

## Artículo original

## Indometacina: dosis administrada versus dosis indicada

Dres. Gustavo Goldsmit\*, Gisela Salas\*, Guido P. Cáceres\*\*, Mónica Travaglianti\*\*, Guillermo Bramuglia\*\*, Diana Fariña\* y Susana Rodríguez\*

### RESUMEN

**Introducción.** El uso de indometacina en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal está ampliamente difundido para el tratamiento del ductus arterioso permeable.

En Argentina, la indometacina se encuentra disponible en una única forma farmacéutica (IM 75®= 50 mg/2 cc). Esto implica la necesidad de diluir el producto para alcanzar las dosis indicadas. El objetivo de este estudio es evaluar si la dosis de indometacina preparada para su administración es equivalente a la dosis teórica indicada.

**Población, material y métodos.** Se seleccionaron mediante muestreo aleatorio 50 enfermeras del Área de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital "Prof. Dr. J.P. Garrahan". A cada una de ellas se le solicitó la preparación de una dosis de 0,2 mg de Indometacina (IM 75®) para un recién nacido con un peso teórico de 1.000 g, según el método de dilución estandarizado. Se obtuvieron dos series de 50 muestras de indometacina diluida: 0,5 mg/cc (dilución intermedia) y 0,2 mg/12 cc (dilución final). Todas las diluciones fueron analizadas mediante cromatografía líquida de alta performance. Se compararon las dosis teóricas indicadas versus las dosis preparadas mediante test de t para datos pareados.

**Resultados.** Para la dilución intermedia (0,5 mg/cc) se halló una concentración media de 0,64 mg/cc (IC 95% 0,59-0,68) y para la dilución final (0,2 mg/12 cc) de 0,28 mg (IC 95% 0,26-0,30); estas diferencias fueron estadísticamente significativas; en el 66% de las muestras la dilución final superó en más del 20% la dosis indicada.

**Conclusión.** La dosis de indometacina luego de la preparación con la forma farmacéutica actual no es equivalente a la dosis indicada y es incierta. En la mayoría de los casos supera ampliamente a la dosis indicada.

**Palabras clave:** indometacina, dosis administrada, dilución.

### SUMMARY

**Introduction.** Indomethacin is frequently used for the pharmacological ductus closure in premature infants. In Argentina the commercial form of indomethacin (IM 75® 50 mg/2 cc) has to be diluted twice to reach the neonatal dose.

**Objective.** To assess whether the dose of indomethacin delivered in a NICU is equivalent to the theoretical indicated dose.

**Population, material and methods.** 50 NICU nurses at Hospital de Pediatría J. P. Garrahan were selected random sampling; they prepared the standard solution of the drug for a hypothetical 1,000 grs newborn (0.2 mg/kg). Two series of 50 samples were

prepared corresponding to the following dilutions: 0.5 mg/cc and 0.2 mg/12 cc. Each sample was analyzed by high performance liquid chromatography. We compared the theoretical ordered dose with the concentration obtained by dilution. Paired t test was used for analysis.

**Results.** For the intermediate dilution (0.5mg/cc) we observed a medium concentration of 0.64 mg/cc (CI 95% 0.59-0.68), and for the final dilution (0.2 mg/12 cc), it was 0.28 mg (CI 95% 0.26-0.30). These differences were statistically significant; 66% (33/50) of the final dilution samples surpassed in more of 20% the concentration indicated (0.2mg/12 cc).

**Conclusions.** After dilution, the actual dose of indomethacin for delivering is not equivalent to the indicated one. In most cases, the delivered doses surpassed widely the theoretical indicated.

**Key words:** indomethacin, delivered dose, dilution.

### INTRODUCCIÓN

El uso de indometacina para el tratamiento del ductus arterioso permeable (DAP) está ampliamente difundido en las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal. La eficacia de la administración de indometacina para producir el cierre farmacológico del DAP en prematuros ha sido establecida desde 1983.<sup>1</sup> Si bien la indicación terapéutica más frecuente es el cierre del DAP, el uso profiláctico de indometacina en las primeras horas de vida de RN menores de 1.250 g se ha relacionado con la disminución de grados severos de hemorragia intraventricular.<sup>2,3</sup>

Los efectos adversos descriptos con el empleo de indometacina son: disminución del flujo plasmático renal, del flujo sanguíneo mesentérico y de la arteria cerebral media. Existe evidencia que demuestra que dichos cambios se atenúan con la prolongación de la velocidad de infusión de la droga.<sup>4,5</sup>

El esquema terapéutico más empleado de la indometacina consiste en tres dosis intravenosas de 0,1 a 0,2 mg/kg de peso a

\* Área Terapia Intensiva Neonatal.  
 \*\* Área de Farmacia.  
 Hospital de Pediatría "Prof. Dr. J. P. Garrahan".

Correspondencia:  
 Dr. Gustavo Goldsmit  
 gusgold@ciudad.com.ar

intervalos regulares en un lapso no menor de 30-60 minutos.<sup>6,7</sup> En Argentina la indometacina se encuentra disponible en una única forma farmacéutica (IM75<sup>®</sup> Montpelier), que consiste en un liofilizado de 50 mg de la droga para ser reconstituido en 2 cc de solución diluyente. La droga comercializada en nuestro país, es una sal de meglumina a diferencia del trihidrato sódico de indometacina (Indocin<sup>®</sup> 2 ml= 1 mg) utilizado en EE.UU., con el que fueron efectuados los estudios señalados en recién nacidos. La presentación IM 75<sup>®</sup> implica la necesidad, en nuestro medio, de diluir el producto para alcanzar las dosis indicadas en el período neonatal. En nuestra Unidad, luego que el neonatólogo indica la dosis correspondiente de indometacina, la enfermera a cargo del RN prepara la infusión de la droga de acuerdo a un método estandarizado, basado en diluciones secuenciales que permiten la administración de la misma en 60 minutos, mediante una bomba de infusión a jeringa.

No existen hasta la actualidad estudios que demuestren si las dosis administradas luego de estas diluciones son equivalentes a las dosis indicadas.

### OBJETIVO

El objetivo de este estudio fue evaluar si las dosis de indometacina (IM 75<sup>®</sup>) preparadas para su administración son equivalentes a las dosis teóricas indicadas.

### POBLACIÓN, MATERIAL Y MÉTODOS

Se seleccionaron mediante muestreo aleatorio 50 enfermeras pertenecientes al servi-

cio de Neonatología del Hospital "Prof. Dr. J. P. Garrahan". Las enfermeras elegidas aceptaron voluntariamente la participación si bien desconocían el objetivo del estudio. A cada una de ellas se le solicitó en forma independiente la preparación de una dosis de 0,2 mg de indometacina (IM 75<sup>®</sup>) para un RN teórico de 1.000 g, según el método de dilución estandarizado utilizado en nuestra Unidad (Figura 1): los 50 mg de indometacina se diluyen en 10 cc de agua destilada quedando una primera concentración de 5 mg/cc; de esta solución se toma 1 cc y se agregan 9 cc de agua destilada; de esta segunda dilución intermedia (0,5 mg/cc) se toman mediante jeringa de insulina 0,4 cc equivalentes a 0,2 mg de indometacina. La dosis final 0,2 mg se diluye, finalmente, en 12 cc de agua destilada para permitir su administración lenta mediante bomba de infusión a jeringa en un período no menor de 60 minutos (a los fines del estudio llamaremos a esta preparación dilución final).

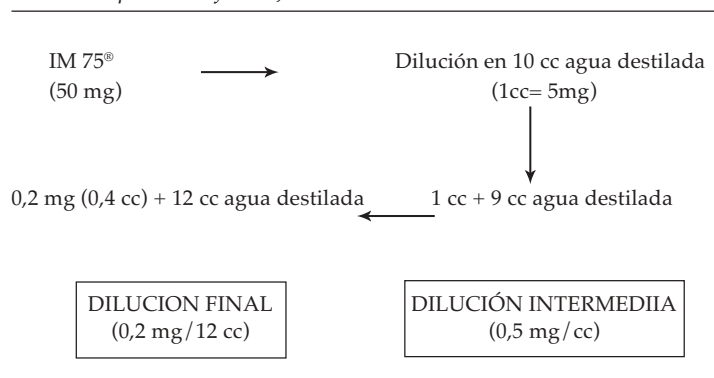
Cada enfermera entregaba a uno de los autores 2 jeringas, una con la dilución intermedia y otra con la dilución final de indometacina. Cada jeringa era rotulada y transferida a la farmacia del Hospital para su almacenamiento y posterior análisis. Las jeringas se conservaron en heladera (2-8 °C) y fueron analizadas en todos los casos en las primeras 24 hs. de preparación, de modo de asegurar su estabilidad.

Se obtuvieron dos series de 50 muestras de indometacina diluida: 0,5 mg/cc (dilución intermedia) y 0,2 mg/12cc (dilución final).

Todas las diluciones fueron analizadas mediante cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC: High Performance Liquid Chromatography), mediante el uso de una bomba isocrática Agilent 1100<sup>®</sup>. La validación del método descrito con indometacina base como patrón primario arrojó una variabilidad interdía e intradía menor al 5%. Se consideró el área bajo la curva como proporcional a la concentración. Para cada muestra se realizaron tres mediciones y el promedio de las mismas se estableció como valor final.

Posteriormente se compararon las dosis teóricas indicadas versus las dosis reales preparadas (obtenidas del análisis cromatográfico de cada muestra). El análisis se

FIGURA 1. Metodología estándar para preparar indometacina. Cálculo de una dosis de 0,2 mg para infundir en 60 minutos. UCIN Hospital "Prof. Dr. J.P. Garrahan"



realizó mediante comparación de los valores medios y sus respectivos intervalos de confianza del 95%. Se calcularon los porcentajes de discrepancia en ambas diluciones de acuerdo a un valor arbitrario mayor o menor al 20%.

Para confirmar que cada ampolla contenía la concentración esperada (50 mg en 2 ml) se analizaron al azar 5 ampollas mediante cromatografía líquida de alto rendimiento. La concentración de indometacina encontrada coincidía con la que figuraba en el prospecto.

Los datos se analizaron mediante test de Student para datos pareados, estableciendo como hipótesis nula que la diferencia entre dosis teórica y preparada era igual a 0. Consideramos significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Para la concentración teórica correspondiente a la dilución intermedia de 0,5 mg/cc se halló una concentración media de 0,64 mg/cc con un IC 95% entre 0,59 y 0,68 (valores extremos 0,17 a 1,13). Para la concentración teórica correspondiente a la dilución final de 0,2 mg/12 cc la concentración media encontrada fue de 0,28 mg con un IC 95% entre 0,26 y 0,30 (valores extremos 0,16 a 0,6). Las diferencias entre las dosis teóricas y las preparadas fueron estadísticamente significativas (Tabla 1).

Como se observa en la Figura 2 las concentraciones medidas superaron ampliamente el valor teórico de la dilución intermedia en la mayoría de las muestras. En 30 de 50 muestras el valor hallado superó en más del 20% el valor teórico de 0,5 mg. En las 20 muestras restantes, 16 superaron el valor teórico con una discrepancia menor al 20%, y en sólo 4 mediciones se hallaron por debajo del teórico esperado.

En relación a la dilución final (Figura 3), las dosis obtenidas luego de las diluciones produjeron en la mayoría de los casos una concentración mayor que la teórica; en 5 casos el valor fue igual o mayor al doble del esperado. Sólo 3 muestras tuvieron concentraciones por debajo de 0,2 mg y en ninguna de ellas este déficit superó el 20%. La dilución final superó en más del 20% a la dilución teórica indicada en el 66% de las muestras.

## DISCUSIÓN

La infusión de drogas endovenosas constituye un componente primordial en el cuidado del recién nacido críticamente enfermo.

Algunas interpretaciones médicas tales como fracaso terapéutico, aparición de efectos adversos, cambios de diagnósticos y/o nuevas alternativas de tratamiento se basan en la asunción que la dosis indicada es igual a la dosis administrada de una droga.

La población pediátrica y en especial la neonatal están expuestas a mayor número de errores en la administración de medicamentos, y son más vulnerables a sus efectos adversos. Los estudios que evalúan la epidemiología de los efectos adversos relacionados a errores en la medicación sostienen que la mayoría de ellos se producen en la etapa de la prescripción y que se relacionan en general a drogas endovenosas.<sup>8,9</sup>

Recientemente se han clasificado los errores que ocurren con drogas endovenosas de acuerdo al momento de su ocurrencia: prescripción, preparación y administración de la droga.<sup>10</sup> Hasta el momento, la etapa de prescripción es la que ha sido mejor estudiada, y existen recomendaciones destinadas a prevenir y minimizar estos errores.<sup>9-11</sup> Cordero y col. demostraron que los sistemas de órdenes médicas mediante un sistema computarizado reducen el riesgo de indicaciones incorrectas en la terapia intensiva neonatal.<sup>12</sup>

Las etapas de preparación y administración de drogas endovenosas también han sido motivo de investigación en diferentes poblaciones.<sup>9-14</sup>

La preparación de drogas en neonatos, especialmente aquellas que requieren infusión prolongada, es una tarea compleja a cargo en general del personal de enfermería. Las formulaciones farmacéuticas disponibles en el comercio son frecuentemente manufacturadas para la población adulta y

TABLA 1. Comparación entre dosis de indometacina indicadas (teóricas) y preparadas (medidas)

Concentración teórica indicada	Concentración preparada medida (media) n= 50 muestras	IC 95%	Valores extremos
0,50 mg/cc	0,64 mg/cc *	0,59 - 0,68	0,17 - 1,13
0,20 mg/12 cc	0,28 mg/12 cc*	0,26 - 0,30	0,16 - 0,6

\*  $p < 0,0001$

contienen por lo tanto una cantidad relativamente alta de la droga. Para administrar estos fármacos a niños de muy bajo peso es necesaria su preparación a través del empleo de un pequeño porcentaje del medicamento en soluciones diluyentes. Por otro lado, algunas drogas requieren ser administradas en un intervalo de tiempo establecido, para lo cual deben ser nuevamente diluidas para adaptarse a las bombas de

FIGURA 2. Concentraciones de la dilución intermedia (0,5 mg/cc). Distribución de los valores obtenidos (cada punto representa cada una de las 50 muestras). En el eje vertical se encuentra la concentración de indometacina en mg/cc y en el eje horizontal la distribución de las 50 muestras

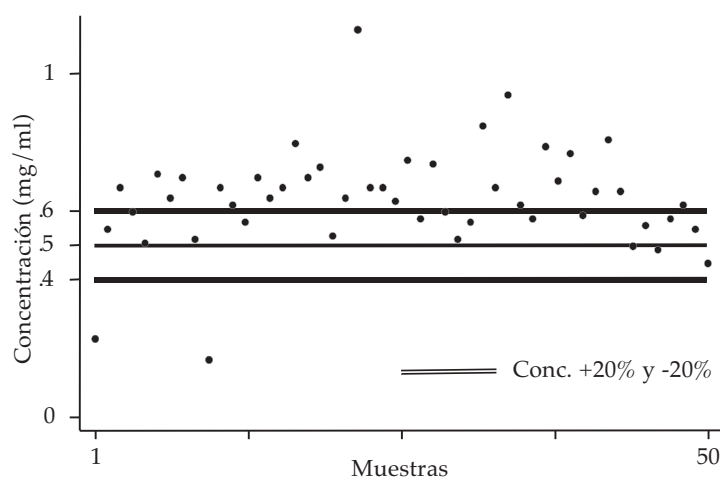
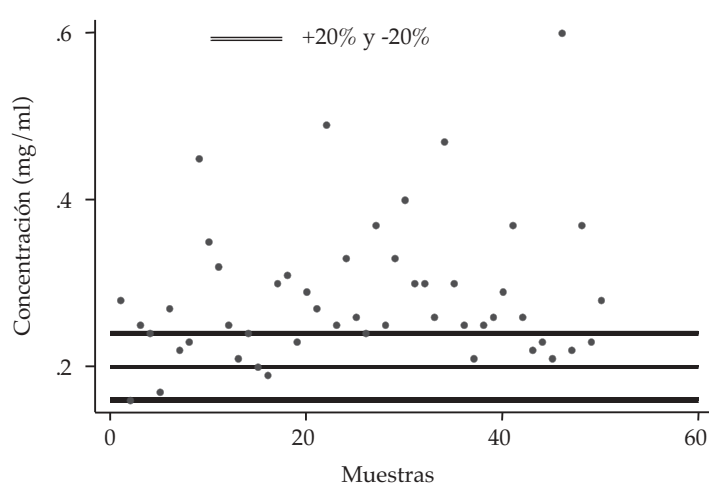


FIGURA 3. Concentraciones de la dilución final (0,2 mg). Distribución de los valores obtenidos (cada punto representa cada una de las 50 muestras). La línea horizontal central representa la concentración teórica (0,5 mg) y ambas líneas dobles un 20% por encima y por debajo de dicho valor



infusión disponibles en cada unidad.

Estas diluciones, junto a otros factores involucrados en la manipulación del fármaco, pueden producir errores significativos entre la dosis indicada y la dosis realmente administrada luego de su preparación. Entre las situaciones que probablemente colaboren con los errores de preparación de fármacos debe recordarse el hecho que, como cada fabricante de jeringas lo indica, el volumen señalado en las jeringas de uso habitual es "aproximado" y por lo tanto, en pequeños volúmenes, su precisión es incierta. La variabilidad de inyecciones intravenosas en bolo se relaciona al tamaño de las jeringas utilizadas; a mayor tamaño, el volumen de infusión es más variable.<sup>14</sup> Recientemente, Gnanalingham y col. en un estudio en niños diabéticos observaron un porcentaje de error impredecible según las jeringas utilizadas para la administración de dosis bajas de insulina.<sup>15</sup>

La incidencia e implicancia de estos errores, habitualmente no reconocidos, no está aún establecida. Sin embargo, teniendo en cuenta la frecuente necesidad de preparar drogas antes de su administración para adecuar las dosis a la población de RN de muy bajo peso, este factor de error no debería ser subestimado. Existe la posibilidad que las importantes variaciones farmacocinéticas demostradas en estudios de neonatos puedan estar, en parte, motivadas por diferentes concentraciones de la droga administrada.

Algunos autores han demostrado que la etapa de preparación es un factor de errores frecuentes, especialmente en el caso que se requieren diluciones secuenciales.<sup>10-12</sup> En un estudio prospectivo, basado en el muestreo aleatorio de infusiones de morfina administradas a pacientes pediátricos y neonatales, Parshuram y col. demostraron altas discrepancias entre la concentración indicada y la realmente administrada medida mediante cromatografía; en el 65% de las muestras se observó una diferencia mayor al 10% en relación a la indicada.<sup>16</sup>

Del mismo modo, en nuestro estudio hemos observado que la variación entre la dosis indicada de indometacina y la preparada para infundir al neonato es significativamente diferente, a pesar del sesgo de observación surgido del diseño del estudio. En la práctica



diaria, es probable que esta discrepancia pueda aún ser mayor y fuente de error habitual en el uso de esta droga.

En el caso de la indometacina, y mientras no se comercialice en nuestro medio una forma farmacéutica que permita mayor facilidad para su adaptación a las dosis neonatales, parecería conveniente establecer otros mecanismos de preparación (por ejemplo, centralizado en la farmacia) y volver a monitorizar las concentraciones administradas mediante nuevos estudios. Algunos centros han optado por su reemplazo por otras drogas como el ibuprofeno, que si bien ya ha demostrado similar eficacia para el cierre del DAP, no cuenta con estudios a largo plazo que establezcan su seguridad en la población neonatal. Cabe destacar que el ibuprofeno también debe ser sometido a dilución para su administración.

Estos resultados podrían ser extrapolables a otras drogas utilizadas en la terapia intensiva neonatal y alertan sobre la necesidad de investigar los aspectos relacionados a la adecuada preparación y administración de fármacos, especialmente aquellos que requieren diluciones e infusión prolongada en recién nacidos.

## CONCLUSIONES

La dosis real de indometacina (IM 75<sup>®</sup>), luego de las diluciones que demanda su preparación actual, no es equivalente a la dosis indicada, es incierta y en la mayoría de los casos supera ampliamente a las dosis teóricas indicadas.

Sería necesario evaluar si estas diferencias se asocian a concentraciones plasmáticas tóxicas y/o mayor incidencia de eventos adversos en los prematuros tratados con Indometacina en nuestro país.

## Agradecimientos

Los autores expresan un especial agradecimiento a las enfermeras del Área de Neonatología del Hospital "Prof. Dr. J. P. Garrahan", cuya tarea cotidiana y continua es la clave para que muchos recién nacidos enfermos y sus familias reciban una asistencia adecuada. También agradecen al La-

boratorio Montpellier por la provisión gratuita de las ampollas de IM 75<sup>®</sup> utilizadas en este estudio. ■

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gersony W, Peckham G, Ellison R, et al. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *Pediatrics* 1983; 102:895-905.
2. Ment L, Oh W, Ehrenkranz R, et al. Low dose Indomethacin and prevention of intraventricular haemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994; 93:543-550.
3. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, et al. Long term effects of indomethacin prophylaxis in extremely low birth weight infants. *N Eng J Med* 2001; 344:1966-72.
4. Hammerman C, Gaser M, Ferber B, et al. Continuous versus rapid infusion of indomethacin: effects on cerebral blood flow velocity. *Pediatrics* 1995; 95:244-8.
5. Simko A, Mardoum R, Merritt T, et al. Effects of slow and rapid infusion of indomethacin. *J Perinatol* 1994; 14:29-35.
6. Brash A, Luckey D, Graham T, et al. Pharmacokinetics of indomethacin in the neonate. *N Eng J Med* 1981; 305(2):67-72.
7. Shaffer C, Gal P, Ransom L, et al. Effect of age and birth weight on indomethacin pharmacodynamics in neonates treated for patent ductus arteriosus. *Crit Care Med* 2002; 30:343-348.
8. Kaushal R, Bates D, Landrigan C, et al. Medication errors and adverse drug events in pediatric inpatients. *JAMA* 2001; 285(16):2114-2119.
9. Committee on drugs and Committee on Hospital Care. American Academy of Pediatrics. Prevention on medication errors in the pediatric inpatient setting. *Pediatrics* 1998; 102:428-430.
10. Taxis J, Barber N. Ethnographic study of incidence and severity of intravenous drug errors. *BMJ* 2003; 326(7391):684.
11. Buck M. Preventing medication errors in children. *Pediatric Pharmacotherapy* 1999; 5(10):29.
12. Cordero L, Kuehn L, Kumar R, et al. Impact of computerized physician order entry on clinical practice in a neonatal intensive care unit. *J Perinatol* 2004; 24(2):88-93.
13. Schneider M, Cotting J, Pannatier A. Evaluation of nurses' errors associated in the preparation and administration of medication in a pediatric intensive care unit. *Pharm World Sci* 1998; 20(4):178-82.
14. Thobani S, Steward D. The accuracy and variability of bolus injections with different syringes. *Can J Anaesth* 1992; 39(2):198-201.
15. Gnanalingham M, Newland P, Smith C. Accuracy and reproducibility of low dose insulin administration using preinjectors and syringes. *Arch Dis Child* 1998; 79(1):59-62.
16. Pasrshuram CS, Ng G, Klein H, et al. Discrepancies between ordered and delivered concentration infusions in critical care. *Crit Care Med* 2003; 31(10):2483-7.