

Para Cierre del Ductus Arterioso Permeable con Ibuprofeno por Vía Enteral. Servicio de Neonatología Hospital Infantil del Estado de Sonora.

José Manuel Rojas-Villalvazo*
 Carlos Arturo Ramírez-Rodríguez**
 Erika Flor Sosa-Cruz***
 Jaime Corella-Valencia****

RESUMEN

Introducción: El ductus arterioso permeable (DAP) es el más común de los defectos cardiocirculatorios en neonatos pretérmino. Tiene una incidencia del 80% en menores de 1,000g y/o 28 semanas de gestación. Un ductus arterioso permeable hemodinámicamente significativo (DAP-HS) es sintomático y se demuestra por ecocardiograma y siempre requiere de tratamiento. La indometacina es el medicamento de primera elección para cierre del DAP, en hospitales donde no se dispone de indometacina intravenosa se recomienda el uso de ibuprofeno por vía intravenosa con resultados similares, se ha reportado el uso de ibuprofeno por vía enteral con un rango de cierre del DAP superior al 80% y sin aumento de los efectos adversos. En México no se cuenta con presentaciones intravenosas de ambos medicamentos por lo que se justifica el uso de ibuprofeno por vía enteral con precaución y se recomienda llevar un registro adecuado para mejorar el perfil de seguridad y eficacia de este régimen.

Metodología: Se realizó una búsqueda bibliográfica de los últimos 10 años sobre tratamiento médico-quirúrgico para cierre del DAP, y con enfoque específicamente hacia cierre con ibuprofeno por vía enteral, basado principalmente en Librería Cochrane, metanálisis y consensos establecidos.

Resultados: Se desarrolló una guía (algoritmo) de manejo apegado a los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica.

Palabras Clave: Ductus arterioso permeable; Cierre con ibuprofeno oral.

SUMMARY

Introduction: Patent ductus arteriosus (PDA) is the most common cardiocirculatory defects in preterm infants. It has an incidence of 80% in less than 1,000 g and / or 28 weeks gestation. A hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA-HS) is symptomatic and evidenced by echocardiogram and always requires treatment. Indomethacin is the drug of first choice for PDA closure in hospitals without intravenous indomethacin has recommended the use of intravenous ibuprofen with similar results have been reported using ibuprofen enterally with a close range DAP than 80% and no increase in adverse events. In Mexico we do not have both presentations of intravenous medications which justifies the use of enteral ibuprofen with caution and recommend appropriate guidelines to raise the profile on safety and efficacy of this treatment modality.

Methodology: We performed a literature search of the past 10 years on medical and surgical treatment for PDA closure, and focused specifically toward closure enteral ibuprofen, based mainly on Cochrane Library, established meta-analysis

and consensus.

Results: We developed a guide (algorithm) management attached to the results of the literature review.

Introducción

El ductus arterioso (DA) representa la persistencia de la porción terminal del sexto arco branquial. En recién nacidos prematuros el DA falla frecuentemente en el cierre. Las consecuencias clínicas de un ductus arterioso permeable (DAP) se relacionan con el grado del cortocircuito de izquierda a derecha a través de la DAP y con el cambio asociado en el flujo sanguíneo a los pulmones, los riñones e intestino¹.

El DAP es el más común de los defectos cardiocirculatorios en neonatos pretérmino¹. La incidencia del DAP se ha reportado con referencia al peso al nacer en el 100% de los menores de 750g, en el 80% con peso entre 751 y 999g, en cuanto a las semanas de gestación se reporta un 80% en menores de 28 semanas. La tasa de cierre del ductus se retrasa en los recién nacidos prematuros, sin embargo, prácticamente todos los bebés sanos nacidos prematuros de 30 semanas de gestación o mayores se ha cerrado el ductus al cuarto día después de su nacimiento^{2,3}.

El concepto de DAP hemodinámicamente significativo (HS) es algo "amplio". Un DAP-HS es aquel que, en general, es sintomático, pero puede no serlo durante los primeros días de vida, y se demuestra en el ecocardiograma Doppler por un cortocircuito de izquierda a derecha importante a través del DAP^{1,4}. Los signos clínicos no son de gran valor para diagnosticar un DAP en forma precoz, la sensibilidad y la especificidad del soplo cardíaco superan el 90% sólo después del sexto día de vida. Basándose en la bibliografía revisada, un DAP-HS siempre debe tratarse para evitar de esta forma la aparición de complicaciones que no sólo incrementan la morbilidad, muchas vinculadas a alteraciones importantes del neurodesarrollo, sino que también son potencialmente letales⁴.

La indometacina es el medicamento de primera elección con índices de cierre del DAP entre el 70 y el 80%, con algunos efectos adversos como aumento en la incidencia de enterocolitis necrosante, insuficiencia renal aguda, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y hemorragia gastrointestinal^{6,7,8}. En hospitales donde no se dispone de indometacina intravenosa se recomienda el uso de ibuprofeno por vía intravenosa con resultados similares en lo que respecta al rango de cierre del DAP pero menos efecto sobre el flujo renal y esplácnico y, por consiguiente, menores efectos adversos que la indometacina, no se recomienda como esquema profiláctico ya que se ha reportado asociación con hipertensión arterial pulmonar persistente^{9,10,11}. Se ha reportado en la literatura el uso de ibuprofeno por vía

enteral con un rango de cierre del DAP superior al 80% y sin aumento de los efectos adversos mencionados, hay reportadas incluso otras estrategias terapéuticas como el uso de furosemide o dopamina para prevenir efectos adversos renales por indometacina, sin cambios en la incidencia de cierre de DAP y sin mejoría de la función renal ni prevención de la oliguria^{12,13,14,15}, hay estudios sobre el manejo restringido de líquidos con buenos resultados si se usa con precaución, en los casos en que el cierre medicamentoso o quirúrgico esta contraindicado¹⁶. En México no se cuenta con presentaciones intravenosas de ambos medicamentos por lo que se justifica el uso de ibuprofeno por vía enteral con precaución y se recomienda llevar un registro adecuado para mejorar el perfil de seguridad y eficacia de este régimen.

Objetivo general

Realizar una guía de manejo para el cierre del Ductus Arterioso Permeable con ibuprofeno vía enteral, en recién nacidos menores de 1,000g de peso al nacer ó menores de 28 semanas de edad gestacional. En el servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Justificación

Establecer un protocolo de tratamiento con ibuprofeno oral para cierre de conducto arterioso en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los últimos 10 años sobre tratamiento médico-quirúrgico para cierre del DAP, y con enfoque específicamente hacia tratamiento con ibuprofeno por vía enteral, basado principalmente en Librería Cochrane, metanálisis y consensos establecidos.

Se desarrolló una guía (algoritmo) de manejo apegado a los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica. Se excluyeron de la guía aquellos prematuros en quienes el cierre del DA en forma espontánea (fisiológico) según incidencia se encuentra por encima del 80% para su peso y edad gestacional, y en los que la intervención de un medicamento conlleva riesgo de efectos adversos ampliamente demostrados. Se decidió incluir prematuros menores de 28 semanas y/o menores de 1,000g de peso al nacer ya que la incidencia de DAP en este grupo se encuentra en alrededor del 80% y el cierre espontáneo

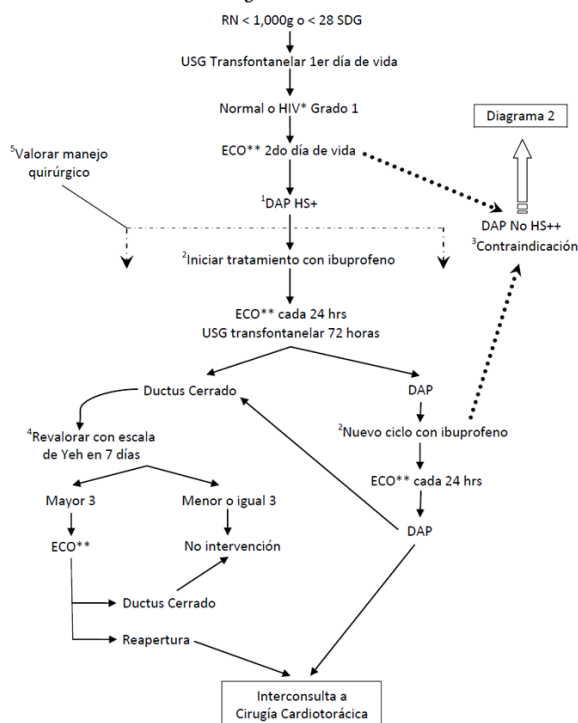
(fisiológico) sólo se alcanza en el 30%, y en los cuales se ha demostrado que el cierre medicamentoso del DAP significa una mejoría de la morbilidad y la mortalidad asociadas.

Se realizará ultrasonograma transfontanelar por médico radiólogo entre las 24 y 48 horas de vida para descartar hemorragia intraventricular (en este grupo de edad ésta se presenta en un 50% en las primeras 24 horas de vida y hasta un 65% en las siguientes 24 horas). Se realizará ecocardiografía doppler posterior a las 48 horas de vida por el servicio de cardiología pediátrica y en aquellos pacientes que se demuestre DAP-HS, se iniciará manejo posterior al segundo día de vida con ibuprofeno vía enteral, ya que se han descrito mejores resultados cuando el tratamiento se inicia entre el segundo y quinto día de vida. Se utilizó la escala de Yeh para valoración clínica y de seguimiento, aunque esta es una escala de valoración de insuficiencia cardíaca, sugiere fuertemente el diagnóstico clínico de DAP-HS en prematuros. En aquellos pacientes en quienes este contraindica el manejo médico, se valorará manejo quirúrgico, desde el momento que se demuestre DAP-HS por ecocardiografía doppler y durante todo el curso de tratamiento según estado clínico del paciente y el método quirúrgico se dejara a decisión del cirujano cardiotorácico. En los prematuros que no sea posible el manejo médico se mantendrá bajo vigilancia estrecha con manejo restrictivo de líquidos y

revaloraciones clínicas semanales y se priorizará el cierre quirúrgico en caso de requerirlo.

Algoritmo para el tratamiento de Ductus Arterioso Permeable (DAP) con ibuprofeno por vía enteral. Servicio de Neonatología Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Diagrama 1



*HIV = Hemorragia intraventricular; **ECO = Ecocardiograma; +DAP HS = Ductus arterioso permeable hemodinámicamente significativo; ++DAP No HS = Ductus arterioso permeable no hemodinámicamente significativo

Algoritmo para el tratamiento de Ductus Arterioso Permeable (DAP) con ibuprofeno por vía enteral. Servicio de Neonatología Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Diagrama 2



*HIV = Hemorragia intraventricular; **ECO = Ecocardiograma; +DAP HS = Ductus arterioso permeable hemodinámicamente significativo; ++DAP No HS = Ductus arterioso permeable no hemodinámicamente significativo

1° Ductus arterioso permeable Hemodinámicamente significativo.

Flujo continuo a través del DAP.
Flujo retrógrado holosistólico en la aorta descendente.
Distensión de la aurícula izquierda.

- Relación AI:Ao mayor de 1.3
- Diámetro ductal superior a 1.5 - 2.0 mm.
- Superior a 1.5 mm: Qp/Qs mayor a 1.5
- Superior a 2.0 mm: Qp/Qs de 2 a 1
- Relación tamaño del Ductus/diámetro de la aorta descendente mayor a 0.5

AI:Ao = Diámetro de la aurícula izquierda/Diámetro de la raíz aórtica. Qp/Qs = Relación flujo pulmonar a flujo sistémico.

2° Esquema de tratamiento con ibuprofeno por vía enteral.

Ibuprofeno	
Primera dosis (mg/kg)	10
Segunda dosis (mg/kg)	5
Tercera dosis (mg/kg)	5

*Tres dosis con intervalos de 24 horas constituyen un curso completo de tratamiento.

³Contraindicación para el tratamiento con ibuprofeno.

Recuento plaquetario menor a 60,000
 Gasto urinario menor a 0.8 ml/kg/hora 12 horas previas a la administración
 Creatinina sérica mayor de 1.8 mg/100 ml
 Hemorragia gastrointestinal o de cualquier sitio
 Hemorragia intraventricular grado II o mayor
 Tiempos de coagulación alargados
 Sospecha de enterocolitis necrosante radiológica o clínica.

* Deben evaluarse antes de cada dosis de ibuprofeno (excepto tiempos de coagulación).

⁴Escala de valoración de repercusión clínica de DAP de Yeh.

Parámetro	0	1	2
Frecuencia cardíaca	< 160 x'	161-180 x'	> 181 x'
Soplo	Ausente	Sistólico	Continuo
Pulsos amplios	Ausentes	Braquiales	Braquiales+Pedios
Precordio hiperdinámico	Ausente	Palpable	Visible
Índice cardiotorácico	< 0.64	0.65	> 0.66

*Puntuación mayor de 3 es significativa de DAP con repercusión clínica.

⁵Valorar manejo quirúrgico.

Diámetro ductal superior a 2.5 mm ya que el fracaso terapéutico y las complicaciones son muy altas.
 Contraindicación para el tratamiento médico en pacientes donde no se demuestre otra causa que explique el deterioro clínico y/o hemodinámico a excepción del ductus arterioso permeable.

⁶Restricción cuidadosa de líquidos.

Disminución de 10 a 20 ml/Kg/día de los requerimientos normales, cuidando de no disminuir el peso corporal más del 10% semanal, y no provocar desequilibrio hidroelectrolíticos ni acido-base, manteniendo volúmenes urinarios por encima de 1 ml/Kg/hora.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Golombek SG, Sola A, Baquero H et al. Primer consenso clínico de SIBEN: Enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos prematuro. AnPediatr (Barc), 2006; 69(5); 454-81.
- 2.- Polin and Fox; Physiology Neonatal; Mechanisms Regulating the Closure of the Ductus Arteriosus; 2010: 821-5.
- 3.- Piña PP; Tesis: Morbimortalidad del RN con peso < 1,500g en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo del 1 de Agosto de 2001 al 31 de Julio de 2004.
- 4.- NayaranMeera S, Clyman Roland I. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the neonate. NeoReviews, 2003; 3(8); e215-21.
- 5.- Yeh TF, Luken JA, Thalji A. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus. A double-blind controlled study. J Pediatr; 1981; 98: 137-45.
- 6.- Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Library; 2004.
- 7.- Kazou Itabashi Ohno. Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treated with indomethacin. J Pediatr; 2003; 143: 203-7.
- 8.- Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Library, 12 Septiembre 2002.
- 9.- Eli Heyman; Iris Morag; David Batash; Rimona Keidar; Saul Baram; Matitihau Berkovitch; Closure of Patent Ductus Arteriosus with oral ibuprofen in premature newborn: A Pilot Study. Pediatrics, 2003; 112(5); e354-8.
- 10.- Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Library, 22 Septiembre 2005.
- 11.- Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Library, 19 Septiembre 2007.
- 12.- Akýsü M, Özyürek AR, Dorak C, et al. Enteral ibuprofen versus indomethacin in the treatment of PDA in preterm newborn infants [in Turkish]. Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi. 2001; 44: 56-60.
- 13.- Heyman E, Morag I, Batash D, et al. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: A pilot study. Pediatrics. 2003; 112: e354.
- 14.- Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, et al. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. Pediatrics. 2008; 122: e1256-e1261.
- 15.- Salama H, Alsisi A, Al-Rifai H, et al. A randomized controlled trial on the use of oral ibuprofen to close patent ductus arteriosus in premature infants. J Neonatal Perinatal Med. 2008; 1: 153-158.
- 16.- Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Library, 26 Agosto 2002.