



Actualidades en el manejo farmacológico y quirúrgico del conducto arterioso en el recién nacido prematuro

**Colegio de Neonatólogos de Yucatán
Mayo 27, 2016
Mérida, Yucatán**

**José Antonio Quibrera Matienzo
Cardiología pediátrica**



Declaración sobre conflictos de interés:

Ninguno

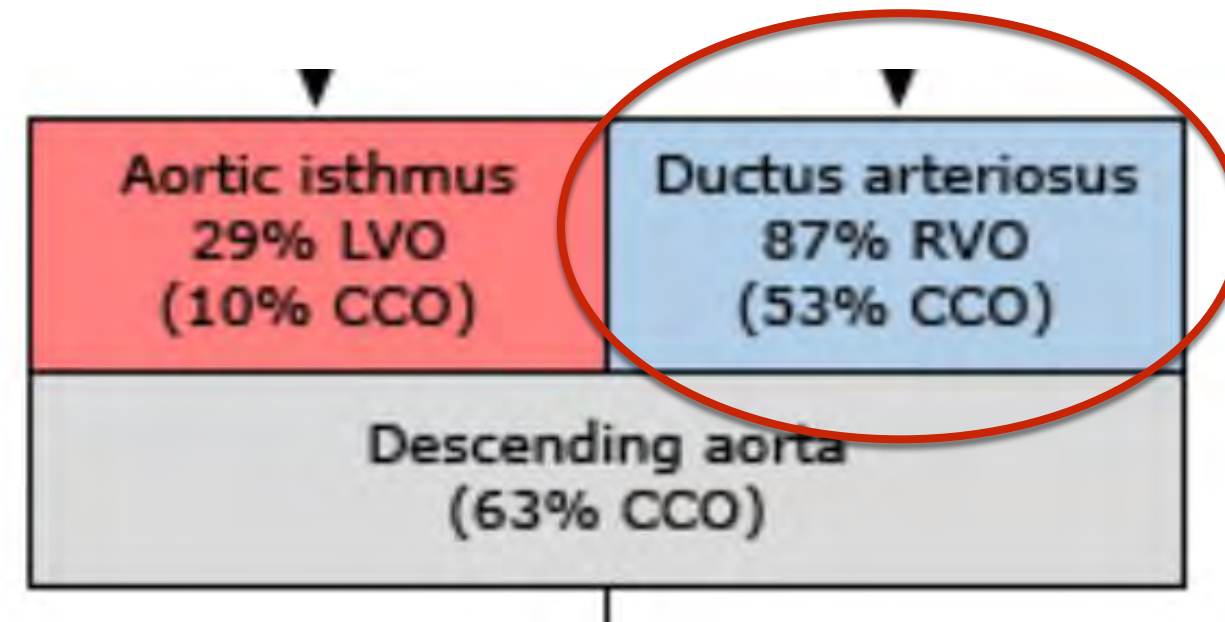
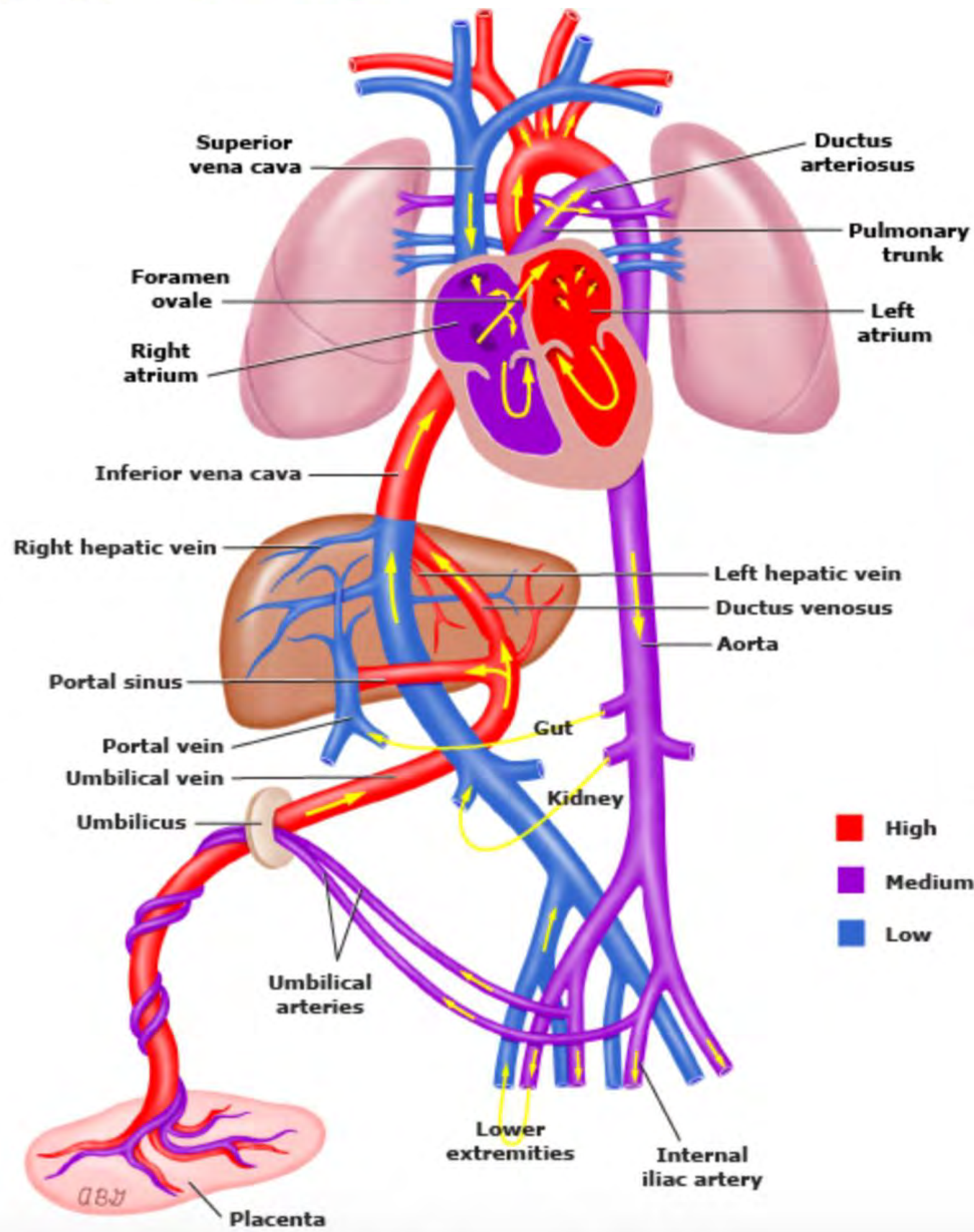


Objetivos

- A. Revisar las características clínicas y de ecocardiografía del conducto arterioso significativo del recién nacido prematuro
- B. Analizar la evidencia existente respecto las opciones terapéuticas del conducto arterioso permeable en el recién nacido prematuro.
- C. Fomentar la discusión y aplicación de esta evidencia en el entorno clínico diario.



Circulación fetal





Fisiopatología

- Permeabilidad fetal por:
 - Baja concentración de O₂
 - Vasodilatadores (PGE₂, NO)
- Constricción y cierre anatómico alterados en RN pretérmino.

Clyman RI. Ductus arteriosus: current theories of prenatal and postnatal regulation. Semin Perinatol 1987; 11:64.



Efectos fisiológicos e implicaciones clínicas

- Efectos pulmonares:
 - Edema pulmonar
 - Hemorragia pulmonar
 - Displasia broncopulmonar
- Efectos sistémicos
 - Reducción del flujo y oxigenación cerebral
 - Disminución del flujo aórtico abdominal



Conducto significativo

Clínicos:

- Soplo
- Pulsos amplios
- Hiperactividad precordial
- Presión diferencial alta (>25 mmHg)
- No cardíacos: apnea, taquipnea, retención CO_2 o aumento en parámetros de ventilación.

Skelton R, Evans N, Smythe J. J Paediatr Child Health 1994; 30:406.



Conducto significativo

- No se han establecido criterios al Eco que correlacionen con hipoperfusión / daño orgánico y morbilidad.
- Diámetro >1.5 mm en <30 SDG intubados a las 30 horas de vida - S85% E90% para requerir Tx *
- Su uso No reduce morbilidad neonatal por el CA **

* Harling S, Acta Paediatr 2011; 100:231.

** Kluckow M, J Pediatr 1995; 127:774.



Conducto significativo

- Índice PCA / RP izquierda: >1 amplio, <1 pero >0.5 moderado y <0.5 pequeño en primeros 4 días para predecir quien recibe Tx.
- Amplio o moderado 15 veces mas probable de Tx
- S80%, E86% y VPP 92% en menores 27 SDG

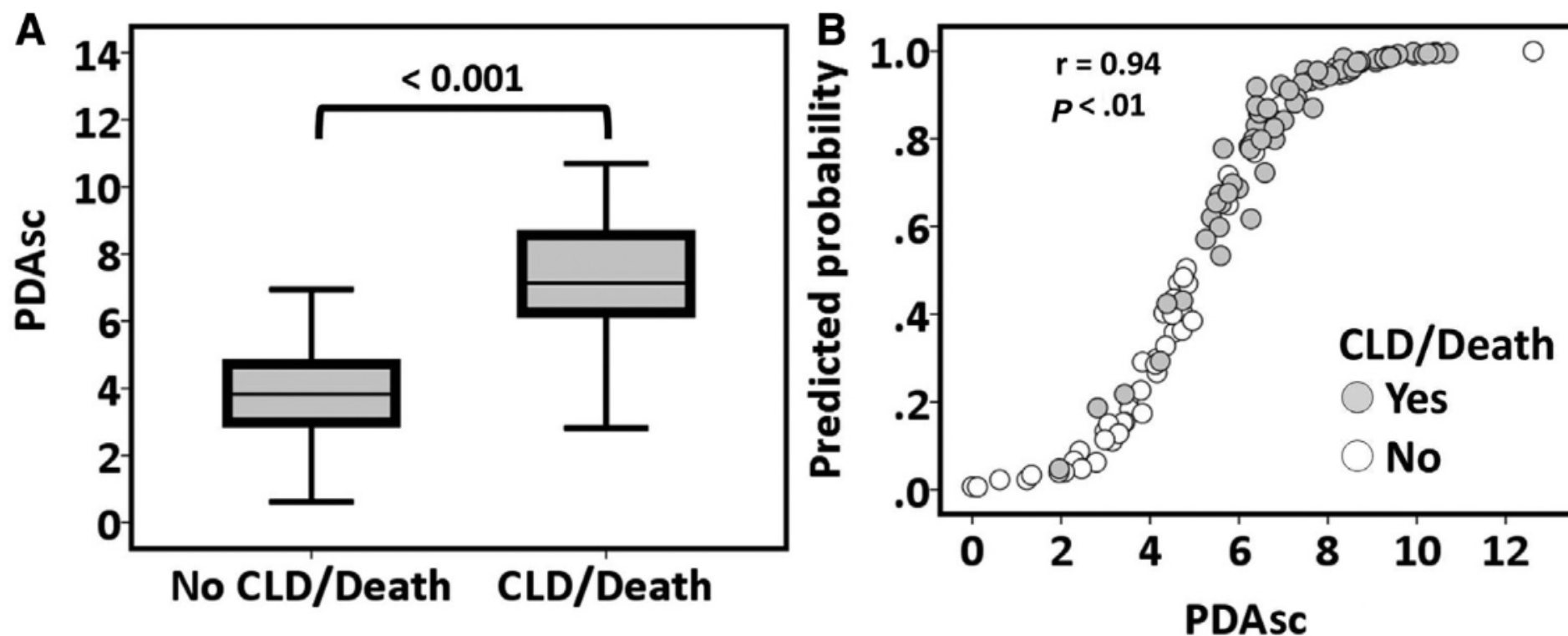
Thankavel PP, Rosenfeld CR, Christie L, Ramaciotti C. Early echocardiographic prediction of ductal closure in neonates ≤ 30 weeks gestation. J Perinatol 2013; 33:45.



Conducto significativo

Score de Toronto/Irlanda/Australia

- Cinco variables: edad gestacional, diámetro, Vmax, Gasto VI y V diastólica VI.

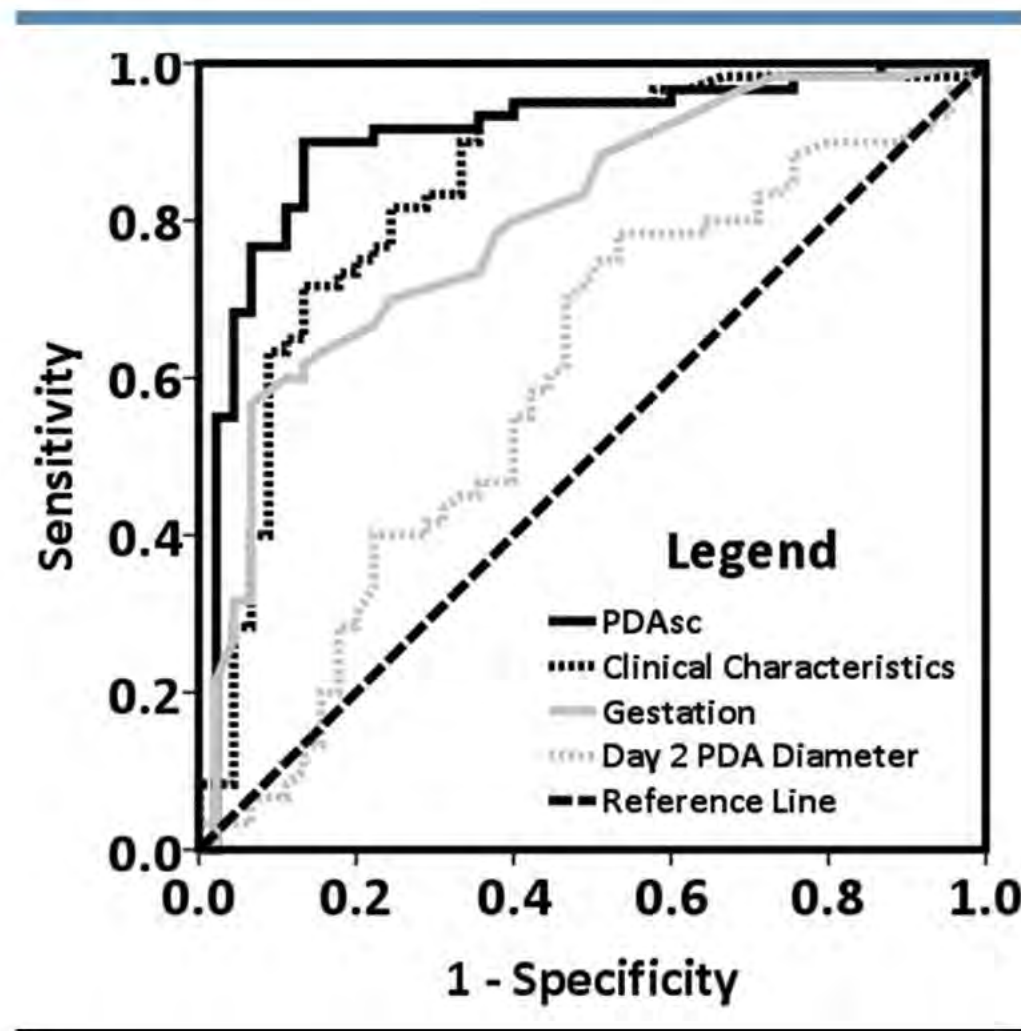


El-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, et al. A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge. J Pediatr 2015; 167:1354.



Conducto significativo

- Área en curva ROC de 0.92 determina valor predictivo del índice para Enfermedad pulmonar crónica o muerte



El-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, et al. A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge. J Pediatr 2015; 167:1354.



Tratamiento

- El manejo del CA en el RN prematuro incluye:
 - Tratamiento conservador con medidas de soporte
 - Cierre farmacológico (inhibidores COX)
 - Ligadura quirúrgica



Tratamiento

- La base del Tx médico o Qx se basa en estudios de los 80s y 90s mostrando que el CA en RN con peso <1500 g se asocia a:
 - edema pulmonar
 - broncodisplasia pulmonar (BPD)
 - hemorragia intraventricular (HIV), y
 - enterocolitis necrosante (ECN)



Sin embargo....

- No hay datos de la historia natural del CA no tratado
- No hay ECC comparando resultados a largo plazo de las tres estrategias de Tx
- Permanece sin claridad que abordaje es más conveniente y qué parámetros clínicos o circunstancias favorezcan a uno sobre otro.



Detección y tratamiento tempranos de CA por tamizaje con Eco B el r

- Estudio EPIPAGE2 - RN 24-28 SDG tamizados al día 3 con $<$ mortalidad y $<$ riesgo de hemorragia pulmonar
- Sin diferencia en BPD, ECN o lesión cerebral
- Posible sesgo de $>$ gravedad en no tamizados
- Evidencia actual es insuficiente para recomendar tamizaje universal



Tratamiento médico

Todo RN con conducto arterioso debe recibir:

- **ambiente térmico neutral y adecuada oxigenación**
- **uso de PEEP para mejorar intercambio gaseoso*, bajas metas en O₂ e hipercapnia permisiva**
- **mantener Hcto en 35-40% para aumentar RVP y disminuir mezcla izq-der. ****

* Cotton RB, et al. Acta Paediatr Scand 1980; 69:603.

** Lister G, et al. N Engl J Med 1982; 306:502.



Tratamiento médico

- **Clorotiazida si hay líquido intersticial**
- **NO usar diuréticos de asa (furosemide)**
- **Restricción hídrica moderada (110-130 ml/kg/día)**

Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory- distress syndrome. N Engl J Med 1983; 308:743.

Andriessen P, Struis NC, Niemarkt H, et al. Furosemide in preterm infants treated with indomethacin for patent ductus arteriosus. Acta Paediatr 2009; 98:797.



Inhibidores COX

Ibuprofeno

- Superior a indometacina (<NEC e IR)
- Dosis: inicial 10 mg/kg y 2 adicionales 5 mg/kg en lapsos de 24 horas.
- Administración VO da igual resultado que IV
- Falta evidencia de dosis altas o por infusión
- Riesgo de hiperbilirrubinemia



Inhibidores COX

Indometacina:

- Incrementa el cierre del CA en 24 hs.
- Dosis: 0.1 - 0.2 mg/kg 3 dosis c/12-24 Hs
- Por edad:
 - <48 Hs - 0.1 mg/kg/dosis
 - >48 Hs pero <7 días - 0.2 mg/kg/dosis
 - >7 días - 0.25 mg/kg/dosis
- > 4 dosis - > riesgo de NEC e IR



Inhibidores COX

Contraindicaciones:

- Infección activa
- Sangrado activo (HIV o gastrointestinal)
- Trombocitopenia o defectos de coagulación
- ECN o sospecha de ella
- Disminución de la función renal



Falla terapéutica a inhibidores COX

Factores asociados:

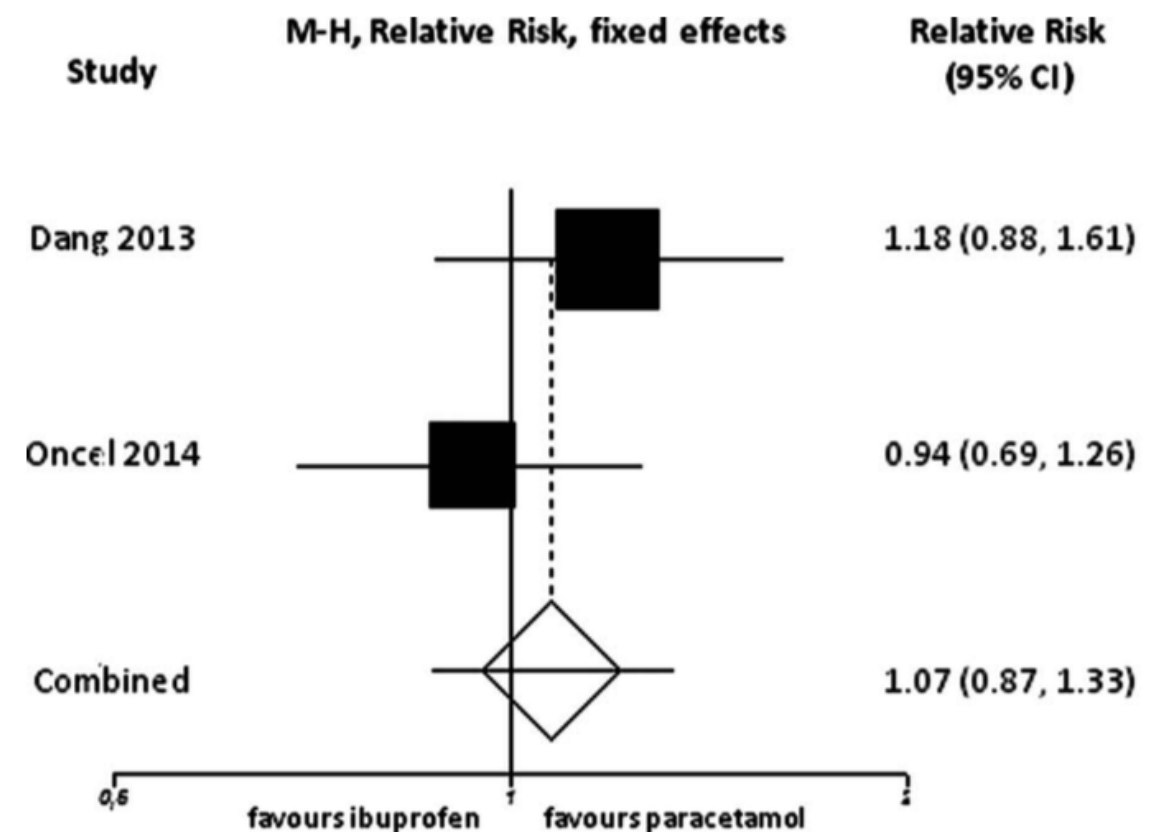
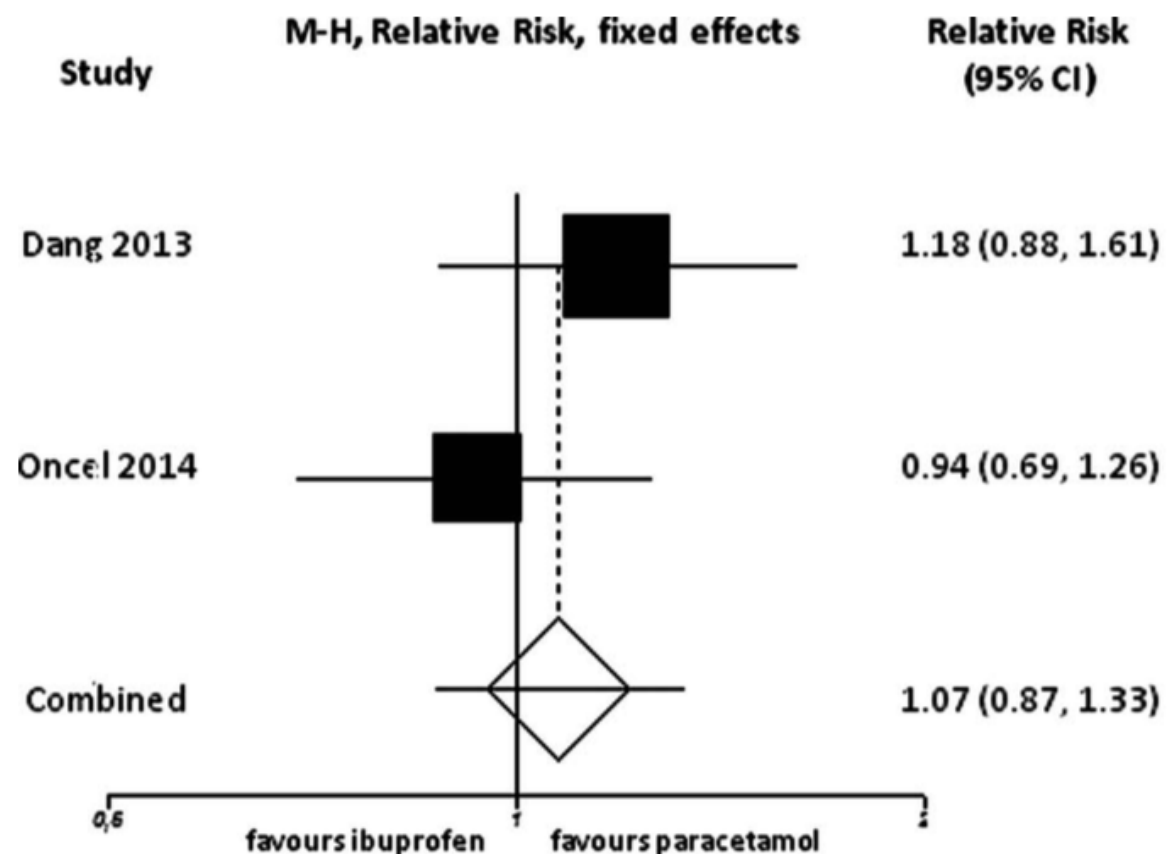
- Menor edad gestacional
- No haber exposición a esteroides prenatales
- SDR grave
- Inflamación intrauterina

Segunda dosis de I-COX resultan en 40 % cierre



Acetaminofén

Dos ECC vs Ibuprofeno

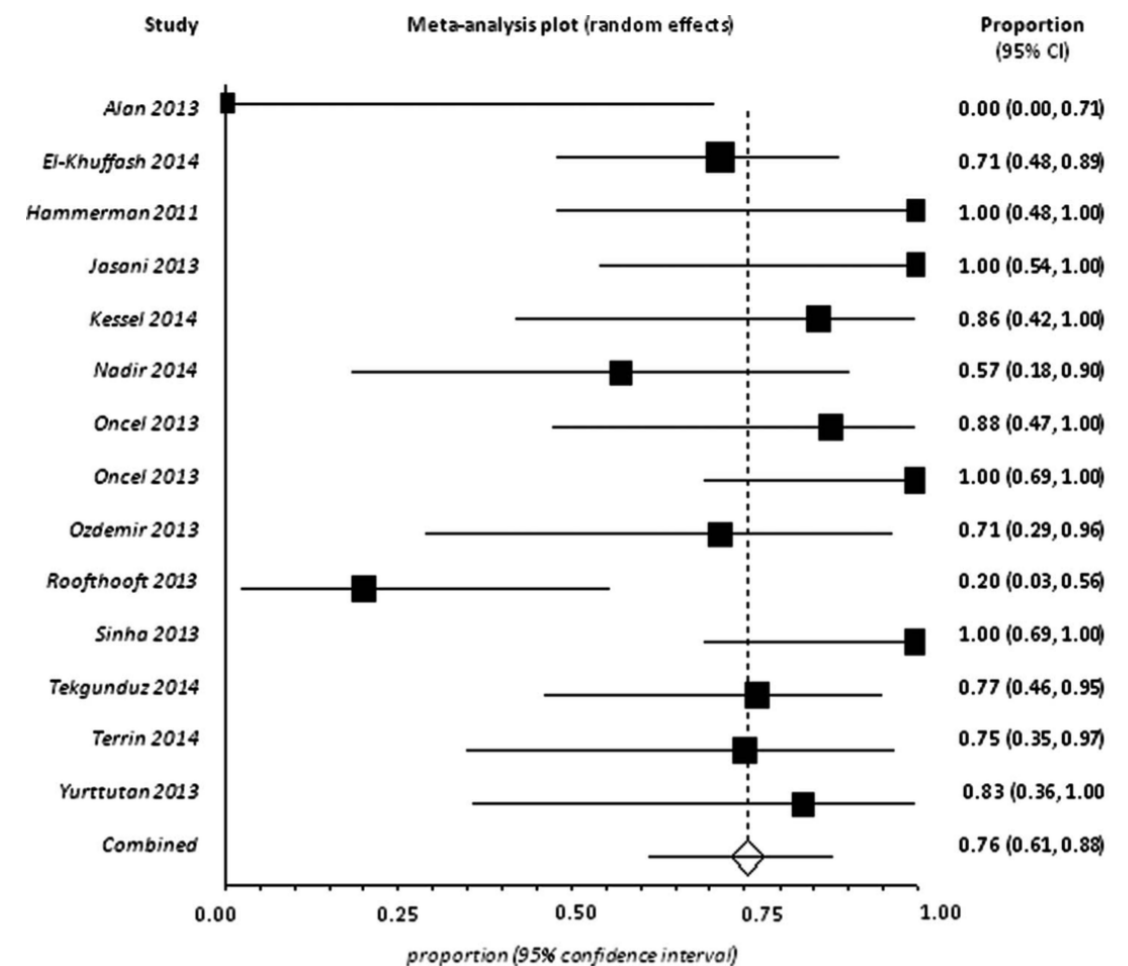
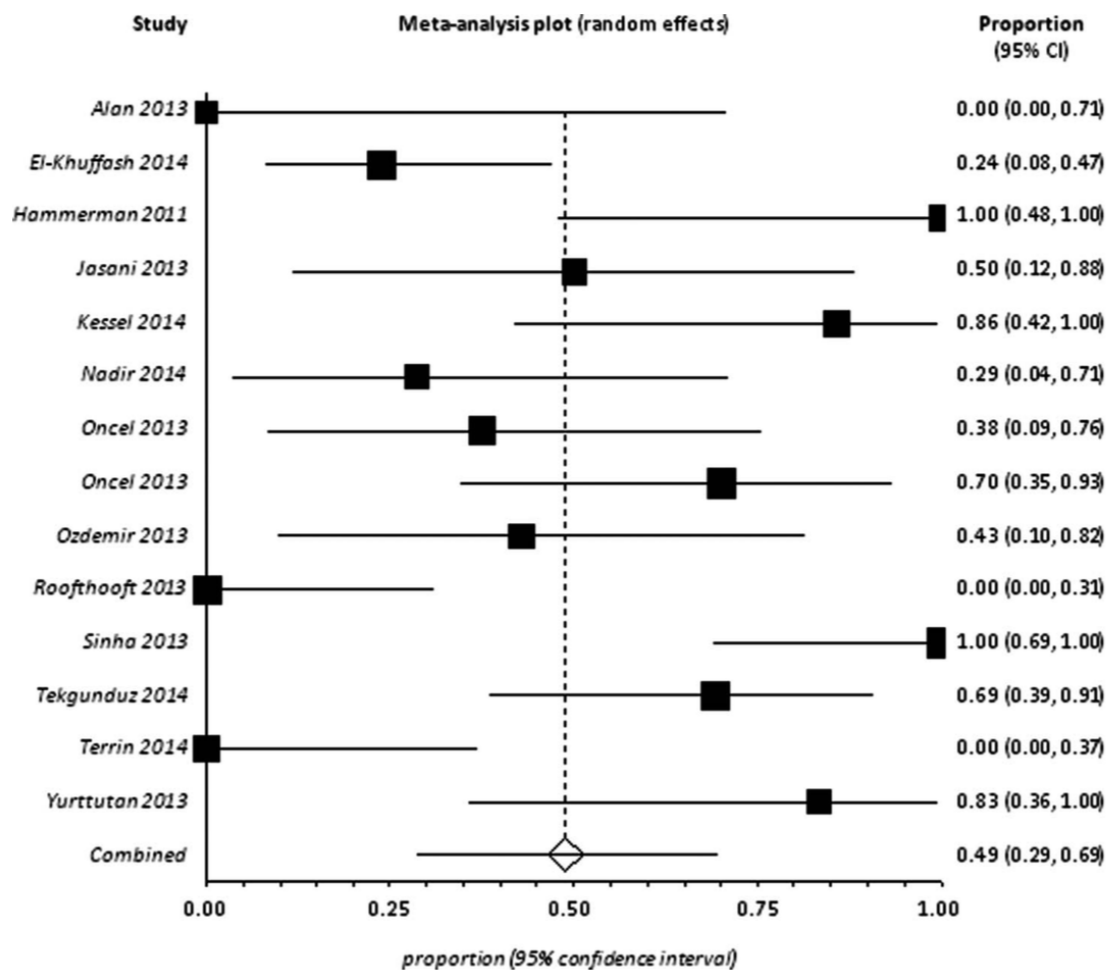


Cierre del conducto a 3 y 6 días de inicio de Tx



Acetaminofén

14 Estudios no controlados



Cierre del conducto a 3 y 6 días de inicio de Tx

Terrin G, et al. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2015;0:F1–F10.



Acetaminofén

- Sin diferencia vs Ibuprofeno en éxito de cierre
- Menor eficacia en <28 SDG
- Mayor eficacia en <7 días de vida, vía oral y a dosis baja
- Hiperbilirrubinemia y sangrado GI > ibuprofeno
- Aumento TGO y TGP
- Persisten dudas sobre hepatotoxicidad y neurodesarrollo alterado (autismo) a largo plazo.



Tratamiento (2)

Si no hay éxito con tratamiento médico y el CA es significativo al Eco:

- **Administrar I-COX primer curso**
- **En caso de ECN, IRA o Qx intestinal - Ibuprofeno**
- **Falla de cierre y aún en ventilador - segundo curso de I-COX**



Ligadura quirúrgica

Riesgos:

Fluctuaciones de TA	Infección
Deterioro respiratorio	Quilotórax
Hemorragia IV	Displasia broncopulmonar
Parálisis nervio laríngeo	Defunción

- Período POP - $<$ Gasto del VI e hipoperfusión por baja recarga y $>$ RVS
- Volumen e inotrópicos - control eco BD



Ligadura quirúrgica

**Reservado a casos con falla a tratamiento médico
y con ventilación en parámetros altos**

El-Khuffash AF, Jain A, McNamara PJ. J Pediatr 2013; 162:1100.



Comparación de protocolos

Sin estudios controlados; datos por observación:

- Tx Qx - $<$ edad gestacional, peso y Apgar
- Conservador vs médico: sin diferencia en mortalidad, neurodesarrollo a 18m, BPD y ECN
- Qx vs médico: Qx $>$ BPD y alteración ND pero $<$ mortalidad

Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, et al.. Pediatrics 2009; 123:674.



Tratamiento profiláctico

- Indometacina reduce PCA sintomático vs placebo, necesidad de Qx e incidencia de hemorragia IV.
- **Sin embargo NO** reduce mortalidad, alteración del neurodesarrollo a 18-36m, BPD y ECN.
- Ibuprofeno reduce PCA sintomático pero produce efectos adversos (HAP, hipoxemia, sangrado)
- Uso de I-COX profiláctico no ofrece beneficio a largo plazo y expone a efectos adversos al paciente



Resultados

- <28 SDG con PCA - cuatro veces mas riesgo de muerte comparado a sin PCA
- Neurodesarrollo mejora cuando el tratamiento Qx es selectivo a falla de Tx médico y:
 - incremento en ventilación,
 - inotrópicos por hipotensión,
 - oliguria/IRA,
 - falta de ganancia ponderal / intolerancia a alimentación

J Pediatr. 2012;161(6):1065.



PREGUNTAS Y COMENTARIOS