

CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE: MECANISMOS MOLECULARES DEL CIERRE Y SU RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO

PATENT DUCTUS ARTERIOSUS: MOLECULAR MECHANISMS OF CLOSURE AND THEIR RELATIONSHIP WITH THE TREATMENT

Daniel Angel Linares Terrazas¹, Micaela Gomez Webber².

RESUMEN

El conducto arterioso establece una conexión esencial entre la arteria aorta descendente proximal y la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda, siendo vital durante la vida fetal y generalmente cerrándose poco después del nacimiento en la mayoría de los recién nacidos a término; no obstante, en recién nacidos pretermino, es común la persistencia del conducto arterioso debido a estímulos vasodilatadores que mantienen su permeabilidad y flujo sanguíneo constante, requiriendo enfoques de tratamiento que involucran la inhibición de la prostaglandina E2 y antiinflamatorios no esteroides, aunque la comparación de su eficacia con métodos conservadores sigue siendo poco clara, especialmente en recién nacidos prematuros extremos. La presente revisión tiene como objetivo proporcionar una comprensión de los mecanismos moleculares clave detrás de la fisiopatología del conducto arterioso persistente y su abordaje terapéutico.

ABSTRACT

The ductus arteriosus establishes an essential connection between the proximal descending aorta and the main pulmonary artery near the origin of the left pulmonary branch, being vital during fetal life and generally closing shortly after birth in most term newborns; However, in preterm infants, persistence of the ductus arteriosus is common due to vasodilator stimuli that maintain its patency and constant blood flow, requiring treatment approaches involving prostaglandin E2 inhibition and nonsteroidal anti-inflammatory drugs, although the comparison of their efficacy with conservative methods remains unclear, especially in extremely preterm infants. The present review aims to provide an understanding of the key molecular mechanisms behind the pathophysiology of patent ductus arteriosus and its therapeutic approach.

INTRODUCCIÓN

La circulación fetal representa un fenómeno singular, con notables diferencias funcionales en comparación con la circulación que se establece en las etapas pediátrica y adulta. El conducto arterioso (DA, Ductus Arteriosus) constituye un conducto sanguíneo en el feto que conecta la arteria pulmonar derecha con la aorta, desencadenando un mecanismo de "derivación" de la circulación pulmonar. Si bien su papel resulta fundamental para el funcionamiento normal del feto, este conducto experimenta vasoconstricción y cierre, dejando tras su cierre una estructura fibrosa residual al momento del nacimiento.

Este proceso ejerce un impacto de considerable envergadura en la supervivencia tanto del feto como del recién nacido, y además desempeña un rol crucial en la adaptación postnatal regular después del parto. La interrupción de este proceso culmina en la persistencia del conducto arterioso (PDA, Patent Ductus Arteriosus).

En los neonatos prematuros, la cerradura del conducto arterioso no acontece de la manera esperada, lo cual puede desencadenar una sobrecarga circulatoria en los pulmones y una insuficiente perfusión, pudiendo requerir la intervención de cierre ya sea mediante

¹ Estudiante de Medicina. Auxiliar de investigación Genética Médica. Facultad de Medicina UMSA

² Estudiante de Medicina. Auxiliar de docencia Farmacología. Facultad de Medicina UMSA

Correspondencia a:

Nombre: Daniel Angel Linares Terrazas

Correo electrónico: dani12.alt@gmail.com

Tel. y celular: (+) 591 67130502

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0560-1548>

<https://orcid.org/0000-0003-3238-5104>

Palabras clave: Conducto Arterioso Permeable, Recién Nacido Prematuro, Prostaglandinas, Ibuprofeno

Keywords: Patent Ductus Arteriosus, Premature Infant, Prostaglandins, Ibuprofen

Procedencia y arbitraje: no comisionado, sometido a arbitraje externo.

Recibido para publicación: 08 de Mayo de 2022

Aceptado para publicación: 21 de Junio de 2022

Citar como:

Linares Terrazas DA, Gomez Webber M. Conducto Arterioso Permeable: Mecanismos moleculares del cierre y su relación con el tratamiento. Rev Cient Cienc Med 2023; 26 (1): 67-76

enfoques farmacológicos o procedimientos quirúrgicos con el fin de tratar las consecuencias no deseables.

El propósito de este artículo reside en llevar a cabo una descripción narrativa que abarque las características, fisiopatología y tratamiento del conducto arterioso persistente en neonatos prematuros, enriqueciendo el análisis desde las perspectivas genética, embriológica y molecular. Esto se realiza con el propósito de responder a la cuestión esencial: ¿Cuáles son los fundamentos físicos y moleculares subyacentes en la fisiopatología y abordaje terapéutico del conducto arterioso persistente?

METODOLOGIA DE BÚSQUEDA DE INFORMACIÓN

Para llevar a cabo esta revisión, se realizó una exhaustiva búsqueda bibliográfica en la reconocida base de datos Pubmed. El objetivo era identificar investigaciones que abordaran el tema en cuestión y que estuvieran publicadas entre el 1 de enero de 2011 y el 1 de enero de 2022, principalmente en inglés. Para esta búsqueda, se emplearon operadores booleanos específicos: "Patent ductus arteriosus", "Ductus arteriosus AND Treatment" y "Ductus arteriosus AND Pathophysiology". Esta estrategia arrojó una cantidad considerable de más de 1000 resultados.

De toda la gama de resultados obtenidos, se procedió a una rigurosa selección para incluir únicamente los meta-análisis, las revisiones sistemáticas y los ensayos clínicos aleatorizados provenientes de revistas de alta reputación que se ajustaran a las palabras clave mencionadas en el resumen. Posteriormente, se llevó a cabo una evaluación preliminar de los resúmenes de estos artículos seleccionados para determinar su pertinencia en relación con la revisión. Estos artículos fueron utilizados como la fuente principal de información.

Es importante mencionar que esta revisión bibliográfica se enriqueció mediante la exploración de otras fuentes secundarias de información, como libros, que también fueron consideradas valiosas y pertinentes para el tema en cuestión.

DESARROLLO

El Ductus Arteriosus (DA) es un vaso sanguíneo fetal que establece una conexión anatómica entre la arteria pulmonar derecha

y la aorta. Esta conexión posibilita una derivación circulatoria pulmonar durante el desarrollo prenatal. A pesar de su carácter indispensable en la fisiología fetal normal, el DA experimenta un proceso de vasoconstricción que culmina en su cierre, dando lugar a un residuo fibroso postnatal. La interrupción de esta transición conlleva a la formación del Ductus Arteriosus Persistente (PDA). Se trata de la tercera anomalía cardíaca congénita con mayor incidencia, ubicándose únicamente detrás de la comunicación interventricular y la comunicación interauricular. Su prevalencia estimada es de alrededor de 1.004 por cada 1000 nacimientos, lo que representa aproximadamente el 10% de todas las malformaciones cardíacas congénitas¹.

El factor de riesgo de mayor importancia para el PDA es el nacimiento prematuro, con una incidencia de PDA inversamente relacionada con la edad gestacional², no se conoce del todo el mecanismo detrás de este fenómeno pero es posible que se deba a que el músculo liso del DA no esté preparado, funcional y estructuralmente, para responder a las señales que inducen su cierre, en especial al O₂³. En la misma línea, se sabe que un factor importante es la hipoxia, y se sospecha que es la razón por la elevada incidencia de PDA en poblaciones que viven a grandes alturas⁴, también de la asociación del PDA con entidades que provocan hipoxia perinatal como síndrome de distress respiratorio y sepsis neonatal⁵. Dentro de los factores maternos tenemos la infección con rubeola en estadios tempranos del embarazo⁶, diabetes materna, el consumo de cocaína, bloqueadores de canales de Ca y exposición al magnesio⁵. El PDA puede aparecer en varios síndromes genéticos, entre ellos podemos mencionar a la Trisomía 21, 18 y 13; Síndrome de Holt-Oram, Noonan, CHARGE, DiGeorge, Rubinstein Taybi, Mowat Wilson, Loeys Dietz y Heterotopia periventricular^{5,7}.

EMBRIOLOGÍA Y CIRCULACIÓN FETAL

En el desarrollo cardiovascular normal, durante la 8ª semana del desarrollo, la parte proximal del 6º par de los arcos aórticos persiste, formando las arterias pulmonares izquierda y derecha. La parte distal del 6º arco aórtico derecho se oblitera junto con la aorta dorsal derecha, pero la porción distal del 6º arco aórtico izquierdo persiste formando el DA^{8,9}.

Durante el período de desarrollo prenatal,

se lleva a cabo el proceso de intercambio de gases en la placenta, en contraposición a los pulmones, los cuales asumen esta función después del nacimiento. Debido a que los pulmones no participan en la oxigenación sanguínea en esta etapa, el sistema circulatorio del feto desarrolla dos conexiones conocidas como "shunts" para desviar el flujo sanguíneo lejos de los pulmones (el conducto arterioso y el foramen oval). Estas conexiones aseguran que solo la cantidad mínima necesaria de sangre circule a través de los pulmones, destinando la mayor parte del flujo sanguíneo a satisfacer las demandas nutricionales y metabólicas^{8,10}. Asimismo, durante la vida fetal, los vasos pulmonares presentan un estado de constricción, en contraste con la placenta que establece un lecho vascular de baja resistencia en los vasos sistémicos. Esta disposición lleva a la presencia de dos circuitos en paralelo que caracterizan la circulación fetal normal: el primer circuito implica la circulación pulmonar, que exhibe una resistencia significativamente alta debido a la vasoconstricción pulmonar; el segundo circuito abarca la circulación sistémica, en la que los vasos presentan una resistencia considerablemente baja debido a las condiciones favorecedoras en la placenta^{2,10}.

Del gasto cardíaco combinado de ambos ventrículos (GCC) el 65% es eyectado del ventrículo derecho, del GCC el 55% hace una derivación por el DA, en otras palabras, el 90 a 95% del flujo sanguíneo del tronco pulmonar pasa por el DA y solo el 5 al 10% pasa a las arterias pulmonares (debido a la alta resistencia de la circulación pulmonar). De esta manera el DA constituye un "shunt" que va de derecha a izquierda (de circulación pulmonar a sistémica)^{2,8}.

Otro fenómeno importante a resaltar es que el feto durante el desarrollo se encuentra en una hipoxia relativa, debido a que la sangre oxigenada de las arterias uterinas se mezcla con la sangre desoxigenada de las arterias fetales en el espacio intervilloso, como resultado la saturación de O₂ en vena umbilical es de solo 70 a 80%. La sangre oxigenada pasa por el conducto venoso a la vena cava inferior, llega al atrio derecho y pasa por el foramen oval al atrio izquierdo, donde se mezcla con pequeñas cantidades de sangre pulmonar, para luego pasar al ventrículo izquierdo y a la aorta ascendente para suplir a las arterias coronarias

y carótidas. Debido a esta disposición la sangre que llega a cerebro y corazón tiene una saturación de O₂ del 65%, ligeramente superior al 60% de la aorta posductal, maximizando el flujo de O₂ a dichas estructuras¹⁰.

TRANSICIÓN A CIRCULACIÓN NEONATAL

En el momento del nacimiento, se producen múltiples cambios para la transición de la circulación fetal a la circulación neonatal. Todas las estructuras exclusivas de la circulación fetal ya no son necesarias y sufren cambios para reflejar este hecho. Son dos los factores principales que inducen los cambios estructurales: el cese del flujo sanguíneo de la placenta y el inicio de la ventilación¹¹. El inicio de la ventilación coincide con rápido descenso de la resistencia y presión en la circulación pulmonar, a la vez que la remoción de la placenta incrementa dichos parámetros en la circulación sistémica. Como resultado de la cambio en la relación entre presión pulmonar y sistémica, la dirección del flujo sanguíneo se invierte, pasando de un "shunt" de derecha a izquierda a uno de izquierda a derecha (de circulación sistémica a pulmonar). El aumento súbito en el flujo sanguíneo pulmonar ocasiona un notable incremento en la precarga del ventrículo izquierdo, generando un aumento en la presión de la aurícula izquierda. Este fenómeno, en combinación con una disminución en el volumen y la fuerza del retorno venoso desde la vena cava inferior, así como una reducción en la presión de la aurícula derecha, conduce al cierre del Foramen Oval. El aumento de la concentración arterial de oxígeno, la producción de bradiquinina y la reducción de los niveles circulantes de prostaglandinas condicionan el cierre del DA¹², dicho cierre ocurre en 2 etapas

- Cierre funcional (vasoconstricción): En recién nacidos a término el cierre ocurre de 12 a 24 horas de vida (a las 8 horas el 44% de los recién nacido y para las 72 horas prácticamente el 100%)⁵.

- Cierre anatómico (remodelación): como la vasoconstricción inicial no es suficiente y para evitar la reapertura, el DA sufre fibrosis para convertirse en el ligamento arterioso, por lo general, ocurre entre las 2 a 3 primeras semanas de vida, pero en ocasiones puede demorarse meses⁵.

ANATOMÍA

La anatomía del DA es muy diverso, para el final del embarazo conecta la arteria

pulmonar derecha cerca la bifurcación del tronco pulmonar, con el cayado de la aorta, alrededor de 5 a 10 cm distal al origen de la arteria subclavia izquierda, la longitud varia y el diámetro es similar al de la aorta descendente⁸. El PDA tiene una variedad de formas y tamaños, considerando eso Krichenko A, et al. clasificaron la anatomía del PDA en 5 tipos, basados en su apariencia en una angiografía, creando así la escala de Krichenko (fig 1)^{5,9}:

- Tipo A (Cónico): Con un diámetro ancho cerca la aorta y un estrechamiento gradual en el extremo de la arteria pulmonar, dando la apariencia de un cono
- Tipo B (Ventana): DA con una longitud menor a 2 a 3 mm
- Tipo C (Tubular): De estructura tubular sin ningún estrechamiento
- Tipo D (Complejo): DA con estrechamientos en ambos extremos y, a veces, con múltiples estrechamientos a largo de su longitud
- Tipo E (Elongado): Tiene la apariencia del pico de un ave, con un estrechamiento en el extremo de la arteria pulmonar

En adultos, más del 80% de los tipos ductales son A o B, siendo favorables para el cierre percutáneo. La anatomía y el tamaño ductal

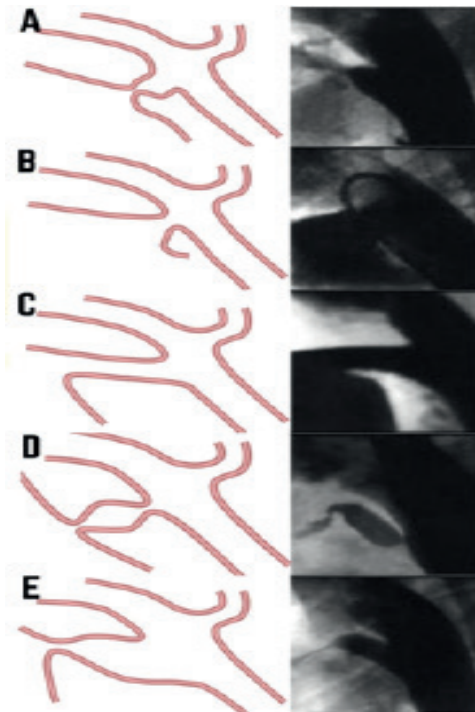


Figura 1. Clasificación angiográfica de Krichenko de la anatomía del PDA.
Fuente: Elaboración propia con BioRender.com. Adaptado de Anilkumar M⁹.

tienen importantes implicaciones en el manejo del CAP tanto para los dispositivos utilizados para el cierre percutáneo como para los abordajes quirúrgicos para el cierre⁹.

FISIOPATOLOGÍA DEL PDA

La persistencia de flujo por el DA pasado el 3er día de vida es considerado patológicos, en caso de persistir tendríamos un flujo de izquierda a derecha, como se explicó anteriormente, Esta inversión del flujo conduce a la "sobrecirculación" pulmonar, ya que la sangre oxigenada que debía llegar a la circulación sistémica a través de la aorta se desvía hacia los pulmones. Al mismo tiempo, esta desviación provoca una hipoperfusión sistémica por un fenómeno comúnmente llamado "robo ductal o ductal steal" ². El aumento del volumen sanguíneo pulmonar, junto a una menor la distensibilidad pulmonar, provocan sobrecarga ventricular izquierda, debida a un aumento en la precarga. A largo plazo, la hipertensión pulmonar puede inducir cambios morfológicos progresivos en la vasculatura pulmonar. Estos cambios, que incluyen la hipertrofia medial arteriolar, la proliferación de la túnica íntima y la eventual obliteración de las arteriolas y los capilares pulmonares, que conducen a un aumento de la resistencia vascular pulmonar. Esta forma de hipertensión pulmonar como consecuencia de la derivación izquierda-derecha se denomina síndrome de Eisenmenger⁸.

En los recién nacidos prematuros, un PDA sintomático se asocia con un mayor riesgo de edema pulmonar y hemorragia pulmonar. Además de sus efectos pulmonares se conocen sus efectos sistémicos y sobre el flujo cerebral, pudiendo provocar hipotensión y la subsecuente hipoperfusión a órganos vitales, contribuyendo así a un incremento en el riesgo de Hemorragia intraventricular y Enterocolitis necrotizante, entre otros trastornos^{13,14}. MECANISMO MOLECULARES DEL CIERRE DEL DA

El DA fetal necesita de distintos factores vasodilatadores para mantenerse permeable (Fig. 2), de los cuales las prostaglandinas juegan un rol central, pero son los únicos¹⁴.

Prostaglandinas: La más potente es la prostaglandina E2 (PGE2), la cual es producida por la placenta, este activa el receptor EP4, el cual induce hiperpolarización de la membrana mediante la salida de K⁺, resultando en la reducción en la entrada de Ca⁺⁺ y, por tanto,

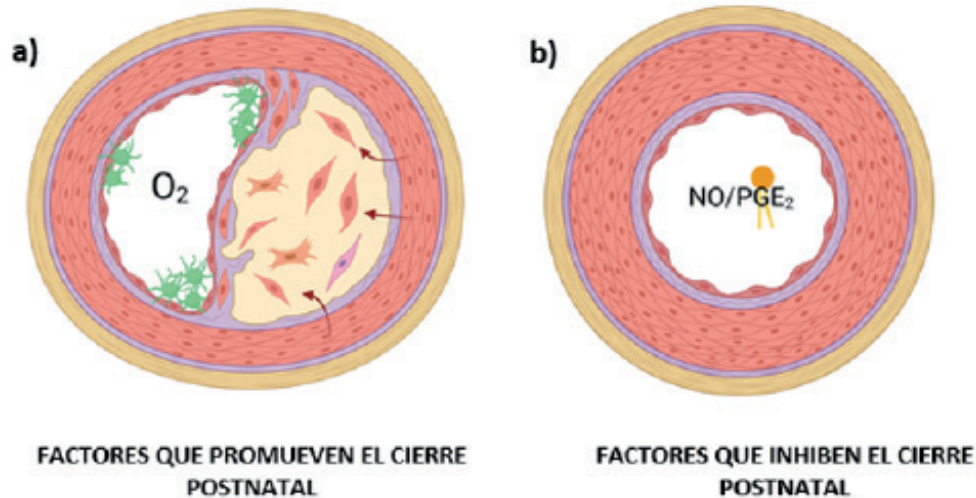


Figura 1. Factores que afectan al cierre postnatal de la DA y al PDA en nacimientos prematuros. a) Cierre postnatal del DA, b) Cierre postnatal incompleto del DA.

Fuente: Elaboración propia con BioRender.com. Adaptado de Hamrick S.¹⁴

Tabla 1. Factores que afectan al cierre postnatal de la DA y al PDA en nacimientos prematuros.

Factores que PROMUEVEN el cierre postnatal	Factores que INHIBEN el cierre postnatal
Figura 3a	Figura 3b
Factores Moleculares	
Incremento de la presión de O ₂	Hipoxia
Descenso de las prostaglandinas	Incremento del Óxido Nítrico
Activación del CYP 3A13	Incremento de las Prostaglandinas
Incremento de la Endotelina-1	
Angiotensina 2	
Bradiquinina	
Acetilcolina	
Norepinefrina	
Factores Fisiológicos	
Descenso de la resistencia vascular pulmonar	Flujo bidireccional a través del DA
Incremento de la resistencia vascular sistémica	Flujo de baja velocidad
Factores Estructurales	
Celulas musculares maduras	Túnicas delgadas o celulas musculares inmaduras
Cojín intimo prominente	Cojín intimo poco desarrollado
Vasa vasorum	Trombocitopenia o disfunción plaquetaria
Adherencia de plaquetas al lumen	

Fuente: Elaboración propia, adaptado de Hamrick S.¹⁴

es mayor que en el nacido a término, lo que se atribuye a una mayor afinidad a los receptores EP2, EP3 y EP4. Por otra parte, los pulmones también producen bradiquinina. La bradiquinina induce la vasodilatación in utero, pero en concentraciones más altas, induce la vasoconstricción del D^{15,16}.

Aumento de la presión de O₂: El aumento de la saturación de O₂ poco después del nacimiento a término es el principal desencadenante

de la contracción del DA. El aumento de la presión de O₂ en el complejo de transporte de electrones IV de la mitocondria genera H₂O₂, lo que conduce a la activación de la vía intracelular de la Rho quinasa y a la posterior contracción del musculo liso. El aumento de la tensión de O₂ también promueve el papel del ácido retinoico en la contracción del DA. El oxígeno estimula además la interacción entre el CYP450 endotelial y la endotelina-1 (ET-1),

que aumenta la contracción del DA¹⁷.

Finalmente, con el propósito de garantizar el completo cierre del DA, se procede a llevar a cabo el proceso de cierre anatómico. Esta fase conlleva la instauración de un cojín íntimo, el cual implica la desarticulación de la lámina elástica interna y la disminución de fibras elásticas en la capa medial. Asimismo, se origina la migración y proliferación de las células musculares lisas. Estos eventos se ven acompañados de cambios en la estructura de la Vasa Vasorum y de la interacción de las células sanguíneas, particularmente las plaquetas^{14,16}.

Vasa Vasorum: En un nacimiento a término, el aumento de la presión intramural secundario a la vasoconstricción, ocluye los Vasa Vasorum, lo que provoca la inhibición del suministro de nutrientes y oxígeno a la capa muscular. A partir de entonces, el suministro de sangre y, por tanto, de oxígeno a la capa celular disminuye, lo que conduce a la hipoxia y a la muerte celular.

Formación del cojín íntimo: El engrosamiento de la íntima se debe a la migración de células musculares lisas desde la capa media a la íntima y a la proliferación de células endoteliales lumbinales. La migración de las células musculares lisas está mediada por la PGE2 principalmente, pero también podemos mencionar al factor de crecimiento transformante beta (TGFβ-1) y al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). El hialuronano potencia la migración de las células musculares lisas al espacio subendotelial a través de la proteína de unión al hialuronano, sintetizada por las mismas células¹⁶.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Todas las terapias actuales disponibles para el tratamiento del PDA tratan de modificar el tono ductal mediante la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, en especial por la vía de la ciclooxigenasa (COX)

Ibuprofeno: La dosis estándar de ibuprofeno para el cierre del PDA, tanto por vía oral como intravenosa, consiste en una dosis inicial estándar de 10 mg/kg, seguida por dos dosis adicionales de 5 mg/kg cada una, administradas con un intervalo de 24 horas¹⁸. Es pertinente resaltar que la eficacia de la administración oral del ibuprofeno es equivalente a la de su contraparte intravenosa, siendo la distinción principal entre ambas modalidades su disparidad en costos, ya que la presentación intravenosa conlleva un desembolso mayor. Cabe destacar que el ibuprofeno ostenta el

estatus de fármaco de preferencia en este contexto, dado su vínculo con una incidencia reducida de complicaciones como enterocolitis necrotizante e insuficiencia renal transitoria¹⁹.

Indometacina: La dosis recomendada es una primera dosis de 0.2 a 0.3 mg/kg intravenosa, si el PDA persiste se pueden aplicar 1 a 2 dosis 0.2 mg/kg intravenoso de 12 a 24 horas después de la dosis inicial, las dosis se pueden ajustar según la edad del recién nacido¹⁸. La Indometacina es, de los 3, el fármaco que presenta mayor número de complicaciones, está asociada con un riesgo mayor a desarrollar entocolitis necrotizante, insuficiencia renal o disfunción plaquetaria²⁰.

Paracetamol: A diferencia de los anteriores no inhibe directamente a la COX, sino que reduce la síntesis de prostaglandinas al actuar sobre la enzima peroxidasa². Se recomienda una dosis de 15 mg/kg cada seis horas durante tres a siete días, y se recomienda su uso en pacientes con alguna contraindicación a inhibidores directos de la COX, que en aquellos en los que la terapia convencional haya fallado¹⁴.

Una comparación directa entre los 3 fármacos es un reto debido a las variaciones de los protocolos de tratamiento en los estudios publicados y los criterios para definir un PDA hemodinámicamente significativos, en el cual aún no hay consenso²¹. Sin embargo, un meta-análisis llevado a cabo por Mitra S, et al.²⁰ de 68 ensayos clínicos aleatorizados de 4802 pacientes llegó a la conclusión que una dosis elevada de ibuprofeno oral se asoció a una mayor probabilidad de cierre del PDA hemodinámicamente significativo. El paracetamol parece ser el menos efectivo de los 3, en los ensayos clínicos, la tasa de cierre del PDA fue menor en los bebés que recibieron paracetamol intravenoso en comparación con los que recibieron indometacina intravenosa^{22,23}. No obstante, los resultados tienen que ser tomados con cautela, dado que no todos los ensayos clínicos lograron encontrar una diferencia significativa entre dichos fármacos, siendo así el paracetamol tan eficaz como los demás fármacos, pero reportando menos efectos adversos²⁴.

MANEJO CONSERVADOR

Los detalles del tratamiento conservador no están bien definidos. El espectro se extiende desde el no tratamiento del PDA hasta el uso intencionado de la restricción de líquidos, las estrategias de ventilación dirigidas y la terapia

diurética para contrarrestar los efectos del “shunt” del PDA mientras se espera el cierre espontáneo¹⁴. La cuestión radica en que el manejo conservador utilizando únicamente terapia de soporte en los recién nacidos prematuros con PDA puede ser una opción razonable frente al tratamiento farmacológico o quirúrgico, especialmente en pacientes nacidos entre la semana 23 a 26 de la gestación, que suelen ser refractarios al tratamiento farmacológico, como se demostró en varios ensayos clínicos^{25,26}, o aquellos con alteraciones hemodinámicas graves demostradas, especialmente después de la segunda o tercera semana postnatal²⁷.

MANEJO QUIRURGICO

El manejo quirúrgico comprende la aplicación de una ligadura quirúrgica y la colocación percutánea de un oclisor vascular, con el propósito de restringir de manera mecánica el flujo sanguíneo a través del conducto arterioso²⁷. Esta modalidad terapéutica se plantea como alternativa para los casos de conducto arterioso persistente de considerable tamaño, que no han respondido satisfactoriamente a tratamientos médicos previos²⁸.

No obstante, es esencial tener en cuenta que esta intervención está asociada con un prolongado periodo de ventilación mecánica. Además, se ha documentado un leve incremento en los índices de mortalidad y morbilidad²⁷.

CONTRAINDICACIONES DEL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO

Existen situaciones en las cuales el cierre del PDA no es recomendable, o bien debe ser objeto de una consideración minuciosa. Tal es el caso de la hipertensión pulmonar severa, en la cual el cierre del PDA podría conllevar a un deterioro tanto en la oxigenación como en la función cardíaca²⁹.

Por otro lado, la mayoría de los pacientes que presentan cardiopatías congénitas críticas manifiestan una severa hipoplasia del ventrículo derecho o izquierdo, así como obstrucciones significativas en las válvulas o arterias principales del sistema cardíaco correspondiente. Por lo tanto, aquellos pacientes con dichas lesiones exhibirán un compromiso sustancial en la circulación sistémica o pulmonar. Serán incapaces de sobrellevar la transición de la circulación fetal al patrón seriado característico del período

postnatal tras el nacimiento. En consecuencia, estos individuos dependerán crucialmente de derivaciones centrales, particularmente del PDA, a fin de asegurar una circulación adecuada en ambos sistemas³⁰.

DISCUSIÓN

El conducto arterioso (DA) es un vaso sanguíneo de notable complejidad, presentando diversas características intrínsecas que operan en un frágil equilibrio con el propósito de regular con precisión el tono vascular. Esto permite que el DA se mantenga permeable durante el periodo de desarrollo fetal, asegurando su función adecuada en la circulación neonatal. Posterior al nacimiento, el DA debe cerrarse en un plazo de horas de manera adecuada^{2,3}.

Dentro de los múltiples elementos que influyen en la regulación tonal del DA, dos merecen particular atención: las prostaglandinas y el oxígeno (O₂). Las prostaglandinas desempeñan un rol central en el mantenimiento de la permeabilidad del DA, y en la actualidad, los enfoques terapéuticos se concentran en inhibir su acción. Por otro lado, el nivel de oxígeno también ejerce un impacto significativo, ya que la hipoxia puede subyacer en la alta incidencia de persistencia del conducto arterioso (PDA) en neonatos nacidos prematuramente y en poblaciones que residen a altitudes elevadas.

La comprensión precisa de los mecanismos reguladores del conducto arterioso reviste una importancia esencial para el refinamiento de las terapias farmacológicas personalizadas. Además de ser crucial para dilucidar por qué los neonatos prematuros presentan un mayor riesgo de desarrollar PDA y por qué ciertos individuos no responden a las modalidades terapéuticas existentes.

Surge un debate en torno al abordaje terapéutico de la PDA: ¿Deberíamos intervenir en pacientes con esta condición o sería más prudente adoptar una estrategia conservadora, permitiendo que el cierre del conducto ocurra de manera espontánea? Sin embargo, una pregunta más pertinente radica en identificar a qué pacientes se les debería aplicar el tratamiento. Esto sugiere una iniciativa de individualización terapéutica, donde se ponderen los riesgos y beneficios para cada paciente en particular antes de tomar decisiones clínicas.

CONCLUSIONES

La regulación adecuada entre la permeabilidad del DA durante el período fetal y su cierre en el neonato se encuentra influenciada por una interacción compleja de diversos factores, cuyos desequilibrios, particularmente en neonatos prematuros, pueden llevar a la persistencia del conducto

arterioso (PDA). Si bien los antiinflamatorios no esteroideos representan la opción terapéutica recomendada debido a su perfil de riesgo más bajo, persiste la falta de consenso en cuanto a su aplicación farmacológica frente a un enfoque conservador. La cirugía, por su parte, se reserva para casos de PDA de considerables dimensiones, inestabilidad hemodinámica y resistencia al tratamiento farmacológico.

REFERENCIAS

1. Liu Y, Chen S, Zühlke L, Black GC, Choy M, Li N, et al. Global birth prevalence of congenital heart defects 1970–2017: updated systematic review and meta-analysis of 260 studies. *Int J Epidemiol.* 2019;48(2):455-63.
2. Conrad C, Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population. *Adv Neonatal Care.* 2019;19(3):179-87.
3. Benitz W, Bhombal S. Patent Ductus Arteriosus. En: Martin R, Fanaroff A, Walsh M, editores. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine.* 11.a ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 1334-41.
4. Chun H, Yue Y, Wang Y, Dawa Z, Zhen P, La Q, et al. High prevalence of congenital heart disease at high altitudes in Tibet. *Eur J Prev Cardiol.* 2019;26(7):756-9.
5. Gillam-Krakauer M, Mahajan K. Patent Ductus Arteriosus. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 30 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430758/>
6. Toizumi M, Do CGT, Motomura H, Do TN, Fukunaga H, Iijima M, et al. Characteristics of Patent Ductus Arteriosus in Congenital Rubella Syndrome. *Sci Rep.* 2019;9(1):17105.
7. Lewis TR, Shelton EL, Driest SLV, Kannankeril PJ, Reese J. Genetics of the patent ductus arteriosus (PDA) and pharmacogenetics of PDA treatment. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(4):232-8.
8. Gournay V. The ductus arteriosus: Physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(11):578-85.
9. Anilkumar M. Patent Ductus Arteriosus. *Cardiol Clin.* 2013;31(3):417-30.
10. Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol.* 2016;43(3):395-407.
11. Marty M, Kerndt CC, Lui F. Embryology, Fetal Circulation. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 30 de abril de 2022]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537149/>
12. Deshpande P, Baczynski M, McNamara PJ, Jain A. Patent ductus arteriosus: The physiology of transition. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(4):225-31.
13. Ruoss JL, Bazacliu C, Giesinger RE, McNamara PJ. Patent ductus arteriosus and cerebral, cardiac, and gut hemodynamics in premature neonates. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2020;25(5):101-20.
14. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics.* 2020;146(5):e20201209.
15. Hundscheid T, van den Broek M, van der Lee R, de Boode WP. Understanding the pathobiology in patent ductus arteriosus in prematurity—beyond prostaglandins and oxygen. *Pediatr Res.* 2019;86(1):28-38.
16. Ovalı F. Molecular and Mechanical Mechanisms Regulating Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants. *Front Pediatr.* 2020;8:516.
17. Hallman M, Treluyer JM, Aikio O, Rozé JC. Early closure mechanisms of the ductus arteriosus in immature infants. *Acta Paediatr.* 2021;110(7):1995-2007.
18. Mezu-Ndubuisi OJ, Agarwal G, Raghavan A, Pham JT, Ohler KH, Maheshwari A. Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates. *Drugs.* 2012;72(7):907-16.
19. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(2):CD003481.
20. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2018;319(12):1221-38.
21. Smith A, EL-Khuffash A. Patent Ductus Arteriosus Clinical Trials: Lessons Learned and Future

Directions. Children. 2021;8(1):47.

22. Davidson JM, Ferguson J, Ivey E, Philip R, Weems MF, Talati AJ. A randomized trial of intravenous acetaminophen versus indomethacin for treatment of hemodynamically significant PDAs in VLBW infants. *J Perinatol*. 2021;41(1):93-9.

23. Liebowitz M, Kaempf J, Erdevé O, Bulbul A, Håkansson S, Lindqvist J, et al. Comparative effectiveness of drugs used to constrict the patent ductus arteriosus: a secondary analysis of the PDA-TOLERATE trial (NCT01958320). *J Perinatol*. 2019;39(5):599-607.

24. El-Mashad AER, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):233-40.

25. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdevé O, Bulbul A, Håkansson S, et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr*. 2019;205:41-48.e6.

26. Sung SI, Lee MH, Ahn SY, Chang YS, Park WS. Effect of Nonintervention vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020;174(8):755-63.

27. Sankar MN, Bhombal S, Benitz WE. PDA: To treat or not to treat. *Congenit Heart Dis*. enero de 2019;14(1):46-51.

28. Weisz DE, Giesinger RE. Surgical management of a patent ductus arteriosus: Is this still an option? *Semin Fetal Neonatal Med*. agosto de 2018;23(4):255-66.

29. Niu MC, Mallory GB, Justino H, Ruiz FE, Petit CJ. Treatment of severe pulmonary hypertension in the setting of the large patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. mayo de 2013;131(5):e1643-1649.

30. Lee JY. Clinical presentations of critical cardiac defects in the newborn: Decision making and initial management. *Korean J Pediatr*. junio de 2010;53(6):669-79.