

# Ductus arterioso persistente y morbilidades intrahospitalarias en Recién Nacidos de muy bajo peso al nacer

## *Persistent ductus arteriosus and in-hospital morbidities in newborns of very low birth weight*

Larissa Genes<sup>(1)</sup>, Claudia Rodas<sup>(1)</sup>, Ramón Mir<sup>(1)</sup>, José Lacarrubba<sup>(1)</sup>, Elizabeth Céspedes<sup>(1)</sup>, Elvira Mendieta<sup>(1)</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El ductus arterioso persistente (DAP) es el defecto cardiocirculatorio más frecuente en prematuros, está inversamente relacionado con la edad gestacional y el peso al nacimiento; y se asocia a diversas complicaciones. **Objetivo:** Evaluar la morbilidad asociada a la presencia de ductus arterioso persistente (DAP) en Recién Nacidos de muy bajo peso al nacer (RMBPN). **Materiales y Métodos:** Estudio retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte de RMBPN admitidos en la UCIN, de enero de 2013 a diciembre de 2015. Excluidos RN con malformaciones congénitas, fallecidos en sala de parto, fallecidos el primer día de vida asociados a asfixia perinatal severa y trasladados a otras instituciones. Las características basales fueron: peso, edad gestacional, sexo, control prenatal, hipertensión materna, embarazo múltiple, restricción del crecimiento, corticoide prenatal, ruptura prolongada de membranas, tipo de parto, Apgar. Las morbilidades analizadas fueron: distres respiratorio (SDR), hemorragia pulmonar, enterocolitis necrozante (ECN), hemorragia intraventricular (HIV), sepsis, soporte respiratorio, broncodisplasia pulmonar (DBP), ruptura alveolar, retinopatía del prematuro (ROP), días de internación y muerte. Se consignaron los datos en SSPS 17 y Epi info 7.2, se aplicó la prueba X<sup>2</sup> o Fischer, t de Student o la prueba de Mann Whitney. Significancia p < 0,05 con intervalo de confianza 95%. **Resultados:** Se incluyeron 131 RN, con DAP 62 y sin DAP 69, cuyas características basales fueron similares, salvo el uso de corticoides prenatales para el grupo sin DAP (p 0.035) RR 0,7 (0,5-0,9). Los RN con DAP tuvieron SDR (p 0,0003) RR 1,5 (1,1-1,9), hemorragia pulmonar (p 0,024) RR 8,9 (1,1-69), ventilación mecánica (p

### ABSTRACT

**Introduction:** Patent ductus arteriosus (PDA) is the most frequent cardiocirculatory defect in preterm infants; it is inversely related to gestational age and birth weight; it is also associated with various complications. **Objective:** To determine the intrahospital morbidities in very low birth weight infants (VLBWI) with and without PDA. **Materials and Methods:** This was a retrospective study of cases and controls nested in a cohort of VLBWI admitted in the NICU, from January 2013 to December 2015. We excluded newborns with congenital malformations, who died in the delivery room, who died on the first day of life because of severe perinatal asphyxia or who were transferred to other institutions. The baseline characteristics were: weight, gestational age, sex, prenatal, maternal hypertension, multiple pregnancy, growth restriction, prenatal corticosteroids, prolonged rupture of membranes, type of delivery, and Apgar score. The morbidities analyzed were respiratory distress (RDS), pulmonary hemorrhage, necrotizing enterocolitis (NEC), intraventricular hemorrhage (IVH), sepsis, respiratory support, bronchopulmonary dysplasia (BPD), alveolar rupture, retinopathy of prematurity (ROP) and death. The data were recorded in SSPS 17 and Epi info 7.2, the X<sup>2</sup> or Fischer test, Student t test and the Mann Whitney test were applied. Significance was defined as p < 0.05 with a 95% confidence interval. **Results:** We included 131 newborns, 62 with PDA and 69 without PDA, whose baseline characteristics were similar, except for the use of prenatal corticosteroids in the group without PDA (p 0.035) RR 0.7 (0.5-0.9). Newborns with PDA had more RDS (p 0.0003) RR 1.5 (1.1-1.9), pulmonary hemorrhage (p 0.024) RR 8.9

<sup>1</sup> Departamento Neonatología del Hospital de Clínicas. San Lorenzo, Paraguay.

**Correspondencia:** Dra. Larissa Genes. E-mail: larigenesf@hotmail.com

**Conflicto de intereses:** Los autores declaran no poseer conflicto de interés.

Recibido: 02/11/2016. Aceptado: 22/12/2016.

Doi: 10.18004/ped.2016.diciembre.199-206

0,0001) RR 1,7(1,3-2,2), oxígeno a los 28 días (p 0,001) RR 2,2 (1,3-3,8), mayor duración de NPT (p 0,01), transfusiones (p 0,01) RR 1,7(1,3-2,2), HIV (p 0,003) RR 2,1 (1,2-3,6), BDP (p 0,0001) RR 2,6(1,5-4,5), y mayor cantidad de días de internación (p 0,008). Riesgo de muerte (p 0,001) RR 3,5 (1,5-8,2). Sin asociación con ENC (p 0,195), ROP (p 0,739), Sepsis clínica (p 0,123) ni sepsis tardía (p 0,12). **Conclusión:** Los RMBPN con DAP tuvieron mayor riesgo de muerte y morbilidades graves en comparación con los que no desarrollaron DAP.

**Palabras clave:** Ductus arterioso permeable, Recién Nacido de muy bajo peso, morbilidades neonatales.

## INTRODUCCIÓN

El ductus arterioso persistente (DAP) es el defecto cardiocirculatorio más frecuente en los recién nacidos (RN) prematuros. Posterior al nacimiento en la mayoría de los RN ocurre constricción del ductus resultado de la hipoxia de la íntima, remodelación y cierre definitivo, este proceso ocurre en las primeras 72 horas en la mayoría de los RN a término; en los RN prematuros  $\geq 29$  semanas de Edad gestacional (EG) ocurre la constricción ductal al cuarto día. Sin embargo, en los extremadamente prematuros el ductus persiste abierto 70% en los  $\leq 28$  semanas y 80% 24-25 semanas<sup>(1,2)</sup>.

La constricción ductal temprana ocurre debido a cambios en la hemodinamia circulatoria, aumento de los niveles de oxígeno y disminución de la concentración de las prostaglandinas en la circulación. Los fallos se asocian con la inmadurez gestacional, falta de corticoides prenatales y distres respiratorio<sup>(3,4)</sup>.

Problemas asociados con el fracaso del cierre temprano del DAP incluyen: insuficiencia cardíaca, dependencia del ventilador, hipotensión, hemorragia pulmonar y alteraciones de la perfusión cerebral. El robo ductal disminuye el flujo sanguíneo de los órganos y produce aumento del flujo sanguíneo pulmonar, constituyendo la fisiopatología de esas condiciones<sup>(5-7)</sup>. El cierre del DAP detiene el proceso y mejora la compliance pulmonar<sup>(8)</sup>.

Los tratamientos establecidos para DAP son: inhibidores de la Prostaglandina H<sub>2</sub> sintetasa (indometacina e ibuprofeno), ligadura quirúrgica del ductus, cierre tardío mediante cateterismo intervencionista<sup>(1)</sup>. La indometacina y el ibuprofeno reducen la vasodilatación por inhibición de la

(1,1-69), mechanical ventilation (p 0,0001) RR 1.7 (1.3-2.2), oxygen at 28 days (p 0.001) RR 2.2 (1.3-3.8), longer duration of TPN (p 0.01), transfusions (p 0.01) RR 1.7 (1.3-2.2), IVH (p 0.003) RR 2.1 (1.2-3.6), BPD (p 0.0001) RR 2.6 (1.5-4.5), more hospitalization days (p 0.008) and a risk of death (p 0.001) RR 3.5 (1.5-8.2). No association with was observed with NEC (p 0.195), ROP (p 0.739), clinical sepsis (p 0.123) or late sepsis (p0.12). **Conclusion:** VLBWI with PDA had a higher risk of death and severe morbidity compared to those who did not have PDA.

**Key words:** patent ductus arteriosus, newborns with very low birth weight, neonatal morbidities.

ciclooxigena y la peroxidasa; la eficacia disminuye postnatalmente por un cambio en el sistema de regulación de los vasodilatadores. Aunque la indometacina y el ibuprofeno han demostrado ser eficaces en el cierre del conducto, los efectos a largo plazo del DAP sobre la enfermedad pulmonar crónica, enterocolitis necrotizante o la supervivencia siguen siendo temas de estudio<sup>(9-11)</sup>. Más recientemente se han estudiado los efectos del paracetamol (acetaminofeno) y el ibuprofeno oral como opciones de tratamiento<sup>(12,13)</sup>.

Los corticoides prenatales, reanimación cuidadosa, manejo adecuado de líquidos y el cuidado respiratorio son estrategias que además deben emplearse en estos pacientes<sup>(1)</sup>.

La mayoría de los neonatólogos concuerdan que el DAP debe tratarse en RN de menos de 28 semanas y cuando el tamaño ductal es moderado requiriendo ventilación mecánica; los criterios varían cuando se trata de RN de mayor edad gestacional y que no se encuentran en ventilación mecánica<sup>(14)</sup>.

En los RN el DAP aumenta la hiperemia pulmonar y puede generar edema pulmonar, disminuye la perfusión renal, mesentérica y cerebral; tratamientos farmacológicos y quirúrgicos pueden eliminar estas alteraciones hemodinámicas, por otro lado existe una alta posibilidad que el conducto cierre en forma espontánea (sin tratamiento específico) durante el periodo neonatal, exponiendo a los RN a un tratamiento temprano con fármacos o procedimientos que ellos podrían no necesitar<sup>(15,16)</sup>.

La mayoría de los estudios controlados aleatorizados evalúan la relación entre el momento del tratamiento

(temprano o tardío) y el cierre del DAP. Estudios que evaluaron RN prematuros cuando el DAP se convirtió en sintomático luego de varios días de edad, encontró que el cierre temprano no alteró la incidencia de morbilidad neonatal grave al comparar con un enfoque en donde se retrasó el cierre del DAP. La eficacia del fármaco para producir el cierre del ductus permanece inversamente relacionada con la edad post natal en el momento del tratamiento<sup>(10,17,18)</sup>.

Las mediciones ecocardiográficas tempranas pueden identificar a los RN que probablemente desarrollan compromiso cardiovascular por el DAP y dar tratamiento temprano a una población más específica<sup>(19,20)</sup>.

No está claro si la asociación entre DAP y las morbilidades neonatales son debidas a la derivación ductal de izquierda a derecha, terapias utilizadas para tratarla o la inmadurez del RN con la probabilidad que las desarrolle<sup>(1)</sup>.

### Objetivo General

Evaluar la morbilidad asociada a la presencia de ductus arterioso persistente (DAP) en Recién Nacidos de muy bajo peso al nacer (RMBPN).

### Objetivos Específicos

- Comparar la frecuencia de morbilidades graves durante la internación en RMBPN con y sin DAP.
- Establecer si existen diferencias de mortalidad en los RMBPN con y sin DAP.
- Evaluar si los RMBPN con DAP requieren mayor soporte respiratorio, nutricional y tiempo de internación.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Diseño:** Estudio retrospectivo de casos y controles anidado en una cohorte.

**Periodo de estudio:** 1 de enero de 2013 a 31 de diciembre de 2015 (36 meses).

**Sujetos del estudio:**

**Casos:** RMBPN (peso al nacer  $\leq$  1500 gramos) con diagnóstico de DAP confirmado mediante ecocardiografía doppler.

**Controles:** RMBPN sin diagnóstico de DAP.

**Muestra de estudio:** RMBPN entre 500 y 1500 gramos, admitidos en la UCIN del Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas; de enero 2013

a diciembre 2015, en quienes se realizó ecocardiografía para definir presencia o no de DAP.

Se excluyeron RN con malformaciones congénitas incompatibles y anomalías cromosómicas, fallecidos en sala de parto, fallecidos el primer día de vida en asociación con asfixia perinatal severa y RN trasladados a otros hospitales.

**Aspectos éticos:** La revisión de las historias clínicas se realizó en forma confidencial, el estudio no presentó costo ni daño a los pacientes, teniendo por finalidad obtener mayor información sobre la evolución de los RMBPN con DAP y mejorar el manejo terapéutico de los mismos conociendo los riesgos que presentan.

### Variables:

**Características de los grupos:** Peso al nacer, edad gestacional, sexo, edad materna, corticoides prenatal, control del embarazo, hipertensión arterial materna, embarazo múltiple, restricción del crecimiento intrauterino, ruptura prolongada de membranas, tipo de parto, Apgar al 1° y al 5° minuto.

### Comorbilidades:

**Morbilidades graves:** Síndrome de Distres Respiratorio (SDR), Ruptura alveolar, Enterocolitis Necrozante (ECN), Sepsis (tardía y clínica), Hemorragia pulmonar, Broncodisplasia Pulmonar (BDP), Retinopatía del Prematuro (ROP), Hemorragia Intraventricular (HIV).

**Intervenciones hospitalarias:** Soporte respiratorio, nutricional y días de internación.

### Mortalidad.

**Hipótesis nula:** No existen diferencias en las comorbilidades durante la internación en UCIN de los RMBPN con DAP y sin DAP.

**Hipótesis alternativa:** Los RMBPN con DAP presentan mayores comorbilidades intrahospitalarias.

**Análisis de datos:** Se consignaron los datos en SSPS 17 y Epi info 7.2, se aplicó la prueba t de Student o la prueba de Mann Whitney para la comparación de las medias y la prueba X<sup>2</sup> o Fisher para la comparación de las proporciones según corresponda. Significancia  $p < 0,05$  con intervalo de confianza 95%.

## RESULTADOS

Nacieron en el Departamento de Neonatología del Hospital de Clínicas entre enero del 2013 a diciembre del 2015 un total de 165 RN con peso entre 500 a 1500 gramos; de ellos fallecieron en sala de partos 16, se trasladaron a otro hospital 7. Ingresaron a UCIN 142 RMBPN; presentaron malformaciones que comprometen la vida 3, fallecieron el primer día en asociación con asfixia perinatal 6 y en 2 los datos fueron insuficientes (no se realizó ecocardiografía). Reunieron los criterios de inclusión 131 RN. De los cuales se clasificaron en dos grupos: pacientes con DAP 62 y pacientes sin DAP 69 (Figura 1).

En los RMBPN con DAP el diagnóstico inicial fue: clínico y ecocardiográfico en 39, clínico en 2 (posteriormente confirmado por ecocardiografía) y ecocardiográfico en 21.

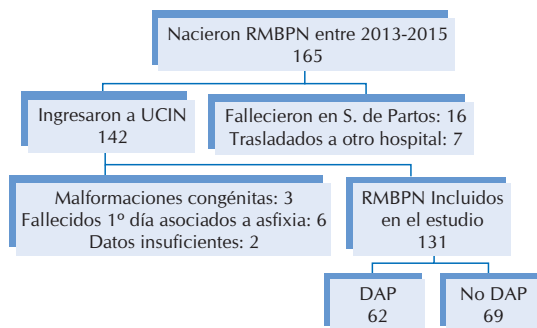


Figura 1. Organigrama de selección de la muestra de pacientes.

De los pacientes con DAP en donde el diagnóstico inicial fue clínico y ecocardiográfico 39/39 (100%) recibieron tratamiento farmacológico, en aquellos en los que el diagnóstico inicial fue clínico 2/2 (100%) recibieron tratamiento farmacológico y en aquellos con diagnóstico inicial ecocardiográfico recibieron tratamiento farmacológico 13/21 (62%), en los restantes 8 RN que no recibieron tratamiento el shunt ductal no presentaba repercusión hemodinámica y se confirmó el cierre en forma espontánea. El tratamiento farmacológico administrado fue ibuprofeno en todos los casos y sólo 3/62 (4,8%) requirieron ligadura quirúrgica luego del fracaso del tratamiento farmacológico.

Se caracterizaron ambos grupos con los datos perinatales; no encontrando diferencias en cuanto al peso de nacimiento, edad gestacional, sexo, edad materna, controles del embarazo, hipertensión arterial materna, embarazo múltiple, RCIU, rotura

prolongada de membrana, tipo de parto, ni puntuación del Apgar al primer ni al quinto minuto. Si hubo diferencia en cuanto a la utilización de corticoides prenatales administrados para la maduración pulmonar en el grupo DAP 54,8% y en el grupo no DAP 72,4% (p 0,035) RR 0,7 (0,5–0,9) (Tabla 1).

Tabla 1. Caracterización de Recién Nacidos de muy bajo peso (RMBPN).

Características	DAP 62	No DAP 69	p
Peso de nacimiento (gramos)	1063±231	1280±184	0,075
Edad gestacional (sem)	29±2,1	31±2,1	0,857
Sexo (n,%): masc/fem	31/31 (50/50)	43/26(63/37)	0,157
Edad materna (años)	26,8±7,6	28,2±6,3	0,151
Corticoides prenatales (n,%)	34 (54,8)	50 (72,4)	0,035*
Control del embarazo (n,%)	57 (91,9)	64 (92,7)	0,86
Hipertensión arterial materna (n,%)	22 (35,5)	32 (46,4)	0,206
Embarazo Múltiple (n,%)	7 (11,3)	11 (15,9)	0,44
RCIU (n,%)	17 (27,4)	26 (37,7)	0,211
RPM= 24h (n,%)	7 (11,3)	11 (15,9)	0,44
Tipo de parto (n,%): espontáneo	24 (38,7)	16 (23,2)	0,054
Cesárea con TP	10 (16,1)	16 (23,2)	0,311
Cesárea sin TP	28 (45,1)	37 (53,6)	0,333
Apgar al primer minuto ≤ 6	29 (46,8)	22 (31,9)	0,08
≥ 7	33 (53,2)	47 (68,1)	0,08
Apgar al quinto minuto ≤ 6	12 (19,4)	7 (10,1)	0,135
≥ 7	50 (80,6)	62 (89,9)	0,135

\* RR 0,7 (0,5-0,9) OR 0,4 (0,2-0,9)

RCIU: Restricción de crecimiento intrauterino.

RPM: Rotura prolongada de membranas.

TP: Trabajo de Parto.

Se realizó el análisis comparativo de las comorbilidades durante la internación en UCIN encontrando: SDR en el grupo DAP 83,9% RR 1,5 (1,1–1,9) con relación al no DAP 55%, por tanto la utilización de surfactante también fue mayor 72,5% en DAP y 30,4% en no DAP.

Con relación al soporte respiratorio se consideró: días totales de Oxígeno para DAP 17,5 ±12,5 y en no DAP 12,4 ±13,5; la asistencia respiratoria mecánica convencional en el grupo DAP 82,3% RR 1,7 (1,3–2,2) y en no DAP 47,8%. El porcentaje de utilización de Oxígeno durante 28 días fue de 46,5% en DAP comparado con 20,5% en el grupo no DAP RR 2,2 (1,3–3,8). El porcentaje de uso de Oxígeno a las 36 semanas de EG corregida fue 26,9 % en DAP con relación a 12,5% en no DAP RR 2,1 (0,9–4,7). No hubo diferencias significativas en relación al porcentaje ni días de uso de presión positiva continua en vías aéreas (CPAP).

La presencia de ENC en DAP fue de 16,1% y en no DAP 8,7%; Sepsis Tardía se observó en 43,5% en DAP y en 30,4% en no DAP; Ruptura Alveolar se presentó en 6,4% de DAP y en 5,8% de no DAP. Valores no significativos para estas tres últimas morbilidades.



Al evaluar las pautas alimentarias se observó un retraso en el inicio de la alimentación enteral en el grupo DAP de  $4,4 \pm 3,3$  días en comparación a  $2,9 \pm 2$  días del no DAP ( $p$  0,016). Los días totales de nutrición parenteral también fueron mayores 22 versus 15 ( $p$  0,01).

Los días de internación fueron en promedio de  $54 \pm 32$  en DAP y de  $47 \pm 24$  en no DAP. El porcentaje de pacientes que requirieron transfusión de GRC fue mayor en el grupo DAP 87% comparado con 50 % del no DAP. El número de transfusiones en promedio por paciente fue de  $3,7 \pm 2,8$  en DAP con relación a  $2,3 \pm 1,6$  en no DAP (Tabla 2).

**Tabla 2.** Comorbilidades intrahospitalarias de Recién Nacidos de muy bajo peso (RMBPN).

Morbilidades e intervenciones	DAP 62	No DAP 69	p	RR
SDR (n,%)	52 (83,9)	38 (55)	0,0003	1,5 (1,1-1,9)
Surfactantes (n,%)	45 (72,5)	21 (30,4)	0,0001	2,3 (1,6-3,5)
Días de Oxígeno	$17,5 \pm 12,5$	$12,4 \pm 13,5$	0,04	
CPAP (n,%)	19 (30,6)	14 (20,3)	0,173	1,5 (0,8-2,7)
Días de CPAP	$4,4 \pm 2,9$	$6,6 \pm 8,2$	0,785	
ARM-VC (n,%)	51 (82,3)	33 (47,8)	0,0001	1,7 (1,3-2,2)
Días de ARM-VC	$17,8 \pm 17,6$	$9,9 \pm 15$	0,095	
Ruptura alveolar (n,%)	4 (6,4)	4 (5,8)	0,876	1,1 (0,2-4,2)
Oxígeno 28 días (n,%)	27/58 (46,5)	14/68 (20,5)	0,001	2,2 (1,3-3,8)
Oxígeno a las 36 sem EGC(n,%)	14/52 (26,9)	8/64 (12,5)	0,048	2,1 (0,9-4,7)
ENC (n,%)	10 (16,1%)	6 (8,7%)	0,194	1,8 (0,7-4,8)
Sepsis Tardía (n,%)	27 (43,5)	21 (30,4)	0,12	1,4 (0,9-2,2)
Sepsis Clínica (n,%)	38 (61,3)	33 (47,8)	0,123	1,2 (0,9-1,7)
Trasfusiones GRC (n,%)	54 (87)	35 (50,7)	0,0001	1,7 (1,3-2,2)
Nº de Transfusiones	$3,7 \pm 2,8$	$2,3 \pm 1,6$	0,023	
Días de internación	$54,03 \pm 32,9$	$47,8 \pm 24,2$	0,008	
Edad al inicio de Alim. Ent.	$4,4 \pm 3,3$	$2,9 \pm 2$	0,016	
Edad 100ml/kg Alim. Ent.	$24 \pm 10,8$	$17,7 \pm 11,2$	0,616	
Días de NPT	$22,11 \pm 19$	$15 \pm 11,3$	0,01	

SDR: Síndrome de Distres Respiratorio.

CPAP: Presión continua positiva en vías aéreas.

ARM-VC: Asistencia respiratoria mecánica - Ventilación convencional.

EGC: Edad gestacional corregida.

ENC: Enterocolitis necrozante.

GRC: Glóbulos rojos concentrados.

Alim. Ent: Alimentación enteral.

NPT: Nutrición parenteral total.

La hemorragia pulmonar se presentó como complicación en 12,9% (8/62) de los pacientes con DAP RR 8,9 (1,1 - 69) comparado con los no DAP 1,4% (1/69). La hemorragia intraventricular se diagnosticó en 47,3% del grupo DAP en relación a 22,1% del no DAP RR 2,1 (1,2 - 3,6); siendo la HIV severa también más frecuente en DAP 16,4% (9/55) comparado con no DAP 4,4% (3/68).

Se realizó el diagnóstico de BDP en 55,7 % (29/52) del DAP en relación a 20,9% del grupo no DAP RR 2,6 (1,5 - 4,5). No hubo diferencias significativas en el hallazgo de ROP 12,5% para DAP y 8,6% (14/67) para no DAP. La mortalidad se registró en 30,6% (19/62)

del grupo DAP comparado con 8,7% (6/69) del no DAP RR 3,5 (1,5 - 8,2) (Tabla 3).

**Tabla 3.** Principales morbilidades intrahospitalarias de Recién Nacidos de muy bajo peso (RMBPN).

Morbilidades	DAP 62	No DAP 69	p	RR
Hemorragia pulmonar (n,%)	8 (12,9)	1 (1,4)	0,024	8,9 (1,1-69)
HIC, ecoencefalografía (n,%)	26/55 (47,3)	15/68 (22)	0,003	2,1 (1,2-3,6)
I - II	17/55 (30,9)	12/68 (17,6)	0,084	1,7 (0,9-3,3)
III - IV	9/55 (16,4)	3/68 (4,4)	0,026	3,7 (1-13)
BDP (n,%)	29/52 (55,7%)	14/67 (20,9%)	0,0001	2,6 (1,5-4,5)
Leve	13/52 (25%)	7/67 (10,4%)	0,035	2,3 (1-5,5)
Moderada	11/52 (21,1%)	5/67 (7,5%)	0,029	2,8 (1-7,6)
Severa	5/52 (9,6%)	2/67 (3%)	0,237	3,2 (0,6-15,9)
ROP/evaluados (n,%)	6/48 (12,5)	5/58 (8,6)	0,739	1,4 (0,4-4,4)
Muerte (n,%)	19 (30,6)	6 (8,7)	0,001	3,5 (1,5-8,2)

HIC: Hemorragia intracraneana.

BDP: Broncodisplasia pulmonar.

ROP: Retinopatía del prematuro.

## DISCUSIÓN

El manejo clínico del DAP en RN prematuros es aun motivo de interrogantes. Sigue siendo un reto para los neonatólogos determinar si es necesario, y cuando tratar un DAP en RN prematuros<sup>(1)</sup>.

La frecuencia de RN con DAP está inversamente relacionada con la EG<sup>(2,21)</sup>. Por lo tanto, la asociación entre el DAP y morbilidades graves que se registran con mayor frecuencia a menor EG como hemorragia intraventricular, hemorragia pulmonar, NEC, DBP y muerte son difíciles de interpretar<sup>(22)</sup>. A su vez dichas morbilidades pueden ser condicionadas por el manejo clínico<sup>(2)</sup>.

Por lo tanto, en el presente estudio se compararon RMBPN con factores basales perinatales similares, y manejados en un solo centro. Ambos grupos menores a 32 semanas de edad gestacional. El peso al nacer en el grupo de DAP en promedio fue ligeramente menor ( $1.063 \pm 231$  versus  $1.289 \pm 184$ ) no constituyendo diferencias significativas. Las patologías maternas fueron similares, lo mismo que la vía de parto y los puntajes de Apgar al primer y al quinto minuto.

Teniendo en cuenta que se describe una asociación entre el desarrollo de corioamnionitis y la presencia de DAP, en este estudio se consideró la ruptura prolongada de membranas  $\geq 24$  horas como factor de riesgo perinatal, no encontrando diferencias en ambos grupos<sup>(23)</sup>.

Se observó que se cumple el factor protector de la administración prenatal de corticoides, en los

pacientes que presentaron DAP 54,8% con relación a los del grupo no DAP 72,8% ( $p=0,035$ ). La regulación del tono del ductus arterioso es modificada por la administración antenatal de glucocorticoides<sup>(24)</sup>.

Al analizar las morbilidades intrahospitalarias se observó una asociación entre SDR y a su vez, mayor necesidad de surfactante pulmonar con el grupo DAP, esto podría tener como factor potenciador que en el grupo DAP el porcentaje de corticoide antenatal fue menor.

El tensoactivo no afecta el comportamiento contráctil del ductus, más bien altera la resistencia vascular pulmonar y conduce a una presentación clínica más temprana del shunt de izquierda a derecha según estudios realizados en animales y humanos<sup>(25,26)</sup>.

Con relación al soporte respiratorio: el promedio de días de Oxígeno, la utilización de ARM convencional, Oxígeno 28 días y Oxígeno a las 36 semanas de EG corregida fueron mayores en el grupo de DAP. No así el porcentaje de uso de CPAP y los días de utilización del mismo. Probablemente eso traduce la gravedad del paciente y los efectos fisiológicos de la persistencia del shunt de izquierda a derecha que generarían un aumento del flujo vascular pulmonar con una enfermedad pulmonar grave y disminución de la compliáncie pulmonar<sup>(27,28)</sup>.

No se observó diferencias en cuanto al riesgo de ruptura alveolar, que estaría más relacionada con el manejo clínico de los RMBPN.

Se sabe que la liberación de prostaglandinas durante un proceso infeccioso se asocia con persistencia del DAP o reapertura del mismo, sin embargo no se encontró diferencias en los dos grupos en el riesgo de sepsis tardía ni sepsis clínica<sup>(4)</sup>.

En cuanto al soporte nutricional se observó un retraso en el inicio de la alimentación enteral y mayores días de nutrición parenteral total en el grupo DAP, el tiempo en que se llegó a un volumen enteral de 100ml/kg/día no arrojó diferencia significativa. Esto podría deberse a la cautela en el inicio y en el aumento del aporte enteral por el riesgo de menor perfusión a nivel mesentérico secundario al shunt ductal y a su vez por la administración de ibuprofeno. En un estudio realizado por Pastore, Kumaran, et al en donde evaluaron si el DAP es un

factor de riesgo de intolerancia alimentaria se encontró que el intervalo entre el inicio y la llegada de alimentación completa era mayor en los pacientes con DAP, lo que aumentaba cuando se combinaba sepsis y ductus<sup>(29-32)</sup>.

Aunque no se observó riesgo significativo en NEC al comparar ambos grupos, el porcentaje de pacientes con DAP que presentó esta complicación fue el doble al del grupo no DAP, no teniendo poder observar la diferencia (16% versus 8,7%).

La estadía hospitalaria más prolongada se observó en el grupo DAP en promedio de  $54\pm 34$  días avalando la gravedad de dichos pacientes.

Al realizar el análisis de las principales morbilidades graves se observó que el grupo de DAP tenía riesgo 8,9 veces de presentar Hemorragia pulmonar; similar al estudio de Sellmer et al donde las probabilidades de hemorragia pulmonar fueron mayores en los pacientes con DAP menores a 28 semanas<sup>(33)</sup>.

Para HIV el riesgo fue de 2,1 y al considerar la HIV severa (grados III y IV) el riesgo fue de 3,7 veces comparado con el grupo no DAP. El desarrollo de HIV podría relacionarse con la transición de un estado de bajo flujo sistémico a un estado de aumento del gasto cardiaco preductal conduciendo al aumento del flujo sanguíneo cerebral creando un evento de isquemia reperfusión<sup>(34)</sup>.

BDP fue también mayor en el grupo DAP con un riesgo de desarrollarla de 2,6 veces. En un estudio realizado por Tauzin et al sobre los efectos del DAP en la morbilidad y mortalidad en el análisis primario también encontraron una asociación entre DAP y BDP pero al realizar regresión logística no aportó dicha asociación explicando esa diferencia por el manejo restrictivo de volumen hídrico como estrategia de tratamiento empleada. Sellmer et al encontraron asociación entre DAP y BDP pero sólo en neonatos nacidos antes de las 28 semanas de EG. La sobrecarga pulmonar puede producir edema pulmonar, mayor necesidad de soporte ventilatorio, mal desarrollo de la estructura alveolar y, en última instancia, BPD<sup>(8,33,35,36)</sup>.

ROP no asoció diferencias significativas aunque la proporción sea mayor en DAP (12,5% versus 8,6%); necesitando un mayor número de pacientes para descartarla como factor de riesgo; al considerar que se

trata de pacientes con similar EG pero que requieren mayor apoyo respiratorio y soporte de oxígeno.

Finalmente al evaluar la mortalidad se observó un riesgo de muerte de 3,5 veces en el grupo de DAP.

Estudios anteriores realizados por Noori et al encontraron una tasa de mortalidad ajustada por factores perinatales de 8 veces más en los pacientes en quienes falló el cierre farmacológico del ductus que en aquellos con ductus cerrado, constituyendo la falla multiorgánica la principal causa de muerte; y Tauzin et al encontraron que la mortalidad por riesgo era independiente a similar EG<sup>(35,37)</sup>.

El estudio de Sellmer et al que evaluaron la morbilidad y mortalidad en RN menores de 32 semanas de EG con DAP al tercer día de vida encontraron un aumento de tres veces las probabilidades de muerte al comparar con RN sin DAP<sup>(33)</sup>.

Si bien se requieren más ensayos clínicos controlados aleatorizados, nuevas terapias están

evolucionando; por lo que, ajustando la evaluación individual del paciente, comprensión del riesgo y optimización del tratamiento permitiría mejorar los resultados de este grupo de pacientes.

## CONCLUSIONES

La presencia de DAP en los RMBPN se asoció con mayores morbilidades graves (hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular, BDP) en comparación con los que no presentaron DAP. Los RMBPN con DAP tuvieron mayor requerimiento de soporte respiratorio y transfusiones de GRC. La internación en UCIN fue mayor en los pacientes con DAP. En esta cohorte de RMBPN el riesgo de muerte fue de 3,5 veces en el grupo con DAP.

Por tanto, ante estos hallazgos deberíamos insistir con la utilización de corticoides prenatales como condición protectora y un adecuado manejo de los pacientes con DAP; principalmente en un país como el nuestro con altos índices de mortalidad neonatal, en donde esta patología la aumenta en más de tres veces.

---

## REFERENCIAS

1. Heuchan AM, Clyman R. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;0:F1-F6. doi:10.1136/archdischild-2014-306176
2. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics.* 2006;117:1113-21.
3. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation.* 2006;114(17):1873-82.
4. Golombek SG, Sola A, Baqueroa H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, Goldsmit G, Lemus L, Miura E, Pellicer A, Pérez JM, Rogido M, Zambosco G, van Overmeire B. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr.* 2008;69(5):454-81. doi: 10.1157/13128002
5. Sarkar S, Dechert R, Schumacher RE. Is refractory hypotension in preterm infants manifestation of early ductal shunting? *J Perinatol.* 2007;27:353-58.
6. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr.* 2000;137:68-72.
7. Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics.* 2008;121:142-47.
8. McCurnin D, Seidner S, Chang LY, Waleh N, Ikegami M, Petershack J, Yoder B, Giavedoni L, Albertine KH, Dahl MJ, Wang ZM, Clyman RI. Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics.* 2008;121:945-56.
9. Bökenkamp R, DeRuiter, van Munsteren C, Gittenberger-de Groot AC. Insights into the pathogenesis and genetic background of patency of the ductus arteriosus. *Neonatology.* 2010;98(1):6-17.
10. Clyman RI, Marayanan M. Patent ductus arteriosus a physiological basis for current treatment practices: current topics in neonatology. 4th ed. Hansen, TN: McIntosh N. W.B. Saunders Company; 2000.
11. Dani C, Vangi V, Bertini G, Pratesi S, Lori I, Favelli F, Ciuti R, Bandinelli A, Martano C, Murru P, Messner H, Schena F, Mosca F. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91:590-96.
12. 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:e1618-21.

13. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, Dilmen U. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2013;103:166-69.
14. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, Bech BH, Henriksen TB. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F505-F510. doi:10.1136/archdischild-2013-303816
15. Kaempf JW, Wu YX, Kaempf AJ, Wang L, Grunkemeier G. What happens when the patent ductus arteriosus is treated less aggressively in very low birth weight infants? *J Perinatol*. 2012;32:344-48.
16. Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2012;160:929-35.
17. McCurnin D, Seidner S, Chang LY, Waleh N, Ikegami M, Petershack J, Yoder B, Giavedoni L, Albertine KH, Dahl MJ, Wang ZM, Clyman RI. Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics*. 2008;121(5):945-56.
18. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;CD000174.
19. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr*. 2009;168:907-14.
20. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99:F99-F104.
21. Liu H, Manganiello V, Waleh N, Clyman RI. Expression, activity and function of phosphodiesterases in the mature and immature ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2008;64: 477-81.
22. Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97:F80-2.
23. Park HW, Choi Y-S, Kim KS, Kim S-N. Chorioamnionitis and patent ductus arteriosus: a systematic review and meta analysis. *PLoS ONE*. 201510(9):e0138114.
24. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, Granberg JP. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1981;98:123-26.
25. Kaapa P, Seppanen M, Kero P, Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1993;123:115-119.
26. Alpan G, Clyman RI. Cardiovascular effects of surfactant replacement with special reference to the patent ductus arteriosus. In: Robertson B, Taeusch HW, editors. *Surfactant therapy for lung disease: lung biology in health and disease*. New York: Marcel Dekker, Inc.; 1995. p. 531-545.
27. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infants. *Pediatrics*. 2010;125:1020-30.
28. Stefano JL, Abbasi S, Pearlman SA, Spear ML, Esterly KL, Bhutani VK. Closure of the ductus arteriosus with indomethacin in ventilated neonates with respiratory distress syndrome: effects of pulmonary compliance and ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:236-39.
29. Patole SK, Kumaran V, Travadi JN, Brooks JM, Doherty DA. Does patent ductus arteriosus affect feed tolerance in preterm neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F53-F55. doi: 10.1136/adc.2006.093708
30. Gianni ML, Sannino P, Bezze E, Plevani L, di Cugno N, Roggero P, Consonni D, Mosca F. Effect of co-morbidities on the development of oral feeding ability in pre-term infants: a retrospective study. *Sci Rep*. 2015;5:16603. doi: 10.1038/srep16603
31. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40:184-88.
32. Attridge JT, Clark R, Walker MW, Gordon PV. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: SIP is associated with early indomethacin exposure. *J Perinatol*. 2006;26:93-99.
33. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, Bech BH, Henriksen TB. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F505-F510. doi:10.1136/archdischild-2013-303816
34. Takami T, Sunohara D, Kondo A, Mizukaki N, Suganami Y, Takei Y, Miyajima T, Hoshika A. Changes in cerebral perfusion in extremely LBW infants during the first 72 h after birth. *Pediatr Res*. 2010;68:435-39.
35. Tauzin L, Joubert C, Noel A, Bouissou A, Moulies ME. Effect of persistent patent ductus arteriosus on mortality and morbidity in very low-birthweight infants. *Acta Pædiatrica*. 2012;101:419-23.
36. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, Lemons JA, Bauer CR, Ehrenkranz RA, Stoll BJ, Poole K, Wright LL; Neonatal Research Network. Association between fluid intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2005;147:786-90.
37. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, Sekar K. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123:e138-e144.