Indometacina en el tratamiento del ductus arterioso persistente en recién nacidos prematuros

Patricio Ventura-Juncá del T.¹; Alvaro González M.¹;
Noemí Arrizaga G.¹

Indomethacin versus maintenance treatment in newborn infants with patent ductus arteriosus

The effectiveness of indomethacin versus usual medical treatment with fluid restriction to 75% of the volume given in the previous days, with or without frusemide (UMT), for the closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HSPDA) was retrospectively studied in 87 premature infants under 2 000 g admitted to our nursery from year 1978 throughout 1988. Among 16 babies, treated from the beginning with indomethacin and UMT, HSPDA was closed 72 h later in 14 (87.5%), versus only 14 closures in 71 babies (19.7%) treated by UMT alone ($p < 0.01$). Of the 57 babies whose HSPDA failed to close with UMT alone, 23 were given indomethacin and successful closure was seen in 16 (69.6%), while among 34 babies remaining on UMT alone, closure resulted in only 7 (20.6%) ($p < 0.01$). Intravenous route for administration and early use of indomethacin (before age 7 days) proved to have significantly higher success rates than oral route and use of the drug after age 7 days. (Key words: patent ductus arteriosus, indomethacin, newborns.)

La persistencia del ductus arterioso (DAP) está asociada con importante morbilidad en prematuros, especialmente aquellos con afecciones o trastornos respiratorios¹⁻³. Si el cortocircuito de izquierda a derecha por el ductus es importante, produce exceso de flujo pulmonar, eventualmente falla ventricular izquierda y ambos en conjunto afectan desfavorablemente la resistencia vascular y distensibilidad del pulmón^{4,5}. Esto es especialmente notorio en los niños de muy bajo peso, como lo confirman estudios con surfactante exógeno, pues la mejoría en la función pulmonar que éstos producen está limitada por la intensidad del flujo de izquierda a derecha a través del ductus^{6,7}. En algunos recién nacidos prematuros, especialmente aquellos sin afecciones respiratorias, el DAP se cierra espontáneamente^{1,8,9}. La incidencia de DAP aumenta en proporción inversa a la edad gestacional. En nuestra unidad, en niños $< 1\ 000$ g que sobreviven a las primeras 24 horas es de 47,2% y en cerca de 90% de ellos se asocia con enfermedades respiratorias¹⁰. En muchos de estos niños el DAP juega un rol decisivo en la deficiente fun-

ción cardiovascular y respiratoria y en la consiguiente demora en el retiro de la ventilación mecánica. Además el DAP ha sido asociado a otros problemas neonatales como hemorragia intracraniana¹⁴, enterocolitis necrótica, displasia broncopulmonar y disminución de la filtración glomerular¹¹⁻¹³. Por estas razones se han buscado diversos tratamientos para lograr el cierre del DAP en prematuros. En el cierre del ductus influyen diversos factores, entre ellos, la presión parcial de oxígeno¹⁹, las prostaglandinas y el aporte hídrico¹⁹⁻²³. Mientras menor es la edad gestacional, menor es la sensibilidad del ductus a contraerse frente al oxígeno, y mayor es su sensibilidad a la acción de las prostaglandinas que lo mantienen permeable^{20,24,26}.

Existe suficiente evidencia sobre la efectividad de la administración de indometacina, un inhibidor de la síntesis de prostaglandinas, en el cierre farmacológico del DAP en prematuros²⁷⁻³⁰, razón por la cual, al tratamiento médico usual —basado en la restricción de líquidos y uso de diuréticos (TMU)— y al cierre quirúrgico se ha agregado el empleo de indometacina. El objetivo de este trabajo fue describir la experiencia acumulada en una unidad de neonatología, entre los años 1978 y 1988, en el uso de indometacina, comparándola con los resulta-

1. Departamento de Pediatría, Unidad de Neonatología, Hospital Clínico Universidad Católica de Chile.

dos del tratamiento usual, sin esta droga, para cerrar el DAP. Además se intentará comparar los resultados obtenidos por distintas vías de administración (oral y endovenosa) y con distintas dosis del medicamento.

Material y Método

En nuestra unidad se usó por primera vez indometacina en 1978 en base a las primeras publicaciones sobre el tema²⁷ y los protocolos aplicados fueron cambiando según los resultados que se publicaban, lo que explica los diferentes esquemas de dosis y vías de administración empleados. Como no se contaba en ese entonces con facilidades para el cierre quirúrgico del ductus, los medios farmacológicos fueron la única opción para los niños en que fracasaba el tratamiento médico usual.

Se revisaron las historias clínicas de todos los RN < 2 000 g, hospitalizados en la unidad de neonatología del Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile entre el 1º de enero de 1978 y el 31 de diciembre de 1988, que cumplían los criterios —especificados en otro estudio previo sobre incidencia¹⁰— de ductus arterioso permeable hemodinámicamente significativo (DAPHS).

Los esquemas terapéuticos empleados fueron los siguientes: en 71 RN se usó tratamiento médico usual, que consistió en restricción de líquidos (aporte $\leq 75\%$ del volumen aportado en los días precedentes), asociado o no al uso de diuréticos (furosemida); en 23 niños se usó indometacina después de haber fracasado el TMU y en 16 en forma simultánea con éste, dentro de las primeras 48 horas de identificado el DAP. En 14 pacientes la indometacina se usó por vía oral y en 25 por vía endovenosa. Las dosis por vía oral variaron entre 0,1 y 1 mg·kg y por vía endovenosa entre 0,1 y 0,3 mg·kg dosis. La mayoría de los pacientes recibió entre 2 y 3 dosis, separadas por 8 a 12 horas. En 34 recién nacidos no se pudo usar indometacina porque estaba contraindicado o no se disponía de ella. Se consideraron contraindicaciones: recuentos de plaquetas < 60 000 x mm³ de sangre; evidencia de diátesis hemorrágica; hemorragia intracraneana reciente; enterocolitis necrótica en evolución; signos de disfunción renal: creatinemia > 1,8 mg/dl, N ureico sanguíneo > 30 mg/dl u oliguria (< 1 ml·kg·h en las horas previas). La hiperbilirrubinemia se consideró contraindicación en los primeros años de la serie. El tratamiento se calificó de buen éxito cuando el soplo desapareció dentro de las primeras 72 h de iniciado éste, manteniéndose ausente por al menos 48 h. Se consideró reapertura del ductus la reaparición del soplo 48 h o más después de su desaparición.

Para el análisis estadístico de los resultados se usó la prueba de χ^2 cuando procedía. Se consideró estadísticamente significativo un valor $p < 0,05$.

Resultados

De los 90 pacientes que cumplieron con los criterios de DAPHS, 87 recibieron tratamiento

y 3 no alcanzaron a tratarse porque fallecieron precozmente. En 71 de los niños tratados se usó inicialmente sólo TMU, obteniéndose buen éxito en 14 (19,7%). En 16 pacientes se usó inicialmente indometacina asociada con TMU, lográndose buen éxito en 14 (87,5%). La diferencia de efectividad entre ambos tratamientos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). De los 57 casos en que fracasó el TMU inicial, se usó indometacina en 23, con buen resultado en 16 (69,6%). En los 34 restantes se insistió en el TMU, mencionándose cierre del ductus sólo en 7 (20,6%). La diferencia es también estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

En 14 pacientes se usó indometacina por vía oral y el ductus se cerró en 7 (50%) de ellos. De los 25 casos en que se usó por vía endovenosa se logró buen éxito en 23 (92%). La diferencia es nuevamente significativa ($p < 0,01$). La distribución de los pacientes por peso de nacimiento fue semejante para ambas vías, pero el momento de administración fue más tardío cuando se empleó la oral (11 vs. 7 días).

En todos los 18 recién nacidos en que se usó la indometacina precozmente (dentro de la primera semana de vida), se logró el cierre del ductus, en contraste con sólo 9 (42,9%) buenos resultados entre los 21 casos en que el medicamento se usó más tarde ($p < 0,01$). Sin embargo, hay que destacar que el ductus se cerró en 3 de 4 pacientes en que la indometacina se usó después de los 20 días de vida.

De los 30 niños en que el DAPHS se cerró en coincidencia con el uso de indometacina, en 11 (36,7%) se registró reapertura del conducto, 5 de éstos con cortocircuito hemodinámicamente significativo. La reapertura fue más frecuente e importante en los niños que pesaban menos de 1 000 g al nacer, entre quienes —de 11 tratados— el ductus se reabrió en 6, siendo en 4 hemodinámicamente significativo, en contraste con 5 reaperturas entre 19 niños de 1 000 a 2 000 g, sólo en un caso hemodinámicamente significativa. En 4 pacientes, todos menores de 1 000 g de peso al nacer, se usó indometacina por segunda vez y en dos por tercera vez. Uno de ellos falleció con DAPHS y otro sobrevivió con soplo persistente no significativo. Los otros dos casos sobrevivieron, cerrándose el ductus durante TMU o en forma espontánea.

En 18 de 39 casos (46,2%) se registró disminución transitoria de la diuresis, con oliguria en 4 (10,3%). En 7 pacientes se registró ascenso

del N ureico sanguíneo sobre 25 mg/dl (17,9%), que en la mayoría fue moderado y en sólo dos niños superior a 50 mg/dl. En cuatro recién nacidos la reacción de guayaco para sangramientos ocultos dio resultados positivos después de la administración de indometacina; en todos fue un fenómeno transitorio. En ninguno hubo evidencias de sangramiento externo en coincidencia con el medicamento.

Comentario

Desde que se comunicaron en 1976 las experiencias con inhibidores de las prostaglandinas para cerrar el DAP en niños prematuros^{21, 28}, un número importante de estudios posteriores confirmaron su efectividad^{29, 30}, de la misma manera que esta experiencia. El tratamiento con indometacina simultáneamente con TMU, desde el momento en que se diagnostica DAPHS, tiene mayor porcentaje de buenos éxitos que cuando la droga se usa después de fracasado el TMU. Este último tiene los riesgos adicionales de que, durante su curso, aparezcan complicaciones que contraindiquen el empleo de indometacina y aumenten los efectos deletéreos del DAP en la mecánica pulmonar. La indometacina ha sido administrada con buenos resultados por vía oral y endovenosa³⁰. Algunos han señalado, para la vía oral, dificultades derivadas de la relativa falta de solubilidad, técnica de administración y absorción del medicamento³¹. La farmacocinética de la indometacina por vía endovenosa es bien conocida y permite establecer una buena relación entre dosis y niveles plasmáticos esperados a distintas edades gestacionales. En nuestra experiencia, si bien los grupos de pacientes no son estrictamente comparables, son mejores los resultados por vía endovenosa, en concordancia con las ventajas recién descritas y la mayoría de las recomendaciones³². El resultado es significativamente mejor cuando la indometacina se usa en la primera semana de vida. Sin embargo, a pesar que después de la primera semana el porcentaje de éxito es menor, éste es superior al de otras experiencias y, aun cuando algunos han expresado que el medicamento es inefectivo en niños prematuros con más de 2 semanas de vida, nosotros hemos tenido buen éxito más tarde en varios de estos pacientes, hecho que también ha sido comunicado por otros recientemente³³. La reapertura del DAP después

del tratamiento exitoso con indometacina fue más frecuente y de mayor significación hemodinámica mientras menor el peso de nacimiento del niño, lo que también concuerda con otras experiencias²⁹, posiblemente relacionada con mayor sensibilidad del ductus al efecto vasodilatador de las prostaglandinas y más incidencia de trastornos respiratorios graves en los niños más prematuros. La frecuencia de reapertura encontrada en este estudio, especialmente en los niños mayores de 1 000 g, es mayor que la comunicada por otros²⁹. Es posible que esto se deba a que en algunos casos no se emplearon las tres dosis de indometacina recomendadas actualmente.

Se han descrito varios efectos adversos de la indometacina, entre los que destacan grados variables de disfunción renal^{18, 34} y sangramiento por alteración de la agregación plaquetaria. En nuestra casuística se observó alza discreta y transitoria del BUN y creatinina, acompañados de moderada disminución de la diuresis, pero pocos niños presentaron oliguria y alza del N ureico sobre 50 mg/dl, en todos transitorias. La adecuada vigilancia del balance hídrico y la función renal contribuyeron a la poca relevancia de este efecto colateral. En nuestros pacientes no encontramos evidencias de sangramiento macroscópico. El hecho de asegurarse de un número adecuado de plaquetas antes de indicar la indometacina y la contraindicación de su uso en niños que presentaban signos hemorrágicos, probablemente contribuyó a minimizar este riesgo.

En conclusión, esta experiencia confirma los buenos resultados del tratamiento del DAPHS con indometacina. De acuerdo con la experiencia acumulada³⁵, las recomendaciones de dosis e indicaciones para el empleo de indometacina son actualmente las siguientes: todos los prematuros cuyo peso al nacer sea < 1 000 g, en el momento en que aparece el soplo con características de DAP. La experiencia demuestra que casi todos los ductus arteriosos persistentes serán hemodinámicamente significativos en algún momento. Todos los prematuros con peso de nacimiento < 1 500 g, que requieren ventilación mecánica en los primeros días de vida, en el momento en que aparece un soplo con características de DAP. Todos los prematuros en que aparezca un soplo con características de DAP en el momento en que éste produzca signos de trastorno hemodinámico. Todos los

casos de DAP silente diagnosticado por ecocardiografía, en que se estén produciendo trastornos hemodinámicos. Las dosis de indometacina recomendadas para prematuros de < 48 horas de vida son de 0,2 mg·kg la primera, seguida por dos dosis de 0,1 mg·kg cada una, suministradas cada 12 h. Para prematuros de 2 a 7 días de vida se recomienda usar 0,2 mg·kg en la primera dosis, seguida de otras dos iguales a la anterior cada 12 h. En prematuros de > 7 días de vida, la primera dosis será de 0,2 mg·kg, seguida de otras dos de 0,25 mg·kg cada 12 h.

Resumen

Se estudió en forma retrospectiva la eficacia de la indometacina en el cierre del ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo, comparándola con la del tratamiento médico usual (TMU), en 87 prematuros menores de 2 000 g atendidos en una unidad de neonatología en un centro clínico universitario, entre los años 1978 y 1988. En 16 niños en que se usó indometacina desde el inicio, asociada con TMU, se había logrado, 72 h después, buen éxito en 14 (87,5%), resultado significativamente mejor al cierre logrado en 14 de 71 niños (19,7%) que recibieron sólo TMU ($p < 0,01$). De los 57 niños en que el TMU había fracasado a las 72 h, 23 recibieron indometacina y se obtuvo el cierre del ductus en 16 (69,6%), mientras entre los 34 restantes que continuaron sólo con TMU este efecto sólo se registró en 7 (20,6%), lo que es significativamente menor ($p < 0,01$). La vía intravenosa y el uso precoz de indometacina (antes de 7 días) demostró tener un éxito significativamente mejor que la vía oral y el uso tardío de esta droga.

(Palabras clave: ductus arterioso permeable, indometacina, recién nacidos, prematuros.)

Referencias

1. Kitterman JA, Edmunds LH, Gregory GA, Heymann MA, Tooley WH, Rudolph AM: Patent ductus arteriosus in low-birthweight infants: Incidence, relation to pulmonary disease and management. *N Engl J Med* 1972; 287: 473-477.
2. Krovetz LJ, and Rowe RD: Patent ductus, prematurity and pulmonary disease; Editorial, *N Engl J Med* 1972; 287: 513.
3. Thibeault DW, Emmanouilides GC, Nelson RJ, Lachman RS, Rosengart RM, Oh W: Patent ductus

- arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Pediatr* 1976; 86: 120-126.
4. Alverson DC, Eldridge MW, Johnson JD: Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output in premature infants. *J Pediatr* 1983; 102: 754-757.
5. Naulty CM, Horn S, Conry J, Avery GB: Improved lung compliance after ligation of patent ductus arteriosus in hyaline membrane disease. *J Pediatr* 1978; 93: 682.
6. Fujiwara T, Chida S, Watabe Y, Maeta H, Morita T: Abet. Artificial surfactant therapy in hyaline-membrane disease. *Lancet* 8159: 1980; 55-59.
7. Merritt TA, Hallman M, Spragg R et al.: Exogenous Surfactant Treatments for Neonatal Respiratory Distress Syndrome. *Drugs* 1989; 38: 591-611.
8. Auld PAM: Delayed closure of the ductus arteriosus. *J Pediatr* 1966; 69: 61-66.
9. Gentile R, Stevenson GM, Dooley T, Franklin D, Kawabori I, Pearlman A: Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr* 1981; 98: 443-448.
10. González A, Ventura-Juncá P: Incidencia del ductus arterioso persistente clínicamente aparente en prematuros de menos de 2 000 g. *Rev Chil Pediatr* (en prensa).
11. Siassi B, Emmanouilides GC, Cleveland RJ, and Hirose F: Patent ductus arteriosus complicating prolonged assisted ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1969; 74: 11-19.
12. Dudell GG, Gersony WM: Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *J Pediatr* 1984; 104: 915-920.
13. Lipman B, Serwer GA, Brazy JE: Abnormal cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982; 69: 778.
14. Martin CG, Snider AR, Katz SM et al.: Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982; 101: 587.
15. Ryder RW, Shelton JD, Guinan ME: Necrotizing enterocolitis: A prospective multicenter investigation. *Am J Epidemiol* 1980; 112: 113.
16. Brown ER: Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1979; 95: 865-866.
17. Bancalari E, Sosenko I: Pathogenesis and Prevention of Neonatal Chronic Lung Disease: Recent Developments. *Pediatric Pulmonology* 1990; 8: 109-116.
18. Seyberth JW, Rascher W, Hackenthal R, Wille L: Effect of prolonged indomethacin therapy on renal function and selected vasoactive hormones in very-low-birth-weight infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1983; 103: 979-984.
19. Kowalcik V: The response of the isolated ductus arteriosus to oxygen and anoxia. *J Physiol (Lond)* 1963; 169: 185.
20. Clyman RI, Heymann MA: Pharmacology of the ductus arteriosus. *Pediatr Clin North Am* 1981; 28: 77-93.

21. *Clyman RI, Heymann AM*: Ductus arteriosus responses to prostaglandin. El at high and low oxygen concentrations. *Prostaglandins*, 1977; 13: 219.
22. *Cocceani F, Olley PM*: The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol* 1973; 51: 220-225.
23. *Bell EF, Warburton D, Stones Treet 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.
24. *Noel S, Cassin S*: Maturation of contractile response of the ductus arteriosus to oxygen and drugs. *Am J Physiol* 1976; 231: 240.
25. *Clyman RI, Mauray F, Wong L et al.*: The developmental response of the ductus arteriosus to oxygen. *Biol Neonate* 1978; 34: 177.
26. *Clyman RI, Mauray F, Roman L, Heymann MA, Payne B*: Factors determining the loss of ductus arteriosus responsiveness to prostaglandin E. *Circulation* 1983; 68: 433.
27. *Friedman WF, Mirschklan MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE*: Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976; 295: 526-529.
28. *Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH*: Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295: 530-533.
29. *Gersony WM, Pecknam 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.
30. *Barst RJ, Gersony WM*: The Pharmacological treatment of Patent Ductus Arteriosus. A review of the evidence. *Drugs* 1989; 38: 249-266.
31. *Bhat R, Vidyasar D, Vadapalli M et al.*: Disposition of indomethacin in preterm infants. *J Pediatr* 1979; 95: 313.
32. *Talif AA, Carr I, Yeh T y F et al.*: Pharmacokinetics of intravenous administered indomethacin in premature infants. *J Pediatr* 1980; 97: 995-1000.
33. *Kresch MJ, Moya FR, Ascuitto RJ, Ross-Ascuitto NT, Heusser F*: Late closure of the ductus arteriosus using indomethacin in the preterm infant. *Clin Pediatr* 1988; 27: 140-143.
34. *Winter A, Tapia JL, Ventura-Juncá P et al.*: Falla renal aguda por sobredosis de Indometacina en un recién nacido prematuro con un ductus arterioso persistente. *Rev Chil Pediatr* 1986; 57: 444-446.
35. *Clyman RI, Campbell D*: Indomethacin therapy for patent ductus arteriosus: When is prophylaxis not prophylactic? *J Pediatr* 1987; 718-722.