SD-INDO (en la lesión de la sustancia blanca) cuando existen limitaciones de tamaño de la muestra, pues están menos influenciados por factores socioeconómicos y educativos durante la infancia y la primera infancia.
- SD-INDO parece alterar la gravedad de la parálisis cerebral, y los afectados tienen un mejor funcionamiento medido por GMFCS si recibieron SD-INDO, aunque el número de pacientes con parálisis cerebral en este estudio fue pequeño.

Lesiones en sustancia blanca

- Es posible que la **lesión isquémica** de la sustancia blanca, otro contribuyente importante al deterioro motor, pueda confundir el análisis de los efectos a largo plazo de la indometacina profiláctica.
- La presencia de incluso una lesión leve de la sustancia blanca aumenta cinco veces el riesgo de deterioro motor. No se excluyó de estudio a los pacientes con lesión de la sustancia blanca no causada por HIV, ya que esto no ha sido previamente un estudio de criterio de exclusión de la administración de Indometacina Profiláctica.
- Por otro lado, Miller et al. encontraron que los lactantes que recibieron 6, en lugar de 3, dosis de indometacina profiláctica tenían un riesgo menor de desarrollar una lesión de la sustancia blanca de moderada a grave. Este protocolo de dosis única puede proporcionar un efecto menos protector para este resultado.

Consideraciones especiales (Fortalezas)

- Uso a largo plazo de un enfoque de dosis única para la indometacina profiláctica.
- Comparación de SD-INDO con ningún tratamiento, que según el equipo de investigación, no se ha publicado en otra parte.
- Período de tiempo en que se realizó el presente estudio y la inclusión de subescalas de puntuación motora de las pruebas de neurodesarrollo y estratificación por subtipos de PC.
- El presente tuvo menos probabilidades de sobrestimar una diferencia entre los grupos expuestos y no expuestos a SD-INDO, porque los pacientes no expuestos eran más maduros (y, por lo tanto, menos propensos a mantener la HIV), y las tasas de DAP para los lactantes no tratados con SD-INDO son similares a las tasas informadas en la literatura para la misma edad gestacional.

Limitaciones

- Su carácter retrospectivo, lo que excluye el establecimiento de relaciones causales. No se incluyó a pacientes que murieron antes de las doce horas de edad, por lo que el estudio podría sobrestimar el beneficio de supervivencia.
- Por otro lado, el grupo de intervención fue aproximadamente 1 semana más joven (26s v/s 27s) lo que los colocaría en mayor riesgo de los resultados primarios y secundarios, lo que potencialmente subestimaría el efecto.
- La adherencia al protocolo institucional SD-INDO no fue obligatoria durante el período de estudio, aunque se observaron estrictamente las contraindicaciones que dieron lugar a la exclusión.

Respecto a las causas de exclusión

- Las razones por las que la mayoría (80%) de los pacientes que no recibieron SD-INDO no se considerarían un mayor riesgo de deterioro del neurodesarrollo (baja producción de orina en las primeras 12 h, afección fetal sospechada pero refutada, estado clínico tranquilizador, preferencia del proveedor, escasez de medicamentos).
- El 13% de los pacientes no recibieron SD-INDO debido a una reciente tocólisis materna con indometacina.
- No fueron elegibles para recibir indometacina profiláctica los pacientes expuestos a Indometacina en útero para tocólisis (hasta 72 h posteriores al nacimiento) debido a la preocupación de injuria renal por exposiciones múltiples a indometacina.
- El número de pacientes que no recibieron SD-INDO debido a la tocólisis de indometacina fue pequeño y la naturaleza retrospectiva del estudio impidió la evaluación del efecto sobre la HIV.

Outcomes Neurodesarrollo

- Las tasas de seguimiento de las pruebas de Bayley fueron bajas, lo que podría haber impedido encontrar un efecto de la SD-INDO, si existiera.
- Se pudo determinar la presencia o ausencia de PC en un número mucho mayor de pacientes debido a otras visitas de proveedores médicos en la red de salud (médico de atención primaria, neurología, ortopedia, etc).
- Las puntuaciones de Bayley no fueron peores en las pacientes que recibieron SD-INDO, a pesar de que el grupo de intervención nació a una edad gestacional más joven y estaba más enfermo.

Algunos sesgos cardiológicos y respiratorios

- Durante el período (2007-2014) no hubo cambios importantes en los protocolos clínicos del centro, aunque el equipo reconoce que pudo haber ocurrido cambios sutiles en el manejo del ventilador, el momento de la administración del surfactante, la atención a la hemodinámica y los cambios nutricionales durante este período.
- **Sin embargo, ambos grupos estuvieron expuestos de manera similar a estos avances durante la duración del estudio.**

Conclusiones

- Es poco probable que se lleven a cabo más estudios aleatorios multicéntricos de gran tamaño sobre la indometacina profiláctica, a pesar de que el último gran estudio multicéntrico se publicó en 2001.
- Desde entonces, los neonatólogos han proporcionado sobrevida y mantenimiento de cuidados intensivos a los bebés nacidos entre las 22 y 23 semanas que tienen mayor riesgo de Hiv grave y DAP.
- Terapias como la indometacina profiláctica, que algunos han abandonado apropiadamente en los lactantes más maduros con una tasa más alta de cierre espontáneo del DAP y tasas más bajas de HIV, podría ser apropiado para esta población altamente inmadura.

Proyección

- El protocolo estudiado indicó SD-INDO a las 12 h, pero otros han administrado indometacina multidosis a partir de las 6 h.
 - Dado que no se observaron efectos renales adversos por la administración de SD-INDO a las 12 h, la administración temprana de una dosis única de indometacina podría maximizar los beneficios potenciales, ya sea por una mejor estabilidad hemodinámica o por un cambio en la cascada de respuesta inflamatoria.
- Los estudios futuros pueden evaluar si existe un mayor beneficio conferido si SD-INDO se administra poco después del nacimiento, ya que la inestabilidad hemodinámica que potencialmente contribuye a la HIV puede ocurrir mucho antes de las 12 h de edad.

Notas Finales

- En resumen, una dosis única de indometacina a las 12 h de edad se asocia con beneficios a corto y largo plazo en lactantes muy prematuros.
- Dada la reciente tendencia a alejarse del uso profiláctico de indometacina y los informes emergentes de aumento de la morbilidad y la mortalidad entre los lactantes que no logran cerrar espontáneamente el conducto arterioso, los neonatólogos pueden considerar el uso de un régimen profiláctico de dosis única para obtener los beneficios del cierre del conducto con una exposición limitada al fármaco.
- Se necesitan estudios prospectivos para determinar el momento óptimo y la amplia aplicabilidad de este enfoque, quizás combinado con una ecografía cardíaca dirigida temprana.

Otras experiencias

[Revista chilena de pediatría](#)

versión impresa ISSN 0370-4106

Rev. chil. pediatr. v.74 n.6 Santiago nov. 2003

<http://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062003000600003>

ARTÍCULO ORIGINAL

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

Indometacina profiláctica en el prematuro extremo

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

“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”



[Intervention Review]

Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants

Peter W Fowlie¹, Peter G Davis², William McGuire³

¹Women & Child Health, Ninewells Hospital and Medical School, Dundee, UK. ²Department of Newborn Research, The Royal Women's Hospital, Parkville, Australia. ³Centre for Reviews and Dissemination, Hull York Medical School, York, UK

ABSTRACT

Background

Persistent patent ductus arteriosus (PDA) is associated with mortality and morbidity in preterm infants. Prostaglandin synthetase inhibitors such as indomethacin promote PDA closure but also have potential side effects. The effect of the prophylactic use of indomethacin, where infants who may not have gone on to develop a symptomatic PDA would be exposed to indomethacin, warrants particular scrutiny.

Objectives

To determine the effect of prophylactic indomethacin on mortality and morbidity in preterm infants.

Search methods

The standard search strategy of the Cochrane Neonatal Review Group was used. This included searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, The Cochrane Library, Issue 5, 2010), MEDLINE, EMBASE and CINAHL (until April 2010), conference proceedings, and previous reviews.

Selection criteria

Randomised or quasi-randomised controlled trials that compared prophylactic indomethacin versus placebo or no drug in preterm infants.

Data collection and analysis

The standard methods of the Cochrane Neonatal Review Group were used, with separate evaluation of trial quality and data extraction by two review authors.

Main results

Nineteen eligible trials in which 2872 infants participated were identified. Most participants were very low birth weight, but the largest single trial restricted participation to extremely low birth weight infants (N = 1202). The trials were generally of good quality.

The incidence of symptomatic PDA [typical relative risk (RR) 0.44, 95% confidence interval (CI) 0.38 to 0.50] and PDA surgical ligation (typical RR 0.51, 95% CI 0.37, 0.71) was significantly lower in treated infants. Prophylactic indomethacin also significantly reduced the incidence of severe intraventricular haemorrhage (typical RR 0.66, 95% CI 0.53 to 0.82). Meta-analyses found no evidence of an effect on mortality (typical RR 0.96, 95% CI 0.81 to 1.12) or on a composite of death or severe neurodevelopmental disability assessed at 18 to 36 months old (typical RR 1.02, 95% CI 0.90, 1.15).



Muchas Gracias