

DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN EL PREMATURO

C. Tejera Ramirez¹, P. Suárez Cabrera,² M. Antúnez Jiménez²,
H. Falcón González²

U. de Neonatología¹, U. médico-quirúrgica de cardiología pediátrica²
H. Univ. Materno-Infantil de Canarias .Las Palmas de G.C.

INTRODUCCIÓN

El ductus arterioso es un pequeño vaso que comunica la aorta con la arteria pulmonar favoreciendo un shunt pulmonar-sistémico en la vida fetal. En la mayoría de los niños a término el ductus se cierra en los primeros 3 días de vida, sin embargo en los prematuros especialmente los que precisan ventilación mecánica, la incidencia de persistencia de ductus es elevada.

Estudios epidemiológicos muestran la relación entre persistencia de ductus y una mayor morbilidad en niños prematuros, especialmente enfermedad pulmonar crónica (EPC). Existe controversia de si el ductus arterioso debe ser tratado en prematuros, además de cómo y cuando debe ser tratado, ya que la persistencia del ductus podría ser una adaptación fisiológica normal en niños prematuros en los 1º días de vida. Además en estudios aleatorizados controlados el uso de indometacina para prevención y tratamiento de la persistencia del ductus, no han demostrado un descenso de la morbilidad (1).

La función pulmonar después de la ligadura del ductus puede mejorar; (CI, VT y Volumen minuto) (2).

INCIDENCIA

La incidencia es elevada especialmente entre los prematuros. En un amplio es-

tudio la incidencia de ductus arteriosos sintomático que precisó tratamiento fue del 28% entre los recién nacidos de peso inferior a 1500 gr (3)

Entre los RN con peso inferior a 1000 gr especialmente los que precisan VM la incidencia de ductus es del 60% .

FISIOPATOLOGÍA

Mecanismos de Cierre Ductal

El aumento de oxígeno, el aumento del calcio intracelular, y el aumento de endotelina-1 favorecen el cierre del ductus después de nacer.

En la mayoría de los RNT se produce una contracción de las fibras musculares de la capa media, lo cual conduce a un descenso del flujo sanguíneo luminal y a una isquemia de la pared interna dando lugar al cierre definitivo del ductus (4).

En los RNPT comparados con los RNT existe una disminución del número de fibras musculares y del tono intrínseco de la pared ductal, así como un escaso tejido subendotelial lo que facilitaría el fracaso de cierre de ductus (4).

Además en los RNPT existe un aumento de la concentración y de la sensibilidad de la pared ductal de las prostaglandinas vasodilatadores como la PgE2 y PGI2 (4,5).

También el incremento de la producción del óxido nítrico en el tejido ductal fa-

vorecía el fracaso del cierre de ductus(4).

La ventilación mecánica para el tratamiento del SDR (5),y la sobrecarga hidrica (6-8) son situaciones que favorecen la persistencia de ductus arterioso. Otros factores que impiden el cierre efectivo de ductus son:

- falta de remodelación endotelial (9)
- Niveles mas bajos de indometacina en RN con peso < 1000 g (10).
- Edad postnatal; existe mayor fracaso de cierre en niños con mas días de vida (11)
- Infección

Repercusión Hemodinámica

En el periodo fetal, la elevada resistencia vascular pulmonary permite un shunt pulmonar-sistémico. En el periodo postnatal la persistencia del ductus conduce a un un incremento del flujo sanguíneo desde la aorta a la arteria pulmonar, al descender la resistencia vascular pulmonar. Esto produce un incremento del flujo sanguíneo pulmonar, una sobrecarga de volumen de aurícula izda y ventriculo izdo, un incremento de la presión sistólica y un descenso de la presión diastólica, así como un incremento de la presión diferencial y un pulso amplio.La mejoría de la compliance pulmonar que se produce al administrar surfactante aumenta el riesgo de hemorragia pulmonar, si el ductus persiste abierto (11).

A **nivel pulmonar** la persistencia del ductus, incrementa el flujo sanguíneo, favorece el edema pulmonar, reduce la compliance pulmonar, incrementa la resistencia vía aérea, disminuye el volumen pulmonar y la capacidad funcional residual, altera el intercambio de gases, y prolonga el tiempo de ventilación mecánica y la necesidad de suplemento de FiO₂. Por otro lado existe un aumento del riesgo de enfermedad pulmonar crónica (13, 14).

A **nivel renal**: disminución del flujo sanguíneo e insuficiencia renal. (5)

A nivel de **aparato digestivo**, La persistencia de ductus puede producir un incremento del riesgo de enterocolitis necrotizante (15)

A nivel **cerebral** : Hemorragia ventricular por incremento del flujo sanguíneo (15)

DIAGNOSTICO

Clínica

El signo clínico más frecuente es un soplo sistólico o continuo en la región infraclavicular izquierda.

También se observa un pulso hiperdinámico.

En los casos más graves puede existir signos de insuficiencia cardiaca (taquicardia, galope, hepatomegalia, cardiomegalia y edema pulmonar).

Un incremento del requerimiento del soporte respiratorio después de un periodo de mejoría transitorio en un niño prematuro con SDR puede hacernos sospechar la apertura del ductus.

Ecocardiografía

Los signos ecocardiográficos de la presencia de ductus son: Visualización directa del ductus, dirección y duración del flujo, un cociente del diámetro entre aurícula izquierda y aorta aumentado (LA/Ao), un flujo diastólico en aorta descendente reverso.

Se ha observado que la persistencia de un flujo continuo luminal después del tratamiento con indometacina se asocia con un aumento de la reapertura de ductus, siendo más frecuente en niños de mayor edad postnatal en los que se retrasó el inicio de tratamiento.

TRATAMIENTO

Debemos puntualizar los siguientes aspectos

- a) Siempre debe ser tratado el DUCTUS con inhibidores de la ciclooxigenasa?
- b) Tratamiento profiláctico?
- c) Tratamiento precoz versus tardío?
- d) Debe ser tratado el ductus ASINTOMÁTICO?
- e) Tratamiento con indometacina versus Ibuprofen?
- f) Tratamiento con pauta prolongada versus corta con indometacina?
- g) Otros tratamientos complementarios

a) Debe ser tratado El ductus arterioso?

La persistencia del ductus arterioso aumenta la morbimortalidad neonatal especialmente en RNPT. Desde 1976, la indometacina ha sido el tratamiento estándar para el cierre del ductus (16) con una eficacia del 66-80% (17,18). Sin embargo las ventajas de la indometacina para tratamiento y prevención del ductus antes del uso sistemático de betametasona prenatal y surfactante, se han reducidos en metanálisis recientes de estudios aleatorizados (19- 23). Por otro lado el uso de indometacina puede producir efectos adversos, por lo que en el momento actual existe controversia de si el ductus sobre todo asintomático debe ser tratado inmediatamente con tal fármaco.

En el niño prematuro que no precise ventilación mecánica, que el ductus no complique el síndrome de distres respiratorio, o que no presente apneas, lo más prudente es no iniciar el tratamiento con indometacina, y utilizar otras medidas como restricción hídrica, mantener una buena saturación de oxígeno arterial, o el control y tratamiento de la infección.

b) Tratamiento profiláctico?

El uso de indometacina profiláctica reduce la incidencia de ductus, la necesi-

dad de ligadura y el riesgo de hemorragia pulmonar (24,25).

En un amplio estudio la indometacina profiláctica redujo la frecuencia de ductus y la hemorragia intraventricular grado 3-4, pero no afectó ni mejoró el seguimiento del neurodesarrollo a los 18 meses. (20). También en otro metaanálisis de 19 estudios, la indometacina profiláctica redujo la incidencia de ductus, la necesidad de ligadura quirúrgica y HIV grado 3-4, sin afectar el neurodesarrollo(21). Por cada 100 niños tratados con indometacina profiláctica se previene el riesgo de hemorragia intraventricular en 5 niños .

El mecanismo por el cual la indometacina previene el riesgo de sangrado ventricular pudiera ser atribuido a un descenso de la perfusión cerebral, y este efecto protector inicial de la indometacina puede aumentar la isquemia cerebral, lo que explicaría al menos en parte que los niños que recibieron indometacina profiláctica presentaran igual discapacidad neurosensorial que los no tratados.

Como interés práctico se aconseja el uso de indometacina profiláctica en RN de muy bajo peso con **mas riesgo de sangrado ventricular**, como son aquellos niños cuyas madres no hayan recibido betametasona prenatal(26), o los recién nacidos en hospitales primarios que no tengan la posibilidad de recibir surfactante precoz antes del traslado.

Dosis: 0.2 mg/kg 1 dosis en las primeras 24 horas de vida, ó 0.1 mg/kg/ tres dosis.

c) Tratamiento precoz versus tardío

El tratamiento precoz con indometacina mejora el cierre de ductus, sin causar diferencias en la necesidad de ligadura quirúrgica ó del soporte respiratorio, sin embargo produjo significativamente más efectos adversos (menor diuresis e incremento de la creatinina) que el tratamiento tardío (27). Otros efectos ad-

versos como NEC, extensión de la hemorragia ventricular, leucomalacia Periventricular (LPV) fueron también más frecuentes aunque no de forma significativa en el grupo tratado precozmente. (27)

Por otro lado el riesgo de persistencia de ductus abierto en los niños tratados de forma tardía se incrementó en los RN con más baja edad gestacional, en los niños con mayor diámetro ductal y ductus significativo. Por lo tanto se aconseja desde el punto de vista práctico **tratamiento precoz** en recién nacidos más inmaduros, y los que presenten ductus amplio.

d) Debe ser tratado el ductus asintomático?

El tratamiento del ductus asintomático en RN prematuro redujo la incidencia de ductus con repercusión hemodinámica y la duración del suplemento de oxígeno en el grupo de niños de menos de 1000 gr, sin embargo no existe diferencias de morbimortalidad (EPC, HIV, ROP) respecto a los niños no tratados (28).

Por lo tanto no parece en base a los estudios clínicos actuales, que el tratamiento con indometacina del ductus asintomático ofrece ventajas en reducir la morbilidad salvo la menor frecuencia de aparición de ductus sintomático. El tratamiento *del ductus asintomático estaría justificado en niños más inmaduros que requieran ventilación mecánica.*

e) Tratamiento con indometacina versus ibuprofen

El ibuprofen, es tan efectivo como la indometacina para el cierre de ductus, pero a diferencia de la indometacina no reduce el flujo sanguíneo cerebral, renal o intestinal (29-31) y en modelos animales tiene funciones neuroprotectoras en el estrés oxidante (32). Por lo tanto

podría tener ventajas clínicas con menos efectos adversos que la indometacina.

Un amplio metaanálisis de estudios aleatorizados no mostraron diferencias en la efectividad del cierre de ductus en los niños tratados con ibuprofen vs indometacina, tampoco existían diferencias de morbilidad (HIV, LPV, NEC, ROP, sangrado gastro-intestinal) entre los dos grupos. El grupo tratado con Ibuprofen presentó menos oliguria, sin embargo la incidencia de EPC a los 28 días fue más frecuente. (33). No existen estudios de seguimiento del neurodesarrollo a largo plazo.

Por lo tanto en base a los datos clínicos disponibles en el momento actual, el ibuprofen no ofrece ventajas sobre la indometacina y ésta última debe ser la droga de elección para el tratamiento del ductus.

f) Tratamiento con indometacina con pauta corta-versus pauta con dosis baja y prolongada.

La persistencia de un flujo continuo luminal se asoció con un incremento de la reapertura de ductus en los RNPT ≥ 26 semanas tratados con solo tres dosis de indometacina (pauta corta)(34). Se plantea si la pauta prolongada con indometacina disminuye la frecuencia de reapertura de ductus.

Aunque la indometacina produce cierre efectivo de ductus en la mayoría de los casos, sin embargo un 35% de los niños presentan reapertura del mismo(19). Se ha sugerido que un régimen con curso prolongado de indometacina, aumentaría la eficacia de cierre y la necesidad de ligadura quirúrgica, con menos efectos adversos. El estudio de Tammela con 61 niños mostró una mayor frecuencia de cierre de ductus con el régimen corto (94% vs 67%) y menor necesidad de ligadura quirúrgica (35). Sin embargo en un metaanálisis que incluían 291 niños, el porcentaje de cierre de ductus fue similar con ambas pautas, aunque el régimen prolongado se acompañó de un

ligero aumento de la frecuencia de reapertura de ductus. El régimen prolongado fue asociado con un descenso del riesgo de hemorragia ventricular grado 3-4 y de los niveles de creatinina, sin embargo los niños presentaron un ligero incremento del riesgo de EPC.(36)

Por lo tanto en base a los estudios actuales no existen claras ventajas de una pauta frente a la otra, y en la práctica diaria podemos utilizar ambas.

Pauta corta:

RNPT > 1250 gr: 0,2 mg/kg/ dosis (0-12-36 horas)

RNPT < 1250 gr: 0,2 mg/k seguidas de 0,1 mg/kg a las 12 y 36 horas.

Pauta dosis baja-prolongada: 0,1 mg/kg/día durante 5-6 días.

g) Otros tratamientos complementarios

Se ha planteado el uso de dopamina en niños tratados con indometacina para reducir los efectos renales adversos de esta última. Un metanálisis no mostró ventajas del uso de dopamina en niños tratados con indometacina referente a la reducción de la oliguria o el incremento de la creatinina (37). No existían diferencias en el porcentaje de cierre de ductus.

En otro metaanálisis el uso de furosemida en niños tratados con indometacina con el fin de reducir los efectos renales adversos, se asoció con un incremento de la diuresis y de la pérdida de peso y la frecuencia de cierre de ductus.(38)

Por lo tanto no existen ventajas del uso de dopamina ó furosemida en niños tratados con indometacina y los estudios actuales no evidencian mejoría de la función renal. (39)

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON INDOMETACINA

- 1) Disminución del flujo sanguíneo cerebral, LPV
- 2) Retinopatía?
- 3) Disminución del gastrointestinal, NEC, perforación intestinal.

CONCLUSIONES

El ductus arterioso aumenta la morbilidad neonatal especialmente en niños prematuros ventilados.

El fracaso de cierre está en relación inversa con la EG y con la edad postnatal del diagnóstico e inicio del tratamiento del ductus

El uso de ciclos repetidos de indometacina reduce la eficacia de cierre de ductus, especialmente en niños más inmaduros.

Se debe iniciar ligadura quirúrgica precoz cuando fracasa el tratamiento médico, especialmente en RN más inmaduros ventilados.

Se puede utilizar tanto la pauta prolongada dosis baja como la pauta corta de indometacina con unas ventajas/riesgos similares.

El ibuprofen no ofrece ventajas claras frente a la indometacina en el momento actual, por lo tanto la indometacina continúa siendo el fármaco de elección para la prevención y tratamiento del ductus.

El tratamiento con indometacina con la pauta prolongada-dosis baja no presenta mayores efectos adversos renales que el tratamiento con ibuprofen.

El tratamiento profiláctico con indometacina estaría indicado en RN mas inmaduros de mas riesgo como los hijos de madre que no han recibido betametasona.

BIBLIOGRAFIA

1. Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency Of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? Curr Opin Pediatr 2004;16(2):146-151

- 2.
3. Lee Sk, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU network 1996-1997. *Pediatrics* 2000;106:1070-9.
4. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol* 1995;22:457-79.
5. Brook M, Heymann M. Patent ductus arteriosus. In: Emmanouilides GC, Riemenschneider TA, Allen HD, Gutgesell HP, editor(s). *Heart Disease in Infants, Children, and Adolescents Including the Fetus and Young Adult*. Williams & Wilkins, 1995:746-764.
6. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med* 1980;302:598-604.
7. Bell EF. Fluid therapy. In: Sinclair JC, Bracken MB, editor(s). *Effective care of the newborn infant*. Oxford: Oxford University Press, 1992:59-72.
8. Bell EF, Acarregui M. Restricted versus liberal water intake for the prevention of morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 4, 1998. Oxford: Update Software.
9. 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;141:71-76.
10. Yeh TF, Carr I. Pharmacologic closure of ductus arteriosus. In: *Drug therapy in the neonate and small infant*. 2nd edition. Chicago: Year Book, 1991:123-38.
11. First J, Pickering D. Timing of indomethacin therapy in persistent ductus. *Lancet* 1980;11:144
12. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137:68-72.
13. Rojas M, Gonzalez A, Bancalari E, Claure N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995;126:605-610.
14. Bancalari E: Changes in the pathogenesis and prevention of chronic lung disease of prematurity. *Am J Perinatol* 2001;18:1-9
15. Cotton RB, Stahlman MT, Kovar I, Catterton WZ. Medical management of small preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1978;92:467-473.
16. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacological closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976;95:526-9.
17. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van De Broek H, Weyler J, De Groote K, et al. A

- comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;334:674-81.
18. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial. *Eur J Pediatr* 2002;161:202-7.
 19. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of Indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983;102:895-906.
 20. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts R, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001;344:1966-72.
 21. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2002. Oxford: Update Software.
 22. Hammerman C, Strates E, Komar K, Kim-chi B. Failure of prophylactic indomethacin to improve the outcome of the very low birth weight infant. *Dev Pharmacol Ther* 1987;10:393-404.
 23. Weesner K, Dillard R, Boyle R, Block S. Prophylactic treatment of asymptomatic patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *South Med J* 1987;80:706-708.
 24. Couser RJ, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK, Schilling CG, et al. 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;128:631-637.
 25. Domanico RS, Waldman JD, Lester LA, McPhillips HA, Catrambone JE, Covert RF. Prophylactic indomethacin reduces the incidence of pulmonary hemorrhage and patent ductus arteriosus in surfactant-treated infants < 1250 grams. *Ped Res* 1994;35:331A.
 26. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981;98:123-126.
 27. Van Overmeire B, Van Brok H, Van Laer P et al. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001;138:205-211.
 28. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database* 2003
 29. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomised double blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus

- arteriosus. *Pediatr Res* 2000;47:36-42
30. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999;135:733-8.
 31. Speziale MV, Allen RG, Henderson CR, Barrington KJ, Finer NN. Effects of ibuprofen and indomethacin on the regional circulation in newborn piglets. *Biol Neonate* 1999;76:242-52.
 32. Chemtob S, Roy MS, Abran D, Fernandez H, Varma DR. Prevention of post asphyxial increase in lipid peroxides and retinal function and deterioration in the newborn pig by inhibition of cyclooxygenase activity and free radical generation. *Pediatr Res* 1993;33:336-40.
 33. Ohlsson A, Walia R, Sha S. Ibuprofen for the treatment of a patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst rev.* 2003.)
 34. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schluetr M, Cyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995;127:466-71
 35. Tammela O, Ojala R, Iivainen T, Lautamatti L, Pokela M, Janas M. et al. Short versus prolonged indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 1999;134:552-557.
 36. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database* 2004.
 37. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database* 2003.
 38. Brion LP, Campbell DE. Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus. *Cochrane Database* 2003.
 39. M.Quero Jimenez et al. *Cardiopatías congenitas diagnóstico y tratamiento de urgencia.* Barcelona:Editorial Científico Médica,1973.