



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“GUIA PARA CIERRE DEL DUCTUS ARTERIOSO PERMEABLE CON IBUPROFENO POR VIA
ENTERAL. SERVICIO DE NEONATOLOGIA HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGIA**

PRESENTA:

DR. JOSE MANUEL ROJAS VILLALVAZO

HERMOSILLO, SONORA

AGOSTO 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“GUIA PARA CIERRE DEL DUCTUS ARTERIOSO PERMEABLE CON IBUPROFENO POR VIA ENTERAL.
SERVICIO DE NEONATOLOGIA HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE NEONATOLOGIA

PRESENTA:

DR. JOSE MANUEL ROJAS VILLALVAZO

DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS
DIRECTOR GENERAL HIES

DRA. ELBA VAZQUEZ PIZAÑA
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION
Y CALIDAD DEL HIES

DR. CARLOS ARTURO RAMIREZ RODRIGUEZ
PROFESOR TITULAR

DRA. ERIKA FLOR SOSA CRUZ
ASESOR

DR. JAIME CORELLA VALENCIA
ASESOR

Agradecimientos

Al finalizar un trabajo tan arduo y lleno de dificultades como el desarrollo de una tesis es inevitable que te asalte un muy humano egocentrismo que te lleva a concentrar la mayor parte del mérito en el aporte que has hecho. Sin embargo, el análisis objetivo te muestra inmediatamente que la magnitud de ese aporte hubiese sido imposible sin la participación de personas e instituciones que han facilitado las cosas para que este trabajo llegue a un feliz término. Por ello, es para mí un verdadero placer utilizar este espacio para ser justo y consecuente con ellas, expresándoles mis agradecimientos.

Debo agradecer de manera especial y sincera a mis maestros la Dra. Erika Flor Gosa Cruz, el Dr. Carlos Arturo Ramírez Rodríguez y al Dr. Jaime Corella Valencia por aceptarme para realizar esta tesis bajo su dirección. Su apoyo y confianza en mi trabajo además de su capacidad para guiar mis ideas, ha sido un aporte invaluable, no solamente en el desarrollo de esta tesis, sino también en mi formación como investigador. Las ideas propias, siempre enmarcadas en su orientación y rigurosidad, han sido la clave del buen trabajo que hemos realizado juntos, el cual no se puede concebir sin su siempre oportuna participación. Les agradezco también el haberme facilitado siempre los medios suficientes para llevar a cabo todas las actividades propuestas durante el desarrollo de esta tesis.

Quiero agradecer a mi esposa, la Dra. Paola Livieth Reza Robles, su comprensión y paciencia por aguantar la carga de un marido en "estas" condiciones. Gracias corazón.

Agradecer hoy y siempre a mi familia, porque a pesar de no estar presentes físicamente, se que siempre procuran mi bienestar y está claro que si no fuese por el esfuerzo realizado por ellos, mis estudios no hubiesen sido posible. A mis padres y mis hermanos, porque a pesar de la distancia, el ánimo, apoyo y alegría que me brindan me dan la fortaleza necesaria para seguir adelante.

En general quisiera agradecer a todas y cada una de las personas que han vivido conmigo la realización de esta tesis, con sus altos y bajos y que no necesito nombrar, porque tanto ellas como yo sabemos que desde los más profundo de mi corazón les agradezco el haberme brindado todo el apoyo, colaboración, ánimo y sobre todo cariño y amistad.

Deseo agradecer sinceramente a todo el personal de esta institución y a nuestra Alma Mater la Universidad Nacional Autónoma de México, así como, reconocer el importante trabajo que desempeñan en beneficio de la investigación en México.

Índice

| | |
|-----------------------------------|-----------|
| Planteamiento del problema | 1 |
| Introducción | 2 |
| Antecedentes | 6 |
| Objetivo General | 8 |
| Justificación | 9 |
| Metodología | 10 |
| Algoritmo | 13 |
| Bibliografía | 16 |

Resumen.

Introducción. El ductus arterioso permeable (DAP) es el más común de los defectos cardiocirculatorios en neonatos pretérmino. Tiene una incidencia del 80% en menores de 1,000g y/o 28 semanas de gestación. Un ductus arterioso permeable hemodinámicamente significativo (DAP-HS) es sintomático y se demuestra por ecocardiograma y siempre requiere de tratamiento. La indometacina es el medicamento de primera elección para cierre del DAP, en hospitales donde no se dispone de indometacina intravenosa se recomienda el uso de ibuprofeno por vía intravenosa con resultados similares, se ha reportado el uso de ibuprofeno por vía enteral con un rango de cierre del DAP superior al 80% y sin aumento de los efectos adversos. En México no se cuenta con presentaciones intravenosas de ambos medicamentos por lo que se justifica el uso de ibuprofeno por vía enteral con precaución y se recomienda llevar un registro adecuado para mejorar el perfil de seguridad y eficacia de este régimen.

Metodología. Se realizó una búsqueda bibliográfica de los últimos 10 años sobre tratamiento médico-quirúrgico para cierre del DAP, y con enfoque específicamente hacia cierre con ibuprofeno por vía enteral, basado principalmente en Librería Cochrane, metanálisis y consensos establecidos.

Resultados. Se desarrolló una guía (algoritmo) de manejo apegado a los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica.

Palabras clave: Ductus arterioso permeable; Cierre con ibuprofeno oral.

Planteamiento del problema.

La persistencia del ductus arterioso se ha convertido en un problema grave en neonatología, se relaciona con complicaciones que asociado a la propia prematurez producen resultados negativos sobre la mortalidad y la calidad de vida de los sobrevivientes.

El uso de indometacina y/o ibuprofeno por vía intravenosa ha mejorado esta problemática pero por el momento en nuestro hospital no están disponibles, en algunos países se ha empleado el uso de ibuprofeno por vía enteral con resultados alentadores, aunque se recomienda su uso con precaución y no se ha estandarizado su empleo.

Por medio de esta guía se pretende llevar un registro adecuado que permita estandarizar el tratamiento para cierre del ductus, evitar complicaciones, abrir las puertas a nuevas investigaciones y sobre todo minimizar las secuelas y mejorar la calidad de vida de nuestros prematuros.

Introducción.

El ductus arterioso (DA) representa la persistencia de la porción terminal del sexto arco branquial. Durante la vida fetal, el DA sirve para desviar la sangre desde los pulmones llenos de líquido hacia la aorta descendente y la placenta. Después del nacimiento, la constricción del conducto arterioso y la obliteración de su luz separan la circulación pulmonar de la sistémica. En recién nacidos prematuros el DA falla frecuentemente en el cierre. Las consecuencias clínicas de un ductus arterioso permeable (DAP) se relacionan con el grado del cortocircuito de izquierda a derecha a través de la DAP y con el cambio asociado en el flujo sanguíneo a los pulmones, los riñones e intestino.⁽¹⁾

El DAP es el más común de los defectos cardiocirculatorios en neonatos pretérmino. En el recién nacido a término, el cierre del ductus arterioso se produce en dos fases: 1. "funcional" el cierre de la luz en las primeras horas después del nacimiento por la constricción del músculo liso y, 2. "anatómica" oclusión de la luz en los próximos días a causa de engrosamiento de la íntima y una amplia pérdida de células musculares lisas de la parte interna de la media.⁽¹⁾

La incidencia del DAP se ha reportado con referencia al peso al nacer en el 100% de los menores de 750g, en el 80% con peso entre 751 y 999g, y en el 47% con peso entre 1,000 y 1,500g, en cuanto a las semanas de gestación se reporta un 80% en menores de 28 semanas y sólo un 47% en prematuros entre las semanas 28 y 32. Estudios de ecocardiografía Doppler en recién nacidos a término indican que el cierre funcional del ductus se ha producido en casi un 50% a las 24 horas, en el 90% a las 48 horas, y en todos a las 72 horas. La tasa de cierre del ductus se retrasa en los recién nacidos prematuros, sin embargo, prácticamente todos los bebés sanos nacidos prematuros de 30 semanas de

gestación o mayores se ha cerrado el ductus al cuarto día después de su nacimiento. El Síndrome de dificultad respiratoria (SDR) retrasa el cierre del DA, sin embargo, en la mayoría de los bebés de 30 semanas de gestación o mayores, el impacto real del SDR sobre el cortocircuito ductal puede ser menor de lo que comúnmente se asume (sólo el 11% aún están abiertos después de 4 días). En lo que respecta a los prematuros menores de 30 semanas el cierre funcional sólo se da en el 35% de los casos disminuyendo conforme decrece la edad gestacional.^(2,3)

El concepto de DAP hemodinámicamente significativo (HS) es algo “amplio”. Un DAP-HS es aquel que, en general, es sintomático, pero puede no serlo durante los primeros días de vida, y se demuestra en el ecocardiograma Doppler por un cortocircuito de izquierda a derecha importante a través del DAP^(1,4). Los signos clínicos no son de gran valor para diagnosticar un DAP en forma precoz, la sensibilidad y la especificidad del soplo cardíaco superan el 90 % sólo después del sexto día de vida. Basándose en la bibliografía revisada, un DAP-HS siempre debe tratarse para evitar de esta forma la aparición de complicaciones que no sólo incrementan la morbilidad, muchas vinculadas a alteraciones importantes del neurodesarrollo, sino que también son potencialmente letales⁽⁵⁾. La morbilidad está dada por dos mecanismos principalmente: 1. Sobrecarga pulmonar que provoca compresión alveolar y por ende alteración en la ventilación/perfusión, que se traduce en hipoxemia, esto repercute en el equilibrio ácido-base ocasionando acidosis respiratoria, que lleva a requerir mayor apoyo ventilatorio por un tiempo prolongado, lo que incrementa el riesgo de hemorragia pulmonar, así como, la incidencia de displasia broncopulmonar y retinopatía del prematuro y, 2. Secuestro diastólico, lo que conlleva alteraciones en el flujo sanguíneo cerebral con mayor riesgo de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular, además de una disminución del flujo sanguíneo esplácnico

y renal con un incremento del riesgo de enterocolitis necrosante e insuficiencia renal aguda.^(6,7,8)

En lo que se refiere al tratamiento no hay evidencia de que la ligadura quirúrgica altere la evolución en la aparición de los cambios histológicos de displasia broncopulmonar, no hay diferencia en los días de ventilación mecánica, ni en la incidencia de enterocolitis o retinopatía, por lo que no existe un consenso en cuanto a su indicación, se recomienda que en pacientes con DA mayor de 2.5 mm, con peso al nacer menor de 1,000g, se debe contemplar la cirugía como primera opción de tratamiento ya que el fracaso terapéutico es muy alto, así como, las complicaciones, o en pacientes con DAP HS en los que se contraindique el manejo médico^(9,10). La indometacina es el medicamento de primera elección con índices de cierre del DAP reportados entre el 70 y el 80%, aunque se ha reportado efectos adversos como aumento en la incidencia de enterocolitis necrosante, insuficiencia renal aguda, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular y hemorragia gastrointestinal^(11 12,13,14,15,18,17,18). En hospitales donde no se dispone de indometacina intravenosa se recomienda el uso de ibuprofeno por vía intravenosa con resultados similares en lo que respecta al rango de cierre del DAP pero menos efecto sobre el flujo renal y esplácnico y, por consiguiente, menores efectos adversos que indometacina, no se recomienda como esquema profiláctico ya que se han reportado asociación con hipertensión arterial pulmonar persistente^(19,20,21). Se ha reportado en la literatura el uso de ibuprofeno por vía enteral con un rango de cierre del DAP superior al 80% y sin aumento de los efectos adversos mencionados, hay reportadas incluso otras estrategias terapéuticas como el uso de furosemide o dopamina para prevenir efectos adversos renales por indometacina, sin cambios en la incidencia de cierre de DAP y sin mejoría de la función renal ni prevención de la oliguria^(22,23), hay estudios sobre el manejo restringido de líquidos

con buenos resultados si se usa con precaución, en los casos en que el cierre medicamentoso o quirúrgico esta contraindicado⁽²⁴⁾.En México no se cuenta con presentaciones intravenosas de ambos medicamentos por lo que se justifica el uso de ibuprofeno por vía enteral con precaución y se recomienda llevar un registro adecuado para mejorar el perfil de seguridad y eficacia de este régimen.

Antecedentes

El Ductus Arterioso Permeable (DAP) es un hallazgo comúnmente encontrado en los prematuros, es convencionalmente tratado con indometacina intravenosa. El Ibuprofeno ha demostrado recientemente ser igual de eficaz y tener menos efectos adversos en prematuros para el cierre del DAP.

En Turquía (2001), Akisü et al, estudiaron 23 prematuros con edades gestacionales entre 28 y 34 semanas y pesos al nacimiento entre 1,050 – 2,000g, compararon ibuprofeno oral vs indometacina intravenosa con un cierre del DAP (83% vs 73%)⁽²⁵⁾.

En la India (2002), Hariprasad et al, estudiaron 13 prematuros con edades gestacionales entre 28 y 35 semanas y peso al nacer entre 1,100 y 2,300g, dieron sólo ibuprofeno oral, reportaron un cierre del DAP de un 85%⁽²⁶⁾.

En Tailandia (2002), Supapannachart et al, estudiaron 18 prematuros menores de 34 semanas y con peso al nacer 1450g (\pm 500g), compararon ibuprofeno oral vs indometacina intravenosa, reportaron un cierre del DAP (78% vs 89%)⁽²⁷⁾.

En Israel (2003), Heyman et al, estudiaron 22 prematuros con edades gestacionales entre 24 y 31 semanas y peso al nacer entre 380 y 1,500g, ofrecieron sólo ibuprofeno oral, reportaron un cierre del DAP del 95%⁽²⁸⁾.

En Tailandia (2003), Chotigeat et al, estudiaron 30 prematuros menores de 34 semanas con peso al nacer de 1,400g (\pm 400g), compararon ibuprofeno oral vs indometacina intravenosa, reportaron un cierre del DAP (40% vs 60%)⁽²⁹⁾.

En Tailandia (2006), Sangtawesin et al, estudiaron 42 prematuros con edades gestacionales entre 28 y 32 semanas y peso al nacer 1,280g (\pm 80g), compararon ibuprofeno oral vs placebo, reportaron un cierre del DAP (95% vs 65%)⁽³⁰⁾.

En Egipto (2007), Aly et al, estudiaron 21 prematuros con edades gestacionales entre 37 y 35 semanas con peso al nacer 1,702g (± 449 g), compararon ibuprofeno oral vs indometacina intravenosa, reportaron un cierre del DAP (83% vs 78%)⁽³¹⁾.

En Irán (2007), Fakhraee et al, estudiaron 36 prematuros con edad gestacional 31.2 semanas ($\pm 1,7$) y peso al nacer 1,590g (± 372 g), compararon ibuprofeno oral vs indometacina oral, reportaron un cierre del DAP (100% vs 83%)⁽³²⁾.

En Túnez (2007), Cherif et al, estudiaron 40 prematuros con edades gestacionales entre 25 y 31.5 semanas con peso al nacer de 630g a 1,770g, ofrecieron sólo ibuprofeno oral, reportaron un cierre del DAP de un 95%⁽³³⁾.

En Irán (2008), Pourarian et al, estudiaron 20 prematuros con edad gestacional 32.1 semanas ($\pm 3,7$) y peso al nacer 1,790g (± 516 g), compararon ibuprofeno oral vs indometacina oral, reportaron un cierre del DAP (80% vs 70%)⁽³⁴⁾.

En Túnez (2008), Cherif et al, estudiaron 64 prematuros con edades gestacionales entre 25 y 31.5 semanas y con peso al nacer de 630g a 1,470g, compararon ibuprofeno oral vs intravenoso, reportaron un cierre del DAP (84% vs 63%)⁽³⁵⁾.

En la India (2008), Manjunath et al, estudiaron 80 prematuros menores de 32 semanas, con peso al nacer entre 500 y 2,000g, solamente administro ibuprofeno oral, reporta un cierre del DAP de un 85%⁽³⁶⁾.

En Qatar (2008), Salama et al, estudiaron 41 prematuros con edad gestacional 27.7 semanas ($\pm 2,6$) y peso al nacer 1,073g (± 649 g), compararon ibuprofeno oral vs indometacina intravenosa, reportaron un cierre del DAP (67% vs 50%)⁽³⁷⁾.

No se encontraron antecedentes de estudios realizados en México en nuestra revisión, además, de que no encontramos antecedentes tampoco en nuestro Hospital.

Objetivo general

Realizar una guía de manejo para el cierre del Ductus Arterioso Permeable con ibuprofeno vía enteral, en recién nacidos menores de 1,000g de peso al nacer ó menores de 28 semanas de edad gestacional. En el servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Justificación

Establecer un protocolo de tratamiento con ibuprofeno oral para cierre de conducto arterioso en el Servicio de Neonatología del Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Metodología

Se realizó una búsqueda bibliográfica de los últimos 10 años sobre tratamiento médico-quirúrgico para cierre del DAP, y con enfoque específicamente hacia tratamiento con ibuprofeno por vía enteral, basado principalmente en Librería Cochrane, metanálisis y consensos establecidos.

Se desarrolló una guía (algoritmo) de manejo apegado a los resultados obtenidos en la revisión bibliográfica. Se excluyeron de la guía aquellos prematuros en quienes el cierre del DA en forma espontánea (fisiológico) según incidencia se encuentra por encima del 80% para su peso y edad gestacional, y en los que la intervención de un medicamento conlleva riesgo de efectos adversos ampliamente demostrados. Se decidió incluir prematuros menores de 28 semanas y/o menores de 1,000g de peso al nacer ya que la incidencia de DAP en este grupo se encuentra en alrededor del 80% y el cierre espontáneo (fisiológico) sólo se alcanza en el 30%, y en los cuales se ha demostrado que el cierre medicamentoso del DAP significa una mejoría de la morbilidad y la mortalidad asociadas.

Se realizará ultrasonograma transfontanelar por médico radiólogo entre las 24 y 48 horas de vida para descartar hemorragia intraventricular (en este grupo de edad estas se presentan en un 50% en las primeras 24 horas de vida y hasta un 65% en las siguientes 24 horas). Se realizará ecocardiografía doppler posterior a las 48 horas de vida por el servicio de cardiología pediátrica y en aquellos pacientes que se demuestre DAP HS (Cuadro 1), se iniciará manejo posterior al segundo día de vida con ibuprofeno vía enteral (Cuadro 2), ya que se han descrito mejores resultados cuando el tratamiento se inicia entre el segundo y quinto día de vida. Se utilizó la escala de Yeh (Cuadro 3) para valoración clínica y de seguimiento, aunque esta es una escala de valoración de insuficiencia cardíaca, sugiere

fuertemente el diagnóstico clínico de DAP HS en prematuros. En aquellos pacientes en quienes este contraindicado el manejo médico (Cuadro 4), se valorará manejo quirúrgico (Cuadro 5), desde el momento que se demuestre DAP HS por ecocardiografía doppler y durante todo el curso de tratamiento según estado clínico del paciente y el método quirúrgico se dejara a decisión del cirujano cardiotorácico. En los prematuros que no sea posible el manejo médico se mantendrá bajo vigilancia estrecha con manejo restrictivo de líquidos (Cuadro 6) y revaloraciones clínicas semanales y se priorizará el cierre quirúrgico en caso de requerirlo.

Cuadro 1. Ductus arterioso permeable Hemodinámicamente significativo.

Flujo continuo a través del DAP

Flujo retrógrado holosistólico en la aorta descendente

Distensión de la aurícula izquierda

- Relación AI:Ao mayor de 1.3

Diámetro ductal superior a 1.5 – 2.0 mm

- Superior a 1.5 mm: Qp/Qs mayor a 1.5
- Superior a 2.0 mm: Qp/Qs de 2 a 1

Relación tamaño del Ductus/diámetro de la aorta descendente mayor a 0.5

AI:Ao = Diámetro de la aurícula izquierda/Diámetro de la raíz aórtica. Qp/Qs = Relación flujo pulmonar a flujo sistémico.

Cuadro 2. Esquema de tratamiento con ibuprofeno por vía enteral.

| | Ibuprofeno |
|-----------------------|-------------------|
| Primera dosis (mg/kg) | 10 |
| Segunda dosis (mg/kg) | 5 |
| Tercera dosis (mg/kg) | 5 |

*Tres dosis con intervalos de 24 horas constituyen un curso completo de tratamiento

Cuadro 3. Contraindicación para el tratamiento con ibuprofeno.

Recuento plaquetario menor a 60,000
Gasto urinario menor a 0.8 ml/kg/hora 12 horas previas a la administración
Creatinina sérica mayor de 1.8 mg/100 ml
Hemorragia gastrointestinal o de cualquier sitio
Hemorragia intraventricular grado II o mayor
Tiempos de coagulación alargados
Sospecha de enterocolitis necrosante radiológica o clínica

*Deben evaluarse antes de cada dosis de ibuprofeno (excepto tiempos de coagulación)

Cuadro 4. Escala de valoración de repercusión clínica de DAP de Yeh.

| Parámetro | 0 | 1 | 2 |
|-------------------------|----------|--------------|---------------------|
| Frecuencia cardiaca | < 160 x' | 161 – 180 x' | > 181 x' |
| Soplo | Ausente | Sistólico | Continuo |
| Pulsos amplios | Ausentes | Braquiales | Braquiales + Pedios |
| Precordio hiperdinámico | Ausente | Palpable | Visible |
| Índice cardiotorácico | < 0.64 | 0.65 | >0.66 |

*Puntuación mayor de 3 es significativa de DAP con repercusión clínica.

Cuadro 5. Valorar manejo quirúrgico.

Diámetro ductal superior a 2.5 mm ya que el fracaso terapéutico y las complicaciones son muy altas.

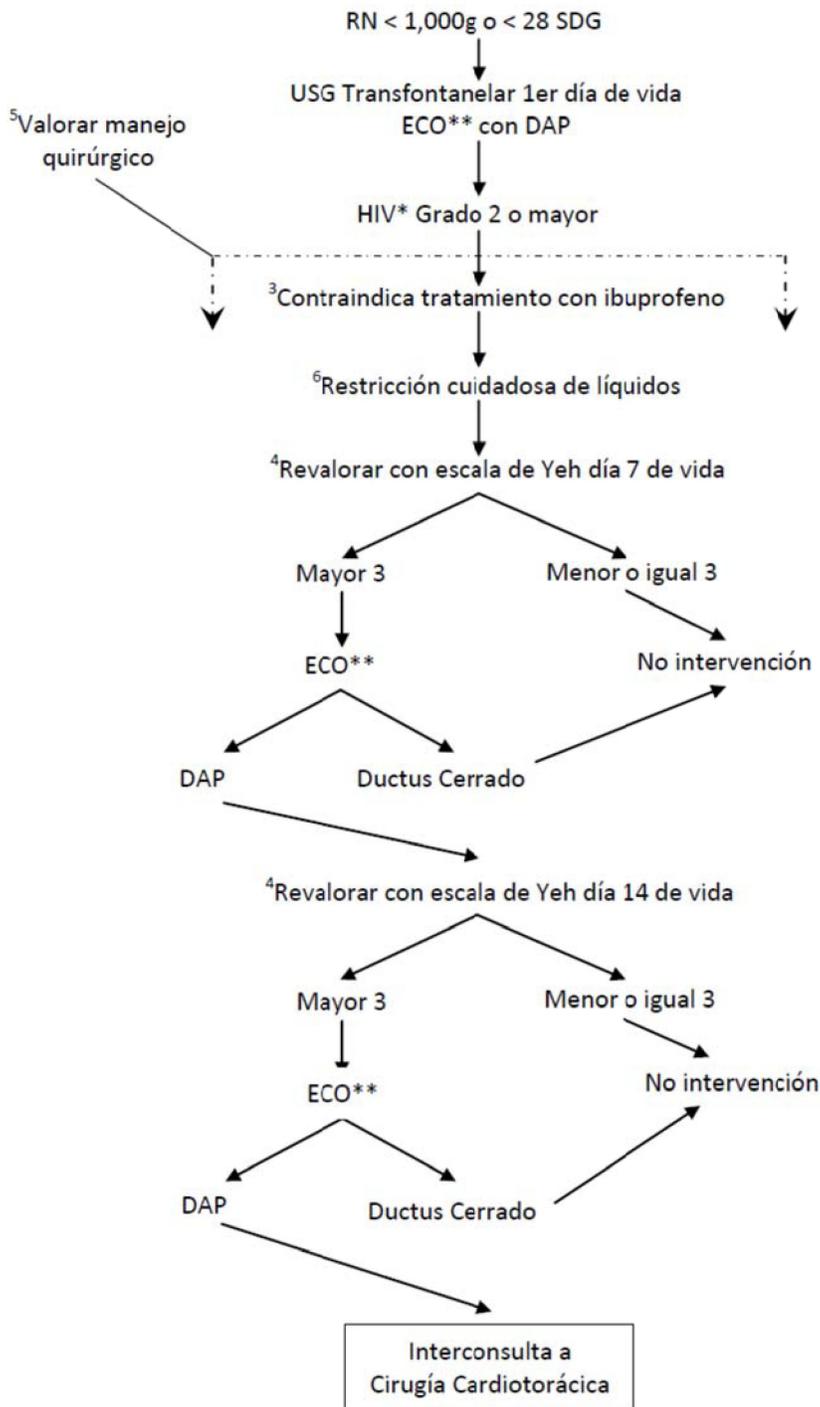
Contraindicación para el tratamiento médico en pacientes donde no se demuestre otra causa que explique el deterioro clínico y/o hemodinámico a excepción del ductus arterioso permeable.

Cuadro 6. Restricción cuidadosa de líquidos.

Disminución de 10 a 20 ml/Kg/día de los requerimientos normales, cuidando de no disminuir el peso corporal más del 10% semanal, y no provocar desequilibrio hidroelectrolíticos ni acido-base, manteniendo volúmenes urinarios por encima de 1 ml/Kg/hora..

Algoritmo para el tratamiento de Ductus Arterioso Permeable (DAP) con ibuprofeno por vía enteral. Servicio de Neonatología Hospital Infantil del Estado de Sonora.

Diagrama 2



*HIV = Hemorragia intraventricular; **ECO = Ecocardiograma; +DAP HS = Ductus arterioso permeable hemodinámicamente significativo; ++DAP No HS = Ductus arterioso permeable no hemodinámicamente significativo

¹Ductus arterioso permeable Hemodinámicamente significativo.

Flujo continuo a través del DAP

Flujo retrógrado holosistólico en la aorta descendente

Distensión de la aurícula izquierda

- **Relación AI:Ao mayor de 1.3**

Diámetro ductal superior a 1.5 – 2.0 mm

- **Superior a 1.5 mm: Qp/Qs mayor a 1.5**
- **Superior a 2.0 mm: Qp/Qs de 2 a 1**

Relación tamaño del Ductus/diámetro de la aorta descendente mayor a 0.5

AI:Ao = Diámetro de la aurícula izquierda/Diámetro de la raíz aórtica. Qp/Qs = Relación flujo pulmonar a flujo sistémico.

²Esquema de tratamiento con ibuprofeno por vía enteral.

| | Ibuprofeno |
|-----------------------|-------------------|
| Primera dosis (mg/kg) | 10 |
| Segunda dosis (mg/kg) | 5 |
| Tercera dosis (mg/kg) | 5 |

*Tres dosis con intervalos de 24 horas constituyen un curso completo de tratamiento

³Contraindicación para el tratamiento con ibuprofeno.

Recuento plaquetario menor a 60,000

Gasto urinario menor a 0.8 ml/kg/hora 12 horas previas a la administración

Creatinina sérica mayor de 1.8 mg/100 ml

Hemorragia gastrointestinal o de cualquier sitio

Hemorragia intraventricular grado II o mayor

Tiempos de coagulación alargados

Sospecha de enterocolitis necrosante radiológica o clínica

*Deben evaluarse antes de cada dosis de ibuprofeno (excepto tiempos de coagulación)

⁴Escala de valoración de repercusión clínica de DAP de Yeh.

| Parámetro | 0 | 1 | 2 |
|--------------------------------|----------|--------------|---------------------|
| Frecuencia cardiaca | < 160 x' | 161 – 180 x' | > 181 x' |
| Soplo | Ausente | Sistólico | Continuo |
| Pulsos amplios | Ausentes | Braquiales | Braquiales + Pedios |
| Precordio hiperdinámico | Ausente | Palpable | Visible |
| Índice cardiorácico | < 0.64 | 0.65 | >0.66 |

*Puntuación mayor de 3 es significativa de DAP con repercusión clínica.

⁵Valorar manejo quirúrgico.

Diámetro ductal superior a 2.5 mm ya que el fracaso terapéutico y las complicaciones son muy altas.

Contraindicación para el tratamiento médico en pacientes donde no se demuestre otra causa que explique el deterioro clínico y/o hemodinámico a excepción del ductus arterioso permeable.

⁶Restricción cuidadosa de líquidos.

Disminución de 10 a 20 ml/Kg/día de los requerimientos normales, cuidando de no disminuir el peso corporal más del 10% semanal, y no provocar desequilibrio hidroelectrolíticos ni acido-base, manteniendo volúmenes urinarios por encima de 1 ml/Kg/hora..

Bibliografía.

1. Golombek SG, Sola A, Baquero H et al. Primer consenso clínico de SIBEN: Enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretermino. *An Pediatr (Barc)*, 2006; 69(5); 454-81.
2. Polin and Fox; *Physiology Neonatal; Mechanisms Regulating the Closure of the Ductus Arteriosus*; 2010; pag 821-825.
3. Piña PP; Tesis: Morbimortalidad del RN con peso < 1,500g en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo del 1 de Agosto de 2001 al 31 de Julio de 2004.
4. Santamaría Díaz H, Gómez Gómez M. Persistencia del conducto arterioso. En: *PAC Neonatología 1. Cardiopatías congénitas*. México DF. Intersistemas SA de CV; 2003; 19-23.
5. Nayaran Meera S, Clyman Roland I. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the neonate. *NeoReviews*, 2003; 3(8); e215-21.
6. Evans Nick, Malcolm Girvan, Osborn David. Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm infant. *NeoReviews*, 2004; 5(3); e86-97.
7. Wyllie Jonathan. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semis Neonatol*, 2003; 8(6); 425-32.
8. Piña PP, Gámez BA, Villa GM. Persistencia del conducto arterioso en RN preterminos características clínicas y diferencias entre las diversas estrategias de tratamiento en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Memorias de trabajo libre del XIII Congreso Nacional de Neonatología. León, Guanajuato, Febrero 2005.

9. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with ciclooxigenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Library. 27 Octubre 2007.
10. Mosalli R, ALFale K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. Cochrane Library. 31 Agosto 2007.
11. Yeh TF, Luken JA, Thalji A. Intravenous indomethacin therapy in premature infants with persistent ductus arteriosus. A double-blind controlled study. *J Pediatr*; 1981; 98; 137-45.
12. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Library; 2004.
13. Fowlie P. Prophylactic indomethacin. Systemic Review and metanalysis. *Arch Dis Child*; 1996; 74; F881-87.
14. Eli Heyman; Iris Morag; David Batash; Rimona Keidar; Saul Baram; Matitihau Berkovitch; Closure of Patent Ductus Arteriosus with oral ibuprofen in premature newborn: A Pilot Study. *Pediatrics*, 2003; 112(5); e354-8.
15. Kazou Itabashi Ohno. Indomethacin responsiveness of patent ductus arteriosus and renal abnormalities in preterm infants treatment with indomethacin. *J Pediatr*; 2003; 143; 203-7.
16. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Library; 26 Abril 2002.
17. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Library, 12 Septiembre 2002.

18. Gork AS, Erhenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. Cochrane Library, 31 Agosto 2007.
19. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Library. 22 Septiembre 2005.
20. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Library. 19 Septiembre 2007.
21. Ohlsson A. Shah S. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Library. 3 Abril 2011.
22. Briori LP, Cambell DE. Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin treated infants with patent ductus arteriosus. Cochrane Library, 9 Abril 2001.
23. Barrintong K, Brion LP. Dopamine vs no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin treated preterm newborn infants. Cochrane Library. 28 Febrero 2002.
24. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Library. 26 Agosto 2002.
25. Akısü M, Özyürek AR, Dorak C, et al. Enteral ibuprofen versus indomethacin in the treatment of PDA in preterm newborn infants [in Turkish]. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2001;44:56–60.
26. Hariprasad P, Sundarajan V, Srimathy G, et al. Oral ibuprofen for closure of hemodynamically significant PDA in premature neonates. *Indian Pediatr*. 2002;39:99–100.
27. Supapannachart S, Limrungsikul A, Khowsathit P. Oral ibuprofen and indomethacin for treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: A

- randomized trial at Ramathibodi Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2002;85(Suppl 4):S1252–S1258.
28. Heyman E, Morag I, Batash D, et al. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: A pilot study. *Pediatrics.* 2003;112:e354.
29. Chotigeat U, Jirapapa K, Layangkool T. A comparison of oral ibuprofen and intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Med Assoc Thai.* 2003;86(Suppl 3):S563–S569.
30. Sangtawesin V, Sangtawesin C, Raksasinborisut C, et al. Oral ibuprofen prophylaxis for symptomatic patent ductus arteriosus of prematurity. *J Med Assoc Thai.* 2006;89: 314–321.
31. Aly H, Lotfy W, Badrawi N, et al. Oral Ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: A randomized pilot study. *Am J Perinatol.* 2007;24:267–270.
32. Fakhraee SH, Badiee Z, Mojtahedzadeh S, et al. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2007;9:399–403.
33. Cherif A, Jabnoun S, Khrouf N. Oral ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Am J Perinatol.* 2007;24:339–345.
34. Pourarian S, Pishva N, Madani A, Rastegari M. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin on closure of patent ductus arteriosus in preterm infants. *East Mediterr Health J.* 2008;14:360–365.
35. Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, et al. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 2008;122:e1256–e1261.

36. Manjunath S, Hariram M. Study of efficacy of oral ibuprofen in preterm neonates with PDA and impact on short term clinical variables. *Early Hum Dev.* 2008;84(Suppl):S154.
37. Salama H, Alsisi A, Al-Rifai H, et al. A randomized controlled trial on the use of oral ibuprofen to close patent ductus arteriosus in premature infants. *J Neonatal Perinatal Med.* 2008;1:153–158.