



UNIVERSIDAD  
SAN SEBASTIAN  
PROYECTO HUMANISTA CRISTIANO



# Ductus Arterioso Persistente

Constanza Herrera Torres

Residente Pediatría II Año

Rotación Neonatología

Viernes 13 Noviembre 2020

# Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant

Shannon E.G. Hamrick, MD,<sup>ab</sup> Hannes Sallmon, MD,<sup>c</sup> Allison T. Rose, MD,<sup>a</sup> Diego Porras, MD,<sup>d</sup> Elaine L. Shelton, PhD,<sup>e</sup> Jeff Reese, MD,<sup>e</sup> Georg Hansmann, MD, PhD<sup>f</sup>

Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2020;146(5):e20201209. State Of the Art Review Article.

# Introducción



**Cierre post natal** del ductus es estimulado por PO<sub>2</sub> y disminución de factores vasodilatadores (PG, ON, adenosina)



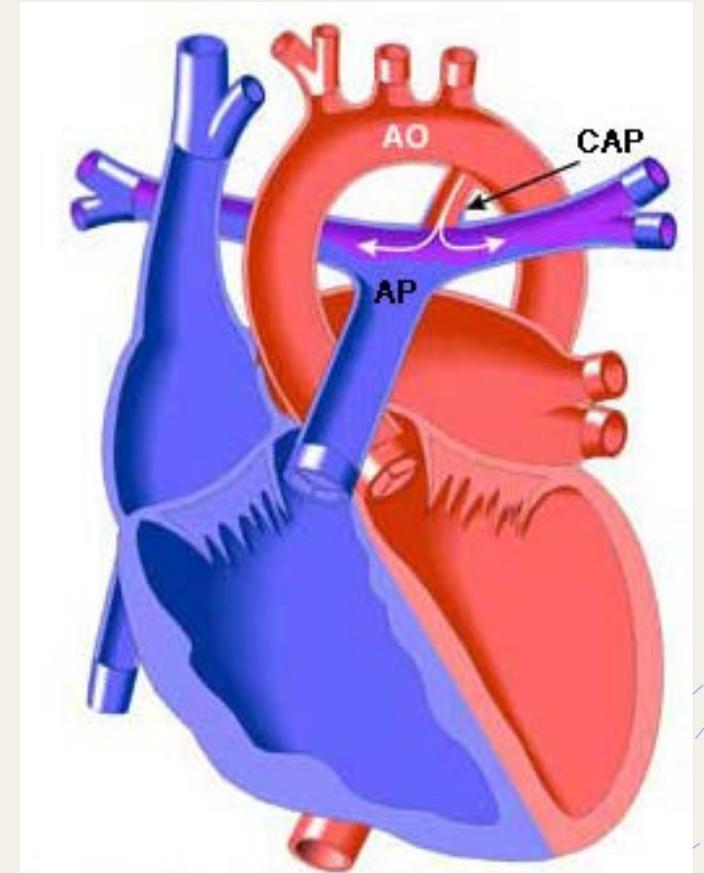
**Aumento de factores vasoconstrictores** : endotelina 1, catecolaminas, prostanoïdes contráctiles, canales iónicos, flujo de calcio, plaquetas y madurez morfológica



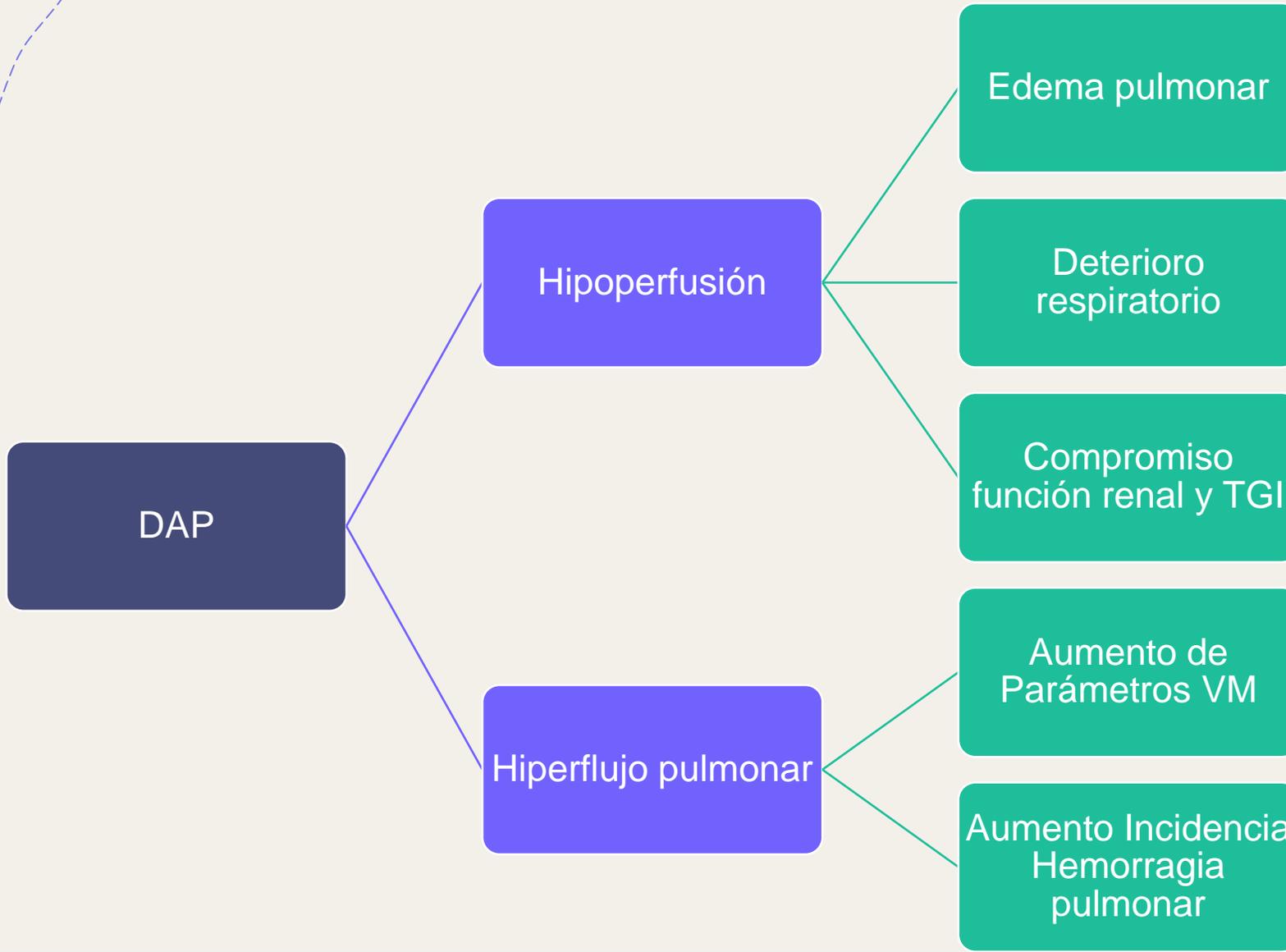
**RNPT** → RVP disminuida, mayor en EBPN, aumenta Shunt I-D, produciendo repercusiones hemodinámicas con hiperflujo pulmonar

# Circulación fetal

- + Ductus cumple un rol en oxigenación sistémica durante vida intrauterina
- + Luego del nacimiento, la adaptación circulatoria depende del cierre del ductus en los primeros días de vida
- + Falla en el cierre → inmadurez estructural y falta de respuesta vasoconstrictora



# Consecuencias del DAP



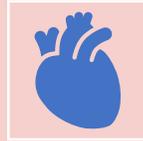
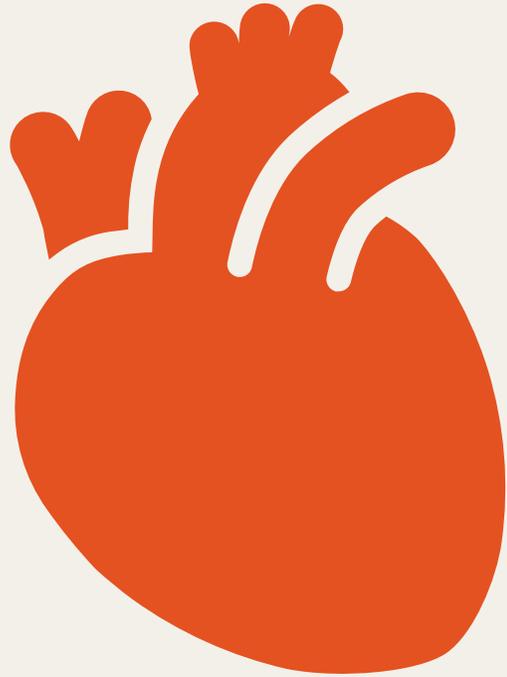
# Cifras

Pretérminos < 28 semanas → más del 50% puede presentar DAP

Hasta el 60-70% puede requerir manejo médico o quirúrgico

Cerca del 10% de los casos se puede asociar a anomalías congénitas relacionadas con mutaciones genéticas

# Bases Biológicas del DAP



Durante la embriogénesis las Arterias de los Arcos Faríngeos conectan con el corazón y aorta dorsal



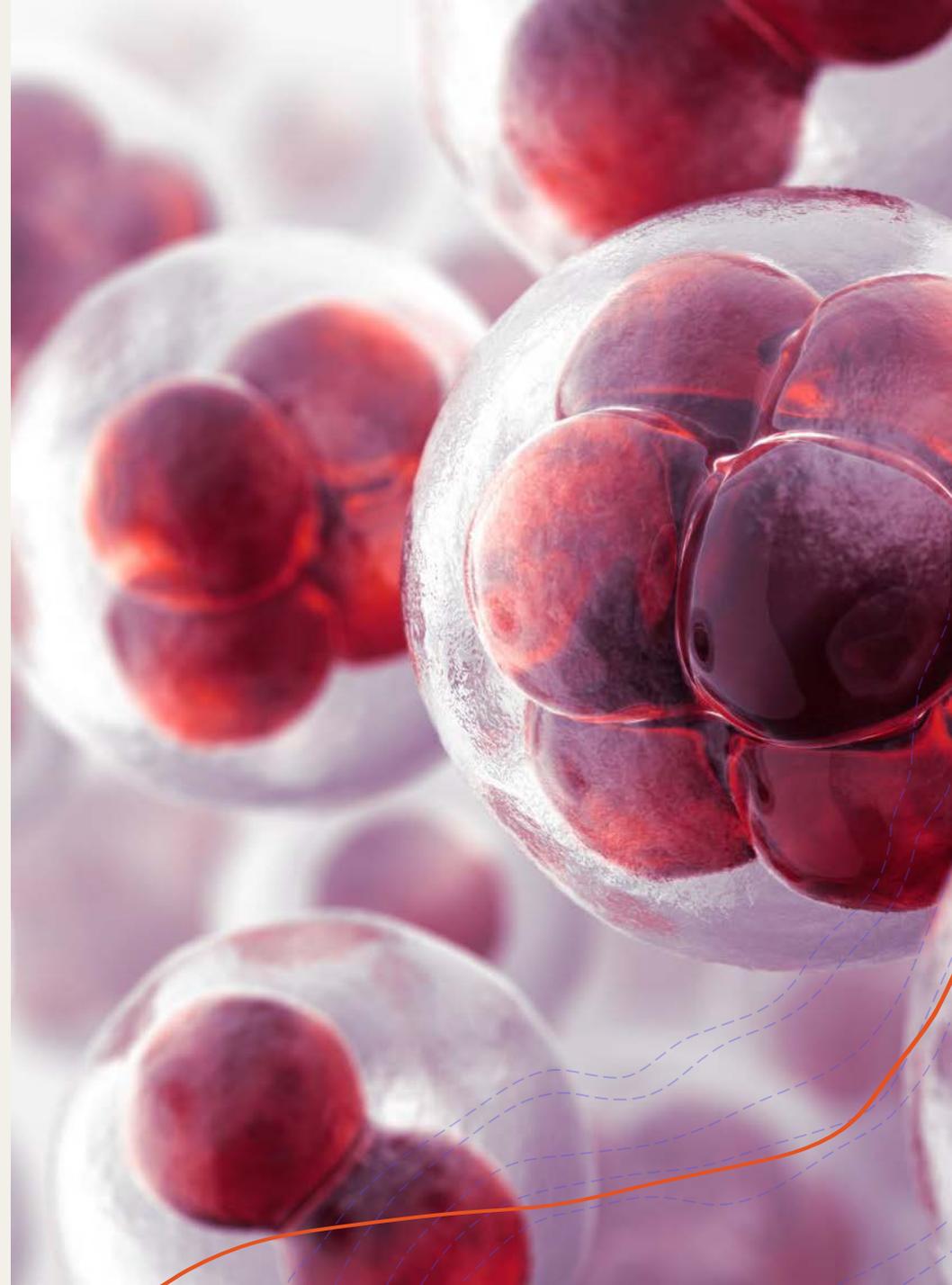
Ductus se desarrolla por la porción distal del 6to AB, compuesto por endotelio y fibras musculares derivadas de progenitores de la cresta neural



Desarrollo anormal de arterias de los arcos faríngeos puede causar malformaciones cardíacas, incluido DAP

# Bases Biológicas del DAP

- + 10% de DAP puede estar asociado a síndromes y anomalías cromosómicas
- + También a polimorfismos de un solo nucleótido no asociados a síndromes genéticos, que pueden ser por alteraciones en la regulación genética
- + La mayoría de los DAP son casos esporádicos, no relacionados a alteraciones genéticas



# Alteraciones Genéticas Asociadas a DAP

**TABLE 1** Genetic Factors Associated With PDA

Human Syndromes (Gene)	Nonsyndromic SNPs (Accession Number)
22q11.2 deletion Char ( <i>TFAP2B</i> ) Cantu ( <i>ABCC9, KCNJ8</i> )	Increased Risk of PDA <i>TFAP2B</i> (rs987237) <i>TRAF1</i> (rs1056567) <i>AGTR1</i> (rs5186)
Noonan ( <i>PTPN11</i> ) Mowat-Wilson ( <i>SMAD1P1</i> )	Decreased Risk of PDA
DiGeorge ( <i>TBX1</i> ) Holt-Oram ( <i>TBX5</i> ) Loeys-Dietz ( <i>TGFBR1</i> and <i>TGFBR2</i> ) Rubinstein-Taybi ( <i>CREBP</i> ) Periventricular heterotopia ( <i>FLNA</i> )	<i>PTGIS</i> (rs493694, rs693649) <i>ESR1</i> (rs2234693) <i>IFN-γ</i> (rs2430561)

PDA is associated with several genetic syndromes. Several SNPs have also been associated with cases of nonsyndromic PDA. *ABCC9*, ATP binding cassette subfamily C member 9; *AGTR1*, angiotensin II receptor type 1; *CREBP*, cyclic adenosine monophosphate–response element binding protein; *ESR1*, estrogen receptor 1; *FLNA*, filamin A; *IFN-γ*, interferon-γ; *KCNJ8*, potassium inwardly rectifying channel subfamily J member 8; *PTGIS*, prostaglandin I2 synthase; *PTPN11*, protein tyrosine phosphatase nonreceptor type 11; *SMAD1P1*, SMAD-interacting protein 1; SNP, single-nucleotide polymorphism; *TBX1*, T-box transcription factor 1; *TBX5*, T-box transcription factor 5; *TFAP2B*, transcription factor AP-2-β; *TGFBR1*, transforming growth factor-β receptor type 1; *TGFBR2*, transforming growth factor-β receptor type 1; *TRAF1*, tumor necrosis factor receptor associated factor 1.

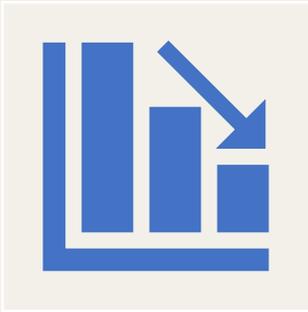
# Cierre del Ductus

Cierre Funcional	Cierre Anatómico
<ul style="list-style-type: none"><li>- Secundario a agentes vasoconstrictores y aumento de la PO<sub>2</sub> en el capilar pulmonar</li><li>- 90% a las 48 hrs de vida en RNT</li><li>- 100% a las 72 hrs de vida en RNT</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Ocorre luego del cierre funcional</li><li>- 1 a 3 meses luego del nacimiento</li></ul>

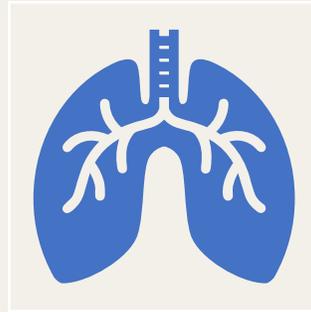
# Mecanismos subyacentes al cierre del ductus en la etapa post natal

- + **El tono fetal del DA requiere factores dilatantes** → ON, PGE2, adenosina, Péptido natriurpético auricular y canales de potasio para mantenerse abierto
  
- + **Al nacimiento ocurre un cierre por 2 eventos**
- + **1. Vasoconstricción**
- + **2. Remodelación Anatómica** → ligamento arterioso

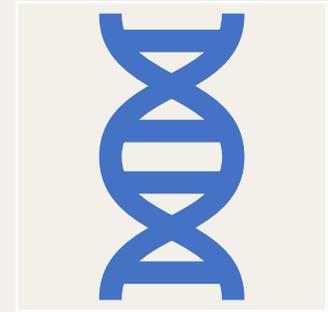
# En síntesis:



Inicialmente ocurre vasoconstricción por caída de la RVP y aumento de la RVS



Disminuyen los niveles de PGE2 y cuando se inicia la respiración aumenta la PaO2



Cierre es consecuencia de combinación de factores fisiológicos, moleculares y estructurales.

# Mecanismos subyacentes en DAP en RNPT

Cierre espontáneo del DA es menos frecuente en RNPT < 28 semanas

Cierre es inversamente proporcional a la edad gestacional al nacer

DAP → se considera como el resultado de inmadurez generalizada a nivel muscular y mecanismos bioquímicos involucrados en sensor el O<sub>2</sub>

- + RNPT → DAP es estructuralmente distinto de los vasos maduros
- + La ausencia o formación rudimentaria de la íntima se ha asociado con falla en el cierre del ductus
- + Menor cantidad de fibras contráctiles y falta de vasa vasorum

**Se traduce en constricción parcial del DA sin la isquemia crítica necesaria para mantenerse cerrada**

# Otros Hallazgos

- + **Estudios ecocardiográficos** → DA con shunt bidireccional o con shunt D-I o flujo a baja velocidad se asoció a mayor posibilidad de mantenerse abierto
- + Mayor refractariedad a terapia farmacológica
- + **Rol de las plaquetas** → en RNPT trombocitopénicos cierre es más lento, pero no se ha visto que transfusión de plaquetas resulte beneficioso en el cierre.

# Factores que influyen sobre el ductus

Factors Promoting Postnatal DA Closure	Factors Promoting Preterm DA Patency
<b>Molecular Factors</b>	
Increased O <sub>2</sub> tension Decreased vasodilating prostaglandins Activation of cytochrome P450 Increased endothelin-1 levels Production of isoprostanes (8-iso-PGF <sub>2</sub> α) Inhibition of potassium channels (K <sub>ATP</sub> , K <sub>v</sub> , BK <sub>Ca</sub> ) Activation of transient receptor potential channels Decrease in intracellular cAMP and/or cGMP levels Angiotensin II Bradykinin Acetylcholine Norepinephrine Activation of RhoA, RhoB, Rock1, and Rock2	<b>Hypoxia</b> Increased nitric oxide signaling Increased prostaglandin signaling
<b>Physiologic Factors</b>	
Decreased pulmonary vascular resistance Increased systemic vascular resistance	<b>Prolonged bidirectional or right-to-left blood flow</b> <b>Low-velocity blood flow</b>
<b>Structural Factors</b>	
Mature contractile smooth muscle cells Prominent intimal cushions  Vasa vasorum  Zone of ischemia and/or necrosis  Platelet adherence to lumen 	<b>Thin layer or immature smooth muscle</b> <b>Insufficient intimal cushion development</b> <b>Thrombocytopenia or platelet dysfunction</b>

**Lower Risk**

**Determinants of Risk (hsPDA)**

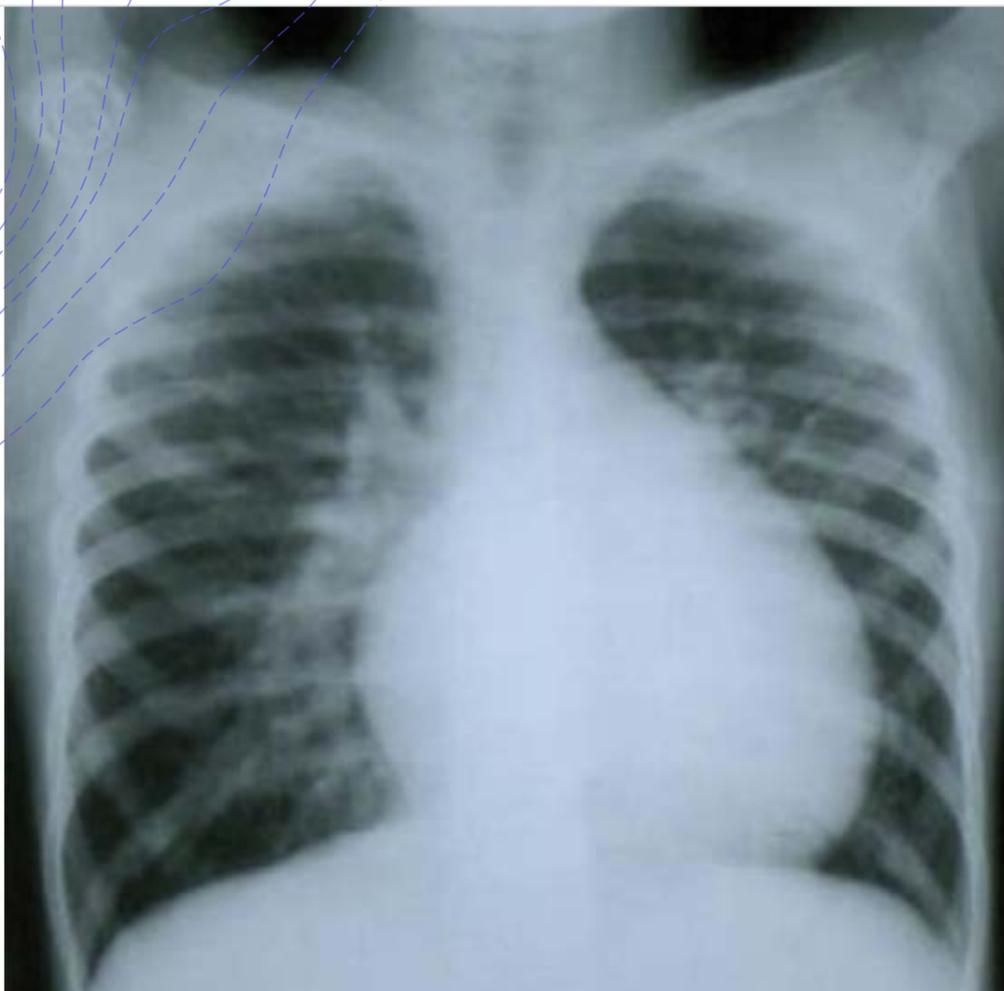
**Higher Risk**

No	Tachycardia	Yes
No	Tachypnea	Yes
No need for respiratory support or oxygen, stable SpO <sub>2</sub> and Pao <sub>2</sub>	Respiratory support	Need for invasive or non-invasive respiratory support Worsening respiratory situation (eg, increasing flow and FiO <sub>2</sub> on HFNC; increasing PEEP, PIP and FiO <sub>2</sub> on CPAP; NIV; MV) and frequent desaturations
Abdomen soft, not distended	Abdominal signs and symptoms	Abdominal distension, residual feeding volume (other pre-NEC signs)
Not present	Signs of organ dysfunction	Renal failure, NEC, impaired NIRS variables
<ul style="list-style-type: none"> <li>• LA only mildly dilated: LA/Ao ≤ 1,2 (PLAX)</li> <li>• Normal LV size</li> <li>• Normal systolic LV function (LVEF ≥ 55%)</li> <li>• Ductal Diameter ≤ 1 mm (at narrowest ID)</li> <li>• PDA Vmax ≥ 3 m/s (CW Doppler)</li> <li>• Ductal systolic and diastolic left-to-right flow ≥ 2 m/s (continuous) usually indicates narrowing (closing) PDA</li> <li>• Normal mean and diastolic PA flow</li> <li>• ACA RI ≤ 0.75</li> <li>• No (or only early) diastolic retrograde DAO flow</li> </ul>	Echocardiography, Doppler sonography (cerebral, abdominal)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe LA dilation: LA/Ao ≥ 1,4 (PLAX)</li> <li>• Severe LV dilation (4C view, PSAX)</li> <li>• Systolic LV dysfunction (LVEF &lt; 50%)</li> <li>• Ductal diameter ≥ 2 to 3 mm (at narrowest ID) or ductal diameter greater than or equal to MPA diameter</li> <li>• PDA Vmax ≤ 2 m/s (CW, unrestrictive)</li> <li>• Ductal left-to-right diastolic flow ≥ 0,5 m/s</li> <li>• Highly elevated mean + diastolic PA flow</li> <li>• Severe PA dilation (eg, LPA &gt; AAO)</li> <li>• ACA RI ≥ 0,9</li> <li>• Holodiastolic retrograde DAO flow (steal)</li> </ul>

**Determinantes de riesgo para DAP**

# Consecuencias Clínicas

1. Secuelas pulmonares y enfermedad pulmonar crónica
2. Morbilidades neurológicas
3. NEC o perforación intestinal focal



# Enfermedad pulmonar

- + Efectos del exceso del shunt izq-der
- + Sobrecarga hídrica, disminución de compliance pulmonar y alteraciones de la oxigenación
- + Aumento de soporte ventilatorio y días de ventilación mecánica
- + Riesgo de hemorragia pulmonar secundaria a sobrecarga hídrica, hiperflujo pulmonar y aumento de la presión capilar pulmonar
- + Disfunción VI secundaria con disfunción hemodinámica, P°CP elevada sobre nivel sistémico, generando hipertensión pulmonar.
- + Injuria y disfunción endotelial

# Hemorragia pulmonar

- + Incidencia de hemorragia pulmonar en < 1000 gr es cercana al 10%
- + Uso de profilaxis con indometacina **reduce el riesgo** de hemorragia pulmonar severa en cerca de un **35%** en la primera semana de vida
- + Manejo profiláctico a las 6 hrs de vida mostró menos hemorragia pulmonar v/s controles (2% v/s 21%)

**Profilaxis con Indometacina se ha asociado a Mayor Incidencia de PIE, pero menor HIV**

# Enfermedad Pulmonar

- + Shunt I-D produce incremento del flujo pulmonar y robo ductal desde la circulación sanguínea sistémica → Efectos deletéreos en RNPT
- + **Aumenta riesgo de displasia pulmonar** → no ha sido hallazgo consistente en otros estudios para establecer clara causalidad
- + **PDA Tolerate Trial** → evolución espontánea v/s manejo precoz no mostró diferencias en desarrollo de DBP o muerte a las 36 semanas corregidas (**IC 95%**)
  - no más de 140-150 cc/kg/día según tolerancia, evitar sobrecarga hídrica



# Morbilidades Neurológicas

- + Aumento de HIV, LMPV y desarrollo escolar, outcomes relacionados con la prematuridad y DAP
- + **TIPP** → Trial of Indometacin Prophylaxis in Preterms : disminuyó incidencia de HIV en RNPT con indometacina profiláctica, pero no evidenció mejora de outcomes a largo plazo
- + **Resolución Qx profiláctica** → sin beneficios en HIV, manejo qx puede ser por si mismo FR para resultados neurológicos pobres

# Efectos neurológicos

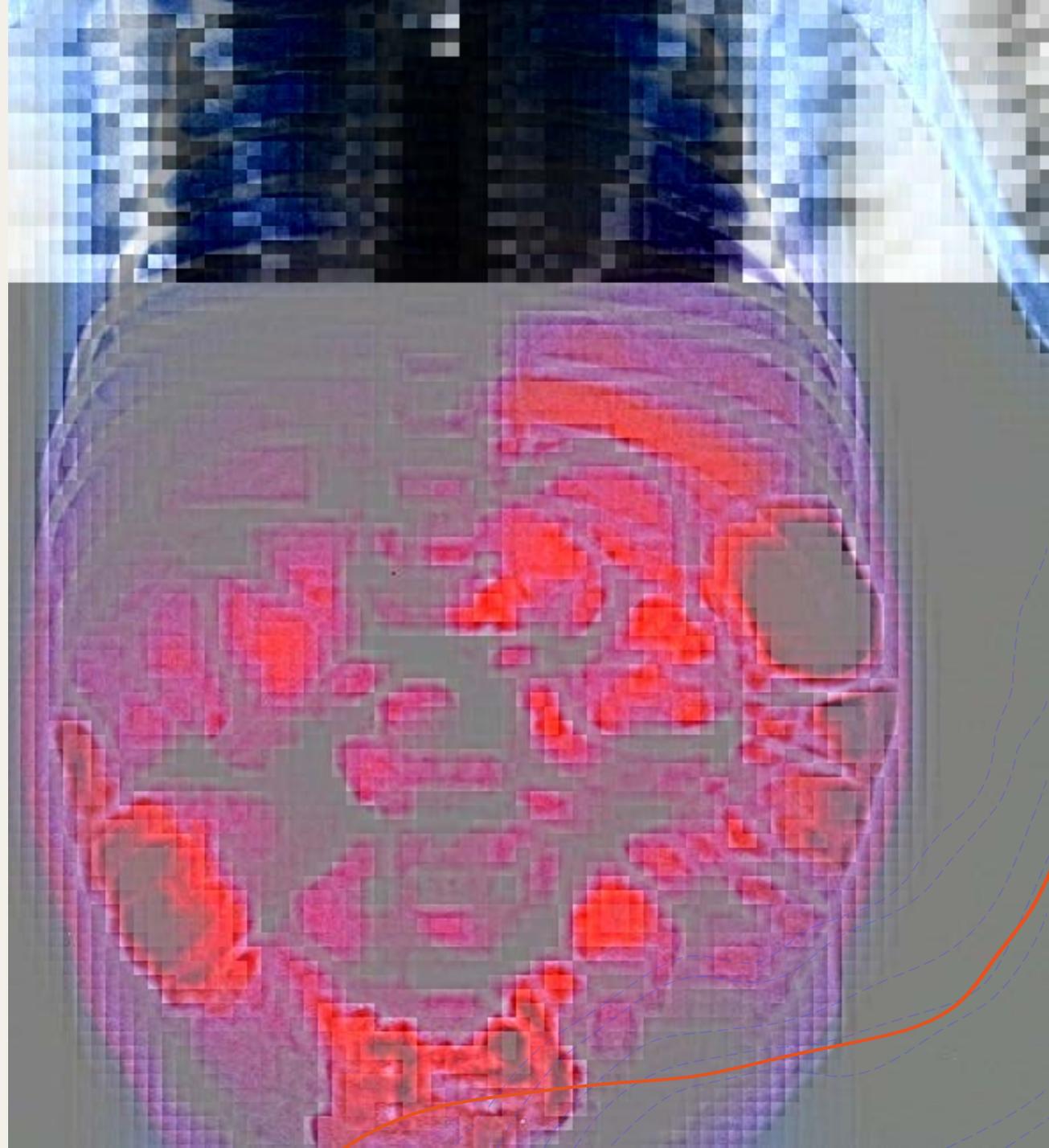
DAP disminuye saturación de O<sub>2</sub> regional a nivel cerebral e incrementa la fracción de oxígeno extraída en RNPT → Desbalance entre la relación DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub>

Seguimiento a largo plazo con RNM encefálica ha evidenciado disminución de volumen cerebelar en aquellos infantes que requirieron ligadura quirúrgica del ductus.

Farmacoterapia y manejo quirúrgico han mostrado peores outcomes en el neurodesarrollo a los 2 -3 años de edad v/s pacientes sin DAP

# NEC o Perforación intestinal focal

- + Disminución en el flujo sanguíneo intestinal puede predisponer a RNPT a presentar NEC o Perforación intestinal focal
- + **RCT 1989** → riesgo aumentado de NEC en infantes con cierre quirúrgico profiláctico (8% v/s 30%)
- + **Otros RCT** → no han revelado diferencias en tasas de NEC



# Otros hallazgos

- + **Exposición simultánea a corticoides e indometacina es un riesgo conocido para injuria intestinal**
- + **ELGANS → Uso de indometacina luego de corticoides antenatales no han sido asociados con perforación intestinal focal en MBPN, aunque el tratamiento para DAP sintomático si lo fue.**
- + **Alimentación temprana durante uso de indometacina puede mejorar el tiempo hasta llegar a alimentación enteral completa y puede preservar la perfusión mesentérica post prandial**

# Tratamiento del DAP

The background features a light beige gradient with several wavy, dashed blue lines that create a sense of movement and depth. There are also two solid white circles: one in the top-left corner and another in the bottom-right corner. A single solid orange line curves across the bottom right portion of the page.

# Cuándo tratar?

Quando existe  
repercusión  
hemodinámica

Qué es un ductus  
hemodinámicamente  
significativo ?

# DAP hemodinámicamente significativo

- +Relación  $Q_P / Q_S$  alterada : Presión Sistólica VD mayor a Presión Sistólica Sistémica
- +Flujo diastólico retrógrado en aorta descendente y bajo o retrógrado en arterias sistémicas (cerebral media, renales y mesentérica)
- +Indica hipoperfusión sistémica y robo ductal

# Ecocardiograma

Gold standard para determinación →  
**ecocardiograma transtorácico**

Permite visualización del ductus, tamaño, dirección del shunt, patrón diastólico y velocidad

Además permite identificar volumen eyectivo y función ventricular

**DA > a 1,5 mm** en las primeras horas de vida es predictivo de desarrollo de DAP sintomático en RNPT menor a 28 semanas

Estos hallazgos hacen razonable considerar tratamiento temprano del ductus en este grupo de pacientes



# Tratamiento Farmacológico

# Inhibidores de la ciclooxigenasa: Indometacina, ibuprofeno y paracetamol

- + Lo más usado ha sido Indometacina EV desde el inicio del tratamiento farmacológico del DAP
- + Sin embargo, paracetamol también ha sido usado, pero aparentemente sería menos efectivo que indometacina/ibuprofeno en RNPT extremos
- + Aparentemente secundario a factores maduracionales asociados a respuesta a prostaglandinas

# Ibuprofeno

- + Disminuye el riesgo de DAP en los días 3 a 4 de vida cuando ha sido administrado en menos de 24 hrs de vida
- + Además ha demostrado disminuir la necesidad de tratamiento de rescate y tratamiento quirúrgico (IC 95%)
- + Sin diferencias en incidencia de HIV o enfermedad pulmonar crónica en uso profiláctico de Ibuprofeno

**A pesar de beneficios ha mostrado un riesgo claro de aumentar incidencia de oliguria en relación a placebo**

# Ibuprofeno v/s Indometacina

- + Ibuprofeno Oral o EV se ha visto que es igual de efectivo que indometacina, mostrando mejor perfil de seguridad
- + Disminuye días de ventilación mecánica y oliguria
- + Ibuprofeno oral sería mejor que indometacina EV en términos de riesgo de NEC (IC 95%)

# Paracetamol

- + Opción cuando inhibidores de la COX contraindicados o son inefectivos
- + **Revisión sistemática** : paracetamol v/s ibuprofeno EV v/s Indometacina EV v/s placebo
- + Evidencia de que paracetamol es igual de seguro que ibuprofeno, **mejores resultados en sangrado TGI y compromiso de función renal.**
- + Sin embargo **tasa de cierre de ductus fue menor** que los otros fármacos, sobre todo en RNPT < 32 semanas < 1.500 gr.



# Tratamiento Farmacológico

TABLE 2 Current Pharmacologic Treatment Strategies for PDA in the Preterm Infant

	Drug(s) of Choice	Dosing	Comments	Pros	Cons
Targeted prophylaxis in at-risk infants (6–24 h after birth)	Indomethacin	3 × 0.1 mg/kg per dose IV every 12 h <sup>b</sup> (single-dose prophylaxis may be considered)	Do not start treatment within the first 6 h of life. It is recommended not to use ibuprofen (IV) in the first 24 h of life (increased risks for renal failure, gastrointestinal hemorrhage, and possibly PPHN)	Prevention of IVH (prophylaxis); risk reduction of pulmonary hemorrhage; association with beneficial neurodevelopmental outcome in boys	Unnecessary treatment of many infants without an hsPDA
Early targeted treatment of infants with PDA (<6 d after birth)	Indomethacin	1 × 0.2 mg/kg per dose IV, followed by 2 × 0.1 mg/kg per dose every 12 h <sup>b</sup>	It is recommended not to use ibuprofen (IV) in the first 24 h of life (increased risks for renal failure, gastrointestinal hemorrhage, and possibly PPHN).	Risk reduction of pulmonary hemorrhage; possible risk reduction of in-hospital mortality	Unnecessary treatment of some infants who have a small PDA that is hemodynamically not significant; unclear effects on outcome
	Ibuprofen <sup>c</sup>	10 mg/kg per dose PO or IV, followed by 5 mg/kg at 24 and 48 h of treatment start	—	—	—
Treatment in symptomatic infants with hsPDA (≥6 d after birth)	Ibuprofen <sup>c</sup>	10 mg/kg per dose PO or IV, followed by 5 mg/kg at 24 and 48 h of treatment start	Higher doses might be considered.	Treatment only in infants with hsPDA	No evidence for beneficial long-term outcome if administered late (>6–14 d); might still be associated with adverse outcome (eg, BPD) due to a longer duration of a significant shunt
Rescue treatment	Paracetamol	15 mg/kg per dose PO or IV every 6 h for 3–7 d	Might be attempted in selected infants after failed standard COX inhibitor treatment; can also be applied earlier if contraindications for standard COX inhibitor use are present	Might prevent the use of more invasive measures, such as ligation or catheter intervention; no known renal or gastrointestinal side effects	Unclear effect on neurodevelopmental outcome

IV, intravenously; PO, per os (orally); PPHN, persistent pulmonary hypertension of the neonate; —, not applicable.

# Cierre por catéter

- + Indicado en EBPN < 700 gr
- + Cierre completo → 95% en menores de 700 gr y mayor a 99% en pacientes entre 700 a 2000 gr
- + Seguimiento a largo plazo → 98% permanecía cerrado en ecocardiografía a los 6 meses
- + Se describe trauma de válvula tricuspídea con regurgitación consecuente

# Tratamiento quirúrgico

- + Sin indicación como tratamiento profiláctico
- + Su uso ha disminuido con el tiempo por las complicaciones asociadas al procedimiento
- + Parálisis de cuerda vocal, falla renal aguda, requerimientos prolongados de VM y DBP

# Tratamiento conservador

- + No está bien definido el concepto de manejo conservador
- + Engloba restricción de fluidos, terapia diurética y parámetros de ventilación protectora para evitar sobre carga de volumen y HTP mientras se espera el cierre espontáneo del ductus
- + Manejo conservador en revisiones Cochrane no han aumentado muerte, duración de días de VM, NEC, LMPV o IHV.
- + No es peor y puede ser incluso más beneficioso en casos seleccionados

# Resumen



# En suma :

- Cierre del ductus está influido por múltiples factores moleculares y físicos
- Fundamental manejo en RNPT para evitar complicaciones hemodinámicas y sus consecuencias como riesgo prolongado de VM, DBP, NEC o perforación intestinal focal
- Uso de indometacina profiláctica está indicada en casos seleccionados y no se usa de regla en todos los pacientes
- Importante conocer protocolos locales y fármacos disponibles para su manejo, eligiendo el mejor según situación clínica del paciente, evaluando riesgo v/s beneficios

# Referencias

- + PEDIATRICS Volume 146, number 5, November 2020:e20201209. State Of the Art Review Article. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant.
- + Guías de Práctica Clínica Unidad de Paciente Crítico Neonatal Hospital San Juan de Dios. La Serena 2020.
- + Pediatr Integral 2012; XVI<sup>(8)</sup>: 622-635