



Universidad de Costa Rica
Sistema de Estudios de Posgrado
Cardiología Pediátrica

Título del Trabajo

“Persistencia del Conducto Arterioso en Recien Nacidos Pretérminos, Evaluación,
Abordaje Terapéutico y Manejo de sus Complicaciones”

Trabajo Final de Graduación sometido a consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado en Cardiología Pediátrica
para optar al grado de Especialidad.

Dra. Mónica Murillo Cedeño

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio
Costa Rica
Octubre 2015

Créditos

Investigador Principal:

Dra. Mónica Murillo Cedeño

Especialista en Pediatría

Residente de Cardiología Pediátrica, Código Médico: 9446

Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Teléfono: 8829-8544

Correo Electrónico: monimcr@yahoo.com.com

Tutor Institucional:

Dr. Jorge Faerron Ángel

Cardiólogo Pediatra, Código Médico 1777

Coordinador de la Cátedra de Cardiología Pediátrica

Jefe de Clínica Servicio de Cardiología Pediátrica

Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Teléfono: 2523-3600, extensión: 3401

Correo Electrónico: jfaerrona@hnn.sa.cr

Tutor Universitario:

Dr. Jorge Faerron Ángel

Cardiólogo Pediatra, Código Médico 1777

Coordinador de la Cátedra de Cardiología Pediátrica

Jefe de Clínica Servicio de Cardiología Pediátrica

Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"

Teléfono: 2523-3600, extensión: 3401

Correo Electrónico: jfaerrona@hnn.sa.

Constancia de Aprobación

Este trabajo final de investigación titulado: "Persistencia del Conducto Arterioso en Recién Nacidos Pretérminos, Evaluación, Abordaje Terapéutico y Manejo de sus Complicaciones" fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Cardiología Pediátrica de la Universidad de Costa Rica como Trabajo Final de Graduación para optar al grado de Especialista en Cardiología Pediátrica.



Dr. Jorge Faerron Ángel

Coordinador de Posgrado de Cardiología Pediátrica

Universidad de Costa Rica

Tutor



Dr. José Ignacio Castro Sancho

Profesor del Posgrado de Cardiología Pediátrica

Universidad de Costa Rica

Lector



Dr. Carlos Mas Romero

Profesor del Posgrado de Cardiología Pediátrica

Asistente del Servicio de Cardiología del Hospital Nacional de Niños

Sustentante

Instituciones Participantes

Universidad de Costa Rica (UCR)

Sistema de Estudios de Posgrado (SEP)

Unidad de Posgrado en Cardiología Pediátrica

San Pedro de Montes de Oca, San José, Costa Rica

Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” (HNN)

Paseo Colón, San José, Costa Rica

Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social

(CENDEISSS)

La Uruca, San José, Costa Rica

Tabla de Contenido

<u>Título del Trabajo</u>	1
<u>Créditos</u>	2
<u>Constancia de Aprobación</u>	3
<u>Instituciones Participantes</u>	4
<u>Tabla de Contenido</u>	5
<u>Resumen</u>	9
<u>Abreviaturas</u>	11
<u>Justificación</u>	12
<u>Objetivos</u>	13
- Objetivo Principal	13
- Objetivos Específicos	13
<u>Introducción</u>	14
Generalidades.....	14
Embriología.....	15
Fisiología Normal	15
Historia Natural y Mecanismos de Cierre Normal.....	17
Epidemiología	20
- Incidencia	20
Factores Generales que favorecen la persistencia del CA	21
- Factores Genéticos	21
- Factores Ambientales e Infecciosos	21

Factores que Favorecen la persistencia del CA en Prematuros.....	22
Factores que Favorecen la Reapertura del CA en Prematuros	22
Fisiopatología	23
- Efectos Hemodinámicos del CAP	23
Diagnóstico del CAP	25
Conducto Arterioso Persistente Hemodinámicamente Significativo por	
Ecocardiografía	27
- Patrones de Flujo .Transductal en Pretérminos.....	27
o Patrón de Hipertensión Pulmonar	27
o Patrón de Disminución de las RAP	28
o Patrón Pulsátil	28
o Patrón de Flujo de CAP restrictivo	28
o Patrón de cierre del CA	29
- Biomarcadores	31
Factores de Riesgo y Comorbilidades Asociadas al CAP.....	32
- Isquemia miocárdica y arritmias cardiacas	33
- Enfermedad Pulmonar Crónica	33
- Morbilidades Neurológicas	33
- Enterocolitis Necrotizante	34

Tratamiento Farmacológico y Quirúrgico para el Cierre del Conducto

<u>Arterioso Persistente en el Período Postnatal</u>	34
Tratamiento Médico	35
- Indometacina.	35

- Complicaciones del tratamiento con indometacina	36
- Ibuprofeno	36
- Otros medicamentos.....	39
o Paracetamol	39
o Uso de la Furosemida y Dopamina	41
o Otros Agentes.....	42
Tratamientos Médicos a Futuro.....	42
- Inhibición del Óxido Nítrico	42
- Inhibidores Selectivos de la COX	42
- Manipulación de Receptores de PGE2	43
Tratamiento Quirúrgico	43
- Ligadura Quirúrgica.....	43
<u>Consecuencias Intraoperatorias y Postoperatorias Inmediatas de la Ligadura del Conducto Arterioso</u>	45
- Efectos Hemodinámicos Adaptativos Posterior a la Ligadura del PCA.....	46
- El síndrome cardiaco postligadura del CAP	47
- Cambios Cerebrales Hemodinámicos Intraoperatorios	50
- Complicaciones Quirúrgicas a Corto Plazo.....	51
- Complicaciones a Largo Plazo.....	52
o Resultados en el Neurodesarrollo.....	53
o Displasia Broncopulmonar	53
o Parálisis de Cuerda Vocal	54
o Enterocolitis aguda necrotizante	54
Manejo Postoperatorio de la Ligadura del CAP	54

<u>Estrategias para la Toma de Decisiones Sobre la Ligadura del CAP</u>	57
- Sistema de Categorización del CAP.....	57
o Marcadores de Hiperflujo Pulmonar	58
o Marcadores de Hipoperfusión Sistémica	58
<u>Profilaxis vs Tratamiento Sintomático</u>	59
<u>Tratar o No Tratar: Evidencia Existente y Áreas de Discordia</u>	61
- Argumentos en Contra del Tratamiento	63
- Argumentos a Favor del Tratamiento	64
- Desarrollo neurológico	65
- Efectos Respiratorios	65
- Efectos Adversos de los Inhibidores de la COX.....	65
<u>Estrategias Para Racionalizar el Tratamiento</u>	66
- Evaluación del CAP por Ecocardiografía	67
<u>Conclusiones</u>	71
<u>Bibliografía</u>	72

Resumen

El conducto arterioso persistente (CAP) está asociado con una elevada morbilidad y mortalidad en recién nacidos (RN) prematuros. Sin embargo, al ser el conducto arterioso una estructura normal en la vida fetal y permanecer abierto durante un tiempo en la vida postnatal, es difícil identificar cuáles evolucionan al cierre y cuáles provocarán patología. La herramienta más eficaz para el diagnóstico es la ecocardiografía (ECO), aunque todavía no existe un parámetro único y exclusivo del conducto arterioso hemodinámicamente significativo. La ecocardiografía en la evaluación de la persistencia del conducto arterioso, tiene como objetivo tanto la valoración anatómica como la hemodinámica (repercusión del CA en el paciente). La terapia médica ha demostrado ser el tratamiento de primera elección, siendo la indometacina y el ibuprofeno las drogas más utilizadas. A pesar de que el ibuprofeno ha probado ser tan efectivo como la indometacina, se utiliza con mayor frecuencia la indometacina.

Generalmente los pacientes prematuros son referidos para ligadura quirúrgica cuando ha fallado el cierre farmacológico del CAP o cuando el tratamiento médico estaba contraindicado. La decisión sobre la escogencia de ligar el CAP y el momento indicado continúan siendo controversiales. Cada vez se logran identificar más riesgos a corto y largo plazo, inherentes a la ligadura ductal.

Se requieren más investigaciones para determinar cuáles prematuros se verían más beneficiados de la ligadura quirúrgica del conducto arterioso y cuáles sería mejor no tratar cuando falla la terapia médica. Aunque existen muchas controversias en relación a la persistencia del conducto arterioso; se podría decir que una meta del

tratamiento sería evitar, o al menos retrasar la necesidad de la ligadura quirúrgica en el período neonatal.

En relación a la terapia médica, probablemente los estudios futuros se concentrarán en el rol potencial del tratamiento combinado con indometacina e inhibidores del óxido nítrico, el uso de antagonistas de los receptores de prostaglandinas y la manipulación de mediadores del remodelamiento vascular para producir el cierre permanente del CAP.

Abreviaturas

AI: Aurícula izquierda

ALT: alanina aminotransferasa

AST: aspartato aminotransferasa

AMPc: adenil monofosfato cíclico

API: Arteria pulmonar izquierda

BNP: Péptido natriurético cerebral

CAHS: conducto arterioso

hemodinámicamente significativo

DBP: Displasia Broncopulmonar

CAP: conducto arterioso persistente

COX: Ciclooxygenasa

GGTP: gammaglutamiltranspeptidasa

GMPc: guanilato monofosfato cíclico

EAN: Enterocolitis aguda necrotizante

Eco: Ecocardiografía

aEEG: Electroencefalografía de

amplitud integrada.

EG: Edad Gestacional

EPC: Enfermedad Pulmonar Crónica

ECR: Estudio Controlado

Randomizado

FNT: Factor de Necrosis Tumoral

HIV: Hemorragia Intraventricular

IOT: Índice de oxigenación tisular

LPV: Leucomalasia periventricular

GVI: gasto ventricular izquierdo

NIRS: Espectroscopía cercana al infrarrojo.

ON: Óxido nítrico

NT-proBNP: amino-terminal pro BNP

PaO₂: Presión arterial de oxígeno

PGE₂: Prostaglandina E₂

PGI₂: Prostaglandina I₂

RN: Recién nacido

ROP: Retinopatía del Prematuro

RVP: Resistencias vasculares pulmonares

RVS: Resistencias vasculares sistémicas

SCPL: Síndrome cardiaco postligadura

Ti: Tiempo inspiratorio

cTnT: Troponina T cardiaca.

VCS: Vena cava superior

VI: ventrículo izquierdo

Justificación

El conducto arterioso persistente (CAP), es una patología frecuente en los recién nacidos (RN) prematuros y su presencia conlleva una morbimortalidad importante en esta población.¹

En los últimos 20 años; con el advenimiento de terapias dirigidas que han mejorado de manera relevante la sobrevida de pretérminos de muy bajo peso al nacer y de menor edad gestacional, los neonatólogos y cardiólogos se han enfrentado con mayor frecuencia a esta patología y han tenido la obligación de buscar la mejor opción de manejo en estos niños en miras a reducir la morbilidades producidas por el CAP o por el tratamiento médico o quirúrgico utilizado.

En el Hospital Nacional de Niños “Dr. Carlos Sáenz Herrera” no se cuenta con un protocolo de diagnóstico ni de tratamiento para esta patología, ni del manejo postoperatorio y sus complicaciones; a pesar de que la vemos con frecuencia en nuestra práctica diaria. La interrogante acerca de si tratar o no tratar, cuándo es el momento idóneo y cuál es la mejor opción terapéutica es motivo de debate constante.⁴⁵

Por lo tanto, considero de importancia la realización de una revisión exhaustiva de la literatura actualizada para una mejor atención de nuestros pacientes.

Objetivos

Objetivo Principal

Realizar una revisión actualizada y exhaustiva de la literatura relevante a nivel mundial en relación al manejo de los pacientes prematuros con un CAP.

Objetivos Específicos

Establecer los principales factores de riesgo para el desarrollo de un CAP hemodinámicamente significativo.

Analizar los métodos diagnósticos que se requieren para una adecuada evaluación de los pacientes con el CAP.

Describir los criterios clínicos y ecocardiográficos para categorizar el grado de compromiso hemodinámico del CAP.

Establecer las principales morbilidades a corto y largo plazo producto del CAP así como también las derivadas de las distintas opciones terapéuticas tanto médicas como quirúrgicas.

Indicar los diferentes tratamientos médicos, sus indicaciones, posibles complicaciones y el protocolo de administración de los mismos.

Describir los riesgos y beneficios inherentes a la ligadura quirúrgica.

Establecer las posibles complicaciones de la ligadura quirúrgica del CAP.

Describir la fisiopatología de los cambios hemodinámicos posterior al cierre quirúrgico del CAP.

Revisar el manejo médico del paciente posterior al cierre quirúrgico del CAP.

Introducción

Generalidades

El conducto arterioso (CA) es una estructura vascular que conecta la porción proximal de la aorta descendente al techo de la arteria pulmonar principal junto al origen de la rama pulmonar izquierda y su función es permitir que la mayoría del gasto ventricular derecho sea derivado hacia la circulación sistémica fetal.⁴ El cierre espontáneo del CA es inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer.² En RN de término la incidencia del CAP se ha estimado en 57 por cada 100000 nacidos vivos⁴ y de hasta 15-37 (%) en RN pretérminos menores de 1750g.² Esta incidencia es muy alta al compararla con otros autores que reportan CAP en 2 de cada 1000 recién nacidos vivos a término.² Varios investigadores han reportado el cierre espontáneo en hasta dos terceras partes de los RN pretérmino² y la tasa de cierre espontáneo es menor al disminuir la edad gestacional (EG) y el peso al nacer, especialmente en pretérminos de muy bajo peso al nacer.⁶⁶ La imposibilidad del CAP de cerrarse después del nacimiento se debe a que los RN prematuros poseen un tono vascular intrínseco menor, menos fibras musculares ductales y menos cojines (células endoteliales y de músculo liso en la neo íntima ductal) subendoteliales, en comparación con los RN a término.³ El CAP en la etapa temprana de la vida del prematuro debe mirarse como una extensión desde su concepto fisiológico, hasta convertirse en una patología que genera hipoperfusión sistémica y congestión pulmonar.³³

Embriología

El conducto arterioso es una estructura esencial en la vida fetal. Las porciones proximales del sexto par de los arcos aórticos embriológicos constituyen las ramas proximales de la arteria pulmonar principal y la porción distal del sexto arco aórtico forma el CA conectando la arteria pulmonar con la aorta dorsal izquierda.¹

Fisiología Normal

Del ventrículo derecho proviene el 65% del gasto cardiaco; de esto, solamente el 5-10% atraviesa la circulación pulmonar, y predomina el paso a través del conducto arterioso hacia la aorta descendente. La constricción prematura o cierre del CA fetal produce insuficiencia cardiaca derecha e hidrops fetal.¹ La permeabilidad fetal del CA se mantiene por niveles de prostaglandinas circulantes elevados, particularmente PGE₂. Durante el último trimestre, preparándose para el cierre al nacimiento, la pared del conducto arterioso se vuelve más muscular y este músculo se vuelve menos sensible a los efectos de la PGE₂ y más sensible a los efectos vasoconstrictores del oxígeno.⁴⁷(Fig. 1).

Al nacer, las arteriolas pulmonares se dilatan y caen las presiones del corazón derecho. Las presiones de las cavidades izquierdas aumentan conforme se reemplaza las bajas resistencias vasculares de la placenta por las resistencias vasculares elevadas de la circulación sistémica. La PaO₂ se incrementa de forma dramática, pasando de los niveles fetales entre 30 a 40 mm Hg a niveles extrauterinos normales, y la pared muscular del CA se contrae poderosamente en respuesta a los altos niveles de oxígeno sanguíneo.⁴⁷

En RN de término ocurre en dos fases; primero la constricción del músculo liso produce el cierre funcional del lumen a pocas horas de nacer y luego es seguido por la oclusión anatómica del lumen tras varias semanas causado por un engrosamiento de la neo íntima y pérdida de células de músculo liso de la media muscular,²⁴ resultando en una banda fibrosa sin lumen que persiste como el ligamento arterioso. En RN de término el cierre funcional del conducto arterioso ocurre en casi el 50% en las primeras 24 horas, en el 90% a las 48 horas y en todos a las 72 horas postnatales. En RN prematuros de ≥ 30 semanas de EG el CA se cerrará al 4to día después de nacer. Los RN pretérmino de menos de 30 semanas con distrés respiratorio severo, tienen una incidencia del 65% de persistencia del conducto arterioso más allá del cuarto día de vida. Aún cuando ocurre la constricción, la hipoxia severa y el remodelado anatómico falla lo que produce la subsecuente reapertura ductal.²⁴ En el 67% de los prematuros de 1000g-1500g el CA cerrará espontáneamente a los 7 días de vida. Entre los pretérminos de muy bajo peso al nacer en los que aún se encuentra permeable al egreso hospitalario, el CA se cerrará espontáneamente al final del primer año en el 86% de los niños.¹¹

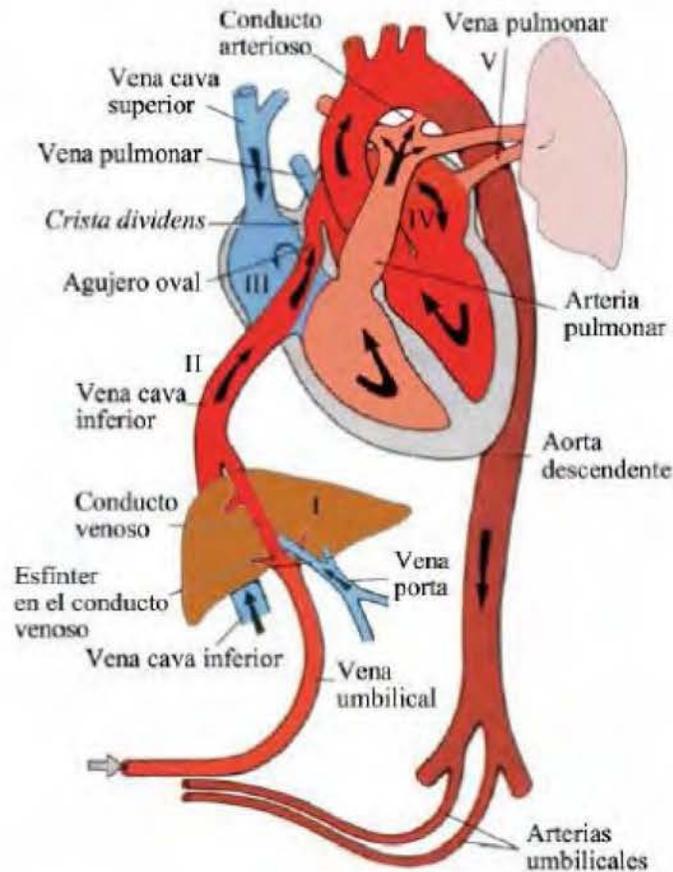


Fig. 1. Circulación sanguínea fetal. Los números romanos indican los sitios de mezcla de la sangre.

Histología y Mecanismos de Cierre Normal

La media del conducto arterioso está compuesta por capas de músculo liso distribuidas longitudinalmente y en espiral, dentro de capas concéntricas de tejido elástico, en contraste, las capas medias de la arteria pulmonar y de la aorta son principalmente de tejido elástico.^{1,4} La capa íntima es gruesa e irregular con abundante material mucoide llamados cojines íntimos.¹ Las células del músculo liso son el sitio sensible al oxígeno, y el endotelio libera sustancias vasoactivas importantes en la modulación del tono CA.

El cierre del CA al nacer depende de alteraciones en el balance entre factores dilatadores y constrictores.²⁴

La permeabilidad del CA está controlada por productos del metabolismo del ácido araquidónico (PGE_2 y PGI_2), producidos localmente, causando en el feto la vasodilatación del CA a través de la interacción de receptores de prostanoídes ductales, los cuales se encuentran en niveles elevados pues se producen en la placenta y tiene un bajo metabolismo pulmonar.¹

Al nacer, los niveles de PGE_2 y PGI_2 caen al establecerse el metabolismo a nivel pulmonar y tras la eliminación de la placenta.¹ Los mecanismos en las células de músculo liso ductal sensibles al oxígeno, causan la despolarización de las membranas celulares que permiten el ingreso de calcio y así la contracción (Fig. 1). El oxígeno también induce la liberación de un potente vasoconstrictor por el CA; la endotelina 1, la cual actúa incrementando el calcio intracelular a través de una proteína G, aunque su rol en el cierre del CA todavía es controversial. También se ha reportado recientemente que un menor conteo plaquetario se asocia a una mayor tasa de fallo en el cierre del CAP inducido por indometacina en RN (fig2).⁴ La PGE_2 actúa sobre los receptores de proteína G que activan la adenilciclase y producen AMPc para relajar las células de músculo liso ductales. Las concentraciones de AMPc también dependen de la degradación mediada por fosfodiesterasa. Así también, el ON activa la guanilciclase para producir GMPc, el cual se degrada por otra isoforma de la fosfodiesterasa. Esta regulación del tono vascular durante el desarrollo es específica del CA y no existe un cambio en la expresión de la fosfodiesterasa en la aorta fetal conforme avanza la gestación. La

administración de cortisol a corderos fetales inmaduros en útero tiene como resultado un CA que responde al oxígeno y a la inhibición de las prostaglandinas, similar a la respuesta obtenida en fetos maduros⁵, lo que explica la baja incidencia de CAP en pretérminos humanos nacidos de madres que recibieron esteroides antenatales⁴

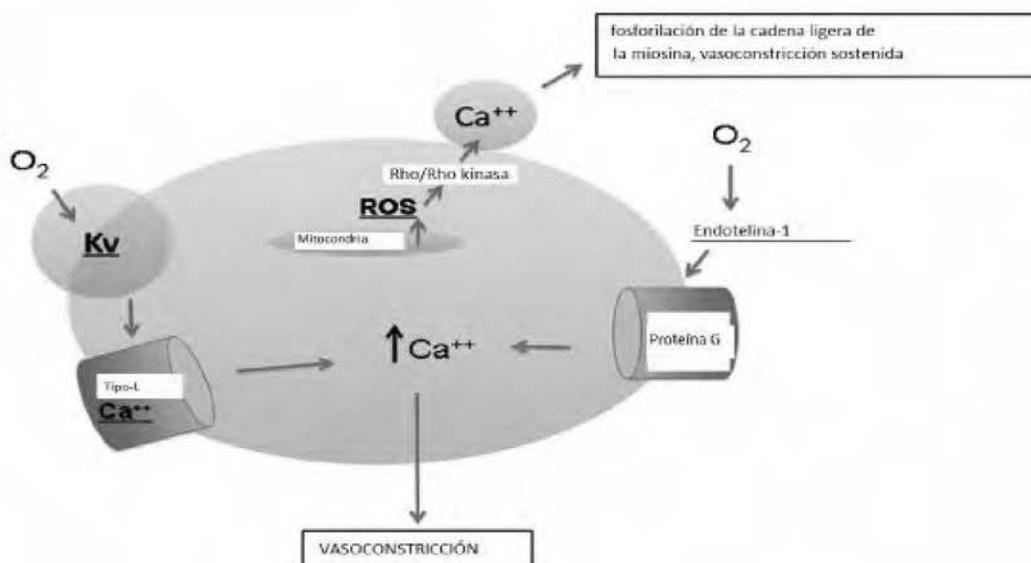


Fig. 2. Mecanismos de contracción inducida por oxígeno en las células de músculo liso del conducto arterioso. Los ítems subrayados muestran desarrollo maduracional. Canales de potasio permiten que los canales de calcio voltaje dependiente se abran y aumente el ingreso de calcio. Las vías de la Rho/Rho kinasa pueden inducir la sensibilidad al calcio para que ocurra vasoconstricción sostenida a través de la fosforilación persistente de las cadenas ligeras de la miosina, dependiente de las especies reactivas al oxígeno derivadas de la mitocondria (ROS). El oxígeno también induce la liberación del potente vasoconstrictor Endotelina-1 por el CA, que actúa para incrementar el calcio intracelular a través de incumplimiento con la proteína G. K_v indica canales de potasio voltaje dependientes, ROS indica especies reactivas al oxígeno.

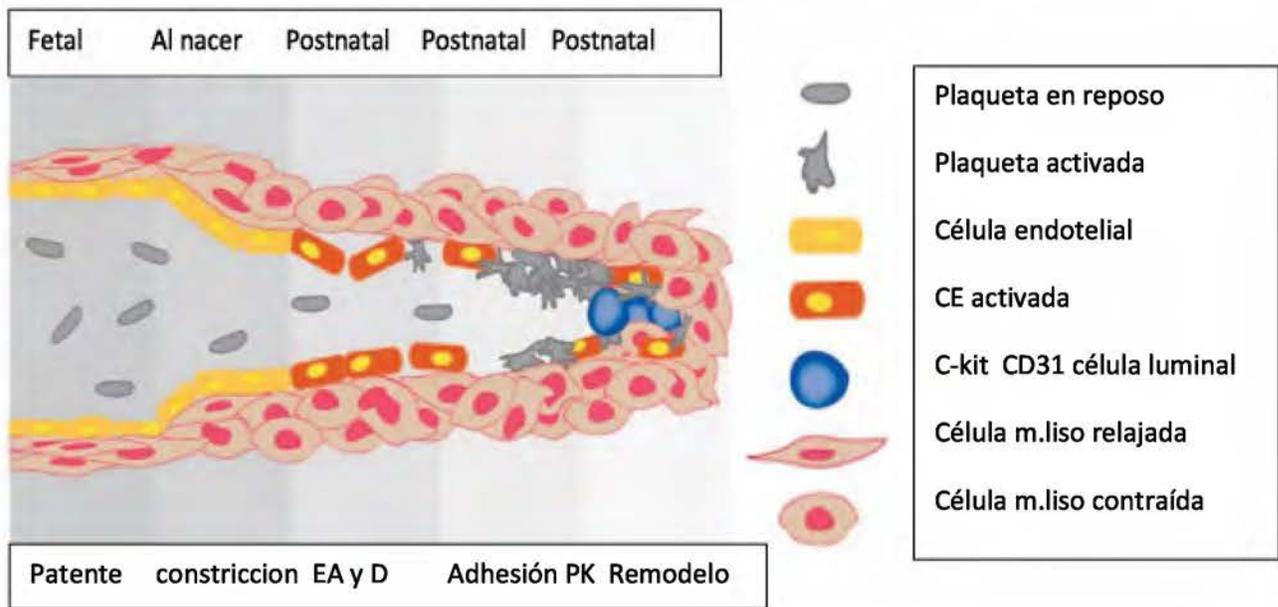


Fig. 3. El rol de las plaquetas para sellar el CA contraído. El esquema delinea la secuencia de eventos propuesta para contribuir al cierre ductal postnatal. Echtler et al propusieron un modelo en donde la constricción reversible e incompleta del CA es el paso inicial que desencadena el cierre ductal. Como resultado, el aspecto luminal de la pared ductal adopta un fenotipo trombótico con activación endotelial, depósito de factor de von Willebrand y fibrinógeno, y eventualmente la debridación de células endoteliales en la lámina elástica de la íntima, que lleva a la exposición de colágeno. Este proceso desencadena la acumulación de plaquetas circulantes en el lumen ductal residual. El tapón plaquetaria formado sella el lumen residual del CA contraído y junto con otros mecanismos, facilita el remodelamiento luminal subsecuente (Adaptado de Echtler K, Lorenz M, et al. Nat Med. 2010;16(1):75-82; fig. 9).

Epidemiología

- Incidencia

En RN de término aparece de forma esporádica, y los factores genéticos pueden tener un rol así como otros factores como las infecciones prenatales.

En RN de término se ha reportado una incidencia de aproximadamente 1 en 2000 nacimientos, lo que constituye de un 5-10% de las cardiopatías congénitas, con un ratio femenino a masculino de 2:1.¹ La incidencia de la CAP es inversamente proporcional a la madurez del RN, y continúa siendo una de las patologías

cardiovasculares más frecuentes en RN pretérminos, ocurriendo en aproximadamente 1/3 de los menores de 30 semanas de EG y hasta un 60% de los menores de 28 semanas de EG.¹⁰

Factores generales que favorecen la persistencia del CA.

- Factores Genéticos

El CAP en recién nacidos de término generalmente resulta de una anomalía estructural y tiene una frecuencia aumentada en diferentes síndromes genéticos incluyendo aberraciones cromosómicas (trisomía 21,18 y13), mutaciones de un solo gen y mutaciones ligadas al cromosoma X. El mecanismo genético del CAP en algunos pacientes puede tener una herencia autosómica recesiva con penetrancia incompleta. Una familia con un hermano con un CAP tiene un riesgo del 3% de tener un hijo con CAP donde el riesgo de la población general es de solo un 1%.

En el CAP en pretérminos se ha planteado el rol de variaciones genéticas como el polimorfismo de un único nucleótido en el factor de transcripción AP-2beta, el FNT factor 1 asociado al receptor y a la síntesis de prostaciclina.²

- Factores Ambientales e Infecciosos

El CAP se ha relacionado con la infección por rubeola congénita y el síndrome fetal por valproato.¹ La administración de furosemida y la fototerapia se han reportado también como factores que aumentan la incidencia del CAP.¹¹

La administración de factor surfactante exógeno puede alterar la presentación clínica del CAP, y su incidencia.²⁴ El surfactante no tiene efecto sobre el comportamiento contráctil del CA sino que, al mejorar el intercambio gaseoso del pulmón inmaduro del RN prematuro, las resistencias vasculares pulmonares (RVP) disminuyen favoreciendo el desarrollo temprano de un corto circuito de izquierda a derecha a nivel del CA en animales y humanos.¹¹

Factores específicos que Favorecen la persistencia del CA en Prematuros.

En el RN pretérmino la sensibilidad del musculo liso del CA al oxígeno, a la PGE₂ y al óxido nítrico (ON) está reducida. Puede que también la sensibilidad a la endotelina 1 esté elevada.⁴

Factores que Favorecen la Reapertura del Conducto Arterioso

Múltiples estudios demuestran que a mayor inmadurez del RN pretérmino existe mayor probabilidad de reapertura ductal. El CA inmaduro parece ser más resistente a desarrollar hipoxia ductal durante la constricción postnatal. Sin este estímulo hipóxico no ocurre muerte celular ni remodelamiento vascular haciendo al CA más susceptible a una posterior reapertura. Se ha visto que el doppler por ecocardiografía parece ser el examen más útil para predecir la reapertura ductal. Si no hay evidencia de permeabilidad luminal al estudio por doppler, la probabilidad de reapertura tardía es menor al 20% en pretérminos de 27 semanas de edad gestacional.

Fisiopatología

- Efectos Hemodinámicos del CAP

El compromiso hemodinámico debido al CAP continúa siendo uno de los problemas cardiovasculares más comunes en los RN de pretérmino, ocurriendo en aproximadamente 1/3 de los <30 semanas de EG y hasta un 60% de los <28 semanas.¹⁰

El impacto hemodinámico del CAP en un sistema cardiovascular normal está determinado por la magnitud del cortocircuito que depende en gran medida de la resistencia al flujo del CAP. La longitud, el diámetro más estrecho y la forma y configuración en general, determinan la resistencia del CAP.¹ Usualmente hay un cortocircuito de la circulación sistémica a la pulmonar llamado robo ductal, cuyo flujo máximo ocurre al inicio de la sístole cardíaca cuando se presenta el máximo gradiente de presión. Contrario a la creencia de que el robo ductal ocurre solo en diástole, este ocurre a través de todo el ciclo cardíaco. Sin embargo, su efecto en la circulación sistémica se demuestra mejor en el espectro del doppler pulsado diastólico, como un flujo retrógrado en la aorta descendente u otros vasos sistémicos en lugar del flujo normal anterógrado de baja velocidad.² Una cortocircuito de izquierda a derecha sístolo-diastólico a través del conducto arterioso significativo puede aumentar el riesgo de hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (EAN), displasia broncopulmonar (DBP) y muerte.³

El flujo arterial pulmonar aumentado por el cortocircuito de izquierda a derecha a través del CA, produce un aumento del volumen de líquido pulmonar por lo que,

en pacientes con cortocircuitos moderados o grandes, se produce una disminución de la elasticidad pulmonar, incrementando el trabajo respiratorio.¹ A su vez, un retorno venoso pulmonar aumentado produce incremento de la presión diastólica final de la aurícula y el ventrículo izquierdo. Como consecuencia de lo anterior, la presión hidrostática venosa capilar pulmonar aumenta favoreciendo a la acumulación de líquido intersticial. Debido a un volumen circulante inadecuado, ocurren adaptaciones neuroendocrinas, causando una mayor actividad simpática y un incremento en las catecolaminas circulantes que aumentan la frecuencia cardíaca y la contractilidad ventricular.

La perfusión orgánica sistémica reducida contribuye a algunas de las morbilidades causadas por el CAP, incluyendo la intolerancia a la alimentación, enterocolitis aguda necrotizante y disminución de la tasa de filtración glomerular.²⁴

A pesar de que los efectos hemodinámicos adversos de un cortocircuito significativo a través de un CAP parecen afectar todos los sistemas, los órganos más vulnerables son el cerebro, pulmones, riñones e intestinos. El grado de compromiso orgánico por un CAP depende de su tamaño, del grado y patrón de flujo del cortocircuito, la adecuación de los mecanismos compensatorios cardíacos y de otros órganos, la presencia de patologías concomitantes y el grado de inmadurez del recién nacido.

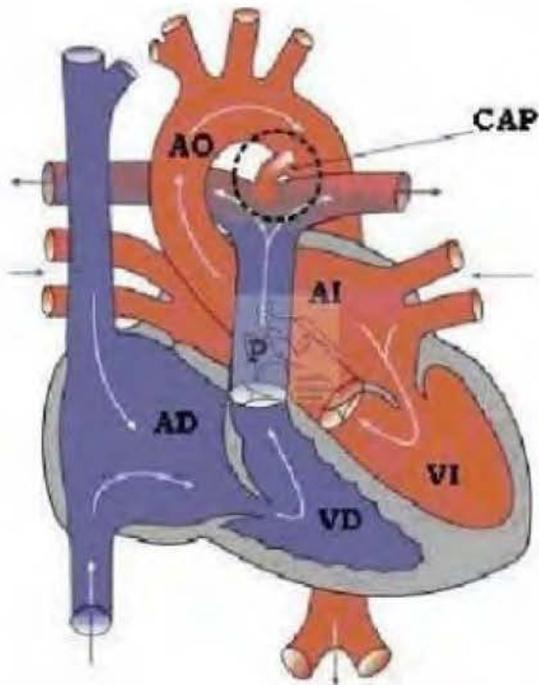


Fig. 4. Ilustración del conducto arterioso persistente mostrando el cortocircuito potencial izquierda a derecha, derecha a izquierda o bidireccional.

Diagnóstico del CAP

Las características clínicas pueden variar desde pacientes completamente asintomáticos hasta otros con insuficiencia cardiaca congestiva severa. La sobrecarga volumétrica crónica pulmonar puede producir síntomas de insuficiencia cardiaca congestiva a futuro.¹ La evidencia sugiere que los signos clínicos son poco precisos, particularmente en los primeros 3 a 4 días de vida.⁴⁷ Skelton et al estudiaron un cohorte de pretérminos diariamente durante la primera semana de vida. Cada uno de los síntomas descritos como los pulsos saltones, el precordio hiperactivo y un soplo sistólico, fueron de especificidad razonable en diagnosticar la persistencia de un CAHS demostrado por ecocardiografía. Sin embargo, tuvieron una muy baja sensibilidad.⁴⁸ Esto significa, que si los síntomas estaban

presentes, usualmente habían un CAP, pero los más significativos no producían síntomas clínicos. (La baja sensibilidad de los síntomas se puede explicar de una mejor manera.) Este estudio sugiere que confiarse de los signos clínicos retrasa el diagnóstico 2 días en promedio.⁴⁸

Al examen físico el signo clásico del CAP es la presencia de un soplo continuo localizado en la zona superior del borde esternal izquierdo, al cual se le conoce como soplo en maquinaria. Generalmente se irradia hacia abajo y a la izquierda del esternón y hacia la espalda y puede acompañarse de frémito. Si el cortocircuito de izquierda a derecha es moderado o grande, el impulso ventricular izquierdo es prominente y la presión de pulso se incrementa, por lo que los pulsos periféricos pueden ser fuertes y saltones.

La radiografía de tórax puede ser completamente normal o puede demostrar cardiomegalia con aumento de la vasculatura arterial pulmonar.¹ Puede haber congestión venosa pulmonar si en paciente desarrolla insuficiencia cardiaca.

El electrocardiograma puede demostrar taquicardia sinusal, crecimiento auricular y ventricular izquierdo, ondas T bifásicas o invertidas en aquellos pacientes con cortocircuitos moderados o grandes.¹

El ecocardiograma es el procedimiento de elección para confirmar el diagnóstico y caracterizar el CAP. En un paciente con un CAP moderado o grande, la aurícula y el ventrículo izquierdo están agrandados.¹

Es mejor evitar el término hemodinámicamente significativo, debido a la ausencia de un criterio uniforme y su pobre correlación entre las características de un CAP

significativo con la necesidad de tratamiento o con las morbilidades asociadas. El ecocardiograma puede caracterizar el tamaño del CA, el volumen del cortocircuito y los efectos hemodinámicos del cortocircuito en las circulaciones sistémica y pulmonar. Se puede utilizar el doppler color y la secuencia del patrón de flujo, el cual cambia y progresa desde un patrón de hipertensión pulmonar a un patrón de crecimiento o patrón pulsátil en los ductos clínicamente significativos.²

Conducto Arterioso Persistente Hemodinámicamente Significativo por Ecocardiografía.

Patrones de Flujo Transductal en Pretérminos

Se han descrito estudios evaluando por ecocardiografía con doppler los patrones de flujo transductal durante los primeros 4 días de vida en recién nacidos pretérmino, como una herramienta útil para predecir el desarrollo de un CAHS. El CA se evalúa utilizando el doppler color en el eje paraesternal izquierdo alto y el volumen de la muestra del doppler pulsado se coloca en el extremo pulmonar, donde se pueden identificar cuatro patrones de flujo.²⁵ (Fig.5).

- Patrón de Hipertensión Arterial Pulmonar

El patrón del doppler pulsado espectral es de un cortocircuito bidireccional, de derecha a izquierda en la sístole temprana seguido por un pequeño cortocircuito de izquierda a derecha a través de la diástole. Este patrón se observa en la vida

postnatal temprana, en presencia de resistencias arteriales pulmonares (RAP) elevadas (Fig.6A).

- Patrón de Disminución de las RAP

Se observa un patrón de doppler pulsado espectral con un cortocircuito bidireccional pero con un cortocircuito de derecha a izquierda de menor duración y con un gradiente de presión menor, por el contrario, la duración del cortocircuito de izquierda a derecha está aumentada. Esto representa una disminución de las RAP, acompañada de un incremento del cortocircuito de izquierda a derecha a través de un CA grande. A su vez, hay un aumento transductal de la aceleración del flujo sanguíneo (Fig.6B).

- Patrón Pulsátil

En el patrón del doppler pulsado espectral se muestra un cortocircuito de derecha a izquierda tanto en sístole como en diástole. A su vez, hay una mayor aceleración del flujo con un gradiente de presión transductal mayor, pero manteniendo un flujo laminar, por lo que el gradiente instantáneo máximo usualmente no excede 1.5 m/s (fig.6C)

- Patrón de Flujo de CAP restrictivo

La diferencia principal con el patrón de flujo pulsátil es que el patrón del CAP restrictivo un cortocircuito continuo de izquierda a derecha sístolo-diastólico, con una velocidad instantánea máxima igual o mayor a 2 m/s por lo tanto, el patrón espectral del doppler pulsado transductal es de un flujo turbulento. (Fig. 6D).

- Patrón de cierre del CA

Cuando el CA se cierra, el volumen de muestra del doppler pulsado colocado en la arteria pulmonar principal muestra un espectro de doppler de flujo pulmonar normal (Fig. 6E).

Los patrones de flujo de hipertensión pulmonar, disminución en las RAP y pulsátil representan diferentes condiciones clínicas que favorecen los moduladores de vasodilatación (disminución en las RAP) o los de vasoconstricción arteriolar pulmonar (aumento en las RAP) asociadas a un CA que se mantiene abierto o que se ha contraído parcialmente. Cuando las RAP caen significativamente, se dan las condiciones para que, a nivel ductal, haya un cortocircuito significativo de izquierda a derecha sístole-diastólico con sobrecarga de volumen de cavidades izquierdas.²⁵

El patrón de flujo de disminución de RAP es documentado con mayor frecuencia en los pacientes con CAHS que en los no significativos. Este hallazgo establece este patrón como un predictor de riesgo para el desarrollo de un CAHS.

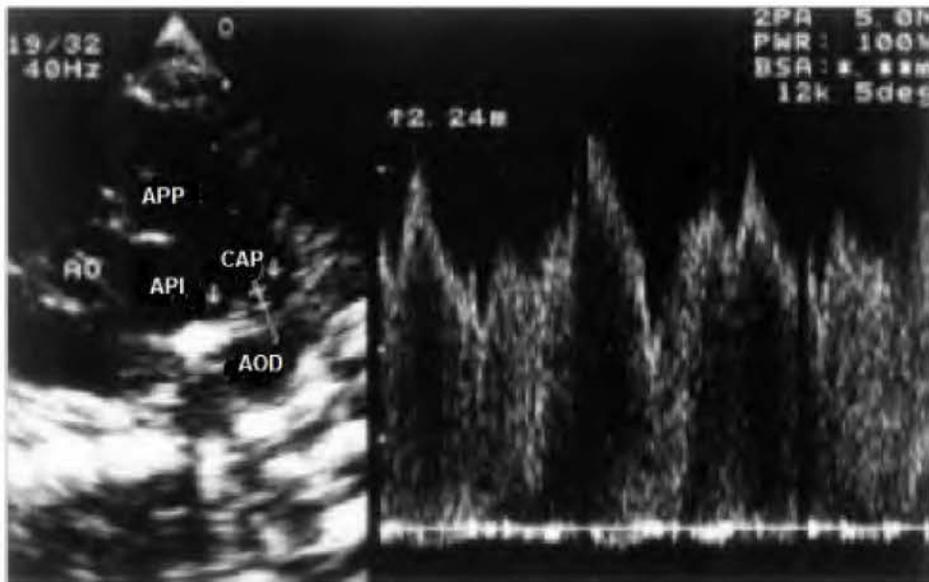


Fig.5 Izquierda: vista paraesternal larga izquierda alta. La arteria pulmonar principal (MPA), CA persistente (PDA), y la aorta descendente (DAO), pueden verse en un arco continuo. El origen de la arteria pulmonar izquierda (LPA) es también evidente. Posterior a la aorta descendente están los cuerpos vertebrales. La ventana El volumen de la muestra del doppler pulsado se posiciona en el extremo pulmonar del (PDA) CAP. Derecha: perfil del doppler resultante del flujo transductal.

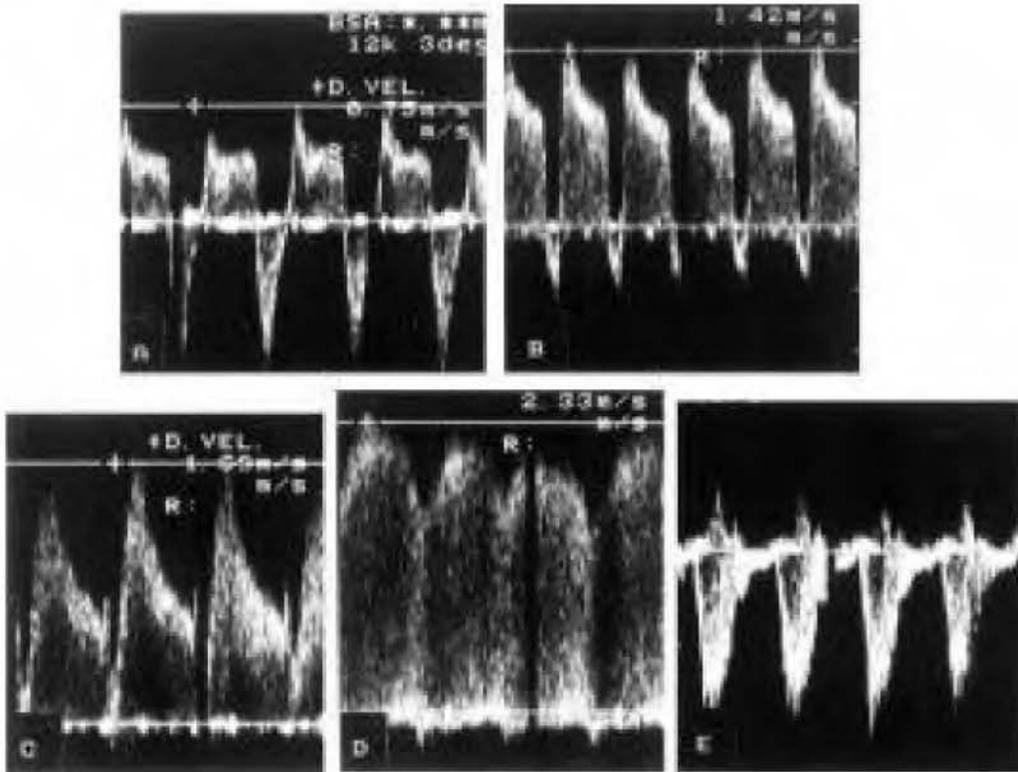


Fig. 6 Cuatro patrones de flujo transductal por Doppler y en contraste el patrón de CA cerrado. A: patrón de hipertensión arterial pulmonar; B: patrón de disminución de las resistencias pulmonares (crecimiento); C: patrón pulsátil; D: patrón (de cierre) restrictivo; E: patrón de CA cerrado.

Los criterios ecocardiográficos de un CAHS son los siguientes: una relación aurícula izquierda-raíz de aorta ≥ 1.4 en la vista del eje paraesternal largo, dilatación ventricular izquierda, un conducto arterioso cuyo diámetro es $\geq 1.4\text{mm/kg}$ del peso del niño, y un flujo reverso holodiastólico en la aorta. También se demuestra a la evaluación con doppler pulsado en la arteria pulmonar principal un flujo sistólico y diastólico turbulento y además flujo diastólico anterógrado anormalmente elevado ($\geq 0.5\text{m/s}$).⁴

Adicionalmente, algunos neonatólogos consideran que obtener un índice de resistencia mayor o igual a 0.9 por doppler pulsado en la arteria cerebral anterior, asociado a robo ductal, también es indicativo de un CAHS⁴.

Biomarcadores

En el escenario de la evaluación de la insuficiencia cardíaca o daño isquémico han surgido recientemente los llamados biomarcadores, que corresponden a sustancias biológicas como hormonas y enzimas que, ante estrés, disfunción o daño miocárdico, aumentan los niveles sanguíneos. Por lo tanto, se han utilizado como método diagnóstico o pronóstico en estas condiciones. Uno de los marcadores en auge es el péptido natriurético tipo B (BNP) y su fragmento aminoterminal (NT-proBNP). Esta hormona es producida por los ventrículos en respuesta al estrés miocárdico secundario a dilatación, hipertrofia o aumento en la tensión de la pared. Esta molécula produce natriuresis, diuresis, vasodilatación arterial y supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona.²

El BNP y el N-terminal pro-BNP surgen como biomarcadores del CAHS con buena sensibilidad y especificidad.² En estudios realizados, la concentración media de estas sustancias es significativamente mayor en aquellos pacientes con un CAHS (hemodinámicamente significativo) al compararlo con controles, CAP asintomáticos o CA cerrados. Estos niveles plasmáticos también se relacionan directamente con la magnitud del cortocircuito a través del CA con una sensibilidad del 100% y especificidad del 95.3% en un corte de 1100pg/ml en los niveles de BNP.² En series pequeñas de casos en RN pretérmino menores de 28 semanas de EG, los niveles plasmáticos de BNP correlacionan con la magnitud del cortocircuito ductal. Niveles de BNP de más de 550pg/ml en el segundo día de vida predicen la necesidad de intervención del CAP (sensibilidad 83% y especificidad 86%).² También, se ha visto que las concentraciones de BNP disminuyen no solo con la edad sino también durante el curso del tratamiento del CA con indometacina.⁸ La terapia guiada con niveles de BNP redujo el número de dosis durante el primer ciclo de tratamiento con indometacina y por tanto se podría disminuir las complicaciones asociadas con el uso de una dosis mayor de indometacina.⁴ Los biomarcadores aún están en investigación y no se utilizan como una herramienta de rutina en el manejo del CAP en el prematuro.²

Factores de Riesgo y Comorbilidades Asociadas al CAP.

Dado que en el RN de pretérmino el CAP puede producir edema o sangrado pulmonar, disminución de la perfusión cardiaca, cerebral, renal y mesentérica¹¹, se puede presentar daño a nivel de uno o varios de estos órganos.

- **Isquemia miocárdica y arritmias cardíacas**

Sobrecarga de volumen con dilatación de la AI y VI, produciendo mayor trabajo y aumento en el consumo miocárdico. El robo diastólico en aorta ascendente y la disminución de la presión sistémica diastólica causan hipoperfusión coronaria. Esto, sumado a hipoxemia y taquicardia favorecen a un aumento de la presión de llenado, isquemia miocárdica, disfunción ventricular izquierda, insuficiencia mitral, riesgo de taquiarritmias auriculares y ventriculares.

- **Enfermedad Pulmonar Crónica**

En los RN de pretérmino con distrés respiratorio, con disminución en la presión oncótica plasmática y aumento en la permeabilidad capilar, el CAP puede causar edema pulmonar tanto intersticial como alveolar y disminución de la elasticidad pulmonar. Esto va a producir mayores requerimientos en los parámetros ventilatorios, ventilación asistida prolongada con potencial sobrecarga de oxígeno aumentando la probabilidad de que desarrolle enfermedad pulmonar crónica.⁵

- **Morbilidades Neurológicas**

El riesgo de hemorragia intraventricular en prematuros usualmente ocurre en los primeros días de vida, por (este motivo) lo que solamente los estudios que evalúan la profilaxis para el CAP pueden revelar esta relación.⁶ Estudios sobre ligadura profiláctica no revelan una diferencia significativa en HIV. En contraste, la profilaxis con indometacina reduce la HIV y podría mejorar los resultados neurológicos a

largo plazo en RN con peso al nacer de 600-1250g.⁷ Aún no se conoce los efectos sobre la leucomalasia periventricular.⁴

- Enterocolitis Necrotizante

Los RN de pretérmino con un CAP tienen el flujo sistémico intestinal y renal disminuido. A su vez, la velocidad del flujo a nivel de la arteria mesentérica y renal determinada por doppler pulsado, también está disminuida al compararlos con RN de la misma EG sin un CAP. Estos valores se “normalizan” después del cierre ductal.⁴

Tratamiento Farmacológico y Quirúrgico Para el Cierre del Conducto Arterioso en el Periodo Neonatal.

La meta del tratamiento del CAP es prevenir secuelas a corto y mediano plazo secundarias a sobrecarga de volumen de las cavidades cardiacas izquierdas y al “robo” diastólico por el cortocircuito ductal. Se desea prevenir la hemorragia intraventricular (HIV), la enfermedad pulmonar crónica (EPC), la enterocolitis aguda necrotizante (EAN) y la muerte.¹⁰

Tratamiento Médico

La base del tratamiento médico farmacológico es el uso de inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa (COX), que inhiben la síntesis de prostaglandinas y causan la constricción del CA.² La eficacia de inhibidores de la COX depende de la EG. Los inhibidores de la COX son menos efectivos en RN extremadamente prematuros, situación generalmente atribuida a la constricción inadecuada de las

células inmaduras del músculo liso ductal. Hallazgos recientes sugieren que esta reducida efectividad se deba a la falla en la formación del cojín de la íntima. Este proceso involucra la síntesis de fibronectina mediada por óxido nítrico y la activación crónica del receptor de prostaglandina EP₄ que promueve la producción de ácido hialurónico. El ácido hialurónico es un factor de la matriz extracelular que las células del músculo liso ductal utilizan para migrar y bloquear las prostaglandinas para prevenir la formación del cojín íntimo y así prevenir el cierre efectivo en los RN pretérmino más inmaduros.⁴

- **Indometacina**

Es el tratamiento de elección para promover el cierre del CAP en RN prematuros y se ha utilizado desde 1976 con una eficacia informada del 66% al 80%.³ Un meta-análisis de Cochrane demostró que el uso profiláctico de indometacina en RN pretérmino menores de 37 semanas de EG provee beneficios a corto plazo ya que disminuye la incidencia de leucomalasia periventricular¹¹. Sin embargo, este beneficio no se traduce en resultados significativos a largo plazo para aumentar la supervivencia sin alteraciones del desarrollo neurológico. La indometacina es más efectiva cuando se utiliza durante los primeros días de vida en comparación con su uso muchos días después.²⁴ La mayoría de los ERC desde los años ochentas, evaluaron el esquema de tratamiento profiláctico en RN pretérminos menores de 24 horas de vida y el tratamiento del CAP sintomático entre el 2do y 7mo día de vida.⁴ Los inhibidores de la COX resultan menos efectivos con el avance en la edad postnatal, por lo tanto un retraso en el tratamiento resulta en una mayor incidencia de CAP.²⁶

Existen dos alternativas en el horario de dosificación, un ciclo corto (3 dosis IV a intervalos de 12 horas con la dosis inicial de 0.2mg/kg seguida de 0.1mg/kg para menores de 2 días y 0.2mg/kg por 2-7 días y 0.25mg/kg para mayores de 7 días) o un curso largo de 0.1mg/kg por 6 días. El éxito de cierre con indometacina es de un 80%. El curso largo tiene hasta 2 veces mayor riesgo de causar enterocolitis aguda necrotizante comparado con el grupo de dosis convencional, por tal motivo no se promueve su uso³

El uso de dosis más elevadas tienen poco efecto en el cierre ductal y se asocia a efectos adversos más severos, por lo cual no puede recomendarse.¹¹

- **Complicaciones del tratamiento con indometacina**

La indometacina puede disminuir el gasto urinario y consecuentemente producir problemas hidroelectrolíticos significativos. La indometacina en dosis adecuadas, inhibe las plaquetas y prolonga el tiempo de sangrado. Este efecto dura de 7 a 9 días hasta que las plaquetas afectadas sean reemplazadas por nuevas que no han sido expuestas a la indometacina. Por tal motivo, el sangrado gastrointestinal o la insuficiencia renal (creatinina >1.2-1.7 mg/dl o gasto urinario <1cc/kg/hr)²⁴ son contraindicaciones para el uso de indometacina.²⁴

- **Ibuprofeno**

Entre otros inhibidores de la COX, el ibuprofeno es el más utilizado. En un meta-análisis de Cochrane, que compara el ibuprofeno con la indometacina en RN pretérmino, se encontró que el grupo con ibuprofeno tenía niveles significativamente menores de creatinina y de oliguria.¹¹ Este meta-análisis de la

revisión Cochrane⁶⁷ analiza ocho estudios que incluyen un total de 509 pacientes comparando la efectividad del Ibuprofeno frente a la Indometacina en el cierre del conducto y concluye que ningún estudio encuentra diferencias significativas en la eficacia de cierre del CAP ni tampoco el meta-análisis. También el ibuprofeno puede estar asociado a menor incidencia de EAN que la indometacina pues esta se redujo en un 32%.⁶⁷ El ibuprofeno no parece afectar el flujo mesentérico y tiene menos efectos en la perfusión renal, oliguria y flujo cerebral.¹¹ Estudios en animales sugieren que el ibuprofeno podría tener un efecto citoprotector en el tracto intestinal.¹ Al comparar indometacina con ibuprofeno en menores de 32 semanas de EG, no hubo diferencia en otros resultados como mortalidad, reapertura del CA, necesidad de ligadura quirúrgica o duración del soporte ventilatorio². Resultados no deseados por el uso de ibuprofeno que se han reportado son la hipertensión pulmonar, el riesgo elevado de hiperbilirrubinemia no conjugada y la ausencia de efectos neuroprotectores a corto plazo.¹ A su vez, la indometacina en esquemas con dosis elevadas podría aumentar el riesgo de encefalopatía por hiperbilirrubinemia (kernícterus) en RN pretérminos enfermos debido a los efectos en la concentración sérica de la bilirrubina total y libre.²⁴

El ibuprofeno se administra de forma intravenosa u oral. La dosis inicial (IV o VO) es de 10mg/kg, seguida de dos dosis más de 5mg/kg cada una a de intervalos de 24 horas.^{24,68} En el caso de grupos tratados con ibuprofeno oral, hay reportes de que la tasa de cierre ductal fue mayor y los efectos renales menores.²⁴

Aunque ambos fármacos son inhibidores no selectivos de la COX, se ha visto que los dos tienen diferentes efectos hemodinámicos.³ Debido a que el ibuprofeno

presenta una mayor inhibición de la isoenzima COX-1, mayoritariamente implicada en la fisiología renal, esta droga tiene un mayor efecto a nivel renal que la indometacina.³

Según el estudio realizado por Plasencia García I, et al en el 2006, el ibuprofeno tuvo menos eficacia que la indometacina al evaluar el resultado con el porcentaje de reapertura del CAP, administrados por vía intravenosa, lo que supone que tendría que administrarse un nuevo ciclo de tres dosis del ibuprofeno para el cierre del CAP.³

Se ha visto que el uso profiláctico del ibuprofeno es tan efectivo como la indometacina profiláctica, sin presentar una diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos entre ambos agentes.²⁴

Las contraindicaciones* para el tratamiento con ibuprofeno son:⁶⁹

1. Recuento plaquetario <60 000
2. Gasto urinario menor a 0.8 ml/kg/hr 12 horas previas a la administración
3. Creatinina sérica mayor de 1.8mg/dl
4. Hemorragia gastrointestinal o de cualquier tipo.
5. Hemorragia intraventricular grado II o mayor.
6. Tiempos de coagulación prolongados
7. Sospecha de EAN radiológica o clínica

*Deben evaluarse antes de cada dosis de ibuprofeno (excepto tiempos de coagulación)

Otros Medicamentos:

- Paracetamol

Estudios recientes han demostrado que el paracetamol, un inhibidor del componente peroxidasa de la prostaglandina-H₂ sintetasa (PGHS), podría considerarse como una droga alternativa para el tratamiento del CAP.⁶⁰ El paracetamol, al inhibir la producción de prostaglandinas, primero induce la constricción del músculo liso y la disminución del lumen, similar a los inhibidores de la COX. En las fases subsecuentes del cierre ductal, la agregación plaquetaria juega un rol crucial en la formación del trombo que ocluye el lumen del CA. Una actividad antiplaquetaria menor del paracetamol comparada con la de los inhibidores de la COX podría influir positivamente esta fase del proceso de cierre.⁵⁹ Sin embargo, aún no se han explorado muchos aspectos en relación al uso del paracetamol para el cierre del CA en RN pretérmino, tales como la eficacia en pretérminos de muy bajo peso al nacer, la seguridad, la dosis óptima, momento óptimo del tratamiento y la ruta de administración.⁶⁴

En la revisión sistemática y meta-análisis realizado por Terrin G. et al se seleccionaron 16 estudios, 2 estudios controlados randomizados (ECR) y 14 estudios no controlados. Los ECR no demostraron diferencia en el cierre del CAP con paracetamol comparado con ibuprofeno luego de 3-6 días de tratamiento. Además no hubo diferencia significativa entre ambos grupos en términos de mortalidad, morbilidad y reapertura ductal.⁶⁴ En los estudios no controlados se observó una mejoría significativa en la eficacia con paracetamol cuando se utilizó

en pacientes con EG >28 semanas, edad postnatal <7 días y al utilizarse como terapia de primera línea.⁶⁴

Los estudios publicados reportan el uso de paracetamol como tratamiento para el cierre del CAP y, aunque el número de pacientes es limitado, estos indican una tasa de eficacia y seguridad similar entre el paracetamol y el ibuprofeno.^{9, 63} Se observó una eficacia reducida en neonatos extremadamente prematuros <28 semanas de EG. La mayor eficacia se encontró cuando el tratamiento se inició en la primera semana de vida, la cual podría depender de los niveles circulantes de prostaglandinas que son mayores en los primeros días de vida y que disminuyen conforme avanza la edad postnatal.⁶⁴

La administración oral del paracetamol demostró mayor eficacia que la vía intravenosa, sin embargo, esto debe explorarse en estudios diseñados con este fin.

Los datos de Terrin et al, sugieren un buen perfil de seguridad para el paracetamol al menos a corto plazo. Se observó un mayor riesgo de hiperbilirrubinemia con ibuprofeno al compararlo con paracetamol. En un pequeño número de neonatos recibiendo paracetamol, se reportó una elevación transitoria de la AST y ALT o GGTP, sin consecuencias a largo plazo en la función hepática.⁶⁵ Estos eventos se observaron solo en pacientes que recibieron dosis altas de la droga.

Se han utilizado dosis altas de paracetamol (60mg/kg/d) en 7 de 9 estudios previos,^{60,61} y hay reportes de dos estudios que administraron dosis más bajas de

paracetamol (30-45mg/kg/d) sin reducción aparente en la eficacia de cierre ductal.^{62,63}

En conclusión, el meta-análisis realizado por Terrin et al en donde se incluyeron 16 estudios (2 ECR y 14 no controlados), establece un rol potencial del paracetamol para el manejo del CAP. Sin embargo, se requieren estudios adicionales especialmente diseñados que apoyen el uso del paracetamol en la práctica clínica diaria.⁶⁴

- Uso de la Furosemida y Dopamina

La furosemida aumenta la producción de prostaglandinas por lo que podría disminuir la respuesta ductal a la indometacina, teniendo un efecto conflictivo en el prematuro con CAP.²⁴

El meta-análisis de Cochrane, que involucró 70 pacientes en 3 ensayos, no se pudo demostrar que hubiese un aumento en el fallo del cierre con el uso de la furosemida y tampoco una reducción en la toxicidad del tratamiento con indometacina en el CAP.²

El uso de dopamina es considerado beneficioso en la reversión de la oliguria inducida por indometacina en pretérminos con CAP, aunque no hay evidencia que apoye esta noción. Además, su uso no ha tenido efecto en la tasa de falla de cierre del CAP.²

- Otros Agentes

El ácido mefenámico es un derivado del ácido antranílico que inhibe la síntesis de prostaglandinas y reduce sus efectos probablemente por bloqueo de los receptores de prostaglandinas. Sin embargo, parece estar asociado con efectos gastrointestinales más severos que otros antiinflamatorios no esteroideos.

La aspirina (ácido acetilsalicílico) se ha considerado como un tratamiento alternativo a la indometacina para el cierre ductal, pero a las dosis utilizadas parece ser menos efectivo que la indometacina.²⁴

Tratamientos Médicos a Futuro

- Inhibición del Óxido Nítrico.

Estudios sugieren que el uso combinado de indometacina con un inhibidor del óxido nítrico puede causar una constricción que limite la entrega de oxígeno y genere remodelación del CAP.

- Inhibidores Selectivos de la COX

Estudios en animales han demostrado que ambas isoformas de la COX se expresan en el CA fetal y neonatal. Por esta razón, la aplicabilidad de la inhibición selectiva de la COX no parece ser prometedora por el momento.

- **Manipulación de los Receptores de PGE₂**

Los efectos vasculares de las prostaglandinas son mediados por receptores de prostanoides específicos. La manipulación de estos receptores con agonistas o antagonistas podría ofrecer opciones terapéuticas a futuro.²⁴

Tratamiento Quirúrgico

- **Ligadura quirúrgica**

El diagnóstico y manejo de los prematuros con un CAP que falla al cierre farmacológico o su uso está contraindicado, propone un reto terapéutico mayor. En general, la intervención quirúrgica se considera si el tratamiento farmacológico falla y el CAP continúa siendo hemodinámicamente significativo, basado en marcadores clínicos y ecocardiográficos.⁴⁸

La ligadura quirúrgica para el cierre del CAP involucra la colocación de suturas o de clips vasculares. Las suturas requieren una disección más extensa y más demandante técnicamente que la aplicación de clips vasculares.

La meta de la ligadura del CAP es la resolución de los efectos hemodinámicos adversos del cortocircuito de izquierda a derecha, los cuales incluye la pronta mejoría de la falla cardiorrespiratoria, evitar una ventilación mecánica prologada y la subsecuente displasia broncopulmonar, y mejorar la sobrevida al egreso hospitalario.⁴²

El tiempo óptimo para la ligadura quirúrgica aún está en debate. Los riesgos relacionados con la morbilidad del CAP y las complicaciones quirúrgicas dificultan

la toma de decisión en muchos de los casos. El sistema de categorización basado en criterios clínicos y ecocardiográficos propuesto por McNamara y Sehgal, sugiere una guía de manejo de los RN pretérmino con CAP ⁴¹(Fig. 7).

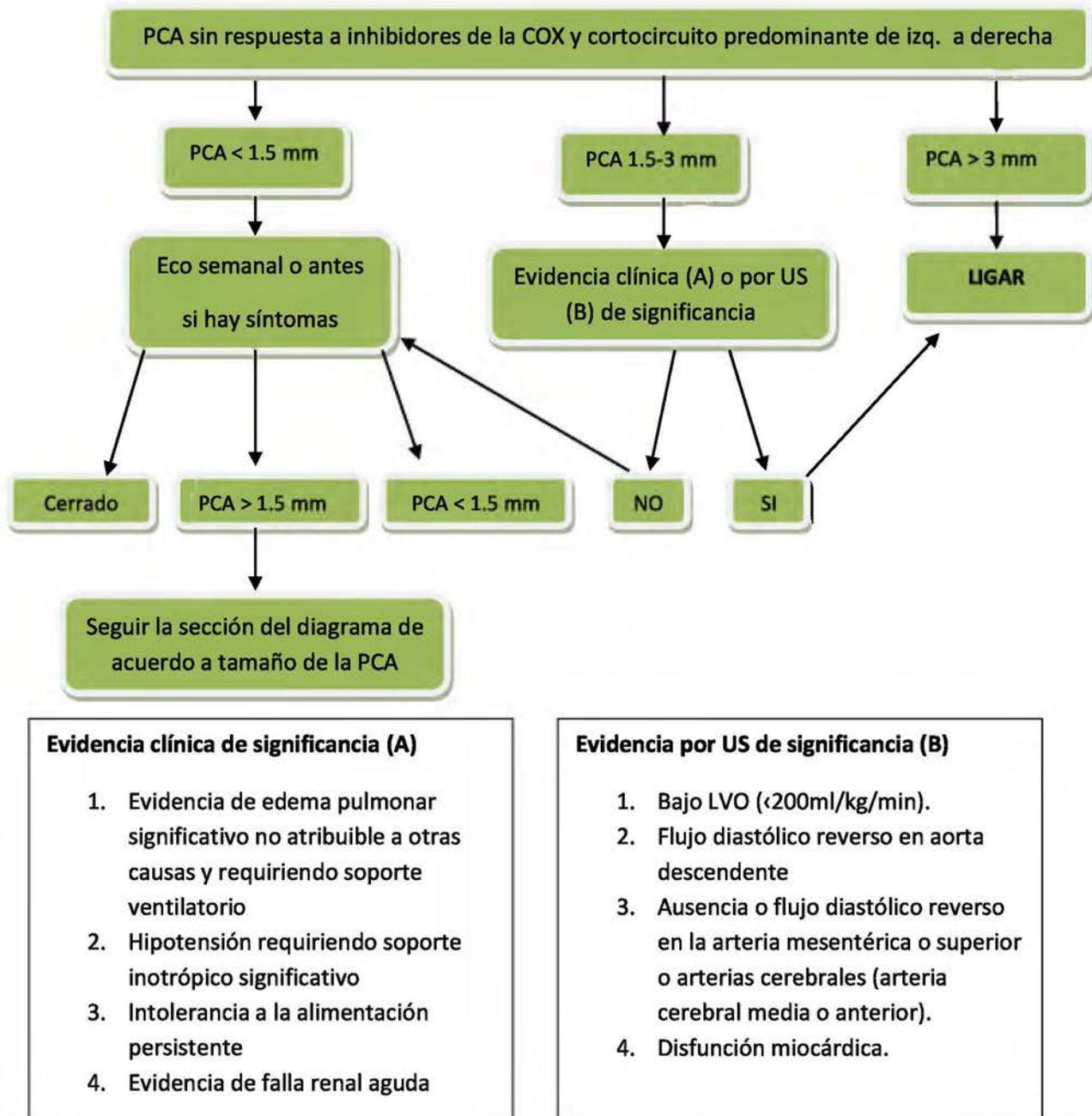


Fig. 7 Guías para el manejo de CAP en pretérminos de menos de 28 semanas de edad gestacional o menos de 1000g al nacer²⁹.

Consecuencias Intraoperatorias y Postoperatorias Inmediatas de la Ligadura del Conducto Arterioso.

Existen efectos adversos inmediatos y a largo plazo de la ligadura quirúrgica.²⁶ La ligadura quirúrgica del CAP se asocia a un grupo de morbilidades como toracotomía, neumotórax, quilotórax, escoliosis, infección, y deterioro cardiopulmonar postoperatorio. La incidencia de parálisis unilateral de la cuerda vocal se ha reportado tan alta como del 67% en prematuros con pesos menores a 1000g. El 25-30% de los menores de 1000g requerirán soporte inotrópico por hipotensión severa durante el período postoperatorio.¹¹ Además, la ligadura quirúrgica por sí misma podría contribuir directamente a algunas morbilidades neonatales que intenta prevenir. Estudios preclínicos han demostrado que la ligadura temprana disminuye el aclaramiento de líquido alveolar, impide el crecimiento pulmonar y aumenta la expresión de genes involucrados en la inflamación pulmonar.³⁰

Jhaveri et al³² compararon dos protocolos de tratamiento distintos para RN prematuros menores de 27 semanas de edad gestacional con un CAP en el que falló el cierre utilizando la indometacina. Ellos compararon un protocolo de “ligadura temprana” que limitaba la exposición al cortocircuito ductal ligando el CA tan pronto se daba el fallo terapéutico a la indometacina y de “ligadura selectiva” que “toleraba” la presencia del cortocircuito ductal y se realizaba la ligadura quirúrgica solamente si se cumplían criterios específicos (hipotensión dependiente de inotrópicos persistente y/o soporte ventilatorio persistente o escalonado). Se encontró que la “ligadura quirúrgica selectiva” producía una modesta pero

significativa disminución en la tasa de ligadura ductal y una disminución significativa en las tasas de enterocolitis aguda necrotizante y anomalías en el neurodesarrollo a los 18-36 meses. El retraso en la ligadura parece ser beneficioso porque la evidencia acumulada sugiere que muchas de las morbilidades asociadas a la ligadura del CAP (hipotensión postligadura, parálisis de cuerda vocal, displasia broncopulmonar, anomalías en el neurodesarrollo) se reducen significativamente cuando se retrasa el procedimiento.³²

- **Efectos Hemodinámicos Adaptativos Posterior a la Ligadura del CAP**

El miocardio del prematuro no está acondicionado para manejar cambios substanciales en la precarga o postcarga. El proceso biológico que permite la contracción del músculo cardíaco del prematuro es ineficiente y se basa en canales de calcio tipo L como fuente de calcio para la contracción, en lugar de obtenerlo de las reservas de calcio intrínsecas. El miocardio inmaduro contiene alta proporción de colágeno no contráctil, menores concentraciones de elastina y procesos ineficientes de extrusión de calcio de los miositos.³³

La ligadura del CAP conlleva cambios súbitos en la fisiología cardiovascular⁴⁸ en donde el gasto ventricular izquierdo disminuye al disminuir el retorno venoso pulmonar y por ende la precarga del ventrículo izquierdo. Además, las RVS aumentan y con ello se incrementa la postcarga del ventrículo izquierdo. En la mayoría de los pacientes no se afecta la contractilidad miocárdica.^{27, 28}

Estudios prospectivos observacionales en neonatos han demostrado una disminución en el desempeño del ventrículo izquierdo en el postoperatorio

inmediato, que coincide con disminución del retorno venoso pulmonar (precarga) y aumento en las resistencias vasculares sistémicas (postcarga). El efecto clínico del bajo gasto cardiaco usualmente se manifiesta a las 6-12 horas postligadura.

En un 10-30% de los pacientes la función cardiovascular se deteriora, y se evidencia por los requerimientos escalonados de inotrópicos y/o vasopresores.^{26,}

²⁸ Es más común un sutil deterioro de la función miocárdica global inmediatamente después de la ligadura del CAP con una recuperación parcial a las 24 horas.²⁸ Por lo tanto, la caída en el gasto ventricular izquierdo no se da solamente por un descenso en la precarga, sino también por una disfunción miocárdica transitoria. Mc Namara et al sugieren que la caída en la función cardiaca podría ser, en parte, la causa de la inestabilidad hemodinámica después de la ligadura.²⁹

- El síndrome cardiaco postligadura del CAP

El síndrome cardiaco postligadura del CAP (SCPL) ocurre hasta en el 50% de los RN prematuros sometidos a ligadura.³⁶ El SCPL se caracteriza clínicamente por una caída en la presión sistólica (usualmente <3r percentilo esperado para la edad) requiriendo uno o más agentes inotrópicos e incrementar los parámetros ventilatorios, con la necesidad de elevar la presión media de la vía aérea y una FiO₂ de al menos 0.2. Esto generalmente ocurre a las 6-12 horas postligadura.³⁷

El grupo de Khuffash et al demostró que un gasto ventricular izquierdo menor a 200mL/kg/min en la evaluación ecocardiográfica realizada una hora posterior a la ligadura predice el SCPL.⁴⁸ La administración temprana de milrinona a los prematuros con un gasto ventricular izquierdo disminuido, reduce la incidencia de

SCPL de 44% a 11%. Las medidas convencional ecocardiográficas tales como la fracción de acortamiento y la fracción de eyección no predicen el SCPL⁴⁷

Se han identificado factores de riesgo para el desarrollo del SCPL, dentro de los cuales cabe mencionar que a menor edad postnatal al momento del procedimiento quirúrgico se asocia con una mayor necesidad de soporte inotrópico. Otro factor de riesgo es la EG menor de 26 semanas o un peso al nacer menor de 750-1000g.^{52,53} Otros estudios han encontrado una correlación inversa entre el tamaño del CAP previo al procedimiento con el síndrome postligadura¹⁷ y así como entre la velocidad pico a través del CA y la dependencia postoperatoria al ventilador.⁵²

Kimball et al en 1996 caracterizaron mediante ecocardiografía índices de desempeño sistólico, precarga y postcarga en 14 lactantes a quienes se les realizó ligadura ductal.²⁷ Ellos demostraron un aumento en la presión sanguínea y en las resistencias vasculares sistémicas posterior a la ligadura pero no lograron demostrar cambios en el desempeño ventricular izquierdo. Posteriormente Noori et al estudiaron el efecto de la ligadura ductal en el desempeño miocárdico.²⁶ Ellos demostraron un aumento significativo en las RVS, acompañado de una caída significativa del gasto del ventrículo izquierdo y de las velocidades de entrada a través de la mitral en el período postoperatorio inmediato. Estos datos apoyan a los cambios sugeridos previamente que suceden a la ligadura del conducto arterioso: una reducción en la precarga y el aumento en la postcarga.

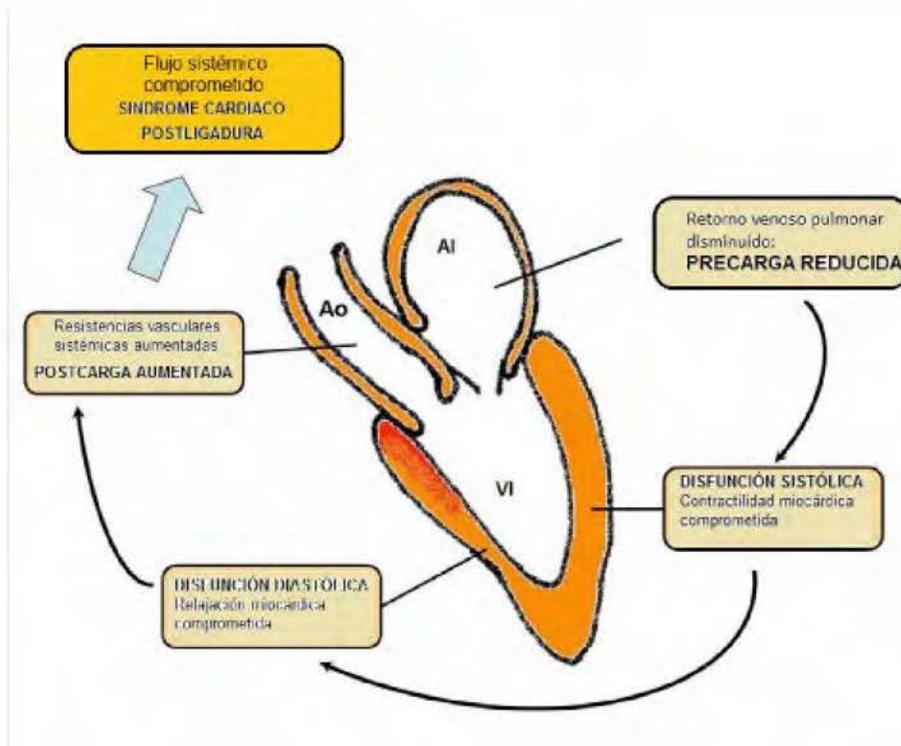


Fig.8 Esquema de los factores fisiológicos cardiovasculares que contribuyen al desarrollo del Síndrome cardíaco postligadura del conducto arterioso

Ninguno de los dos estudios mencionados evaluaron el desempeño miocárdico a las 8 horas, el tiempo en que usualmente se hace evidente el deterioro hemodinámico y respiratorio en esta población. En el estudio prospectivo más extenso a la fecha, realizado por McNamara et al, se caracterizaron los efectos de la ligadura del CAP en el desempeño miocárdico antes y después del procedimiento. La reducción global del gasto del ventrículo izquierdo es producida como consecuencia del ventrículo expuesto al aumento en la postcarga y la disminución en la precarga, aunque la contribución de cada uno es difícil de evaluar. Este estudio provee evidencia que sugiere los efectos adversos sobre la función miocárdica posterior a ligadura quirúrgica del CAP, siendo los menores de 1000g los de mayor riesgo.³³

También, se sugiere en estudios recientes que una analgesia y/o anestesia inadecuada puede contribuir a inestabilidad respiratoria postquirúrgica. Además, los prematuros con niveles bajos de cortisol sérico (menos de 25 Ug/dl) requirieron más frecuentemente el uso de vasopresores postoperatorios.²⁶

- **Cambios Cerebrales Hemodinámicos Intraoperatorios**

Se ha relacionado la ligadura del CAP con pobres resultados en el neurodesarrollo. Se han realizado estudios sobre los cambios hemodinámicos intraoperatorios y la actividad cerebral eléctrica durante la ligadura quirúrgica utilizando diversas modalidades incluyendo el NIRS, la evaluación por doppler del flujo sanguíneo cerebral, y la electroencefalografía de amplitud integrada (aEEG). A la fecha, no hay estudios que evalúen la relación de los cambios en el flujo sanguíneo cerebral y el índice de oxigenación tisular (IOT) con la lesión cerebral o los resultados en el neurodesarrollo a largo plazo.³³

Hay estudios recientes que demuestran cambios en la actividad eléctrica cerebral después de la ligadura quirúrgica ductal. Leslie et al³⁷ realizaron un monitoreo continuo con aEEG en un cohorte de 17 prematuros, demostrando una caída en el borde inferior del trazo de la aEEG y una disminución en la continuidad de la aEEG en los prematuros sometidos a ligadura quirúrgica. La actividad cerebral basal se recuperó a las 24 horas postquirúrgicas. También, se demostró menores saturaciones de oxígeno cerebrales y un aumento en el índice de extracción de oxígeno tisular durante la fase de inducción. Algunos de estos pacientes tuvieron oxigenaciones cerebrales tan bajas como del 35%, niveles que producen daño

cerebral funcional y morfológico en modelos experimentales con animales.³⁸ Estos investigadores notaron que los cambios en la actividad basal en las aEEG fueron más pronunciados a las 2 horas postclipaje del CA, y que los prematuros con la caída más pronunciada en la oxigenación cerebral tuvieron la caída más significativa en la actividad cerebral. Estos cambios también coincidieron con la caída en la presión arterial post inducción.

- Complicaciones Quirúrgicas a Corto Plazo

Las complicaciones relacionadas a la cirugía incluyen el sangrado intraoperatorio, neumotórax, parálisis de cuerda vocal, quilotórax y lesión al nervio frénico. La incidencia acumulada de estas complicaciones es baja.³⁸ En el ensayo colaborativo elaborado por Gersony et al mostró que los infantes randomizados para cirugía como tratamiento primario tuvieron una mayor incidencia de neumotórax y retinopatía del prematuro. Pero no hubo diferencia en la displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular, sangrado, sepsis, creatininas elevadas, duración de la ventilación asistida o duración en la estancia hospitalaria.³⁹ Janvier et al demostraron que una anestesia inadecuada durante la ligadura se asocia con un curso postoperatorio respiratorio inestable acompañado por hipotensión.⁵⁴

- **Complicaciones a Largo Plazo**

A los 18 meses después de la ligadura quirúrgica, el ensayo TIPP (Trial of Indometacina Prophylaxis in Preterms) demostró que la displasia broncopulmonar y la ROP severa fueron más comunes pero el fallecimiento menos frecuente.⁴⁰ Además, se concluyó que la ligadura quirúrgica podría estar asociada a un riesgo aumentado de DBP, ROP severa, y alteraciones neurosensoriales en prematuros de extremadamente bajo peso al nacer. Una omisión mayor de este análisis fue la falla en considerar la duración de la exposición a un CAHS.⁴⁰

En el estudio sobre el uso profiláctico con indometacina en pretérminos, se encontró que el 53% de los sobrevivientes a quienes se les realizó ligadura quirúrgica del conducto arterioso tuvieron alteraciones neurosensoriales en comparación con un 34% de los sobrevivientes que recibieron solo tratamiento médico.

Las morbilidades asociadas en los prematuros expuestos al procedimiento de ligadura quirúrgica asocian una explicación biológica compleja:⁴⁰ La lesión cerebral secundaria a la prematuridad podría preceder a la cirugía en muchos casos, los RN pretérmino sometidos a cirugía tenían enfermedades más severas y los eventos perioperatorios o intraoperatorios tales como la hipotermia, inestabilidad cardiovascular o exposición a drogas anestésicas podrían contribuir directamente a los pobres resultados. El acto quirúrgico de la ligadura del CAP per se es poco probable que contribuya a la lesión cerebral, pero el proceso que rodea a la intervención podría tener mayor impacto. El cortocircuito de izquierda a derecha

crónico previo a la ligadura, el compromiso intraoperatorio de la saturación de oxígeno cerebral y la inestabilidad hemodinámica postoperatoria, todos en conjunto podrían contribuir a la lesión cerebral.³³

- **Resultados en el Neurodesarrollo**

No existen estudios prospectivos randomizados que evalúen el impacto de la ligadura quirúrgica en el neurodesarrollo del RN pretérmino. Los pacientes sometidos a ligadura del CAP típicamente tienen una menor EG y peso al nacer. También, suelen estar más enfermos que aquellos que se les cerró el CAP ya sea de forma espontánea o en respuesta a un inhibidor de la COX.²⁶

- **Displasia Broncopulmonar**

La ligadura quirúrgica temprana del CAP ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para el desarrollo de DBP ya que se ha demostrado que aumenta la expresión de genes involucrados con la inflamación pulmonar y disminuye la expresión de canales de sodio epiteliales pulmonares. Estos cambios pueden contribuir a la falla de mejoría en la mecánica pulmonar después de su ligadura.¹¹

Múltiples estudios retrospectivos han demostrado aproximadamente el doble de incidencia de DBP en pretérminos con historia de ligadura ductal. La ligadura del CAP ha demostrado que aumenta la expresión de genes involucrados en la inflamación (COX-2, factor de necrosis tumoral α , segmento de diferenciación 14) y disminuye la expresión de canales de sodio α -ENaC, y de esta forma ser propenso a la formación de edema pulmonar.³⁰

- Parálisis de Cuerda Vocal

La lesión del nervio laríngeo recurrente izquierdo es una complicación ampliamente conocida postligadura. La incidencia de parálisis de cuerda vocal izquierda varía de un 5.2% a un 67%, apoyada por estudios más recientes demostrando tasas más aun altas de esta seria complicación.³¹ Otros estudios sugieren que el uso de clips en lugar de suturas puede estar asociado con una mayor incidencia de parálisis de cuerda vocal izquierda.³¹ Esta complicación es una de las causas principales de problemas para alimentarse y responsable de la necesidad de ventilación asistida prolongada en el escenario de pretérminos a quienes se les ha realizado ligadura ductal.

- Enterocolitis Aguda Necrotizante

La incidencia de EAN fue menor durante el periodo de abordaje conservador realizando la ligadura del CA solo cuando existía compromiso cardiopulmonar.²⁹

Manejo Postoperatorio a la Ligadura del CAP

Para el manejo postoperatorio de los pacientes con un CAP sometidos a ligadura quirúrgica se debe considerar las consecuencias fisiológicas sobre la postcarga y las anomalías en el desempeño del ventrículo izquierdo, así como las complicaciones del procedimiento en sí (p.ej. neumotórax, hiperinsuflación pulmonar), y la posible supresión adrenal. Debe evitarse vasopresores como la

dopamina y la epinefrina en presencia de una postcarga aumentada, y considerar preferiblemente agentes que reduzcan la postcarga y mejoren la contractilidad.⁴⁸

El abordaje se inicia con una prueba de respuesta rápida al estrés de la hormona adrenocorticotrópica, realizado preoperatoriamene para evaluar la función adrenal, que podría estar comprometida secundariamente a la hipoperfusión sistémica. Los RN pretérmino con una respuesta inadecuada, la cual se define como la elevación del cortisol menor a 500nmol/L⁵⁸, deben ser considerados para el uso temprano de hidrocortisona, específicamente en el escenario de una presión diastólica baja e inestabilidad hemodinámica postoperatoria refractaria. La evaluación ecocardiográfica rutinaria del desempeño del ventrículo izquierdo se realiza en todos los pacientes 1 hora después de la ligadura quirúrgica. Los niños con un gasto ventricular izquierdo menor a 200 mL/kg/min se consideran de alto riesgo para desarrollar el síndrome cardiaco postligadura ductal. A estos RN pretérmino se les administra milrinona (0.33µg/kg/min) con la intención de reducir la postcarga y mejorar la disfunción diastólica, en conjunto con un bolo de solución salina normal para contrarrestar cualquier efecto producido por la precarga disminuida, caracterizada por un volumen al final de la diástole del ventrículo izquierdo reducido y un diámetro auricular izquierdo reducido. Se realiza reposición de líquido si existe evidencia de una disminución en la presión diastólica o un aumento en la pérdida de líquidos, especialmente las que ocurren por drenajes intratorácicos.⁴⁸ Los inotrópicos de segunda línea generalmente se consideran en los casos de hipotensión sistólica sistémica aislada (6-12 horas) sugestiva de bajo gasto cardiaco, secundaria a la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. La

hipotensión diastólica temprana (presente antes de 4 horas) no es típica del síndrome cardíaco postligadura del CA y sugiere hipovolemia, neumotórax o hiperinsuflación pulmonar.⁴⁸ Los agentes de segunda línea pueden iniciarse antes de alcanzar cifras tensionales cercanas al 3r percentilo si aparecen datos clínicos de inestabilidad hemodinámica, incluyendo un aumento en las concentraciones séricas de lactato, caída en la diuresis, y el desarrollo de acidosis metabólica. La hipotensión diastólica intratable se maneja con reposición de volumen, dopamina e hidrocortisona intravenosa particularmente, si la hormona adrenocorticotrópica preoperatoria demostró un resultado subóptimo. (Fig. 9)

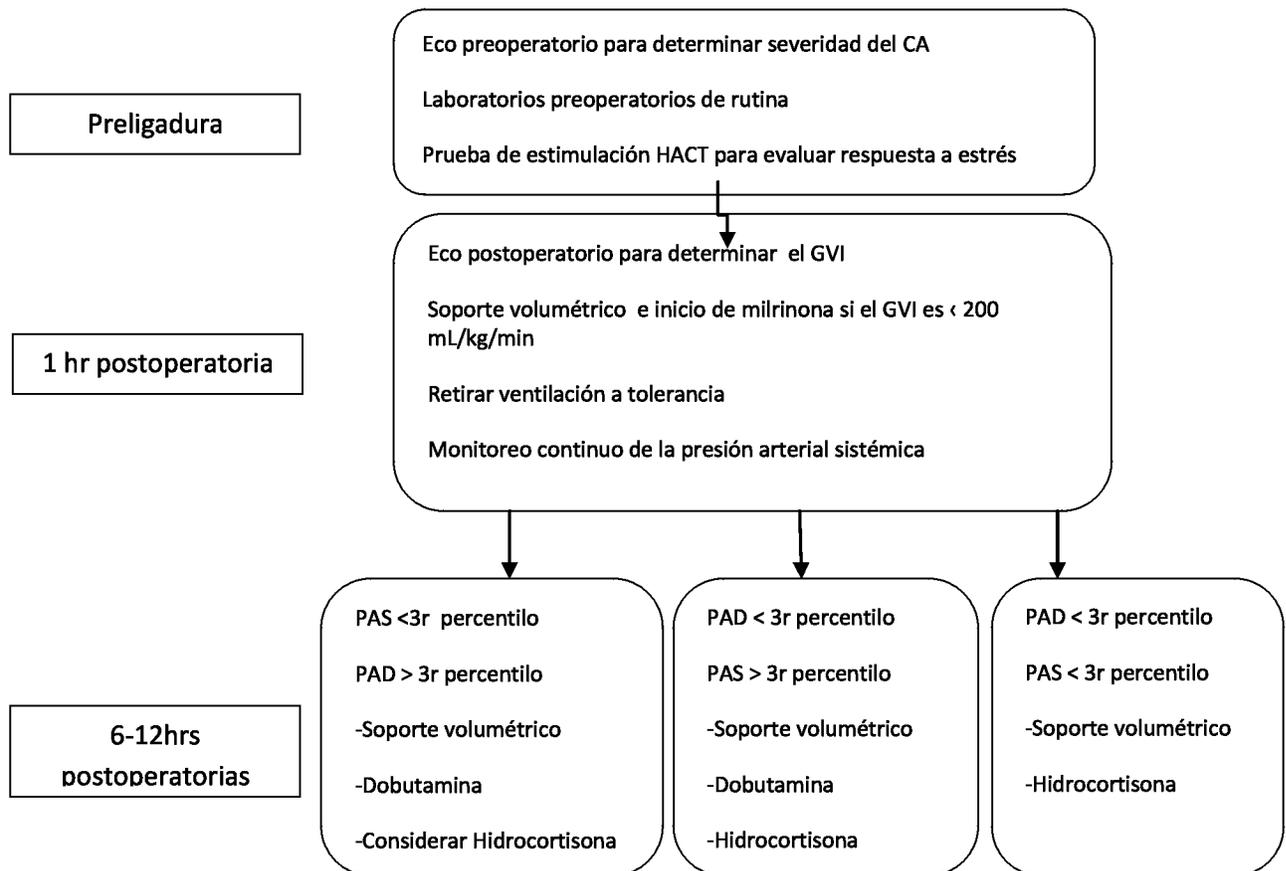


Fig.9 Algoritmo clínico para infantes sometidos a ligadura del conducto arterioso. Abreviaciones: CA: conducto arterioso; eco, ecocardiograma; HACT, hormona adrenocorticotrópica; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica.

Estrategias para la Toma de Decisiones sobre la Ligadura del CAP

- Sistema de Categorización del CAP

El CAP, como ya expuesto, es una extensión de un proceso fisiológico donde el volumen del cortocircuito está influenciado por el diámetro ductal y la relación entre las resistencias arteriales pulmonares y sistémicas. Aunque no es posible medir el volumen del cortocircuito ductal, se puede estimar la magnitud y clasificarse como pequeño, moderado o grande, de acuerdo a ciertos criterios.⁵⁵ En el Hospital for Sick Children de Toronto, Canadá, se estableció un sistema de categorización basado en criterios clínicos estrictos y marcadores ecocardiográficos de hiperflujo pulmonar e hipoperfusión sistémica, con el propósito de obtener una evaluación más objetiva de la severidad del CAP y de su significancia hemodinámica para la toma de decisiones y para la priorización de los casos.⁴⁸ La categoría del CAP se ligó al tiempo de espera para la cirugía. El sistema opera de forma tal que se considera candidato para ligadura quirúrgica a las 24 horas de la admisión para los de categoría I, a los 3 días para los de categoría II y a los 7 días para los de categoría III. Desde la implementación del sistema en el 2005, el número de CAP ligados en este hospital disminuyó más del 50%.⁵⁵ Los componentes del sistema de categorización se sintetizan en la tabla 1.⁴⁸

- **Marcadores de Hiperflujo Pulmonar**

Se puede estimar el aumento en el flujo pulmonar efectivo con la relación aurícula izquierda: aorta (AI: Ao) que utiliza el diámetro de la aorta ascendente relativo a la longitud antero-posterior de la aurícula izquierda, para evaluar el grado de carga volumétrica izquierda,⁵⁶ donde la relación ≥ 1.5 predice un conducto arterioso significativo. En neonatos con un CAHS ocurre un aumento en el flujo transmitral temprano secundario a la presión aumentada en la AI, que resulta en una pseudonormalización de la relación E/A (>1.0), semejando el patrón visto en niños.

Un marcador adicional de flujo pulmonar aumentado por un cortocircuito es un gasto ventricular izquierdo elevado ($>350\text{mL}/\text{min}/\text{kg}$), que refleja el retorno venoso pulmonar aumentado, la precarga en cavidades izquierdas y el volumen de eyección con aumento compensatorio del desempeño del ventrículo izquierdo.⁴⁸

- **Marcadores de Hipoperfusión Sistémica**

Los RN pretérminos con un CAP tienen velocidades de flujo arterial al final de la diástole y velocidades de flujo medias disminuidas en la arteria cerebral media comparado con controles. El flujo arterial renal diastólico ausente o reverso también es indicativo de un cortocircuito significativo de izquierda a derecha a nivel ductal.⁵⁶

Tabla 1. Criterios del Triage de Prematuros referidos para Ligadura del CAP del “Hospital for Sick Children” de Toronto			
Criterios Clínicos*			
Categoría I	Hemorragia pulmonar severa con trastorno de oxigenación significativo (IOT >15 o PAM >12 y FiO ₂ >0.5) Síndrome de bajo gasto cardiaco o falla cardiorespiratoria progresiva requiriendo 2 o más inotrópicos		
Categoría II	Deterioro del status respiratorio (IOT >15 o PAM >12 y fracción de oxígeno inspirada >0.5) Prematuro EG <26 sem. con CA grande, hemodinámicamente significativo y tx médico contraindicado Síndrome de bajo gasto cardiaco o falla cardiorespiratoria requiriendo 1 o más agentes inotrópicos Neonato con EAN y un CA grande que se cree contribuye significativamente a la inestabilidad clínica.		
Categoría III	Falla a la extubación o dependencia al ventilador Falla cardiaca asociada con falla para progresar.		
Criterios por Eco⁺	A. Diámetro CAP	B. Hipeflujo pulmonar^x	C. Hipotensión sistémica
Volumen CC moderado (A+B y/o C)	1.5-3mm + flujo pulsátil no restrictivo (V _{max} <2m/s)	Al menos 2 de los siguientes - AI:Ao 1.5-2.0 - IVRT 45-55ms - E:A 1.0 - GVI 300-400mL/kg/min	Flujo diastólico ausente en ≥2 - Aorta abdominal - Tronco celiaco - Arteria Cerebral media
CC de gran volumen (A+B+C)	>3.0mm con flujo pulsátil no restrictivo (V _{max} <2m/s)	Al menos 2 de los siguientes: - AI:Ao >2.0 - IVRT < 45 ms - E:A > 1.0 - GVI >400mL/kg/min	Flujo diastólico ausente en ≥2 - Aorta abdominal - Tronco celiaco - Arteria Cerebral media

AI:Ao, aurícula izquierda:aorta; CC: cortocircuito; E:A, onda E: onda A; FiO₂, fracción inspirada de oxígeno; GVI: gasto ventricular izquierdo PAM, presión arterial media; V_{max}, velocidad de flujo máxima.
*Criterios clínicos: deben interpretarse en el escenario de un CAP y ausencia de sepsis, EAN y coagulopatía.
+El triaje para ligadura de CAP es basado inicialmente en criterios clínicos pero los signos ecocardiográficos deben ser consistentes con un cortocircuito de moderado a grande.
xPodría no ser confiable en la presencia de un defecto interauricular grande que podría reducir la carga sobre la aurícula izquierda, resultando en pseudonormalización de marcadores ecocardiográficos.

Profilaxis vs Tratamiento Sintomático.

La inhabilidad para diferenciar con precisión el conducto arterioso patológico del “inocente”, contribuye en parte a la falta de evidencia científica de beneficio o causalidad. La falta de causalidad puede relacionarse a la ausencia de estandarización del diagnóstico un CAHS, variabilidad en el momento para la intervención y un régimen terapéutico específico, y la falla en la consideración de las comorbilidades.¹⁰

Existe una alta tasa de cierre espontáneo del conducto arterioso, hasta del 50% en pretérminos de menos de 28 semanas de edad gestacional o menos de 1000g, lo que sugiere que muchos prematuros son expuestos innecesariamente a drogas con potenciales efectos adverso severos.⁹ La reducción en la HIV severa con el uso profiláctico podría justificar esta práctica en pacientes seleccionados de alto riesgo, aunque los criterios están sujetos a debate.²⁶ No está claro su efecto benéfico relacionado al cierre del conducto arterioso o a efectos más directos de la indometacina en la perfusión cerebral.²⁶

El uso de indometacina profiláctica (en las primeras 12 horas de vida) parece tener algún beneficio sobre postergar el tratamiento hasta el inicio temprano de síntomas del CAP (usualmente a los 2-3 días de vida). En un meta-análisis de la indometacina profiláctica, esta demostró que disminuye la incidencia de hemorragia pulmonar temprana severa, grados severos de HIV, el riesgo de desarrollar un CAP sintomático, el riesgo de falla terapéutica en el cierre ductal y la necesidad de una ligadura quirúrgica.¹¹ Sin embargo, no se han podido demostrar beneficios en estudios a 18 meses plazo en la mortalidad o alteraciones neurosensoriales.²⁶

Actualmente menos del 30% de los neonatólogos en los Estados Unidos utilizan la indometacina de forma profiláctica¹¹ ya que, aunque tenga diversos beneficios a corto plazo, produce un sobre tratamiento de prematuros a quienes el conducto arterioso probablemente hubiera cerrado espontáneamente y nunca hubieran requerido tratamiento.

Con base en los datos clínicos actuales, no hay beneficios y sí posibles daños para el tratamiento del CAP, tanto con el uso temprano de ibuprofeno en las primeras 24 horas de vida para profilaxis y tratamiento o ciclos prolongados de indometacina.⁹

Tratar o No tratar: Evidencia Existente y Áreas de Discordia

A pesar de tres décadas de intensa investigación reclutando miles de RN pretérminos, los beneficios a largo plazo del tratamiento para el cierre de CAP es inconcluso y debatible. Se han publicado 49 estudios randomizados controlados sobre el cierre del conducto arterioso en pretérminos, incluyendo cerca de 5000 individuos.⁴⁴ Ni los ensayos clínicos individuales ni los meta-análisis han demostrado beneficios a largo plazo de las medidas realizadas para el cierre del CAP.⁴⁵

La decisión de tratar la CAP depende de 3 factores: la tasa de cierre espontáneo, efectos adversos de la persistencia del conducto arterioso y el riesgo beneficio del tratamiento.² Se ha observado que el tratamiento médico o quirúrgico profiláctico ha resultado en tasas mayores de retinopatía del prematuro (\geq grado 3) así como de enfermedad pulmonar crónica.²

Aunque la indometacina y el ibuprofeno han demostrado ser efectivos en producir el cierre del CAP, los beneficios a largo plazo del cierre ductal en la enfermedad pulmonar crónica, la enterocolitis necrotizante o la tasa de sobrevida aún está por definirse.¹¹

En contraste con la mejoría anticipada y pronta, la ligadura quirúrgica frecuentemente está asociada a una función sistólica del ventrículo izquierdo comprometida, que resulta en distintas ocasiones en colapso respiratorio y circulatorio que requiere el uso escalonado de cuidados intensivos.⁴³

También existe evidencia sobre el manejo conservador, con restricción de líquidos (130ml/kg/d), uso de tiempo inspiratorio bajo (T_i : 0.35) y presiones positivas y espiratorias elevadas.²

La esencia del debate se relaciona con el reto de definir quién necesita tratamiento y si está indicado, cuando es más efectiva su intervención.¹⁰

Cabe destacar dentro de las áreas de controversia en relación al manejo y tratamiento del CAP en prematuros las siguientes interrogantes: ¿debe utilizarse la indometacina profiláctica?, ¿cuándo debe tratarse un CAP moderado o grande?, ¿debe suspenderse la alimentación enteral en la presencia un CAP o durante el tratamiento del mismo?¹¹

Las controversias se generan principalmente en los prematuros nacidos antes de las 28 semanas de edad gestacional, o con pesos al nacer ≤ 1000 g, en vista de que el CAP cerrará espontáneamente en solo el 30% de ellos y un CAP significativo con síntomas que afecten la hospitalización de estos niños se verá en un 60% de ellos.

Además, existen estudios donde aproximadamente el 30% de los prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional, tratados de forma conservadora, no desarrollaron compromiso cardiopulmonar secundario a un CAP y no se les realizó

ligadura quirúrgica durante su estancia hospitalaria. En estos niños el conducto arterioso cerró de forma espontánea en el 80% de ellos a pesar de un cierre fallido con indometacina.¹²

- **Argumentos en Contra del Tratamiento**

Los argumentos en contra del tratamiento incluyen las consecuencias adversas de los antiinflamatorios no esteroideos y la intervención quirúrgica, la incidencia relativamente alta de cierre espontáneo, el fallo de la indometacina profiláctica para mejorar las secuelas sobre el neurodesarrollo a largo plazo, y la ausencia de evidencia substancial del beneficio del tratamiento de la CAP en los estudios clínicos.¹⁰

El cierre espontáneo del conducto arterioso ocurre entre los días 3-7 en más del 44% de los neonatos de <32 semanas de edad gestacional.¹³ Van Overmeire reportó una tasa de cierre espontáneo del 80% a los 7 días de vida en (niños) los prematuros moderadamente enfermos de 26-31 semanas de edad gestacional.¹⁴ Por cada semana sobre las 23 semanas de EG, las probabilidades de cierre espontáneo aumentan en 1.5 veces.¹⁵

La ligadura quirúrgica ductal se asocia con un riesgo aumentado de complicaciones directas, como la parálisis de cuerda vocal izquierda, quilotórax y escoliosis.¹⁰ La asociación de la ligadura del conducto arterioso con alteraciones del desarrollo neurosensorial en una reevaluación del ensayo sobre el uso de indometacina profiláctica es preocupante.¹⁶

La asociación entre la ligadura quirúrgica y la inestabilidad cardiovascular postoperatoria ha ganado auge, ya que podría tener impacto en las secuelas a corto y mediano plazo. Se ha descrito el síndrome postligadura quirúrgica caracterizado por hipotensión sistémica que requiere soporte inotrópico y falla respiratoria. Estos cambios parecen relacionarse al menos en parte, a un desempeño miocárdico anormal secundario a alteraciones en condiciones de carga volumétrica.¹⁷

También, existen estudios neurofisiológicos que muestran evidencia de alteraciones en la actividad cerebral eléctrica y la oxigenación cerebral en el postoperatorio.^{18, 19}

- Argumentos a Favor del Tratamiento

El principal argumento a favor del tratamiento es la asociación entre el CAP y las morbilidades neonatales comunes. Según la evidencia existente, en los pretérminos con muy bajo peso al nacer (<1500g) con un CAP, los datos epidemiológicos demuestran un aumento del 1.9 veces en el riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar.¹⁹ El argumento a favor de su cierre está reforzado con base a que el uso profiláctico de indometacina disminuye significativamente la incidencia de hemorragia intraventricular. El CAP también es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enterocolitis necrotizante en prematuros con muy bajo peso al nacer. Dollberg et al demostró la ocurrencia de EAN en 9.4% de prematuros con CAP y en 8.9% de los tratados con indometacina.¹⁹ También, se ha relacionado el CAP con aumento en la mortalidad. Se ha podido documentar

una mortalidad de hasta 8 veces mayor en RN pretérmino con un CAP en comparación con RN pretérmino con el conducto arterioso cerrado.¹⁰

Se ha atribuido un mayor riesgo de enterocolitis aguda necrotizante y perforación intestinal localizada, con el tratamiento con indometacina. Sin embargo, existen meta-análisis que demuestran claramente que tanto el tratamiento profiláctico como sintomático con indometacina no aumentan el riesgo de EAN comparado con el no tratamiento o la ligadura quirúrgica.^{20,21}

- **Desarrollo Neurológico.**

El uso profiláctico de indometacina reduce la incidencia de HIV. El mecanismo propuesto incluye la maduración de la membrana basal vascular cerebral, mejoría en la autoregulación vascular cerebral y efectos antiinflamatorios.⁴

- **Efectos Respiratorios**

Hasta la fecha, los tratamientos existentes para el cierre del CAP no han producido una disminución en los casos de displasia broncopulmonar, y tampoco está clara la dosis y la duración de la inhibición de la COX.⁴

- **Efectos Adversos de los Inhibidores de la COX**

Se ha observado con mayor frecuencia la falla renal y/o oliguria con el uso de indometacina que con el ibuprofeno (19% vs 7% $p < 0.05$), aunque es reversible.⁹

El uso de indometacina asociado a esteroides postnatales puede aumentar el riesgo de perforación intestinal.⁴

Al comparar el ibuprofeno con la indometacina, la tasa de cierre ductal primario es similar para ambas drogas, esto es, 60% a 8% en poblaciones mixtas de prematuros.⁹ Luego de una primera falla terapéutica en RN con menos de 1000g o menos de 28 semanas de edad gestacional, el cierre exitoso del CAP en un segundo ciclo de tratamiento tanto con indometacina como con ibuprofeno, se logró en un 44% y 40% respectivamente.

El ibuprofeno no parece ser un vasoconstrictor tan potente en los lechos vasculares mesentéricos, renales y cerebrales cuando se compara con indometacina. En el estudio prospectivo más grande a la fecha (N=74 por grupo), no hubo diferencias estadísticamente significativas en los eventos adversos como HIV, EPC, DBP y EAN. Sin embargo, entre las dos drogas, la EAN se diagnosticó dos veces más frecuente con el uso de indometacina (8 vs 4; P= 0.37), mientras la DBP fue más frecuente con ibuprofeno (39 vs 29; P=0.1)⁹

Estrategias para Racionalizar el Tratamiento del CAP

Los estudios clínicos realizados hasta la fecha están basados en una definición tradicional del CAP, la cual es limitada y superficial, y no sugiere una continuidad fisiopatológica. Por esta razón, Sehgal y McNamara proponen un sistema de categorización para evaluar el efecto acumulativo de un CAHS en el desempeño miocárdico, la hemodinamia sistémica y pulmonar. El sistema adjudica un grado clínico y características ecocardiográficas con el fin de estandarizar la definición de “hemodinámicamente significativo”, estratificar la severidad de la enfermedad producida por el CA, con el objetivo de facilitar la toma de decisiones y la

identificación temprana de cuáles RN prematuros con CAP se podrían beneficiar del tratamiento.¹⁰

Este sistema de caracterización pone mayor énfasis en marcadores ecocardiográficos de significancia hemodinámica, más que en el diámetro ductal por sí solo. Además, existe evidencia de que al categorizar el CAP se facilita la identificación de neonatos con mayor riesgo de morbilidades respiratorias, aunque aún no se conoce si esto es útil para guiar la terapia.¹⁰

El uso de un sistema de caracterización, en combinación con biomarcadores tales como el péptido natriurético tipo B (BNP), el péptido natriurético aminoterminal (NT-proBNP) y la troponina T cardíaca (cTnT), permiten la creación de un algoritmo clínico para identificar los pretérminos de alto riesgo y determinar las indicaciones, tiempo y mejor opción de tratamiento.¹⁰ Los niveles plasmáticos de NT-proBNP y de cTnT son mayores en prematuros con un CAP quienes posteriormente desarrollan HIV grado III/VI o riesgo de muerte comparados con aquellos que tienen un CAP sin complicaciones.¹⁰

- Evaluación del CAP por Ecocardiografía

La ecocardiografía se utiliza para caracterizar la magnitud del volumen del cortocircuito ductal indirectamente a través de sus efectos en la circulación sistémica y pulmonar (fig.10)

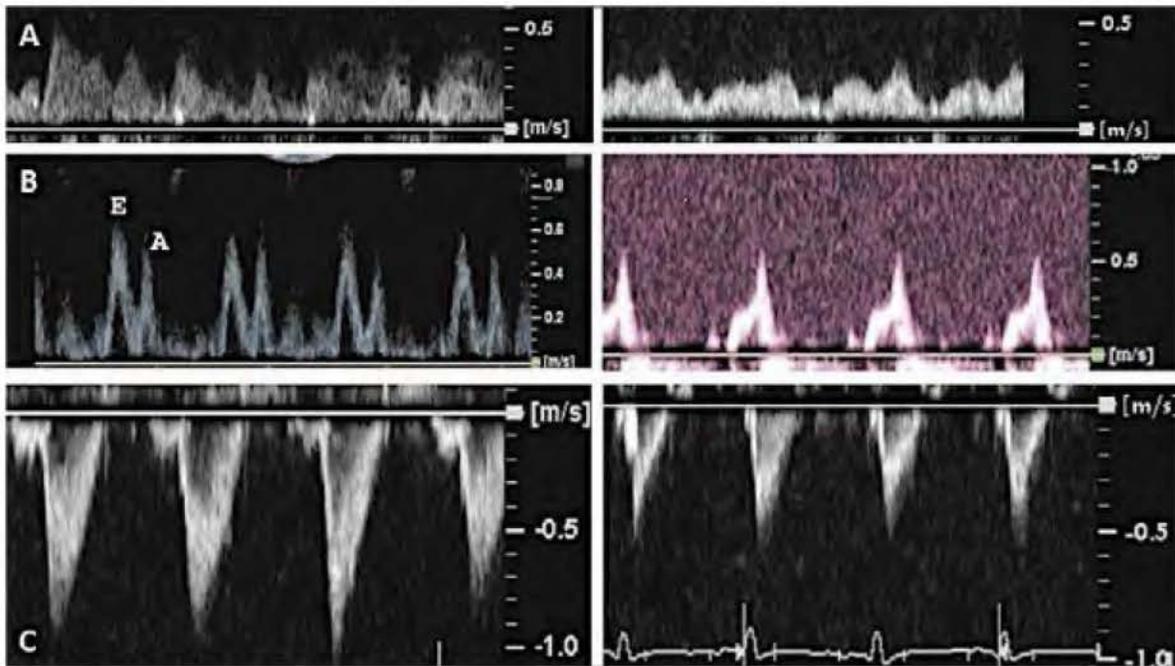


Fig.10 Imágenes por ecocardiografía bidimensional demostrando la reducción en la velocidad venosa pulmonar pico (A), relación de flujo transmitral pasivo (onda E) a activo (onda A), y gasto ventricular izquierdo, (LVO) (C) posterior a ligadura del conducto arterioso (33).

Sehgal y McNamara buscaron un abordaje que representó un cambio en el paradigma de basarse solamente en el diámetro ductal a prestar más atención a marcadores ecocardiográficos de volumen y del impacto del volumen del cortocircuito. A pesar de que el diámetro transductal parece ser el marcador más predictivo de todos, su valor se cuestiona por diversas razones:¹⁰ Primero, el diámetro ductal puede variar con la saturación de oxígeno y el tratamiento con surfactante o furosemida intravenosa.^{21,22} Segundo, a pesar de que el (vaso) conducto arterioso sea ampliamente permeable, el determinante del volumen del flujo transductal es el diferencial de presión a través de la longitud del conducto arterioso, lo cual puede estar alterado en la presencia de resistencias vasculares pulmonares elevadas. Finalmente, un estimado bidimensional en un punto

determinado puede no ser el reflejo de la arquitectura del conducto arterioso en su longitud y en tres dimensiones.¹⁰

Hajjar et al²³ demostraron que el flujo en el cortocircuito ductal es directamente proporcional a la relación entre el gasto del ventrículo izquierdo y el flujo de la vena cava superior VCS. Esta relación podría ser una estimación más confiable del flujo ductal, ya que no se afecta por un flujo transauricular como otros marcadores. Estos autores escogieron una relación $GVI / VCS \geq 4$ para definir un CAHS y concluyeron que una relación aurícula izquierda / raíz aórtica, el diámetro ductal, la velocidad media del flujo en la arteria pulmonar izquierda (API) y la velocidad al final de la diástole de la API, correlacionan significativamente con esta relación. La figura 11 describe la relación fisiológica entre los patrones de flujo anormales en arterias sistémicas y las morbilidades.¹⁰ Los prematuros con un CAHS tienen menor saturación cerebral regional y mayor fracción de extracción de oxígeno tisular al compararlos con controles utilizando espectroscopía cercana a infrarrojo (NIRS). Esto implica una reducción en el flujo sanguíneo cerebral en la presencia de un CAHS.¹⁸ La exposición prolongada al cortocircuito de izquierda a derecha ductal también puede comprometer la perfusión coronaria³⁴

En resumen, a pesar de que el CAHS se asocia con inestabilidad cardiorrespiratoria aguda, la cual frecuentemente mejora con tratamiento médico, el tratamiento no ha demostrado mejorar las secuelas a largo plazo y puede exponer a algunos pacientes a efectos adversos conocidos.¹

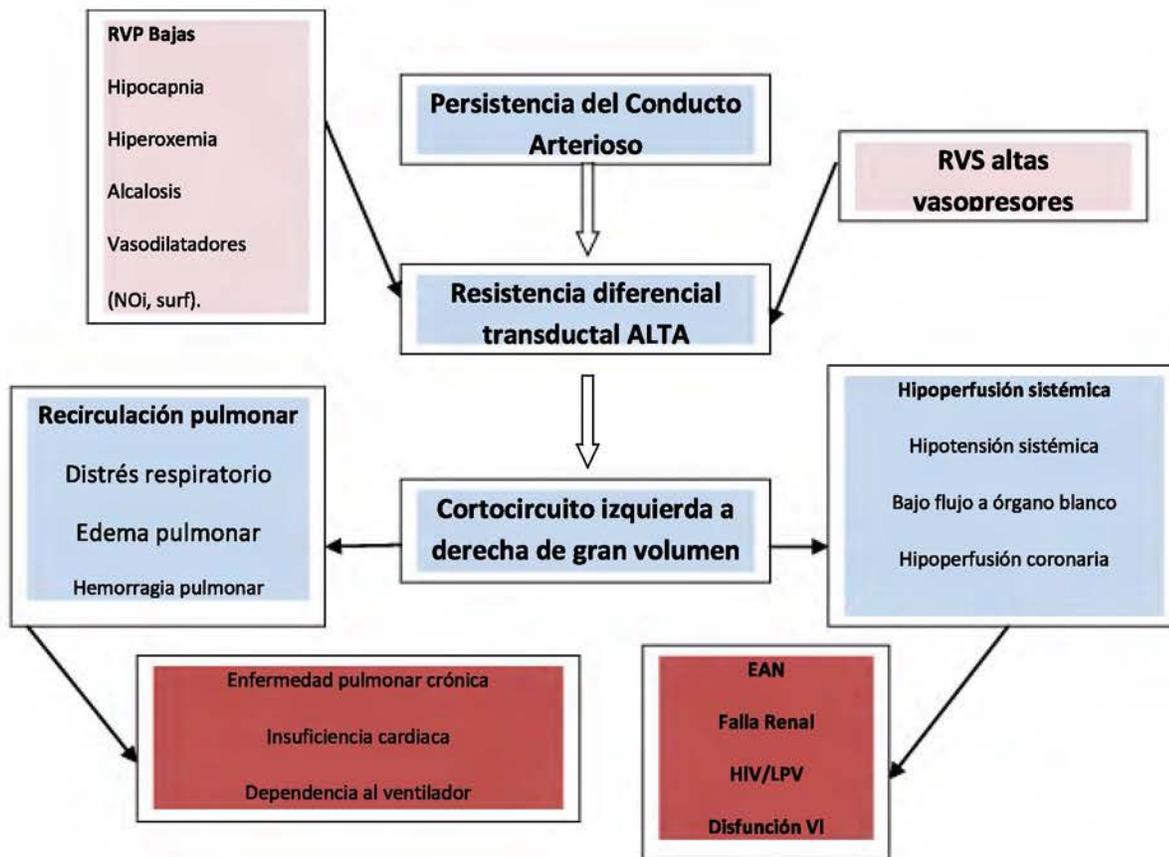


Fig. 11. Relación entre el CAHS, flujo sanguíneo anormal y morbilidad neonatal. RVP: resistencias vasculares pulmonares; RVS: resistencias vasculares sistémicas; NOi: óxido nítrico inhalado; surf, surfactante; EAN: enterocolitis aguda necrotizante; HIV: hemorragia intraventricular; LPV: leucomalasia periventricular; V I: ventrículo izquierdo.

Conclusiones

Existen importantes implicaciones de los estudios evaluados. Primero, el tratamiento de rutina para inducir el cierre temprano del CAP en prematuros no debe utilizarse porque no ayuda a estos RN. Luego, el concepto de que un CAP es, por si mismo, dañino para los prematuros debe ponerse de lado, ya que si fuera así, el cierre del conducto arterioso que se ha logrado alcanzar en los ensayos realizados, debería reducir los efectos dañinos, lo cual no se ha podido obtener. Tampoco deberían hacerse conclusiones de los meta-análisis negativos pues sería erróneo concluir que no hay pretérminos de muy bajo peso al nacer que se puedan beneficiar del cierre ductal. Desafortunadamente no se conoce de forma precisa cómo identificarlos o cuándo y cómo tratarlos.⁴⁵

El cierre farmacológico del CAP es exitoso en aproximadamente el 80% de los pacientes tratados, pero hasta un 50% de los pretérminos menores de 25 semanas de edad gestacional y menos de 750g de peso fallan al tratamiento médico³³. En algunos centros la ligadura quirúrgica se considera de primera línea en pacientes con EAN, HIV, hemorragia pulmonar, trombocitopenia y oliguria severa. Actualmente no hay evidencia en la literatura que recomiende la ligadura quirúrgica sobre el tratamiento médico como un abordaje de primera línea.³⁵ En general, la ligadura quirúrgica se contempla si falla el tratamiento médico.

Los pretérminos sometidos a ligadura quirúrgica representan una población de alto riesgo en virtud de la severidad de su enfermedad y compleja evolución preoperatoria y postoperatoria, las cuales pueden contribuir a los resultados

adversos en el neurodesarrollo. El procedimiento quirúrgico en sí es poco probable que contribuya de forma directa a lesión cerebral. El cortocircuito de izquierda a derecha crónico a nivel del CAP previo a la ligadura, el compromiso intraoperatorio en la saturación de oxígeno cerebral, y la inestabilidad hemodinámica postoperatoria secundaria a los efectos fisiológicos del procedimiento son los contribuyentes biológicos más probables de la lesión cerebral.⁴⁸

Bibliografía

1. Schneider Douglas, Moore John W. Patent Ductus Arteriosus. *Circulation*. 2006; 114: a1873-1882.
2. Sasi A, Deorari A. Patente Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Indian Pediatrics*. Vol 48; 2011: 301-307.
3. Plasencia Garcia I, Callejón Callejón A, et al. Ibuprofen frente a Indometacina en el tratamiento del conducto arterioso persistente (CAP). *BSCP Can Ped*, Vol 30,no 1, 2006: 101-107.
4. Shannon E.G., Hamrick, MD and Hansmanns. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*, Vol 125, num 5, 2010:1020-1028.
5. Clyman RI, Mauray F, Roman C, et al. Effects of antenatal glucocorticoid administration on persistent ductus arteriosus of preterm lambs. *AmJ Physiol*. 1981;241(3):H415–H420
6. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatric*. 2007;150(3):216 –219
7. Mint LR, Mohr BR, Makah RW, et al. Prevention of intraventricular hemorrhage by indometacina in male preterm infants. *J Pediatr*.2004;145(6):832– 834
8. Choy BM, Lee KH, Eun BL, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*. 2005;115(3)
9. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 2000;343(10):674–681
10. Seghal A., McNamara PP. The ductus arteriosus: A Refined Approach. *Seminars in Perinatology*. 2012; 36: 105-113.
11. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all?. *Seminars in Perinatology*. 2012; 36: 123-129.
12. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI: Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr* 157:381- 387, 2010
13. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, et al: Patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: Complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med* 29:327-334, 2001
14. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, et al: Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 138:205-211, 2001

15. Koch J, Hensley G, Roy L, et al: Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 117:1113-1121, 2006
16. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, et al: Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics* 119:1165-1174, 2007
17. Noori S, Friedlich P, Seri I, et al: Changes in myocardial function and haemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 150:597-602, 2007
18. Lemmers PM, Molenschot MC, Evens J, et al: Is cerebral oxygen supply compromised in preterm infants undergoing surgical closure for patent ductus arteriosus? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 95:F429-F434, 2010
19. Leslie AT, Keyzers M, EL-Khuffash A, et al: Impact of patent ductus arteriosus (PDA) Ligation on Cerebral Electrical Activity in preterm Infants, in *Pediatric Academic Societies Annual Meeting*. Denver, Colorado, 2011, E-PAS 4455.7
20. Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, et al: Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 224:350-355, 1996
21. Friedman Z, Demers LM, Marks KH, et al: Urinary excretion of prostaglandin E following the administration of furosemide and indomethacin to sick low-birth-weight infants. *J Pediatr* 93:512-515, 1978
22. Skinner JR, Hunter S, Poets CF, et al: Haemodynamic effects of altering arterial oxygen saturation in preterm infants with respiratory failure. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 80:F81-F87, 1999
23. El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, et al: Severity of the ductal shunt: A comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 90:F419-F422, 2005.
24. Narayanan-Sankar M, Clyman RI. Pharmacologic Closure of Patent Ductus arteriosus in the neonate. *NeoReviews* Vol 4, No8: 215-220, 2003.
25. Su BH, Watanabe T, et al. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Archives of Disease in Childhood* 1997; 77F36-40.
26. Noori S. Pros and Cons of Patent Ductus Arteriosus Ligation: Hemodynamic Changes and Other Morbidities After Patent CA Arteriosus Ligation. *Seminars in Perinatology* 36: 139-145. 2012.
27. Kimball TR, Ralston MA, Khoury P, et al: Effect of ligation of patent ductus arteriosus on left ventricular performance and its determinants in premature neonates. *J Am Coll Cardiol* 27:193-197, 1996
28. Noori S, Friedlich P, Seri I, et al: Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 150:597-602, 2007
29. McNamara PJ, Stewart L, Shivananda SP, et al: Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic performance in premature infants weighing less than 1000 g. *J Thorac Cardiovasc Surg* 140:150-157, 2010

30. Waleh N, McCurnin DC, Yoder BA, et al: Patent ductus arteriosus ligation alters pulmonary gene expression in preterm baboons. *Pediatr Res* 69:212-216, 2011
31. Davis JT, Baciewicz FA, Suriyapa S, et al: Vocal cord paralysis in premature infants undergoing ductal closure. *Ann Thorac Surg* 46:214-215, 1988
32. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr* 2010;157: 381-7
33. El-Khuffash AF, Jain A, McNamara PJ. Enhancing the Care of Preterm Infants Undergoing Surgical Ligation of a Patent Ductus Arteriosus. *Neonatology Today*. 2011; Vol6/8: 1-12.
34. Sehgal A, McNamara PJ. Coronary Artery Hypo-Perfusion Is Associated with Impaired Diastolic Dysfunction in Preterm Infants after Patent Ductus Arteriosus (PDA) Ligation. *PAS* . 2007
35. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD003951.
36. Leslie A, Keyzers M, EL-Khuffash A, Jain A, Rogerson S, McNamara PJ. Impact of Patent Ductus Arteriosus Ligation on Cerebral Electrical Activity in Preterm Infants. *PAS* . 2011.
37. Hou X, Ding H, Teng Y, Zhou C, Tang X, Li S, et al. Research on the relationship between brain anoxia at different regional oxygen saturations and brain damage using near-infrared spectroscopy. *Physiol Meas* .2007; 28:1251-1265.
38. Mandhan P, Brown S, Kukkady A, Samarakkody U. Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants. *Congenit Heart Dis*. 2009;4:34-37.
39. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent CA arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr*.1983;102:895-906.
40. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr*. 2007;150:229-34, 234.
41. El-Khuffash AF, McNamara PJ. The patent ductus arteriosus ligation decision. *J Pediatr*. 2011;158:1037-1038.
42. Vida VL, Lago P, et al. Is There an Optimal Timing for Surgical Ligation of Patent ductus Arteriosus in Preterm Infants? *Ann Thorac Surg* 2009; 87:1509-16
43. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am J Perinatol* 2003;20:313–20.
44. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol* 2010;30:241–52.
45. Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2012; 97:80-83.

46. El-Khuffash AF, Jain A, Weisz D, Mertens L, McNamara PJ. Assessment and Treatment of Post Patent ductus Arteriosus Ligation Syndrome. *J Pediatr* 2014; 165:46-52.
47. Evans N. Current Controversies in the Diagnosis and Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Adv Neonatal Care* 3(4)2003: 168-177.
48. El-Khuffash AF, Jain A, Weisz D, Mertens L, McNamara PJ. Ligation of the Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: Understanding the Physiology. *J Pediatr* 2013; 162(6):1100-1106.
49. McNamara PJ, Stewart L, Shivananda SP, Stephens D, Sehgal A. Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic performance in premature infants weighing less than 1000 g. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010;140:150-7.
50. Lemyre B, Liu L, Moore GP, Lawrence SL, Barrowman NJ. Do intraoperative fluids influence the need for post-operative cardiotropic support after a PDA ligation? *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2011;13:1-7.
51. Jain A, Sahni M, El-Khuffash A, Khadawardi E, Sehgal A, McNamara PJ. Use of targeted neonatal echocardiography to prevent postoperative cardiorespiratory instability after patent ductus arteriosus ligation. *J Pediatr* 2012;160:584-9.
52. Naik-Mathuria B, Chang S, Fitch ME, Westhoff J, Brandt ML, Ayres NA, et al. Patent ductus arteriosus ligation in neonates: preoperative predictors of poor postoperative outcomes. *J Pediatr Surg* 2008;43:1100-5.
53. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am J Perinatol* 2003;20: 313-20.
54. Janvier A, Martinez JL, Barrington K, Lavoie J. Anesthetic technique and postoperative outcome in preterm infants undergoing PDA closure. *J Perinatol* 2010;30:677-82.
55. El-Khuffash AF, McNamara PJ. The patent ductus arteriosus ligation decision. *J Pediatr* 2011;158:1037-8.
56. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994;70:F112-7.
57. Bomelburg T, Jorch G. Abnormal blood flow patterns in renal arteries of small preterm infants with patent ductus arteriosus detected by Doppler ultrasonography. *Eur J Pediatr* 1989;148:660-4.
58. Ng PC, Lam CW, Lee CH, Ma KC, Fok TF, Chan IH, et al. Reference ranges and factors affecting the human corticotropin-releasing hormone test in preterm, very low birth weight infants. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:4621-8.
59. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF: The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacol* 2013, 21(3):201–232.
60. 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):e1618–e1621.

61. Oncel MY, Yurttutan S, Uras N, Altug N, Ozdemir R, Ekmen S, Erdeve O, Dilmen U: An alternative drug (paracetamol) in the management of patent ductus arteriosus in ibuprofen-resistant or contraindicated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013, 98(1):F94
62. Sinha R, Negi V, Dalal SS: An interesting observation of PDA closure with oral paracetamol in preterm neonates. *J Clin Neonatol* 2013, 2(1):30–32.
63. Tekgunduz KS, Ceviz N, Demirelli Y, Olgun H, Caner I, Sahin IO, Yolcu C: Intravenous paracetamol for patent ductus arteriosus in premature infants - a lower dose is also effective. *Neonatology* 2013, 104(1):6–7.
64. Terrin G, Conte F, Ocel MY, et al. Paracetamol for the Treatment of Patent ductus Arteriosus in Preterm Neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 0: F1-F10.
65. Alan S, Kahvecioglu D, Erdeve O, et al. Is Paracetamol a useful Treatment for ibuprofen-resistant patent ductus Arteriosus? *Neonatology* 2013;104:170
66. Nemerofsky S, Parravicini E, Kleinman C, et al. The natural course of the ductus arteriosus in very low birthweight infants. *E-PAS*. 2006;59:542.
67. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of a patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (2):CD003481.
68. Heyman E, Morag I, Batash D, et al. Closure of Patent Ductus Arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: A pilot study. *Pediatrics*. 2003; 112:e354.
69. Rojas Villalvazo JM, Ramírez Rodríguez CA, et al. Para cierre del ductus arterioso permeable con ibuprofeno oral por vía enteral. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*. 2013; 30(2); 76-79.