

11237.
2ej
1412



Universidad Nacional Autónoma
de México

Hospital Infantil de México
" FEDERICO GOMEZ "

CONDUCTO ARTERIOSO ABIERTO EN EL PREMATURO.
REVISION DE LA LITERATURA

Tesis Profesional

para obtener el título de Especialista en
PEDIATRIA MEDICA

presenta

Dr. Agustín Gabriel Molina Garza

Revisor de Tesis:

Dr. Juan Luis González Gerna



México, D. F.

1988

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

| | |
|---|-----|
| Dedicatoria | I |
| Agradecimientos | II |
| Indice | III |
| Introducción | 1 |
| Fisiología de la circulación fetal y neonatal | 2 |
| Anatomía y fisiología del cierre | 3 |
| Fisiopatología del conducto arterioso en el prematuro | 7 |
| Frecuencia | 11 |
| Cuadro clínico | 11 |
| Tratamiento | 14 |
| Cuando mantener el conducto arterioso abierto | 20 |
| Bibliografía | 22 |

INTRODUCCION

El conducto arterioso en la vida fetal es un órgano normal que une el tronco de la arteria pulmonar con el arco aórtico, estableciendo una comunicación entre ambos. La mayor parte del volumen sanguíneo que llega al ventrículo derecho en el feto pasa a través de esta estructura hacia la circulación sistémica y sólo un 10% perfunde los pulmones por medio de las ramas de la arteria pulmonar.

Después del nacimiento ocurren cambios en la circulación. Esto y otros eventos condicionan el cierre del conducto y así, establecen la circulación "en paralelo", es decir, el circuito menor o pulmonar y el circuito mayor o sistémico.

En algunos estados patológicos en los niños de pretérmino, puede ocurrir un retraso en el cierre del conducto arterioso, manteniéndose la comunicación entre las grandes arterias. Dependiendo de la presión y las resistencias de aorta y arteria pulmonar, puede ocurrir el paso de sangre de una a la otra. Cuando el flujo a través del conducto es en sentido aorta-pulmonar, se denomina corto circuito de izquierda a derecha. Cuando este corto circuito es importante, ocurren cambios en la fisiología de la circulación, provocando alteraciones hemodinámicas que se manifiestan como insuficiencia cardíaca.

En este trabajo presento una revisión de la anatomía, fisiología, frecuencia, cuadro clínico y tratamiento del conducto arterioso abierto en los niños de bajo peso al nacer, además de algunos datos sobre el uso de las prostaglandinas para mantener el conducto arterioso abierto en cardiopatías congénitas dependientes de conducto.

FISIOLOGIA DE LA CIRCULACION FETAL Y NEONATAL (1,2,3)

En la vida intrauterina, el intercambio de gases y nutrientes - ocurre en la placenta, de la cual pasan por la vena umbilical - al feto, siendo el hígado el primer órgano que recibe la sangre. Posteriormente, la sangre oxigenada y rica en nutrientes se combina con la proveniente de vena porta, venas cavas y seno coronario, en la aurícula derecha. A través del foramen oval permeable ocurre el primer corto circuito (intracardíaco), que establece el paso de sangre a la aurícula izquierda y de ahí, a la circulación sistémica. El volumen que llega al ventrículo derecho, en su 90% pasa por el conducto arterioso (primer corto circuito extracardíaco cuyo diámetro es igual al de la aorta descendente), calculado en un 62% del volumen total de la circulación fetal (2). La sangre que recorre las arterias pulmonares - es sólo una fracción del gasto del ventrículo derecho, debido a una resistencia vascular pulmonar aumentada por el espacio perivascular líquido. La pared rodeada de ese medio se encuentra relativamente gruesa y su luz es muy pequeña (8). Es ahí donde - ocurre el segundo corto circuito extracardíaco entre arteriolas y venas pulmonares (el pulmón secreta líquido y extrae oxígeno en la vida fetal). Ambos ventrículos trabajan en paralelo hacia la circulación sistémica y de ahí, a través de las arterias umbilicales, a la placenta, cerrando un circuito de baja resistencia, por las características anatómicas de este último órgano. Conforme va creciendo el feto van aumentando el número de ramas de las arterias pulmonares, disminuyendo la resistencia pulmonar media. La vasculatura pulmonar completa su desarrollo hasta la 38a. semana de gestación aproximadamente (4).

En el neonato, con la primera inspiración ocurre la dilatación de los alveolos colapsados, estableciéndose el volumen residual y para la segunda inspiración se requiere menos presión negativa para abrir los pulmones. Cambia el medio perivascular y los

vasos quedan suspendidos en aire; el oxígeno dilata las pequeñas arterias pulmonares y consecuentemente las resistencias vasculares pulmonares van disminuyendo progresivamente hasta llegar - aproximadamente al 50% de la sistémica en las primeras 24 Hrs. de vida extrauterina. Aumenta el flujo pulmonar y aumentan las resistencias sistémicas al eliminar la placenta ligando el cordón umbilical, estableciéndose un flujo sanguíneo por el conducto arterioso de izquierda-derecha en los primeros minutos de vida. El flujo del conducto venoso, venas cavas y vena porta, disminuye, disminuyendo la presión en la aurícula derecha; el aumento del flujo pulmonar aumenta la presión de la aurícula izquierda y ocurre un cierre funcional del foramen oval. La sangre del conducto arterioso en la vida fetal se encuentra con una PO_2 de 18-22torr, después de establecerse la respiración en el neonato, se incrementa la PO_2 a 60torr, por el cambio de la dependencia de la placenta por los pulmones (8).

En las primeras 10 a 15 horas de vida postnatal ocurre el cierre funcional del conducto arterioso y se han sugerido diferentes - mecanismos autonómicos y químicos que favorecen el cierre, como la PO_2 , el sistema citocromo, bradicininas, acetilcolina, prostaglandinas (PGF_2 -alfa) y leucotrienos, los cuales favorecen el cierre inmediato del conducto, ocurriendo el cierre anatómico - entre la 2a y 3a semanas de vida después del nacimiento: Primero se forman los cojinetes subintimales, hay constricción de la musculatura del conducto cerrando su luz, se forman depósitos - de trombos murales que se fibrosan y ocurre obliteración completa del conducto hasta constituir el ligamento arterioso (1,5,7).

ANATOMIA Y FISIOLOGIA DEL CIERRE (5-7)

El conducto arterioso tiene las mismas características que las arterias musculares, contrastando con las características elásticas de las grandes arterias que lo limitan. La pared está constituida por tres capas: la primera es la capa íntima y comprende

un endotelio simple cubriendo una lámina elástica interna; este endotelio puede estar íntimamente relacionado a la capa elástica, o bien puede haber una separación entre ambas por un tejido muscular y fibroso llamado cojinete interno o cojinete subendotelial. Esta lámina elástica es gruesa y continua excepto donde se encuentran los cojinetes, mostrándose reduplicada o ausente. Siguiendo a la parte media de la íntima se encuentra una capa compuesta por fibras musculares lisas con diferente orientación, la mayoría longitudinales al eje del conducto. Durante el desarrollo intrauterino se desarrollan los cojinetes en extensión y grosor, aumentando en número las bandas elásticas delgadas y fibras colágenas. La segunda capa es la media del conducto que consiste en muchas láminas de células musculares lisas con orientación variable, pero usualmente dispuestas en forma circular, sobre todo en las láminas más externas. En la capa más interna de la media, hay algunas fibras musculares orientadas longitudinalmente; entre las láminas musculares y las elásticas de la íntima se encuentran fibras reticulares y abundante substancia intersticial de mucopolisacáridos; no se observan fibras colágenas. En la parte más externa de la media se encuentran algunos capilares en número variable, conformando la vasa vasorum.

Silver y cols (7) observaron en su experiencia con 103 conductos arteriosos de fetos y niños estudiados morfológicamente, que existen diferentes fases anatómicas y funcionales del cierre: - en la segunda mitad de la gestación, los cambios que ocurren en la media son cualitativos y a medida que crece el feto, son más las láminas de músculo liso, fibras elásticas, reticulares, y la substancia intersticial. Las fibras colágenas de la aorta y de la pulmonar se extienden dentro de la media del conducto, quedando en la periferia, sirviendo de anclaje a las láminas musculares, particularmente las de orientación longitudinal (zonas de unión). La última capa es la adventicia, formada por tejido conectivo fibroelástico, con pequeños vasos, nervios y ganglios nerviosos. La parte adyacente a la media, es muy abun-

dante en fibras elásticas, particularmente a cada cabo del conducto. Por microscopía electrónica se evidencia un endotelio de tipo vascular, ausencia de fibras colágenas en la primera mitad de la gestación y desarrollo de algunas fibras en el recién nacido, entre la substancia intercelular y las láminas musculares y elásticas. El músculo liso en la capa media muestra evidencia de escasa actividad y una maduración aumentada de sus componentes contráctiles entre mayor es la edad gestacional. Gittenberger de Groot y cols (5) proponen cuatro etapas de maduración morfológica del conducto, en base a sus observaciones en 27 casos de conducto arterioso abierto: La primera etapa (I) se observó en fetos de 4 a 5 meses, con la histología de una arteria muscular cuya lámina elástica puede ser simple o con duplicaciones locales, en zonas discontinuas y la íntima muy fina, con células endoteliales en la luz del conducto. En la segunda etapa (II), son conductos con formación local de engrosamientos musculares y fibrosos subendoteliales (cojinetes), que protruyen a la luz del conducto. La tercera etapa (III) es la de un conducto en vías de cierre con crecimiento de los cojinetes y formación de lagos mucoides y necrosis citolítica, producidos por una nutrición insuficiente secundaria a la lentificación y estancamiento del flujo y el engrosamiento de la pared durante el cierre funcional. Carece de infiltrado celular inflamatorio, probablemente por la presión continua en la pared del conducto. Una variante de la tercera etapa (Etapa III-a) muestra una lámina elástica subendotelial llamada lámina elástica interna, que no permite el desarrollo de los cojinetes, impidiendo el cierre anatómico. La cuarta etapa (IV) es la que muestra un cierre definitivo de la luz del conducto: hiperemia de la vasa vasorum ductal, necrosis de la parte interna de la pared ductal, fusión de los cojinetes, organización de un trombo intraluminal y relleno de los espacios por nuevo tejido fibroso (proliferación postnatal de la íntima). Con esto, el conducto encoje considerablemente, oblitera su luz, quedando finalmente un ligamento arterioso. Dependiendo del grado de degeneración isquémica, se desarrollan -

cicatrices fibrosas en las semanas y meses después del cierre anatómico y frecuentemente se calcifican. Esta maduración histológica no se encontró relacionada en forma estricta con la edad gestacional o la edad postnatal, ya que se encontraron casos - que a las 17 semanas de gestación tenían una etapa de maduración II, o viceversa, etapa I a las 36 semanas de edad gestacional. Tampoco se relaciona con la incidencia de asfixia al nacer, dificultad respiratoria, ventilación asistida y otra patología. - Llamó la atención que en un mismo conducto pueden encontrarse - diferentes etapas de maduración.

En cuanto al cierre inicial del conducto, se ha visto que ocurre en forma abrupta. La vasa vasorum que se dilata, sugiere un papel importante en la fase funcional del cierre ya que los músculos requieren oxígeno y nutrientes para sostener su contracción; el mismo mecanismo por el que ocurre la contracción produce la congestión (7). Ya desde 1963, se confirmó la acción contráctil del oxígeno en el músculo del conducto arterioso de cobayos de Guinea y borregos (6). El calcio es esencial para que ocurra la contracción del músculo. Se han postulado células oxígeno-sensibles. Los inhibidores de la fosforilación oxidativa, la luz, fenotiacinas, amital sódico y el monóxido de carbono, reducen la respuesta contráctil. La acción del oxígeno está regulada por - la cadena respiratoria y los citocromos. El potasio y la acetilcolina, in vitro, tienen un efecto constrictor del 50% comparada a la del oxígeno. Hay sustancias vasoactivas que regulan la relajación y dilatación del conducto en la etapa fetal: el ácido araguidónico se forma a partir de un fosfolípido, gracias a una fosfolipasa. Por acción de la ciclooxigenasa (ruta prostanoide), se pueden formar tromboxanos (en plaquetas) y prostaglandinas (PG) que son liposolubles y controlan el calcio intracelular, a nivel de membrana mitocondrial. Por efecto de la lipooxigenasa (ruta eicosanoide), se pueden formar ácido 5 hidroxieicosatetraenóico y leucotrienos. Las bradicininas estimulan la síntesis vascular de prostaglandinas. La angiotensina II estimula

la producción de PGE₁ y PGE₂, las cuales se ha visto que mantienen abierto el conducto (6,28,29). La PGI₁₂ se sintetiza en la pared del conducto y tiene acción dilatadora del mismo en la vida fetal. El oxígeno es insuficiente para cerrar el conducto por la síntesis de PG endógena. La PGF₂-alfa y sus 15-cetometabolitos (2,6), actúan sinérgicamente con el oxígeno para cerrar el conducto al nacimiento. Los leucotrienos C₄ y D₄ (LTC₄ y LTD₄), se producen en el pulmón donde tienen un efecto broncodilatador y vasodilatador, además de que inhibe a la PGI₁₂. Durante la vida intrauterina no hay circulación pulmonar, pero al iniciarse la respiración, aumentándose la perfusión pulmonar, los leucotrienos circulan a través del conducto arterioso, ejerciendo su efecto inhibitorio sobre la prostaglandina dilatadora del PGI₁₂, favoreciendo el cierre del conducto. Los corticosteroides inhiben la acción catalizadora de la fosfolipasa, inhibiéndose la producción de ácido araquidónico. Es indudable que el conducto tiene inervación autonómica, pero en la práctica no se ha observado que su presencia sea fundamental en el cierre.

FISIOPATOLOGIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN EL PREMATURO

El conducto arterioso es el único órgano cuya presencia después del nacimiento, puede resultar en descompensación cardíaca o en la única vía conservadora de la vida, al mantener el flujo sistémico o pulmonar, de sangre arterial, en presencia de malformaciones cardíacas asociadas. En los niños prematuros es más frecuente encontrar este órgano abierto y sintomático, que en los niños de término, causando sobrecarga volumétrica en el ventrículo izquierdo. También es más frecuente como complicación del síndrome de dificultad respiratoria (SDR), que en los no afectados por este padecimiento (19). Entre los factores que facilitan que el conducto arterioso continúe abierto en la etapa neonatal se mencionan: la altura sobre el nivel del mar por arriba de los 1800 metros, peso al nacer menor de 1500 grs., enfermedad de membrana hialina, retardo en el crecimiento uterino, estrés perinatal (Apgar menor de 3, pH de 7.2, hematocrito menor de -

de 45%, tensión arterial menor de 40 mmHg), y uso de ventiladores (1). Es un hecho que en los pacientes con cardiopatías cianóticas, puede cerrarse el conducto al nacer, por lo que la hipoxia no se considera un factor valorable en el retraso del cierre del conducto (2).

A mediados de los años 1960s, se hizo más aparente una alta frecuencia de persistencia de conducto arterioso (PCA) en los prematuros (25), y a medida que fueron mejorando los cuidados en las terapias intensivas neonatales, sobre todo desde el punto de vista ventilatorio, se ha notado un incremento gradual en la frecuencia de PCA.

Existe una relación inversa entre el peso al nacer, la edad gestacional y la frecuencia del conducto arterioso abierto en forma prolongada. En las etapas I y III-a de maduración histológica del conducto, propuestas por Guittenberger-de Groot y cols (15) no ocurre cierre anatómico completo, ya sea por ausencia de cojinetes o por interposición de la lámina elástica gruesa, subendotelial, que no permite que se junten los cojinetes. Podría suceder un cierre inicial funcional, el cual llegaría a reabrirse si fuera un conducto considerado permanente, de acuerdo a las bases histológicas anteriores. El conducto inmaduro, probablemente cerrará lenta y espontáneamente en varias semanas o meses; el conducto histológicamente típico de permanente, probablemente nunca cerrará.

Parece ser inapropiado el término de persistencia del conducto arterioso en el niño de pretérmino. En estos pacientes, aunque a veces muy tarde, ocurre obliteración completa y es por eso que se ha sugerido denominarle a esta patología: Retraso en el cierre del conducto arterioso, en lugar de persistencia del mismo. Por otra parte, normalmente se espera que el cierre ocurra al alcanzar la madurez, por lo que un conducto que cierra a las 37 semanas de edad gestacional corregida, se consideraría haber

cerrado en forma temprana. Esto en realidad es falso, ya que se espera que el conducto se cierre poco después del nacimiento, independientemente de la edad gestacional. Para no entrar en polémica, en este trabajo se le ha denominado conducto arterioso abierto en el prematuro. En el conducto de los niños de pretérmino, hay menos fibras musculares y los cojinetes subendoteliales son muy pequeños o ausentes (5-7,10). Observaciones previas (10) han sugerido que una ingesta de líquidos alta y la sobre-distensión pulmonar con presión positiva intermitente (PPI), provocan liberación de prostaglandinas del tipo E₁ y E₂, cuya propiedad vasodilatadora mantiene el conducto abierto. Otros autores (20) hacen mención del síndrome del tercer día, en el que los recién nacidos de pretérmino, sometidos a ventilación mandatoria intermitente (VMI), al estabilizarse homeostática y hemodinámicamente al tercer día, presentan un deterioro clínico, progresivo que puede ser irreversible y mortal. El SDR aparece por deficiencia surfactante pulmonar; la asfixia neonatal puede contribuir a la severidad del mismo y el conducto arterioso abierto complica el curso, haciendo necesaria una asistencia ventilatoria prolongada (3,17). El uso de presiones elevadas en el ventilador provoca disminución del flujo pulmonar, por compresión del territorio capilar en dicho órgano y, consecuentemente, una relación ventilación/perfusión (rel. V/Q) inadecuada, lo que ocasiona disminución del retorno venoso central y cerebral, gasto cardíaco bajo, hipoxemia, y puede desarrollar hemorragia intracraneana. Desde el punto de vista hemodinámico, la caída de las resistencias pulmonares en el período de estabilización (al tercer día), en presencia de un conducto arterioso abierto, complica gravemente el cuadro por un caudaloso corto circuito de izquierda a derecha, el cual aumenta conforme aumentan las resistencias sistémicas por la disminución en el retorno venoso.

No es frecuente que un recién nacido maduro, con un corto circuito de izquierda a derecha, presente insuficiencia cardíaca -

en las primeras 2 a 3 semanas después del nacimiento (2), tal vez por la disminución gradual en la resistencia vascular pulmonar postductal, que al principio no permite un corto circuito muy grande. Rudolph ha sugerido que la aparición temprana de insuficiencia cardíaca en los prematuros con el conducto arterioso abierto, se debe a una caída rápida de la resistencia vascular pulmonar después del nacimiento (los prematuros tienen menos músculo liso vascular pulmonar, como se había descrito antes), permitiendo un corto circuito importante. También se ha sugerido que el prematuro, en la primera semana de vida, tiene un gasto cardíaco muy alto (425 ml/Kg/min) y rápidamente baja a 160 ml/Kg/min en la 6a. semana de vida. Estas diferencias de los requerimientos de gasto cardíaco y la respuesta del corazón a la sobrecarga de volumen por el corto circuito, pueden ser los responsables de la aparición de insuficiencia cardíaca. En los niños de bajo peso es común encontrar hipoglicemia e hipocalcemia, que contribuyen al desarrollo temprano de la descompensación. El corto circuito incrementa el volumen de sangre que pasa al circuito pulmonar, aumentando así el volumen que llega a la aurícula izquierda y aumenta la presión telediastólica del ventrículo izquierdo que se dilata, se hace insuficiente para manejar ese volumen y vencer la sobrecarga sistémica total; se produce hipertensión en la aurícula izquierda con aumento mayor en la presión pulmonar, ocasionando edema pulmonar que provoca disminución en la difusión de oxígeno al lecho capilar e hipoxemia que ocasiona constricción arteriolar progresiva, aumentando la presión pulmonar, evolucionando a insuficiencia cardíaca congestiva.

Podrían resumirse en tres, los elementos principales del conducto arterioso abierto: 1) diámetro luminal; 2) presiones y resistencias pulmonares y sistémicas; 3) función miocárdica.

FRECUENCIA

El índice de cardiopatías es de 7.5 x 1000 nacidos vivos, 2.2 x 1000 son cardiopatías graves (1). En estadísticas americanas (4) se refiere un caso de conducto arterioso abierto por cada 2500 a 5000 recién nacidos vivos y la frecuencia aumenta a medida que disminuye la edad gestacional: 20.2% de los prematuros tienen conducto arterioso abierto; 12% son significativos desde el punto de vista hemodinámico; 81 a 36% de los menores de 2000 gs. y 80% de los menores de 1000 gs. desarrollarán un conducto arterioso abierto (500 a 800 x 1000 recién nacidos prematuros). Es la cardiopatía más frecuente en los prematuros, seguida de ventrículo izquierdo hipoplásico, miocarditis, fistulas arteriovenosas y arritmias. En ciudades por arriba de los 1800 mts., la frecuencia de conducto arterioso aumenta a 7.2 x 1000 recién nacidos vivos. En los pretérmino con Apgar y Silverman anormales, es probable que evolucionen al síndrome de dificultad respiratoria y que requieran de ventilación asistida; en estos casos, aumenta a 90% la probabilidad de cursar con un conducto arterioso abierto (1).

CUADRO CLINICO

Es común que se dificulte diferenciar entre patología pulmonar y cardíaca en el recién nacido, considerando las interrelaciones intrínsecas que existen entre el pulmón y el corazón, así como los cambios tan profundos que ocurren en estos sistemas durante la transición de la vida intrauterina a una existencia independiente (8).

Es un verdadero reto, en ocasiones, determinar si el cuadro clínico corresponde a una membrana hialina, un conducto arterioso complicando el síndrome de dificultad respiratoria, o persistencia de la circulación fetal en el niño de término. Ellison y colaboradores (12), proponen la definición de corto circuito significativo: Aquel de tal magnitud que sobrecarga la circulación e impone sea manejado de algún modo para permitir la sobrevida

del infante. La importancia del corto circuito es que, dependiendo de su magnitud, aparecerán los síntomas y signos. Los criterios clínicos para diagnosticar el conducto arterioso en prematuros, son diferentes a los del niño de término o lactantes. El soplo continuo, en chorro de vapor, clásico de la persistencia del conducto arterioso, es muy raro auscultarlo en el niño de bajo peso, a pesar de haber un corto circuito muy significativo. El soplo puede ser sistólico suave o rudo (59%), con chasquidos múltiples, continuo (30%), o ausente (11%), y se escucha por abajo de la clavícula izquierda en la región paraesternal. En la experiencia del Dr. Molina (1), el soplo continuo se escucha en los no sintomáticos. Es importante no esperar oír el soplo para iniciar el tratamiento. Algunas veces aparece entre el tercero y cuarto día de vida.

La hiperactividad precordial, signo de dilatación e hiperactividad del ventrículo izquierdo, es un signo frecuente en el conducto sintomático (47%). El aumento en la presión del pulso, algunas veces a más de 35 mmHg, se manifiesta como pulso saltón en regiones braquial, radial, femoral y pedia (50%). Los pacientes tienen taquicardia de más de 170 latidos por minuto (11%) y la frecuencia respiratoria mayor de 70 respiraciones por minuto (15%), aún con VNI. Muy raramente, el hígado está palpable a 3 cm del borde costal, o más (5%). Los pacientes frecuentemente están en ventilación asistida por la dificultad respiratoria y un signo de conducto arterioso abierto, que complica el cuadro por la magnitud del corto circuito, sería cuando requieren de apoyo ventilatorio, o bien cuando lo tienen, hay necesidad de incrementarlo para mejorar las condiciones clínicas. Otro signo frecuente es encontrar al prematuro con las manos rojas. Varios autores (13,14,15), hacen referencia sobre la utilidad de la ecocardiografía modo M para el diagnóstico y evaluación clínica del conducto arterioso: El corto circuito determina sobrecarga diastólica del ventrículo izquierdo y agrandamiento de la aurícula izquierda (ver fisiopatología). Por medio del ecocardiogra

ma, se observan las consecuencias de la sobrecarga de volumen. La relación entre aurícula izquierda y la aorta (relación AI/Ao) mayor o igual a 1.0, sugiere sobrecarga de cavidades izquierdas. En el seguimiento de 107 neonatos de pretérmino, Sarasqueta y colaboradores (14), demostraron una relación AI/Ao mayor de 1.2 en promedio, en los casos con conducto arterioso abierto (42 pacientes). En 5 casos pudo demostrarse el conducto, por este método, antes de que aparecieran los síntomas clínicos. El método también es útil para valorar el tratamiento. La ecocardiografía bidimensional con contraste y el estudio de flujos por medio de doppler, mejoran la precisión diagnóstica. Permite valorar la presión diastólica de la aorta y la presión de la arteria braquial. Los resultados pueden verse alterados por el volumen sanguíneo que se modifica por la restricción de líquidos y/o diuréticos. Una relación AI/Ao mayor de 1.0 correlaciona positivamente con 90% de los casos de conducto arterioso en el prematuro. Los valores normales de la relación AI/Ao son de 0.7 ± 0.1 (13). Otra ventaja del ecocardiograma, es que nos permite descartar malformaciones cardíacas asociadas. Dudell y colaboradores (1) proponen que en los niños en riesgo de mantener el conducto arterioso abierto, se practique ecocardiograma diario durante los primeros cinco días de vida; si al tercer día no se han presentado signos, es muy poco probable la aparición del conducto arterioso abierto.

La radiografía de tórax nos permite valorar el grado de cardiomegalia. En un conducto significativo, es común encontrar un índice cardiotorácico (ICT) mayor de 0.6 (ICT de 0.65 se considera cardiomegalia). Cuando se observa un incremento de 0.05 en el mismo, comparando radiografías previas, es un dato importante para pensar en conducto arterioso abierto con un cortocircuito importante. En los pacientes con ventilación asistida, el ICT puede modificar su valor real por la hiperinsuflación pulmonar y abatimiento del diafragma. También por medio de la radiografía se valora el flujo, encontrando comúnmente plétora pulmonar. En los casos de membrana hialina, es difícil la valoración del flujo.

El cateterismo cardíaco y la angiografía dan información muy valiosa, pero por el riesgo que implica el procedimiento, debe reservarse para aquellos pacientes en que se sospecha una lesión cardíaca compleja o cuando los datos que se esperan son cruciales para el tratamiento (8). El aortograma directo correlaciona el flujo con la cardiomegalia (18), dando información valiosa sobre la gravedad del corto circuito, sin embargo, el riesgo del estudio sobrepasa los beneficios de la información. Para aquellos pacientes en los que no se cuenta con ecocardiograma, Yeh y colaboradores (11) proponen un esquema de puntuación cardiovascular, para usarlo en los niños prematuros con conducto arterioso abierto:

| PUNTUACION | 0 | 1 | 2 |
|------------------------|----------|----------------------|---------------------------|
| Frecuencia cardíaca | 160 | 160-180 | ≥ 180 |
| Soplo cardíaco | ausente | sistólico | continuo |
| Pulsos periféricos | normales | saltones en brazos | saltones en brazos y pies |
| Pulso precordial | ausente | palpitación palpable | palpitación visible |
| Indice cardio-torácico | 60% | 60-65% | 65% |

La calificación de 3 o mayor, correlaciona en el 91% de los pacientes con una relación AI/Ao mayor de 1.

Hay que hacer diagnóstico diferencial con las causas más frecuentes de insuficiencia cardíaca en el recién nacido prematuro: Conducto arterioso grande, síndrome de cavidades izquierdas hipoplásicas, coartación de la aorta asociada a otros defectos cardiovasculares y enfermedad miocárdica primaria. Los niños mayores de 1500 gs. de peso nunca presentan apneas, se observa taquipnea; en el de peso menor, se observan apneas y bradicardia.

TRATAMIENTO

Si el paciente es capaz de tolerar la insuficiencia cardíaca, el conducto cerrará espontáneamente en 4 a 8 semanas. Es raro -

que persista por más de 3 meses y es casi imposible que no cierre espontáneamente, a menos que se trate de un conducto permanente (ver antes).

Un conducto que da manifestaciones, agravando el síndrome de dificultad respiratoria, obliga a incrementar el soporte ventilatorio (FiO_2 , PPI), aumentando el riesgo de que se presenten broncodisplasia pulmonar, fibroplasia retrotental, neumotórax, etc. (16-20).

Hay que manejar inicialmente los factores que puedan contribuir al desarrollo de insuficiencia cardíaca como la hipoglicemia y alteraciones en potasio y calcio.

La ingesta de líquidos se debe mantener entre 80 y 100 ml/Kg/día para evitar distensión del territorio vascular, reduciendo el trabajo del corazón. Para controlar el estatus volumétrico se utilizan diuréticos que disminuyen el volumen telediastólico del ventrículo izquierdo, disminuyen la presión venosa pulmonar, mejoran el edema y la adaptabilidad pulmonar, disminuyen la dificultad respiratoria y permiten una reducción del apoyo respiratorio. Se prefiere el uso de furosemide a dosis de 1 mg o 2 mg/Kg de peso/dosis (4).

Es necesario mantener el hematocrito entre 40 y 45%; la transfusión de sangre disminuye la demanda de energía, aumenta la capacidad de transportar oxígeno, depende de la cantidad de hemoglobina, y mejora la acidosis metabólica.

En los recién nacidos prematuros existe controversia sobre el uso de digitálicos. No parecen ser tan útiles como en el niño de término, además de que las manifestaciones de toxicidad aparecen con mayor facilidad: prolongación de la conducción aurículo-ventricular, bloqueo, arritmias, lesión subendocárdica. El niño prematuro tiene mayor cantidad de tejido conectivo y la

distensibilidad del ventrículo izquierdo es menor; la vida media de la digoxina en los pacientes pretérmino es más larga -- (57 horas vs 35 horas en el de término), probablemente por inmadurez renal y/o hepática. En caso de considerarse necesario su uso, se recomienda monitorización de los niveles séricos (1). La digoxina no tiene ningún efecto sobre el conducto, sólo sobre la insuficiencia cardíaca.

Si el paciente responde al manejo descongestivo cerrándose el conducto espontáneamente, el soporte ventilatorio podrá irse retirando en forma progresiva. En caso contrario, existen dos alternativas básicas para el cierre del conducto: tratamiento médico y cierre quirúrgico.

A principios de los 70, se reportó el primer caso de cierre quirúrgico de conducto arterioso abierto en prematuros, con éxito (cit. en 25); posteriormente, Friedman (22) y Heymann (23), reportaron su experiencia con los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, para el tratamiento del conducto arterioso en prematuros, con éxito, observando una reducción transitoria de la función renal con dosis altas de indometacina (5 mg/Kg).

Se señalaba en capítulos anteriores (fisiología), el origen lipídico y el potente efecto vasoactivo de las prostaglandinas A, E y F. Estudios previos habían demostrado que es posible inhibir la síntesis de prostaglandinas con el uso de analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (30). Ahora se sabe que los salicilatos, indometacina, ibuprofen, acetaminofen y otros analgésicos, bloquean la ruta metabólica prostanoide del ácido araguidónico, inhibiendo la acción de la ciclooxigenasa; de esta forma, se inhibe la producción de tromboxanos y prostaglandinas, desviándose el metabolismo del ácido araguidónico por la lipoxigenasa a la síntesis de leucotrienos, potentes vasoconstrictores, favoreciendo el cierre del conducto. La inhibición de la síntesis de prostaglandinas suprime su efecto dilatador. En el trabajo

jo de Heymann se observó mayor variabilidad con el uso de aspirina. A partir de estos estudios, se ha observado un espectro mixto con respecto a la eficacia y la toxicidad de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas y se ha obtenido la siguiente información:

La indometacina compete con las bilirrubinas para ser transportada por la albúmina. Inhibe la síntesis de tromboxanos alterando la agregación plaquetaria con una tendencia hemorrágica para aumentada. La PGE₂ defiende al riñón contra el exceso de sal y agua, influyendo sobre el sistema adrenérgico-nervioso de la Renina-Angiotensina-Hormona antidiurética (HAD), en forma de retroalimentación negativa sobre la HAD, aumentando la osmolaridad urinaria en respuesta a la deshidratación, manteniendo el equilibrio hídrico. La indometacina inhibe esta modulación bloqueando la respuesta renal a la de privación de agua, aumentando las concentraciones plasmáticas de HAD. Hay disminución en el flujo renal, disminución del filtrado glomerular, disminuye la excreción fraccionada de cloro y sodio, disminuye la depuración de agua libre, creatinina y nitrógeno uréico, llevándole a una insuficiencia renal oligúrica transitoria (30,31). Produce toxicidad gastrointestinal por su efecto irritativo sobre la mucosa gástrica. En cuanto a su farmacocinética, se ha demostrado poca diferencia en la vida media del fármaco comparando las vías de administración, pero se ha visto una vida media más larga (17.2 horas) en los menores de 32 semanas de gestación, comparada con los mayores de esa edad (11.5 horas) (4).

Lozano y colaboradores (24), encontraron que el efecto de la indometacina para manejar el conducto, se ve influenciado por la edad gestacional, el peso al nacer, edad postnatal, edad postconcepcional, valor de los gases sanguíneos, equilibrio ácido base, vía de administración y manejo ventilatorio, y de su experiencia concluyen que la vía intravenosa es preferible a la vía oral o rectal. Cuando por alguna razón se da la vía oral, hay que aumen

tar la dosis (0.3 mg/Kg). Si se inicia el manejo después de la 1a. semana de vida, hay que utilizar dosis repetidas a intervalos cortos. Kostis (27) probó la indometacina en una niña de 16 años, sin éxito; hay que considerar las condiciones histológicas del conducto. En realidad, es difícil juzgar la verdadera contribución de la indometacina al cierre farmacológico del conducto arterioso, ya que es de esperarse un cierre espontáneo.

Gersony y colaboradores (25), en un estudio cooperativo multicéntrico, en la Unión Americana, compararon 3 estrategias de tratamiento con el uso de indometacina al inicio del manejo médico habitual, o después de que éste hubo fallado, para producir el cierre del conducto. De sus observaciones, pudieron demostrar hasta un 79% de éxito con el uso de indometacina, contra 35% de pacientes en los que cerró sólo el conducto. En los casos en que el tratamiento médico falló, se utilizó ligadura quirúrgica del conducto. El cierre, después del manejo médico habitual, ocurrió con mayor frecuencia en pacientes con peso mayor de 1000 gs. o mayores de 29 semanas de edad gestacional corregida. Los resultados fueron mejores en los niños tratados después del 5o. día. Mahony y colaboradores (26), demostraron la utilidad de iniciar el tratamiento farmacológico en el primer día de vida en los pacientes de alto riesgo de presentar un conducto arterioso abierto (menores de 1000 gs), con lo que disminuye la frecuencia de esta patología, menos niños son sometidos a ligadura quirúrgica, disminuye la duración del tratamiento con oxígeno y recuperan su peso más rápidamente. No recomiendan este abordaje terapéutico, a menos que se tenga una alta incidencia de prematuros en riesgo de conducto arterioso abierto.

En cuanto a la prevención de complicaciones de la oxigenoterapia, se menciona que por el uso de inhibidores de prostaglandina E, ocurre un efecto vasoconstrictor en los vasos retinianos, disminuyendo el riesgo de fibroplasia retrolental (25). Mientras el cierre ocurra más temprano, también se evitará el desarrollo

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

de una bronco displasia pulmonar (9), así como también ocurre - en el síndrome de hipertensión pulmonar persistente (persistencia de la circulación fetal) (21). Gersony y colaboradores demostraron que iniciar el tratamiento farmacológico de entrada tiene los mismos resultados que utilizarlo cuando falla el manejo descompresivo, con menos riesgos.

El plan terapéutico deberá iniciarse con el manejo médico habitual y en caso de no presentar mejoría, se utilizará indometacina si no existen contraindicaciones. Las principales son: Pacientes con hiperbilirrubinemia (más de 10 mg% de bilirrubinas), menos de 80000 plaquetas, hemorragia intracraneana, hemorragia intestinal, enterocolitis necrosante, insuficiencia renal (creatinina mayor de 2 mg%, urea mayor de 35 mg%). En los niños deshidratados, hay que tener precauciones: si han recibido diuréticos y restricción de líquidos, hay que rehidratar antes de utilizar la indometacina. Las dosis en menores de 48 horas son de 0.2 mg/Kg inicialmente y hasta dos dosis más de 0.1 mg/Kg en caso de que falle. En pacientes de 2 a 7 días, las 3 dosis son de 0.2 mg/Kg de peso. En niños mayores de 8 días 0.25 mg/kg/dosis. Los intervalos entre cada dosis no deben ser menores de 12 horas, y tres dosis máximo.

Cuando el tratamiento con indometacina falla o existe contraindicación para su empleo, se indica la ligadura quirúrgica del conducto, con lo que se logra mejoría en la sintomatología pulmonar y disminución de la cardiomegalia entre las 24 y 48 horas posteriores al cierre. La mortalidad, al décimo día de tratamiento, es prácticamente nula en algunas series (33) y posteriormente, va del 23% al 38% (32). No se ha demostrado una relación entre el peso al nacer, edad en que se realiza la cirugía, grado de enfermedad preexistente o el tratamiento previo con indometacina y la intervención quirúrgica. De las complicaciones respiratorias, el neumotórax se asocia más frecuentemente con los pacientes operados. La experiencia de Segura-Roldán y cols, mues-

tra una mortalidad global del 63.1%, mientras que el estudio cooperativo de Wagner, 23%. La causa de muerte es por patología respiratoria en casi todos los casos, pero puede haber hemorragias por lesión del conducto durante la disección. Se ha descrito un caso de aneurisma disecante a nivel del conducto (7). Seguramente una patología similar, en el recién nacido prematuro que se fuera a someter a ligadura de conducto, sorprendería al cirujano durante la disección. Existe ahora la tendencia de operar el conducto del prematuro en la sala de cuidados intensivos, bajo la cuna térmica. Esto evitaría el enfriamiento durante el traslado de la sala al quirófano y viceversa, evitando así vasoconstricción y acidosis (1).

En el conducto arterioso no cerrado en etapa neonatal, ocurre proliferación de la lámina elástica de la capa íntima, lo que se llama mortalización. Esto lo llevaría a la persistencia del conducto arterioso (6).

CUANDO MANTENER EL CONDUCTO ARTERIOSO ABIERTO

En el trabajo de Olley y colaboradores (28), en 1976, se mencionan los efectos dilatadores de las prostaglandinas sobre el conducto arterioso, además de que existe un débil efecto vasoconstrictor de la PGE₂ y un ligero efecto vasodilatador de la vasculatura pulmonar de la PGE₁.

Existen varias malformaciones cardíacas que dependen del flujo a través del conducto arterioso, para la sobrevivencia del paciente: atresia pulmonar con septum intacto, estenosis pulmonar valvular importante con septum intacto, atresia pulmonar con CIV, tetralogía de Fallot, atresia tricuspídea con ventrículo derecho pequeño, comunicación interventricular restrictiva, doble cámara de salida del ventrículo derecho, síndrome de asplenia (ventrículo único y estenosis pulmonar), transposición de los grandes vasos con estenosis pulmonar, falla de septostomía con balón en la transposición de grandes arterias, coartación -

aórtica, interrupción del arco aórtico, hipoplasia valvular aórtica y de aorta ascendente, estenosis subvalvular aórtica.

Se ha comprobado que la utilización de PGE₂ (28) y PGE₁ (29), en infusión de 0.1 microgramos/Kg/min es útil para mantener el conducto arterioso abierto en estas cardiopatías, mejorando la oxigenación en los pacientes con obstrucción de la vía de salida del ventrículo derecho y mejorando la tensión arterial, perfusión periférica y gasto cardíaco, en las cardiopatías que hacen el flujo sistémico dependiente de un conducto arterioso abierto.

Se propone este manejo como tratamiento preparativo para cirugía, durante un cateterismo diagnóstico, durante transferencia de los pacientes o mientras se espera el tratamiento de urgencia o cuando tiene que retrasarse el manejo quirúrgico o es técnicamente imposible. También tiene utilidad cuando, posterior a un corto circuito artificial, el flujo es aún inadecuado para mantener la perfusión pulmonar o sistémica.

La edad más efectiva para causar relajación del conducto es del nacimiento a los 10 o 14 días de vida, antes de la aparición del cierre permanente que ocurre entre los 10 y 21 días. Al suspender la infusión, es de esperarse que ocurra el cierre del conducto ya que retiene su habilidad de constricción. Aparentemente no hay diferencias entre la vía intravenosa o la vía por catéter intraaórtico (29). Los efectos colaterales incluyen piroxia, vasodilatación y convulsiones mioclónicas o focales, todos ellos fácilmente reversibles al disminuir la velocidad de infusión o alterando el sitio de administración. La hipertermia, temblor y las crisis focales, parecen ser debidas a la acción de las prostaglandinas sobre el SNC.

BIBLIOGRAFIA

- 1- Molina-Zapata JB: Apuntes personales
- 2- Rudolph AM: The ductus arteriosus. En: Anderson RH, Shinebourne EA, eds: Paediatric Cardiology. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1978:406
- 3- Emmanouilides GC, Baylen BG: Neonatal Cardiopulmonary distress without congenital heart disease. En: Current problems in pediatrics. Chicago: Year book medical publishers, Inc, 1979:vol 9:4
- 4- Dooley KJ: Manejo del prematuro con el conducto arterioso abierto. Clin Pediatr N Amer 1985; 6:1171
- 5- Guittenberger-de Groot AC, Ertbruggen IV y col: The ductus arteriosus in the preterm infant: Histologic and clinical observations. J Pediatr 1980; 96:88
- 6- Mott JC: Patent ductus arteriosus: experimental aspects. Arch Dis Child 1980; 55:99
- 7- Silver NM, Freedom RM y col: The morphology of the human newborn ductus arteriosus: a reappraisal of its structure and closure with special reference to prostaglandin E1 therapy. Hum Pathol 1981; 12:1123
- 8- Sahn DJ, Friedman WF: Difficulties in distinguishing cardiac from pulmonary disease in the neonate. Pediatr Clin N Amer 1973; 20:293
- 9- Lees MH: Commentary: patent ductus arteriosus in premature infants - a diagnostic and therapeutic dilemma. J Pediatr 1975; 86:132
- 10- Kitterman JA: Patent ductus arteriosus: current clinical status. Arch Dis Child 1980; 55:106
- 11- Yeh TF, Revol D, Luken J y col: Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: a scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. Crit Care Med 1981; 9:655
- 12- Ellison RC, Peckham GJ y col: Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. Pediatrics 1983; 71:364

- 13- Silverman NH, Lewis AB y col: Echocardiography with patent ductus arteriosus in premature infants. *Pediatr Res* 1974; 8:355 (abstr)
- 14- Sarasqueta P, Segura-Roldán MA y col: Estudio ecocardiográfico de la persistencia del conducto arterioso (PCA) en neonatos de pretérmino. *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1984; 41:324
- 15- Vargas-Barron J: Cortos circuitos intracardíacos y extracardíacos. En: *Ecocardiografía de modo M, bidimensional y doppler*. México: Salvat, 1985: 386-392
- 16- Mikity VG, Taber P: Complications in the treatment of the respiratory distress syndrome: Bronchopulmonary displasia, oxygen toxicity, and the Wilson-Mikity syndrome. *Pediatr Clin N Amer* 1973; 20:419
- 17- Stahlman N, Hedvall G y col: A six-year follow up of Clinical Hyaline membrane disease. *Pediatr Clin N Amer* 1973; 20:433
- 18- Thibeault DW, Emmanoulides GC y col: Patent ductus arteriosus complicating the respiratory distress syndrome in preterm infants. *J Pediatr* 1975; 86:120
- 19- Neal WA, Bessinger FB y col: Patent ductus arteriosus complicating respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1975; 86:127
- 20- Sarasqueta-Venent PM, Ugalde-Fernández H y col: Síndrome del tercer día. Ventilación mandatoria intermitente (fracaso de la VMI). *Bol Méd Hosp Infant Méx* 1982; 39:607
- 21- Fox WW, Duara S: Persistent pulmonary hypertension in the neonate: diagnosis and management. *J Pediatr* 1983; 103:505
- 22- Friedman WF, Hirschklaw MJ y col: Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med* 1976; 295:526
- 23- Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH: Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976; 295:530
- 24- Lozano-González CH, Holden-B AM y col: Alternativa en el manejo del conducto arterioso persistente con indometacina en

- recién nacidos de pretérmino. Bol Méd Hosp Infant Méx. 1982; 39:570
- 25- Gersony WM, Peckham GJ y col: Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. J Pediatr 1983; 102:895
 - 26- Mahony L, Caldwell RL y col: Indomethacin therapy on the first day of life in infants with very low birth weight. J Pediatr 1985; 106:801
 - 27- Kostis JB: Patent ductus arteriosus. N Engl J Med 1977; 296 (carta al editor)
 - 28- Olley PM, Coceani F, Bodach E: E-type prostaglandins: A new emergency therapy for certain cyanotic congenital heart malformations. Circulation 1976; 53:728
 - 29- Lewis AB, Takahashi M, Laurie PR: Administration of prostaglandin E1 in neonates with critical congenital cardiac defects. J Pediatr 1978; 93:481
 - 30- Reyes JL, Meléndez E: Role of prostaglandins in water balance during the perinatal period. En: Braguet y col eds: Prostaglandins and membrane ion transport. New York: Raven Press, 1984:355
 - 31- Winter A, Tapia JL y col: Falla renal aguda por sobredosis de indometacina en un recién nacido prematuro con un ductus arterioso persistente. Rev Chil Pediatr 1986; 57:444
 - 32- Segura-Roldán MA, Pérez Fernández I y col: Cierre quirúrgico del conducto arterioso en recién nacidos de pretérmino (cinco años de experiencia). Bol Méd Hosp Infant Méx 1982; 39:544
 - 33- Wagner HR, Ellison RC, Ziesler S y col: Surgical closure of patent ductus arteriosus in 268 preterm infants. J Thorac Cardiovasc Surg 1984; 87:870.