

Protocolo manejo médico del ductus arterioso persistente Junio 2009

Rama de Neonatología de la Sociedad Chilena de Pediatría (SOCHIPE).

Criterios de inclusión, cualquiera de las siguientes condiciones:

- RN menor de semanas 35 sem con Dg. Ecocardiográfico de Ductus Arterioso Persistente (DAP) hemodinamicamente significativo.
- RN menor de 35 sem con Dg. Clínico de Ductus Arterioso Persistente (DAP). Intentar completar estudio con ecocardiografía.
- Hemorragia Pulmonar en prematuro con Enfermedad de Membrana (EMH) durante la primera semana, aún sin ecocardiografía.

Búsqueda ecocardiográfica del ductus:

- En todo RN menor a 33 semanas, conectado a ventilación mecánica por EMH.
- Hialina con FiO₂ mayor a 30%; a partir de las 48 horas de vida, diariamente, hasta los 4 días de vida, o posteriormente si hay deterioro ventilatorio.
- RN con soplo sugerente de DAP.
- RN con clínica de DAP.

Contraindicaciones relativas al uso de medicamentos indicados para cierre del ductus:

- BUN \geq 30mg/dl
- Creatinina sérica $>$ 1,6 mg/dl
- Diuresis \leq 1 ml/Kg./h. en últimas 8 horas
- Recuento de plaquetas $<$ 60.000 (si es necesario usar tratamiento, transfundir plaquetas previamente)
- Enterocolitis necrotizante
- Hemorragia gastrointestinal.

Medicamentos a utilizar:

- La evidencia científica apoya el uso terapéutico de Indometacina y de Ibuprofeno, ambos vía endovenosa y en infusión lenta.
- No existe diferencia en eventos adversos en el uso terapéutico de ambos medicamentos.
- El ibuprofeno se utiliza cada 24 horas a diferencia de la Indometacina que se administra cada 12 horas.
- No se recomienda administrar Ibuprofeno antes de las 12 horas de vida.

Norma de administración de medicamentos:

Indometacina

Edad Inicio tto	<48 horas	2-7 días	>7 días
1ª dosis	0,20	0,20	0,20
2ª dosis	0,10	0,20	0,25
3ª dosis	0,10	0,20	0,25
Dosis: mg/kg/cada 12 hrs Vía ev a pasar en infusión durante 30-60 min.			
3 dosis en total, cada 12 h, constituyen un curso completo de indometacina			

Ibuprofeno

Dosis de Ibuprofeno: Dosis a utilizar para uso terapéutico: mg/Kg./dosis cada 24 hrs ev.

1ª dosis	10 mg/kg/dosis
2ª dosis	5 mg/kg/dosis
3ª dosis	5 mg/kg/dosis
Se administra cada 24 hrs vía ev. Infusión durante 30-60 min.	
3 dosis en total, cada 24 h, constituyen un curso completo de ibuprofeno	

Monitorización previo a administración

- Creatinina o Nitrógeno Ureico
- Recuento de plaquetas.

Técnica de administración

- Debe ser endovenosa lenta al menos en 30-60 minutos (por bomba de infusión).
- Es necesario administrar 3 dosis, aunque los síntomas desaparezcan durante el curso del tratamiento.
- Si las condiciones clínicas impiden completar el tratamiento al menos se deben administrar 2 dosis.
- Se suspenderá alimentación enteral durante el tratamiento y hasta 12 horas después de la última dosis del fármaco.
- Proteger solución de la luz.
- Realizar ecocardiografía de control después de la última dosis.
- Si persiste Ductus Arterioso clínico y se confirma por ecocardiografía, se deberá dar una segunda cura después de 48 horas de la última dosis.
- Si después de la segunda cura persiste el DAP confirmado por ecocardiografía, deberá plantearse la posibilidad del cierre quirúrgico.
- Si hay contraindicación del cierre farmacológico, deberá plantearse el cierre quirúrgico.

Conducta para tratamiento profiláctico:

- Se recomienda sólo en : RN menor de 28 semanas con membrana hialina severa, antes de las 12 horas de vida y conectado a SIMV ó IMV.
- Usar Indometacina en la siguientes esquema: 0,2 mg/kg primera dosis. Segunda y tercera dosis a las 24 y 48 horas de 0,1 mg/kg cada una. (uso cada 24 horas).
- No se recomienda Ibuprofeno para uso profiláctico.

Laboratorio:

- Antes de la primera dosis: plaquetas.
- Entre dosis: plaquetas, electrolitos y BUN.

Llenar formulario de registro uso de Indometacina y enviar información solicitada periódicamente al MINSAL.

Bibliografía:

1. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. N Engl J Med. 2000;343:674-81.
2. Gimeno Navarro A, Cano Sánchez A, Fernández Gilino C, Carrasco Moreno JI, Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso A, et al. Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. An Pediatr (Barc). 2005; 63:212-8.
3. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: A randomised controlled trial. Eur J Pediatr. 2002;161:202-7.

4. Mosca BM, Lattnazio M, Fumagalli M, Toschetto C. Comparative evaluation of the effect of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1997;131:549-54.
5. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet*. 1995;346:255.
6. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol*. 2001;6:63-73.
7. Plavka SP, Borek I, Bielek J, Kostirova M, Liska K. Ibuprofen vs. indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in very premature neonates. *Pediatric Res*. 2001;49:375A.
8. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2000;47:36-42.
9. Su BH, Lin HC, Chiu HY, Hsieh HY, Chen HH, Tsai YC. Comparison of ibuprofen and indometacin for earlytargeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: A randomized controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93:F94-9.
10. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A metaanalysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr*. 2005;164:135-40.
11. Gimeno Navarro A, Modesto Alapont V, Morcillo Sopena F, Fernández Gilino C, Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso A. Ibuprofen versus indomethacin in the preterm persistent patent ductus arteriosus therapy: Review and meta-analysis. *An Pediatr (Barc)*. 007;67:309-18.
12. Golombek SG, Sola A. , Baquero H. et al. Consenso Clínico sobre ductus arterioso permeable. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(5):454-81. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of

- ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343:674- 81.
13. Gimeno Navarro A, Cano Sánchez A, Fernández Gilino C, Carrasco Moreno JI, Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso A, et al. Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63:212-8.
 14. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: A randomised controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2002;161:202-7.
 15. Mosca BM, Lattnazio M, Fumagalli M, Toschetto C. Comparative evaluation of the effect of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1997;131:549-54.
 16. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet.* 1995;346:255.
 17. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.* 2001;6:63-73.
 18. Plavka SP, Borek I, Bielek J, Kostirova M, Liska K. Ibuprofen vs. indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in very premature neonates. *Pediatric Res.* 2001;49:375A.
 19. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2000;47:36-42.
 20. Su BH, Lin HC, Chiu HY, Hsieh HY, Chen HH, Tsai YC. Comparison of ibuprofen and indometacin for early targeted treatment of patent ductus arteriosus in extremely premature infants: A randomised controlled trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F94-9.

21. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A metaanalysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr*. 2005;164:135-40. Gimeno Navarro A, Modesto Alapont V, Morcillo Sopena F, Fernández Gilino C, Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso A. Ibuprofen versus indomethacin in the preterm persistent patent ductus arteriosus therapy: Review and meta-analysis. *An Pediatr (Barc)*. 007;67:309-18.
22. Golombek SG, Sola A. , Baquero H. et al. Consenso Clínico sobre ductus arterioso permeable. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(5):454-81.
23. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 Jan 25;(1):CD004213.