



# IL DOTTO ARTERIOSO PERVIO NEL NEONATO PRETERMINE: "TIMING" DELLA CHIUSURA FARMACOLOGICA

*A Alfarano, MP Calabrò, FL De Luca, E Gitto, L Bruno, S Russo, F Panetta, I Barberi*

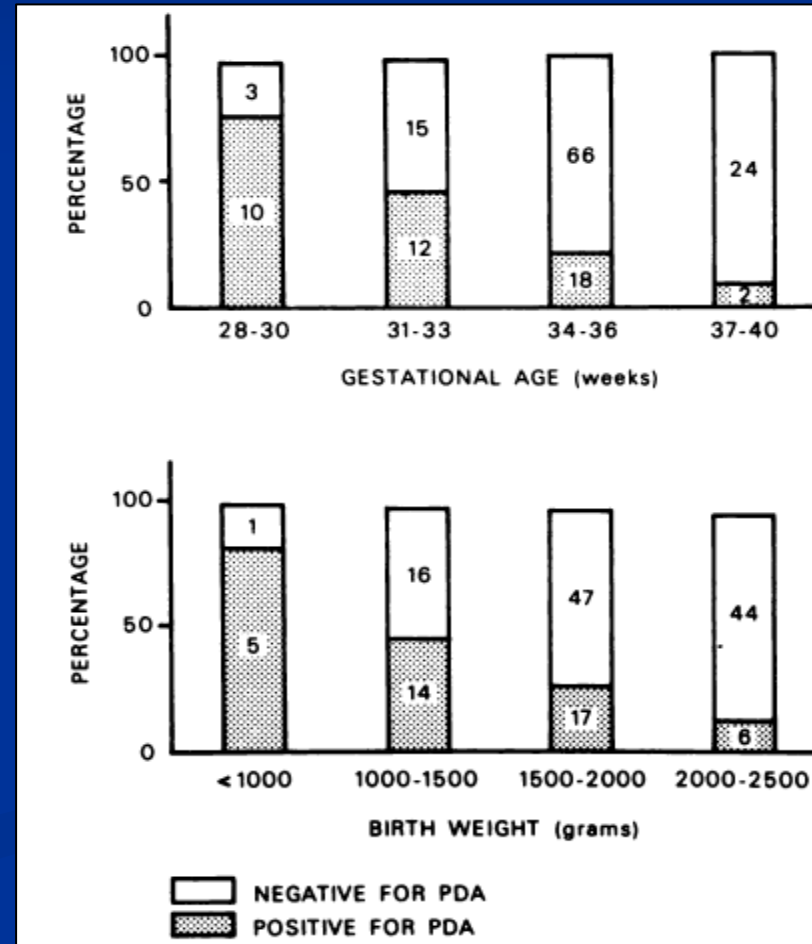
Dipartimento di Scienze Pediatriche Mediche e Chirurgiche  
UOC di Patologia Neonatale e TIN - UOS di Cardiologia Pediatrica  
Università di Messina.

# LA PDA NEL NEONATO PRETERMINE-EPIDEMIOLOGIA

## INCIDENZA DI PDA DOPO LA 3° GIORNATA DI VITA

EG (wk)	PDA
34-36	21%
31-33	44%
28-30	77%

PN (gr)	PDA
2000-2500	12%
760-2000	36%



*Siassi, Pediatrics 1976*

# Perche' il dotto di Botallo pervio nel prematuro può essere un problema

```
graph TD; A[Perche' il dotto di Botallo pervio nel prematuro può essere un problema] --> B[EFFETTI SULLA CIRCOLAZIONE SISTEMICA]; A --> C[EFFETTI SUL CUORE]; A --> D[EFFETTI SUL POLMONE];
```

EFFETTI SULLA  
CIRCOLAZIONE  
SISTEMICA

EFFETTI SUL  
CUORE

EFFETTI SUL  
POLMONE

# LA PERVIETA' DEL DOTTO ARTERIOSO- TERAPIA FARMACOLOGICA



**PROFILASSI**  
entro 24 ore?

**TRATTAMENTO**  
dopo 24 ore?

**PDA ASINTOMATICO?**

**PDA SINTOMATICO?**

PROFILASSI NELLE PRIME 24  
ORE DI VITA?

# The International Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP)

Schmidt et al, New England J Med 2001

Popolazione: 1202 neonati ELBW (PN 500-999 gr)

Intervento: indometacina vs placebo entro le prime 6 ore di vita

OUTCOME	EVENT RATE		UN-ADJUSTED	ODDS RATIO* ADJUSTED (95% CI)	P VALUE
	INDOMETHACIN GROUP	PLACEBO GROUP			
	no./total no. (%)				
<b>Long-term</b>					
Hydrocephalus with shunt†	15/470 (3)	9/480 (2)	1.7	1.7 (0.7–3.9)	0.21
Seizure disorder†	8/470 (2)	7/483 (1)	1.2	1.2 (0.4–3.3)	0.76
Microcephaly†	49/461 (11)	54/475 (11)	0.9	0.9 (0.6–1.4)	0.77
<b>Short-term</b>					
Patent ductus arteriosus	142/601 (24)	301/601 (50)	0.3	0.3 (0.2–0.4)	<0.001
Indomethacin for closure of patent ductus arteriosus	100/601 (17)	276/601 (46)	0.2	0.2 (0.2–0.3)	<0.001
Surgical closure of patent ductus arteriosus	40/601 (7)	74/601 (12)	0.5	0.5 (0.3–0.8)	0.001
Pulmonary hemorrhage	89/601 (15)	98/601 (16)	0.9	0.9 (0.6–1.2)	0.45
Need for supplemental oxygen at postmenstrual age of 36 wk†	225/496 (45)	215/503 (43)	1.1	1.2 (0.9–1.5)	0.26
Need for supplemental oxygen at discharge to home§	97/487 (20)	88/496 (18)	1.2	1.2 (0.9–1.6)	0.32
Necrotizing enterocolitis	64/601 (11)	58/601 (10)	1.1	1.1 (0.8–1.7)	0.53
Gastrointestinal perforation	36/601 (6)	32/601 (5)	1.1	1.2 (0.7–1.9)	0.56
Periventricular or intraventricular hemorrhage†	236/569 (41)	234/567 (41)	1.0	1.0 (0.8–1.3)	0.86
Severe (grade 3 or 4) periventricular or intraventricular hemorrhage†	52/569 (9)	75/567 (13)	0.7	0.6 (0.4–0.9)	0.02
Intraparenchymal echodensities, periventricular leukomalacia, porencephalic cysts, or ventriculomegaly†	125/563 (22)	142/562 (25)	0.8	0.8 (0.6–1.1)	0.23
Bilateral retinopathy†	315/507 (62)	301/521 (58)	1.2	1.2 (0.9–1.6)	0.16

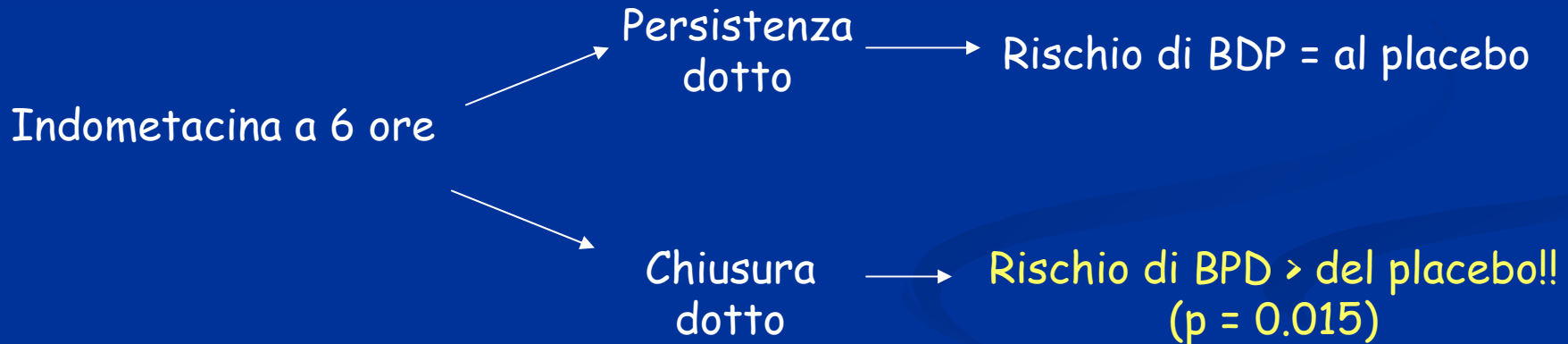
➤ Percentuale di chiusura spontanea del dotto: 50%

# The International Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP)

Schmidt et al, J Pediatric 2006

Obiettivo: determinare la correlazione tra PDA ed il rischio di BPD nei bambini sottoposti a profilassi con indometacina vs placebo

## RISULTATI



## PERCHE'?

La profilassi con indometacina aumenta la necessità di O<sub>2</sub> supplementare dal 3° ad almeno 7° giorno di vita!

Ibuprofene vs placebo < 24 h di vita in EG <37 wk o LBW



↑ % di chiusura del dotto a 72 ore di vita: 83% vs 55%, NNT 3

↓ della necessità di intervento medico rescue, NNT 4

**PERO'...**

- Non differenze statisticamente significative per quanto riguarda mortalità, necessità di legatura del dotto, durata ventilazione meccanica, CLD, IVH
- riportati 3 casi di ipertensione polmonare (Gournay 2000)
- Percentuale di chiusura spontanea del dotto a 72 ore: 55-60%



TRATTAMENTO DOPO LE 24 ORE  
DI VITA?

Indometacina vs placebo > 24 h di vita in PDA asintomatici, ovvero senza segni clinici o ecografici (incremento rapporto LA:Ao o shunt sin-dx significativo al doppler) di scompenso cardiaco



- ↓ % di PDA sintomatici
- ↓ della necessità di legatura chirurgica (b. con PN <1000gr)
- ↓ Durata di O2 supplementare

**PERO'...**

Non differenze statisticamente significative per quanto riguarda mortalità, CLD, ROP, NEC, giorni di ventilazione assistita, durata della degenza

Calabrò MP et al. Ibuprofen in preterm infants with patent ductus arteriosus and respiratory distress syndrome: a treatment for all patients? It. Hearth J.,2004

Tipo di studio: RCT

**Criteri di inclusione:**

- ✓ E.G.  $\leq 32$  wk
- ✓ RDS tale da richiedere ventilazione meccanica
- ✓ evidenza ecocardiografica di PDA
- ✓ Età postatale  $< 24$  ore.

**Criteri di esclusione:**

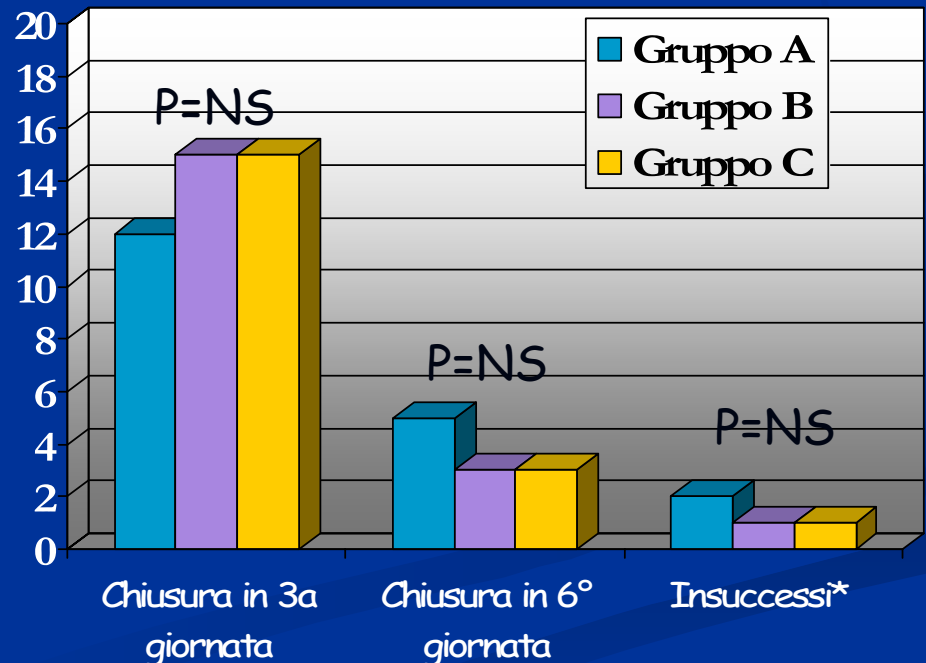
malformazioni congenite, infezioni connatali gravi, IVH, diatesi emorragica, piastrinopenia, oliguria, creatininemia  $> 1.6$  mg/dl, iperbilirubinemia che richiedesse exanguinotrasfusione.



# OUTCOME

- 1) Evoluzione del dotto arterioso
- 2) numero totale di giorni di ventilazione meccanica
- 3) pressione media delle vie aeree (MAP) e indice di ossigenazione (I.O.)

## RISULTATI



Chiusura del dotto < 3a giornata:

Gr. A+C vs B: 73% vs 83%

Chiusura del dotto < 6° giornata:

Gr. A vs B+C: 94% vs 97%

\*Gruppo A: 1 pz PDA in 6° gg, 1 pz deceduto in 2° gg; Gruppo B: 1 pz deceduto in 2° gg; gruppo C: 1 pz sottoposto a legatura chirurgica

# RISULTATI

- ✓ Nel nostro studio si è riscontrata un'elevata percentuale di chiusura spontanea del dotto
- ✓ Non abbiamo osservato nei tre gruppi differenze significative tra i setting respiratori presi in considerazione (MAP, I.O., numero dei giorni di ventilazione)

**INDIVIDUARE PRECOCEMENTE I PAZIENTI A RISCHIO DI SVILUPPARE PDA EMODINAMICAMENTE SIGNIFICATIVA !**

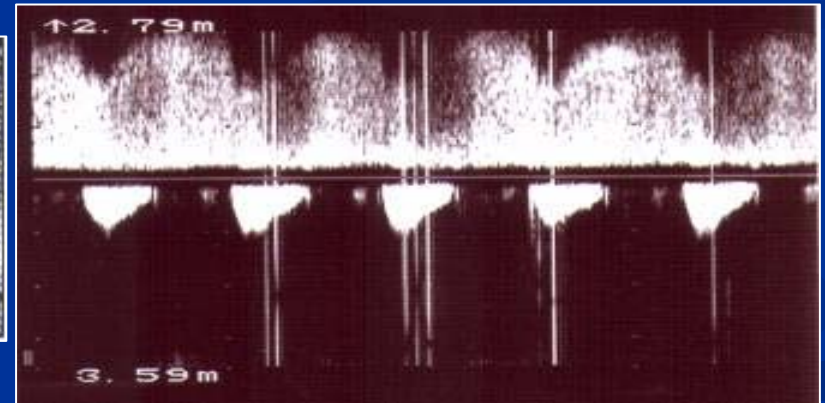
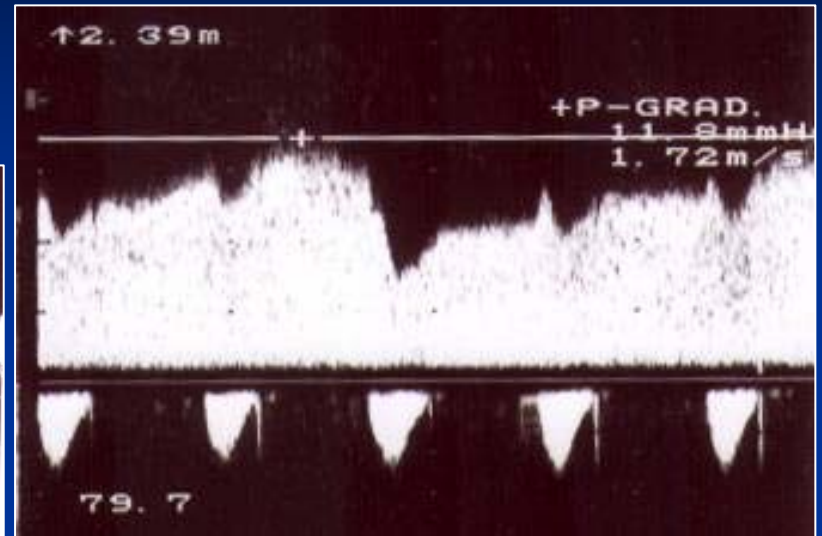
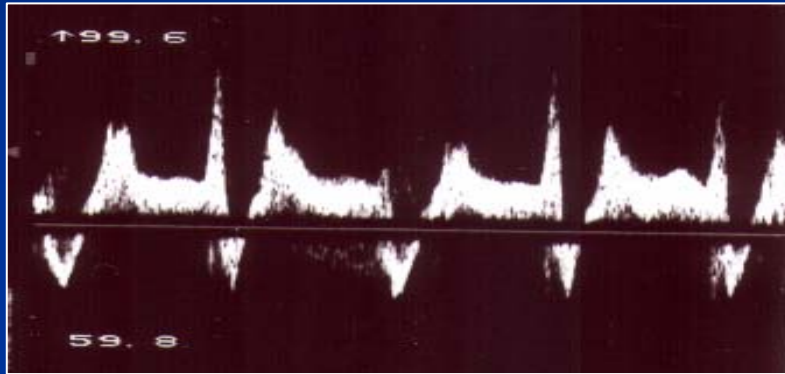
## SEGNI PREDITTIVI DEL "DOTTO A RISCHIO" ALL'ECO COLOR-DOPPLER

✓ Pattern di flusso duttale tipo "growing" o "pulsatile" dopo le prime 24 ore di vita (sensibilità 64-93%; specificità 81-100% rispettivamente)

*Su, Arch Dis Child Fetal Neonatal 1997*

Pattern growing

Pattern iperteso



Pattern pulsatile

Pattern closing

## SEGNI PREDITTIVI DEL "DOTTO A RISCHIO" ALL'ECO COLOR-DOPPLER

- ✓ Diametro del colletto del dotto  $> 1.4 \text{ mm/kg}$  (sensibilità 94%; specificità 90%)
- ✓  $LA/Ao > 1.4$  (sensibilità 92%; specificità 91%)
- ✓ velocità media di flusso diastolico in arteria polmonare sinistra  $> 0,42 \text{ m/s}$ ; velocità di flusso di fine diastole in a. polmonare sinistra  $> 0,2 \text{ m/s}$   
(rispettivamente sensibilità 91-92%, specificità 92-100%)
- ✓ evidenza al color doppler di flusso diastolico nel tronco dell'arteria polmonare fino al piano valvolare

