



Universidad
Zaragoza

TRABAJO FIN DE GRADO

Ductus arterioso persistente en recién nacidos
prematuros

Patent ductus arteriosus in preterm infants

Autora

Carmen Yagüe Caballero

Directora

Profesora María Pilar Samper Villagrasa

Facultad de Medicina

Curso 2019/2020

ÍNDICE	Página
1. RESUMEN	2
Palabras clave	2
2. ABSTRACT.....	3
Key words	3
3. ABREVIATURAS.....	4
4. JUSTIFICACIÓN.....	5
5. OBJETIVOS.....	5
6. MATERIAL Y MÉTODOS	6
7. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA	9
a. Circulación fetal	9
b. Cambios postnatales	9
c. Concepto de ductus arterioso persistente en el recién nacido pretérmino	10
d. Epidemiología	10
Incidencia	10
Etiología y factores de riesgo	11
e. Fisiopatología.....	12
f. Clínica.....	12
g. Diagnóstico	13
- Ecocardiografía	14
- Otras pruebas de imagen	16
- Espectroscopia del infrarrojo cercano	16
- Biomarcadores	16
Índices plaquetarios y eritrocitarios	17
- Electrocardiograma	18
h. Manejo terapéutico.....	18
1. Fármacos y técnicas.....	19
Momento de tratamiento	24
i. Pronóstico	27
8. CASO CLÍNICO	28
9. DISCUSIÓN.....	32
10. CONCLUSIONES.....	36
11. BIBLIOGRAFÍA	37

1. RESUMEN

El ductus arterioso persistente (DAP) es una patología frecuente en los recién nacidos pretérmino que en muchas ocasiones aparece en concomitancia con otras patologías típicas de la prematuridad con las que guarda relación como la displasia broncopulmonar o la enterocolitis necrotizante entre otras. La situación hemodinámica derivada del DAP es secundaria a la sobrecarga de volumen en la circulación pulmonar y la hipoperfusión a nivel sistémico.

La prueba de elección para el diagnóstico es la ecocardiografía que ofrece una valoración anatómica y funcional del ductus a través de distintos parámetros. Aunque no hay una definición clara de DAP hemodinámicamente significativo (hsDAP), para realizar el diagnóstico de hsDAP los neonatólogos se apoyan en la clínica y biomarcadores entre los que destaca el proBNP.

No hay consenso generalizado para el tratamiento del DAP, siendo la tendencia actual hacia el manejo conservador y habiendo caído en el desuso la terapia profiláctica. Entre las opciones farmacológicas disponibles, a pesar de que los AINEs han sido considerados primera línea terapéutica, en los últimos años ha cobrado fuerza el tratamiento con paracetamol frente a los AINEs por presentar menos efectos nocivos a corto plazo con buenos resultados en términos de eficacia.

La cirugía y otras terapias invasivas han quedado relegadas a tratamiento de rescate en caso de fracaso terapéutico e inestabilidad hemodinámica.

En cuanto a las secuelas a largo plazo tanto del DAP como de su tratamiento, con especial interés en la patología respiratoria y neurodesarrollo, se requieren más estudios aunque algunos resultados parecen ser alentadores.

Palabras clave: ductus arterioso persistente, ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo, recién nacido pretérmino, recién nacido de bajo peso, recién nacido de muy bajo peso, neonatal, tratamiento, diagnóstico.

2. ABSTRACT

The patent ductus arteriosus (PDA) is a frequent pathology among preterm infants. It often appears in concomitance with other prematurity pathologies such as bronchopulmonary dysplasia or necrotizing enterocolitis. The hemodynamic situation caused by PDA is secondary to overflow in the pulmonary circulation and systemic hypoperfusion.

Echocardiography is the gold-standard test for the diagnosis which offers an anatomical and functional assessment of the ductus through different parameters. Although there is no clear definition of PDA hemodynamically significant (hsPDA), to diagnosis hsPDA, neonatologists use clinic parameters and biomarkers, among which proBNP stands out.

There is no consensus for the treatment of PDA, but nowadays conservative management is becoming the main trend. Among the pharmacological options available, despite NSAIDs have been considered first line of therapy, recently paracetamol has gained strength because it has less short term secondary effects and good results in terms of efficacy.

Surgery and other invasive therapies have been relegated to rescue treatment in case of therapeutic failure and hemodynamic instability.

Further investigations are needed to determinate safety and long term consequences of PDA and its treatment with special interest in respiratory pathology and neurodevelopment. Some recent studies show encouraging results.

Key words: patent ductus arteriosus, hemodynamically significant patent ductus arteriosus, preterm infant, low birth weight, very low birth weight, neonatal, therapeutics, diagnosis.

3. ABREVIATURAS

- **AINE:** Antiinflamatorio no esteroideo
- **AI:** Aurícula izquierda
- **BNP:** Péptido natriurético cerebral
- **COX:** Ciclooxigenasa
- **DAP:** Ductus arterioso persistente
- **FiO₂:** Fracción inspirada de oxígeno
- **F_{TOE}:** Fracción de oxígeno extraída
- **HIV:** Hemorragia intraventricular
- **hsDAP:** Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo
- **Lpm:** latidos por minuto
- **LVO:** Volumen de salida ventrículo izquierdo
- **NEC:** enterocolitis necrotizante
- **NIRS:** Espectroscopia del infrarrojo cercano
- **NPE:** Ecocardiografía realizada por neonatólogo
- **ORL:** Otorrinolaringología
- **PaCO₂:** presión arterial de dióxido de carbono
- **PEEP:** presión positiva al final de la espiración
- **PICO:** Paciente Intervención Comparación Resultado
- **POX:** Peroxidasa
- **proBNP:** Propéptido natriurético cerebral
- **Rpm:** respiraciones por minuto
- **RPR:** Amplitud de distribución eritrocitaria
- **RM:** Resonancia magnética
- **SNC:** Sistema nervioso central
- **TC:** Tomografía computarizada
- **UCI:** unidad de cuidados intensivos
- **VATS:** Videotoracoscopia asistida

4. JUSTIFICACIÓN

El ductus arterioso persistente es la patología cardiovascular más frecuente en los recién nacidos pretérmino. Ocurre en un 33% de los recién nacidos con muy bajo peso y cerca del 65% de los recién nacidos con extremo bajo peso.

Esta patología no solo destaca por su elevada incidencia, sino que está estrechamente relacionado con otras patologías propias del prematuro como la enterocolitis necrotizante y la displasia broncopulmonar, por lo que supone una causa importante de morbimortalidad en este grupo de población.

Además, es un tema de candente actualidad ya que, a pesar de lo frecuente de esta patología, no existe un consenso acerca de su manejo diagnóstico-terapéutico.

Tanto es así, que en este mismo año se ha llevado a cabo una revisión Cochrane sobre el uso de paracetamol, una de las líneas de tratamiento más novedosas en los últimos años, en niños pretérmino o de bajo peso con ductus arterioso persistente.

5. OBJETIVOS

- Investigar las herramientas diagnósticas disponibles, analizar ventajas y desventajas de las mismas y cuál es el manejo actual.
- Revisar las posibilidades terapéuticas y cuáles son sus indicaciones actuales. Evaluar los beneficios y efectos secundarios de las mismas. Describir posibles futuras líneas de investigación.
- Una vez terminada la revisión teórica se presentará un caso clínico y se discutirá en relación con los resultados extraídos de la bibliografía.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

En primer lugar, como toma de contacto, se revisaron manuales de pediatría disponibles en la biblioteca de la Facultad de Medicina. En ellos se buscaron los capítulos correspondientes al ductus arterioso persistente (DAP), seleccionando finalmente como referencia para el abordaje general del tema la 20ª edición del *Tratado de Pediatría Nelson*.

Para enfocar la búsqueda, especialmente en el apartado de tratamiento se utilizó el método PICO según el cual:

- P (*patient* o paciente): recién nacidos pretérmino
- I (*intervention* o intervención): aplicación de los distintos tratamientos
- C (*comparison* o comparación): comparación con el resto de tratamientos.
- O (*outcomes* o resultados): en este caso, valorado en términos de eficacia en el cierre del DAP y efectos secundarios a corto y largo plazo.

Una vez realizada este enfoque inicial, se inició la búsqueda bibliográfica de artículos en distintas bases de datos.

La mayor parte de la búsqueda bibliográfica se ha realizado a través de la plataforma PubMed, para ello se han empleado los operadores booleanos “AND” y “OR” para intentar realizar una búsqueda lo más ajustada posible al tema.

La primera búsqueda llevada a cabo fue (“*Patent ductus arteriosus*” OR DPA) AND (*preterm* OR *neonat**) obteniendo inicialmente 3830 artículos. A continuación utilizando los filtros se seleccionó la opción de texto completo gratuito (*free full text*) para permitir accesibilidad al contenido y acotando el año de publicación a partir de enero de 2016 obteniéndose finalmente 370 artículos. Para priorizar la lectura y encontrar los que más se ajustaran al tema se ha utilizado la herramienta que ofrece PubMed de ordenar por “*Best Match*” o mejor coincidencia. Con esta búsqueda se seleccionaron la mayor parte de los artículos para la introducción del marco teórico y también se encontraron algunos para los apartados de diagnóstico y tratamiento.

Tras la búsqueda preliminar de artículos para las generalidades se acotó la búsqueda para los apartados de diagnóstico y tratamiento sumando a la operación de búsqueda inicial los siguientes paréntesis respectivamente mediante el operador booleano AND: (*diagnos**) y (*treatment* OR *therap** OR *management*). Con esta búsqueda se obtuvieron 139 artículos para el diagnóstico y 266 para el tratamiento. Dado los continuos cambios en el manejo del DAP, en el apartado de tratamiento se decidió aplicar el filtro temporal de forma más estricta filtrando primero a partir de 2018 (con un total de 148 artículos) y a partir de 2020 (con un total de 21 artículos) con el fin de encontrar la información más actualizada posible e intentar no olvidar ninguna línea de tratamiento nueva.

Tras una revisión general de las herramientas diagnósticas y terapéuticas empleadas en el DAP, con el fin de ampliar la información de los distintos apartados se llevaron a cabo búsquedas específicas sobre algunas de ellas, especialmente de aquellas en las que se habla menos en los artículos generales por ser novedosas o de uso no generalizado hasta la fecha.

Solo se han incluido 3 artículos anteriores a 2016, no siendo ninguno de ellos seleccionado en la búsqueda inicial.

- El primero de ellos, (1), se encontró a partir de otros artículos seleccionados para el apartado de tratamiento ya que numerosos estudios y revisiones lo citan por ser el primer trabajo en el que se utilizó paracetamol para el tratamiento del DAP en niños pretérmino obteniendo, como cita su título, sorprendentes buenos resultados y abriendo por tanto una nueva opción de tratamiento. Tras una lectura del mismo se decidió incluirlo en el trabajo con el propósito de introducir el subapartado de tratamiento con paracetamol, permitiendo una visión evolutiva de cómo ha ido avanzando la evidencia sobre el tema desde su punto de partida.
- El segundo de estos artículos, (2), versa sobre el mecanismo de acción del paracetamol, y por ser un tema tan específico se seleccionó a partir de una búsqueda específica para ello. Al tratarse de un aspecto meramente teórico para ofrecer una información lo más completa posible sobre este fármaco se decidió no aplicar el filtro temporal en este caso.
- Por último, el tercero (3) es un artículo general sobre el DAP que habla de esta patología en el adulto, el único que lo hace, además de hacer un repaso sobre la anatomía e histología del ductus por lo que se ha utilizado para algunos aspectos del apartado de introducción.

Finalmente, en la plataforma PubMed se utilizaron también los términos MeSH relacionados con el tema para optimizar la búsqueda de información, especialmente para apartados más específicos:

- Los *Major Terms* empleados fueron:
 - *"Ductus arteriosus, Patent"*
 - *"Infant, Premature", "Infant, Extermely premature", "Infant, Low Birth Weight", "Infant, Very Low Birth Weight", "Infant, Extremely Low Birth Weight", "Infant, Newborn"*
- No se utilizaron en todas las búsquedas los mismos subtítulos, en la búsqueda inicial para los apartados de diagnóstico y tratamiento se utilizaron:
 - Se aplicaron todos ellos para el término índice *"Ductus arteriosus, Patent"*, utilizando, según la búsqueda unos u otros. Algunos ejemplos: *"drug therapy", "diagnosis", "diagnostic imaging", "epidemiology"* entre mucho otros.
- Para añadir los diferentes índices y subtítulos se han empleado de nuevo los operadores booleanos, especialmente *"AND"* y *"OR"*. Se aplicó en las búsquedas el operador *"NOT"* para el subtítulo *"Ductus Arteriosus Patent/veterinary"* con el fin de excluir estudios sobre esta patología en animales.
- Finalmente se aplicaron los distintos filtros disponibles en Pubmed siguiendo los mismos criterios descritos previamente (cronología y disponibilidad).
- Un ejemplo de búsqueda mediante esta herramienta:
 - *(("Infant, Extremely Premature"[Mesh] OR "Infant, Premature"[Mesh]) AND ("Ductus Arteriosus, Patent/etiology"[Mesh] OR "Ductus Arteriosus, Patent/genetics"[Mesh])) NOT ("Ductus Arteriosus, Patent/veterinary"[Mesh])*

- Con este comando se recuperaron 229 artículos que se redujeron a 8 aplicando los filtros de cronología y accesibilidad, empleándose finalmente en este trabajo 3 de ellos.

Para la recopilación bibliográfica se recurrió también a la base de datos Cochrane, con especial interés en las revisiones bibliográficas que esta alberga. Para seleccionar el material se empleó la búsqueda avanzada que permite buscar empleando los términos MeSH previamente comentados. Utilizando el término “*Ductus arteriosus, Patent*” se registraron 282 resultados en total, de los cuales 16 eran revisiones sistemáticas. Una vez seleccionada esta opción, se empleó el filtro temporal acotando la búsqueda a los últimos 2 años, quedando un número final de 4 revisiones, de las cuales se han utilizado 2, ambas sobre el tratamiento del DAP una referida al ibuprofeno y otra al paracetamol, ambas recientemente actualizadas.

Tras la búsqueda en ambas bases de datos se seleccionaron un total de entre 50 y 60 artículos y se procedió a su lectura sistemática. Finalmente, se han utilizado para el trabajo 42 tal y como se desglosa en la **Figura 1**.

También se realizó revisión de otros trabajos fin de grado de medicina que generosamente otros compañeros de años previos, han depositado en la base de datos Zaguán de la Universidad de Zaragoza. Para focalizar la búsqueda se restringió a “*Medicina*” y “*Pediatría*”. Estos trabajos han sido de gran ayuda a la hora de enfocar el trabajo, organizar los distintos apartados y su extensión. A pesar de su gran utilidad para planificar el desarrollo del trabajo, ninguno de los revisados compartía información sobre el DAP y no se ha empleado el contenido de ninguno de ellos por lo que no se han incluido en las citas.

Para la gestión de los artículos citados se ha utilizado el programa Mendeley® y para las citas se ha empleado el estilo Vancouver por ser el utilizado en la mayoría de publicaciones de ciencias de la salud.

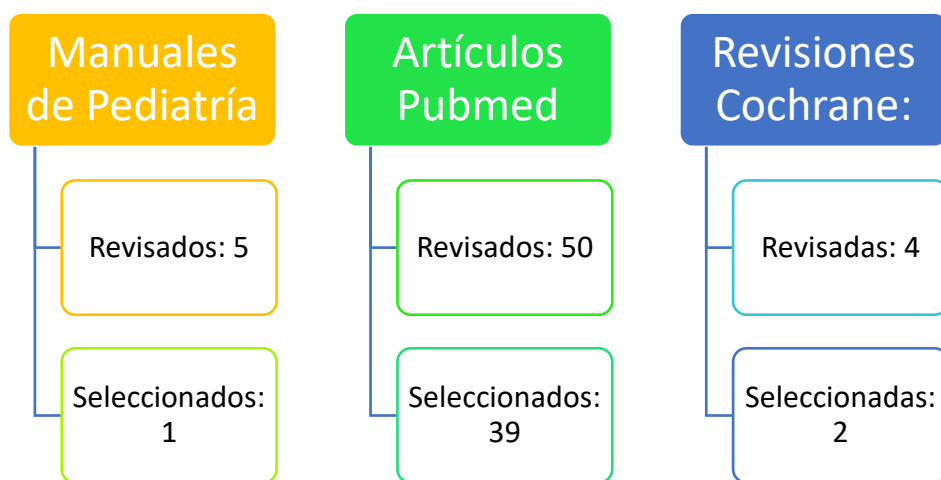


Figura 1. Proceso de selección de bibliografía.

7. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

a. Circulación fetal

Durante la vida fetal la placenta es el órgano encargado de la oxigenación de la sangre venosa, así como de la eliminación del dióxido de carbono y los productos de desecho de la circulación fetal. La placenta se comunica con el feto a través del cordón umbilical constituido por una vena umbilical y dos arterias umbilicales (4).

Desde la placenta, a través de la vena umbilical, la sangre oxigenada evita en su mayor parte la circulación hepática fluyendo por el ductus venoso hacia la cava inferior donde se mezcla con la sangre venosa procedente del hemicuerpo inferior, mientras que el resto de la sangre procedente de la vena umbilical atravesará un hígado todavía inmaduro.

La sangre de la vena cava inferior entra en la aurícula derecha y mediante la estructura conocida como válvula de Eustaquio es conducida en su mayor parte a la aurícula izquierda atravesando el foramen oval. A continuación a través de la válvula mitral la sangre pasa al ventrículo izquierdo y este la bombea a aorta ascendente permitiendo la vascularización del cerebro y parte superior del cuerpo (5).

Por otro lado, la sangre de la vena cava superior, que en el feto tiene una presión de oxígeno bastante inferior a la de la cava inferior, desemboca de igual manera en la aurícula derecha del corazón fetal, sin embargo, en lugar de atravesar el foramen oval hacia la aurícula izquierda, se dirige en su mayoría al ventrículo derecho atravesando la válvula tricúspide (5).

Desde el ventrículo derecho la sangre es impulsada a la arteria pulmonar, pero dado que en el feto los pulmones no realizan el intercambio gaseoso y como consecuencia la red vascular pulmonar se encuentra en situación de vasoconstricción solo alrededor de un 5% de la sangre procedente del ventrículo derecho alcanzará los pulmones, desviándose el resto del flujo a través del ductus arterioso hasta la aorta descendente para irrigar la parte inferior del cuerpo. Finalmente, la sangre venosa del feto regresa a la placenta para oxigenarse de nuevo a través de las dos arterias umbilicales (5,6).

Por tanto, la circulación fetal consta de tres estructuras que constituyen comunicaciones o shunts que la diferencian de la circulación del adulto: conducto arterioso, foramen oval y conducto venoso. Este trabajo va a versar sobre la primera de ellas, explicando la patología derivada de su inadecuada persistencia tras el nacimiento (6).

b. Cambios postnatales

Durante la vida intrauterina, la baja presión parcial de oxígeno de la sangre fetal junto con las prostaglandinas que genera la placenta mantienen el conducto arterioso (así como el resto de shunts de la circulación fetal) permeable (6).

Tras el nacimiento, por un lado, se produce la separación del neonato de la placenta cesando así el flujo de prostaglandinas procedentes de la misma. Por otro lado, el inicio de la respiración con la consiguiente insuflación de los pulmones que efectúan las primeras ventilaciones aumenta considerablemente la presión parcial de oxígeno sanguínea y a su vez,

elimina el exceso de prostaglandinas. Todos estos cambios favorecen la contracción muscular, lo que provoca que este conducto que histológicamente cuenta con un importante componente de fibras musculares se oblitere y desaparezca (7,8).

c. Concepto de ductus arterioso persistente en el recién nacido pretérmino

El ductus o conducto arterioso constituye una estructura presente durante la vida fetal que comunica la arteria pulmonar con la aorta descendente, de tal forma que la mayor parte de la sangre procedente del ventrículo derecho evite el paso por la circulación pulmonar estableciendo una comunicación o shunt derecha-izquierda (9).

Hay autores que hacen una distinción entre un inicial cese de la función del ductus – cierre funcional – y su posterior remodelación estructural – cierre anatómico -. Si bien algunos autores hablan de que el conducto arterial queda privado de su función en las primeras 24 horas de vida y los cambios estructurales tienen lugar a lo largo de los primeros meses, otros hablan de forma más general considerando como fisiológico el cierre en los 3 primeros días de vida en los recién nacidos a término (7,8).

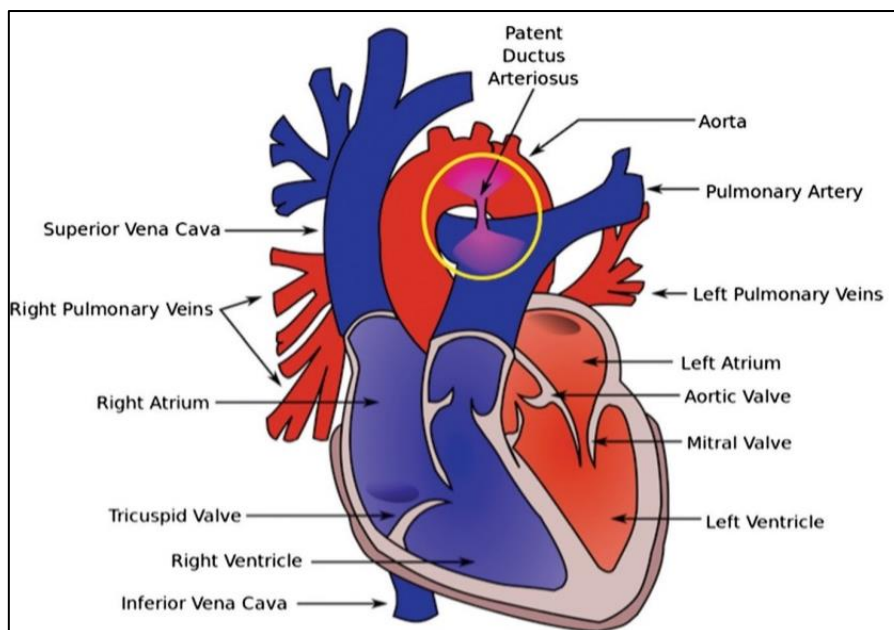


Figura 2. Dibujo del corazón con ductus arterioso persistente (7).

d. Epidemiología

Incidencia

En la última revisión sistemática sobre ductus arterioso persistente (DAP) en Cochrane establecen la incidencia en un 70% de los recién nacidos por debajo de las 28 semanas de edad gestacional (10).

Estudios realizados en 2019 arrojan cifras de alrededor del 70% de incidencia en los nacidos entre las semanas 25 y 28 de gestación. Otros estudios aproximan que la incidencia de anomalías cardíacas congénitas es entre un 5 y 10%, situando la incidencia de DAP en 1 de cada 2000 neonatos y apuntando que esta cifra sería mayor debido al infradiagnóstico de DAP silentes llegando a cifras de 1 cada 500 niños (3,6).

Estudios españoles señalan una incidencia de DAP en un 20% de los prematuros por debajo de 32 semanas y en más de la mitad de los recién nacidos de extremo bajo peso. Aunque hay cierta variabilidad entre las cifras de incidencia de los diferentes estudios de ellas se puede extraer que el conducto arterioso persistente es una patología frecuente en neonatología y que su incidencia aumenta conforme disminuye la edad gestacional (8).

Etiología y factores de riesgo

La etiología del conducto arterioso persistente es incierta, pero se cree que el DAP, como muchas otras, es una patología originada por la actuación de determinados factores ambientales sobre sujetos genéticamente predispuestos. A continuación, se citarán algunos de estos factores de riesgo.

Todos los autores coinciden en que el principal factor de riesgo para desarrollar ductus arterioso persistente es la prematuridad, de tal forma, que la edad gestacional es inversamente proporcional a la incidencia de DAP (6,9). En cuanto a los factores ambientales se podrían dividir en:

Factores prenatales:

- Toma de ácido valproico durante el embarazo
- Retraso del crecimiento intrauterino
- Infección por rubeola durante el primer trimestre de gestación

Factores periparto:

- Hipoxia perinatal
- Rotura prolongada de membranas

Factores neonatales:

- Sepsis
- Síndrome de distrés respiratorio
- Bajo peso al nacimiento con una incidencia en recién nacidos de bajo peso (<1.500g) del 33% que aumenta hasta un 65% en neonatos de extremo bajo peso (<1.000g) (7).
- Factores iatrogénicos como la administración de alto volumen de líquidos intravenosos durante la primera semana de vida (>170 mL/kg al día), la fototerapia, el uso de furosemida, antiácidos y antibióticos aminoglucósidos (9).

Como factores protectores algunos autores citan la administración de corticoides prenatales y la hipertensión materna durante la gestación (6,9).

La mayor parte de estudios sobre el DAP se centran en los factores ambientales, pero cada vez hay más estudios sobre la genética del DAP dada la concordancia en gemelos monocigóticos

mayor que en dicigóticos y el porcentaje de recurrencia en hermanos varía entre un 1% y un 5% (3,11).

Se han descrito varios síndromes de origen monogénico que asocian DAP (**Tabla 1**), también se han descubierto polimorfismos de un único nucleótido relacionados con DAP en un contexto no sindrómico. Si bien todavía no se ha descubierto una alteración genética específica causal de DAP, varios artículos coinciden en que todavía queda mucho campo de estudio en esta línea de investigación (11).

SÍNDROME	MUTACIÓN
Noonan	PTPN11
Mowate-Wilson	SMADIP1
Loeyse-Dietz	TGFBR1/2
Holt-Oram	TBX5
Rubinsteine-Taybi	CREBBP
DiGeorge	TBX1
Periventricular heterotopia	FLNA
Cantu	ABCC9/KCNJ8
Char	TFAP2B

Tabla 1. Síndromes genéticos que asocian ductus arterioso persistente (11).

e. Fisiopatología

La persistencia del conducto arterioso supone la existencia de una comunicación entre la circulación sistémica y la pulmonar. El flujo de sangre a través del ductus en el feto se produce en sentido derecha-izquierda, mientras que tras el nacimiento esto se invierte fluyendo la sangre en sentido izquierda-derecha por el gradiente de presiones entre la circulación sistémica y pulmonar, siendo muy superior esta primera en la vida extrauterina y, por tanto, condicionando el flujo de sangre a favor de gradiente hacia las cavidades cardiacas derechas.

La clínica derivada de esta situación es variable, estando condicionada por la magnitud del comentado shunt izquierda-derecha y de la capacidad del neonato de gestionar la consiguiente sobrecarga de volumen (8).

f. Clínica

La clínica derivada de la persistencia del ductus arterioso se explica por dos fenómenos: por un lado, el flujo izquierda-derecha supone una sobrecarga de la circulación pulmonar; por otro, este “robo” de sangre oxigenada produce síntomas de hipoperfusión en la circulación sistémica. Los principales sistemas afectados son cardiovascular, digestivo, renal y respiratorio (6).

- Cardiovascular y respiratorio

Entre los signos característicos de esta entidad destacan la *hipotensión arterial*, más marcada en diástole, pulso rápido y saltón y un soplo sistólico en foco pulmonar que se irradia a la parte inferior de la clavícula izquierda denominado clásicamente *soplo en maquinaria o de Gibson*.

Otros signos que se pueden encontrar son taquicardia persistente y *latido precordial prominente* (9,12).

La hipotensión arterial diastólica puede comprometer la perfusión de las arterias coronarias, pudiendo provocar episodios de isquemia miocárdica (6).

El flujo izquierda-derecha provoca una sobrecarga en la circulación pulmonar que puede producir *taquipnea, baja saturación de oxígeno* y necesidad de ventilación mecánica. En la radiografía de tórax aparecen signos de edema pulmonar, así como cardiomegalia por sobrecarga a expensas de cavidades izquierdas. Parece que el hsDAP sintomático prolongado se asocia a un aumento del riesgo de displasia broncopulmonar en los recién nacidos pretérmino sin embargo, el papel del DAP en la patogénesis de la DBP no está claro actualmente, pudiendo tener relación con la necesidad de ventilación mecánica en el hsDAP (7,13).

Si el DAP se mantiene en el tiempo, el hiperflujo en la circulación pulmonar puede condicionar la aparición de hipertensión pulmonar que puede ocasionar la inversión del cortocircuito que pasa a ser de derecha a izquierda y producir el denominado síndrome de Eisenmenger. Este síndrome se caracteriza por la aparición de cianosis diferencial, es decir, perfusión normal del hemicuerpo superior y cianosis en miembros inferiores (4).

- Digestivo

Esta hipoperfusión también tiene repercusión sobre el sistema digestivo, se habla de posibles periodos de isquemia intermitente, existiendo estudios que asocian DAP significativo con una demora en el establecimiento de la nutrición enteral total y el consiguiente retraso ponderal, lo que es de especial importancia ya que la mayoría de los pacientes son recién nacidos pretérmino de bajo peso. Esta situación puede manifestarse en la clínica como rechazo del alimento. Uno de los puntos de acuerdo entre los distintos autores es que la presencia de conducto arterioso persistente supone un factor de riesgo para el desarrollo de *enterocolitis necrotizante* (NEC) que constituye una patología grave intestinal en el neonato (14). En caso de insuficiencia cardíaca derecha por el exceso de volumen puede aparecer hepatomegalia (12).

- Renal

A nivel renal también se produce hipoperfusión y como consecuencia de la alteración a este nivel se produce oliguria, que analíticamente revela un aumento de la creatinina sérica y acidosis metabólica que el organismo intentará compensar mediante el sistema renina-angiotensina-aldosterona (6).

g. Diagnóstico

Los criterios para considerar el ductus arterioso como hemodinámicamente significativo son un punto esencial de debate entre los neonatólogos, no existiendo todavía una definición totalmente consensuada (15,16).

Tradicionalmente se han correlacionado clínica y criterios ecocardiográficos para evaluar la repercusión hemodinámica del cortocircuito que supone el DAP, pero en esta valoración también deben tenerse en cuenta los factores de riesgo individuales entre los que destacan la edad gestacional y la edad cronológica (17).

En la actualidad, el uso de pruebas diagnósticas innovadoras cobra cada vez más fuerza, contribuyendo a un diagnóstico precoz y abriéndose un hueco en el tradicional binomio diagnóstico clínico-ecocardiográfico. A continuación, se describen algunas de las pruebas complementarias empleadas en esta patología y los criterios que emplean para definir el DAP hemodinámicamente significativo (16).

- Ecocardiografía

La ecocardiografía continúa siendo en la actualidad la prueba *gold standard* en el diagnóstico y toma de decisiones en el DAP (15,17). Su principal ventaja radica en la posibilidad de evaluar con la misma prueba la anatomía y la hemodinámica del DAP (18). Además, la ecocardiografía es una prueba de imagen no invasiva y que no emplea radiaciones ionizantes lo que favorece su uso en recién nacidos pretérmino y la obtención de imágenes seriadas.

La clínica es importante para guiar el manejo del DAP, pero los signos ecocardiográficos de hsDAP aparecen aproximadamente dos días antes que las manifestaciones clínicas. Por tanto, la ecocardiografía permite la detección precoz del hsDAP (15).

En el primer estudio ecocardiográfico es importante descartar anomalías de la aorta ascendente y cayado aórtico ya que, por ejemplo, un ductus arterioso de gran tamaño puede enmascarar una coartación aórtica (18).

Para caracterizar el DAP se emplean distintos parámetros que hacen referencia a la magnitud del cortocircuito, signos de sobrecarga de volumen en la circulación pulmonar e hipoperfusión sistémica (17).

Para determinar la magnitud DAP se mide su diámetro y el patrón de flujo empleando la herramienta Doppler. Para medir correctamente el *diámetro del ductus* lo ideal es conseguir una imagen del recorrido completo del mismo y tomar como referencia el punto más estrecho del mismo que suele estar próximo al extremo pulmonar (17,18). Para la evaluación ecográfica del ductus los planos más utilizados son supraesternal y paraesternal alto izquierdo. Se suele tomar como punto de corte 1.5mm de diámetro interno, considerándose DAP de gran tamaño a partir de 2.0mm (16), pero es importante tener en cuenta que no es correcto emplear solo el tamaño del DAP para catalogarlo como hsDAP (9).

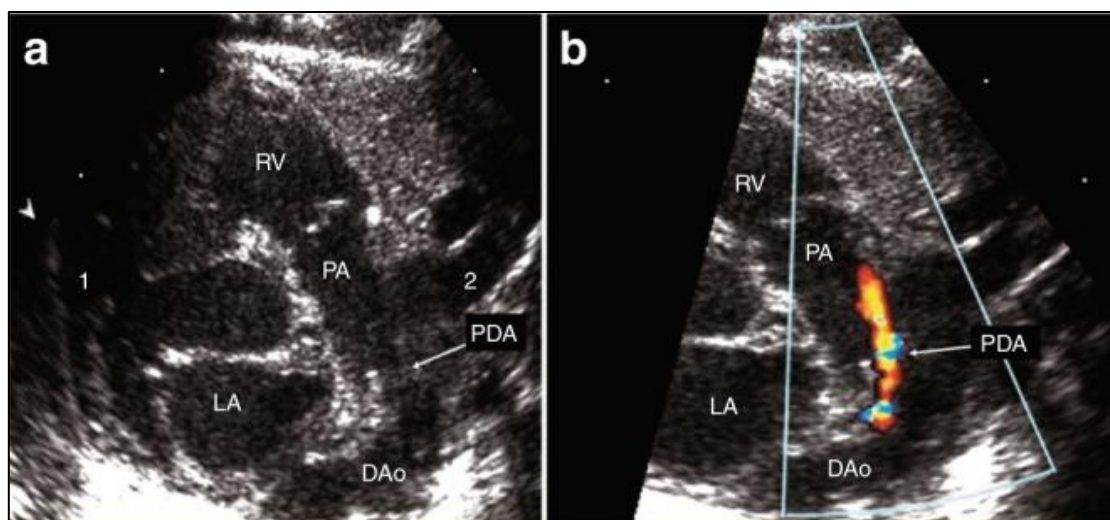


Figura 3. Imagen ecocardiográfica del ductus e imagen Doppler del mismo (15).

En cuanto al patrón de flujo, se describen cuatro diferentes: creciente o *growing*, pulsátil o *pulsatile*, bidireccional o *bidirectional* y en cierre o *closing*. El patrón de flujo en los primeros cuatro días de vida puede predecir la evolución del DAP, siendo los dos primeros de alto riesgo para hsDAP, el patrón bidireccional se asocia a hipertensión pulmonar y el patrón en cierre como su nombre indica es sugestivo de constricción del ductus (17,18). El diámetro y el patrón de flujo suelen ser congruentes, existiendo fuerte correlación entre ambos, es decir, a mayor diámetro del DAP más probable es encontrar un patrón de flujo que indique shunt importante (19).

Para valorar la sobrecarga de volumen se emplea la ratio aurícula izquierda/aorta (LA/Ao), considerándose indicador de hsDAP cuando es mayor de 1.5. Como en el resto de parámetros, no todos los estudios utilizan los mismos puntos de corte, en el caso de la ratio LA/Ao hay series que emplean 1.4 lo que disminuye la sensibilidad de este marcador. No se recomienda emplear el ratio LA/Ao en el primer día de vida por el elevado número de falsos negativos debido a la posible persistencia de comunicación interauricular (9,17). Hay estudios que apuntan que el volumen telesistólico de la AI al puede ser superior a LA/Ao, pero este parámetro todavía no ha sido validado en prematuros, pudiendo ser una futura alternativa (18).

En la valoración del DAP también se mide el gradiente de presión transductal, es decir, la diferencia de presión entre ambos extremos del ductus. Este gradiente parece tener estrecha relación con el flujo de sangre que atraviesa el ductus, de tal forma que un gradiente de presión elevado se relaciona con un elevado volumen de cortocircuito y, por tanto, es un dato que apoya el diagnóstico de hsDAP (15,20).

El otro parámetro utilizado en la sobrecarga de volumen es la medición del volumen de salida ventrículo izquierdo (LVO, left ventricular output). Como el DAP supone un aumento del volumen de sangre en la circulación pulmonar por el shunt izquierda-derecha, también llega un volumen de sangre mayor de lo normal al ventrículo izquierdo alcanzando cifras de entre 400-600ml/kg/min (normal 150-300ml/kg/min). La caída del LVO supone un fallo de los mecanismos compensatorios cardiacos ante la situación provocada por el DAP lo que supone un signo de hsDAP de mal pronóstico (17).

En la evaluación del hiperaflujo en la circulación pulmonar se pueden emplear tanto LA/Ao como LVO, pero también se utiliza la velocidad de flujo diastólico en la arteria pulmonar izquierda. El flujo sanguíneo en las arterias pulmonares es mínimo en diástole, por lo que una velocidad de flujo alta (superior a 20cm/segundo) se considera signo de hsDAP (9,17).

Finalmente, para valorar la perfusión sistémica con la ecocardiografía se mide el flujo Doppler en aorta descendente. La presencia de flujo diastólico reverso en aorta descendente es un reflejo del "robo" del shunt izquierda-derecha que produce hipoperfusión a nivel sistémico. Este parámetro indica compromiso de la perfusión sistémica, pero no evalúa qué órganos están sufriendo hipoperfusión, para ello se propone medir el flujo sanguíneo en las arterias renal, cerebral media y mesentéricas (18,19).

Varios estudios, entre ellos los de Shepherd et al y Fink et al, señalan que la presencia simultánea de flujo retrógrado en aorta descendente y diámetro del DAP mayor o igual a 1.5mm constituye el mejor indicador de hsDAP (17,21).

En cuanto a los puntos débiles de la ecocardiografía destaca la variabilidad interobservador y que al ser el DAP una situación cambiante en los primeros días de vida por lo que se recomienda hacer mediciones seriadas. Para intentar disminuir la variabilidad interobservador se ha desarrollado un protocolo de ecocardiografía realizada por neonatólogos conocido como NPE (*Neonatologist Performed Echocardiography*). Por último, los autores insisten en la necesidad de estandarizar los criterios diagnósticos y delimitar las indicaciones de tratamiento, para evitar un sobretatamiento de los recién nacidos pretérmino con DAP (15).

- Otras pruebas de imagen

La radiografía de tórax puede mostrar alteraciones consecuencia del DAP, pero no es una herramienta de primera línea. Se pueden observar signos de sobrecarga pulmonar y cardiomegalia. Una de las repercusiones hemodinámicas del DAP es un agrandamiento de la aurícula izquierda por sobrecarga de volumen, esto se puede observar de forma indirecta en la radiografía de tórax además de por un aumento del índice cardiorácico, por un agrandamiento del ángulo carinal ($>90^\circ$) debido a que la aurícula agrandada desplaza el bronquio principal izquierdo (6,22).

La resonancia magnética (RM) y la TC no son pruebas empleadas de rutina para el DAP en neonatos, no obstante, podrían ser una opción en caso de duda. Estas pruebas son más utilizadas en adultos asintomáticos con DAP de pequeño tamaño y se prefiere evitarlas en recién nacidos por la exposición a radiaciones ionizantes (TC) (3).

- Espectroscopia del infrarrojo cercano

La espectroscopia del infrarrojo cercano (NIRS) es un método diagnóstico no invasivo que mide de forma indirecta el flujo sanguíneo en distintos territorios del cuerpo. Además, permite realizar una estimación del intercambio de oxígeno o fracción de oxígeno extraída (FTOE) en los tejidos basada en la proporción de hemoglobina oxigenada y desoxigenada (23).

Los territorios que se monitorizan en los recién nacidos con DAP son cerebral, mesentérico y renal (los detectores se colocan en frente, región infraumbilical y toracolumbar) ya que son los órganos implicados en las consecuencias del DAP (16).

Según algunos estudios los valores obtenidos mediante NIRS tienen buena correlación con los obtenidos con la ecografía Doppler. Además, cuenta con algunas ventajas respecto a los ultrasonidos ya que técnicamente es más fácil de realizar, no requiere un profesional específicamente cualificado para su interpretación y aporta el dato del uso de oxígeno tisular permitiendo detectar hipoxia regional e instaurar tratamiento de forma precoz previniendo posibles secuelas (23).

La realidad es que no se trata todavía de una técnica estandarizada para la monitorización de recién nacidos con DAP, pero en la actualidad se acepta su uso complementario a la ecografía Doppler.

- Biomarcadores

Péptido natriurético cerebral (BNP) y propéptido natriurético cerebral (proBNP):

Tanto el BNP como el proBNP son marcadores que se pueden utilizar para predecir el desarrollo de DAP hemodinámicamente significativo y monitorizar la respuesta al tratamiento (16).

El BNP es un polipéptido secretado por el miocardio en situación de disfunción ventricular, disminuyendo las resistencias vasculares y aumentando la natriuresis. El proBNP es su precursor inactivo (9).

Los niveles más altos de BNP y proBNP se alcanzan en los primeros tres días de vida, siendo estos niveles todavía más altos en los recién nacidos pretérmino (22). Distintos estudios han objetivado niveles mayores de proBNP en los recién nacidos con DAP que posteriormente desarrollan hsDAP que en los que no, por lo que se puede emplear para predecir la evolución (8).

Todavía no se emplean de rutina por lo que son necesarios más estudios, y se recomienda para obtener máximo rendimiento su interpretación en consonancia con los hallazgos ecocardiográficos y como herramienta complementaria en la toma de decisiones en el manejo del DAP. De esta manera, la presencia de niveles elevados de proBNP en un paciente con DAP confirmado ecocardiográficamente es sugestivo de DAP hemodinámicamente significativo y por tanto es un dato a favor del tratamiento (8,24).

Niveles altos de propéptido natriurético cerebral también se relacionan con patologías propias del prematuro que a su vez están relacionadas con el DAP, como son la displasia broncopulmonar, la enterocolitis necrotizante y la retinopatía de la prematuridad (13,14).

Finalmente, algunos estudios objetivaron valores elevados de proBNP en orina en prematuros sometidos a ventilación mecánica que no respondieron al tratamiento médico del DAP. Esta línea de investigación es interesante ya que se trata de un marcador obtenido de forma no invasiva (22).

Troponina T

En el DAP hemodinámicamente significativo disminuye la presión arterial diastólica pudiendo comprometer la irrigación de las coronarias y causar isquemia miocárdica. La troponina T es un marcador de daño miocárdico que puede reflejar esta situación (6).

Se han descrito concentraciones elevadas de troponina T sérica en las primeras 48 horas de vida los recién nacidos con DAP. Además, existe mayor elevación de los niveles de troponinas en los neonatos con hsDAP que en aquellos que no lo tienen. A pesar de que se ha demostrado buena correlación entre los valores de troponina T y los parámetros ecocardiográficos no se recomienda utilizar exclusivamente este marcador para el diagnóstico del DAP (22,25).

Índices plaquetarios y eritrocitarios

No se conoce bien el papel de las plaquetas en el desarrollo del DAP, pero la presencia de trombocitopenia en los primeros días de vida se considera factor de riesgo para el desarrollo de hsDAP. También se ha descrito relación entre cifras bajas de plaquetas y bajo volumen

plaquetario con fracaso de la terapia farmacológica del DAP, especialmente con ibuprofeno (22,26,27).

También se han realizado estudios con la serie roja, existiendo relación inversa entre la edad gestacional y la amplitud de distribución eritrocitaria, parámetro empleado fundamentalmente en patología inflamatoria. A pesar de que la etiología del DAP no es del todo conocida, existe cierto papel inflamatorio en su desarrollo por lo que algunos estudios apuntan una posible relación de este parámetro y el DAP, habiéndose propuesto también su relación con otras patologías propias del prematuro como la displasia broncopulmonar (26).

La ratio plaquetas-amplitud de distribución eritrocitaria (RPR) es un parámetro novedoso, todavía en investigación, que se ha propuesto como biomarcador para el diagnóstico y seguimiento del DAP, habiéndose demostrado que valores altos de RPR en los primeros días de vida se relacionan con mayor tasa de hsDAP y fracaso del tratamiento farmacológico. No obstante, faltan estudios más amplios que avalen esta información, relegando el papel del RPR a dato complementario a los hallazgos ecocardiográficos (26,27).

- Electrocardiograma

Los hallazgos electrocardiográficos en el DAP son inespecíficos. No existe un patrón característico aunque signos de hipertrofia ventricular izquierda pueden indicar DAP de gran magnitud y los signos de aumento de cavidades cardiacas derechas pueden sugerir hipertensión pulmonar (3).

h. Manejo terapéutico

Uno de los puntos de conflicto más importantes entorno al DAP es la falta de consenso sobre el tratamiento del mismo.

Existen dos cuestiones principales a este respecto. La primera es el debate entre un manejo terapéutico específicamente dirigido al cierre del DAP o un manejo conservador en el que se espera al cierre espontáneo del mismo. La segunda, pero no menos importante, es en el caso de optar por un tratamiento específico, qué agente farmacológico o técnica quirúrgica es el más adecuado. Ambos aspectos deben ser evaluados comparando el riesgo-beneficio de tratar o no hacerlo y dentro de los tratamientos considerar el balance eficacia-efectos adversos de cada uno de ellos. A pesar de los múltiples estudios realizados no se llega a una recomendación generalizada (16).

Algunos autores consideran que el origen de esta variabilidad en la práctica clínica puede explicarse porque los recién nacidos con DAP, en su mayoría prematuros, presentan otras comorbilidades relacionadas con la prematuridad y por tanto requieren tratamiento de las patologías concomitantes dificultando su manejo. En lo que sí coinciden todos los artículos revisados es en la necesidad de llevar a cabo más estudios, considerando no solo los efectos a corto plazo, mejor conocidos, sino también los efectos a largo plazo (6,28).

A continuación, se exponen las distintas modalidades de tratamiento, así como las herramientas terapéuticas disponibles en la actualidad para el manejo del DAP con sus principales ventajas y efectos adversos, así como las recomendaciones más actuales.

1. Fármacos y técnicas

Las prostaglandinas son las principales responsables de la permeabilidad del ductus debido a su efecto vasodilatador y a que esta estructura cuenta con una gran proporción de receptores para prostaglandinas en su pared. Por este motivo, la inhibición de las prostaglandinas es la principal diana terapéutica en el abordaje del DAP.

Una vez comentadas las opciones farmacológicas, cabe mencionar que en el manejo del DAP también hay opciones invasivas que son fundamentalmente dos: el cierre quirúrgico y el cierre percutáneo. No son las técnicas más empleadas, pero tienen su papel en caso de fracaso de la terapia farmacológica.

Indometacina

La indometacina es el primer tratamiento farmacológico que se utilizó con éxito en el DAP. Forma parte del grupo de los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX), pieza esencial en el metabolismo de las prostaglandinas (28).

La COX metaboliza el ácido araquidónico en prostaglandina G₂, precursora a su vez del resto de prostaglandinas. La mayoría de estudios coinciden en que la indometacina inhibe la COX de forma no selectiva, es decir, sin preferencia por ninguna de sus dos isoformas (COX-1 o constitutiva y COX-2 o inducible), sin embargo, Ferguson et al apuntan que puede ser más COX-1 selectiva justificando así su mayor daño renal (19).

La principal ventaja de la indometacina es su alta eficacia. La tasa de éxito de la indometacina en el cierre del DAP parece estar relacionada con el peso al nacimiento, por sus mejores resultados en los recién nacidos con más de 1000g de peso al nacimiento. Además, estos resultados son mejores todavía tras tres ciclos de tratamiento con indometacina (19).

Otros beneficios del tratamiento con indometacina son la reducción de riesgo de hemorragia intraventricular y pulmonar, graves. Cabe puntualizar que esta ventaja se ha descrito cuando se emplea indometacina profiláctica (19,28).

A pesar de su eficacia, presenta efectos secundarios no despreciables consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo renal, intestinal y cerebral. Se ha descrito un riesgo aumentado de disfunción renal transitoria con hiponatremia y oliguria, perforación intestinal, sangrado gastrointestinal, enterocolitis necrotizante y leucomalacia periventricular, si bien esta última se asocia especialmente a la administración de tres ciclos de tratamiento (6,19).

Cabe destacar que la administración de indometacina y corticoides en combinación aumenta la incidencia de perforaciones gastrointestinales y enterocolitis necrotizante, por lo que no se recomienda su asociación (19).

La vía de administración preferida es intravenosa, por el mayor riesgo de sangrado a nivel digestivo asociado a la vía oral y rectal (9).

Entre sus contraindicaciones se encuentran: trombocitopenia, sangrado activo, hemorragia pulmonar o cerebral, sepsis, enterocolitis necrotizante, hiperbilirrubinemia e insuficiencia renal (6,9).

Ibuprofeno

El ibuprofeno es el otro antiinflamatorio no esteroideo estrella en el tratamiento del hsDAP. Como forma parte de la misma familia de fármacos comparte el mecanismo de acción de la indometacina.

En relación a la eficacia del ibuprofeno en el cierre del DAP la revisión Cochrane realizada en 2018 a este respecto concluyó que ibuprofeno es más eficaz que placebo y que no hay diferencias significativas en términos de eficacia con indometacina (29).

A pesar de ser igualmente eficaz que indometacina, el tratamiento con ibuprofeno cuenta con la ventaja de producir menor tasa de efectos secundarios, especialmente a nivel renal y se asocia a una menor incidencia de enterocolitis necrotizante y disminución de la necesidad de ventilación mecánica (7).

Por tanto, desde el punto de vista riesgo-beneficio el ibuprofeno es una opción válida de tratamiento en el DAP ofreciendo buenos resultados a corto plazo (29).

En cuanto a la vía de administración preferida parece que la vía oral presenta mayor tasa de éxito en el cierre del DAP, pero algunos estudios hablan de una absorción más errática frente a la vía intravenosa (30). Se ha evidenciado menor tasa de cierre del DAP en neonatos tratados con ibuprofeno que desarrollaron sepsis (21).

A pesar de sus ventajas, el tratamiento con ibuprofeno no está exento de efectos adversos, algunos de ellos comunes a los de indometacina, entre ellos destacan hiperbilirrubinemia, oliguria y trombocitopenia. En relación al metabolismo de la bilirrubina, el ibuprofeno a altas dosis se une a albúmina sérica desplazando a la bilirrubina por lo que aumentan los niveles de bilirrubina en plasma con el consiguiente riesgo de kernicterus y posible necesidad de tratamiento con fototerapia más prolongado (19). Además, cabe mencionar que se han descrito casos de hipertensión pulmonar asociada al uso de ibuprofeno profiláctico (19,29).

Entre las contraindicaciones para el tratamiento con ibuprofeno se encuentran: perforación intestinal espontánea, enterocolitis necrotizante, insuficiencia renal severa, trombocitopenia ($<50.000/\text{mm}^3$), infección, sangrado activo (6,9).

Se ha descrito que la alimentación vía enteral concomitante con el tratamiento con AINEs (tanto indometacina como ibuprofeno) se asocia a una reducción del riesgo de efectos adversos a nivel gastrointestinal (19).

Acetaminofeno o paracetamol

Dentro del tratamiento farmacológico del DAP, el paracetamol constituye la opción más novedosa en los últimos años.

La historia del uso de paracetamol en el DAP comenzó con Hammerman et al fueron los primeros en administrar paracetamol oral a una serie de recién nacidos pretérmino (de 26 a 32 semanas) con DAP hemodinámicamente significativo en los que existía contraindicación para el tratamiento con AINE o había este había fracasado, descubriendo un cierre del ductus en todos ellos en menos de 48 horas sin efectos adversos importantes. Estos prometedores resultados marcaron el inicio del uso de acetaminofeno como tratamiento del DAP y la realización de estudios para valorar su eficacia y seguridad (1).

Si bien es cierto que el mecanismo de acción del paracetamol no es del todo bien conocido, se cree que su papel en el tratamiento en el DAP viene por su acción inhibiendo el receptor para peroxidasa (POX) de la prostaglandina-sintetasa, enzima implicado en la formación de prostaglandinas de forma consecutiva a la COX sobre la que actuaban los principios farmacológicos descritos anteriormente.

No solo se descubrió que el paracetamol era una terapia exitosa en el cierre del DAP, sino que incluso se sugirió una mayor efectividad frente al resto de tratamientos disponibles. La explicación de este fenómeno parece subyacer en que para activar el receptor de la POX basta con una concentración de peróxido hasta 10 veces menor que para la COX, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas cuando existe baja inhibición de la COX. Otro suceso que apoya esta teoría es que la COX es dependiente de la POX, lo que no ocurre a la inversa (2). Todos estos puntos parecen ser la clave de la eficacia del paracetamol en el tratamiento del DAP (31).

Respecto a la eficacia del paracetamol la mayoría de estudios coincidían en la ausencia de diferencias significativas en comparación con ibuprofeno e indometacina (28). En la última revisión Cochrane sobre el tema se concluye que existe un grado de evidencia moderado para la igualdad de eficacia entre paracetamol y AINEs (indometacina e ibuprofeno) (10).

En condiciones de no inferioridad en eficacia respecto a los AINEs, la principal ventaja del paracetamol frente a estos es la ausencia de efectos adversos significativos a corto plazo especialmente a nivel gastrointestinal y renal. No obstante, se recalca que hacen falta más estudios para determinar la efectividad y seguridad del acetaminofeno a largo plazo (10).

Además, comparado con ibuprofeno, el paracetamol induce el cierre del DAP de manera más precoz, requiriendo menor duración de tratamiento (31).

Otras ventajas del tratamiento con paracetamol son: su bajo coste, su amplia disponibilidad y bajo riesgo de efectos secundarios hepáticos en el prematuro, aunque se recomienda control de las enzimas hepáticas. Asimismo, en comparación con los AINEs, se asocia a menor riesgo de sangrado gastrointestinal, efectos secundarios renales e hiperbilirrubinemia. Todos estos hallazgos han supuesto que muchos autores indiquen que paracetamol tiene un perfil más seguro que los AINE (31).

Entre los efectos adversos del paracetamol, se ha descrito aumento de los enzimas hepáticos en relación a su administración vía intravenosa (19). También cabe señalar que el tratamiento con paracetamol no demuestra superioridad frente a indometacina (31).

Toda la información disponible hasta la fecha parece inclinar la balanza riesgo-beneficio de forma positiva para el uso de paracetamol en el tratamiento del DAP. Pero la realidad es que actualmente no se considera todavía tratamiento de elección de forma universal. De hecho, en la revisión Cochrane realizada este año se concluye que se puede utilizar como tratamiento de primera línea siempre y cuando se realice un seguimiento estrecho de los pacientes, insistiendo la necesidad de realizar más estudios (10).

Las principales reservas respecto al tratamiento con paracetamol giran en torno a los posibles efectos secundarios a largo plazo (10). Despierta especial interés el estudio de los efectos tardíos del paracetamol sobre el neurodesarrollo, ya que se ha planteado que su uso en prematuros pueda estar asociado a trastornos del espectro autista y retraso del lenguaje (19). Estos supuestos se basan en el efecto del paracetamol sobre el sistema endocannabinoide,

estrechamente relacionado con el desarrollo del sistema nervioso central. De acuerdo con esto, estudios en ratas revelan que el paracetamol causa la muerte celular de las neuronas corticales (31). Ya se ha realizado algún estudio sobre esta cuestión, como el de Juujärvi et al en el que no detectan efectos secundarios a los dos años de edad corregida en pacientes con DAP tratados con paracetamol intravenoso, de nuevo insistiendo en la necesidad de realizar estudios más amplios (32).

Dianas terapéuticas potenciales

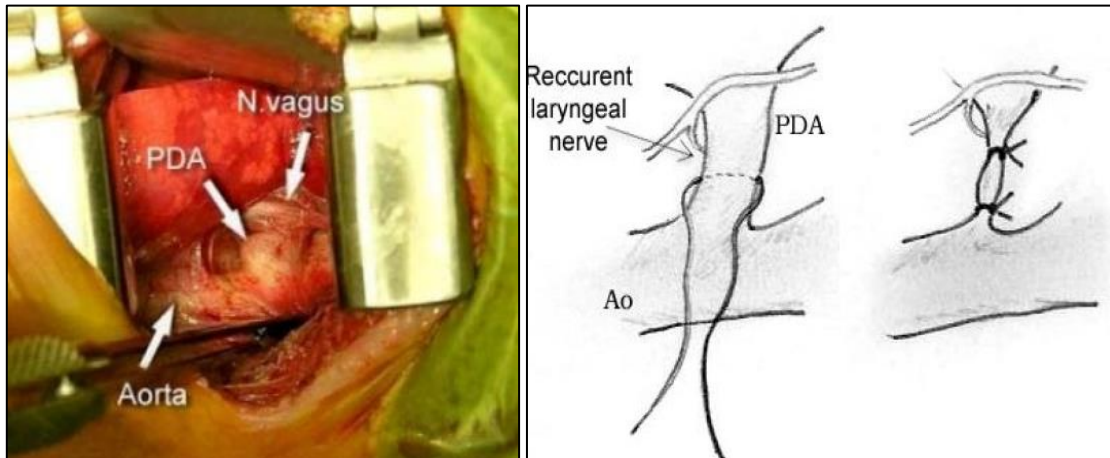
Estudios acerca de las posibles líneas de investigación hacen hincapié en la necesidad de ampliar estudio sobre los factores genéticos que condicionan la respuesta a los distintos tratamientos, así como la implicación genética del DAP.

Insisten en la importancia de investigar fármacos para dianas específicas en el DAP, destacando PTGIS (CYP8A1), enzima encargado de la transformación de prostaglandina H2 en prostaciclina, un potente vasodilatador, y las variaciones en el gen que lo codifica se asocian a menor riesgo de DAP (11).

2. Tratamiento quirúrgico

Cierre quirúrgico: ligadura

El abordaje quirúrgico del ductus arterioso persistente se realiza mediante toracotomía lateral izquierda y consiste en la colocación de un hemoclip para cerrarlo (6).



Figuras 4 y 5. Campo quirúrgico en el cierre del ductus y dibujo de la ligadura.

Valentík et al. Surgical closure of patent ductus arteriosus in pre-term babies. *Images Paediatr Cardiol.* 2007;9(2):27-36.

Como ventaja, cuenta con una elevada tasa de éxito, considerándose una técnica eficaz en el tratamiento del DAP.

El principal problema de esta técnica es el gran número de complicaciones asociadas. A corto plazo, algunos efectos secundarios son infección, neumotórax, sangrado, hipotensión y fallo cardiorrespiratorio. Asimismo, tras la cirugía se ha descrito mayor incidencia de inestabilidad

hemodinámica con necesidad de cuidados intensivos, riesgo que parece disminuir si la cirugía se lleva a cabo pasadas las 6 primeras semanas de vida (19).

A largo plazo, se asocia con parálisis de cuerda vocal izquierda o parálisis de diafragma por posible afectación de los nervios laríngeo recurrente o frénico respectivamente durante la cirugía, escoliosis, quilotórax, retinopatía del prematuro y déficits del neurodesarrollo (6).

Por el gran número y gravedad de los efectos adversos, de nuevo pensando en la balanza riesgo-beneficio, esta técnica cuenta con indicaciones reducidas, limitándose prácticamente a casos en los que existe contraindicación de tratamiento médico o refractariedad al mismo. Por este motivo y el gran avance de los cuidados intensivos, la cirugía ha quedado relegada a tratamiento de última línea, siendo cada vez menos empleada (20,33).

Cabe mencionar que algunos autores recomiendan el manejo conservador incluso tras el fracaso farmacológico, indicando cirugía solo en caso de compromiso hemodinámico. Esta estrategia parece disminuir el riesgo de enterocolitis necrotizante y además no aumenta el riesgo de secuelas a largo plazo (9,33).

En principio, no se recogen contraindicaciones absolutas específicas para el cierre quirúrgico del DAP más allá de aquellas condiciones clínicas que contraindicarían cualquier otra cirugía.

Videotoracoscopia asistida

En los últimos años ha cobrado cierta importancia la videotoracoscopia asistida (VATS) en el tratamiento quirúrgico del DAP. Stankowski et al concluyen en su estudio que esta técnica es segura y eficaz en el tratamiento del DAP en niños, añadiendo además que consiguen unos buenos resultados estéticos (34).

No hay muchos estudios al respecto, pero hay que tener en cuenta que un porcentaje no despreciable de los pacientes tratados con VATS requirió toracotomía posterior y que la mortalidad de los estudios disponibles se atribuyó a la prematuridad de los pacientes y no a la técnica, lo que puede suponer un posible sesgo a tener en cuenta (35).

El principal inconveniente de esta técnica es que requiere una importante curva de aprendizaje dada su complejidad técnica, con un aumento de la morbilidad en las primeras fases de práctica y no constituye de momento una técnica disponible en todos los centros.

Como el resto de opciones terapéuticas intervencionistas, VATS no se considera una técnica de primera elección (35).

Cierre percutáneo/transcatéter

El cierre percutáneo o transcatéter es una de las técnicas invasivas empleadas en el cierre del DAP. Su empleo comenzó en la década de los 60 para el cierre del DAP en adultos y niños mayores de 6 meses (7). Consiste en acceder desde la vena femoral con un catéter avanzando por cava inferior, aurícula derecha y ventrículo derecho hasta llegar al ductus donde se deposita un *coil* o bobina que induce la obliteración del DAP por fibrosis del mismo.

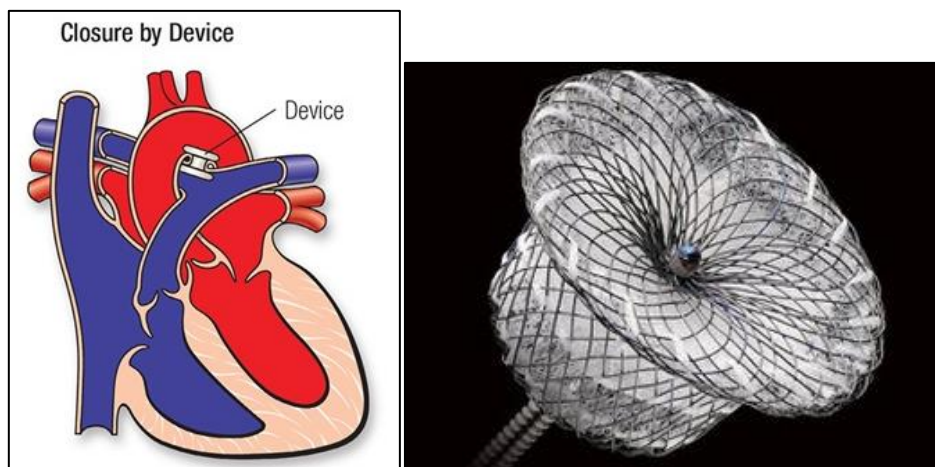
Entre sus ventajas destaca que parece tener mejores resultados a nivel pulmonar y menor índice de efectos secundarios graves que el tratamiento quirúrgico.

Entre los efectos adversos del cierre percutáneo del DAP destacan la trombosis del dispositivo con posibilidad de provocar un embolismo pulmonar, el sangrado y hemopericardio. Además, se trata de una técnica invasiva por lo que no está exenta de riesgos asociados a las mismas como infección (20).

Uno de los principales inconvenientes de este tratamiento es su dificultad técnica y la curva de aprendizaje que requiere lo que supone que no sea una modalidad de tratamiento disponible en todos los centros.

No se han descrito contraindicaciones formales para el cierre percutáneo, pero no se recomienda su uso en insuficiencia renal por la necesidad de utilizar contraste intravenoso para su realización. No obstante, cabe puntualizar que actualmente no se utiliza contraste intravenoso ya que este se usaba cuando la vía de abordaje era la arteria femoral, lo cual requería contraste y heparinización. Sin embargo, el acceso por la vena femoral se realiza guiado con ecografía lo que evita el uso de contraste yodado (20).

Esta técnica podría ser una alternativa frente a la cirugía, considerándose como primera opción terapéutica en recién nacidos a término, niños y adultos con DAP refractario al tratamiento médico para evitar la cirugía y todos los efectos adversos que conlleva. Sin embargo, varios autores coinciden en que faltan estudios sobre su seguridad, especialmente en niños prematuros de bajo peso, por otro lado, constituyen el principal grupo de riesgo del DAP (20,35).



Figuras 6 y 7. Dispositivos de cierre percutáneo del ductus

Figura 6 tomada de la Asociación Americana del Corazón. Disponible en: <https://www.heart.org/en/health-topics/congenital-heart-defects/about-congenital-heart-defects/patent-ductus-arteriosus-pda>

Figura 7 tomada de https://img.medicaexpo.es/images_me/photo-mg/70886-3899939.jpg

Momento de tratamiento

Una vez revisadas las opciones de tratamiento para el DAP, se plantea la siguiente cuestión, ¿en qué momento tratar? Aunque existen diferentes formas de clasificación, la división más utilizada es en cuatro posibilidades: tratamiento conservador, profiláctico, temprano/precoz dirigido y sintomático o tardío dirigido (16).

Tratamiento conservador

No hay duda que el tratamiento conservador es cada vez más empleado en la práctica clínica habitual. Esta modalidad de manejo consiste en no administrar ningún tratamiento farmacológico o quirúrgico dirigido específicamente al cierre del ductus, esperando a que esto se produzca de forma espontánea. Los esfuerzos terapéuticos van dirigidos a medidas de sostén para mejorar la situación clínica derivada del DAP (36).

Con estas medidas se pretende favorecer la situación clínica del neonato mejorando en la medida de lo posible el intercambio gaseoso y disminuyendo la precarga para evitar la sobrecarga de la circulación pulmonar.

En el manejo conservador se emplea la restricción de fluidos ($\leq 130\text{mL/kg/día}$), que ha demostrado reducir el riesgo de DAP y enterocolitis necrotizante, pero no está exento de riesgos ya que se asocia a una mayor pérdida de peso y mayor riesgo de deshidratación. Para reducir la precarga también es común el uso de diuréticos. La furosemida aumenta el flujo renal, pero como se citaba en el apartado de etiología, es un factor que contribuye al mantenimiento del DAP existiendo un aumento significativo del fracaso terapéutico de la indometacina cuando se usa en concomitancia con furosemida, por tanto, se recomienda el uso de esta última con cautela. La furosemida además, en recién nacidos pretérmino puede causar ototoxicidad e insuficiencia renal aguda secundaria a litiasis cálcicas, especialmente si se usa concomitantemente con AINEs (6,37).

El soporte respiratorio es una de las bases del tratamiento conservador, la hipoxemia durante la vida fetal favorece la permeabilidad del ductus, por lo que la oxigenoterapia juega un papel importante en el manejo conservador siendo el objetivo mantener una buena saturación de oxígeno. Las distintas estrategias de ventilación van encaminadas a reducir el gradiente de presión del DAP. Es común el uso de dispositivos de ventilación asistida con presión positiva tele-espíroria (PEEP) y presión media en la vía aérea elevada (16,37).

En esta modalidad de manejo se ha propuesto lo que se denomina un estado de hipercapnia permisiva, manteniendo niveles de PaCO_2 entre 45 y 55mmHg y también un hematocrito elevado (entre 35-40%), ambas medidas parecen reducir el shunt, sin embargo, se necesitan estudios (6,37). En algunos estudios se emplean sustancias como cafeína en el manejo conservador del DAP para favorecer el cierre del mismo (9).

La principal reticencia para estandarizar el manejo conservador (salvo en caso de DAP hemodinámicamente significativo) radica en si la persistencia del ductus de forma prolongada puede condicionar aumento de morbilidad a largo plazo, especialmente debido a la falta de oxígeno a nivel del SNC con las consiguientes secuelas a largo plazo. En el estudio retrospectivo de Sung et al advierten que a pesar de que hay una demora en el cierre del ductus en los recién nacidos entre 23-24 semanas de gestación con hsDAP no se evidencia aumento significativo de la morbilidad con un correcto manejo conservador (38). Además, ya hay estudios que demuestran que no hay diferencias significativas en el desarrollo neurológico a los 5 años de edad corregida de niños prematuros en los que el DAP permaneció permeable más de dos semanas frente a aquellos en los que se cerró en las dos primeras semanas de vida (36).

En las UCIs neonatales canadienses la tendencia durante la última década ha sido en favor del abordaje conservador frente al tratamiento farmacológico y quirúrgico. Además, se observa una baja tasa de efectos secundarios a largo plazo, posiblemente gracias a una correcta selección de los pacientes potenciales para cada tipo de tratamiento (39).

Tratamiento profiláctico

Consiste en la administración de tratamiento farmacológico dirigido al cierre del DAP en las primeras 12-24 horas de vida. Esta modalidad de tratamiento está en entredicho actualmente, ya que la mayor parte de los recién nacidos con DAP experimentan el cierre espontáneo del mismo en los primeros días de vida por lo que supondría exponer a estos pacientes a los efectos adversos del tratamiento sin lograr en realidad ningún beneficio (19,40).

Los estudios revelan que la administración de indometacina profiláctica una menor incidencia de hemorragia intraventricular severa en recién nacidos de extremo bajo peso, hemorragia pulmonar y se asocia a disminución de DAP hemodinámicamente significativo y necesidad de tratamiento quirúrgico del mismo (19). Sin embargo, el uso profiláctico de indometacina exclusivamente por la presencia de DAP no parece estar justificado, reservándose para pacientes en los que existe alto riesgo de hemorragia intraventricular o pulmonar concomitante (25).

A pesar de estas ventajas a corto plazo, no se ha demostrado beneficio significativo a largo plazo que sumado al cierre espontáneo de la mayoría de DAP ha hecho que esta práctica caiga en desuso (9,28).

Tratamiento temprano/precoz dirigido o presintomático

Se realiza en las primeras 24-72 horas de vida. Se considera una buena alternativa en neonatos de alto riesgo para desarrollar hsDAP, especialmente prematuros de menos de 26 semanas de edad gestacional, realizando una selección óptima de los pacientes en base a parámetros ecocardiográficos obtenidos de forma seriada (16,19).

Esta modalidad de tratamiento se ha asociado a una mayor tasa de éxito en el tratamiento farmacológico del DAP en comparación con el tratamiento dirigido tardío. Como inconveniente, el tratamiento precoz con indometacina o ibuprofeno supone un mayor índice de efectos adversos renales. El tratamiento precoz con paracetamol parece no asociarse con tantos efectos secundarios a corto plazo (6).

El hiperaflujo de volumen en la circulación pulmonar junto con la necesidad de ventilación mecánica prolongada puede producir secuelas respiratorias como displasia broncopulmonar, sin embargo, no está claro si existe beneficio del cierre precoz del DAP en términos de patología respiratoria a largo plazo (41).

Por tanto, esta modalidad de tratamiento cuenta con la ventaja de la eficacia de la terapia farmacológica en estadios precoces como ocurre con el tratamiento profiláctico, pero a diferencia de este permite una menor tasa de sobretratamiento al seleccionar a los pacientes de mayor riesgo para desarrollar complicaciones apoyándose en los criterios ecocardiográficos (40). A pesar de esto, el tratamiento temprano de forma sistemática no se asocia a mejores

resultados a largo plazo, de ahí la importancia de unificar los criterios ecocardiográficos para decidir qué pacientes se van a beneficiar de tratar el DAP de forma precoz (25,42).

Tratamiento sintomático o tardío

Se han considerado indicaciones de tratamiento del DAP sintomático situaciones de compromiso hemodinámico severo como insuficiencia cardíaca o respiratoria, hipotensión grave, aumento de la creatinina, oliguria y fallo renal (9).

A diferencia de lo que ocurría con el tratamiento profiláctico con indometacina, en el tratamiento sintomático el uso de la misma parece aumentar el riesgo de hemorragia intraventricular (19).

El tratamiento sintomático con AINEs no parece mejorar la morbimortalidad a largo plazo, ni tampoco disminuye el riesgo de displasia broncopulmonar o NEC (6,7). Además, la tasa de éxito del tratamiento con AINEs disminuye conforme pasa el tiempo, aumentando la posibilidad de requerir tratamiento invasivo y mayor número de complicaciones (7,19).

i. Pronóstico

Los pacientes que desarrollan mayor número de complicaciones asociadas al DAP son los más prematuros y de menor peso (24). La exposición prolongada a los efectos hemodinámicos del DAP puede ser una causa importante de morbimortalidad y tener consecuencias a largo plazo (9).

La desaparición espontánea del DAP a partir de la lactancia/primer año de vida es rara (3,5). En el caso de DAP de pequeño tamaño pueden llegar hasta la vida adulta de forma silente u oligosintomáticos descubriéndose de casualmente en estudios por otros motivos. La presencia de una cardiopatía congénita es factor de riesgo para desarrollar endocarditis infecciosa o fenómenos embólicos. Como se citó en el apartado de clínica, la presencia de un hsDAP de gran magnitud puede derivar en síndrome de Eisenmenger e hipertensión pulmonar con las importantes secuelas que esto supone (5).

8. CASO CLÍNICO

Recién nacida mujer, prematura extrema de 27 semanas de edad gestacional, segunda gemela de padres sanos no cosanguíneos. Gestación gemelar bicorial biamniótica con correcto control y suplementación durante el embarazo. Cesárea urgente por riesgo de pérdida del bienestar fetal con parto en curso.

A) PERIODO PERINATAL INMEDIATO

Test de Apgar 6/9, precisando reanimación, intubación y ventilación mecánica. Se ingresa en UCI neonatal por prematuridad extrema.

Exploración física:

- **Parámetros antropométricos al nacimiento:** 898g (p50-p75), longitud 35cm (p50-p75), perímetro cefálico 25cm (p50-p75).
- **Constantes vitales:**
 - TA: 52/25mmHg
 - Frecuencia cardíaca: 131lpm
 - Frecuencia respiratoria: 59rpm
 - Temperatura axilar: 35,6°C
- **Auscultación cardiopulmonar:** tonos rítmicos, no soplos audibles, entrada de aire bilateral aceptable. Pulsos femorales presentes y simétricos.
- Resto de la exploración sin hallazgos relevantes.

Pruebas complementarias:

- **Grupo sanguíneo y Rh:** A Rh (+)
- **Analítica:**
 - Hemograma: hemoglobina 15.6mg/dL, hematocrito 48.1%, leucocitos 13.9mil/mm³ (neutrófilos 66%, linfocitos 8.8%, monocitos 24.4%), plaquetas 167.000/mm³
 - Ionograma: calcio iónico 1.8mmol/L, Na⁺ 131mmol/L, K⁺ 7.7mmol/L, Cl⁻ 108mmol/L.
- **Gasometría arterial:** pH 7.28, pCO₂ 50mmHg, HCO₃⁻ 23.7mmol/L (exceso de bases -3.8 mmol/L)
- **Ecografía tranfontanelar:** ventrículos ligeramente asimétricos sin signos de hemorragia subependimaria. Persistencia del quiste del septum pellucidum. Resto sin alteraciones.

B) EVOLUCIÓN DURANTE EL INGRESO:

Respiratorio:

La paciente ingresó con ventilación mecánica con FiO₂ máxima de 37%.

Se realizó radiografía de tórax con hallazgos compatibles con **enfermedad de membrana hialina** por lo que se administró surfactante endotraqueal.

A las 76 horas de vida episodio de **hemorragia pulmonar masiva** que precisó transfusión de concentrado de hematíes y administración de aminas vasoactivas. Buena evolución posterior sin recidiva.

A lo largo del ingreso desarrolló **displasia broncopulmonar** con necesidad de ventilación mecánica (PEEP 6cmH₂O, FiO₂ 35%). Gasometría arterial previa al traslado con pCO₂ 60mmHg. En tratamiento con espironolactona e hidroclortiazida.

Digestivo:

Recibió **nutrición parenteral** completa que se retiró al 12º día de vida.

A las 24 horas se instauró alimentación enteral con leche materna y/o de banco, inicialmente mediante sonda nasogástrica. **Tolerancia enteral progresiva**.

Neurológico:

Hallazgos en las ecografías transfontanelares de control:

- En la primera semana de vida se objetivaron hallazgos compatibles con HIV grado I-II.
- Persistencia del quiste del septum pellucidum.
- Resto sin alteraciones.

Infeccioso:

En el momento de ingreso se instauró antibiótico profiláctico de amplio espectro.

A los 15 días desarrolló infección asociada a catéter con hemocultivo (+) para *S. Epidermidis* y elevación de reactantes de fase aguda. Se administró teicoplanina durante 14 días.

Posteriormente, se aisló en aspirado bronquial *Pseudomonas fluorescens* y *Acinetobacter baumannii* que se trataron según antibiograma.

Metabólico:

Se instauró perfusión de dextrosa, electrolitos y aminoácidos para corregir los trastornos electrolíticos y la acidosis.

Hematológico:

Precisó varias transfusiones de concentrados de hematíes y tratamiento con hierro por **anemia del prematuro**. Último hemograma de control: Hemoglobina 12.5mg/dL y hematocrito 38%. Estudio de coagulación normal.

Ictericia de piel y mucosas con bilirrubina de 9.6mg/dL que se trató con fototerapia.

Hemodinámico:

En la exploración se objetivaron taquicardia, latido precordial prominente y soplo pansistólico por lo que se realizó ecografía cardiaca al 4º día de vida en la que se objetivó **ductus permeable con repercusión hemodinámica**, junto con valores de proBNP >35.000pg/mL. Ante estos hallazgos se inició tratamiento con paracetamol.

Por persistencia del ductus en los siguientes controles inició tratamiento con dos tandas de ibuprofeno.

En los días posteriores se evidenció soplo pansistólico, valores de proBNP 3786pg/mL con ecocardiografía en la que se objetivó:

- Dilatación de AI con índice AI/Ao de 1.3
- DAP de 1.5mm de diámetro con cortocircuito izquierda-derecha y gradiente de 35mmHg
- Gradiente transpulmonar de 5mmHg
- Válvulas cardiacas normales
- Grandes vasos normosituados sin alteraciones de flujo
- Foramen oval permeable fisiológico

Previo al traslado estaba en tratamiento con diuréticos y cafeína vía oral.

C) EVOLUCIÓN DURANTE EL INGRESO EN HOSPITAL INFANTIL UNIVERSITARIO MIGUEL SERVET

Ingresó a los 35 días de vida (edad post-menstrual: 32+1, peso: 1393g) en el Hospital Materno Infantil Miguel Servet para cierre quirúrgico del DAP.

Respiratorio:

Displasia broncopulmonar grave en tratamiento con diuréticos que precisó ventilación asistida hasta extubación a los 54 días de vida tras ciclo de dexametasona. Se inició tratamiento con furosemida por episodio de compromiso respiratorio severo en el contexto de DBP días después de la operación. Se inició profilaxis de apneas con cafeína que se retiró al no presentar episodios de apnea. Por episodios recurrentes de broncoespasmo recibió tratamiento con salbutamol en aerosol.

No se pudo retirar definitivamente el soporte respiratorio recibiendo oxigenoterapia con gafas nasales a 0.5L/minuto y tratamiento con espironolactona e hidroclorotiazida ajustadas por peso. Controles gasométricos normales.

Infecioso:

Recibió fluconazol profiláctico hasta retirada de vía central. Se administró primera dosis de vacuna hexavalente y antineumocócica 13-valente. Afebril y sin signos de infección al alta.

Hematológico:

Precisó dos transfusiones de concentrados de hematíes durante el ingreso. Al alta hematocrito de 33% y suplemento con hierro.

Hemodinámico:

En la ecocardiografía previa a la intervención quirúrgica se objetiva:

- DAP de 2mm de diámetro con gradiente de 40mmHg
- Dilatación de AI
- Ratio AI/Ao 1.5

En las determinaciones seriadas de proBNP se registran valores de 96.671pg/mL antes de la cirugía descendiendo a los pocos días de la misma hasta 16.475pg/mL. Al mes de la cirugía se registró un valor de proBNP de 321,4pg/mL.

En las horas previas a la cirugía desarrolló dificultad ventilatoria grave con hipotensión y oliguria requiriendo ventilación oscilatoria de alta frecuencia, dopamina y dobutamina. Se procedió al cierre del DAP mediante ligadura a las 33+2 semanas de edad gestacional. Se retiró soporte inotrópico a los 6 días de la intervención con buena evolución posterior (tensiones y diuresis normales). En la ecografía de control a los dos meses de la cirugía se objetivó corazón normal sin signos de hipertensión pulmonar.

Otorrinolaringología:

Se realiza interconsulta con ORL por tos y disfonía. En fibrolaringoscopia directa se objetiva **parálisis de cuerda vocal izquierda.**

Oftalmológico:

Regresión de los signos de **retinopatía del prematuro** en ambos ojos con control a los 9 meses.

D) ALTA

La paciente es dada de alta a la edad de 120 días y peso de 3290g.

Diagnósticos:

1. DUCTUS ARTEROSO PERSISTENTE
2. PREMATURIDAD 27 SEMANAS
3. PREMATURO CON PESO 750-999G
4. MEMBRANA HIALINA
5. DISPLASIA BRONCOPULMONAR GRAVE
6. SEPSIS TARDÍA
7. HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR GRADO II
8. RETINOPATÍA DEL PREMATURO
9. HIPONATREMIA
10. ANEMIA DEL PREMATURO
11. ICTERICIA DEL PREMATURO
12. PARÁLISIS DE CUERDA VOCAL

Recomendaciones:

- Lactancia materna a demanda con suplemento de leche materna extraída con sacaleches y/o leche de fórmula de inicio al 13%.
- Medicación: vitamina D3, glutaferro, hidroclorotiazida, espironolactona.
- Se proporciona oxigenoterapia y pulsioxímetro.
- Control por Cardiología a los 6 meses de edad.
- Controles por Digestivo, Neumología, Rehabilitación, Oftalmología, consulta de malformaciones vasculares y consulta de disfagia.
- Cita para repetir fibroscopia por ORL y ecografía transfontanelar.

9. DISCUSIÓN

Tras realizar una revisión en profundidad del ductus arterioso persistente y sus principales herramientas diagnóstico-terapéuticas, se procede a ilustrarlo a través de un caso.

Se presenta a una recién nacida prematura extrema (<27 semanas de edad gestacional), es decir, presenta el principal factor de riesgo para desarrollo de DAP, cuya incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional (6). Además, se trata de una niña de extremo bajo peso (<1000g), factor que está también estrechamente relacionado con un aumento de incidencia de DAP hemodinámicamente significativo y fracaso terapéutico. Asimismo, presenta otros factores de riesgo como distrés respiratorio, infusión de líquidos intravenosos durante la primera semana de vida, sepsis tardía y tratamiento con fototerapia (9). En lo relativo al tratamiento con diuréticos cabe destacar que no se empleó furosemida hasta el posoperatorio y que esta se utilizó durante el menor periodo de tiempo posible, ya que la furosemida es el diurético que asocia más riesgo de persistencia del ductus (37).

En cuanto a la clínica del DAP la niña del caso a los días de vida se objetivan en la exploración física latido cardiaco hiperdinámico y el soplo pansistólico en foco pulmonar irradiado a espacio subclavicular izquierdo característico denominado soplo en maquinaria o de Gibson. Además se objetiva taquipnea, saturación de oxígeno baja, necesidad de ventilación mecánica y acidosis, clínica común en el DAP, pero inespecífica (6).

Para el diagnóstico y seguimiento del DAP se emplean en el caso práctico ecocardiografías y valores de proBNP seriados, que son la prueba de imagen y el biomarcador más ampliamente estudiados y utilizados en el DAP (16,17).

En la primera ecocardiografía es importante descartar otras anomalías cardíacas y aórticas asociadas, en este caso la niña presenta foramen oval fisiológico sin otras malformaciones (18). Para la evaluación del DAP se emplea el diámetro, aunque inicialmente es de 1.5mm alcanza posteriormente los 2.0mm de diámetro pudiendo catalogarse como DAP de gran tamaño (16). Como se comenta en el apartado de diagnóstico, no se debe evaluar el hsDAP en base a un único parámetro ecocardiográfico y lo mismo ocurre en el caso práctico, en el que además del diámetro se evalúa la ratio AI/Ao que alcanza un valor de 1.5 antes de la cirugía cumpliendo criterio de hsDAP. Además, se observa aumento del tamaño de la aurícula izquierda y se mide el gradiente de presión en el ductus que es elevado desde la primera ecografía indicando alto volumen de flujo y apoyando el diagnóstico de hsDAP en concordancia con el resto de parámetros (15).

Otras pruebas de imagen podrían haberse utilizado en caso de duda. Sí se realizaron radiografías de tórax a lo largo del ingreso, en este caso para valoración de la patología respiratoria de la paciente, no se observan datos indirectos de DAP como cardiomegalia o edema pulmonar (22).

Aunque sí que se monitorizó la saturación de oxígeno durante el ingreso, una opción novedosa y complementaria en la valoración del hsDAP es la NIRS que hubiera permitido la valoración de la oxigenación de los principales sistemas para detectar una posible isquemia localizada (23).

En lo relativo a los biomarcadores, se emplean determinaciones seriadas de proBNP que son altos en todas ellas y van en aumento a lo largo del ingreso, hallazgo que apoya el diagnóstico de hsDAP. Además, el proBNP tiene valor en la evaluación de otras patologías del prematuro y que la paciente presenta como la displasia broncopulmonar y la retinopatía óptica del prematuro (8).

Si bien es cierto que los biomarcadores eritrocitarios y plaquetarios se encuentran todavía en estudio y no se ha generalizado su uso en la práctica clínica habitual, cabe mencionar que la paciente presente al nacimiento trombopenia (<150.000 plaquetas/ mm^3) que se ha descrito como factor predictor para el desarrollo de hsDAP y del fracaso terapéutico con ibuprofeno, eventos que tuvieron lugar en esta niña a lo largo del ingreso (22,27).

Inicialmente se optó por un tratamiento conservador, acorde con la tendencia actual en la literatura científica utilizando medidas de soporte respiratorio con presión positiva, sueroterapia para revertir la acidosis metabólica y diuréticos. La paciente recibe tratamiento con cafeína, que aunque en este caso se utiliza para prevenir las apneas del prematuro, también es un agente que favorece el cierre del ductus empleado en el manejo conservador (37).

En esta modalidad de tratamiento del hsDAP se permite una leve hipercapnia y un hematocrito elevado (6). En el caso de la paciente, el estado de hipercapnia probablemente sea secundario a sus problemas ventilatorios y el valor del hematocrito, aunque ha llegado a alcanzar cifras entre 35-40% en general ha sido bajo durante el ingreso por anemia del prematuro requiriendo transfusiones de concentrados de hemáties.

Ante la mala evolución hemodinámica de la niña, agravada en este caso por la patología respiratoria, se decide iniciar tratamiento con paracetamol, que según los estudios más recientes es seguro en prematuros, con elevada tasa de éxito y con menos efectos nocivos que los AINEs a corto plazo (31). Como recomienda la última revisión Cochrane, se realizan controles seriados de los enzimas hepáticos que son normales durante el ingreso (10). Además, el paracetamol se relaciona con menor riesgo de hiperbilirrubinemia y kernicterus en comparación con los AINEs, por lo que tiene un mejor perfil de seguridad para esta paciente (19).

A pesar de los buenos resultados en la literatura, en este caso la terapia con paracetamol no fue exitosa. Dada la situación cardiorrespiratoria de la paciente, con hsDAP y problemas ventilatorios severos se decidió una segunda línea de terapia farmacológica dirigida con ibuprofeno. Parece que uno de los beneficios del ibuprofeno es disminuir los requerimientos de ventilación mecánica que podría ser un dato a favor para este caso. Sin embargo, el tratamiento con ibuprofeno cuenta con importantes efectos secundarios (oliguria, kernicterus, sangrado, etc) por lo que es comprensible que se haya empleado como segunda línea (29).

En cuanto al momento de tratamiento, el tratamiento dirigido se inició al cuarto día de vida por la inestabilidad hemodinámica derivada del ductus por lo que nos encontramos ante un tratamiento tardío o sintomático de acuerdo a las indicaciones recogidas en la literatura. Son múltiples los factores relacionados con el fracaso del tratamiento farmacológico del DAP, en este caso destaca la disminución de la eficacia del tratamiento con ibuprofeno en caso de sepsis y la paciente del caso tuvo sepsis tardía asociada a catéter además de una infección de las vías respiratorias. Además, conforme aumenta la edad disminuye la tasa de éxito del

tratamiento con AINEs y aumenta el riesgo de tratamiento quirúrgico como ocurrió en esta paciente (7,21).

La última alternativa farmacológica dirigida al cierre del DAP es la indometacina. A pesar de que la administración de indometacina profiláctica en las primeras 24 horas de vida se asocia a menor tasa de hemorragia intraventricular y pulmonar, graves, DAP hemodinámicamente significativo y cierre quirúrgico, su uso es cada vez más restringido debido a que tiene importantes efectos secundarios porque agrava la hipoperfusión de los distintos órganos (especialmente a nivel renal, cerebral y digestivo). Además, en este caso la paciente presentaba trombocitopenia e hiperbilirrubinemia que son contraindicaciones para este tratamiento (6). Aunque la indometacina tiene alta tasa de éxito en el cierre del DAP, se ha visto disminución de su eficacia en recién nacidos de bajo peso como es caso de la paciente, por lo que sería otro dato en contra para el uso de este tratamiento (19).

En este caso, tras el fracaso de dos líneas de tratamiento farmacológico y por la situación de inestabilidad hemodinámica a la que se añade la patología respiratoria de la paciente se decidió tratamiento quirúrgico para ligadura del ductus. Para este procedimiento la vía de abordaje de referencia es la toracotomía lateral izquierda accediendo al mediastino y procediendo al cierre mediante un hemoclip, de esta manera se hizo también en este caso en el que además se describe cómo en radiografías torácicas posteriores se aprecian los clips metálicos del cierre de la toracotomía (6,20).

La indicación de cirugía coincide con la recogida en la revisión bibliográfica, quedando el tratamiento quirúrgico relegado como última línea de tratamiento para casos de fracaso terapéutico e inestabilidad hemodinámica no controlable con manejo conservador como sucedió con esta paciente (9,33).

Dentro de las opciones de tratamiento invasivo, se puede valorar la realización de VATS o cierre percutáneo del DAP. En el caso de la videotoracosopia asistida es una opción un poco menos agresiva que la cirugía abierta, pero no exenta de riesgos y que en un porcentaje no despreciable de casos acaba requiriendo toracotomía posterior (35). En cuanto al cierre percutáneo parece arrojar mejores resultados a nivel pulmonar, que en este caso podría haber sido un punto a favor, pero faltan estudios sobre la seguridad de esta técnica en niños prematuros de bajo peso, que es precisamente el perfil de la paciente (20). Además, la dificultad técnica de estas alternativas constituye su principal inconveniente ya que requieren una amplia curva de aprendizaje por lo que su práctica no es generalizada y su disponibilidad es variable entre los distintos centros.

La paciente presentó ya en el preoperatorio inestabilidad hemodinámica que requirió tratamiento con dobutamina y dopamina, a pesar de que la cirugía se realizó a las 6 semanas de vida, periodo a partir del cual parece disminuir el riesgo de inestabilidad hemodinámica, fue necesario prolongar el tratamiento con aminas vasoactivas unos días más tras la intervención (19).

Como efecto secundario de la cirugía, la paciente desarrolla parálisis de cuerda vocal izquierda, complicación relativamente frecuente de esta intervención dada la estrecha relación anatómica entre el nervio laríngeo recurrente izquierdo y el cayado aórtico (33). La cirugía es una opción terapéutica que, aunque invasiva y con alto riesgo de efectos adversos, tiene una

elevada tasa de éxito, como sucede en este caso en el que la ecocardiografía de control a los dos meses de la operación muestra un corazón normal y sin signos de hipertensión pulmonar.

La paciente presenta diversos problemas a nivel respiratorio desarrollando finalmente displasia broncopulmonar grave, patología asociada a la prematuridad y que puede verse influida por la necesidad de ventilación mecánica prolongada asociada a la presencia de hsDAP (13).

En lo relativo al aparato digestivo, la paciente no establece nutrición enteral completa hasta el duodécimo día de vida, en el que se retira definitivamente la nutrición parenteral, esto es un hallazgo frecuente en el DAP pudiendo estar justificado por periodos de isquemia intermitente. La paciente del caso no desarrolla enterocolitis necrotizante que es una patología estrechamente relacionada con el ductus arterioso persistente (14). La niña además desarrolla retinopatía óptica de la prematuridad, patología también asociada al DAP y a la ventilación mecánica durante un largo periodo de tiempo junto a la administración de oxígeno suplementario, como ocurre en este caso, no obstante, parece que los signos de retinopatía regresan a lo largo del ingreso siendo dada de alta por Oftalmología. Merece la pena recordar la importancia del control de la saturación de oxígeno en neonatos pretérmino a los que se les administra oxigenoterapia, ya que un aporte excesivo de oxígeno favorece la proliferación de los vasos sanguíneos de la retina (13).

Durante el ingreso, la recién nacida presenta hemorragia intraventricular grado I-II en relación con la ausencia de regulación de la vascularización cerebral y hemorragia pulmonar grave como complicación de la administración de surfactante exógeno. Cabe mencionar que parece que el tratamiento profiláctico con indometacina, si bien actualmente se emplea cada vez menos en el manejo del DAP por su falta de beneficios a largo plazo y sus importantes efectos secundarios, parece disminuir la incidencia de estas dos complicaciones (19).

Finalmente, en lo relativo al pronóstico, es fundamental el seguimiento de esta niña a largo plazo para el diagnóstico y manejo de las posibles secuelas derivadas de la situación hemodinámica producida por el hsDAP, aunque en este caso puede ser difícil discernir si la causa es el propio DAP, del tratamiento del mismo u otras de las comorbilidades que presenta asociadas. Los estudios a largo plazo actuales prestan especial atención a los problemas respiratorios y del neurodesarrollo a largo plazo. Aunque la relación del DAP con la BDP puede estar relacionada con el hiperflujo en la circulación pulmonar derivado del DAP que produce una alteración endotelial pulmonar pudiendo interferir con el correcto desarrollo de los capilares y alveolos, no está demostrada su asociación de forma fehaciente (41). En cuanto al neurodesarrollo, se cree que el manejo conservador del hsDAP no asocia mayor riesgo de secuelas a largo plazo, sin embargo, sí que parece ser un posible efecto adverso del tratamiento quirúrgico (6,36).

10. CONCLUSIONES

- **Primera:** El ductus arterioso persistente es una patología muy frecuente entre los recién nacidos, siendo la población de mayor riesgo los recién nacidos pretérmino.
- **Segunda:** Para el diagnóstico de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo se han de valorar distintos parámetros clínicos, ecocardiográficos y analíticos sin existir consenso actual sobre su definición.
- **Tercera:** La ecocardiografía continúa siendo a día de hoy, la prueba de mayor utilidad en el diagnóstico del ductus arterioso persistente, atendiendo a la medición de distintos parámetros.
- **Cuarta:** Actualmente está cobrando fuerza el manejo conservador del ductus arterioso persistente.
- **Quinta:** Entre los fármacos empleados en el ductus arterioso persistente el paracetamol se utiliza cada vez más por sus buenos resultados y presentar menos efectos adversos a corto plazo que los AINEs.
- **Sexta:** Las opciones terapéuticas invasivas se consideran de última línea tras fracaso de la terapia farmacológica e inestabilidad hemodinámica.
- **Séptima:** Son necesarios más estudios sobre los efectos a largo plazo tanto de los distintos tratamientos como de la situación hemodinámica derivada del ductus arterioso persistente.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: A surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*. 2011;128(6).
2. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): Mechanisms of action. *Paediatr Anaesth*. 2008;18(10):915-21.
3. Anilkumar M. Patent Ductus Arteriosus. *Cardiol Clin* [Internet]. 2013;31(3):417-30. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccl.2013.05.006>
4. Remien K, Majmundar SH. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. 2019 Mar 13. [consultado 13 marzo 2020] [<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539710/>]
5. Bernstein D. Cardiopatías congénitas no cianóticas: lesiones con cortocircuito de izquierda a derecha. En: Kliegman RM. *Nelson tratado de pediatría*. 20ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2016. p. 2290-2301.
6. C C, BSN, CCRN-NICU, Desi N. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population. *Adv Neonatal Care*. 2019;19(3):179-87.
7. Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care*. 2017;17(1):10-8.
8. Montaner Ramón A, Galve Pradel Z, Fernández Espuelas C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Utilidad del péptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable. *An Pediatr*. 2017;86(6):321-8.
9. Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and management of patent ductus arteriosus. *Neoreviews*. 2018;19(7):394-402.
10. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane database Syst Rev*. 2020;1:CD010061.
11. Lewis TR, Shelton EL, Van Driest SL, Kannankeril PJ, Reese J. Genetics of the patent ductus arteriosus (PDA) and pharmacogenetics of PDA treatment. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018;23(4):232-8. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.02.006>
12. Gillam-Krakauer M, Mahajan K. Patent Ductus Arteriosus. [Updated 2019 Jan 11]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430758/>
13. Montaner A, Pinillos R, Galve Z, Boix H, Ruiz De La Cuesta C, Jimenez L, et al. Brain Natriuretic Peptide as an Early Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in the Preterm Newborn. *Klin Padiatr*. 2017;229(4):223-8.
14. Montaner Ramón A, Serrano Viñuales I, Jiménez Montañés L, Ruiz de la Cuesta Martín C, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Propéptido natriurético cerebral como marcador de evolución digestiva en el recién nacido prematuro. *Nutr Hosp*. 2019;261-6.

15. van Laere D, van Overmeire B, Gupta S, El Khuffash A, Savoia M, McNamara PJ, et al. Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus. *Pediatric Research*. 2018;84: 46-56.
16. Lee JA. Practice for preterm patent ductus arteriosus; focusing on the hemodynamic significance and the impact on the neonatal outcomes. *Korean J Pediatr*. 2019;62(7):245-51.
17. Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis*. 2019;14(1):21-6.
18. Paudel G, Joshi V. Echocardiography of the patent ductus arteriosus in premature infant. *Congenit Heart Dis*. 2019;14(1):42-5.
19. Su BH, Lin HY, Chiu HY, Tsai ML, Chen YT, Lu IC. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(2):133-141. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.10.002>
20. Weisz DE, Giesinger RE. Surgical management of a patent ductus arteriosus: Is this still an option? *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018;23(4):255-66. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.03.003>
21. Fink D, Nitzan I, Bin-Nun A, Mimouni F, Hammerman C. Ductus arteriosus outcome with focus on the initially patent but hemodynamically insignificant ductus in preterm neonates. *J Perinatol* [Internet]. 2018;38(11):1526-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1038/s41372-018-0204-x>
22. Kluckow M, Lemmers P. Hemodynamic assessment of the patent ductus arteriosus: Beyond ultrasound. *Semin Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2018;23(4):239-44. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.04.002>
23. Arman D, Sancak S, Gürsoy T, Topcuoğlu S, Karatekin G, Ovalı F. The association between NIRS and Doppler ultrasonography in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Matern Neonatal Med* [Internet]. 2019;33(7):1245-52. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/14767058.2019.1639661>
24. Montaner Ramón A, Serrano Viñuales I, Ruiz de la Cuesta Martín C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrana MP, Rite Gracia S. Persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino: experiencia en una unidad neonatal de referencia de nivel IIIB. 2018;44-50.
25. Benitz WE. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;137(1).
26. Özer Bekmez B, Tayman C, Büyüktiryaki M, Çetinkaya AK, Çakır U, Derme T. A promising, novel index in the diagnosis and follow-up of patent ductus arteriosus: Red cell distribution width-to-platelet ratio. *J Clin Lab Anal*. 2018;32(9):1-6.
27. Guler Kazanci E, Buyuktiryaki M, Unsal H, Tayman C. Useful Platelet Indices for the Diagnosis and Follow-Up of Patent Ductus Arteriosus. *Am J Perinatol*. 2019;36(14):1521-7.
28. Ferguson JM. Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure. *Congenit Heart Dis*. 2018;14(1):52-6.
29. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;(2).

30. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants a systematic review and meta-analysis. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018;319(12):1221-38.
31. Xiao Y, Liu H, Hu R, You Q, Zeng M, Jiang X. Efficacy and Safety of Paracetamol for Patent Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr.* 2020;7:1-14.
32. Juujärvi S, Kallankari H, Pätsi P, Leskinen M, Saarela T, Hallman M, et al. Follow-up study of the early, randomised paracetamol trial to preterm infants, found no adverse reactions at the two-years corrected age. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2019;108(3):452-8.
33. Othman HF, Linfield DT, Mohamed MA, Aly H. Ligation of patent ductus arteriosus in very low birth weight premature infants. *Pediatr Neonatol [Internet].* 2020. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2020.03.009>
34. Stankowski T, Aboul-Hassan SS, Seifi-Zinab F, Fritzsche D, Misterski M, Sazdovski I, et al. Descriptive review of patent ductus arteriosus ligation by video-assisted thoracoscopy in pediatric population: 7-year experience. *J Thorac Dis.* 2019;11(6):2555-63.
35. Fraise A, Michielon G, Kempny A. What is the role of video-assisted thoracoscopy for patent ductus arteriosus ligation in the era of transcatheter closure? *J Thorac Dis.* 2019;11(10):4090-1.
36. Kaga M, Sanjo M, Sato T, Miura Y, Ono T. Safety of conservative approach for persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: Neurodevelopmental outcomes at 5 years of age. *Tohoku J Exp Med.* 2019;249(3):155-61.
37. Smith A, McNamara PJ, EL-Khuffash AF. Non-pharmacological management of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(4):245-9.
38. Sung SI, Chang YS, Kim J, Choi JH, Ahn SY, Park WS. Natural evolution of ductus arteriosus with noninterventional conservative management in extremely preterm infants born at 23-28 weeks of gestation. *PLoS One.* 2019;14(2):1-11.
39. Lokku A, Mirea L, Lee SK, Shah PS. Trends and Outcomes of Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants in Canada. *Am J Perinatol.* 2017;34(5):441-50.
40. Wyllie JP, Gupta S. Prophylactic and early targeted treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med [Internet].* 2018;23(4):250-4. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.siny.2018.03.005>
41. Bancalari E. Patent Ductus Arteriosus and Short- and Long-Term Respiratory Outcomes. *Am J Perinatol.* 2016;33(11):1055-7.
42. Sankar MN, Bhombal S, Benitz WE. PDA: To treat or not to treat. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(1):46-51.