

Memorias X Congreso Internacional Médicas UIS 2016 “Cardiología Clínica y Cirugía Cardiovascular”

Conducto arterioso permeable en el recién nacido pretérmino

*Daniel Eduardo Hurtado-Sierra**

*Médico cirujano. Cardiólogo Pediatra. Ecocardiografista. Instituto del Corazón. Bucaramanga. Santander. Colombia.
Correspondencia: Dr. Daniel Eduardo Hurtado Sierra. Correo electrónico: meddani@hotmail.com

El conducto arterioso es una estructura vascular presente normalmente en los fetos de mamíferos. En el embrión humano, el conducto arterioso se origina del sexto arco aórtico alrededor de la sexta semana de gestación, comunicando el tronco de la arteria pulmonar con la porción distal del cayado aórtico.

La composición de la pared del conducto arterioso difiere de la aorta y la arteria pulmonar; el músculo liso de la capa o túnica media del conducto arterioso no solo se dispone en forma circunferencial y longitudinal como lo hace en la aorta y la arteria pulmonar, sino que además se organiza en forma espiral. La capa o túnica interna del conducto arterioso es avascular y por lo tanto se nutre directamente desde el torrente sanguíneo. A partir de la segunda mitad de la gestación el conducto arterioso inicia un proceso de maduración en cuatro etapas descritas previamente por Gittenberger y colaboradores. Desde la etapa II inicia la formación de los cojines intimaes, que corresponden a prominencias de la capa o túnica interna, que permiten en el recién nacido a término la obliteración completa de la luz del conducto arterioso. En fetos humanos, aproximadamente el 30% del gasto cardíaco combinado atraviesa el conducto arterioso hacia la aorta descendente.

Los pulmones en la vida fetal no participan en el intercambio gaseoso, función que cumple a cabalidad la placenta. Por tanto, el conducto arterioso participa durante este periodo en la distribución de sangre relativamente desoxigenada hacia la aorta descendente y de ahí a la circulación placentaria para su oxigenación. La permeabilidad del conducto durante la vida fetal se atribuye al balance preciso

entre sustancias vasodilatadoras y vasoconstrictoras. En el primer grupo se encuentran las prostaglandinas, el óxido nítrico y la adenosina, así como la exposición a bajas presiones de oxígeno. Los factores que han sido relacionados como sustancias vaso-activas incluyen las presiones elevadas de oxígeno, endotelina, norepinefrina, epinefrina y bradiquinina.

El cierre funcional del conducto arterioso en el recién nacido a término depende del engrosamiento progresivo de los cojines intimaes y la migración de células musculares a la túnica íntima. El mecanismo fisiológico que condiciona este cierre funcional involucra la disminución progresiva de la resistencia vascular pulmonar, el aumento de la resistencia vascular sistémica y el cortocircuito de izquierda a derecha a través del conducto arterioso, que permite el paso de sangre mejor oxigenada y ocasiona la constricción del músculo liso. Se ha encontrado que el cierre funcional se produce tan temprano como en las primeras ocho horas de vida, siendo prácticamente del 100% a las 72 horas de vida postnatal.

Durante el cierre funcional del conducto, la relajación del músculo liso podría dar lugar a su reapertura. Por tanto, se necesitan cambios mayores para que tenga lugar el cierre anatómico. La constricción del conducto arterioso induce un estado de hipoxia severa de la íntima y la zona más interna de la túnica o capa media. A diferencia de la adventicia del conducto arterioso, que recibe flujo sanguíneo a través de la *Vasa Vasorum*, la íntima y la capa más interna de la túnica media obtienen el oxígeno y los nutrientes desde la sangre que fluye al interior del vaso. Con la constricción del conducto arterioso y

el engrosamiento progresivo de la íntima se altera la difusión del oxígeno principalmente a las capas más profundas de la túnica media, de esta manera se inicia un estado de hipoxia severa que conduce a destrucción celular y remplazo por tejido fibroso, necesarios para el cierre permanente del conducto. El cierre anatómico puede completarse dentro de los primeros 5 a 7 días hasta los 21 días posnatales, aunque puede tomar más tiempo dependiendo de factores como la altura sobre el nivel del mar.

Desde que Kennedy y Clarck demostraron la importancia del oxígeno en el cierre del conducto arterioso, varios investigadores han valorado el comportamiento de la pared ductal a la exposición de diferentes concentraciones de oxígeno. Experimentos llevados a cabo en fetos de ovejas a término mostraron que con presiones de oxígeno entre 20 a 35 mmHg no hay contracción del conducto arterioso. Por el contrario, a partir de 40 mmHg se observa la constricción del conducto y llega a ser máxima con presiones de oxígeno mayores a 120 mmHg. Sin embargo, los estudios también han demostrado que la respuesta del conducto arterioso al oxígeno depende de la edad gestacional del feto, por ejemplo, el conducto arterioso inmaduro de los fetos de ovejas pretérmino no tuvo la capacidad de responder a concentraciones progresivamente mayores de oxígeno.

Las prostaglandinas producidas por la pared ductal durante el periodo fetal evitan la contracción del músculo liso del conducto y por lo tanto mantienen su permeabilidad. De sus dos isoformas, la prostaglandina PG₂ ejerce el efecto más potente sobre el conducto arterioso. De forma interesante, el efecto vasodilatador ejercido por la PG₂ sobre el conducto arterioso del feto inmaduro es mayor que sobre el conducto del feto cercano al término.

Los factores que mantienen la permeabilidad del conducto arterioso en los recién nacidos prematuros incluyen la menor respuesta al oxígeno (a pesar de las altas concentraciones habitualmente requeridas en el manejo inicial de estos pacientes) y probablemente los niveles persistentemente elevados de prostaglandinas en sangre. Sin embargo, el factor determinante que no permite el cierre funcional del conducto arterioso en el feto inmaduro es el grosor insuficiente de su pared (desarrollo incompleto de los cojines íntimos), lo que impide lograr el ambiente hipóxico necesario para conducir al cierre anatómico.

Desde el punto de vista hemodinámico, la presencia de un conducto arterioso permeable de gran tamaño en un recién nacido pretérmino produce un cortocircuito importante de izquierda a derecha, agravado por el rápido descenso de la resistencia vascular pulmonar, lo cual se asocia adversamente con el neurodesarrollo y el riesgo de presentar hemorragia intraventricular. La sangre desviada desde la aorta hacia la arteria pulmonar a través del conducto arterioso retorna a las cavidades izquierdas, por lo que el ventrículo izquierdo debe incrementar su gasto para mantener el flujo sanguíneo sistémico. Sin embargo, la capacidad del ventrículo izquierdo del recién nacido pretérmino para aumentar el gasto cardíaco se encuentra limitada y se afecta seriamente cuando el cortocircuito a través del conducto es superior al 50% del gasto cardíaco. La caída del flujo sistémico afecta al miocardio, el riñón, el tracto gastrointestinal, sistema nervioso central, músculo y piel. Adicionalmente, la disminución del flujo sanguíneo al tracto gastrointestinal se ha considerado un factor determinante en el desarrollo de enterocolitis necrosante.

El flujo de la vena cava superior usualmente se encuentra disminuido en los recién nacidos prematuros, lo que se asocia adversamente con el neurodesarrollo y el riesgo de presentar hemorragia intraventricular. Un factor condicionante de la disminución del flujo de la vena cava superior, es el cortocircuito de izquierda a derecha que se establece a través del conducto arterioso permeable.

El aumento del volumen y de la presión de fin de diastólica del ventrículo izquierdo, secundario al cortocircuito de izquierda a derecha a través del conducto arterioso, conduce al incremento de la presión auricular izquierda y de las venas pulmonares, lo que sumando a una permeabilidad capilar aumentada y una menor presión coloidosmótica del plasma del recién nacido pretérmino, facilitarían el desarrollo de edema pulmonar.

La incidencia del conducto arterioso permeable en el recién nacido aumenta con el grado de prematuridad. Así en los recién nacido prematuros con edad gestacional menor a 26 semanas la incidencia de conducto arterioso permeable es del 65%, o incluso hasta del 80% en aquellos recién nacidos con peso menor a 1000g. Las complicaciones asociadas al conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica en el recién nacido pretérmino incluyen la hemorragia pulmonar, hemorragia

intraventricular, la enterocolitis y la displasia broncopulmonar.

La presencia al examen físico de soplo cardíaco, precordio y pulsos hiperdinámicos, son la manifestación clínica de la repercusión hemodinámica del conducto arterioso permeable. En los prematuros de 1500 a 1750g, el síndrome de dificultad respiratoria puede ser de corta duración, resolviendo usualmente en pocos días; sin embargo, cuando el neonato parece estar bien, aparece un soplo sistólico grado 2-3/6 en el borde esternal izquierdo alto, que puede extenderse a la diástole temprana, el segundo ruido se acentúa, los pulsos periféricos se vuelven amplios y aparece la hiperdinamia precordial, asociado a un incremento del esfuerzo y la frecuencia respiratoria, estertores y episodios de apnea. Sin embargo, los signos clínicos previamente descritos, son difícilmente valorables en el recién nacido pretérmino de menor peso, ya que habitualmente se encuentra con soporte ventilatorio como parte del manejo de la enfermedad de membrana hialina. Un incremento o modificación en los parámetros ventilatorios para mantener una oxigenación adecuada después de un corto periodo de mejoría clínica, asociado a hipercapnia, pueden ser los únicos marcadores de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica en este último grupo de pacientes.

En algunos casos puede ser difícil definir si el deterioro clínico se debe a enfermedad pulmonar o a la persistencia del conducto arterioso. por lo que constituye el eje central del diagnóstico y determinación de la repercusión hemodinámica del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino. Es importante mencionar que no siempre los criterios ecocardiográficos utilizados para determinar la repercusión hemodinámica del conducto son uniformes, lo que puede generar incertidumbre acerca de la relación causa-efecto entre la permeabilidad del conducto arterioso y sus complicaciones asociadas.

La repercusión hemodinámica del conducto arterioso depende del volumen de sangre que pasa de la aorta a la circulación pulmonar y de la capacidad del ventrículo izquierdo para adaptarse a este volumen. El ecocardiograma no solo reporta las características anatómicas del conducto arterioso, sino que además brinda información del grado de sobrecirculación pulmonar y del grado de hipoperfusión sistémica. En relación al tamaño, un diámetro del conducto arterioso menor de 1,5mm se considera pequeño,

entre 1,5mm a 3mm, moderado, y por encima de 3mm, grande. El registro de la velocidad del flujo sanguíneo, obtenido con Doppler pulsado al interior del conducto arterioso, es de gran utilidad en el establecimiento del grado de repercusión hemodinámica, considerándose significativo cuando es menor a 150 cm/s. Del mismo modo, el registro del flujo anterógrado pulmonar con Doppler pulsado mayor de 50 cm/s es propio de un conducto arterioso con repercusión hemodinámica importante. Los signos de sobrecirculación pulmonar incluyen una relación entre el diámetro de la aurícula izquierda y la raíz aórtica, medida en modo M, mayor de 1,4 – 1,6; una relación entre el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo y la raíz aórtica, medida en modo M, mayor de 2,15; una relación de las ondas E/A mayor de 1,5 y un tiempo de relajación isovolumétrica menor de 35 ms. Los signos de hipoflujo sistémico se evalúan con Doppler continuo a nivel de la aorta descendente, para establecer el porcentaje de flujo diastólico retrógrado, considerándose significativo cuando este es mayor del 30% y severo cuando es mayor del 50%. La determinación de otros signos ecocardiográficos puede ser de compleja y difícil de reproducción, lo que los hacen menos prácticos.

El primer ecocardiograma en el recién nacido pretérmino con peso menor de 1500 g debería realizarse entre las primeras 24 a 72 horas, utilizando la combinación de múltiples parámetros ecocardiográficos para mejorar la precisión diagnóstica en relación a la repercusión hemodinámica del conducto arterioso.

Desde el primer cierre farmacológico del conducto arterioso en un recién nacido pretérmino, realizado por Powell en 1963, se han introducido múltiples cambios alrededor del manejo y abordaje de esta patología. En las últimas décadas hubo una tendencia al cierre profiláctico del conducto. Cassidy y colaboradores, demostraron una reducción en la incidencia de hemorragia intraventricular con el cierre farmacológico profiláctico del conducto, llevado a cabo con indometacina en las primeras 6 a 12 horas de vida, sin embargo, este enfoque no modificó la incidencia de otras complicaciones como la displasia broncopulmonar, enterocolitis, las alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo y tampoco modificó la mortalidad.

Algunos consideran que el conducto arterioso pareciera ser más el producto y no la causa de las complicaciones que se generan con la prematuridad.

Pueden existir múltiples factores de confusión en un mismo paciente que expliquen su condición crítica, no solamente atribuible a la persistencia del conducto. La displasia broncopulmonar, la enterocolitis y la sepsis que pueden estar asociadas al conducto arterioso permeable, por sí solas pueden conducir a la muerte y a malos resultados desde el punto de vista neurológico antes del egreso hospitalario.

Un buen número de estudios han valorado la eficacia del cierre farmacológico del conducto sin tener en cuenta el grado de repercusión hemodinámica previo. Esto podría estar enmascarando los beneficios virtuales del tratamiento farmacológico. El-Khuffash y colaboradores, proponen que se deberían realizar estudios que solo incluyan recién nacidos pretérmino con criterios ecocardiográficos establecidos de repercusión hemodinámica, utilizando una combinación de marcadores que permitan predecir el volumen transductal y no solamente las dimensiones del conducto.

La indometacina es un inhibidor de la ciclooxigenasa, utilizado para el cierre farmacológico del conducto arterioso desde 1976, con una eficacia del 66 al 88%, según lo reportado por Gersony (1983) y Lago (2002). La reapertura puede darse hasta en el 35% de los casos. Varios autores han reportado como efectos adversos a la administración de indometacina la reducción del flujo sanguíneo cerebral, mesentérico y renal, así como disfunción plaquetaria. La efectividad y los eventos adversos asociados a la indometacina dependen de la dosis, el intervalo de administración, peso y edad del paciente. Aún sigue siendo incierta la relación entre concentración sérica y la respuesta esperada. En general se prefiere la administración de ciclos cortos de menos de tres dosis. No hay evidencia de reducción de la incidencia de displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular o mortalidad con la administración de ciclos prolongados.

La eficacia de la indometacina endovenosa en el cierre del conducto arterioso no se modifica ya sea que se administre en bolos o en infusión continua. Se había informado que la administración en infusión continua podría disminuir el bajo flujo cerebral, mesentérico y renal, sin embargo no hay evidencia contundente al respecto. La indometacina se administra habitualmente en recién nacidos prematuros de menos de 33 a 34 semanas, en los primeros dos a cuatro días de vida, idealmente. La efectividad del medicamento se reduce cuando se utiliza por encima de esta edad gestacional o más allá

de los 14 a 21 días postnatales, sin embargo cada caso debe individualizarse. La dosis inicial habitual es de 0,2 mg/kg. La segunda y tercera dosis se administra a intervalos de 12 a 24 horas según el gasto urinario. Para menores de 48 horas de vida postnatal la segunda y tercera dosis será de 0,1 mg/kg, para recién nacidos de dos a siete días de vida, la segunda y tercera dosis será de 0,2 mg/kg. Finalmente para paciente de más de siete días de vida postnatal, la dosis será de 0.25 mg/kg. En opinión de expertos se recomienda la administración en infusión de 30 minutos a 1 hora.

El ibuprofeno, un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa, derivado del ácido propiónico, ha demostrado una efectividad similar a la indometacina en el cierre del conducto arterioso, al parecer con menos efectos sobre la perfusión cerebral y mesentérica de acuerdo a Ohlsson y colaboradores 2015. Al igual que la indometacina, su uso en el cierre profiláctico del conducto arterioso no está recomendado. El ibuprofeno se administra en un ciclo de tres dosis, cada una a intervalos de 24 horas, la primera dosis de 10 mg/kg, la segunda y tercera dosis de 5 mg/kg, ya sea oral o endovenosa.

Por último, desde 1985 Peterson demostró el efecto del acetaminofén en el cierre del conducto arterioso en ovejas. Del mismo modo se han reportado casos de cierre del conducto arterioso en fetos humanos, posterior al consumo materno de acetaminofén. Hasta el momento no existe un mecanismo claro que explique como el acetaminofén altera la producción de prostaglandinas. Robak y colaboradores demostraron como el acetaminofén puede tener un efecto dual, manteniendo permeable el conducto o facilitando su cierre según la dosis. Adicionalmente la ciclooxigenasa tiene afinidad variable por el acetaminofén según el tejido evaluado. Por tanto, no es claro como el acetaminofén tiene la capacidad de inhibir la producción de prostaglandinas. Sin embargo, se piensa que debe existir una iso-forma de la ciclooxigenasa que explique el efecto particular del acetaminofén sobre el conducto arterioso.

Hammerman en 2011 reportó la utilidad del acetaminofén oral en el cierre de conducto arterioso en pacientes con contraindicación para el uso de ibuprofeno. Desde entonces se han publicado múltiples estudios que han utilizado el acetaminofén a dosis y con vías de administración variables, en pacientes con contraindicaciones para el uso de ibuprofeno o indometacina. Estudios recientes

demuestran una efectividad similar en el cierre conducto arterioso, al comparar el acetaminofén oral contra el ibuprofeno oral, sin las complicaciones atribuidas a los Antiinflamatorio No Esteroides (AINES). Se necesitan más estudios que permitan evaluar la eficacia real del acetaminofén como medicamento de primera elección o como rescate ante la falla terapéutica de los AINES, así como su perfil de seguridad y complicaciones asociadas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rudolph AM. Congenital diseases of the heart: clinical-physiological considerations. 3rd ed. Chichester, UK: Wiley-blackwell; 2009.
2. El-Khuffash A, Weisz DE, McNamara PJ. Reflections of the changes in patent ductus arteriosus management during the last 10 years. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2016; 101:F474–F478.
3. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Feb 18; (2):CD003481.