



UNIVERSIDAD
SAN SEBASTIAN

Circulatory Insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates

Danielle R. Rios^{1†}, Soume Bhattacharya^{2†}, Philip T. Levy³ and Patrick J. McNamara^{4}*

INT. IGNACIO RAMIREZ

25 DE MAYO 2018

1 March 2018 | Volume 6 | Article 62
Review

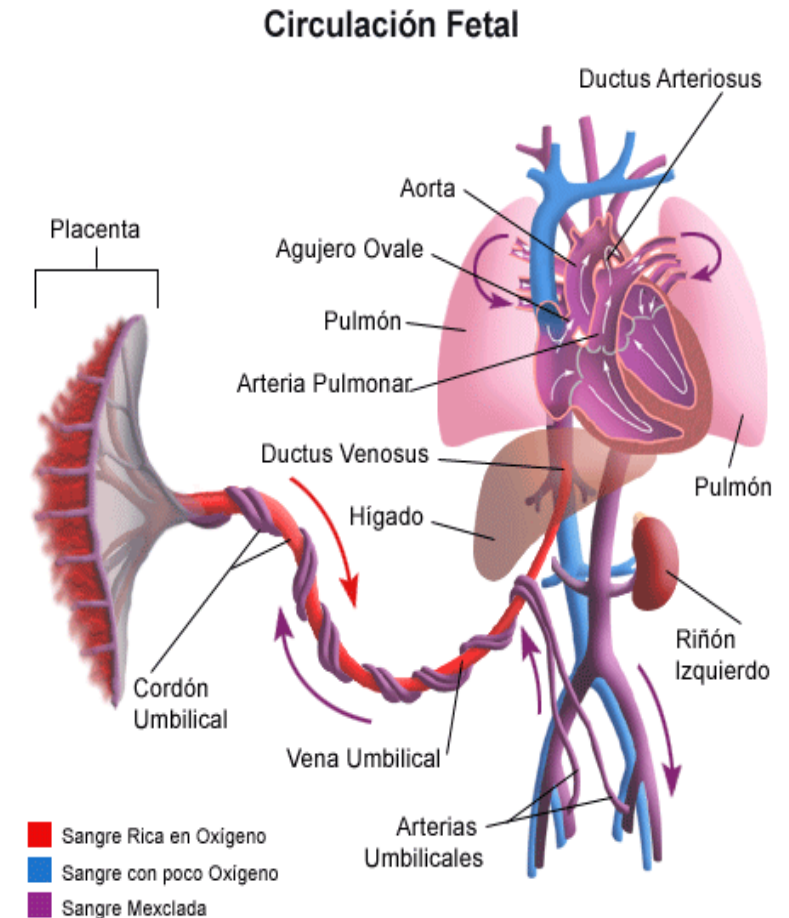
published: 15 March 2018
doi: [10.3389/fped.2018.00062](https://doi.org/10.3389/fped.2018.00062)

Introducción

- El ductus arterioso es una estructura crucial en el mantenimiento de la circulación fetal, y normalmente cierra espontáneamente luego de la transición a la circulación normal.
- Un ductus arterioso permeable permanece abierto pasado su historia natural.
- Ductus arterioso permeable hemodinamicamente significativo , no solo permanece abierto, el volumen del shunt transductal es suficiente para generar impacto hemodinámico.
- Presenta un rol multifacético en contexto de inestabilidad hemodinámica, que va de un papel fisiológico, patológico e incluso de ayuda al clínico en ciertas patologías.
- Presente artículo presenta los complejos mecanismos interpuestos entre la hipotensión y el ductus arterioso permeable ayudando en la toma de decisiones en neonatos críticos.

Ductus arterioso en circulación fetal y transición temprana.

- Durante la vida fetal la sangre oxigenada proveniente de la placenta pasa del corazón derecho al izquierdo a través del foramen oval.
- El corazón izquierdo distribuye la sangre oxigenada especialmente al territorio encefálico, miocárdico, y circulación periférica.
- El corazón derecho recibe sangre desde las venas fetales, eyectándola a través de la arteria pulmonar.
- Entre 40-55% del gasto cardiaco pasa a través del ductus en un shunt de derecha a izquierda.
- El ambiente hipóxico promueve la producción de prostaglandinas que mantienen la permeabilidad del ductus. Principalmente Prostaglandina E2 y prostaglandina I2.





-Luego de nacer, con la primera inspiración, existe expansión pulmonar y limpieza del fluido pulmonar.

-Estiramiento mecánico y la ventilación alveolar reduce la presión vascular pulmonar, aumentando el flujo sanguíneo al pulmón.

-Clampeo de cordón remueve del sistema al territorio de baja resistencia de la placenta. Incrementa bruscamente la resistencia vascular sistémica, disminuyendo la precarga del corazón derecho.

-La resistencia vascular pulmonar disminuye, la dirección del flujo del ductus cambia siendo ahora bidireccional, y luego de izquierda a derecha. Este cambio lleva a un aumento en flujo pulmonar, aumentando la presión en la aurícula izquierda. → cierre del foramen oval.

-El aumento en la saturación de oxígeno y disminución de prostaglandina E promueve el efecto constrictivo en el tejido ductal.

-Cierre funcional del ductus en las primeras 10-15hrs.

-Cierre anatómico 2-3 semanas.

Evaluación de inestabilidad hemodinámica relacionada al ductus.

-La significancia clínica debe ser cuidadosamente interpretada basado en la variabilidad biológica del rol del ductus en diferentes escenarios patológicos.

-La presión arterial media es el parámetro clínico más usado para definir inestabilidad hemodinámica, y frecuentemente es usado como medidor de perfusión sistémica.

-En términos clínicos, generalmente usa uno de los siguientes tres umbrales para definir hipotensión sistémica. PAM menor a edad gestacional en semanas.

Basado en:

- 1) Mayoría de prematuros “sanos” tienen una PAM cercana a su edad gestacional.
- 2) Observaciones a partir de bases de datos el 10th percentil se correlaciona con la edad gestacional
- 3) A PAM menores a 30mm/hg la perfusión cerebral pierde su autorregulación.



-Debido a la importancia del gasto cardiaco en relación a la presión arterial media en la regulación de la perfusión cerebral, estudios han comparado PAM con el flujo de la vena cava superior estimando así el gasto cardiaco, encontrando una débil correlación entre estas medidas.

- Los componentes individuales de la PAM (PAS PAD) proveen más información sobre el funcionamiento cardiovascular que PAM sola.

-Ej en contexto de ductus permeable significativo, hipotensión diastólica con sistólica preservada refleja estadios iniciales.

Una disminución de la PAS puede mostrar un estado más avanzado, donde el ventrículo izquierdo no puede hacer frente al aumento en la precarga debido al alto volumen proveniente del territorio pulmonar.

-Finalmente una baja PAS y PAD refleja un “final común” reflejando falla del sistema cardiovascular en adaptarse a los cambios y estrés hemodinámico.

Hipotensión como resultado de un ductus significativo

- Un ductus permeable hemodinamicamente significativo puede resultar en un amplio espectro de complejas consecuencias circulatorias.
- Pueden expresarse en signos clínicos de sobre circulación pulmonar o hipoperfusión sistémica, a medida que el volumen de eyección del ventrículo izquierdo es crecientemente desviado a la circulación pulmonar.
- Etapas iniciales resulta en la paradoja, donde un alto performance ventricular, con gasto pre ductal aumentado → baja PAD con PAS conservada. Pero con compromiso de órganos post ductales. * baja irrigación coronaria producto de la baja PAD.
- Miocardio de neonatos y prematuros más sensible a cambios en la postcarga. (falla en la contractilidad y en la relajación).
- A la larga mayor congestión pulmonar, hipoperfusión sistémica y compromiso de órganos severo

“ Fenómeno del robo del ductus”

- Presencia de un alto gradiente entre presión sistémica y pulmonar, con un ductus que permite el paso de alto volumen de izquierda a derecha.
- Compromete circulación sistémica, especialmente en órganos postductales como riñones, tracto gastrointestinal. Pudiendo afectar incluso órganos preductales. Y en casos más extremos la circulación coronaria.

Manejo

-Principios del manejo difieren si estamos frente a hipotensión diastólica, sistólica o ambas.

-Fase inicial en hipotensión diastólica → medidas generales para disminuir shunt (aumentar RVP)

- -Hiperemia permisiva, bajar requerimientos de O₂, optimizar presión positiva de fin de espiración, promover mejor oxigenación de tejidos con mayor hematocrito.
- -> estas medidas pueden resolver la hipotensión diastólica, mejorar gasto cardiaco y mejorar la perfusión sistémica.

-Hipotensión diastólica y sistólica:

- Necesitan adición de inótrupos positivos para el soporte de la función circulatoria SIN causar vasoconstricción sistémica.

- **Dobutamina**: Habilidad de aumentar gasto cardiaco aumentando volumen sistólico sin alterar la resistencia vascular sistémica. → Fármaco de elección para estos casos.

Inestabilidad hemodinámica secundaria al tratamiento del ductus arterioso permeable

- Cambios hemodinámicos de insuficiencia circulatoria y hipotensión pueden ser vistos luego del cierre del DAP.
- Comprensión de las consecuencias hemodinámicas del cierre del ductus es fundamental para el manejo efectivo de los neonatos post tratamiento.
- Indometacina usado frecuentemente para el cierre farmacológico se ha relacionado con disminución del flujo sanguíneo cerebral, mesentérico, renal y hasta coronario.
- Efectos no vistos en uso de ibuprofeno y paracetamol.

Síndrome cardiaco post ligadura.

- Ocurre secundario a bruscos cambios en la carga del corazón izquierdo.
- Ocurre generalmente 6-12hrs post ligadura, y.
- Caracterizado por hipotensión sistémica, y presión diastólica normal o elevada que frecuentemente requiere soporte inotrópico.
- Los mecanismos están poco claros, pero involucran tanto disfunción miocárdica como desregulación del tono vascular.
- El principal factor que contribuye a la inestabilidad hemodinámica es la brusca exposición del ventrículo izquierdo a un territorio de alta resistencia vascular periférica. (elevada postcarga) y sumado a un descenso en la precarga.
- Infusión de milrinona como profilaxis a 0.33ug/kg/min junto a bolos de 10-20cc/kg de S. Fisiológico reduce incidencia de inestabilidad post operatoria.
- Dobutamina es una buena opción en caso de baja PAS, y epinefrina en caso de baja PAM.
- *dopamina, vasopresina, norepinefrina deben ser evitadas por aumento de la postcarga de VI.

Ductus arterioso: soporte circulatorio durante transición mal adaptada.

- El papel del ductus como soporte hemodinámico en un corazón estructuralmente normal se da en el proceso maladaptativo, especialmente en caso de hipertensión pulmonar aguda.
- Hipertensión pulmonar aguda → causa frecuente de inestabilidad hemodinámica e hipotensión en neonatos.
- Causado por un retraso en la baja de la resistencia vascular pulmonar, llevando a un dispar performance del ventrículo derecho. Con persistencia del shunt de derecha a izquierda.
- Esto lleva a una cianosis diferencial, con pre y post ductal PaO₂ distintas.
- El aumento excesivo de la postcarga a la larga sobre el ventrículo derecho lleva a la dilatación, disfunción, falla y posible isquemia.
- Presencia de ductus permeable → vía alternativa para el gasto del ventrículo derecho.

Rol del ductus arterioso en neonatos con malformaciones cardiacas.

-Algunas cardiopatías pueden llevar a un colapso cardiovascular agudo y apoyarse en la presencia de ductus para entregar perfusión pulmonar o sistémica.

- Se agrupan dentro de 3 grupos principales.

- 1) obstrucciones del lado derecho con circulación pulmonar dependiente de ductus.
- 2) Obstrucciones del corazón izquierdo con circulación sistémica dependiente de ductus.
- 3) Mezcla adecuada de sangre pulmonar y sistólica que es ductus dependiente para mantener la circulación en serie.

-Administración de prostaglandinas debe realizarse en forma pronta posible.

-

TABLE 1 | DA in specific critical congenital cardiac defects.

Role of DA	Examples	Clinical findings
DA required for adequate pulmonary blood flow (PBF)	<ul style="list-style-type: none"> • Tetralogy of Fallot depending on degree of pulmonary stenosis • Double-outlet right ventricle with subaortic ventricular septal defect (VSD) and pulmonary stenosis • Tricuspid atresia • Pulmonary atresia • Critical pulmonary stenosis • Severe Ebstein's anomaly • Single ventricle with pulmonary stenosis 	Infant presents with cyanosis and hypoxia Inadequate PBF initially manifests with systolic hypotension due to compromised left ventricle preload followed by diastolic (combined) hypotension
DA required for adequate systemic blood flow (SBF)	<ul style="list-style-type: none"> • Aortic stenosis • Coarctation of the aorta • Aortic arch interruption • Hypoplastic left heart syndrome • Multiple left heart defects 	Infant presents with signs of poor perfusion with weak or absent pulses in lower extremities Inadequate SBF manifests with profound systolic hypotension and may progress to shock
DA required for right to left shunt to ensure adequate atrial level mixing in parallel circulations with poor mixing	<ul style="list-style-type: none"> • D-transposition of great arteries • D-transposition of great arteries and VSD • Double-outlet right ventricle with sub-pulmonary VSD 	Infant may present with early profound hypoxia in presence of restrictive PFO Parallel circulations without mixing ultimately results in profound, lethal systemic hypoxia
DA may contribute to increased PBF and cyanosis in lesions with complete mixing	<ul style="list-style-type: none"> • Total anomalous pulmonary venous connection • Truncus arteriosus • Single ventricle without pulmonary stenosis • Double-outlet right ventricle with sub-aortic VSD and without significant pulmonic stenosis 	Infant usually presents with mild hypoxia Infants with obstructed pulmonary venous connection will present with profound systemic hypoxia and systolic hypotension

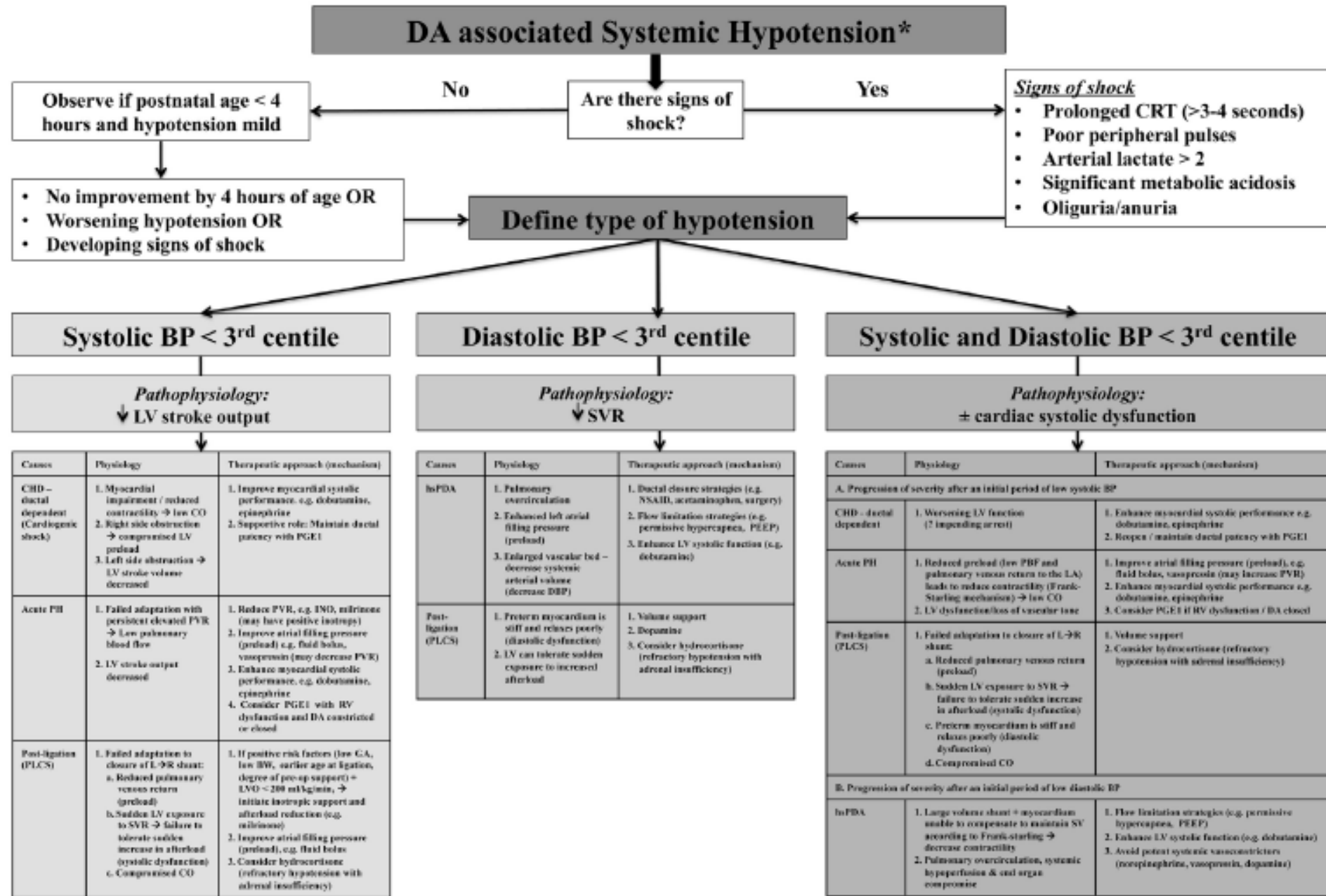


FIGURE 2 | Algorithm for the assessment and treatment of ductus arteriosus (DA)-associated hypotension according to systolic, diastolic, and combined systolic and diastolic categories. *Global assessment of systemic perfusion from integration with arterial pressure thresholds may provide early clinical insights regarding pathophysiologic determinants of hemodynamic instability, but ascertainment and confirmation of the presence of hemodynamics significance must be obtained

Pathophysiology:
 ↓ LV stroke output

Causes	Physiology	Therapeutic approach (mechanism)
CHD – ductal dependent (Cardiogenic shock)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Myocardial impairment / reduced contractility → low CO 2. Right side obstruction → compromised LV preload 3. Left side obstruction → LV stroke volume decreased 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Improve myocardial systolic performance. e.g. dobutamine, epinephrine 2. Supportive role: Maintain ductal patency with PGE1
Acute PH	<ol style="list-style-type: none"> 1. Failed adaptation with persistent elevated PVR → Low pulmonary blood flow 2. LV stroke output decreased 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Reduce PVR, e.g. INO, milrinone (may have positive inotropy) 2. Improve atrial filling pressure (preload) e.g. fluid bolus, vasopressin (may decrease PVR) 3. Enhance myocardial systolic performance, e.g. dobutamine, epinephrine 4. Consider PGE1 with RV dysfunction and DA constricted or closed
Post-ligation (PLCS)	<ol style="list-style-type: none"> 1. Failed adaptation to closure of L→R shunt: <ol style="list-style-type: none"> a. Reduced pulmonary venous return (preload) b. Sudden LV exposure to SVR → failure to tolerate sudden increase in afterload (systolic dysfunction) c. Compromised CO 	<ol style="list-style-type: none"> 1. If positive risk factors (low GA, low BW, earlier age at ligation, degree of pre-op support) + LVO < 200 ml/kg/min, → initiate inotropic support and afterload reduction (e.g. milrinone) 2. Improve atrial filling pressure (preload), e.g. fluid bolus 3. Consider hydrocortisone (refractory hypotension with adrenal insufficiency)

Diastolic BP < 3rd centile

Pathophysiology:
↓ SVR

Causes	Physiology	Therapeutic approach (mechanism)
hsPDA	<ol style="list-style-type: none">1. Pulmonary overcirculation2. Enhanced left atrial filling pressure (preload)3. Enlarged vascular bed – decrease systemic arterial volume (decrease DBP)	<ol style="list-style-type: none">1. Ductal closure strategies (e.g. NSAID, acetaminophen, surgery)2. Flow limitation strategies (e.g. permissive hypercapnea, PEEP)3. Enhance LV systolic function (e.g. dobutamine)
Post-ligation (PLCS)	<ol style="list-style-type: none">1. Preterm myocardium is stiff and relaxes poorly (diastolic dysfunction)2. LV can tolerate sudden exposure to increased afterload	<ol style="list-style-type: none">1. Volume support2. Dopamine3. Consider hydrocortisone (refractory hypotension with adrenal insufficiency)

Pathophysiology:
± cardiac systolic dysfunction

Causes	Physiology	Therapeutic approach (mechanism)
A. Progression of severity after an initial period of low systolic BP		
CHD - ductal dependent	1. Worsening LV function (? impending arrest)	1. Enhance myocardial systolic performance e.g. dobutamine, epinephrine 2. Reopen / maintain ductal patency with PGE1
Acute PH	1. Reduced preload (low PBF and pulmonary venous return to the LA) leads to reduce contractility (Frank-Starling mechanism) → low CO 2. LV dysfunction/loss of vascular tone	1. Improve atrial filling pressure (preload), e.g. fluid bolus, vasopressin (may increase PVR) 2. Enhance myocardial systolic performance e.g. dobutamine, epinephrine 3. Consider PGE1 if RV dysfunction / DA closed
Post-ligation (PLCS)	1. Failed adaptation to closure of L→R shunt: a. Reduced pulmonary venous return (preload) b. Sudden LV exposure to SVR → failure to tolerate sudden increase in afterload (systolic dysfunction) c. Preterm myocardium is stiff and relaxes poorly (diastolic dysfunction) d. Compromised CO	1. Volume support 2. Consider hydrocortisone (refractory hypotension with adrenal insufficiency)
B. Progression of severity after an initial period of low diastolic BP		
hsPDA	1. Large volume shunt + myocardium unable to compensate to maintain SV according to Frank-starling → decrease contractility 2. Pulmonary overcirculation, systemic hypoperfusion & end organ compromise	1. Flow limitation strategies (e.g. permissive hypercapnea, PEEP) 2. Enhance LV systolic function (e.g. dobutamine) 3. Avoid potent systemic vasoconstrictors (norepinephrine, vasopressin, dopamine)

Conclusiones

- El ductus arterioso es esencial durante la vida fetal, así como también es importante durante la transición, puede ser deletéreo en algunas poblaciones de neonatos, y ayudar en el soporte de otras.
- Entender la fisiopatología tras la inestabilidad hemodinámica en presencia de ductus es esencial para un diagnóstico y manejo adecuado
- Algunas veces el tratamiento puede llevar serias alteraciones hemodinámicas.
- El análisis de la PAS y PAD por separado es más importante que evaluar solo la PAM
- Una visión diagnóstica inclusiva, ayudada por datos de signos clínicos, valores bioquímicos, evaluación ecocardiográfica es esencial para optimizar el manejo.

-Danielle R. Rios, Soume Bhattacharya, Philip T. Levy and Patrick J. McNamara; Circulatory insufficiency and Hypotension Related to the Ductus Arteriosus in Neonates. (Marzo 2018).
Frontiers In Pediatrics, 6.