

HOSPITAL DOCENTE MATERNO INFANTIL "10 DE OCTUBRE"

Conducto arterioso persistente en el recién nacido. Utilidad del uso de la indometacina en su cierre

*Dr. José Manuel Tudela Coloma**

*Dra. Alicia Carreras Fernández***

*Dr. Gustavo Carro Suárez****

*Dra. María del C. Púa Barros*****

*Dra. Lilian Díaz Fernández******

Tudela Coloma, J. M.: Conducto arterioso persistente en el recién nacido. Utilidad del uso de la indometacina en su cierre.

Se informa que en el Hospital Docente Materno Infantil "10 de Octubre", se estudiaron 82 recién nacidos que presentaban CAP en un periodo de 6 años (1978-1983), los que se dividieron en 2 grupos: en el primer grupo control no se utilizó la indometacina como tratamiento (1978-1980), 46 niños; en el segundo, en el cual se utilizó la indometacina como tratamiento (1981-1983), 36 niños, se encontraron los resultados siguientes: fue más frecuente el diagnóstico en el grupo estudio que en el grupo control y en ambos predominó el peso menor de 1 800 g. Se señala que una de las causas que originaron el CAP en los recién nacidos fue la dificultad respiratoria grave, y le siguió la hipoxia severa al nacer. Se expresa que las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron las relacionadas con el aparato cardiovascular; en el grupo estudio fue baja la mortalidad y, en cambio, en el grupo control ésta fue alta, lo que fue altamente significativo.

* Especialista de II Grado en Neonatología. Profesor Asistente de Pediatría, Facultad No. 2, Instituto Superior de Ciencias Médicas. Responsable de la Sala de Cuidados Especiales.

** Especialista de I Grado en Neonatología. Servicio de Neonatología.

*** Especialista de I Grado en Pediatría. Servicio de Neonatología.

**** Especialista de I Grado en Bioestadística. Departamento de Estadísticas de Salud Pública, Instituto de Desarrollo de la Salud, Ciudad de La Habana.

***** Especialista de I Grado en Pediatría. Jefe de la Sala de Gastroenteritis. Hospital Docente "Ángel A. Aballi". Profesor Auxiliar de la Facultad No. 2 de Pediatría, ISCM.

INTRODUCCION

El problema del conducto arterioso persistente (CAP), que produce síntomas, está en aumento de frecuencia en la medida que se ha podido contar con el tratamiento satisfactorio de los pretérminos de muy poco peso.^{1,2}

La frecuencia guarda relación inversa con la madurez y el peso neonatal, y de ellos se ha descrito una incidencia hasta del 41,3%. Lo que más llama la atención son: el típico soplo cardíaco, pulso arterial rebotante, estertores y crisis de apnea. Estos signos se acompañan de una necesidad cada vez mayor de oxígeno.

Durante los últimos años se ha manifestado gran interés sobre el CAP, en los lactantes pretérminos.³⁻¹⁰

Ha pasado casi una década desde que *Kitterman y colaboradores*¹¹ informaron que la ligadura del CAP en lactantes prematuros facilitaba liberarlos de los ventiladores.

Los progresos alcanzados durante la última década nos facilita conocer los factores que regulan la permeabilidad del conducto durante los períodos fetal y neonatal y se ha permitido contar con nuevos regímenes terapéuticos para este trastorno. En la actualidad, es posible cerrar el

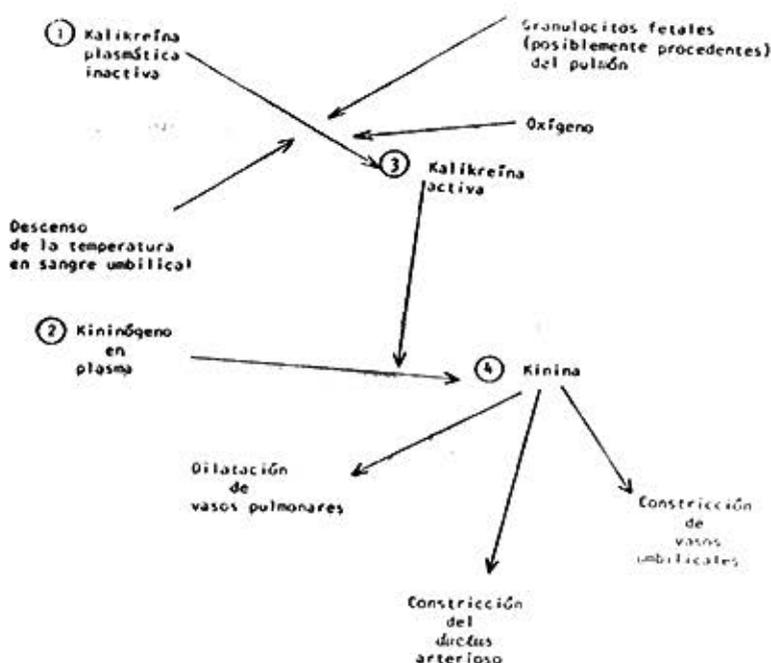


Figura 1. Diagrama del cierre y apertura del conducto arterioso en el recién nacido. Cierre fisiológico al nacer.

CAP en los recién nacidos y utilizan medios farmacológicos como los informados en el año 1975, *Cociane y colaboradores*,¹² en prostaglandina E₂ y en la indometacina, sobre tiras de músculos del conducto arterioso en ratas y conejos;¹³ posteriormente otros autores lo utilizaron en recién nacidos con resultados satisfactorios, como *Friedman*,¹⁴ *Heyman*,¹⁵ *Bhat*,¹⁶ *Brash*,¹⁷ y obtuvieron un cierre entre el 80 y 90%.¹⁵⁻²³

Motivados por los resultados obtenidos y el aumento de la supervivencia en estos pequeños niños, decidimos realizar este trabajo prospectivo para con el mismo conocer la utilidad de la indometacina en nuestra maternidad. (figuras 1, 2 y 3).

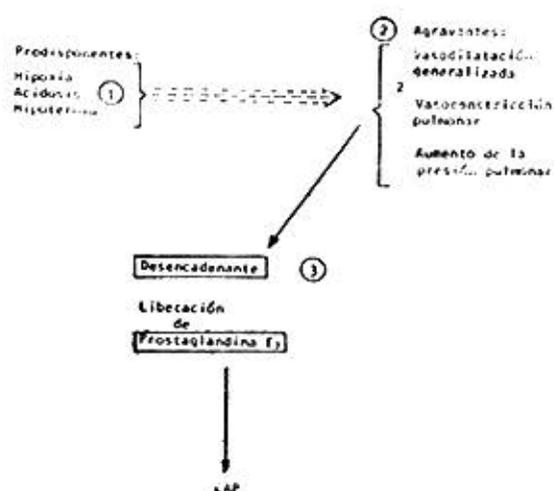


Figura 2. Apertura patológica del ductus.

INDOMETACINA

Dosis promedio:

Peso en gramos	Dosis	Cada
< 1 500 g	0.5 mg	Oral 6 horas 4 tomas
1 500 a < 2 500 g	1 mg	
2 500 o más	2 mg	

Bloquea la prostaglandina E₂

Produce constricción del:

Músculo liso del conducto

Cierre fisiológico

Figura 3. Mecanismo de acción de la indometacina.

MATERIAL Y METODO

Se estudiaron 82 recién nacidos que presentaban CAP, en un período de 6 años, de 1978 a 1983, en el Hospital Docente Materno Infantil "10 de Octubre".

Estos 82 recién nacidos fueron divididos en dos grupos: 36 niños (1981 a 1983) correspondieron al grupo estudio, y 46 niños (1978 al 1980) al grupo control (muestra histórica), tomándose de los mismos los datos siguientes: peso en gramos (el del salón de partos), y éste se dividió en tres grupos: los de menos de 1 800, entre 1 800 g, y 2 500 g y más de 2 500 g. posible causa de la apertura del *ductus*, como por ejemplo: hipoxia severa al nacer, dificultad respiratoria grave, posventilación, apnea recidivante del pretérmino y otras manifestaciones clínicas en el momento de la apertura, el tratamiento con indometacina que se usó en el grupo estudio con una dosis de 0,5 mg x kg x dosis cada 8 horas, de 3 a 4 dosis por vía oral.

En el grupo control no se utilizó este medicamento y, por tanto, se analizaron posibles complicaciones que le fueron asignadas al uso de la indometacina, haciéndose una comparación entre ambos grupos. Para concluir el trabajo se hace un análisis del número de fallecidos.

El análisis estadístico de la información se utilizó en por ciento, como medida resumen de algunas características de interés, y se usó la prueba estadística de chi cuadrado (X^2) para determinar la significación estadística de la asociación entre variables; también usamos el por ciento y la razón, cuyos resultados se presentan en tablas estadísticas.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Se estudiaron 82 recién nacidos que presentaban CAP, de los cuales 43,9% correspondieron al grupo estudio y el 56,1% al grupo control. En el grupo estudio el 62,5% fue diagnosticado; en cambio en el grupo control el 82,4% no se logró diagnosticar en vida, llegándose a éste por los resultados de la anatomía patológica, siendo esto altamente significativo; o sea, en el grupo estudio por cada 5 casos diagnosticados, hubo uno el cual no se diagnosticó; sin embargo, en el grupo control el comportamiento fue inverso, encontrándose que por cada 2 casos diagnosticados, 3 no lo fueron. Posiblemente, este hecho ocurrió en aquel momento, ya que no se contaba con una metodología ni experiencias para la búsqueda de esta afección (tabla 1).

Clarkson⁸ en el año 1974, obtuvo resultados semejantes a los ocurridos en nuestro grupo control, en el cual en el 60,2% no se logró el diagnóstico en vida; en cambio, Kitterman obtuvo resultados semejantes a lo que sucedió en el grupo estudio, que solamente quedó sin diagnosticar en vida el CAP en el 14,2%.

En nuestro estudio, en el 83,0% el peso de estos niños fue menor a 1 800 g y solamente el 6,0% presentó un peso de 2 500 g o más, y al analizarse no hubo diferencia significativa en ninguno de los 3 pesos estu-

diados y el control (tabla 2). Varios autores, como *Friedman*,¹⁴ *Bhat*,¹⁶ *Kilman*,¹⁸ *Sarason*,²² encontraron en su amplia serie de pretérminos que fue más frecuente la incidencia de CAP en los niños con un peso menor de 1 800 g.

La causa de la apertura del CAP es multifactorial, pues solamente se analizó la causa en el grupo estudio (1981 a 1983) y encontramos que en el 33,3% predominaron los recién nacidos con dificultad respiratoria grave, siguiéndole la hipoxia severa al nacer en el 27,8% y, en menor cuantía, después de retirada la ventilación con presión positiva continua (VPPC), la apnea recidivante del pretérmino, bloqueo aéreo y pretérmino inmaduro de menos de 1 000 g (tabla 3).

Es importante señalar que frente a un pretérmino que presenta algunos de los elementos anteriormente señalados, debemos tener presente siempre la posibilidad del CAP.

Durante el período de nuestro estudio se registraron 5 recién nacidos con CAP, de causa congénita, lo cual no fue objeto de estudio en nuestro trabajo.

En la literatura revisada están informados múltiples factores desencadenantes de la apertura del CAP en pretérminos, como expresa *Auld*,⁴ en la cual predominó en su serie los pretérminos inmaduros; *Soissi*¹³ encontró como complicación frecuente la apertura del CAP en los recién nacidos que presentaban dificultad respiratoria grave.

Tabla 1. Recién nacidos que presentan conducto arterioso permeable. Universo de la investigación

Universo	CAP diagnosticado		CAP no diagnosticado		No.	Total	
	No.	%	No.	%		No.	%
Grupo estudio 1981-1983	30	62,5	6	17,6	36	43,9	
Grupo control 1978-1980	18	37,5	28	82,4	46	56,1	
Total	48	100,0	34	100,0	82	100,0	

Nota: $p < 0,01$.

Tabla 2. Recién nacidos que presentan ductus arterioso permeable. Peso al nacer

Peso en g	Grupo estudio		Grupo control		No.	Total	
	No.	%	No.	%		No.	%
< 1 800 g	32	88,9	36	78,3	68	83,0	
≥ 1 800 < 2 500	1	2,8	8	17,4	9	11,0	
≥ 2 500 g o más	3	8,3	2	4,3	5	6,0	
Total:	36	100,0	46	100,0	82	100,0	

Nota: $p > 0,05$ (n.s.).

Es importante reconocer las manifestaciones clínicas que presentan estos niños en el momento de la apertura del CAP y encontramos que hubo casos que presentaron más de una manifestación clínica al mismo tiempo, y las más frecuentes fueron las asociadas al aparato cardiovascular; entre ellas tenemos: el soplo continuo sobre la parte superior del reborde esternal izquierdo, pulso, cuello y precordio hiperactivo, todas estas por encima del 83%, el empeoramiento del estado general en el 77,8%; crisis de cianosis y dificultad respiratoria que se agrava, respectivamente, en el 58,3%. En el 18/36 niños, es decir, en el 50% presentaron insuficiencia cardíaca, en menor cuantía, segundo ruido pulmonar aumentado, crisis de apnea, quejido o llanto quejumbroso (tabla 4).

Bhat,²³ señala en una revisión de varios autores, manifestaciones clínicas semejantes a las nuestras, y señalan la importancia del examen físico

Tabla 3. *Causa de la apertura del ductus arterioso. Grupo de estudio*

Causa	No.	%
Hipoxia severa al nacer	10	27,8
Dificultad respiratoria grave	12	33,3
Pos VPPC	5	13,9
Apnea residivante del pretérmino	4	11,1
Pretérmino inmaduro de < 1 000 g	2	5,6
Bloqueo aéreo	3	8,3
Total	36	100,0
Congénito	5	

Tabla 4. *Manifestaciones clínicas en el grupo estudio en el momento de la apertura del ductus*

Manifestaciones clínicas	No.	%
Crisis de cianosis	21	58,3
Empeoramiento del estado general	28	77,8
Dificultad respiratoria que se agrava	21	58,3
Soplo	31	86,1
Insuficiencia cardíaca	18	50,0
P2 aumentado	16	44,4
Pulso saltón	32	88,9
Precordio saltón	30	83,3
Cuello saltón	32	88,9
Crisis de apnea	8	22,2
Quejido o llanto quejumbroso	6	16,7
Total	36	—

Nota: Hubo casos que presentaron varias manifestaciones clínicas; el por ciento se sacó sobre la base de 36.

del cuello y del precordio en todo neonato en estado crítico, a los que debe examinárseles, cuidadosamente, el pulso radial, femoral y pedio; en ellos se señala que la presencia del soplo no es el signo más importante, pues en ocasiones no es posible auscultarlo debido a que el diámetro del *ductus* es grande y el soplo es pequeño.

En nuestro grupo estudio de 30/36 recién nacidos, en el 83,3% se usó entre las medidas terapéuticas la indometacina por vía oral; en cambio, en el grupo control, en el 100% de los casos no se usó ésta, y por ser un bloqueador de la prostaglandina y, por tanto, produce el cierre funcional del conducto arterioso (tabla 5). Existen múltiples trabajos en la literatura que recomiendan el uso de este medicamento y algunos lo utilizan de

Tabla 5. Tratamiento con indometacina en los recién nacidos

Tratamiento con indometacina	Grupo estudio		Grupo control		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Sí	30	83,3	—	—	30	36,6
No	6	16,7	46	100,0	52	63,4
Total	36	100,0	46	100,0	82	100,0

Nota: $p < 0,01$.

forma profiláctica;^{3,5,7,12,15} en cambio, hay autores que recomiendan su ligadura.¹⁸

En el grupo estudio 30 recién nacidos recibieron tratamiento con indometacina y todos presentaron complicaciones, y entre éstas, las más frecuentes fueron la hiperbilirrubinemia; le siguió la trombocitopenia en el 33,3%, la hemorragia intracraneal en el 20,0% y, en menor cuantía, la disfunción renal transitoria, hemorragia digestiva y la hiponatremia, con 6,7 y 33%, respectivamente.

Al analizar el grupo control se encontró el predominio de la hiperbilirrubinemia en el 65,2%, la hemorragia intracraneal en el 47,8%, trombocitopenia en el 32,6% y la hemorragia digestiva en el 6,5%. Como es de señalar, ambos grupos presentaron complicaciones similares, y demostraron que no fue el medicamento que se utilizó, sino las complicaciones que eventualmente presentaron estos recién nacidos, aunque es significativo señalar que tuvimos el 6,7% con disfunción renal transitoria y el 3,3% con hiponatremia, mientras que en el grupo control no se registró ningún caso (tabla 6).

*Brash*¹⁷ y *Halliday*¹⁹ registraron en los casos en los cuales usaron la indometacina, complicaciones como las nuestras, aunque la hiponatremia y la disfunción renal transitoria fueron más frecuentes. Consideramos que la búsqueda de estas complicaciones en nuestro estudio no fue de forma sistemática, en cambio en los trabajos anteriormente referidos se buscó de forma rigurosa.

Tabla 6. *Complicaciones entre el grupo estudio y control*

Complicaciones	Casos estudio		Casos control	
	No.	%	No.	%
Disfunción renal transitoria	2	6,7	—	—
Hiponatremia	1	3,3	—	—
Trombocitopenia	10	33,3	15	32,6
Hemorragia digestiva	1	3,3	3	6,5
Hemorragia intracraneal	6	20,0	22	47,8
Hiperbilirrubinemia	21	70,0	30	65,2
Total	30	—	46	—

Nota: Hubo casos que presentaron más de una complicación. El por ciento se sacó sobre la base del número de RN de cada grupo.

El objetivo del uso de la indometacina, es disminuir la mortalidad neonatal, y en nuestros casos los que recibieron tratamiento con indometacina fallecieron el 26,7%, y en el grupo control el 95,7%, lo que fue altamente significativo.

Hacemos una comparación entre varios autores que utilizaron la indometacina como tratamiento por vía oral en una dosis promedio oscilante entre 0,5 mg x kg x dosis, a 0,8 mg x kg por dosis. En 4 tomas se encontraron datos semejantes a los nuestros, pues mientras mayor es la edad de nacido del paciente, menor es el índice de resultados satisfactorios obtenidos, lo que sucedió a Neal y colaboradores,²⁰ que obtuvieron solamente el 18% de éxito (tabla 7).

Tabla 7. *Proporción de éxito con el uso de indometacina. Información por diversos autores*

Autor	Referencia	Vía de administración	Edad en que se hace el diagnóstico	Dosis	No. de pacientes con éxito	%
Tudela Carrera y otros	1	Oral	5 días	0,5 mg x kg x dosis = 4 tomas	22/30	73
Bhat y colaboradores	18	Oral	12 días	0,6 mg x kg x dosis = 4	6/9	67
Halliday y colaboradores	19	Oral	6 días	0,4 mg x kg x dosis = 4	24/36	67
Neal y colaboradores	20	Oral	16 días	0,7 mg x kg x dosis = 4	2/11	18
Heyman y colaboradores	15	Oral	—	dosis 0,5 mg x kg x las 4 dosis	39/60	65
Yanagi y colaboradores	21	Oral	7 S.	0,8 mg x kg x dosis = 3 dosis	11/13	85

CONCLUSIONES

1. Fue más frecuente el diagnóstico del CAP en el grupo estudio que en el grupo control.
2. En ambos grupos fue más frecuente el CAP con un peso menor a 1 800 g.
3. La causa más frecuente del CAP en el grupo control fue la dificultad respiratoria grave, siguiéndole la hipoxia severa al nacer.
4. La manifestación clínica más frecuente en el momento de la apertura del conducto arterioso permeable fue la relacionada con el aparato cardiovascular, como : soplo, precordio y cuello hiperactivo. Es de señalar que en la mitad de los casos se presentó la insuficiencia cardíaca.
5. En la mayoría de los casos en nuestro estudio se usó la indometacina como tratamiento; en cambio, en el grupo control en ningún caso fue utilizada.
6. En los pacientes en los que se usó la indometacina la mortalidad fue baja; en cambio en los casos en que no se utilizó resultó ser alta, lo que es altamente significativo.
7. Las complicaciones fueron semejantes en ambos estudios, aunque deben buscarse dos complicaciones fundamentales, como la hiponatremia y la disfunción renal.
8. Para obtener buenos resultados en el cierre del CAP es necesario el diagnóstico precoz y el uso inmediato de este medicamento.

SUMMARY

Tudela Coloma, J. M. et al. *Persistent patent ductus arteriosus in the newborn. Usefulness of indomethacin in its closure.*

Eighty two newborns who presented patent ductus arteriosus (PDA) were studied at the "10 de Octubre" Maternal and Infantile Teaching Hospital, during a six year period (1978-1983) The newborns were clustered into two groups: in the first group, the control group, comprising 46 infants, indomethacin was not used as treatment (1978-1980); in the second group, comprising 36 infants, indomethacin was used (1981-1983). Results obtained were as follow: diagnosis was more frequent in the study group than in the control group, prevailing in both groups birthweight lower than 1800 g. It is pointed out that one of the causes of PDA in the newborns was severe respiratory distress followed by severe hypoxia. The most frequent clinical manifestations were those related to the cardiovascular apparatus. Mortality was low in the study group, while in the control group it was high, fact being highly significative.

RÉSUMÉ

Tudela Coloma, J. M. et al.: *Canal artériel persistant chez le nouveau-né. Utilité de l'emploi de l'indométacine dans sa fermeture.*

Dans l'Hôpital Universitaire Maternel et Infantile "10 de Octubre", on a étudié 82 nouveau-nés porteurs de CAP, pendant une période de six années (1978-1983). Ils ont

été distribués en deux groupes: dans le premier groupe (témoin) on n'a pas utilisé de l'indométacine comme traitement (1978-1980) (46 enfants); dans le deuxième groupe (36 enfants) on a utilisé l'indométacine comme traitement (1981-1983). Les résultats obtenus ont été les suivants: ce diagnostic a prédominé dans le groupe d'étude et dans les deux groupes le poids a été inférieur à 1800 g. Parmi les causes qui ont provoqué la persistance du canal artériel on trouve la détresse respiratoire, suivie de l'hypoxie sévère à la naissance. Les traductions cliniques les plus fréquentes ont été celles concernant l'appareil cardio-vasculaire. Dans le groupe d'étude la mortalité a été faible, alors que dans le groupe de contrôle elle a été élevée, ce qui est très significatif.

BIBLIOGRAFIA

1. *Gluck, L. et al.*: The diagnosis of the respiratory distress syndrome (RDS) by amniocentesis. *Am J Obstet Gynecol* 190: 440, 1971.
2. *Hoffman, J. L. et al.*: The natural history of ventricular septal defects in infancy. *Am J Cardiol* 16: 634, 1965.
3. *Alpert, B. S. et al.*: Plasma indomethacin levels in preterm newborn infants with symptomatic patent ductus arteriosus-clinical and echo cardiographic assessments of response. *J Pediatr* 95: 579, 1979.
4. *Auld, P. et al.*: Delayed closure of the ductus arteriosus. *J Pediatr* 69: 66, 1969.
5. *Anderson, R. J. et al.*: Evidence for an in vivo antagonism between vasopressin and prostaglandin in the mammalian kidney. *J Clin Invest* 56: 420, 1975.
6. *Byar, D. P. et al.*: Randomized clinical trials: Perspectives on some recent ideas. *N Engl J Med* 295: 74, 1976.
7. *Oifuentes, R. G. et al.*: Indomethacin and renal function in premature infants with persistent patents ductus arteriosus. *J Pediatr* 5: 583, 1979.
8. *Clarkson, P. M. et al.*: Continuous murmurs in infants of low birth weight. *J Pediatr* 84: 208, 1974.
9. *Cotton, R. B. et al.*: Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *Pediatric Scand* 93: 647, 1978.
10. *Danilowicz, D. et al.*: Delayed closure of the ductus arteriosus in premature infants. *Pediatrics* 37: 74, 1966.
11. *Kitterman, J. A. et al.*: Patent ductus arteriosus in premature infants. Incidence, relation to pulmonary disease and management. *N Engl J Med* 287: 473, 1972.
12. *Cociani, F. et al.*: Lamb ductus arteriosus. Effect of prostaglandin E2. *Prostaglandins* 9: 299, 1973.
13. *Saissi, B. et al.*: Patent ductus arteriosus complicating prolonged assisted ventilation in respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 74: 11, 1969.
14. *Friedman, W. P. et al.*: The patent ductus arteriosus. *Clin Perinatol* 5: 411, 1978.
15. *Heyman, M. A.*: Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 295: 530, 1976.
16. *Bhat, R. et al.*: Disposition of indomethacin in premature infants. *J Pediatr* 93: 313, 1979.
17. *Brash, A. R. et al.*: Pharmacokinetics of indomethacin in the neonate. Relation of plasma indomethacin levels to response of the ductus arteriosus. *N Engl J Med* 305: 67, 1981.
18. *Kilman, J. E. et al.*: Ligation of patent ductus arteriosus for persistent respiratory distress syndrome in premature infants. *J Pediatric Surg* 9: 277, 1974.
19. *Halliday, H. L. et al.*: Indomethacin therapy for large patent ductus arteriosus in the low birth weight infants. Results and complication. *Pediatrics* 64: 154, 1974.

20. Neal, W. A. et al.: Failure of indomethacin therapy to induce closure of ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 91: 621, 1977.
21. Yanagi, R. M. et al.: Indomethacin treatment for symptomatic patent ductus arteriosus. A doubleblind control study. *Pediatrics* 67: 647, 1981.
22. Garashn, C. et al.: Cuidado del prematuro de muy poco peso. *En: Clínicas Pediátricas de Norteamérica. El recién nacido.* 3: 625, 1977.
23. Bhat, R. y otros: Conducto arterioso permeable: progresos recientes de su diagnóstico y tratamiento. *En: Clínicas Pediátricas de Norteamérica. El neonato.* 5: 1093, 1982.

Recibido: 1 de diciembre de 1984

Aprobado: 4 de febrero de 1985

Dr. José M. Tudela Coloma
Calle 5ta. No. 719, apto. 7
entre 8 y 10, Vedado
Ciudad de La Habana
Cuba