

## Resumen del consenso clínico iberoamericano sobre diagnóstico y manejo de la persistencia del ductus arterioso en recién nacidos pretérminos

Dr. Cs. Olimpo Moreno Vázquez  
Profesor de Mérito ISCM-Habana

El propósito de este trabajo es hacer un resumen del primer Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) sobre el ductus arterioso permeable (DAP) en recién nacidos pretérminos (RNP).

El DAP del prematuro es la comunicación entre las arterias aorta y pulmonar a través del conducto arterioso de izquierda a derecha. El shunt puede ser muy escaso o bidireccional. El DAP puede ser hemodinámicamente significativo (DAP-HS) y persistentemente prolongado (DAP-PP) si se mantiene por más de 14 días o 21 días.

### Incidencia

Muchos RNP tienen un DAP no significativo que cierra espontáneamente, sin consecuencias. La incidencia global en RNP es 50-70%, siendo más frecuente a menor edad gestacional. Ocurre en el 53% de los RNP <34 semanas de gestación y en más de 65% de RNP < 26 semanas. El DAP afecta aproximadamente al 80% de los RNP de < 1000 g, alrededor del 45% con peso al nacer <1750 g y sólo a 1 de cada 5,000 recién nacidos a término.

### Factores de riesgo

- Elevado: sulfato de magnesio prenatal, diabetes materna, hemorragia anteparto, embarazo múltiple y fototerapia.
- Disminuido: esteroides antenatal y bajas dosis postnatales, hipertensión materna, retraso del crecimiento intrauterino, menos SDR, diámetro del ductus <1.6 mm a las 5 h de vida.
- Riesgo de ductus persistentemente prolongado: DAP precoz no tratado, DAP precoz tratado médicamente, pero sin respuesta y sin cirugía o con cirugía tardía y DAP más tardío, no tratado o tratado médicamente, pero sin respuesta y sin cirugía o con cirugía tardía.
- Insuficiencia suprarrenal temprana contribuye a la asociación de DAP e inflamación pulmonar con evolución respiratoria adversa.

### Signos clínicos

El DAP se cierra espontáneamente en las primeras 48 a 72 horas de vida, excepto en prematuros de <1500g en que permanece abierto, ocasionando síntomas clínicos. Un DAP-HS es aquel que en general es sintomático, pero puede no serlo, y en el que se demuestra en el ecocardiograma doppler que existe un cortocircuito de izquierda a derecha importante a través del DAP.

Los signos clínicos no son de gran valor para diagnosticar un DAP en forma precoz. La sensibilidad y la especificidad del soplo cardíaco superan el 90% después de 6 días y la presión diferencial o del pulso no es diferente estadísticamente en los RN con DAP hemodinámicamente significativo. El diagnóstico de DAP, dependiendo exclusivamente de los signos físicos, se hará en forma tardía, cuando el RN ya ha sido afectado más o menos seriamente. De aquí el valor de la ecocardiografía.

Los signos clínicos son: taquicardia, precordio hiperdinámico, soplo sistólico in crescendo, pulsos saltones, caída o disminución de la presión arterial media, hipotensión diastólica, taquipnea, apnea, cardiomegalia, hepatomegalia, empeoramiento del estado respiratorio, imposibilidad de disminuir oxigenoterapia, dependencia del CPAP o ventilación mecánica.

Después de 3 semanas de exposición a un DAP se puede producir fallo cardíaco congestivo, hipertensión pulmonar, empeoramiento de la función pulmonar, disminución del crecimiento alveolar, con mayor riesgo de DBP y mayor mortalidad.

## Morbilidades asociadas al DAP

Impacto respiratorio, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, dependencia del soporte respiratorio, imposibilidad de retirar CPAP, fracaso de extubaciones, apnea, DBP, impacto hemodinámico, volumen sanguíneo de aorta a arteria pulmonar, disminución del flujo sanguíneo sistémico, hipoperfusión e isquemia a órganos vitales, insuficiencia cardiaca congestiva, oliguria, disminución de la filtración glomerular e insuficiencia renal.

Hay una elevada incidencia de HIV (57.5%) en el prematuro con DAP-HS debido a que la circulación cerebral de éste es de un sistema de baja resistencia y deficiente autorregulación. Puede haber hemorragia cerebelosa con más riesgo de retraso mental. Si el DAP no es tratado se aumenta el riesgo de ECN, debido a la baja distribución del flujo sanguíneo por baja presión diastólica y vasoconstricción. Se ha observado también malnutrición, retinopatía del prematuro, inadecuado crecimiento del perímetro cefálico, osteopenia e hiperbilirrubinemia directa.

El DAP-HS clínicamente silencioso puede repercutir en el desarrollo o extensión de HIV o LPV en el cerebro del prematuro. La elevada incidencia de HIV (57.5%) con DAP-HS se debe a la baja resistencia de su circulación cerebral y deficiente autorregulación. Estudios observacionales apoyan la asociación entre DAP y lesión isquémica y resultados adversos, como muerte y alteraciones del neurodesarrollo a los 3 años de vida. El DAP-HS de más de 3 semanas de duración está asociado a alteraciones del crecimiento ponderal y del perímetro cefálico y mal estado nutricional.

## Ecocardiografía

Si los signos clínicos están presentes el diagnóstico clínico de DAP es sencillo, pero cuando esto sucede el DAP ya ha afectado más o menos seriamente al RN. De aquí el valor de la ecocardiografía. El grupo de Consenso Clínico recomienda realizar un ecocardiograma precoz, entre las 24-72 h de vida a RN <1500g sintomáticos, RN < 28 semanas y RN de 28 a 30 semanas de alto riesgo (ausencia de corticoides prenatales, SDR y asfixia perinatal) e iniciar tratamiento si el diámetro del DAP es >2 mm.

El ductus se cierra espontáneamente en forma precoz en las primeras 48-72 h de vida. En un 30-40% o más de los RN < 1500g el DAP permanece abierto, ocasionando síntomas clínicos. Se debe repetir ecocardiografía cuando hay persistencia de síntomas clínicos claros y/o sospecha radiológica después del tratamiento farmacológico y cuando el diámetro del DAP es >1.5 mm y la relación flujos pulmonar/flujo sistémico es >1.5 y cuando el diámetro es mayor de 2 mm y la relación es superior a 2 a 1.

Elementos de diagnóstico en la ecocardiografía en DAP- HS:

Cortocircuito de izquierda a derecha por Doppler  
Gasto ventricular derecho disminuido en las primeras 24 horas  
Bajo flujo en vena cava superior

Signos de magnitud importante

- Flujo continuo a través del DAP
- Flujo retrogrado holodistólico en la aorta descendente
- Distensión de la aurícula izquierda
- Diámetro ductal > 1.5-2.0 mm
  - > 1.5 mm: Qp/Qs >1.5
  - > 2.0 mm: Qp/Qs >2 a 1
- Relación tamaño del ductus/diámetro de la aorta descendente >0.5

(Qp/Qs= relación flujo pulmonar a flujo sistémico)

No debe hacerse tratamiento médico del DAP sin diagnóstico ecocardiográfico, excepto en presencia de síntomas clínicos y radiológicos en aquellos lugares donde no se dispone de ecocardiograma, ni de cardiólogo pediatra. Se recomienda iniciar tratamiento cuando existen algunos signos lo antes posible, sin esperar que existan signos clínicos floridos.

La ecocardiografía debe realizarse por un cardiólogo y preferentemente por un neonatólogo entrenado en el diagnóstico del DAP.

### Evolución

La falta de mejoría respiratoria, sin ningún otro signo clínico, en un RNP que recibe CPAP o ventilación mecánica puede deberse a un DAP-HS, que se confirmará por ecocardiografía. Las consecuencias clínicas del DAP-HS están relacionadas con la disminución del gasto cardíaco. La distribución del flujo sistémico está alterada por la disminución en la presión diastólica y la vasoconstricción arteriolar reactiva por disminución del gasto cardíaco y reducción de la perfusión.

La morbilidad asociada al DAP puede ser por la inmadurez propia del RNP, la demora de las medidas para cerrarlo o por el tratamiento utilizado para cerrarlo.

Las prostaglandinas circulantes se elevan significativamente cuando hay infección o sepsis neonatal, por lo que el ductus puede reabrirse o no responder al tratamiento con inhibidores de la ciclo-oxigenasa. Aún en casos en que el DAP no resulte hemodinámicamente significativo su presencia conlleva un riesgo asociado de infección endovascular y de tromboembolismo.

En el RNP con sepsis y DAP-HS existe una asociación muy significativa con el desarrollo de DBP. Si el DAP se prolonga más de dos semanas los RNP ganan menos de peso, tardan más en alcanzar una nutrición enteral completa y requieren más días de ventilación mecánica.

Los RNP con DAP-PP permanecen más días en asistencia respiratoria mecánica y en O<sub>2</sub> y presentan una mayor incidencia de DBP, ECN, retinopatía del prematuro, colestasis, osteopenia, más días de nutrición parenteral y desnutrición y una estancia hospitalaria más prolongada.

### Prevención

#### Balance hidroelectrolítico

El prematuro debe perder entre un 3-5% diario de peso hasta un 12-15% en la primera semana de vida, ajustando el aporte de líquidos según la evidencia médica y las necesidades basales individuales. El aporte de líquidos necesario en cada niño debe ser individual, basándose en cálculos individuales de pérdidas insensibles y en la determinación del sodio sérico. Se recomienda aportar de 60-80 ml/Kg/día en los primeros 3 días de vida

#### Indometacina profiláctica

La administración profiláctica de indometacina (<6 hasta 24h de vida) es útil para disminuir la incidencia de DAP y la necesidad de tratamiento quirúrgico, la HIV y la hemorragia pulmonar severa, pero no la DBP.

### Tratamiento

#### Volumen de líquidos

En el neonato con DAP confirmado se debe hacer un balance estricto, disminuyendo el aporte hídrico para evitar a toda costa el exceso hídrico y el aumento de peso. Esto es de suma importancia para disminuir posibles complicaciones por edema y exceso de agua corporal.

## Diuréticos (Furosemida)

Los diuréticos no forman parte del tratamiento del DAP, aunque algunos autores sugieren su administración si existen datos radiológicos de edema pulmonar. No se recomienda la furosemida porque podría aumentar el DAP, debido a su acción inhibitoria de prostaglandinas. Además, de aumentar la producción de prostaglandinas y la prevalencia de la permeabilidad del conducto puede inhibir el efecto de la indometacina para cerrarlo. Su utilización induce riesgos metabólicos, hídricos, electrolíticos, renales e hipoacusia. Por tanto, no se recomienda usar diuréticos y menos la furosemida.

## Nutrición

En DAP-HS, sobre todo en un RNP con sepsis, es un factor de riesgo para la intolerancia alimenticia y puede haber cambios citológicos en las células gastrointestinales con apoptosis que llevaría a ECN.

Con DAP, debido al riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca, ECN y riesgo de muerte se restringe los volúmenes alimentarios, que si se hace en forma prolongada lleva a insuficiente aporte calórico y déficit nutricional. Esto conlleva a la nutrición parenteral cuanto más perdura el DAP. Se recomienda comenzar con estimulación enteral trófica precozmente después del nacimiento (antes de 24-48 h), administrando 10-15 ml/kg/día como máximo, cada 4-6 horas, sin aumentar volúmenes.

Si se diagnostica un DAP de tamaño pequeño, que no presenta repercusión hemodinámica, ni cortocircuito significativos mediante ECO Doppler, se podría continuar con estimulación enteral trófica o aún aumentar los volúmenes con cautela 10-15 ml/kg/día, hasta que se resuelva el problema.

En los casos que hay dudas o cuando definitivamente existe DAP-HS la recomendación es no alimentar por vía enteral durante 48-72 horas, hasta que se resuelva el problema. Parece prudente interrumpir la estimulación enteral trófica si además de DAP-HS hay sepsis y si existe un grado importante de desnutrición intrauterina.

Si el niño es tratado con indometacina endovenosa se recomienda no alimentar por vía enteral durante 48-72 horas, hasta que se resuelva el problema. Si el niño estaba alimentándose previamente es recomendable suspender la alimentación al menos 4 horas previas al inicio de la terapia. A pesar de que el ibuprofeno tiene menos efecto negativo sobre el flujo mesentérico se recomienda tener la misma conducta que con la indometacina.

Una vez que se ha estabilizado y/o cerrado el DAP podría realimentarse con leche materna de preferencia, comenzando a las 24-48 horas de terminada la terapia. El aumento debe ser gradual y con cautela (20 ml/kg/día) El volumen total a aportar será el que requiera el niño para compensar sus pérdidas según estricto balance hídrico.

El consumo de oxígeno es en general elevado cuando existe DAP-HS. Esto se debe al empeoramiento de la función pulmonar por aumento de la permeabilidad pulmonar y consecuente edema pulmonar y aumento de la presión hidrostática, resultando en una disminución de la distensibilidad pulmonar. Hay además, una insuficiencia cardíaca congestiva secundaria a cortocircuito de izquierda a derecha. Puede haber acidosis metabólica o mixta con daño celular y reducción de la producción de surfactante.

## Medicamentos

Los neonatólogos del Consenso Clínico del DAP consideran que es indispensable realizar previamente ecocardiografía, pero cuando esto no es posible se realiza tratamiento profiláctico y cuando existen algunos síntomas, con la ventaja adicional que la indometacina también previene la HIV.

## Indometacina

Este medicamento es un inhibidor de la ciclo-oxigenasa. Comenzó a usarse para el cierre farmacológico del DAP en RNP en la década del 70; produce oliguria y está contraindicada si hay insuficiencia renal, creatinina > 2.5mg/dl, sangramiento activo, trombocitopenia <25000 y ECN.

La administración de indometacina produce cambios en la hemodinámica y oxigenación cerebral consistentes con la disminución de la perfusión cerebral, atenúa la respuesta vascular fisiológica al CO<sub>2</sub> y la disminución del flujo sanguíneo cerebral, con un incremento de la extracción fraccionada de oxígeno, manteniéndose intacta la tasa metabólica de CO<sub>2</sub> del cerebro.

El tratamiento con indometacina del DAP puede ser profiláctico, precoz, ante signos clínicos presentes o tardío.

- a) El uso profiláctico de indometacina (6-24 h) reduce la incidencia de DAP y HIV, pero no la DBP. Incrementa la necesidad de oxígeno adicional del tercero al séptimo día y disminuye los volúmenes urinarios en los primeros 4 días de vida. Protege a las neuronas atenuando el estrés oxidativo y la lesión por reperfusión y no aumenta la incidencia de alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo.
- b) Si el tratamiento se inicia precozmente en la vida postnatal (entre 2 y 4 de vida) es mayor la efectividad, hasta un 90%.
- c) Enfoque terapéutico con signos clínicos presentes entre los días 2-5 días. Hay más éxito terapéutico, prevención de la insuficiencia cardíaca y del deterioro clínico.
- d) Con tratamiento tardío el éxito se encuentra entre 50-66%.

Cuanto más inmaduro es el neonato es más difícil el cierre ductal con tratamiento farmacológico (fracaso de 30% con EG <28 semanas) y cuando la edad gestacional es > 33 semanas y la postnatal >7 días el fracaso puede ser hasta el 66% porque la efectividad de los inhibidores de la ciclo-oxigenasa disminuye marcadamente, debido a que la capacidad del DAP de responder a la PG<sub>2</sub> disminuye a medida que aumenta la edad gestacional y la edad postnatal.

La tasa de fracaso y/o reapertura varía alrededor del 25-30% y es mayor con edad gestacional <28 semanas y peso al nacer <1000g. El éxito de una segunda serie es de sólo 30-40%. En una extensa bibliografía del empleo de la indometacina se encontró reapertura del DAP 1-2%, HIV 1-7%, leucomalacia periventricular 6%, ECN, 1-2%, DBP 13%, asistencia ventilatoria 14-22%.

Dosis de Indometacina endovenosa: 3 dosis en total, cada 12 horas.

	< 48 horas de vida	>48 horas de vida	> 7 días de vida
1ª dosis	0.2 mg/kg	0.2 mg/kg	0.2 mg/kg
2ª dosis	0.1 mg/kg	0.2 mg/kg	0.25 mg/kg
3ª dosis	0.1 mg/kg	0.2 mg/kg	0.25 mg/kg

Cada ampolla contiene 1 mg de indometacina como polvo liofilizado. Se prepara con 1 a 2 ml de solución estéril de cloruro de sodio o agua destilada. La preparación diluida debe ser administrada inmediatamente luego de su preparación y el remanente descartado. Se administra por vía endovenosa entre 30 minutos y una hora. No se recomienda el uso de la indometacina por vía oral.

La indometacina puede prolongar la vida media de la digoxina, amikacina y gentamicina y es incompatible con aminoácidos (nutrición parenteral), gluconato de calcio, dobutamina, dopamina y gentamicina, pero es compatible con furosemida, insulina, cloruro de potasio y bicarbonato de sodio.

## Ibuprofeno

Este medicamento es un inhibidor de la ciclo-oxigenasa. Desplaza la unión de la bilirrubina con la albúmina por lo que deben monitorizarse los niveles de bilirrubina del paciente.

Este medicamento esta asociado a otras sales, que varia según el productor (lisina, trometanol). Con trometanol se han descrito algunos casos de hipertensión pulmonar y con la lisina puede prolongarse la vida media de la amikacina.

Tiene las mismas contraindicaciones que la indometacina en el tratamiento del DAP, aunque tiene menos riesgos que esta cuando hay oliguria. Su efectividad en el DAP es similar a la indometacina, pero no previene la HIV como ésta.

El ibuprofeno aumenta la capacidad de autorregular el flujo sanguíneo cerebral, protege la función neuronal en el estrés oxidativo y no afecta la vasorreactividad de la circulación cerebral al CO<sub>2</sub>.

En un meta-análisis del tratamiento profiláctico del DAP con ibuprofeno no se apreciaron efectos positivos en la mortalidad precoz, la HIV grave, ni LPV. En un estudio posterior, multicéntrico, para la prevención de la HIV, el uso profiláctico tampoco fue positivo.

Dosis de Ibuprofeno endovenoso: 3 dosis en total, cada 24 horas

1 <sup>a</sup> dosis	10 mg/kg
2 <sup>a</sup> dosis	5 mg/kg
3 <sup>a</sup> dosis	5 mg/kg

## Cirugía del DAP

### Indicaciones

- Contraindicación del tratamiento medicamentoso
- Fallo o no respuesta del DAP-HS al tratamiento medicamentoso (fracaso de 2-3 series terapéuticas)
- RN de muy bajo peso con DAP de gran tamaño con grave alteración hemodinámica y respiratoria por evaluación clínica y ecocardiográfica.

Se prefiere realizar la cirugía en la UCIN que en una sala de operaciones por los problemas del traslado, la torascopia video asistida más que la toracotomía y la aplicación de clips más que la ligadura clásica. La incidencia de complicaciones es variable según los autores y por unanimidad el Consenso Clínico concluye que lo mejor es no tener que recurrir a la cirugía.

Hasta que no exista una droga con 100% de efectividad se deben maximizar las prácticas que disminuyan la incidencia de DAP. Pero se considera más perjudicial o riesgoso que la cirugía el no realizarla y permitir que exista un DAP hemodinámica y clínicamente significativo en forma persistente y prolongada.

### Referencia

Augusto Sola, Sergio Golombek y Participantes del Consenso Clínico de SIBEN. Ductus Arterioso Permeable en Recién Nacidos de Pretérmino. An Pediatr (Barc) Nov 2008