

Indometacina intravenosa para cierre de ductus arterioso persistente en recién nacidos prematuros

Javier Alvarez (*), Eduardo Nelson (*), Sergio Vásquez (**)

(*) Pediatra – Postgrado Neonatología (**) Pediatra – Neonatólogo. Servicio de Neonatología, Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera", Apartado 1654-1000, San José, Costa Rica.

Acta Pediátrica Costarricense 1998; 12: 78-81.

Objetivo: reportar nuestra experiencia con el uso de indometacina endovenosa.

Sitio: Servicio de Neonatología en un centro de atención terciaria.

Tipo de estudio: prospectivo no randomizado.

Materiales y métodos: se incluyeron todos los recién nacidos con edad gestacional menor de 36 semanas y peso al nacer menor de 2,500 gramos que presentaron PCA significativa. Se les administró indometacina intravenosa 0.2 mg/Kg/dosis cada 12 h 2 a 3 dosis según respuesta clínica. Si al terminar el ciclo de indometacina persistía o recurría la presencia de PCA significativo se repitió un segundo ciclo de indometacina IV 48 h después a las mismas dosis del primero.

Resultados: Se incluyeron 22 pacientes, 12 varones y 10 mujeres, peso medio 1,470 g, la edad media de inicio de la terapia fue 9 días. Veintiun pacientes se encontraban bajo ventilación asistida al momento del tratamiento. 17/22 completaron el primer ciclo de tratamiento, los 5 que no cumplieron fue debido a: hemorragia intracraneana (n=2), trombocitopenia (n=2) y sangrado digestivo alto (n=1). De los 17 pacientes que completaron el primer ciclo se obtuvo cierre primario en 14 (82.3%), sin embargo, 6/14 (42.8%) experimentaron reapertura. De los 5 que no completaron el primer tratamiento 4 tuvieron cierre espontáneo tardío; de los 6 con reapertura 2 cerraron espontáneamente y 3 alcanzaron cierre definitivo con un segundo ciclo de tratamiento. En total 16/22 (72.7%) tuvieron cierre definitivo, 3 (13.6%) ameritaron cierre quirúrgico y 3 fallecieron sin poder recibir un segundo ciclo de tratamiento.

Conclusión: el tratamiento con indometacina endovenosa es la terapia de elección para cierre de PCA significativa en recién nacidos pretérmino gravemente enfermos en los cuales la terapia por vía oral está limitada.

Palabras clave: indometacina, ductus arterioso permeable, recién nacido, pretérmino.

Desde los años 60 se reconoce que los recién nacidos de pretérmino tienen una alta prevalencia de persistencia del conducto arterioso (PCA), con cierre retardado de este canal fetal (1). El cierre del conducto arterioso después del nacimiento se lleva a cabo en dos etapas, el cierre funcional inicial ocurre por contracción del músculo liso vascular, luego se produce cierre permanente al destruirse el epitelio, proliferar las capas subintimas, conformación del tejido conectivo y finalmente cierre de la luz (2). Los factores involucrados en el retardo del cierre del ductus arterioso han sido una menor masa muscular ductal; respuesta disminuida a la vasoconstricción por el oxígeno (3), aparentemente secundaria a alteraciones del desarrollo y receptores específicos del músculo liso para el oxígeno. Otro factor participante es una alteración en la sensibilidad del vaso a sustancias relajantes producidas localmente (4). El tercer componente involucrado en el cierre ductal es un incremento en las concentraciones de prostaglandinas (PG) dilatadoras (I_2 , E_2). La PGI_2 parece ser la principal prostaglandina liberada por el ductus arterioso, sin embargo, se ha demostrado mayor sensibilidad del tejido a la vasodilatación inducida por PGE_2 , aunque esta sea un producto menor del metabolismo del ácido araquidónico (2).

Se ha establecido que la presencia de un cortocircuito de izquierda a derecha a través de PCA en niños prematuros con síndrome de distress respiratorio está asociada a una mayor mortalidad y morbilidad (5,6) por un aumento en la incidencia de displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante y hemorragia intracraneana (7). Si el cortocircuito a nivel ductal es importante, produce exceso de flujo pulmonar y eventualmente falla ventricular izquierda y ambos en conjunto afectan desfavorablemente la resistencia vascular y la distensibilidad pulmonar (8). La incidencia de PCA hemodinámicamente significativa es inversamente proporcional al peso del niño al nacer, se reporta en un 42% de los niños con peso menor a 1,000 gramos, 21% de los niños entre 1,000 y 1,500 gramos y 7% para aquellos con peso entre 1,500 y 1,750 gramos (9).

Desde el trabajo preliminar de Heyman y col., quien demostró que la inhibición de la síntesis de PGs, promueve el cierre del ductus arterioso en recién nacidos prematuros (5), diversos estudios ulteriores demostraron la eficacia y beneficio de la indometacina para cierre de

PCA significativa (1). La administración de Indometacina es efectiva hasta en un 86% de los casos, con reducción en la necesidad de ventilación asistida y de cierre quirúrgico, y su uso no se ha asociado a efectos adversos considerables (10), aunque se han delineado algunas contraindicaciones como disfunción renal, trombocitopenia, trastornos de sangrado, enterocolitis necrotizante y sepsis. Actualmente el uso de indometacina endovenosa es parte de la terapia estándar para niños prematuros con PCA significativa y también se ha ensayado el uso de otros inhibidores de PGs. con este fin (11). En el presente trabajo reportamos por primera vez nuestra experiencia con el uso de Indometacina endovenosa en la unidad de cuidado intensivo neonatal del Hospital Nacional de Niños " Dr. Carlos Sáenz Herrera ".

MATERIALES Y METODOS

Durante un período de 12 meses, del 1 de abril de 1995 al 31 de marzo de 1996, se incluyeron para estudio todos los recién nacidos con edad gestacional menor de 36 semanas y peso al nacer menor de 2,500 gramos que presentaron PCA significativa, confirmado por ECO 2D, en ausencia de ciertos factores complicantes.

Criterios de PCA significativo:

- Soplo sistólico o continuo en el área de auscultación del foco pulmonar en ausencia de anemia
- Taquicardia (frecuencia cardíaca > 170/min.) en ausencia de uso de drogas inotrópicas,
- Aumento de la presión de pulso (pulsos periféricos saltones)
- Aumento del impulso ventricular izquierdo (precordio hiperdinámico)
- Taquipnea (frecuencia respiratoria > 70/min.)
- Hepatomegalia (hígado palpable > 3 cm. debajo del reborde costal derecho)
- Necesidad de alguna modalidad de soporte ventilatorio
- Cardiomegalia (índice cardiorácico > 0.6) y datos de congestión pulmonar en la radiografía de tórax.
- Confirmación Ecocardiográfica
- Presencia de ductus arterioso permeable con cortocircuito de izquierda a derecha y un índice LA/Ao > 1.15, realizado por Cardiólogo Pediatra.

Criterios de exclusión:

- Peso al nacer < 750 gramos
- Presencia de malformaciones congénitas mayores incluyendo anomalías cromosómicas
- Inestabilidad hemodinámica severa en las 48 hrs. previas
- Evidencia de infección intrauterina
- Hidrops fetal
- Diátesis hemorrágica
- Hemorragia intraventricular de instauración reciente (< 72 horas)
- Enterocolitis aguda necrotizante establecida
- Datos de disfunción renal (diuresis < 0.6 mL/Kg/h,

nitrógeno uréico > 30 mg/dL, creatinina sérica > 1.8 mg/dL)

- Conteo de plaquetas < 75.000 / mm³
- Prueba de guayaco cualitativa en heces mayor 2 +.

Los pacientes que llenaron los criterios de inclusión fueron restringidos en un 20% de sus requerimientos hídricos según su edad y peso durante el tratamiento con indometacina, recibieron furosemida (Furosemida®, Piza, CCSS, Costa Rica) 1 mg/kg/dosis cada 12 hrs. I.V. durante el primer día si existía insuficiencia cardíaca congestiva severa. Se les administró indometacina (Indocid®, Merck Sharp&Dohme, USA) intravenosa 0.2 mg/Kg./dosis cada 12 h 2 a 3 dosis según respuesta clínica. Si al terminar el ciclo de indometacina persistía o recurría la presencia de PCA significativo y no hubo contraindicación (criterios de exclusión) se repitió un segundo ciclo de indometacina I.V. 48 hrs. después a las mismas dosis del primero. Los pacientes con contraindicación para recibir un segundo ciclo de indometacina o con PCA persistente después de un ciclo de tratamiento fueron evaluados por cirugía de tórax para cierre quirúrgico del ductus. A todos los pacientes se les realizó monitoreo no-invasivo de la función cardiopulmonar (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y SaO₂), análisis de gases sanguíneos seriados para optimizar oxigenación según el soporte ventilatorio requerido. A los pacientes incluidos en el estudio se les realizó hemograma y plaquetas inicial y diariamente durante la administración del tratamiento, determinación sérica de nitrógeno uréico, creatinina, electrolitos (Na⁺, K⁺, Cl⁻, Ca⁺⁺), glicemia en los primeros 3 días y al sexto día de iniciado la droga. También se les realizó guayaco en heces diariamente mientras recibían indometacina, Radiografía de tórax al inicio y final de la terapia, Ecoardiografía pre y postratamiento y ultrasonido de cerebro en las primeras 72 horas del uso de la indometacina.

RESULTADOS

Veintidos recién nacidos de pretérmino con PCA significativa llenaron los criterios de inclusión para recibir tratamiento con indometacina endovenosa, 12 varones y 10 mujeres, con edad gestacional entre 29 y 35 semanas (media 32 semanas), peso entre 880 y 2,060 g (media 1,470 g), la edad de inicio de la terapia osciló entre 1 a 18 días (media 9 días). Los hallazgos clínicos fueron: pulsos saltones en los 22 pacientes, de estos en 19 fue de leve a moderado y en 3 intenso; precordio hiperdinámico visible en 16/22 (72.7%), palpable 6/22 (27.3%); soplo cardíaco 8/22 (27.3%). Se observó aumento del flujo pulmonar en la radiografía de tórax en los 22 pacientes, en 20 (90.9%) de ellos fue catalogada como leve a moderada y en 2 (9.1%) fue severo. El índice cardiorácico en la radiografía de tórax osciló entre 0.41 y 0.71 , sin embargo, sólo en 2/22 (9.1%) este fue mayor a 0.60. Veintiun pacientes se encontraban bajo ventilación asistida al momento del tratamiento.

Diecisiete pacientes completaron el primer ciclo de tratamiento, los 5 que no cumplieron fue debido a:

hemorragia intracraneana (n=2), trombocitopenia (n=2) y sangrado digestivo alto (n=1). De los 17 pacientes que completaron el primer ciclo se obtuvo cierre primario en 14 (82.3%), sin embargo, 6/14 (42.8%) experimentaron reapertura. De los 5 que no completaron el primer tratamiento 4 tuvieron cierre espontáneo tardío; de los 6 con reapertura 2 cerraron espontáneamente y 3 alcanzaron cierre definitivo con un segundo ciclo de tratamiento. En total 16/22 (72.7%) tuvieron cierre definitivo, 3 (13.6%) ameritaron cierre quirúrgico y 3 fallecieron sin poder recibir un segundo ciclo de tratamiento.

DISCUSION

Hasta en un 40% de los recién nacidos de pretérmino con peso menor de 2,000 g y hasta un 80% de aquellos con peso menor a 1,200 g los mecanismos de cierre del conducto arterioso no funcionan con eficacia, lo cual conduce a PCA (3). La aparición temprana de un cortocircuito de izquierda a derecha a través del conducto contribuye a reducir la distensibilidad pulmonar y por ende agrava el síndrome de distress respiratorio en estos pacientes (9). En 1978 Mc Grath y col. acuñaron el término ductus silente para referirse a prematuros con datos ecocardiográficos de cortocircuito de izquierda a derecha por el conducto arterioso sin soplo (1) ni otros signos cardiacos de PCA (7).

La indometacina es efectiva en producir el cierre del ductus en recién nacidos pretérmino, esta bloquea reversiblemente la vía de la ciclooxigenasa para la síntesis de PGs, de hecho inhibe la síntesis de todas las PGs tanto vasodilatadoras como vasoconstrictoras (4). La vida media plasmática de la indometacina varía de 11 a 90 horas, lo cual está relacionada con la madurez del recién nacido; siendo de 17.2 horas en recién nacidos menores de 32 semanas de edad gestacional y 12.5 horas en recién nacidos mayores de 32 semanas y no guarda relación con la vía de administración. Sin embargo, la desventaja de la administración oral es la variabilidad e impredecibilidad de la absorción intestinal, por lo que actualmente la vía intra-venosa es de elección para el tratamiento de PCA (2). El cuadro clínico de los pacientes tratados se caracterizó por soplo cardíaco en el 36.3% de los casos. La incidencia de soplo es variable en diferentes estudios, se reporta desde un 9 hasta un 89% de los casos (9,6). Los pulsos saltones y el precordio hiperdinámico se observaron en 100% de los pacientes a diferencia de lo reportado por Ellison y col. (9), en donde los pulsos saltones se encontraron en un 50% y precordio hiperdinámico en un 47% de los pacientes. Encontramos flujo pulmonar aumentado en la radiografía de tórax en el 100% de los pacientes a diferencia de un 40% reportado por Ellison. El hallazgo de cardiomegalia fue bajo, se encontró un índice cardiotorácico mayor de 0.60 sólo en 9.1% de los pacientes, en contraposición de un 41% de la serie reportada por el autor anteriormente mencionado. La mayoría de los pacientes se encontraba bajo ventilación asistida al momento del diagnóstico (95%) similar a lo reportado por Ellison. El diagnóstico se confirmó por

ecocardiografía en el 100% de los pacientes lo que supera al 90% de detección en el estudio de Ellison por este método.

En nuestro estudio de 17 pacientes que recibieron un primer ciclo de indometacina I.V. 14 (82.3%) tuvieron cierre primario, sin embargo 6/14 (42.8%) experimentaron reapertura. De los 5 pacientes que no completaron el primer tratamiento 4 tuvieron cierre espontáneo tardío; de los 6 con reapertura 2 cerraron espontáneamente y 2 alcanzaron cierre definitivo con un segundo ciclo de indometacina, lo cual aumenta a un 72.7% el cierre definitivo; el 13.6% de nuestros pacientes ameritó cierre quirúrgico. Yeh y col. reporta 90% de eficacia para constricción o cierre de PCA y necesidad de cierre quirúrgico sólo en el 3% de los casos (10). En la serie de Ellison (9) se reporta 79% de eficacia en cierre de PCA utilizando 3 dosis de indometacina I.V. versus 29% en el grupo placebo. En el estudio de Gersony y col. (1) se encontró 69% de cierre con indometacina. El porcentaje de reapertura del ductus después de un primer ciclo de tratamiento en nuestra serie es similar al reportado por Juncá y col. (8) quienes observaron un 36.7% de reapertura en sus pacientes.

De los pacientes que no completaron el primer ciclo de tratamiento 1/22 (4.5%) desarrolló sangrado digestivo alto, 2/22 (9.1%) presentaron hemorragia intracraneana y 2 (9.1%) tuvieron trombocitopenia asociada a sepsis. En las series de Ellison (9) y Juncá (8) no se observó ningún caso de sangrado serio. Ninguno de nuestros pacientes mostró nivel de creatinina sérica anormal, ni oliguria durante y hasta 72 horas después del tratamiento; en la serie de Heyman y col. (5) no se observó insuficiencia renal en sus pacientes; Yeh y col. (10) reportan caída significativa pero transitoria del gasto urinario en los neonatos tratados con indometacina. En el trabajo de Mahony y col. (7) 21 pacientes con PCA fueron tratados tempranamente (edad media 2.9 días), 90.5% tuvo respuesta positiva inicial, el 19% tuvo reapertura y no se evidenció incremento en las complicaciones al compararlo con un grupo control que recibió placebo.

En conclusión, el tratamiento con indometacina endovenosa es la terapia de elección para cierre de PCA significativa en recién nacidos pretérmino gravemente enfermos en los cuales la terapia por vía oral está limitada, ya que produce una tasa de cierre significativa y por lo tanto impide el deterioro respiratorio del paciente que amerita ventilación asistida y además disminuye sustancialmente la necesidad de cierre quirúrgico, con una baja incidencia de reacciones adversas peligrosas.

REFERENCIAS

1. Gersony W, Peckham G, Ellison C, Miettinen O, Nadas A. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: Results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983; 102:895-905
2. Clyman R, Heymann M. Pharmacology of the ductus arteriosus. *Pediatr Clin North Am* 1981; 28:77-93
3. Archer N.. Patent ductus arteriosus in the newborn. *Arch Dis Child* 1993; 69:529-32
4. Evans N, Archer N. Postnatal circulatory adaptation in

- healthy term and preterm neonates. *Arch Dis Child* 1990; 65: 24-6
5. Heymann M, Rudolph A, Silverman N. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med*. 1976;295:530-33
 6. Thibeault D, Emmanouilides G, Nelson R, Lachman R, Rosengart R, Oh W. Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Pediatr* 1975;86:120-6
 7. Mahony L, Camero V, Brett C, Heyman M, Glyman R. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *N Engl J Med*. 1982;306:506-10
 8. Juncá del T. P, González A, Arrizaga N. Indometacina en el tratamiento del ductus arterioso persistente en recién nacidos prematuros. *Rev Chil Pediatr* 1991;62:293-7
 9. Ellison C, Peckman G, Lang P, Talner N, Lerer T, Lin L, et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983;71:364-72
 10. Yeh T, Luken J, Thalji A, Raval D, Carr I, Pildes R. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus - a double blind controlled study. *J Pediatr* 1981;98:137-45
 11. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. *Clin Perinatol* 1995;22:457-79
 12. Neal W, Bessinger B, Hunt C, Lucas R. Patent ductus arteriosus complicating respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1975;86:127-31
 13. Glyman R. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: An analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr* 1996;128:601-5