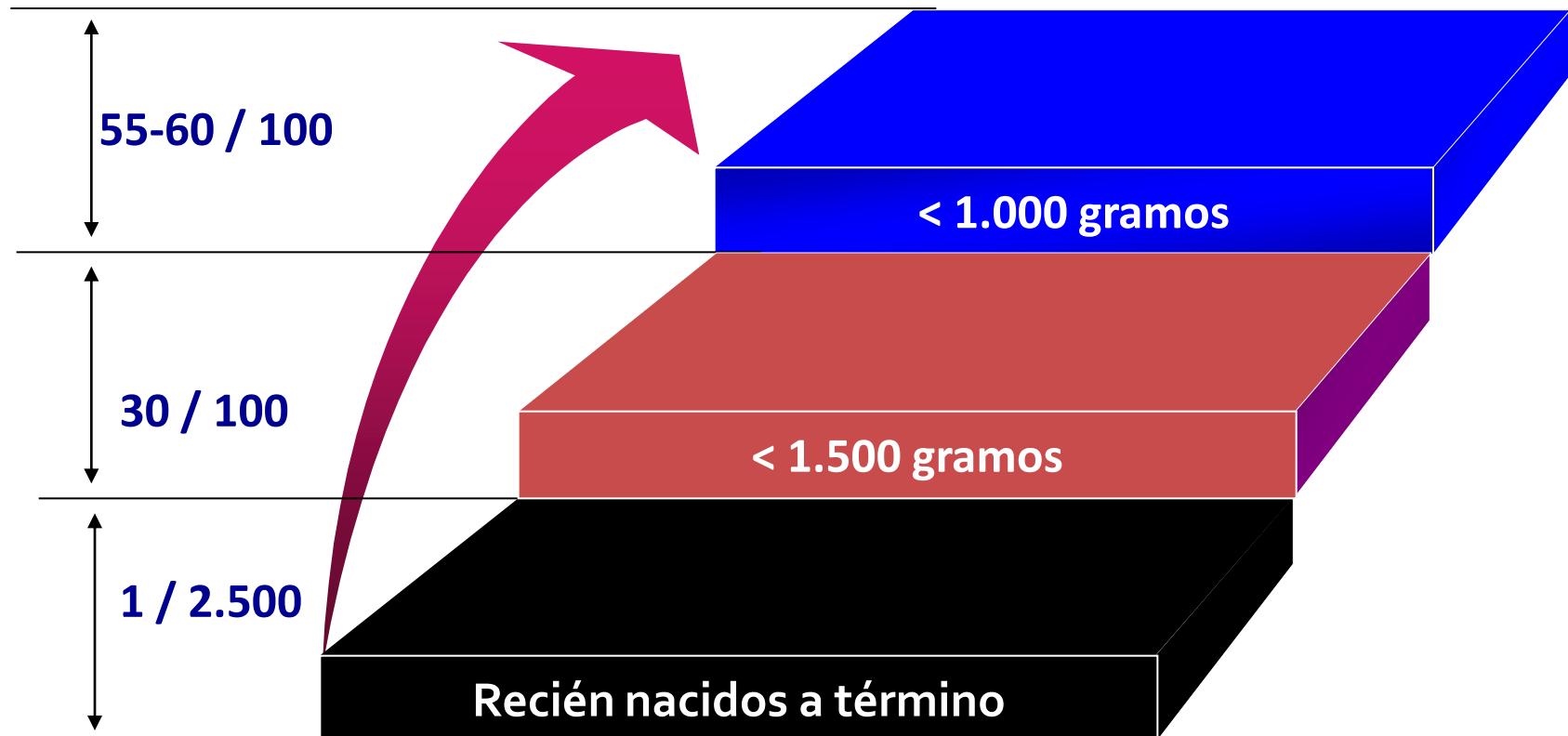


Evidencia actual sobre el tratamiento farmacológico del ductus arterioso persistente

Seguridad y eficacia del ibuprofeno y el paracetamol.
¿Debemos cambiar nuestros protocolos?

ERSILIA GONZÁLEZ CARRASCO

DAP incidencia



CLÍNICA

Presencia de DAP

- Soplo sistólico de eyección: 75 %
- Soplo sistodiastólico : 25%

Sobrecarga pulmonar

- Empeoramiento del estado respiratorio
- Taquipnea
- Apneas

CLÍNICA

Hipoperfusión sistémica

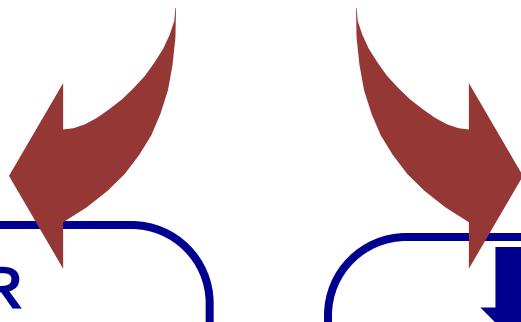
- Taquicardia
- Precordio hiperdinámico
- Pulso pedio saltones.
- Aumento de la presión diferencial
- Oligoanuria

Fallo cardíaco

- Hepatomegalia
- Anuria
- Ausencia de soplo

Fisiopatología

DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE



FLUJO PULMONAR

- Disminución de la complianza.
- Edema
- Hemorragia pulmonar

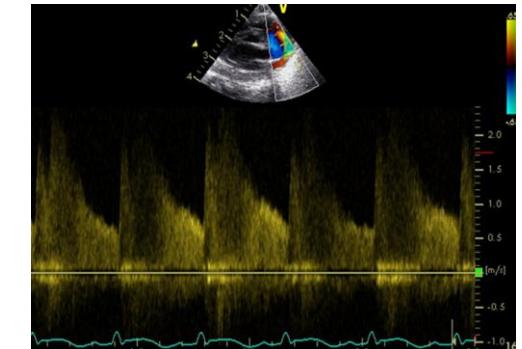
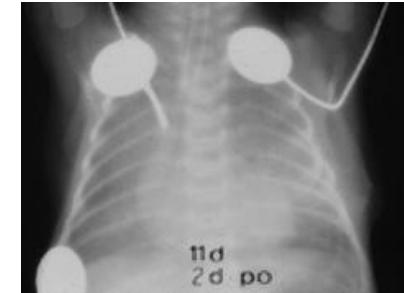
FLUJO SISTÉMICO

- A nivel digestivo: NEC
- A nivel renal: IR
- A nivel cerebral : HIV

Skinner J. *Diagnosis of patent ductus arteriosus*. Semin Neonatol. 2001;6(1): 49–61

Diagnóstico

- CLÍNICO
- PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:
 - Gasometría: acidosis metabólica....inespecífica
 - Biomarcadores: PNA (N-terminal pro-BNP > 11.400 pgr/ml)
 - Radiografía de tóraxinespecífica
 - ECOCARDIOGRAMA



El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. **Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers.** Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2005;90(5): F419 –F422

Ecocardiograma

Características del DAP:

> 1-5-2 mm, Vel < 2m/seg

Hiperaflujo pulmonar:

Rel AI/Ao, Rel VI/Ao , REL E/A

F. anteróg. RPI

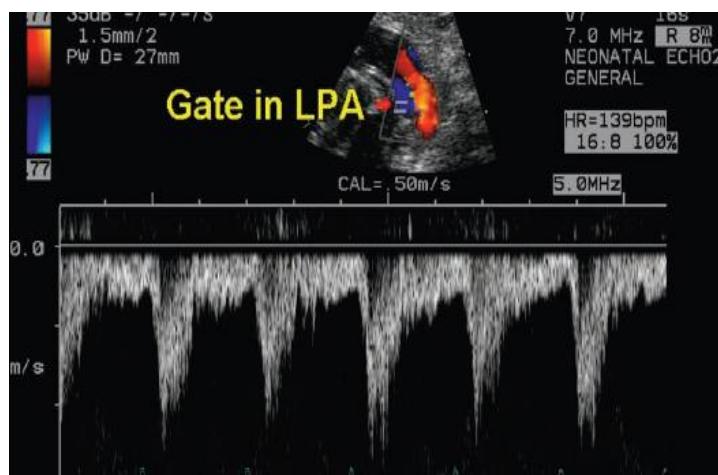
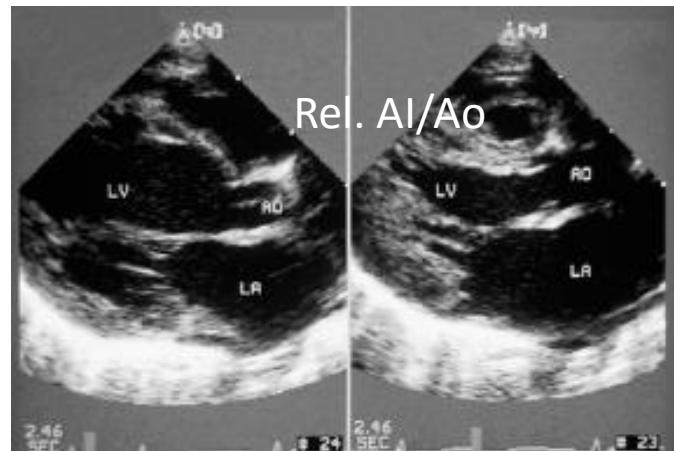
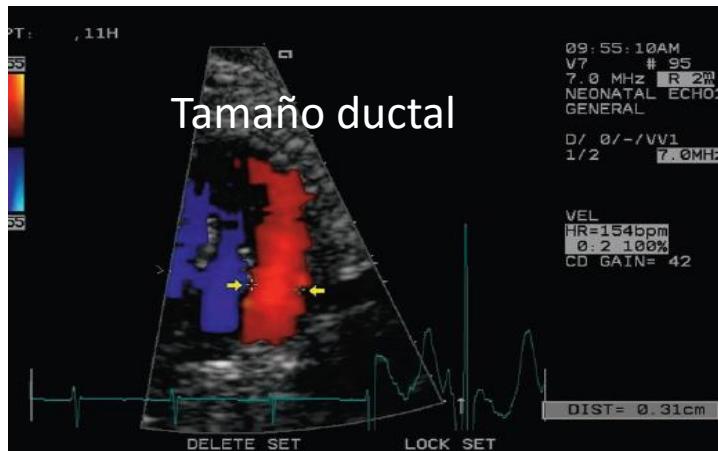
Hipoperfusión sistémica: GCVI,

F. diast. retrogr. Ao desc.

Descartar cardiopatía congénita asociada

- Manuela Condò, et al. **Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods.** Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012;97:F35–F38.

Ecocardiograma



Esquema propuesto para decidir el manejo del ductus arterioso permeable (PDA) y determinar la magnitud del ductus arterioso permeable hemodinámicamente significativo (PDAHS), basado en criterios clínicos y ecocardiográficos

CLÍNICA	ECOCARDIOGRAFÍA
C1 asintomático	E1 No hay evidencia de flujo ductal en el examen 2D o doppler
C2 leve Dificultad en la oxigenación ($\text{IO} < 6$). Episodios de desaturación de oxígeno, bradicardia o apnea ocasionales (<6). Asistencia respiratoria (nCPAP) o ventilación mecánica (MAP < 8) Intolerancia digestiva ($> 20\%$ restos gástricos). Evidencia radiológica de aumento de la vascularización pulmonar.	E2 DAP no significativo Diámetro ductal pequeño: 1,5 mm. Flujo ductal restrictivo DC (DA Vmax .2.0 m / s) No hay signos de sobrecarga de volumen Izquierda (pj regurgitación mitral 2.0 m / s ó relación AI/Ao :1.5: 1) No hay signos de sobrecarga de presión de VI (pj E / A: 1 ratio ó TRIV DE 0.50) Flujo diastólico sistémico normal (arteria mesentérica superior, cerebral media).
C3 moderada Dificultad de oxigenación ($\text{IO} 7-14$). Frecuentes (cada hora) episodios de desaturación de oxígeno, bradicardia o apnea. El aumento de los requisitos de ventilación (MAP de 9-12). Intolerancia digestiva, distensión abdominal ó vómitos. Oliguria con leve elevación de la creatinina plasmática. Hipotensión sistémica (TA media o diastólica baja) que requiere un cardiotrópico. Cardiomegalia radiológica o edema pulmonar. Acidosis metabólica leve ($\text{pH } 07.01 \text{ a } 07.25$ y / o déficit de bases de -7 a -12).	E3 DAPHS moderado Diámetro ductal 1,5-3,0 mm. Flujo transductal no restrictivo (DA Vmax, 2,0 m / s) Sobrecarga de volumen de VI leve moderada (pj LA: Ao de 1,5 a 2: 1). Sobrecarga de presión de corazón izquierdo leve moderada (pj relación E / A > 1 ó TRIV 50-60) Flujo diastólico disminuido en la arteria mesentérica superior, arteria cerebral media o de la arteria renal.
C4 severa Dificultad en la oxigenación ($\text{IO}> 15$). Altos requerimientos de ventilación (MAP 1 ≥ 2) o necesidad de ventilación de alta frecuencia. Hemorragia pulmonar importante o recurrente. Distensión abdominal, NEC-like ó eritema evidente. Fallo renal agudo. Inestabilidad hemodinámica que requiere más de un fármaco cardiotrópico. Acidosis metabólica moderada-grave ($\text{pH } \leq 7,1$) o déficit de base >-12 .	E4 DAPHS grande 3.0 mm de diámetro transductal Transductal flujo pulsátil sin restricciones Sobrecarga de volumen de corazón izquierdo (pj LA: Ao de 0.2: 1, vel de regurgitación mitral $>2.0 \text{ m / s}$) Sobrecarga de presión severa del corazón izquierdo de carga (pj E / A > 1.5 ó TRIV 0.60). Inversión del flujo diastólico final en la arteria mesentérica superior, arteria cerebral media o de la arteria renal.

DAPHS:
DAP grande,
No restrictivo,
Sobrecarga de
AI y VI,
Robo
sistémico

Tratamiento

- Tratar o no tratar
- ¿Cuando tratar?
- ¿Como tratar?

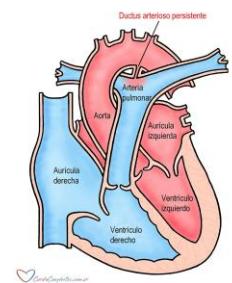


William E Benitz **Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat?**

Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012; 97 :F80–F82.

Tratar o no tratar

- Asociación entre DAP y morbilidades y mortalidad neonatal.
- Retraso del tratamiento y disminución de la respuesta a los inhibidores de la COX.
- Tolerancia permisiva del DAP y DBP.

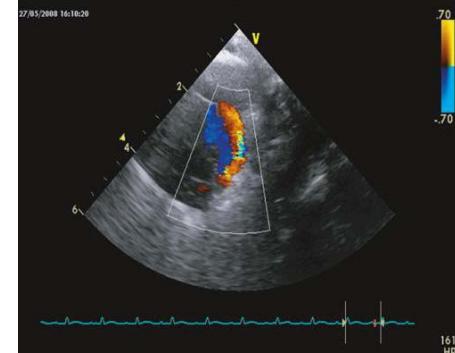


William E. Benitz, MD, FAAP, COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. **Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants.** PEDIATRICS Volume 137, number 1, January 2016 :e 20153730.

Tratar o no tratar

50 ensayos. 4878 pretérminos.

- Alta tasa de cierre espontáneo del DAP.
- Falta de evidencia en la eficacia del tratamiento a largo plazo.
- Efectos secundarios del tratamiento.



W.E. Benitz. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis?. Division of Neonatal and Developmental Medicine, Palo Alto CA; USA. Journal of Perinatology (2010) 30, 241- 252.

¿Cuando tratar?

- Tratamiento profiláctico.
- Tratamiento en el DAP presintomático.
- tratamiento en el DAP sintomático precoz/ tardío.
 - DAP Hemodinámicamente significativo (DAPHS)
 - Criterios clínicos, ecocardiográficos y bioquímicos



Hanns Sallmon, Petra Koehne, Georg Hansmann. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. Clinics in Perinatology, Volume 43 (2016) 113-129.

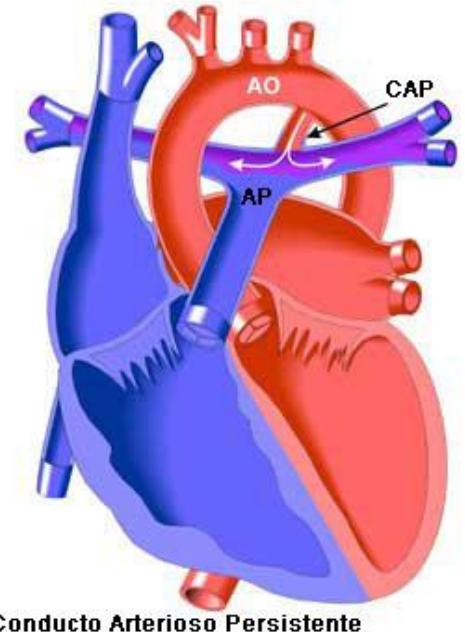
Tratamiento precoz versus tratamiento tardío

- Los lactantes con signos leves de DAP no se benefician del tratamiento precoz en comparación con el tratamiento tardío.
- El alto cierre espontáneo del DAP permite dilatar el tto hasta que sea DAPHS.
- Prevenir ttos innecesarios con drogas potencialmente toxicas en niños prematuros

Sosenko IR1, Fajardo MF, Claure N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. J Pediatr. 2012 Jun;160(6):929-35.

¿Como tratar?

- Tratamiento conservador.
- Tratamiento farmacológico.
 - Indometacina.
 - Ibuprofeno.
 - Paracetamol.
- Tratamiento quirúrgico/ oclusión con catéter



Conducto Arterioso Persistente

Hannes Sallmon. *Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus*. Clinics in Perinatology, Volume 43 (2016) 113-129.

Tratamiento conservador

- Oxigenación adecuadas. Rango 90-95.
- Uso de PEEP.
- Mantener un hematocrito entre 35-40 %.
- Restricción hídrica la 1^a sem, entre 110- 130 ml/Kg/día.
- Hipercapnia permisiva.



Cotton RB, Lindstrom DP, Knarek et al. **Effect of positive-end-expiratory-pressure on right ventricular output in lambs with hyaline membrane disease.** Acta Paediatr Scand 1980; 69: 603.

Indometacina

- Indometacina profiláctica...menos HIV pero no influye en el neurodesarrollo posterior.
- Indometacina ciclo corto versus ciclo largo.
- Indometacina perfusión continua versus intermitente.
- Contraindicaciones y efectos secundarios >> Ibuprofeno.

Benitz WE and COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Pediatrics.2016;137(1):e20153730

Ibuprofeno

- Dosis: 1er día: 10 mg/ Kg/ día, 2º y 3er día: 5 mg/Kg/ día.
- Efectividad en cierre ductal similar a la indometacina (70-85%) .
- Reduce el riesgo de NEC y la I. Renal transitoria.
- *Pendiente de evaluación las ALTAS DOSIS de ibuprofeno versus estándar y la administración temprana versus expectante.*

Ohlsson A. Ibuprofeno para el tratamiento del conducto arterioso permeable en neonatos prematuros y / o de bajo peso al nacer. Revisión Cochrane 2013 May 30; 4: CD003481

Ibuprofeno

- Nivel óptimo de ibuprofeno en suero de 5,5 mg /l, sensibilidad del 100% y especificidad del 93% para el cierre ductal.
- Los niveles fueron bajos en los pacientes con DAPHS no cerrados con Ibuprofeno ($p = 0,003$).
- Nivel de ibuprofeno en suero en el primer día de tratamiento parece ser un factor importante para un cierre ductal eficaz.

S. Yurtutan, O. Erdeve, M. Y. Oncel. The relationship between trough drug concentrations and ductal closure in preterm infants treated with three-dose-oral ibuprofen. Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, vol. 26, no. 13, pp. 1306–1310, 2013.

Ibuprofeno oral



- Ibuprofeno oral es más eficaz que el ibuprofeno IV para el cierre del DAP .
- Aumento de cistatina-C con el tratamiento oral, precaución en pacientes con función renal límite.

Ohlson A. *Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants*. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 18;2:CD003481

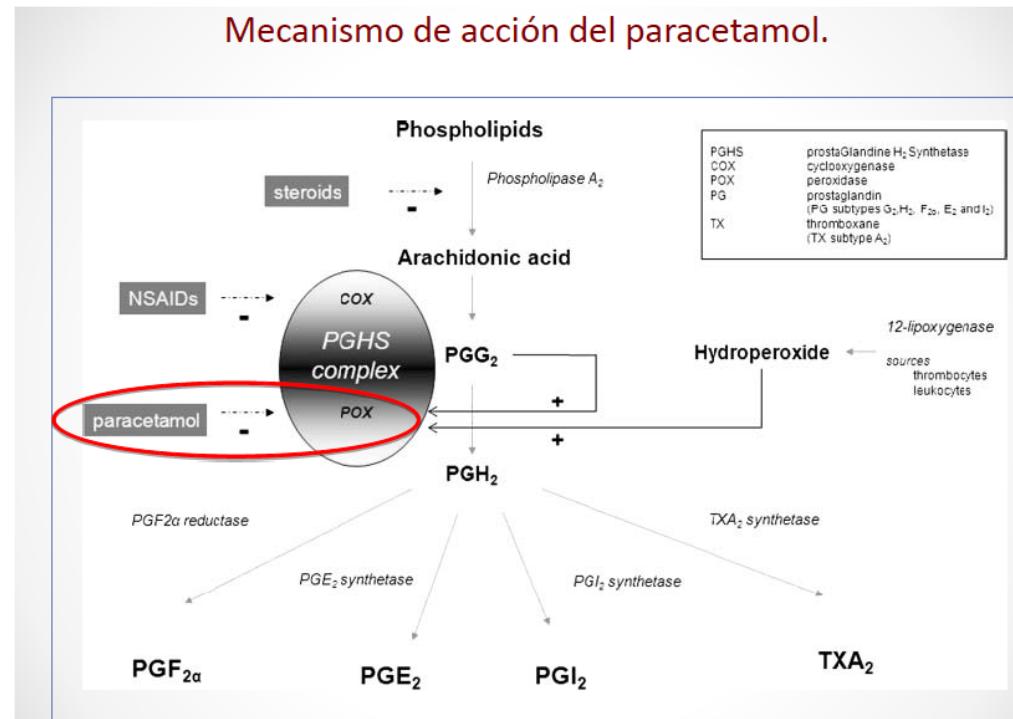


T. Gokmen, O. Erdeve, N. Altug. "Efficacy and safety of oral versus intravenous ibuprofen in very low birth weight preterm infants with patent ductus arteriosus," Journal of Pediatrics, vol. 158, no. 4, pp. 549.e1–554.e1, 2011.

Nueva terapia para el DAP

- Paracetamol oral.
- Paracetamol IV

Dosis: 15 mg / kg / dosis cada 6h.



Terrin G, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2016;101:F127–F136

M. Kaplan and D. Hammerman. Arteriosus Treatment Ductal Closure With Paracetamol: A Surprising New Approach to Patent Ductus. Pediatrics 2011;128;e1618.

- Prematuros 5 (EG: 26 -32 semanas, edad postnatal: 3-35 días) con DAPHS.
 - ✓ **Paracetamol tratamiento oral 15 mg / kg dosis cada 6 horas.**
 - ✓ Contraindicaciones para tratar con ibuprofeno.
 - ✓ Cierre del DAP dentro de las 48 horas.
 - ✓ No se ha observado toxicidad.

Ohlsson A, Shah P. Paracetamol (acetaminofeno) para el conducto arterioso persistente en lactantes prematuros o de bajo peso al nacer. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015 Issue 3. Art. No.: CD010061.



2 estudios. 250 prematuros.

- Sin diferencias significativas entre el tratamiento con paracetamol oral versus ibuprofeno oral para el cierre del DAP.
- No hubo diferencias significativas en los resultados secundarios a excepción de la diminución de los días de oxígeno y de la hiperbilirrubinemia.

Dan Dang et al. Comparison of Oral Paracetamol versus Ibuprofen in Premature Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Controlled Trial. PLoS ONE 8(11): e77888

Ensayo controlado aleatorizado 160 RN, 80 Ibuprofeno/80 paracetamol:

El conducto se cerró en 65 (81,2%) niños del grupo de paracetamol en comparación con 63 (78,8%) del Ibuprofeno.

Paracetamol: menor riesgo de hemorragia gastrointestinal e hiperbilirrubinemia en comparación con el ibuprofeno.

Mehmet Yekta Oncel et al. et al. *Oral Paracetamol versus Oral Ibuprofen in the Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Randomized Controlled Trial.* Journal of Ped. March 2014. Volume 164, Issue 3, Pages 510–514.e1

Estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, 90 RNPT
EG \leq 30 semanas, peso al nacer \leq 1250 g.

El DAP se cerró :
grupo de ibuprofeno oral en 31 (77,5%)
grupo de paracetamol oral 29 (72,5%)



Paracetamol: Conclusiones

- No tiene ningún efecto vasoconstrictor periférico.
- El paracetamol carece de los efectos adversos asociados a los fármacos antiinflamatorios no esteroideos.
- DAP y contraindicaciones para los antiinflamatorios no esteroideos.
- Parece ser efectiva después del fracaso del tratamiento con ibuprofeno antes que la cirugía.



Gianluca Terrin. *Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis.* Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2016;101:F127-F136 .

Tratamiento quirúrgico



- Tras fracasar dos-tres ciclos de ibuprofeno.
- Contraindicación del tratamiento médico.
- Cirugía abierta: toracotomía
- En niños más mayores: cateterismo (futuro?)

Malviya MN1, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev. 2013.

DIAGRAMA DE ACTUACIÓN

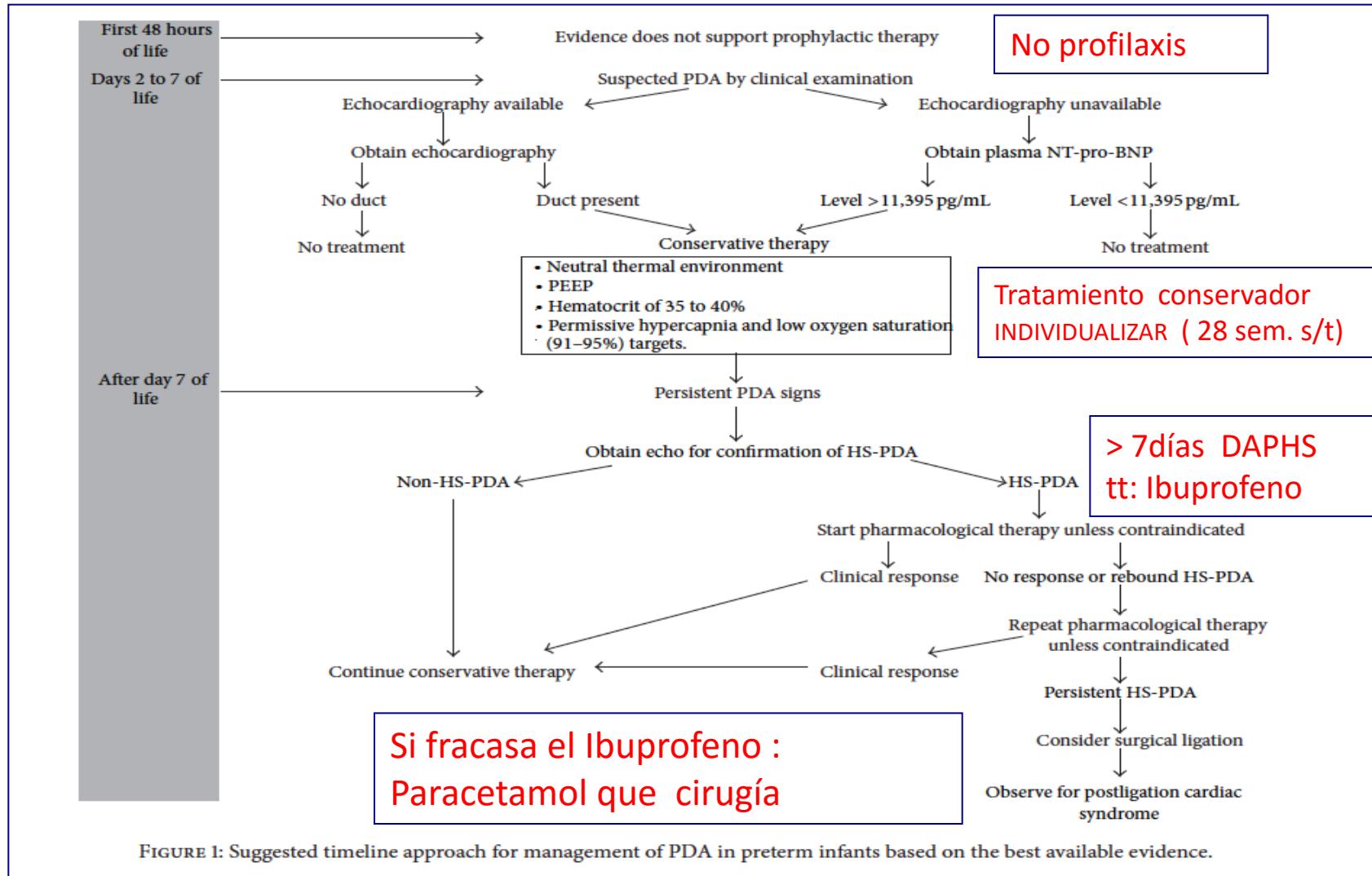


FIGURE 1: Suggested timeline approach for management of PDA in preterm infants based on the best available evidence.

Hesham Abdel-Hady. *Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: Do We Have the Right Answers?* . BioMed Research International. Volume 2013 (2013), Article ID 676192, 1

CONCLUSIÓN

No tratamiento profiláctico.

Tratamiento conservador en DAP pequeños asintomáticos.

Tratamiento precoz en casos seleccionados.

DAPHStratamiento conservador.....DAPHS.....

TT tardío, en la 2^a semana de vida.

De elección Ibuprofeno (oral /IV) y si contraindicación ó fracaso...Paracetamol (oral/IV)y esperar más estudios

Cierre quirúrgico si fracasa todo lo anterior.

