

Manipulación farmacológica del ductus arterioso

Parte II. Cierre del ductus con indometacina

MARIANO ITHURRALDE*
MARIA ALICIA GARCIA NANI*
RODOLFO NEIROTTI**
CARLOS SEARA*

Departamento de Pediatría,
Hospital Italiano de Buenos Aires.

* Sección Cardiología.

** Sección Cirugía Cardiovascular.

Este trabajo obtuvo el Premio Accésit de la SAC 1982.

La Parte I fue publicada en
Rev Arg Cardiol 51, 3, 171-177

Recibido para su publicación: 10/1982
Aceptado: 12/1982

CONSIDERACIONES GENERALES

El cierre del ductus arterioso ocurre después del nacimiento en dos etapas: la primera, inmediata o funcional, y la segunda, anatómica o tardía.³⁴

El aumento de la PaO₂ que ocurre después del nacimiento es el mayor estímulo para la contracción ductal.³⁵

Hemos señalado ya la importancia de las PG en la dinámica del ductus y es conocido el papel regulador que sobre la motilidad del mismo ejercen estas sustancias. Las PGE₁ circulantes y/o aquellas producidas localmente, en la propia pared ductal, cumplirían un papel trascendental en el mantenimiento de la permeabilidad del mismo.³⁶

Se ha probado que los inhibidores del metabolismo del ácido araquidónico (indometacina y aspirina) producen la constricción del ductus en animales de experimentación.³⁴ Heymann y colaboradores^{1, 37, 38, 39} han señalado la eficacia farmacológica de estas drogas, existiendo publicaciones con resultados diversos sobre el empleo clínico de las mismas. La incidencia del ductus permeable sintomático es alta en aquellos recién nacidos de menos de 1.500 gramos³⁴ y está relacionada con la edad gestacional,⁴⁰ siendo una manifestación frecuente la insuficiencia cardíaca.

Con el objeto de analizar en forma prospectiva el uso de la indometacina y evaluar su eficacia, la empleamos en un grupo de 20 prematuros con el diagnóstico clínico de ductus arterioso sintomático.

MATERIAL Y METODO

Estos niños fueron admitidos en la Unidad de Neonatología del Hospital Italiano de Buenos Aires y en el Centro de Cuidados Intensivos del Sanatorio Otamendi (Neonatología). El ductus fue diagnosticado usando los siguientes parámetros clínicos: precordio activo, pulsos amplios, elevada presión diferencial, apneas, soplo infraclavicular izquierdo, continuo o mesotelesistólico, cardiomegalia clínica y/o radiológica. En cinco pacientes se completó el examen con un ecocardiograma modo M y fue evaluada la magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha, mediante la medición del radio aurícula izquierda-aorta.⁴⁰ Los siguientes estudios de laboratorio fueron evaluados previo al empleo de la droga: urea, creatinina plasmática, recuento de plaquetas, glucemia, calcemia y medición de la bilirrubina directa e indirecta. La diuresis fue medida cada 24 horas. Fueron descartados aquellos

pacientes que presentaban otra patología asociada: enfermedades del metabolismo, sepsis, enteritis necrotizante, alteraciones en la coagulación o hiperbilirrubinemia. Tampoco integraron esta serie los niños con enfermedad de membrana hialina.

La indometacina* fue usada en forma intramuscular en todos los pacientes a la dosis de 0,2 mg por kg/dosis con un máximo de 3 dosis a intervalos que variaron entre 12 y 24 horas.

Los niños fueron luego reevaluados por los investigadores principales a las 24, 48, 72 horas y postalta, analizándose los siguientes parámetros: a) persistencia de la insuficiencia cardíaca, b) desaparición de la insuficiencia cardíaca con persistencia del soplo y c) normalización de todos los parámetros clínicos.

RESULTADOS

La Fig. 3 esquematiza los resultados obtenidos en los 20 pacientes. Cada línea representa un pretérmino. Como se podrá apreciar, inicialmente todos están ubicados en el cuadrante superior (insuficiencia cardíaca). Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

a) *Cierre completo*: manifestado por la persistencia hasta el alta de la desaparición de todos los parámetros clínicos en menos de 24 horas. Total: 14 pacientes (70%).

b) *Cierre parcial*: o desaparición de la insuficiencia cardíaca y persistencia del soplo continuo. Total: 1 paciente (5%). Considerando ambos grupos, la proporción de 75% es estadísticamente variable entre 50 y 91% para un error de $p < 0,05$ (test binomial).

c) *Cierre transitorio*: con desaparición de los síntomas y reaparición posterior. Total: 4 pacientes (20%).

d) *Sin resultado*. Total: 1 paciente (5%).

Si analizamos ahora los resultados obtenidos en función de la edad gestacional, en la Fig. 4 están esquematizados estos hallazgos.

En las ordenadas están graficados los diferentes grupos clínicos de la misma forma que en

la figura anterior. En las abcisas se observa la edad gestacional expresada en semanas, oscilando entre 26 y 36 semanas. Entre las 29 y 35 semanas no se registró ninguna falla, siendo el éxito terapéutico del 100%. Todos los fracasos, ya sean permanentes o transitorios, fueron observados en aquellos niños muy inmaduros, por debajo de las 28,5 semanas, o en aquellos cuya edad gestacional se acercaba a la de un recién nacido a término. Si analizamos ahora el estudio de la distribución de los pacientes según tiempo de gestación (Tabla 3), encontramos diferencias significativas entre los grupos comparados, siendo la proporción de resultados positivos y negativos por encima de las 29 semanas de 87 y 20% respectivamente ($p < 0,025$); esto se invierte en los menores de 29 semanas (13 y 80%) ($p < 0,005$) (chi cuadrado).

El tiempo medio de gestación de cada grupo fue de 32,47 semanas en los éxitos y de 28,8 en los fracasos, diferencia significativa para $p < 0,02$ (t 2,58 Student).

Ninguno de los pacientes falleció. No observamos ninguna alteración de los parámetros bioquímicos anteriormente señalados, y sí se registró una disminución uniforme y transitoria de la diuresis de 24 horas. Tampoco se detectaron problemas en la coagulación ni trastornos gastrointestinales.

DISCUSION

Los resultados obtenidos coinciden con los publicados en la literatura hasta la fecha,³⁴ pudiéndose hacer varias consideraciones. La droga fue útil en un alto porcentaje de pacientes (75%); y los efectos colaterales fueron mínimos y sin importancia clínica.

Si bien la eficacia de la indometacina pudiera

Tabla 3

	< 29 semanas	≥ 29 semanas	Total	%
Éxitos	2 (13,33%)	13 (86,67%)	15	75%
Fracasos	4 (80%)	1 (20%)	5	25%
Total	6 (30%)	14 (70%)	20	100%

$\chi^2 = 5,08$

$p < 0,025$

Significativo

* IM 75 - Laboratorios Montpellier.

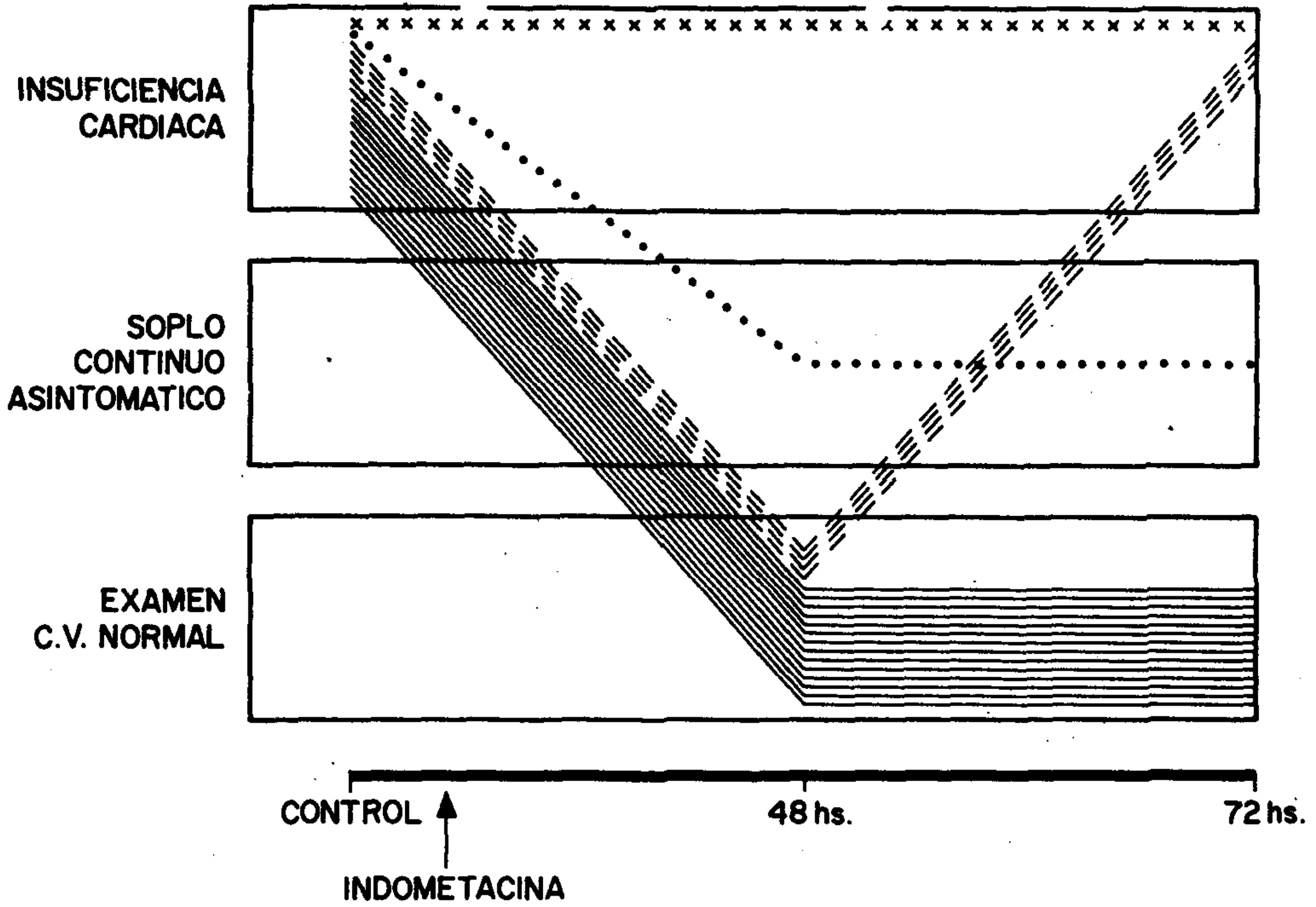


Fig. 3

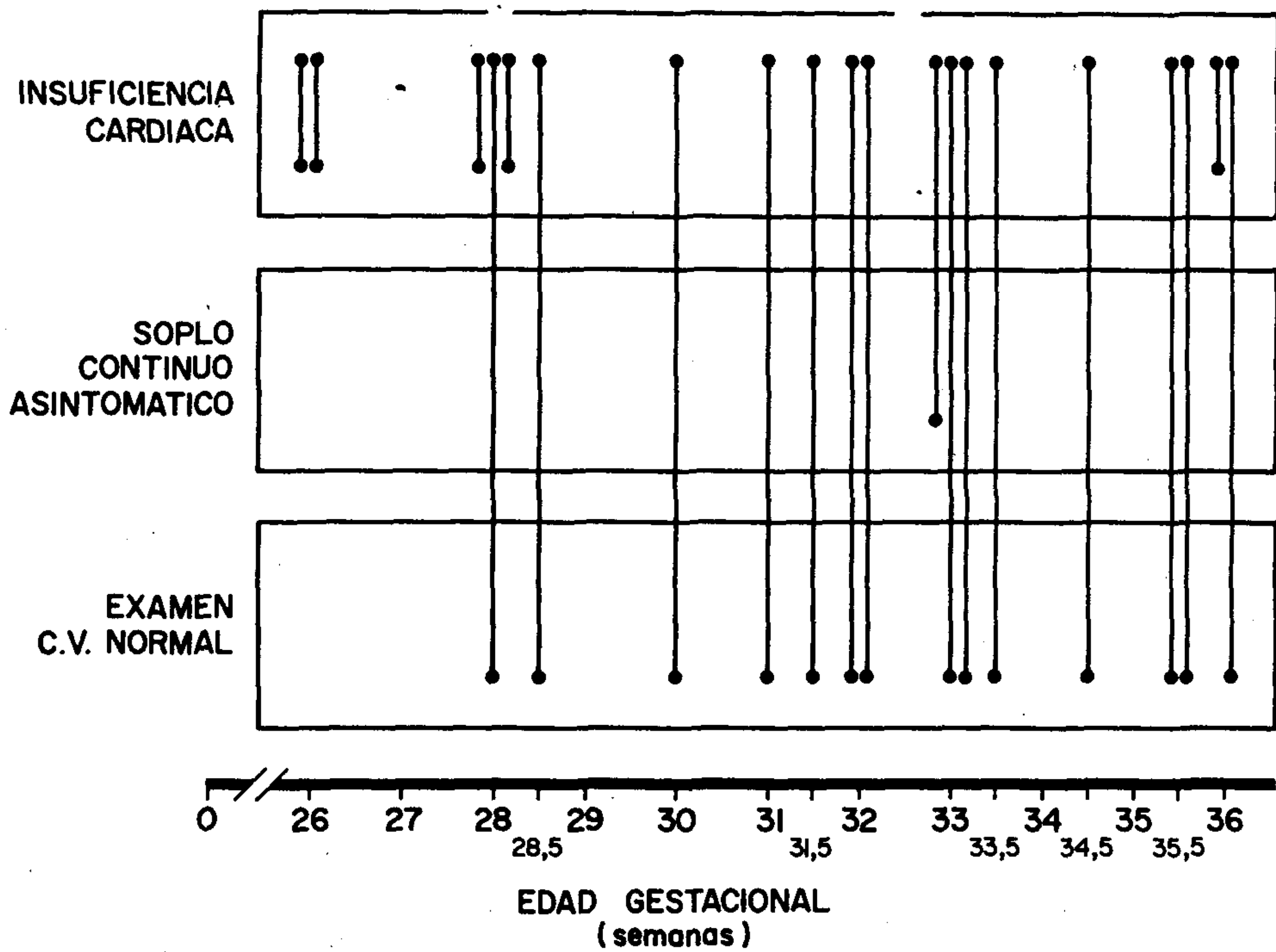


Fig. 4

superponerse con el alto porcentaje de cierre espontáneo que tiene esta patología, el efecto dramático observado (con la desaparición de los síntomas en pocas horas) en prácticamente un 95% de los pacientes, no se observa en el cierre espontáneo aislado. Recientemente, y en estudios posteriores a la recolección de nuestros datos, Yanagy y colaboradores⁴² han realizado un estudio randomizado y la efectividad de la indometacina fue estadísticamente analizada comparando el grupo receptor con un grupo control, siendo los hallazgos semejantes a los nuestros.

Por otra parte, es importante señalar que la terapéutica clásica en el manejo clínico de estos pacientes ha sido cuestionada recientemente en todos sus aspectos.

La restricción de líquidos, si bien es una indicación de gran beneficio clínico,^{43,44} acarrea como gran desventaja una reducción del aporte calórico con la consiguiente detención de la curva de peso.

Los digitálicos también han sido cuestionados por diversos autores por la gran tendencia a la toxicidad que tienen estos niños y por producir trastornos en la conducción auriculoventricular.⁴⁵ Además, ha sido señalado que producen una significativa reducción de la frecuencia cardíaca, disminuyendo de esa forma la presión diastólica aórtica y comprometiendo el flujo coronario, de por sí alterado.⁴⁶ Se ha señalado, también, que la causa principal de la insuficiencia cardíaca no es debida a una alteración primaria de la contractilidad, sino que la fibra muscular del prematuro se caracteriza por su poca distensibilidad.⁴⁶

La furosemida produciría en este grupo particular de pacientes, además de los efectos colaterales conocidos (deshidratación, hipopotase-mia, hiponatremia, etc.), la dilatación del ductus al inhibir el catabolismo de las PG.⁴⁷

Si analizamos ahora a aquellos pacientes que no respondieron, los resultados son disímiles. El trabajo original de Heymann,³⁹ en que señalaba un 100% de resultados positivos, se contrapone con los recientes de este mismo autor, donde la eficacia es de un 65%.³⁴ Esta última cifra se asemeja a nuestros resultados.

Es interesante evaluar ahora los resultados

en relación con la edad gestacional, ya que todos aquellos pacientes en quienes no fue efectiva eran los menores de 28,5 o superiores a 35,5 semanas. El único niño en que la respuesta fue totalmente negativa fue aquel cuya edad gestacional se acercaba al niño a término. Ya ha sido señalado que la respuesta al oxígeno sería sensiblemente menor en los sujetos a término,⁴⁸ y además que la cantidad de prostaglandina circulante y local, producida en la pared ductal, disminuiría significativamente en relación con la edad gestacional.⁴⁹ Todos nuestros pacientes menores de 28,5 semanas en los cuales la droga fracasó, tuvieron una respuesta inicial positiva con desaparición completa de los síntomas y con reaparición posterior. Esta disminución de la respuesta del ductus en los inmaduros podría ser secundaria a una alteración en el desarrollo de la sensibilidad del vaso o al metabolismo de las PGE₁ producidas localmente.³⁵

La incidencia de efectos colaterales fue baja, atribuyéndolo a la selección apropiada de los pacientes. Los trastornos gastrointestinales señalados en la literatura y ausentes en nuestros casos, creemos se deben a la vía de administración. Esta forma asegura una absorción óptima, disminuyendo en forma significativa las alteraciones producidas por la acción de la droga *in situ*.

La disminución del flujo renal fue transitoria, y aparentemente no relacionada con efecto tóxico sobre el parénquima renal. Estos datos coinciden con los hallazgos de Cifuentes y colaboradores,⁵⁰ que en un cuidadoso estudio de la función renal encontraron disminución transitoria de la excreción urinaria, la filtración glomerular, el *clearance* de agua y la excreción de electrolitos.

Por último, un seguimiento longitudinal apropiado, que contemple no sólo los parámetros antes mencionados, sino también aspectos relacionados con el crecimiento y desarrollo, es mandatorio. Las escasas publicaciones a la fecha son alentadoras.^{34,51}

CONCLUSIONES

El presente trabajo demuestra la posibilidad de manipular farmacológicamente el ductus arterioso con éxito.

Su dilatación mediante la infusión de PGE₁ en cardiopatías congénitas cianóticas ductus dependientes es un paliativo eficaz en el tratamiento médico de las mismas. La inhibición de las PGE circulantes por medio de indometacina ha demostrado ser efectiva para cerrar el ductus arterioso en prematuros en quienes ha fracasado el tratamiento médico convencional.

PHARMACOLOGICAL MANIPULATION OF THE DUCTUS ARTERIOSUS

We prospectively evaluated in a group of patients the pharmacological manipulation of the ductus arteriosus. Prostaglandins (E1 Upjohn) were used in an attempt to maintain ductal patency and inhibitors of the prostaglandins synthesis (indomethacin) was used in order to promote its closure in preterms infants. The first group consisted of 16 full term babies born with congenital heart defects that produce complete obstruction of blood flow to the lungs, survivals of this lesions depends on ductal patency. We used in all of them Prostaglandins E1 in an infusion rate of 0.1 micrograms/kilograms/minute. Their PA O₂ rose significantly ($P < 0.0001$) with marked improvement in their clinical and hemodynamic status. The other group consisted of 20 premature infants with clinical diagnosis of patent ductus arteriosus and signs of congestive heart failure. We employed indomethacin 0.2 mg/kg/dose intramuscular in a maximum of 3 dosis. In 15 patients (75%) the symptoms disappeared promptly and they remained in good clinical conditions until discharge. In the latter group we found that the indomethacin effect was related to gestational age. In those patients with more than 29 weeks there was 87% of success rate and 20% of failure ($P < 0.01$). In those less than 29 weeks gestational age the success rate was only 13% ($P < 0.005$). We had minimal collateral effects without major complications, and those could be predicted and avoided in the future. We demonstrate the possibility of pharmacologically manipulate the ductus with success either to dilate it in those patients with ductus dependent congenital heart disease or close in premature infants when conservative treatment has failed.

BIBLIOGRAFIA

1. Heymann MA, Rudolph AM: Ductus arteriosus dilatation by prostaglandin E₁ in infants with pulmonary atresia. *Pediatrics* 59: 325-329, 1977.
2. Elliott RB, Starling MB, Neutze JM: Medical manipulation of the ductus arteriosus. *The Lancet* 18: 140-142, 1975.
3. Kurzok R, Lieb CC: Biochemical studies of human semen II. The action of semen on the human uterus. *Proc Soc Exp Biol Med* 28: 268-272, 1930.
4. Goldblatt MW: *J Soc Chem Ind* 52: 1056-1057, 1933.
5. Clinical Brochure. For protocols using PGE₁. Upjohn 10: 136, January 2, 1979.
6. Karim SMM, Press MTP (eds): Prostaglandins and reproduction. Lancaster, England, October 1975.
7. Karim SMM, Press MTP (eds): Prostaglandins: physiological, pharmacological and pathological aspects. Lancaster, England, May 1976.
8. Karim SMM, Press MTP (eds): Prostaglandins: chemical and biochemical aspects. Lancaster, England, 1976.
9. Bergstrom S, Sjoval J: *Acta Chem Scand* 14: 1701-1705, 1960.
10. Schneider WP: The chemistry of prostaglandins. In Karim SMM, Press MTP: Prostaglandins: chemical and biochemical aspects, pp 1-23. Lancaster, England, 1976.
11. Sun FF, Armour SB, Bockstanz VR, McGuire JC: Studies on the 15-hydroxy prostaglandin dehydrogenase from monkey lung. *Advances in Prostaglandins and Thromboxane Res* 1: 163, 1976.
12. Willman EA: The extraction of prostaglandin E₁ from human plasma. *Life Sciences* 10: 1181, 1971.
13. Polet H, Levine L: Metabolism of prostaglandins E, A and C in serum. *J Biol Chem* 250: 351, 1975.
14. Anggard E, Larson C: The sequence of the early steps in the metabolism of prostaglandin E₁. *Eur J Pharmacol* 14: 66, 1971.
15. Nakano J, Greenfield LJ: Metabolic degradation of prostaglandin E₁ in human lung and plasma. *J Lab Clin Med* 76: 1018, 1970.
16. Eling TE, Anderson MW: Studies on the biosynthesis, metabolism and transport of prostaglandins by the lung. *Agents and Actions* 6: 543, 1976.
17. Olley PM, Coceani F, Kent G: Inactivation of prostaglandin E₁ by lungs of the fetal lamb. *Experientia* 30: 58, 1974.
18. Dray F, Charbonnel B, Maclouf J: Radioimmunoassay of prostaglandins Fa, E₁ and E₂ in human plasma. *Europ J Clin Invest* 5: 311, 1975.
19. Hamberg M, Samuelson B: On the metabolism of prostaglandins E₁ and E₂ in man. *J Biol Chem* 246: 6713, 1971.
20. Starling MB, Elliot RB: The effects of prostaglandins, prostaglandin inhibitors and oxygen on the closure of the ductus arteriosus, pulmonary arteries and umbilical vessels *in vitro*. *Prostaglandins* 8: 187-203, 1974.
21. Sharpe GL, Larson KS: Studies on closure of the ductus arteriosus. X. *In vivo* effect of prostaglandin. *Prostaglandins* 9: 703-719, 1975.
22. Sharpe GL, Thalme B, Larson KS: Studies on closure of the ductus arteriosus. XI. Ductal closure in utero by a prostaglandin synthetase inhibitor. *Prostaglandins* 8: 363-368, 1974.
23. Lewis AB, Lurie PR: Prolonged prostaglandin E₁ infusion in an infant with cyanotic congenital heart disease. *Pediatrics* 61 (4): 534-536, 1978.
24. Neutze JM, Starling MB, Elliot RB, Barratt-Boyes BG: Palliation of cyanotic congenital heart disease in infancy

- with E-type prostaglandins. *Circulation* 55 (2): 238-241, 1977.
25. Olley PM, Coceani F, Bodach E: E-type prostaglandins. A new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformation. *Circulation* 53 (4): 728-731, 1976.
 26. Roland JM, Kans JS, Kidd L: Prostaglandin E₁ infusion for ductus dependent cardiac lesions. *Pediatric Research* 12 (4): 389, 1978 (Abstract).
 27. Lewis AB, Freed MD, Heymann MA: Side effects of therapy with prostaglandin E₁ in infants with critical congenital heart disease, 1981.
 28. Freed MD, Heymann MA, Lewis AB et al: Prostaglandin E₁ in infants with ductus arteriosus dependent congenital heart disease. *Circulation* 64: 899, 1981.
 29. Lewis AB, Alan B: Prostaglandin E₁ in critical congenital cardiac defects in infants. *Circulation* 55/56 (III): 741, 1977 (Abstract of Oral Presentation).
 30. Ivey HH, Wells HH, Kattwinkel J, Tomkins DG, Hubbell MM: Prolonged use of prostaglandin E₁ to maintain patency of the ductus arteriosus in congenital heart disease. *Pediatric Research* 12 (4): 384, 1978 (Abstract).
 31. Piper PJ, Vare JR, Willie JH: Inactivation of prostaglandins by the lungs. *Nature* 225: 600, 1970.
 32. Fariello R, Olley PM, Coceani F: Neurological and electroencephalographic changes in newborns treated with prostaglandins E₁ and E₂. *Prostaglandins* 13 (5): 901-907, 1977.
 33. Moulaert A, Senders R, Ertbruggen I, Huysmans H, Harinck E: Effect of E₁ type prostaglandin on hypoxemia in the cyanotic congenital cardiac malformation. *Eur Jour Card* 5 (4): 321-325, 1977.
 34. Clyman RI, Heymann MA: Pharmacology of the ductus arteriosus. *Pediatric Cl of N Am* 28 (1), February 1981.
 35. McMurphy DM, Heymann MA, Rudolph AM et al: Developmental changes in constriction of the ductus arteriosus: Responses to oxygen and vasoactive substances in the isolated ductus arteriosus of the fetal lamb. *Pediatric Res* 6: 231, 1972.
 36. Clyman RI: Ontogeny of the ductus arteriosus response to prostaglandins and inhibitors of their synthesis. *Perinatal* 4: 115, 1980.
 37. Heymann MA, Rudolph AM: Control of the ductus arteriosus. *Physiol Rev* 55: 62, 1975.
 38. Heymann MA, Rudolph AM: Effects of acetyl acid on the ductus arteriosus and circulation in fetal lamb in utero. *Circ Res* 38: 418, 1976.
 39. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH: Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandins synthesis. *N Engl J Med* 295: 530, 1976.
 40. Siassi A, Blanco C, Cabel LA, Goran AG: Incidence and clinical features of patent ductus arteriosus in low birth weight infants. A prospective analysis of 150 consecutively born infants. *Pediatrics* 57: 347-351, 1976.
 41. Higgins CHH, Dausch J, Friedman WF et al: Patent ductus arteriosus in preterm infants with idiopathic respiratory distress syndrome. *Radiology* 124: 189, 195, July 1977.
 42. Yanagi R, Wilson A, Henfeld E, Aziz T, Hunt C: Indomethacin treatment of symptomatic patent ductus arteriosus: A double-blind control study. *Pediatrics* 67 (5): 647, 1981.
 43. Neal C: General Discussion. Report of the Seventy-Fifth Ross Conference on Pediatric Research, p 77.
 44. Stevenson JG: Fluid administration in the association of patent ductus arteriosus complicating respiratory distress syndrome. *Journal of Pediatrics* 90 (2): 257, 1978.
 45. Pinsky WW, Jacobsen JR, Gillete PC, Adenis J, Monroe L, McNamara DG: Dosage of dioxin in premature infants. *The Journal of Pediatric* 96 (4): 639, 1979.
 46. Hoffman JE: Factors affecting shunting and the development of heart failure. Report of the seventy-fifth Ross Conference on Pediatric Research, p 69.
 47. Coceani F, Olley PM, Lock JE: Prostaglandins, ductus arteriosus, pulmonary circulation: Current concepts and clinical potential. *Eur J Clin Pharmacol* 18: 75-81, 1980.
 48. Clyman RI: Developmental responses to oxygen, arachidonic acid and indomethacin in the fetal lamb ductus arteriosus in vitro. *Prostaglandins and Medicine* 1: 167, 1978.
 49. Clyman RI, Manray F, Koerper MD et al: Formation of prostacyclin (PG) by the ductus arteriosus of fetal lamb of different stages of gestation. *Prostaglandins* 16: 633, 1978.
 50. Cifuentes RF, Olley PM, Bolpe JW et al: Indomethacin and renal function in premature infants with persistent patent ductus arteriosus. *J Pediatrics* 95: 583, 1979.
 51. Menit TA, White CL, Jacob J (eds): Patent ductus arteriosus treated with ligation or indomethacin. A follow-up study. *J Pediatrics* 95: 588, 1979.