

Ductus Arterioso Persistente en el RN prematuro: Importancia y Controversias Terapéuticas



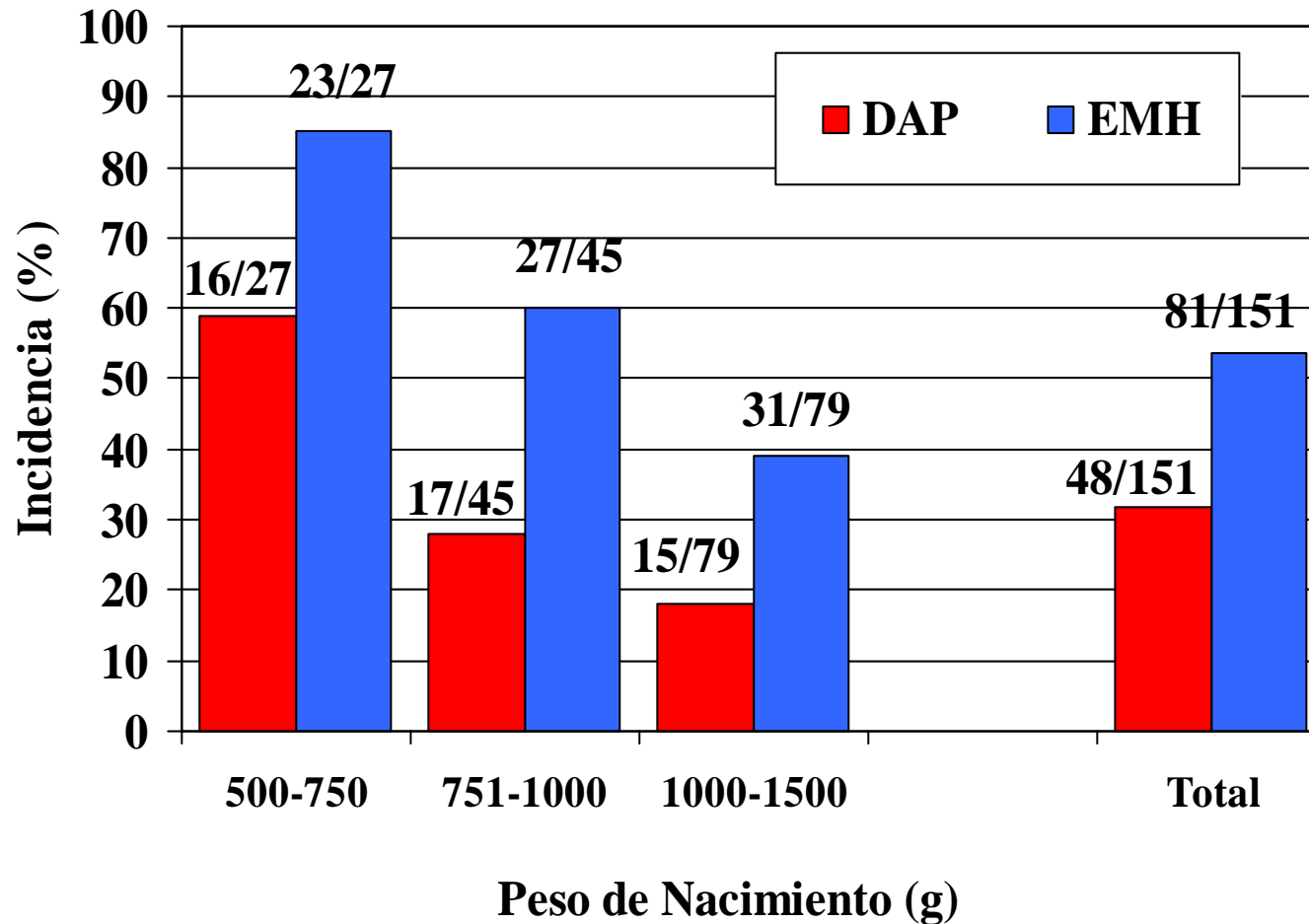
Dr. Alvaro González Morandé

Unidad de Neonatología

Departamento de Pediatría

Pontificia Universidad Católica de Chile

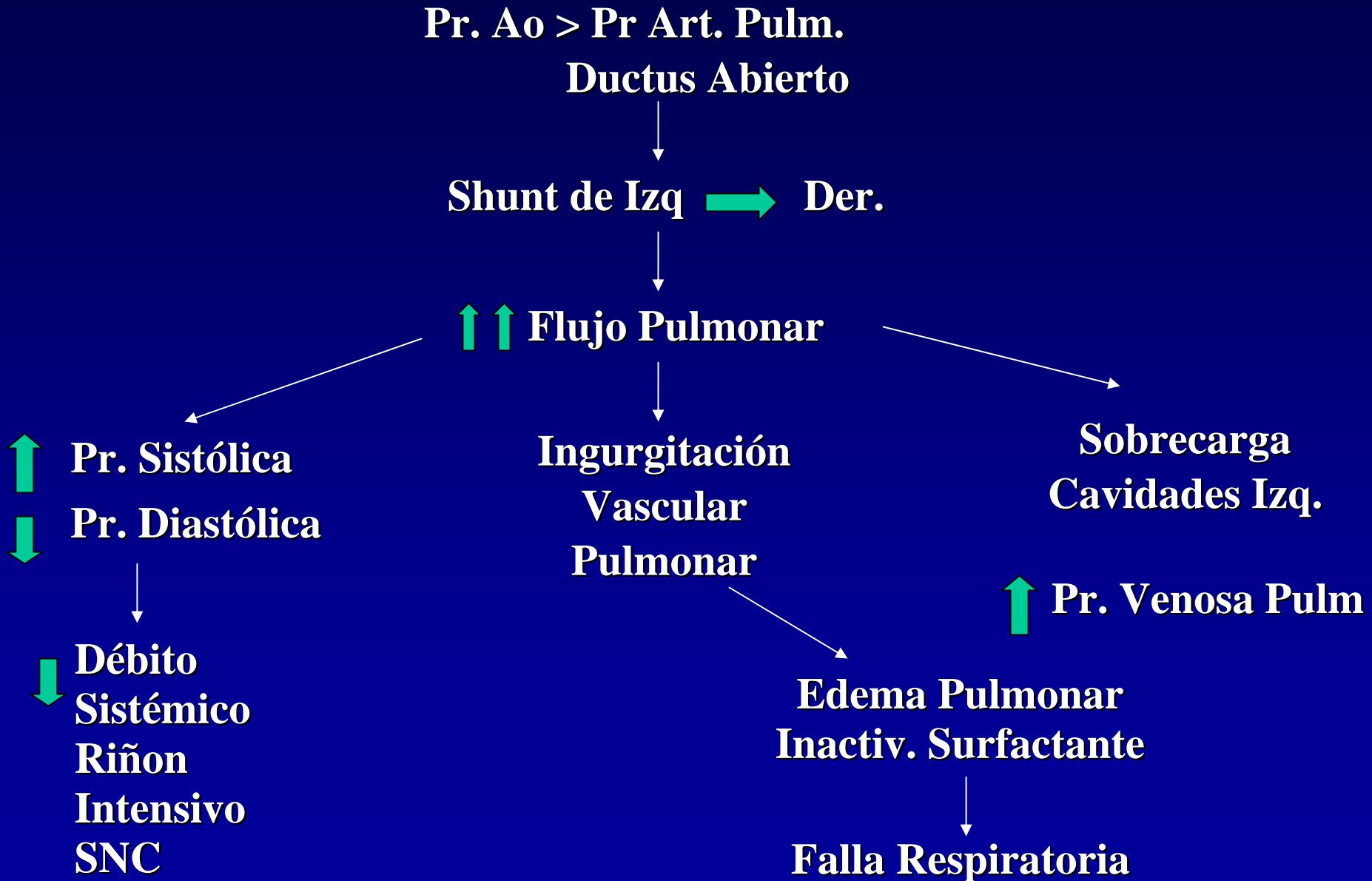
Incidencia de Ductus Persistente y EMH en 151 Pret <1500g U. Neonatología U.Católica 98-2000



Controversias sobre el DAP

- Es patológico ?
 - Estudios epidemiológicos muestran asociación con morbimortalidad, especialmente DBP
 - Pero algunos metanálisis no muestran clara ↓ de estas morbilidades a largo plazo
- Vales la pena tratarlo?
 - Los tratamientos tienen Efectos adversos...
- Cuál es el mejor esquema para tratarlo
 - Profilaxis..vs....Tratamiento precoz ...vs...DAPHS
- Cirugía?

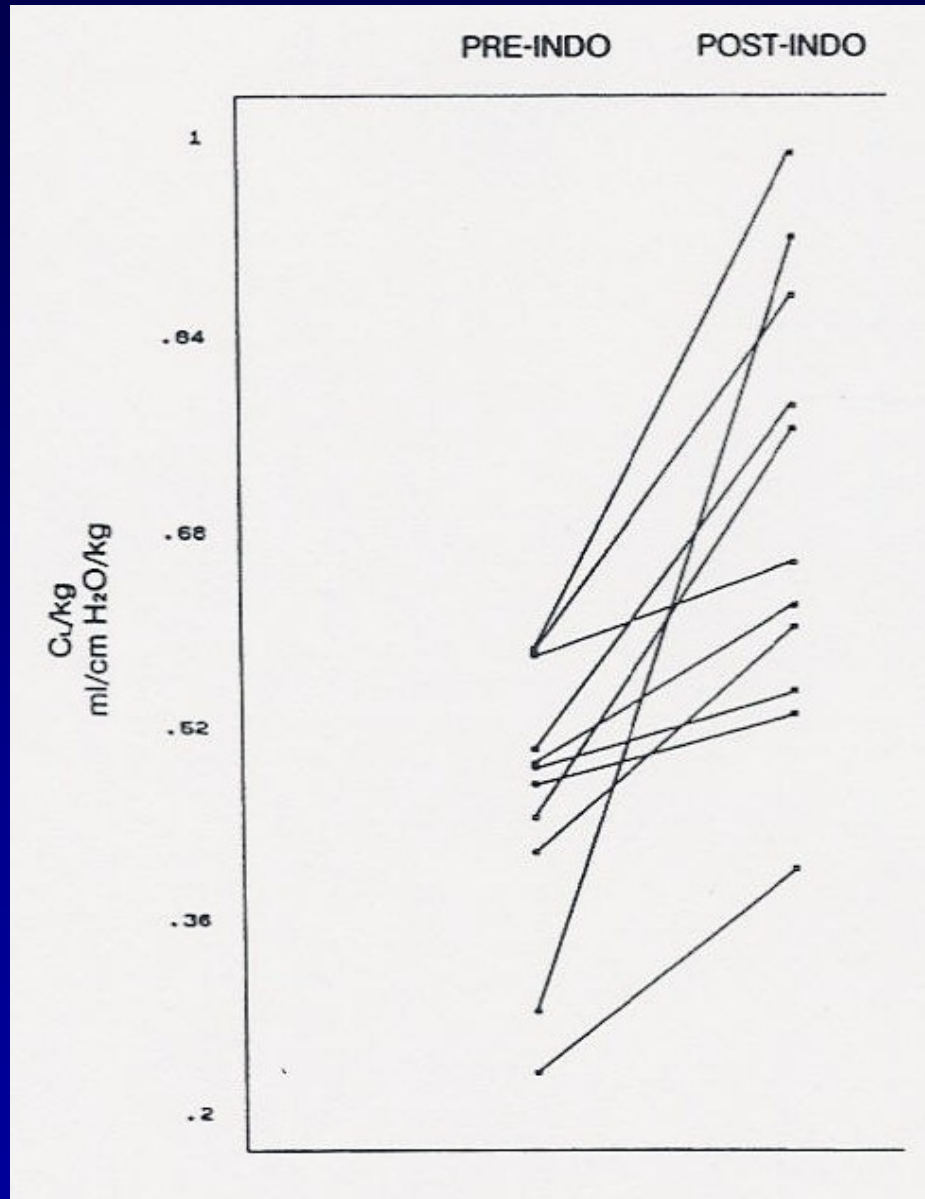
Consecuencias Hemodinámicas y Respiratorias del DAP



Signos Clínicos de DAP en Prem. Extremos

- Detención de mejoría /deterioro respiratorio
- Soplo cardíaco usualmente sistólico
- Acidosis metabólica y/o respiratoria no explicada
- Presión de pulso amplia (> 25 mm Hg): \uparrow Pulsos
- Edema pulmonar - cardiomegalia
- Taquicardia, Hepatomegalia, \downarrow perfusión, galope.

Mejoría en Función Pulmonar con Indo en RN con DAP



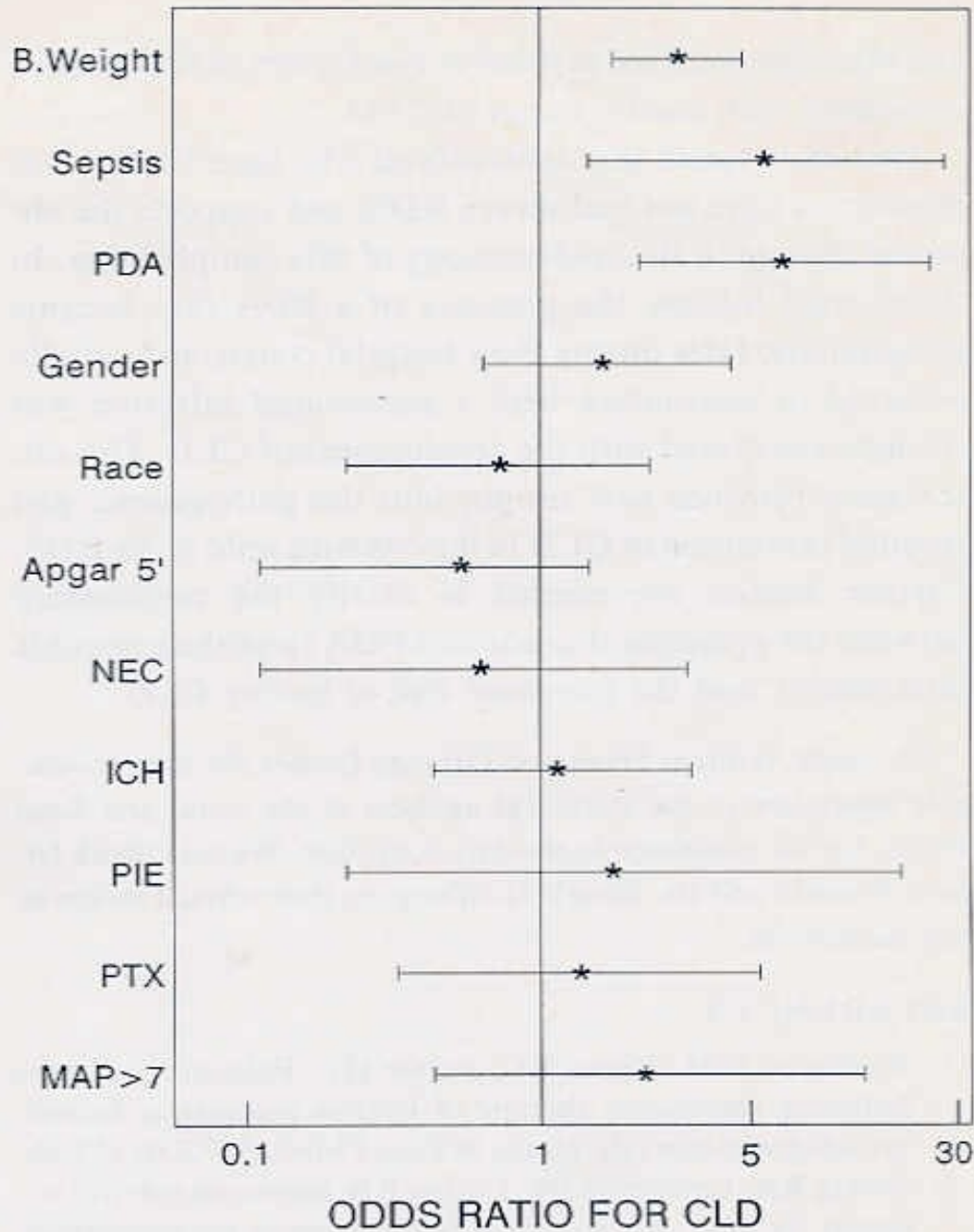
Stefano J et al .

Am Rev Respir Dis 1991

	CLD (n = 44)	No CLD (n = 75)	p
Birth weight (gm)*	730 ± 90	845 ± 100	<0.001
Gestational age (wk)*	25.8 ± 1.4	27.4 ± 1.5	<0.001
5'Apgar (med-range)	6 (2-9)	6 (1-9)	NS
Gender (%male)	55	43	NS
Race (% black)	61	68	NS
PDA (%)	84	43	<0.001
Sepsis (%)	79	39	<0.001
ICH (%)	55	43	NS
PTX (%)	18	7	NS
PIE (%)	9	4	NS

Riesgo para DBP

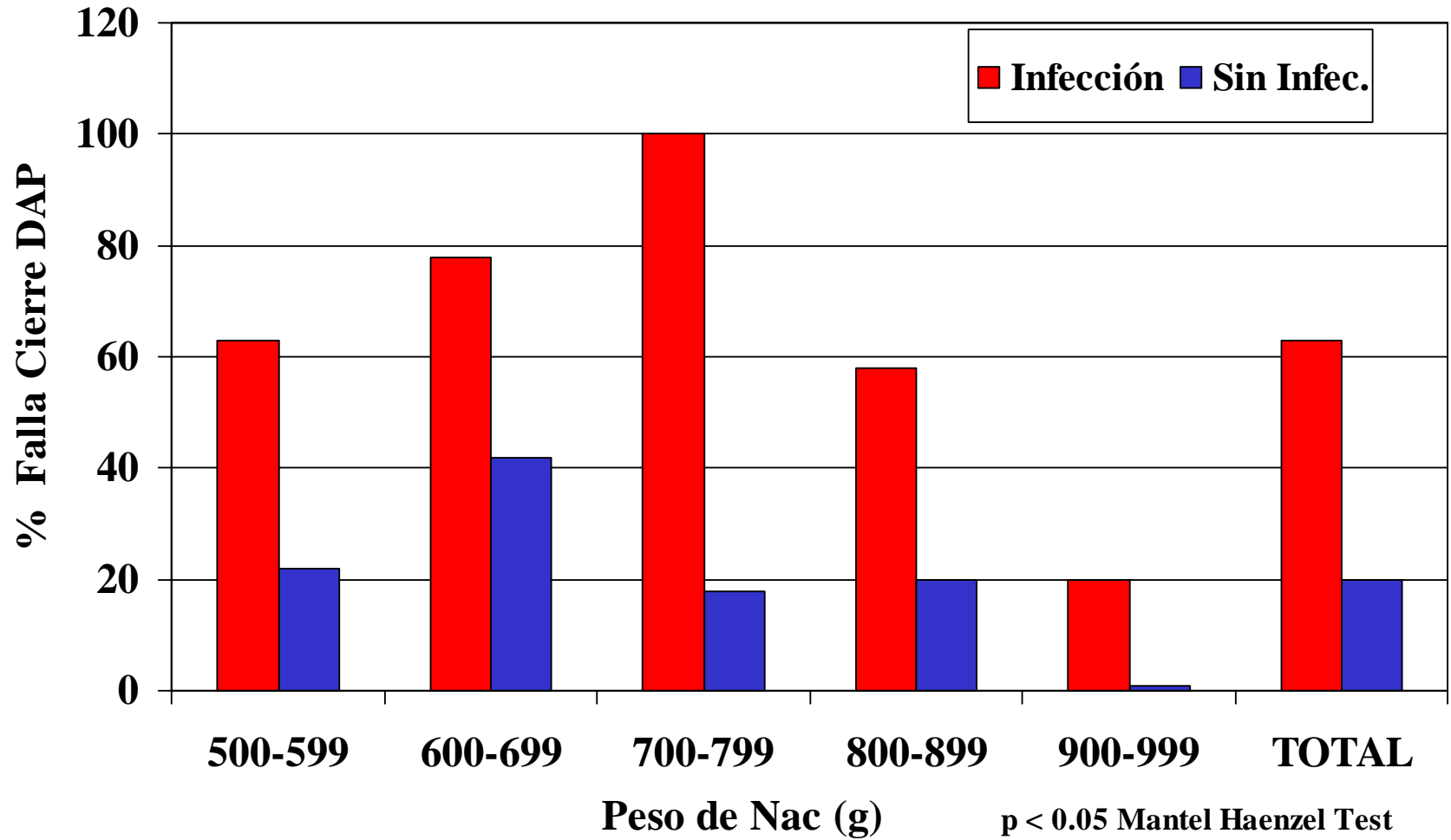
Odds Ratios & IC 95%



Rojas M,
González A et al.
J Pediatr 1995

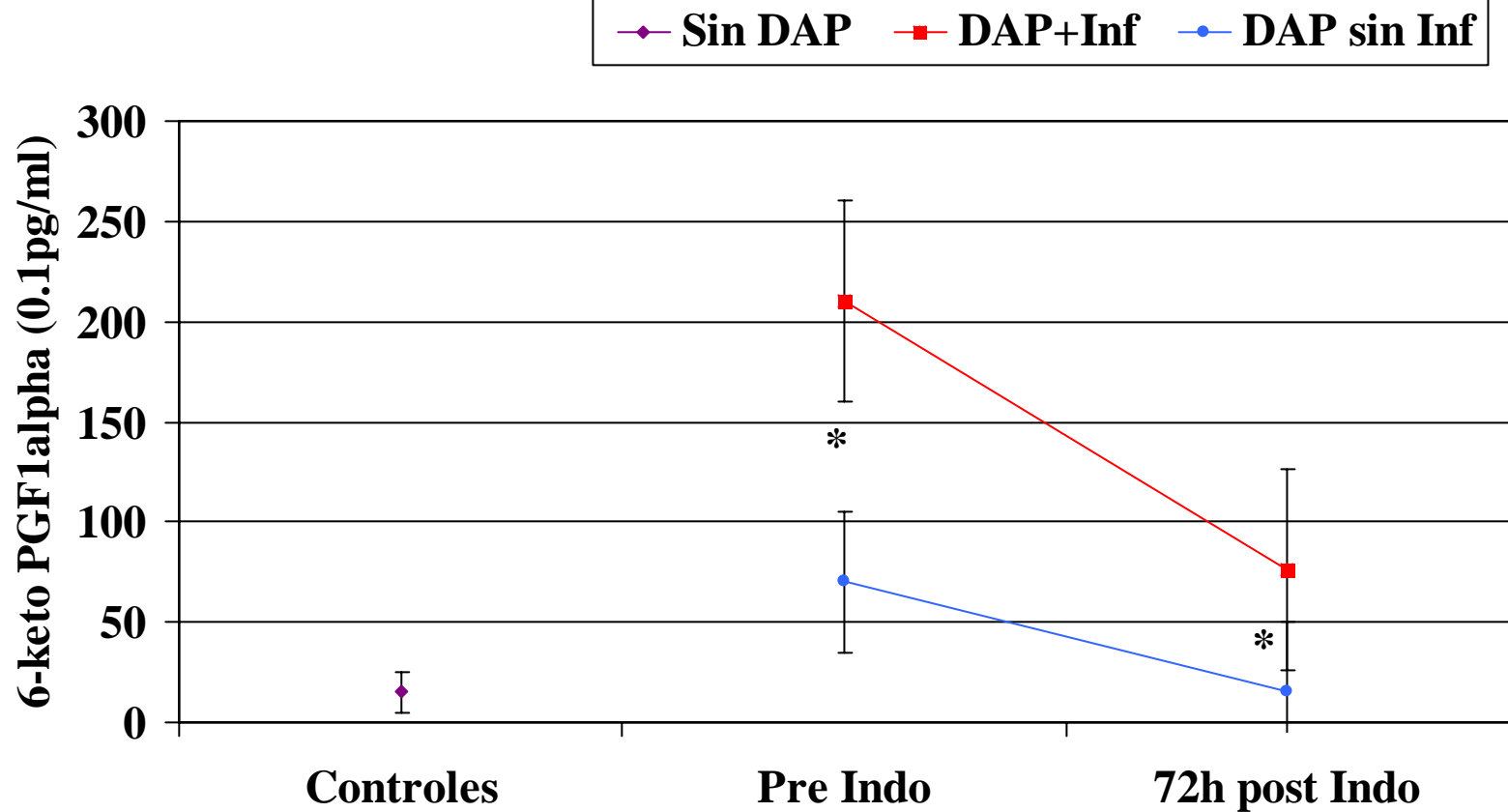
FALLA DE CIERRE DEL DAP

Relación con Infección



Niveles de Prostaglandinas y DAP

Relación con Infección e Indometacina



González A: J Pediatr 1996

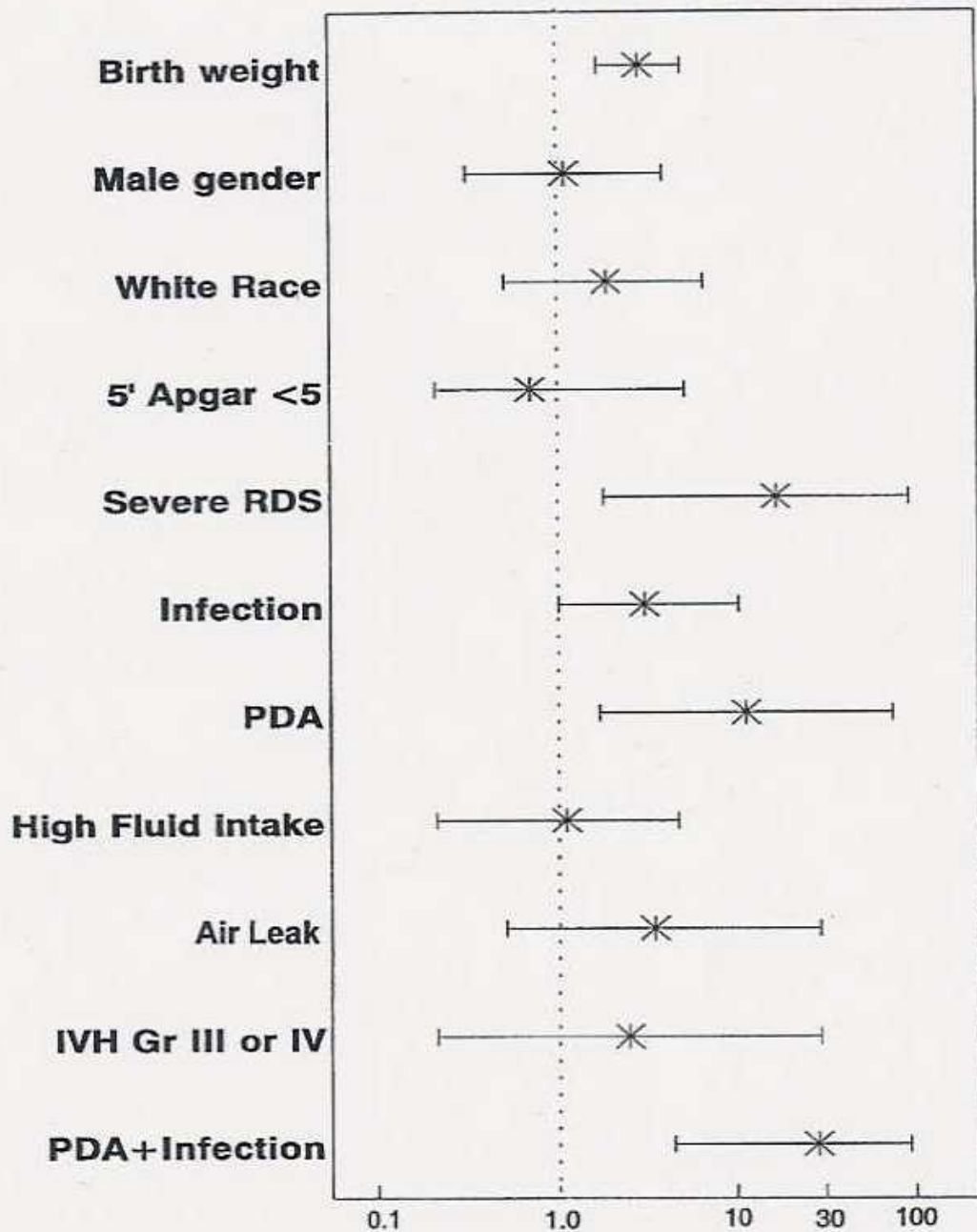
*: p<0,05

Odds ratios for failure of PDA closure

Variable	OR	95% CI	p-value
B. Weight < 750 g	2.84	1.5-5.6	<0.001
Infection time-related	19.1	4.0-90	<0.001
High fluid intake	4.7	0.8-26.7	0.06
Incomplete or no Indocin	4.1	0.5-32.5	0.15
Post-natal age > 8 days	5.6	1.0-31.9	<0.04

Riesgo para DBP

Odds Ratios & IC 95%



González A et al. J
Pediatr 1996

Tratamiento en RN con DAP

- Medidas generales: Restricción hídrica, adecuada oxigenación, diuréticos?
- Cierre Farmacológico: Inhibidores de COX
 - Indometacina: 0.2 mg/k e.v. c/12h x 3v
Curso prolongado? (recurrencias 40-60% < 1000g)
 - Ibuprofeno: 10 mg/k ev luego 5 mg/k c/24h x 2v.
- Cierre Quirúrgico.

Tratamiento: Indometacina vs tto gral

Variable	RR	95% CI
CxDAP	0.32	0.06 - 0.19
DBP	1.11	0.85 – 1.44
ECN	1.02	0.49- 2.1
ROP	0.35	0.12 - 1.0
Muerte	0.86	0.60- 1.2

Adaptado Knight D Semin Neonatol 2001; 6: 63-73

Metanálisis de 6 Estudios Controlados (1978-1983) Back-up en todos

Indomethacin vs Placebo for asymptomatic PDA

Metanalysis of 3 studies in Preterm infants

Outcome	Participants (n)	Effect Size RR (95% CI)
Mortality	73	1.32 (0.45-3.86)
CLD Survivors	45	0.91 (0.62-1.25)
IVH	75	1.21 (0.62-2.37)
NEC	47	0.41 (0.05-3.68)
ROP- all grades	55	0.68 (0.26-1.78)
Symptomatic PDA	97	0.36 (0.19-0.68)*
PDA ligation	73	0.45 (0.17-1.11)

Indomethacin vs Placebo for asymptomatic PDA

Metanalysis of 3 studies in Preterm infants

Outcome	Participants (n)	Effect Size WMD (95% CI)
Length of Ventilation (days)	97	-7.0 (-17.3, 3.3)
Duration of supplemental oxygen (days)	97	-12.5 (-23.8, -1.26)*
Length of hospital stay (days)	56	-11.0 (-45.2, 23.2)

Indometacina precoz (3d) vs tardía (7d) en prematuros con DAP en Eco

	Precoz n=64	Tardía n=63
Peso de Nacimiento (g)	1210 ± 370	1270 ± 365
Edad Gestacional (s)	28.9 ± 2.0	29.2 ± 2.1
Corticoides Prenatal (n)	22	17
Surfactante	54	51
FiO2 (%)	44 ± 15	45 ± 10
VAFO	21	11 *
HIC		
Gr1	9	3
Gr2	3	6
Gr3	5	4

Indometacina precoz (3d) vs tardía (7d) en prematuros con DAP en Eco

	Precoz	Tardía
	n=64	n=63
DAP cerrado día 9	58 (91%)	49 (78%) *
Cirugía DAP	3 (4.8%)	4 (6.4%)
O2 día 28	27	29
O2 a 36 sem	12 (18.7%)	17 (27%)
Muerte	4	3
Sepsis	9	8

Indometacina: Uso precoz vs Tardío

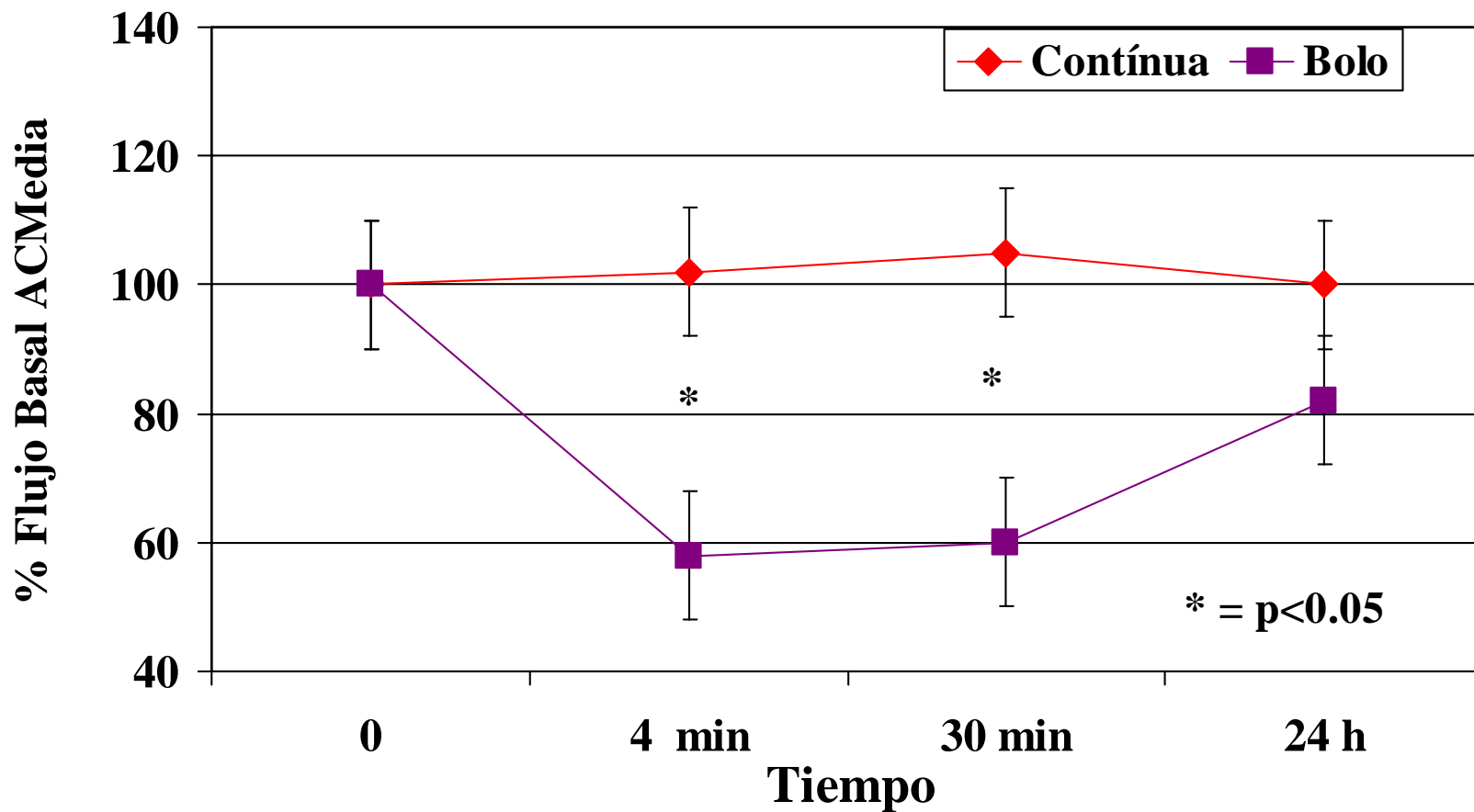
Variable	OR	95% CI	p-value
DAPHS	0.11	0.06 - 0.19	<0.001
Cierre Quirúrgico	0.18	0.08 - 0.41	<0.001
DBP	0.39	0.21 - 0.76	<0.005
ECN	0.24	0.1 - 0.96	<0.05
ROP	0.48	0.15 - 1.5	NS
Muerte	0.64	0.34- 1.2	NS

Adaptado de: Clyman R J Pediatr 1996; 128: 604

Metanálisis de 8 Estudios Controlados

CAMBIOS EN FLUJO CEREBRAL POST INDO

Comparación Infusión Continua vs Bolo



Adaptado de Hammerman: Pediatrics 1995

INDOMETACINA PROLONGADA

a) **Hammerman: Curso habitual + 0,2 mg/k c/24h x 5 días**

b) **Rennie: 0,1 mg/k c/24h x 6 días**

- **Estudios pequeños**
- **Disminuyen recurrencias y necesidad de cirugía.**
- **Disminuyen duración de requerimientos de oxígeno**
- **No aumentarían efectos adversos ??**
- **Pret < 1 kg no toleran bien esquema de Hammerman**

Factores que Favorecen Reapertura del Ductus

- **Prematurez**
- **Edad Post Natal- precocidad tratamiento**
- **Infecciones**
- **Aporte elevado de líquidos - hipoxia**
- **Persistencia de flujo residual en ECO post Indo.**
(Weiss H, et al. J. Pediatr 1995; 125:466) – Keller & Clyman Pediatrics 2003: 112:583
- **Niveles de indometacina poco efectivo**
(Gal P et al J. Perinatol 1990; 10: 20)

Ibuprofeno vs Indometacina

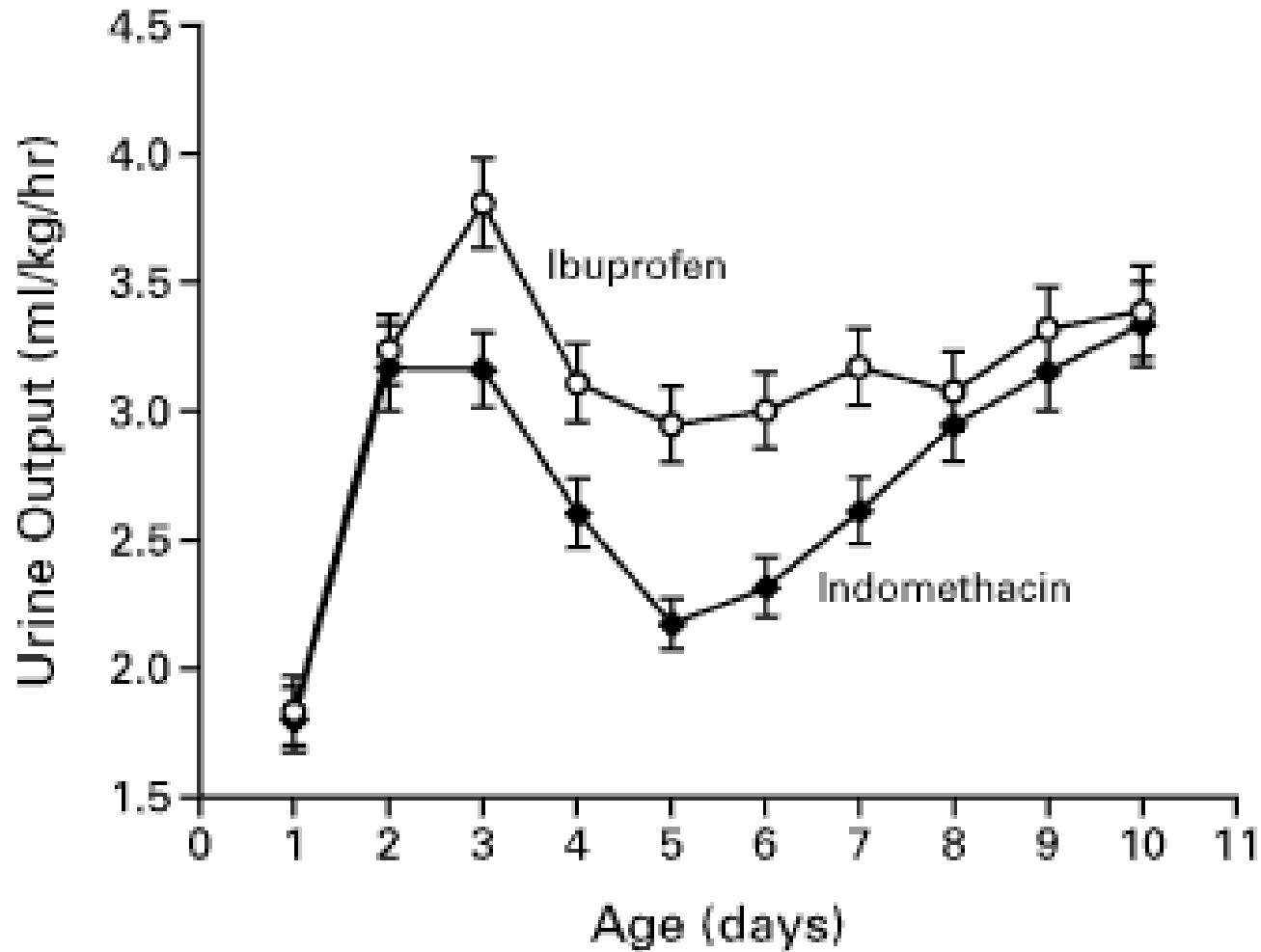
	Indometacina n=74	Ibuprofeno n=74
Peso de Nacimiento (g)	1230 ± 80	1230 ± 390
Edad Gestacional (s)	29.0 ± 2.1	29.0 ± 2.3
Indometacina Prenatal (n)	11	13
Corticoides Prenatal (n)	33	38
Surfactante	63	56
FiO2 (%)	41.7 ± 15.3	42.1 ± 14.8
Pr. Media Vía Aerea	9.0 ± 2.7	9.8 ± 3.0
HIC		
Gr1	10	7
Gr2	7	9
Gr3	3	2

TABLE 2. EFFICACY OF TREATMENT.*

VARIABLE AND OUTCOME	INDOMETHACIN GROUP (N=74)	IBUPROFEN GROUP (N=74)	P VALUE	RELATIVE RISK (95% CI)
Randomly assigned treatment				
Age at start of treatment — days	3.1±0.5	3.1±0.6	0.88	
PDA closed — no. (%)	49 (66)	52 (70)	0.41	0.94 (0.76–1.17)
Non-randomly assigned rescue treatment				
Infants — no. (%)	9 (12)	12 (16)	0.48	0.75 (0.34–1.67)
Age at start of rescue treatment — days	6.7±1.1	9.5±3.5	0.02	
PDA closed — no. (%)	3 (33)†	3 (25)†	1.00	1.33 (0.35–5.13)
Ductal ligation — no. (%)	9 (12)	10 (14)	0.81	0.90 (0.39–2.09)

*Plus-minus values are means ±SD. CI denotes confidence interval, and PDA patent ductus arteriosus.

†The percentage is of infants receiving a second treatment.



Ibuprofeno vs Indometacina

Variable	OR	95% CI	p-value
Cierre DAP	1.01	0.93 - 1.11	NS
Cierre Quirúrgico	0.92	0.69 - 1.22	NS
Oliguria	0.22	0.1 - 0.51	<0.01
DBP 28 d	1.37	1.03 - 1.8	<0.05
DBP 36 sem	1.52	0.83 - 2.81	NS
Sepsis	1.46	0.72 - 2.96	NS

Ohlson A et al. Pediatr Res 2003;53: 418A

Metanálisis de 8 Estudios Controlados (n = 509)

TABLE 4. LONG-TERM AND SHORT-TERM SECONDARY OUTCOMES IN THE INFANTS IN THE INDOMETHACIN AND PLACEBO GROUPS.

OUTCOME	EVENT RATE		UN-ADJUSTED	ODDS RATIO* ADJUSTED (95% CI)	P VALUE
	INDOMETHACIN GROUP	PLACEBO GROUP			
	no./total no. (%)				
Long-term					
Hydrocephalus with shunt†	15/470 (3)	9/480 (2)	1.7	1.7 (0.7–3.9)	0.21
Seizure disorder†	8/470 (2)	7/483 (1)	1.2	1.2 (0.4–3.3)	0.76
Microcephaly†	49/461 (11)	54/475 (11)	0.9	0.9 (0.6–1.4)	0.77
Short-term					
Patent ductus arteriosus	142/601 (24)	301/601 (50)	0.3	0.3 (0.2–0.4)	<0.001
Indomethacin for closure of patent ductus arteriosus	100/601 (17)	276/601 (46)	0.2	0.2 (0.2–0.3)	<0.001
Surgical closure of patent ductus arteriosus	40/601 (7)	74/601 (12)	0.5	0.5 (0.3–0.8)	0.001
Pulmonary hemorrhage	89/601 (15)	98/601 (16)	0.9	0.9 (0.6–1.2)	0.45
Need for supplemental oxygen at postmenstrual age of 36 wk‡	225/496 (45)	215/503 (43)	1.1	1.2 (0.9–1.5)	0.26
Need for supplemental oxygen at discharge to home§	97/487 (20)	88/496 (18)	1.2	1.2 (0.9–1.6)	0.32
Necrotizing enterocolitis	64/601 (11)	58/601 (10)	1.1	1.1 (0.8–1.7)	0.53
Gastrointestinal perforation	36/601 (6)	32/601 (5)	1.1	1.2 (0.7–1.9)	0.56
Periventricular or intraventricular hemorrhage†	236/569 (41)	234/567 (41)	1.0	1.0 (0.8–1.3)	0.86
Severe (grade 3 or 4) periventricular or intraventricular hemorrhage†	52/569 (9)	75/567 (13)	0.7	0.6 (0.4–0.9)	0.02
Intraparenchymal echodensities, periventricular leukomalacia, porencephalic cysts, or ventriculomegaly†	125/563 (22)	142/562 (25)	0.8	0.8 (0.6–1.1)	0.23
Bilateral retinopathy†	315/507 (62)	301/521 (58)	1.2	1.2 (0.9–1.6)	0.16

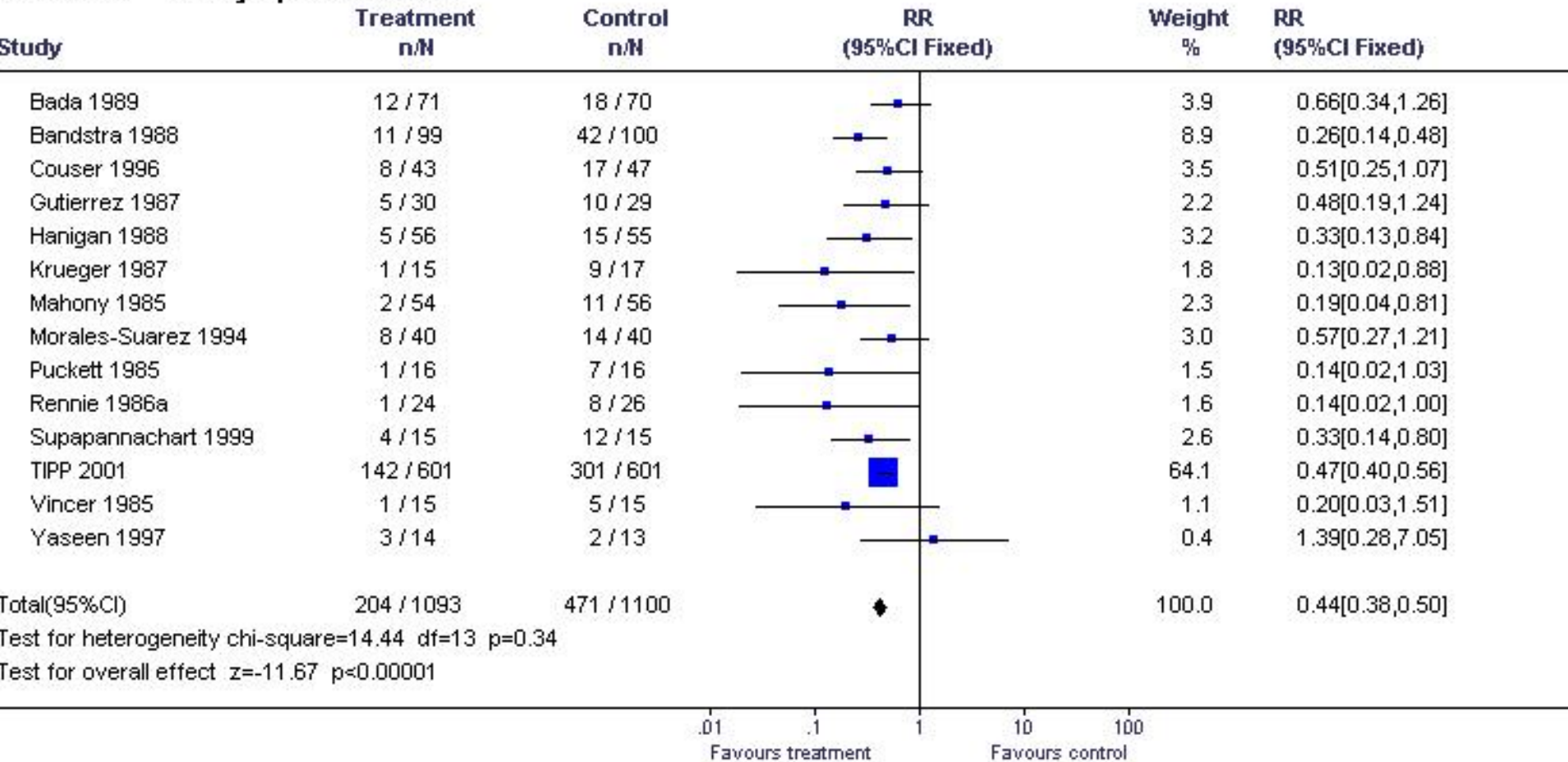
*
*
*

TABLE 3. PRIMARY OUTCOME OF DEATH OR NEUROSENSORY IMPAIRMENT.*

OUTCOME	EVENT RATE		ODDS RATIO		P VALUE
	INDOMETHACIN GROUP	PLACEBO GROUP	UNADJUSTED	ADJUSTED (95% CI)	
	no./total no. (%)				
Composite					
Death or impairment	271/574 (47)	261/569 (46)	1.1	1.1 (0.8–1.4)	0.61
Components					
Death before 18 mo of corrected age†	125/595 (21)	111/594 (19)	1.2	1.2 (0.9–1.6)	0.27
Cerebral palsy‡	58/467 (12)	55/477 (12)	1.1	1.1 (0.7–1.6)	0.64
Cognitive delay (MDI <70)‡	118/444 (27)	117/457 (26)	1.1	1.0 (0.8–1.4)	0.86
Hearing loss requiring amplification‡	10/456 (2)	10/466 (2)	1.0	1.0 (0.4–2.5)	0.93
Bilateral blindness‡	9/465 (2)	7/472 (1)	1.3	1.3 (0.5–3.6)	0.58

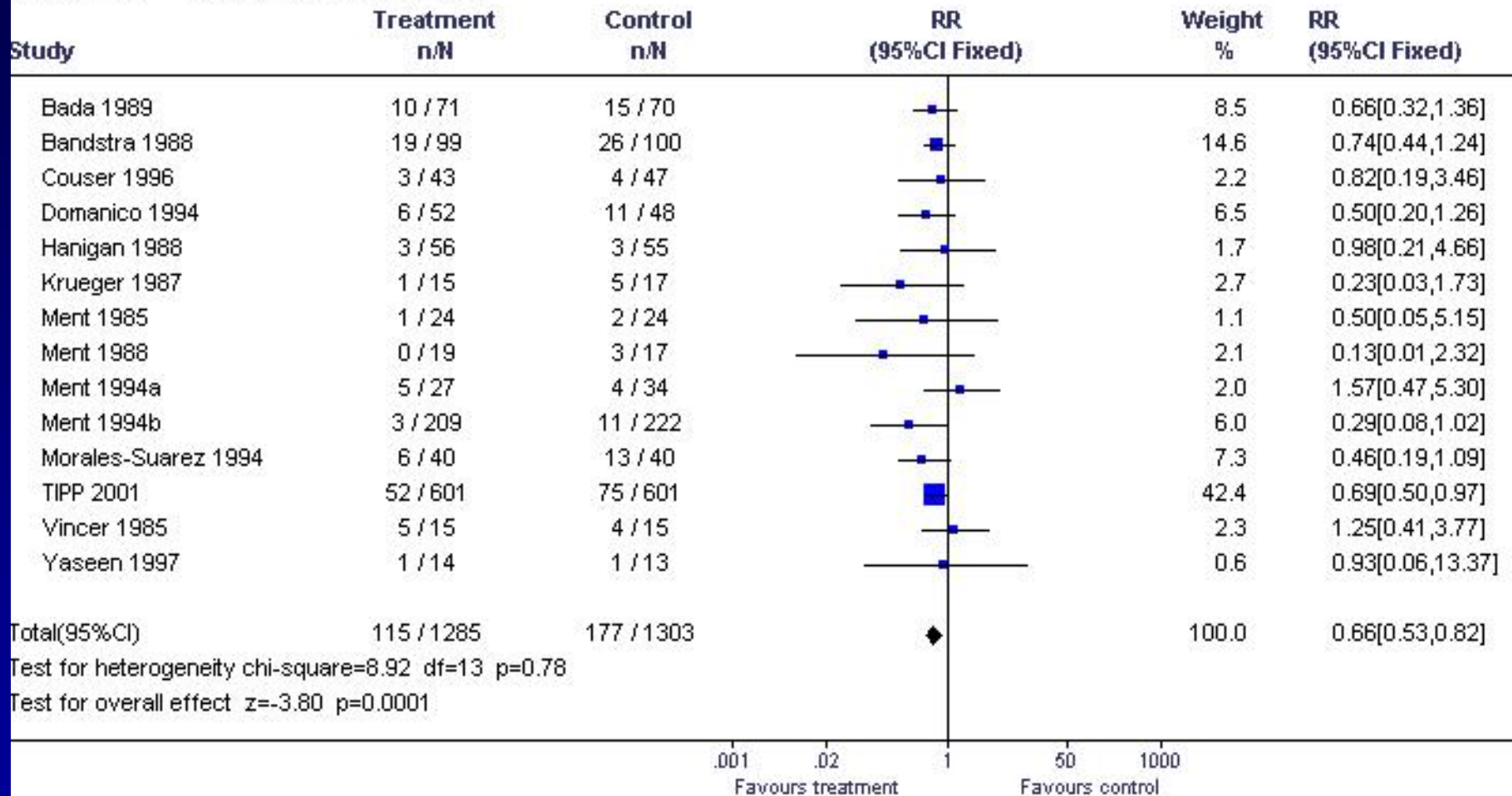
Comparison: 01 Prophylactic indomethacin vs. control

Outcome: 08 Symptomatic PDA



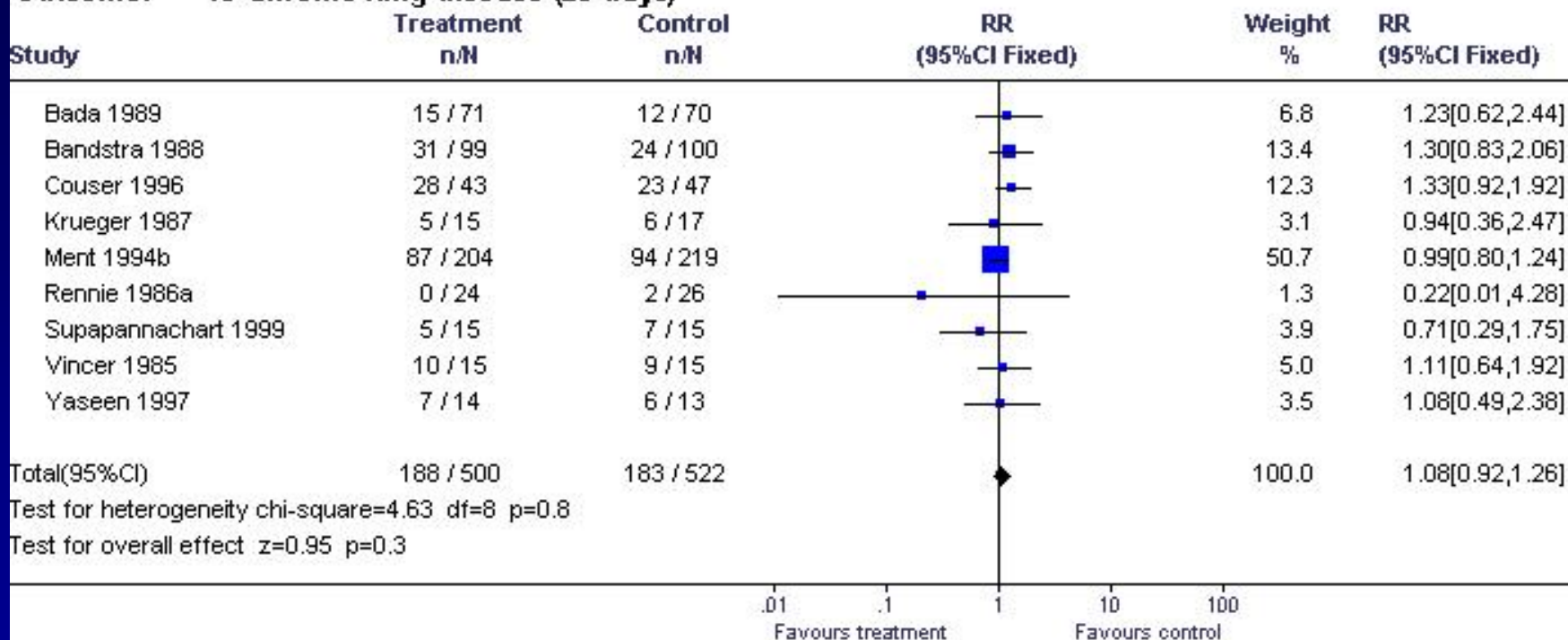
Comparison: 01 Prophylactic indomethacin vs. control

Outcome: 04 IVH Grade 3 and 4



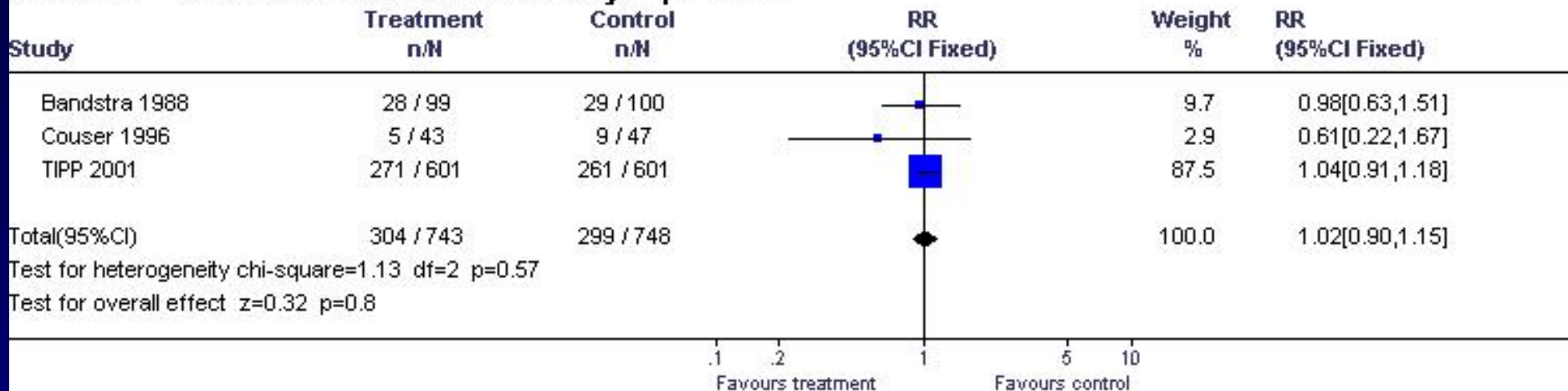
Comparison: 01 Prophylactic indomethacin vs. control

Outcome: 15 Chronic lung disease (28 days)

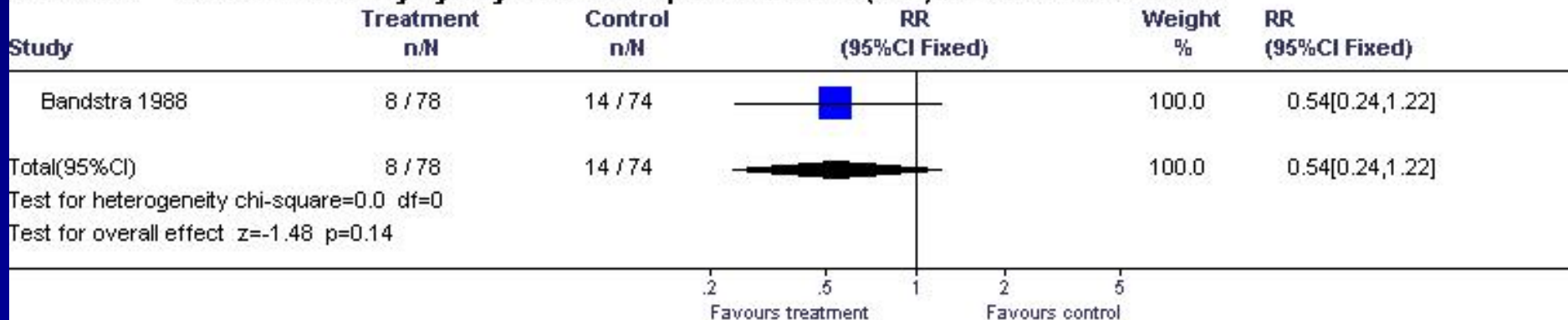


Fowlie P, Davis P. Cochrane Review 2002

Comparison: 01 Prophylactic indomethacin vs. control
Outcome: 35 Death or severe neurosensory impairment



Comparison: 01 Prophylactic indomethacin vs. control
Outcome: 28 Abnormal Bayley Physical Developmental Index (< 68) in survivors examined



INDOMETACINA PROFILACTICA:

- **Reduce incidencia de DAP y necesidad de su cierre quirúrgico.**
- **Reduce incidencia de hemorragia intracraneana severa y hemorragia pulmonar.**
- **No hay ventajas respecto al tratamiento precoz en cuanto al desarrollo de DBP y ECN.**
- **Efectos a largo plazo en función cerebral no bien evaluados.**
- **Limitar su uso a aquellos prematuros en alto riesgo de desarrollar: DAPHS, hemorragia pulmonar y/o HIC severa: El prematuro <1 Kg. con SDR.**

