

## Capítulo 42. DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

Dra. Daniela Sandino

### I. Introducción:

El Ductus Arterioso Persistente corresponde a la patología cardiológica más frecuente en el período neonatal, con una incidencia en aumento debido al aumento de sobrevivencia en prematuridad extrema. Su incidencia es mayor a menor edad gestacional. Siendo la incidencia general de 8/1000 nacidos vivos, en pacientes de pre término.

En el período postnatal el cierre se inicia en respuesta al aumento de concentración de oxígeno y disminución de nivel de prostaglandinas E2 como también por acción de factores locales. El proceso de cierre se divide en dos períodos: Cierre Funcional por contracción del músculo liso espiral, con acortamiento y engrosamiento de la pared, protrusión de la íntima formando cojinetes desde el extremo pulmonar. La contracción del músculo liso ductal genera hipoxia endotelial que lleva a liberación de factores inflamatorios y Factor de crecimiento de endotelio vascular que permiten el cierre Anatómico que se completa a las 2 a 3 semanas de vida por fibrosis y transformación en ligamento arterioso.

En los pacientes de pre término existen varios factores fisiopatológicos que determinan una mayor incidencia de DAP como: menor capacidad contráctil del músculo liso, incapacidad para establecer isquemia y remodelación de la capa íntima, mayor respuesta vasodilatadora a prostaglandinas y óxido nítrico, menos respuesta vasoconstrictora a oxígeno.

Además existen factores de riesgo clínico que se asocian con la persistencia de Ductus como: menor peso y edad gestacional, ausencia de maduración corticoidal, presencia de Enfermedad de Membrana Hialina, ya que el uso de surfactante modifica rápidamente la resistencia vascular pulmonar, exceso de aporte de fluidos ( mayor a 150 ml/kg/d en la primera semana) uso de furosemida, aumenta síntesis de Prostaglandina renal, Infecciones y sepsis postnatal.

### II. Fisiopatología:

Desde el punto de vista clínico la persistencia del ductus tiene dos consecuencias producto del Shunt de Izquierda a Derecha:

1.- Hiperflujo pulmonar que determina Congestión y edema con disminución de distensibilidad y en consecuencia retención de CO<sub>2</sub>, aumento de requerimientos de oxígeno y asistencia ventilatoria y en casos graves hemorragia pulmonar, dependencia de ventilación o asistencia ventilatoria.

2.- Disminución del gasto cardiaco efectivo a consecuencia del robo sistémico, con alteración de distribución del flujo sistémico y compromiso de perfusión de otros órganos, oliguria, isquemia intestinal, insuficiencia cardiaca, hipotensión arterial, riesgo de Hemorragia intraventricular y leucomalasia periventricular.

### III. Diagnóstico:

Los signos clínicos se presentan entre el tercer y cuarto día de vida y general son un hallazgo tardío y poco sensible, esperar hasta los signos clínicos retrasa el diagnóstico.

Algunos hallazgos que se pueden encontrar son: Falla en disminución de asistencia ventilatoria, soplo sistólico paraesternal izquierdo irradiado al dorso, precordio activo, aumento de amplitud de los pulsos

periféricos o pulsos Saltón, hipotensión diastólica, taquicardia, taquipnea, hepatomegalia, hipercapnia y acidosis metabólica.

La ecocardiografía constituye el gold standard diagnóstico, ya que permite descartar cardiopatías congénitas, diagnóstico precoz en pacientes oligosintomáticos o asintomáticos, confirmar presencia de Ductus y su significancia hemodinámica.

Los hallazgos ecográficos que permiten conocer el grado de repercusión hemodinámico son:

- a) Diámetro interno del Ductus en su extremo pulmonar más estrecho en menores de 1.500 gr:
  - <1.5 mm no significativo
  - >1.5 mm significativo LHR de predecir que requiere tratamiento posteriormente de 5.5, se debe relacionar con otros hallazgos.
  - >2.0 mm significativo, representa una relación de flujo pulmonar en relación a sistémico de 2:1.Relación diámetro absoluto DAP / peso del paciente, así se describe que un diámetro > a 1.4 mm/kg en menores de 48h de vida y edad gestacional entre 24 y 30 sem tiene una sensibilidad 94% y especificidad de 90%.  
También se puede relacionar el diámetro ductal/ diámetro aorta>0.5 determina un ductus con diámetro significativo.

- b) Dirección del flujo diastólico en Aorta descendente:

Flujo retrógrado en diástole representa disminución de la perfusión sistémica que se realiza fundamentalmente en este período, por lo tanto se considera significativo y representativo de robo ductal y es uno de los hallazgos más consistentes de un ductus con repercusión hemodinámica. Otros hallazgos que reflejan robo sistémico son flujo retrogrado en diástole en arteria cerebral media, tronco celíaco o mesentérica superior.

- c) Dirección del Shunt a través del Ductus :  
Flujo de izquierda a derecha continuo representa flujo sin restricción por parte de circulación pulmonar con mayor riesgo de sobrecarga, congestión y repercusión respiratoria.
- d) Signos de sobrecarga de volumen de cavidades izquierdas:  
Relación aurícula izquierda /aorta: LA/Ao > a 1.5 representa crecimiento de cavidades izquierdas por sobrecarga de volumen  
Tamaño del VI  
Gasto cardíaco izquierdo

Criterios de ductus Hemodinámicamente significativo:

En conclusión tomando como referencia antecedentes clínicos y ecográficos se podría considerar un ductus hemdinámicamente significativo si presenta los siguientes hallazgos:

1.- Criterios ecográficos:

- Diámetro transductal > 1.5mm en paciente menor de 1.500 gr ( relación >1.4mm/kg en primeras 48 h de vida)
- Flujo de izquierda a derecha continuo no restrictivo a través del Ductus
- Relación aurícula izquierda /aorta > 1.5
- Flujo retrógrado en diástole en Aorta descendente, en arteria cerebral media, en arteria mesentérica.

2.- Signos de hipoperfusión sistémica:

- Hipotensión sistémica
- Evidencias de hipoperfusión distal: oliguria, aumento de creatinina, NEC, hemorragia intraventricular
- Acidosis metabólica

3.- Aumento de circulación pulmonar

- Aumento de requerimientos de Oxígeno y retención de CO<sub>2</sub>
- Aumento de asistencia ventilatoria
- Evidencias radiológicas de cardiomegalia, edema pulmonar o hemorragia pulmonar.

IV. Tratamiento:

- Prevenir las secuelas a corto y largo plazo derivadas de un cortocircuito de alto débito. Nos enfrentamos a la decisión de evaluar entre riesgo de DAP y riesgo asociados a tratamiento y el momento más apropiado para su inicio.

**Tratamiento básico No farmacológico:**

1.- Volumen: Se sugiere mantener tratamiento de volumen adecuado para balance neutro y correspondiente a días de vida habitual, ya que se ha demostrado en estudios que la restricción de aporte de volumen no favorece el cierre ductal, pero determina una disminución del gasto cardiaco efectivo, con disminución del flujo de arteria mesentérica y de vena cava superior, en relación a pacientes no restringidos. Es importante no exceder un aporte de volumen mayor a 150 ml x kilo los primeros 15 días de vida.

2.- Soporte ventilatorio: Oxigenación habitual 90-95%, no sobreoxigenar ya que genera vasodilatación de territorio pulmonar y no favorece cierre ductal. Peep para favorecer adecuado reclutamiento pulmonar y aumento e resistencia vascular pulmonar con el objetivo de reducir flujo por shunt, pero sin sobredistensión.

3.- Apoyo vasoactivo en caso de hipotensión o compromiso de gasto cardíaco, sin generar hipertensión sistémica que favorece mayor shunt de izquierda a derecha.

4.- Precaución con alimentación enteral: riesgo de NEC, no hay consenso en relación a la alimentación, si hay signos de robo ductal debiera suspenderse la alimentación enteral hasta que se revierta repercusión hemodinámica.

5.- Diuréticos: evitar su utilización por aumento de síntesis de prostaglandinas que retardan el cierre.

6.- Otros: manejo adecuado de infecciones.

### **Tratamiento específico:**

Se clasifica en tratamiento médico con fármacos inhibidores de síntesis de prostaglandinas y tratamiento quirúrgico, mediante cirugía abierta o por cateterismo endovascular.

a) Terapia farmacológica:

- **Indometacina:** Antiinflamatorio no esterooidal, inhibidor no selectivo de ciclooxigenasa 1 y 2, Dosis Standard logra un 70% de cierre
- Cierre se ve afectado por la edad gestacional: a menor edad, menos cierre y mayor riesgo de reapertura. Y además mientras más días de vida menor respuesta.

Se recomienda su infusión lenta mínimo 1 h y si es posible 2 h, ya que la velocidad de infusión determina cambios en flujo gastrointestinal, renal y cerebral, que son más marcados mientras mayor es la velocidad de infusión.

**TABLA 5. Dosis de indometacina intravenosa\***

Dosis (mg/kg)	Menos de 48 h de vida	Más de 48 h de vida	Más de 7 días de vida
Primera dosis	0,2	0,2	0,2
Segunda dosis	0,1	0,2	0,25
Tercera dosis	0,1	0,2	0,25

\*Tres dosis en total, cada 12 h, constituyen un curso completo de indometacina

Efectos adversos:

- Disminución del flujo sanguíneo cerebral, renal y mesentérico, disminución de la oxigenación cerebral
- Disminuye agregación plaquetaria

Contraindicaciones a tratamiento con Indometacina y de Ibuprofeno:

- 1.- Sangramiento activo
- 2.- Sospecha o enterocolitis necrotizante en tratamiento
- 3.- Creatinina > 2.0 mg/dl
- 4.- Diuresis > 0.6 ml/kg/h
- 5.- Recuento de plaquetas < 50.000
- 6.- Sospecha de cardiopatía congénita
- 7.- Sepsis activa no tratada
- 8.- Anomalía congénita renal o gastrointestinal

Ibuprofeno:

- Inhibidor de ciclooxigenasa no selectivo, con efecto similar eficacia que indometacina en el cierre ductal, 70% de cierre.
- Se describe un menor compromiso vascular, con menor riesgo de oliguria y compromiso renal y mesentérico que indometacina.
- Menos tasa de NEC, (Rev Cochrane 2015)
- Se une 90% a albúmina en sangre, con riesgo de desplazamiento de unión a bilirrubina y por lo tanto incrementar riesgo de kernicterus, se asocia a Niveles de bilirrubina total más altos in vivo y mayor duración de fototerapia.
- Su uso profiláctico no reduce riesgo de HIV y hay casos descritos de hipertensión pulmonar.

**TABLA 6. Dosis de ibuprofeno intravenoso\***

	<b>Ibuprofeno</b>
Primera dosis (mg/kg)	10
Segunda dosis (mg/kg)	5
Tercera dosis (mg/kg)	5

\*Tres dosis en total, cada 24 h, constituyen un curso completo de ibuprofeno

Paracetamol:

- Logra su efecto a través de la inhibición de Peroxidasa en su conversión de prostaglandina G<sub>2</sub> a Prostaglandina H<sub>2</sub>, lo que determina disminución de riesgos asociados a tratamiento ya que no tendría efectos en circulación cerebral, mesentérica y renal.
- Su uso se recomienda en 2 situaciones:
  - cuando hay contraindicación de uso de AINE, especialmente en RNPT con antecedentes de RCIU, doppler alterado o cualquier causa que favorezca la ECN.
  - cuando hay fracaso de tratamiento con AINE
- Dosis más utilizada en trabajos es: 15 mg/kg/ dosis c/6 h ev por 3 a 7 días
- Ventajas, sin compromisos en flujo renal, mesentérico y cerebral, no produce trastorno en agregación plaquetaria, no induciría mayor sangramiento.
- Estudios demuestran similar efectividad que Indometacina y Ibuprofeno.

Tratamiento quirúrgico:

- Se realiza cuando hay falla al tratamiento farmacológico o está contraindicado. Tiene como objetivo terminar con las alteraciones hemodinámicas y pulmonares por el DAP amplio. Pero no está exento de riesgos y complicaciones inmediatas y tardías, Disfunción miocárdica por aumento de postcarga, disminución de gasto cardiaco. Displasia Broncopulmonar, Neumotórax, quilotórax, parálisis de cuerda vocal, Retinopatía, mayor riesgo de discapacidad neurológica. Por lo anterior se reserva sólo para casos seleccionados.

V. Conclusión:

El tratamiento del DAP permanece en discusión activa, con la evidencia disponible en este momento, parece razonable destinar el tratamiento a aquellos DAP hemodinámicamente significativos ya sea clínica o ecográficamente, ya que la terapia no está exenta de riesgos y no ha demostrado beneficios en relación a las complicaciones más frecuentes de la prematurez. Decisión que se realizará en conjunto con evaluación cardiológica.

**Bibliografía:**

- 1.- R. Arlettaz Pediatrics. 2017. Vol 5 :147
- 2.-A. Jain, P. Shah. Diagnosis, Evaluation and management of patent Ductus Arteriosus of preterm neonates. Jama Pediatrics. 2015, Vol 169;9: 863-872
- 3.- J de Buyst, T Raksa et al . Hemodynamic Effects of Fluid restricción in Preterm Infants with significant Patent Ductus Arteriosus. J. Pediatr 2012; 161:404-8.
- 4.- Benitz WE and Commite of fetus and newborn. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Pediatrics. 2016;137(1):e20153730
- 5.- H. Sallmon, P.Koehne. Recent advances in the treatment of preterm newborn infants with patent Ductus Arteriosus. Clin Perinatol 43 (2016) 113–129
- 6.- El-Rahman, El-Mashad, Heba El-Mahdy . Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. Eur J Pediatr (2017) 176:233–240
- 7.- W.P de Boode, M Kluckow, P.J. Mc Namara, S Gupta . Role of Neonatologist-performed echocardiography in the assesment and managment of patent ductus arteriosus physiology in the newborn. Sem fetal and Neonatal medicine 23 (2018) 292-297