

UNIVERSIDAD RICARDO PALMA

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA



Trombocitopenia como indicador predictivo de cierre deficitario de ductus arterioso en prematuros del INMP entre enero a julio del 2016.

TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE
MÉDICO CIRUJANO

Saldaña Diaz, Claudia Veralucia

Dr Jhony A. De La Cruz Vargas

Asesor de Tesis

Dr. Jhony A. De la Cruz Vargas Ph. D., MCR, MD

Director de Tesis

LIMA – PERÚ

2017

AGRADECIMIENTOS

Al departamento de investigación del instituto nacional materno perinatal, por brindarme las facilidades y asesoría antes y durante la elaboración de esta tesis.

Y a mis padres por su confianza impuesta en mí, a ellos, mis más profundos y eternos agradecimientos.

DEDICATORIA

A mis padres, Pilar y Pedro, por todo su tiempo, dedicación, amor y sobre todo comprensión a lo largo de este difícil camino.

A mis abuelos, Pedro, Cecilia, Teodorico y Virginia por dejar la huella de amor más hermosa en mi corazón.

A mis hermanos Nicolás y Sebastián, por sus cuidados y comprensión.

Y a Juan Carlos por siempre estar ahí para mí.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: A pesar de que ductus arterioso persistente (DAP) es una de las cardiopatías congénitas más frecuentes a nivel mundial, sus implicancias patobiológicas continúan siendo un desafío científico mantenido por décadas. Una de las últimas y más importantes contribuciones han sido los de Echtler y cols,¹ quienes proponen una actividad protrombótica fundamental en el cierre funcional del ductus arterioso.

OBJETIVO: Determinar si la trombocitopenia es un indicador predictivo de cierre deficitario de ductus arterioso en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal (INMP) entre enero a julio del 2016.

MATERIALES Y METODOS: Se realizó un estudio de tipo retrospectivo, casos y controles. La población estuvo constituida por 250 recién nacidos entre las 22 y 36 semanas de edad gestacional en el periodo de enero a julio del 2016. 87 recién nacidos presentaron DAP y 163 no. Estudiamos el recuento plaquetario del primer día de vida y su capacidad predictiva como prueba diagnóstica, así como el grado de respuesta al tratamiento con AINES con respecto a DAP. Empleamos un análisis estadístico descriptivo e inferencial utilizando el paquete estadístico SPSS v.23.

RESULTADOS: La trombocitopenia, encontrada en el primer día de vida estuvo asociada de forma estadísticamente significativa con la presencia de DAP (OR=8.9; IC: 95%, 4.7-16.8; $p < 0,05$) así como con el DAP hemodinámicamente significativo (OR=8.9; IC: 95%, 4.7-16.8; $p < 0,05$). Fabricamos una curva ROC que nos reveló que la trombocitopenia es una prueba de baja sensibilidad (59.2%) y de alta especificidad (89.6%). No encontramos asociación entre la respuesta al tratamiento con AINES y la trombocitopenia en sujetos con DAP.

CONCLUSIONES: En nuestro estudio pudimos demostrar que la trombocitopenia del primer día de vida y el DAP están asociadas de forma estadísticamente significativa, la curva ROC, demostró que la trombocitopenia tiene capacidad predictiva de baja sensibilidad, pero de alta especificidad. No encontramos con la respuesta al tratamiento con AINES.

PALABRAS CLAVE: *trombocitopenia, ductus arteriosus, prematuro.*

ABSTRACT

INTRODUCTION: Despite patent ductus arteriosus (PDA) is one of the most frequent congenital cardiopathies worldwide, its pathobiological implications continue to be a scientific challenge maintained for decades. One of the last and most important contributions have been those from Echtler et al¹, who propose a fundamental prothrombotic activity in the functional closure of the ductus arteriosus.

OBJETIVO: To determine whether thrombocytopenia is a predictive indicator of impaired closure of ductus arteriosus in preterm infants of the NMP between January and July of 2016.

MATERIALES Y METODOS: A retrospective, case-control study was performed. The population consisted of 250 newborns between 22 and 36 weeks of gestational age in the period from January to July of 2016. 87 of the newly born had PDA and 163 were controls. We studied the platelet count of the first day of life and its predictive capacity as a diagnostic test, as well as the degree of response to NSAID treatment with respect to DAP. We used a descriptive and inferential statistical analysis using the statistical package SPSS v.23.

RESULTADOS: Thrombocytopenia, found on the first day of life, was statistically significantly associated with PDA (OR = 8.9, CI: 95%, 4.7-16.8, $p < 0.05$) as well as with hemodynamically significant PDA (OR = 8.9, CI: 95%, 4.7-16.8, $p < 0.05$). We fabricated a ROC curve that revealed that thrombocytopenia is a low sensitivity (59.2%) and high specificity (89.6%) test. We found no association between response to NSAIDs and thrombocytopenia in subjects with PAD.

CONCLUSIONES: In our study we were able to demonstrate that thrombocytopenia on the first day of life and DAP are associated in a statistically significant way, the ROC curve, showed that thrombocytopenia has a low sensitivity but high specificity predictive ability. We did not find the response to NSAID treatment.

KEY WORDS: *thrombocytopenia, ductus arteriosus, premature.*

INTRODUCCION

El ductus arterioso persistente (DAP) constituye una de las cardiopatías congénitas más frecuentes a nivel mundial, el segundo en frecuencia en Perú. Por décadas, ha sido ampliamente estudiada tanto en sus implicancias clínicas como su manejo y su fisiopatología. Sin embargo, a pesar de los esfuerzos científicos, el ductus arterioso (DA) continúa siendo un desafío. Uno de las últimas contribuciones a la patobiología del DAP es la realizada por Etchler y cols,¹ quien propuso con su estudio experimental y cohorte retrospectivo complementario, un estado protrombótico fundamental tras la constricción inicial del ductus arterioso, que sería el responsable del cierre definitivo de este.

Mutando los factores de transcripción de los ratones, tanto los responsables de la génesis de las plaquetas como los responsables de la función plaquetaria Etchler ¹ probó que los defectos plaquetarios tanto en su cantidad como en su función predisponían a desarrollar DAP. Además, como ya mencionamos, realizó una cohorte prospectiva con el objetivo de extrapolar sus resultados obtenidos en ratones hacia los humanos; obteniendo la misma asociación entre trombocitopenia, definida como el recuento plaquetario < 150 000 cel/ml, y la persistencia del DA.

A partir de estas investigaciones múltiples estudios incluidos cohortes prospectivas y metanálisis se han realizado para corroborar estos hallazgos. Sin embargo, los resultados no son del todo homogéneos ya que no todos encuentran dicha asociación.

La presente tesis muestra un estudio tipo casos y control que pretende aportar información a esta discusión científica.

INDICE

RESUMEN.....	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
CAPITULO I: PROBLEMA DE INVESTIGACION.....	12
1.1 Línea de investigación	12
1.2 Planteamiento del problema.....	12
1.3 Formulación del problema.....	13
1.4 Justificación de la investigación.....	13
1.5 Objetivos de la investigación.....	14
1.5.1 Objetivo general	
1.5.2 Objetivos específicos	
CAPITULO II: MARCO TEORICO.....	15
2.1 Antecedentes	15
2.2 Marco teórico:.....	20
2.2.1 Ductus arterioso.....	20
a. Definición.....	20
b. Biología.....	21
d. Prematuridad y ductus arterioso persistente	22
e. Plaquetas y ductus arterioso persistente	24
f. Contexto epidemiológico.....	24
g. Clínica.....	26
h. Diagnóstico.....	28
i. Tratamiento	29

2.2.2 Plaquetas.....	31
a. Estructura.....	31
b. Función.....	33
c. Plaquetas en el periodo neonatal.....	33
d. Trombocitopenia.....	34
CAPITULO III: HIPOTESIS Y VARIABLES	36
3.1 Hipótesis: general y específicas.....	36
3.2 Variables: indicadores.....	36
CAPITULO IV: METODOLOGIA.....	37
4.1 Diseño y tipo de investigación.....	37
4.2 Población y muestra.....	37
4.3 Criterios de selección.....	38
4.3.1 Criterios de inclusión	
4.3.2 Criterios de exclusión	
4.4 Técnicas e instrumentos de recolección de datos.....	39
4.5 Técnica y procesamiento y análisis de datos.....	39
CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSION.....	40
5.1 Resultados.....	40
5.2 Discusión de resultados.....	54
CAPÍTULO VI: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	56
6.1 Conclusiones.....	56
6.2 Recomendaciones y limitaciones	57
6.3 Referencias bibliográficas.....	58
6.4 Anexos.....	62

LISTA DE TABLAS

- Tabla 1.** Signos clínicos de DAP. Tabla extraída de Golombek y col ²
- Tabla 2.** Comparación entre respuesta al Ibuprofeno e Indometacina. Tabla extraída de Golombek y col ²
- Tabla 3.** Esquema de tratamiento médico para DAP. Tabla extraída de Golombek y col ².
- Tabla 4.** Resumen del contenido y función de los gránulos plaquetarios.
- Tabla 5.** Datos demográficos
- Tabla 6:** Complicaciones maternas y fetales
- Tabla 7.** Resumen de datos analíticos de complicaciones neonatales vs DAP.
- Tabla 8.** Distribución del grado de hipertensión pulmonar en los casos de DAP y su clasificación según su compromiso hemodinámico.
- Tabla 9.** Tabla de frecuencias de DAP-HS y trombocitopenia.
- Tabla 10.** Resumen de los OR calculados en relación a la trombocitopenia asociada a DAP-HS
- Tabla 11.** Tabla cruzada de presencia de trombocitopenia versus DAP
- Tabla 12.** Tabla cruzada entre el grado de trombocitopenia y la presencia de DAP.
- Tabla 13:** Grado de asociación entre presencia de trombocitopenia y DAP y grados de trombocitopenia y DAP.
- Tabla 14.** Relación de trombocitopenia con falla al tratamiento con AINES y resumen de los OR.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la circulación fetal y el porcentaje de gasto cardiaco que atraviesa cada estructura. Tomado de Itskovitz ²

Figura 2. Esquema tomado del articulo original: Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management, de Hermes-De Santis 2006. Ilustra cortes transversales del DA de un RNT y un RNP antes y después del cierre del DA.

Figura 3. Número de individuos con DA cerrado o persistente con o sin relevancia hemodinámica en una cohorte retrospectiva en RNP (24 – 30 semanas) con o sin trombocitopenia. Tomado de Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus . Echtler y col 2010¹.

Figura 4. Análisis multivariado considerando parámetros que podrían alterar el número de plaquetas o afectar el cierre del DA y que podrían ser confusoras. $P < 0.0001$. Tomado de Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus . Echtler y col 2010.¹

Figura 5. Diagrama de flujo que muestra el número de pacientes incluidos y excluidos del estudio.

Figura 6. Gráficos de barras que cruzan los porcentajes hallados entre las complicaciones más frecuentemente asociadas a DAP (ECN, HIV, sepsis y SDR) con la presencia o ausencia de DAP.

Figura 7. Diagrama de flujo que expresa los sujetos que sufrieron reapertura del DA y su relación con la trombocitopenia.

Figura 8. Grafica de barras comparativa, numero de plaquetas vs DAP.

Figura 9. Diagrama de dispersión de puntos. Numero de plaquetas vs tamaño del DAP. La línea horizontal negra indica el límite de plaquetas que se considera normal (150 000 cel/ml), bajo esta línea se considera trombocitopenia. La línea vertical negra representa el tamaño que debe tener un DA para considerarlo DAP. (1mm).

Figura 10. Curva ROC (número de plaquetas versus DAP). Área bajo la curva (AUC): 0.771. Considerándose: [0.5, 0.6): Test malo; [0.6, 0.75): Test regular; [0.75, 0.9): Test bueno; [0.9, 0.97): Test muy bueno; [0.97, 1): Test excelente.

Figura 11. Gráfico de líneas continuas de índice de Youden para curva ROC

CAPITULO I:

PROBLEMA DE INVESTIGACION

1.1 LÍNEA DE INVESTIGACIÓN

El presente estudio se realizará en el área de neonatología y responde a la primera prioridad nacional de investigación en salud 2015-2021: Salud materna, perinatal y neonatal. Se realizará en el Instituto nacional materno perinatal (INMP) en el servicio de neonatología y en el servicio de estadísticas con la autorización de la oficina de investigación y docencia.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Según Olortegui y col³, la incidencia de las cardiopatías congénitas en el Perú es de un 7.67 por cada mil nacidos vivos, siendo la persistencia de ductus arterioso (DAP), la segunda cardiopatía congénita más frecuente del Perú. A nivel mundial aparece solo 1 de cada 5000 recién nacidos a término sin embargo su incidencia en recién nacidos pretérmino es del 50-70%⁴ siendo inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer. Se ha estimado que ocurre en el 53% de los recién nacidos de menos de 34 semanas y en más de 65 % de recién nacidos de menos de 26 semanas. Además, afecta al 45% de niños con un peso menor de 1750g y al 80% de los recién nacidos de < 1000g. Esta patología está asociada a múltiples morbilidades tales enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, sepsis y síndrome de distress respiratoria⁵.

En enero del 2010, Echter y col¹ demostraron en un estudio experimental en ratones que las plaquetas tienen un rol integral en el cierre final del ductus arterioso en ratones. Encontraron que 70-80% de los ratones con plaquetopenia desarrollaron un cierre deficiente del DA, poniendo de esta manera a las plaquetas en la mira como un nuevo blanco de acción diagnóstica y terapéutica del DAP.

Dado el impacto de esta enfermedad en los recién nacidos prematuros y su alta frecuencia en nuestro país es importante encontrar un parámetro diagnóstico precoz y de alta accesibilidad para nuestro medio. El descubrimiento de Echter y col¹ del papel protrombótico fundamenta fisiopatología del cierre deficitario del ductus arterioso en ratones, nos abre las puertas a investigar si en nuestro

medio esta relación existe y si es posible utilizar a las plaquetas como indicador predictivo de esta patología. Muchos otros investigadores alrededor del mundo tales como Dani ⁶, Akar, ⁷ entre otros han investigado de distintas maneras esta relación utilizando como objeto de estudio tanto el número de plaquetas como indicadores plaquetarios como el volumen plaquetario medio, masa plaquetaria total y factor de crecimiento plaquetario, encontrando asociaciones confirmatorias y detractoras de esta teoría, por lo que continua siendo un desafío científico hasta el día de hoy.

1.3 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Es la trombocitopenia un indicador predictivo de cierre deficitario de ductus arterioso en prematuros del INMP entre Enero a Julio del 2016?

1.4 JUSTIFICACIÓN

El ductus arterioso persistente es la segunda cardiopatía congénita más frecuente de nuestro medio y del mundo, esta puede afectar a los recién nacidos, una de las poblaciones más vulnerables de nuestra sociedad. Las consecuencias de la falla o retraso en su diagnóstico y tratamiento, genera un impacto negativo muy precoz en la calidad de vida del recién nacido afectado así como en su vida a largo plazo. El costo para el estado de esta enfermedad y más aun de sus complicaciones es muy alto considerando que estos pacientes requerirán muchas veces de atención en cuidados intensivos. Por este motivo es de mucha importancia encontrar métodos que nos permitan predecir falla en el cierre del ductus arterioso más allá de las 48 horas y de esa manera estar preparados para manejar precozmente esta patología y sus complicaciones. En esta búsqueda han aparecido estudios que buscan descubrir la patobiología de esta patología, hasta ahora desconocida. Entre ellos, el más actual y novedoso es el descubrimiento del papel protagónico de las plaquetas y su papel protrombótico en el cierre del ductus arterioso y como la trombocitopenia se asocia al cierre deficiente del ductus arterioso, todo esto descubierto en ratones. Tras este estudio, múltiples investigadores han buscado esta asociación en

humanos encontrando resultados discordantes convirtiéndose en una polémica. Por estos motivos consideramos importante aporta nuevas luces a esta discusión médica.

1.5 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.5.1 Objetivo general

Determinar si trombocitopenia es un indicador predictivo de cierre deficitario de ductus arterioso en prematuros del Instituto Nacional Materno Perinatal entre Enero a Julio del 2016

1.5.2 Objetivos específicos

- Determinar el número de plaquetas en el primer día de vida asociado a DAP
- Determinar las características clínico demográficas asociadas a DAP.

CAPITULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

- 1 Mitra S. y col ⁸ en su artículo “The association of platelets with failed patent ductus arteriosus closure after a primary course of indomethacin or ibuprofen: A systematic review and meta-analysis” publicado en abril del 2016, realizaron un metanálisis con el objetivo de encontrar la asociación del recuento plaquetario y la falla del tratamiento farmacológico en prematuros con DAP. Compararon estudios que compararan grupos en las que el tratamiento fallara y otro que no fallara, y además reportara la asociación entre el recuento plaquetario y falla del tratamiento con indometacina o ibuprofeno. Encontraron 1105 estudios relevantes, 8 incluían 1087 prematuros. Como resultados obtuvieron que el recuento plaquetario fue significativamente menor en infantes con falla del tratamiento farmacológico (diferencia principal: $30.88 \times 10^9/L$; IC: 95% $p= 0.24$). Así mismo la falla del tratamiento se asoció significativamente con trombocitopenia previa al tratamiento (OR: 1.75, IC 95%, $p=0.20$). en este estudio se llegó a la conclusión de que el recuento plaquetario es significativamente menor en prematuros en los que falla el tratamiento primario de DAP y que la trombocitopenia previa al tratamiento está asociada con un mayor odds de falla.

- 2 AKAR S. y col en Marzo del 2016 ⁹ estudiaron 107 neonatos en su investigación: “Does Platelet Mass Influence The Effectiveness of Ibuprofen Treatment for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants?”. Con el objetivo de evaluar si la masa plaquetaria en las primeras 24 horas de vida es efectiva en el cierre del DAP o no. Su muestra incluyo prematuros de cuidados intensivos y que requieran tratamiento médico (ibuprofeno intravenoso o vía oral) para DAP hemodinamicamente significativo. Los pacientes se dividieron en dos grupos, el que cerró su DAP y el que no cerro su DAP. Al compararlos encontraron que el volumen plaquetario medio fue similar en ambos grupos

($p= 0.535$) y que no había una diferencia estadísticamente significativa con respecto a la masa plaquetaria ($p= 0.753$). por lo tanto, concluyeron que el conteo plaquetario, la masa plaquetaria media y la masa plaquetaria no influye en el cierre del DAP hemodinámicamente significativo.(7)

- 3 SIMON y col en Marzo del 2015 publicaron: "Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis" tuvieron como objetivo realizar un metanálisis de todos los estudios que buscaran una relación entre el conteo de plaquetas del primer día de vida y el DAP en prematuros. Utilizaron como fuente artículos publicados en PubMed, MEDLINE y EMBASE hasta diciembre del 2014. Los resultados de 11 estudios cohortes que incluían 3479 prematuros (edad gestacional <32 sem) fueron agrupados utilizando modelos randomizados. Como resultado se encontró una asociación significativamente positiva entre DAP y un recuento plaquetario $< 150 \times 10^9/l$ (en 6 estudios con riesgo relativo de 1.215, e IC 95%); entre el DAP y recuento plaquetario $< 100 \times 10^9/l$ (en 5 estudios con RR: 1.255, IC 95%); y ente DAP hemodinámicamente significativo y recuento plaquetario $< 10 \times 10^9/l$ (5 estudios con RR= 1.254 IC=95%). La asociación entre DAP hemodinámicamente significativo y un recuento plaquetario $< 150 \times 10^9/l$ no fue estadísticamente significativo (6 estudios con RR= 1.289, IC 95%).

- 4 MURPHY y col en 2015⁵ publicaron: Platelet count and associated morbidities in VLBW infants with pharmacologically treated patent ductus arteriosus. Tuvo como objetivo encontrar la asociación entre el recuento plaquetario y comorbilidades graves. Este estudio de tipo retrospectivo se realizó en 40 hospitales. Se estudiaron 311 pacientes tratados medicamente de DAP. Se buco asociaciones entre el DAP y hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante. Se encontró que el DAP no estaba significativamente afectado con el recuento plaquetario. Asimismo, el recuento plaquetario no fue un factor significativo para el desarrollo de hemorragia intraventricular y

enterocolitis necrotizante en nacidos vivos de < 1500gr con DAP tratado medicamente.

- 5 AHAMED y col ¹⁰ publicaron: "Predictors of successful closure of patent ductus arteriosus with indomethacin" en el 2015. Este estudio retrospectivo tipo cohorte abarco 201 neonatos <32 semanas y con peso al nacer < 1500 gr admitidos en la UCI del hospital de niños de Montefiore desde el 2005 al 2012 que fueron diagnosticados con DAP. De esta población se comparó al grupo que cerraron su ductus arterioso con indometacina y el grupo que no, y buscaron los factores que se asociaran a un cierre exitoso del ductus arterioso. Se encontró que en neonatos con DAP hemodinamicamente significativo, una edad gestacional mayor (OR: 1.54 IC: 95%), sexo masculino (OR:3.02 IC 95%) y un recuento plaquetario alto (OR: 1.5 IC:95%) previo al tratamiento con indometacina estuvo asociado a un cierre exitoso de DAP con indometacina.

- 6 ENGUR y col busco en el 2015 ¹¹ comparar el recuento plaquetario y los índices séricos del factor de crecimiento derivado de plaquetas en prematuros con y sin DAP en su artículo: Platelets and platelet-derived growth factor in closure of the ductus arteriosus. Realizaron un estudio prospectivo, escogieron 39 prematuros entre 27-30 semanas y los siguieron durante 12 meses en la unidad de cuidados intensivos del hospital universitario Adnan Menders. Encontraron que, si bien el recuento plaquetario fue similar en ambos grupos, el factor de crecimiento derivado de plaquetas en el día 5 fue significativamente menor en los prematuros que necesitaron tratamiento médico para el cierre del ductus arterioso. Este estudio propone al factor de crecimiento derivado de plaquetas como un indicador más importante que el recuento plaquetario en el cierre del ductus arterioso.

- 7 BAS- SUAREZ y col busco en el 2014 ¹² la asociación ente el recuento plaquetario más bajo dentro de los primero 7 días de vida y el porcentaje de

DAP hemodinamicamente significativo así como la respuesta al tratamiento con inhibidores de la ciclooxigenasa. Realizaron un estudio retrospectivo tipo cohorte en 194 neonatos de muy bajo peso al nacer (MBPN) con edad gestacional menor de 30 semanas. Encontraron que no hubo asociación entre el recuento plaquetario más bajo (trombocitopenia leve, moderada o severa) de los primeros 2 días con la presencia de DAP hemodinamicamente significativa. Además, encontraron que un bajo recuento plaquetario tanto en los días 1-2 o 3-7 no estuvieron significativamente asociadas a una mayor respuesta al tratamiento con inhibidores de la COX.

8 DANI y col, el 2013 ⁶ público: Relationship between Platelet Count and Volume and Spontaneous and Pharmacological Closure of Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Este estudio de tipo cohorte utilice niños prematuros extremos. En esta investigación si bien encontraron que un recuento plaquetario < 100 mil/mm³ al nacimiento es un factor de riesgo independiente para DAP hemodinamicamente significativo (OR 4.5 IC 95%), este no afecta su respuesta al ibuprofeno. Así mismo estudiaron el volumen de masa plaquetario, no encontrando ninguna asociación estadísticamente significativa.

9 ALYAMAC y col publicaron en el 2012 ¹³: Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. Para este estudio utilizaron 154 prematuros con DAP hemodinamicamente significativo y un grupo control sin DAP con 207 infantes. Durante los primeros 3 días de vida recolectaron los datos del recuento plaquetario, volumen plaquetario medio y rango de distribución de plaquetas (PDW) en sus resultados encontraron que el recuento plaquetario era significativamente menor en pacientes con DAP comparado con el grupo control. P<0.001. el análisis multivariado demostró que la trombocitopenia <150 mil esta independientemente asociada a DAP hemodinamicamente significativo (OR=2.13 IC95% p 0.005) así como el PDW (OR=2.68, IC95% p=0.003). no encontraron diferencia significativa en la respuesta al tratamiento médico.

10 SALLMON H. y col en el 2012 ¹⁴ publicaron el artículo Thrombocytopenia in the First 24 Hours After Birth and Incidence of Patent Ductus Arteriosus. Este fue un estudio retrospectivo de 1350 recién nacido de muy bajo peso al nacer (MBPN <1500g) incluyendo 592 extremadamente bajo peso al nacer (EBPN <1000g). Todos estos infantes tuvieron un recuento de plaquetas en las primeras 24 horas de vida y una ecografía realizada al cuarto y quinto año de vida. Se buscó la incidencia de trombocitopenia en los infantes con y sin DAP. Sus resultados demostraron que el número de plaquetas dentro de las primeras 24 horas de vida no difiere entre los recién nacidos MBPN y EBPN con y sin DAP. Un número menor de plaquetas tampoco estuvo relacionado a falla del tratamiento farmacológico. Una edad gestacional menor o un peso al nacer menor y la presencia de sepsis sí estuvieron asociadas a la presencia de DAP en el día 4 a 5 de vida.

11 ECHTLER K. et col ¹ demostró en su artículo: Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus del 2010 que las plaquetas cumplen un rol principal en el cierre completo del ductus arterioso. Este fue un estudio de tipo experimental utilizaron análisis histoquímico en secciones de ductus arterioso (1) y buscaron la presencia de células expresando glicoproteínas (Gp) Gp IIb – IIIa (CD41-CD61) en la luz del ductus arterioso, descubriendo que, en la luz remanente, después de una constricción primaria del DA, la exposición de la membrana basal endotelial, la aglutinación de plaquetas toma lugar, generando una capa de fibrina que finalmente cierra la luz remanente del DA. Así mismo probaron que ratas mutadas que no podían expresar las glicoproteínas para la unión entre plaquetas y que disminuían su índice de mitosis, causaban un cierre deficitario de ductus arterioso. Extrapolaron los datos hacia humanos realizando un cohorte retrospectivo obteniendo la misma asociación estadísticamente significativa.

2.2 MARCO TEORICO

2.2.1 EL DUCTUS ARTERIOSO:

A. DEFINICION:

El ductus arteriosus (DA) es una estructura vascular presente en el feto, ubicado entre la primera parte de la aorta (a 5 – 10 mm distal al origen de la arteria subclavia izquierda) y la arteria pulmonar principal, cerca del origen de la rama pulmonar izquierda. ¹⁵ El DA así como las arterias pulmonares derivan del sexto arco aórtico, a diferencia del cayado aórtico que deriva del IV arco aórtico; y es funcional desde la sexta semana hasta el nacimiento. ¹⁶

El patrón circulatorio fetal se caracteriza por presentar una elevada resistencia vascular pulmonar(RVP) y cortocircuitos derecha-izquierda importantes, entre ellos el foramen oval y el DA, provocando una circulación en serie, sin comunicación entre los lados derecho e izquierdo. De esta forma alrededor del 80-90% de la sangre circulante evita su paso a través de las arterias pulmonares y cruza directamente hacia la aorta por el DA. ¹⁶ Existen dos cambios principales durante la transición circulatoria perinatal: la disminución de la RVP y el cierre del DA. La falla en estos mecanismos produce en el neonato, hipertensión pulmonar persistente o DA persistente (DAP). (Figura 1)

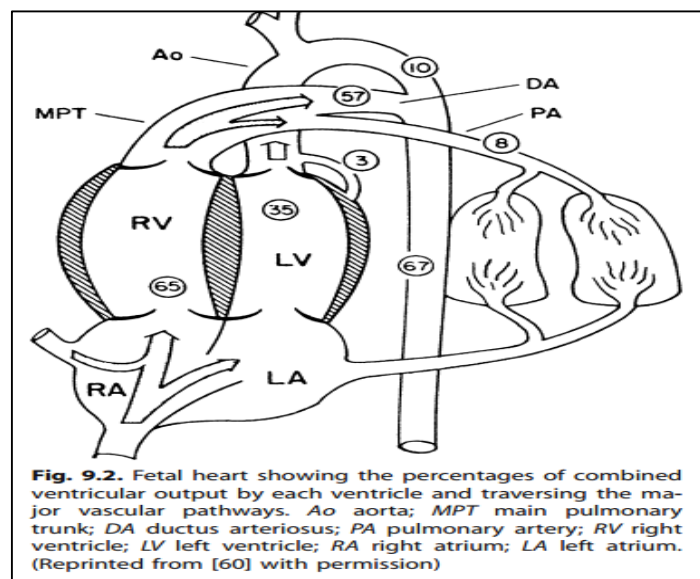


Figura 1. Esquema de la circulación fetal y el porcentaje de gasto cardiaco que atraviesa cada estructura. Tomado de Itskovitz (2)

Se ha determinado que un 50% de los recién nacido a término (RNT) sanos presentan un cierre funcional del DA dentro de las primeras 24 horas, y hacia el tercer día 90% de ellos ya lo tienen cerrado ¹⁶. Por lo tanto solo se considera patológico un DA permeable después del tercer día de vida tanto en RNT como recién nacidos pretérmino (RNP) ^{17, 15}. El DAP en RNT y RNP tienen fisiopatología diferente. Mientras en el RNT desarrollan DAP por una alteración del desarrollo, como alteraciones genéticas o infecciones congénitas, como por ejemplo una elevada cantidad de elastina y la presencia de una lámina elástica subendotelial anormal. Por otro lado en el RNP el DAP se desarrolla por un desarrollo insuficiente, es decir su organismo aún no se encuentra listo para desarrollar los mecanismos necesarios para el cierre del ductus, tanto por su deficiente capacidad respiratoria como por su maquinaria contráctil y proliferativa insuficiente. ¹⁸

B. BIOLOGIA

En el RNP el DA responde a diferentes estímulos vasoactivos presentes en el feto. Los más representativos de ellos son el oxígeno, con efecto vasoconstrictor; y las prostaglandinas (PG) con efecto vasodilatador. ¹⁹

- Oxígeno:

A diferencia de sus vasos vecinos, el DA posee una muy importante sensibilidad al oxígeno, esto proviene de su población de células musculares lisas originadas de la cresta neural. Este se mantiene relajado durante la vida fetal por las bajas concentraciones de oxígeno y al nacer, el aumento de las tensiones de oxígeno induce la contracción del DA que provoca el cierre funcional. ^{18,20}

Esta población muscular lisa del DA pertenece al mismo grupo de las células del cuerpo carotideo y las células de las arteriolas pulmonares precapilares y arterias fetoplacentarias; que tienen como característica reaccionar a cambios sutiles de la presión parcial de oxígeno ²¹. Por su lado las células del cuerpo carotideo

provocan la “respuesta ventilatoria a la hipoxemia” y las células musculares lisas de las arteriolas pulmonares provocan una “vasoconstricción hipóxica” y vasoconstricción fetoplacentaria respectivamente, que permite en términos sencillos llevar la circulación hacia zonas con mayor ventilación o mayor perfusión.
20,21,22

Existen dos hipótesis que intentan explicar la “contracción normóxica del DA:

i. Hipótesis del estado REDOX y canales iónicos:

Esta hipótesis menciona que la mitocondria cumple un factor fundamental. Postula textualmente, que “la cadena de transporte de electrones y/o la NADPH oxidasa mitocondrial respondería al incremento en las tensiones de oxígeno con aumento en la producción de especies reactivas de oxígeno, predominantemente del anión superóxido”.²²

Este superóxido degrada rápidamente al peróxido de hidrógeno por medio de la superóxido dismutasa (SOD) entre los efectos de este proceso están la inactivación de canales de potasio voltaje dependientes lo cual produciría la despolarización de la membrana celular iniciando así el proceso de contracción de la célula muscular lisa.^{20,22}

ii. Hipótesis del citocromo P450/ Endotelina-1:

Coceani²³ postuló en el 2012 que la enzima de la familia 3A del grupo del citocromo P450: la CYP3A13, es un sensor de oxígeno; cuya activación produciría un mediador intermedio que induciría la producción del polipéptido vasoconstrictor endotelina – 1.

▪ Prostaglandinas:

Las prostaglandinas (PG) son producidas del ácido araquidónico por medio de las enzimas cicloxigenasa 1 (COX 1) y cicloxigenasa

2 (COX 2), en el DA predomina el COX 1 cuya expresión aumenta al aumentar la edad gestacional, con el consecuente aumento de la producción de la prostaglandina E número 2 (PGE₂), que es el principal prostanoides encargado de la vasodilatación ductal. La PGE₂ interactúa con 4 receptores: EP1, EP2, EP3 y EP4 ²⁴. Según Bouayard ²⁴ la estimulación de los receptores EP2 y EP4 activan la adenilato ciclasa con la siguiente producción del AMP cíclico el cual inducirá la relajación del DA. Otra prostaglandina postulada es la prostaciclina (PGI₂) pero cumple un papel menos relevante ²⁴. Como ya se mencionó las PG aumentan según la edad gestacional, su principal fuente es la placenta y alcanza su máxima concentración en el último trimestre; su metabolismo se encuentra en los pulmones, motivo por el cual aumenta al final de la gestación y disminuye en el periodo neonatal ya que los pulmones empiezan a ser funcionantes. ²⁴

C. MECANISMOS DE CIERRE

Clásicamente se definen dos etapas del cierre del DA: el cierre funcional y el cierre anatómico.

El *cierre funcional* consiste en la vasoconstricción producto del aumento de la tensión de oxígeno y la disminución de las PGs circulantes y locales. Se postula que esta vasoconstricción provoca un estado de isquemia e hipoxia en la túnica media del DA. Este estado además de inhibir la producción de PGE₂ y óxido nítrico, induce la producción local de factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento de transformación beta (TGF-β) y factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) lo cual conlleva a la remodelación ductal que consiste en la proliferación de células endoteliales y la migración de células musculares de la túnica media y a la subsiguiente oclusión de la luz remanente del DA: *cierre anatómico*. ²⁵

D. PREMATURIDAD Y DUCTUS ARTERIOSO

El prematuro tiene un DA menos sensible al oxígeno, de efecto vasoconstrictor, y más sensible a las PGs, de acción vasodilatadora. Además, por su insuficiente desarrollo la estructura del DA inmaduro no permite que se llegue al grado de hipoxia necesaria para el remodelamiento vascular. Para explicar mejor estas diferencias, Hermes- De Santis en el 2006 describió que el DA del RNT posee vasa vasorum, que irriga desde la adventicia hasta la capa media; véase Figura 2. Durante la transición circulatoria y la subsecuente vasoconstricción normóxica, estos vasos se ocluyen, sometiendo a la túnica media a un estado hipóxico importante, el poco oxígeno que logra difundir de la luz del vaso no llega a más de 400 – 500 micrómetros de grosor. Por otro lado, en DA del RNP cuenta primero con una pared ductal de alrededor de 200 micrómetros de grosor y segundo con una vasa vasorum que solo irriga la adventicia y no atraviesa la capa media, esta, recibe oxígeno directamente de la luz ductal. Por lo tanto durante la vasoconstricción normóxica en el prematuro no existe una zona vulnerable de isquemia y no se puede iniciar la remodelación necesaria para el cierre de la luz remanente del DA.²⁶

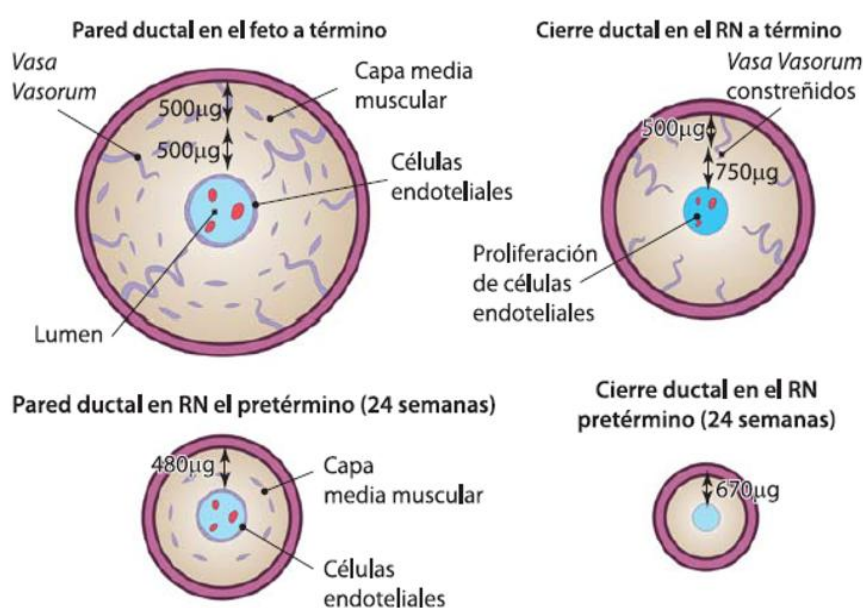


Figura 2. Esquema tomado del artículo original: *Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management*, de Hermes-De Santis 2006. Ilustra cortes transversales del DA de un RNT y un RNP antes y después del cierre del DA.

E. PLAQUETAS Y DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

Hasta el 2010 se conocían los mecanismos ya mencionados como los principales intervinientes en el cierre del DA, sin embargo, Etchler y col¹, publicaron un estudio experimental en la que incluyen la acción de las plaquetas. Ellos proponen que luego del cierre funcional existe una activación endotelial que expone las fibras de colágeno activando el factor de Von Willebrand y el posterior reclutamiento, acumulación y la activación de plaquetas circulantes en la luz residual y la formación de un coagulo.

Echtler y cols¹ realizaron diversos experimentos para demostrar su hipótesis: ellos demostraron en ratones, por medio de la inmunohistoquímica, la presencia de células que expresaban las glicoproteínas (Gp) como las GpIIb y GpVI propia de las plaquetas, entre otros elementos también encontraron la presencia de fibrinógeno, colágeno, factor de Von Willebrand, la cual es exclusiva de las células endoteliales dañadas; con lo cual dedujeron que existiría disfunción endotelial y exposición de colágeno que traería células plaquetarias a la luz del DA. Otro de los experimentos que realizaron fue in vitro. Utilizaron “microscopia intracavitaria confocal con lo que demostraron adhesión plaquetaria a nivel de la pared endotelial”¹. Así mismo demostraron, mutando en especies murinas:

- Las GpIIb y GpVI que son glicoproteínas plaquetarias encargadas de la adhesión plaquetaria
- Factor nuclear derivado de eritroide 2 (Nfe2) que es un factor nuclear encargado de su biogénesis

Existía una alteración del cierre anatómico al fallar la fase de remodelación¹

Para corroborar estos datos en humanos Echtler y col también realizaron una cohorte retrospectiva con 124 RNP entre 24 – 30 semanas de edad gestacional, en los que evaluaron la relación de trombocitopenia (es decir plaquetas <150 000) del primer día de vida y la presencia de DAP-HS entre el tercer y quinto día de vida. Concluyeron que la trombocitopenia es el único factor de riesgo independiente para la presencia de DAP-HS.¹ (Figura 3 y 4).

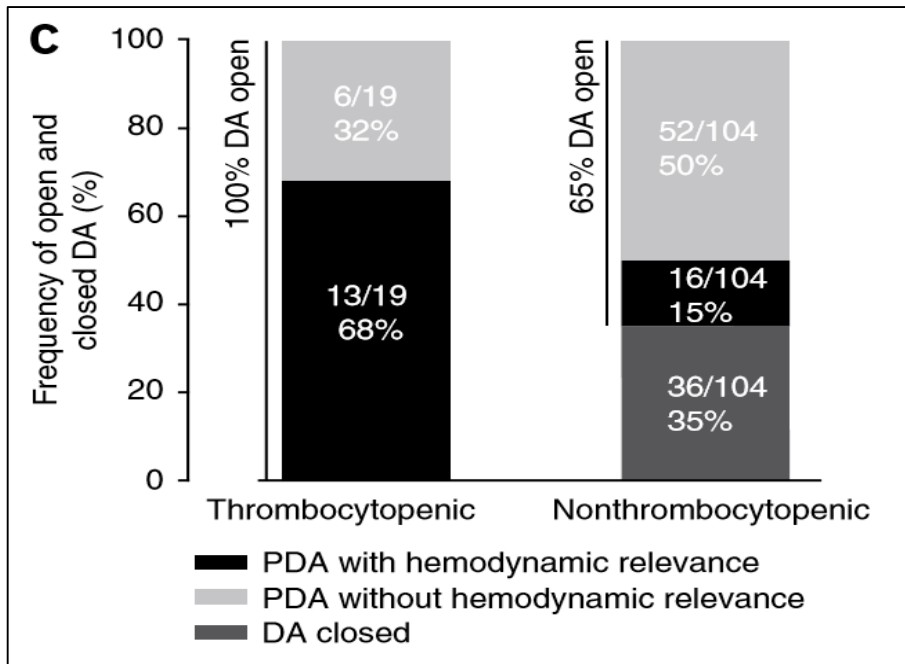


Figura 3. Número de individuos con DA cerrado o persistente con o sin relevancia hemodinámica en una cohorte retrospectiva en RNP (24 – 30 semanas) con o sin trombocitopenia. Tomado de *Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus*. Echter y col 2010¹

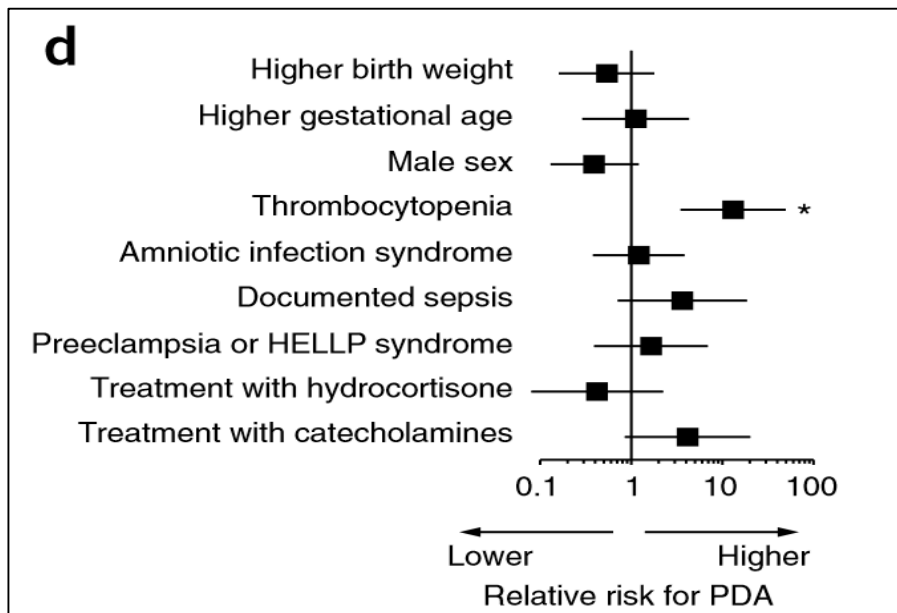


Figura 4. Análisis multivariado considerando parámetros que podrían alterar el número de plaquetas o afectar el cierre del DA y que podrían ser confusoras. $P < 0.0001$. Tomado de *Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus*. Echter y col 2010¹

F. CONTEXTO EPIDEMIOLOGICO

Según Olortegui y col³, la incidencia de las cardiopatías congénitas en el Perú es de un 7.67 cada mil nacidos vivos, siendo el DAP la segunda cardiopatía congénita acianótica más frecuente del Perú. A nivel mundial aparece solo 1 de cada 5000 recién nacidos a término sin embargo su incidencia en recién nacidos pretérmino es del 50-70%, siendo inversamente proporcional a la edad gestacional y al peso al nacer. Se ha estimado que ocurre en el 53% de los recién nacidos de menos de 34 semanas y en más de 65 % de recién nacidos de menos de 26 semanas. Además, afecta al 45% de niños con un peso menor de 1750g y al 80% de los recién nacidos de < 1000g⁴. Por lo tanto, encontramos una relación inversamente proporcional al peso al nacer y a la edad gestacional, así como se ha visto mayor frecuencia en los RNP que presentan distress respiratorio y no ha recibido corticoides prenatales.²⁷

G. CUADRO CLÍNICO

Durante el proceso de transición circulatoria, la disminución de la resistencia vascular pulmonar (RVP) sin el cierre del DAP produce un shunt de izquierda a derecha, aumentando de esta manera el flujo sanguíneo pulmonar y su consiguiente secuestro de sangre de la circulación sistémica el cual será directamente proporcional al tamaño del ductus. En el pulmón el aumento de la presión hidrostática capilar favorece el edema pulmonar y reduce su compliance, esto prolonga el tiempo de ventilación mecánica y aumenta las necesidades de oxígeno aumentando el riesgo de que se desarrolle enfermedad pulmonar crónica o displasia broncopulmonar (DBP), incluso incrementa el riesgo de hemorragia pulmonar si es que el tamaño del ductus y el grado de hipertensión pulmonar es mayor.²⁶

El secuestro pulmonar de la circulación sistémica puede conllevar a la hipoperfusión de órganos vitales como el riñón, disminuyendo la tasa de filtración glomerular (TFG), el cerebro incrementando el riesgo de hemorragia intraventricular (HIV) y leucomalacia periventricular.²⁸ Otro órgano afectado es el tracto gastrointestinal pudiendo desarrollar enterocolitis necrotizante (NEC).²⁹

La siguiente tabla tomada del consenso SIBEN, Golombek y col 2008⁴ (Tabla1) muestra los síntomas clínicos de un DAP hemodinámicamente significativo. (DAP-HS)

Tabla 1. Signos clínicos de DAP. Tabla extraída de Golombek y col (2)

Taquicardia Precordio hiperdinámico Empeoramiento del estado respiratorio Taquipnea Episodios de apnea Cardiomegalia Caída o disminución de presión arterial media Soplo sistólico <i>in crescendo</i> Pulsos pedios y/o palmares saltones Imposibilidad de disminuir oxígeno Dependencia de CPAP o ventilación Acidosis metabólica Hepatomegalia Hipotensión diastólica Aumento de la presión diferencial (presión del pulso) > 25-30 mmH

CPAP: presión positiva continua a las vías aéreas; DAP: ductus arterioso persistente.

En este consenso determinaron que los menores de 1000 gramos con un DAP-HS desarrollará síntomas en los primeros 2 o 3 días de vida, sin embargo, estos no sirven para el diagnóstico temprano. Como ejemplo el soplo cardíaco cobra especificidad del 90% al sexto día de vida, y en muchos casos los RNP tienen un DAP silente. Por lo tanto, el método diagnóstico más específico y precoz es la ecografía cardíaca dentro de las primeras 48-72 horas de vida.⁴

H. DIAGNÓSTICO

La clínica como mencionamos antes tiene baja sensibilidad por lo que el diagnóstico es predominantemente ecocardiográfico. Otros exámenes como el electrocardiograma se encuentran normal en un 80% de los casos, se puede observar también hipertrofia ventricular derecha en 17% e hipertrofia biventricular en un 6%. La radiografía de tórax no revela ningún patrón característico. Según Evans y cols³⁰, la ecografía bi-dimensional Doppler color

es el método de mayor seguridad de diagnóstico en pacientes prematuros. Tiene una sensibilidad de 89% y una especificidad del 91%.

Parámetros ecográficos diagnósticos:

- Tamaño del ductus: también llamado diámetro transductal, es el parámetro más usado para determinar la significancia hemodinámica de un DAP. Se llama un DAP-HS a aquel que tiene un diámetro transductal >1.5 mm medido por un Doppler color, y >1.4 mm si es por ecocardiografía 2D.³¹
- Relación aurícula izquierda/aorta (AI/Ao): Este es otro parámetro importante y evalúa la dilatación de cavidades izquierdas del corazón. Esta “mide en el plano longitudinal largo a nivel del anillo aórtico con modo-M” y presenta una sensibilidad y especificidad similares al diámetro ductal; un ratio AI/Ao > 1.4 es sugestivo de DAP-HS.³¹
- Flujo retrogrado holosistólico en la aorta descendente: indica un DAP amplio con secuestro pulmonar de la circulación sistémica, a mayor flujo retrogrado mayor repercusión clínica habrá.³¹
- Patrón de flujo pulsado o continuo a través del DAP: solo se puede ver por ecografía Doppler, es indicativo de DAP-HS.³¹
- Velocidad transductal y de flujo diastólico de la arteria pulmonar izquierda postductal: una aceleración en la velocidad a nivel de la arteria pulmonar izquierda >0.42 m/s es indicador de DAP-HS.³¹

I. TRATAMIENTO DEL DAP-HS

Clásicamente el tratamiento inicial del DAP se realiza con fármacos inhibidores no selectivos de la COX (AINES) y se han determinado como los fármacos de elección a la indometacina y el ibuprofeno. Un fármaco que está presentando evidencia de ser útil para el manejo de esta patología, como veremos más adelante, es el acetaminofén. El tratamiento quirúrgico, hoy controversial, tiene indicaciones específicas que veremos más adelante.

- Tratamiento médico

Como ya mencionamos los fármacos clásicos para el manejo de DAP son la indometacina y el recientemente acoplado ibuprofeno.

La indometacina, es el primer fármaco que se usó como tratamiento. Sin embargo, a pesar de su gran eficacia se ha asociado a complicaciones derivadas de la hipoperfusión cerebral, mesentérica y renal que provoca. Incluso esquemas antiguos de tratamiento estipulaban el uso de indometacina profiláctica en el primer día de vida, tanto para disminuir la incidencia de DAP como para disminuir la incidencia de HIV. Estudios posteriores demostraron que si bien podía disminuir la incidencia de HIV no mejoraba el neurodesarrollo, además se comprobó que 60% de los DA cierran en el primer día de vida de forma espontánea por lo que hoy se considera innecesario esta profilaxis.⁴

Recientemente se ha demostrado que el ibuprofeno endovenoso y oral presenta una tasa de éxito de 60-80%, muy similar al de la indometacina. Se ha demostrado también que, a diferencia de la indometacina, el ibuprofeno no reducía la velocidad de flujo sanguíneo cerebral ni mesentérico. Por otro lado la administración profiláctica de ibuprofeno se ha visto asociado a hipertensión pulmonar y a DBP³². Por estas características hoy el ibuprofeno es el tratamiento de elección para el tratamiento médico de DAP-HS³². Se pueden ver en la siguiente tabla (Tabla 2) tomada del consenso SIBEN, Golombek y col 2008⁴ una comparación entre el ibuprofeno e indometacina con las diferencias ya mencionadas:

Según los esquemas de tratamiento consensuados, se pueden dar hasta tres dosis de un inhibidor de la COX en caso de falla al tratamiento con la primera dosis. Sin embargo, la tasa de éxito va disminuyendo hasta un 44% de un 60-80% con la primera dosis. En una tabla posterior se indica las dosis recomendadas según el consenso iberoamericano SIBEN⁴ (Tabla 3)

Tabla 2. Comparación entre respuesta al Ibuprofeno e Indometacina.

Tabla extraída de Golombek y col (2)

Resultado	Número	Porcentaje de indometacina	Porcentaje de ibuprofeno	RR de ibuprofeno (IC 95%)	Diferencias
Mortalidad en el hospital	325	2-7	2-11	0,86 (0,44-1,69)	No
Mortalidad neonatal	148			1,17 (0,41-3,31)	No
Reapertura del DAP	84	1-2	1-2	1,17 (0,51-2,70)	No
Necesidad de cierre quirúrgico	563	2-11	4-12	1,06 (0,67-1,68)	No
HIV todas y grados III-IV	285	1-7	2-10	1,10 (0,53-2,57)	No
Leucomalacia periventricular	386	6	11	1,15 (0,53-2,47)	No
Enterocolitis necrosante	473	1-2	0-2	0,60 (0,27-1,31)	No
Días para alimentación completa	386	21	22	1,14 (-1,50 a -3,77)	No
Oliguria	334	-	-	0,23 (0,10-0,51)	Sí (NNT: 8)
Retinopatía de la prematuridad	103			0,72 (0,39-1,32)	No
DBP (28 días y 36 semanas)	238	13	23	1,28 (0,77-2,10)	No
Duración de la asistencia ventilatoria	325	14-22	12-17	DMP 1,30 días (-4,31 a -1,72)	No
Días con oxígeno suplementario	238	23-31	17-35	DMP 3,14 días (-5,14 a -11,43)	No
Duración de la hospitalización	238	73	65	DM - 3,52 días (-9,87 a -2,83)	No
Fracaso del cierre con 3 dosis	492			0,90 (0,67-1,22)	No

*Para las fuentes de datos, véase el texto.

DAP: ductus arterioso persistente; DBP: displasia broncopulmonar; DMP: ?; HIV: hemorragia intraventricular; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario de pacientes a tratar; RR: riesgo relativo.

Basado en cuatro metaanálisis (referencias bibliográficas 37, 78, 91, 138), y en 12 ensayos clínicos (referencias bibliográficas 7, 31, 81, 82, 84, 99, 100, 102-104, 287).

Tabla 3. Esquema de tratamiento médico para DAP. Tabla extraída de Golombek y col (2)

Indometacina				Ibuprofeno	
Dosis (mg/kg)	Menos de 48 h de vida	Más de 48 h de vida	Más de 7 días de vida	Ibuprofeno	
Primera dosis	0,2	0,2	0,2	Primera dosis (mg/kg)	10
Segunda dosis	0,1	0,2	0,25	Segunda dosis (mg/kg)	5
Tercera dosis	0,1	0,2	0,25	Tercera dosis (mg/kg)	5

*Tres dosis en total, cada 12 h, constituyen un curso completo de indometacina (referencias en el texto).

*Tres dosis en total, cada 24 h, constituyen un curso completo de ibuprofeno (referencias en el texto).

Un fármaco que está en estudio en los últimos años es el paracetamol. Múltiples estudios se han realizado desde el 2011 en que se demostró que existía un cierre a las 48 horas de administrado el paracetamol en 5

pacientes con falla al tratamiento con ibuprofeno³³. Una última revisión de Cochrane realizada por Ohlson concluyo que el paracetamol puede ser tan efectivo como el ibuprofeno oral.^{34,35}

- Tratamiento quirúrgico

Se suele elegir este tratamiento cuando se evidencia una falla del tratamiento médico y/o la presencia de un DAP-HS de gran repercusión clínica. El método más generalizado en los últimos años es el cierre del DAP por medio de clips, vía videotoracoscopia³⁶. Últimamente se ha evidenciado que la necesidad de esta cirugía es controversial ya que además de presentar muchas complicaciones como sangrado, lesión de cuerdas vocales, atelectasias, neumotórax, infección y escoliosis; se ha encontrado que es un factor de riesgo independiente para BDP.^{37,38}

Loeliger en el 2009³⁹ realizó un estudio en mandriles demostrando que a aquellos RNP que no se les sometió a cirugía en el sexto día de vida, desarrollaron disminución de la densidad de la oligodendroglia y de masa encefálica en comparación a los que recibieron cirugía de ligadura de DA.

2.2.2 PLAQUETAS

A. ESTRUCTURA

Las plaquetas consisten en cuerpos derivados de los megacariocitos de la médula ósea, anucleados, de tamaño heterogéneo, con vida media de 7-10 días; tiene forma de disco biconvexo o también llamado discocito. Tienen un volumen medio de 6-8 fl y pesa 10pg. Contiene ARN mensajero (ARNm), y maquinaria de transcripción para la síntesis de proteínas. Su valor normal en la sangre es de 150 000 – 450 000 células/ml, de estas 70% es circulante y el 30 % se encuentra en el bazo. Las plaquetas se depuran vía esplénica y hepática. Las plaquetas circulantes lo hacen en forma inactiva.⁴⁰

Su membrana externa expresa múltiples receptores como el ADP, TXA₂, fibrinógeno, fibronectina, factor de Von Willebrand (FVW) y para ligandos del colágeno; así como integrinas como la GpIIb-IIIa y la GpIb-IX. Su membrana interna posee un sistema canalicular abierto, que funciona como un canal de salida para los productos plaquetarios.³⁵

En su citoplasma se encuentran mitocondrias, lisosomas y diversos gránulos, cada uno con funciones diferentes:

Tabla 4. Resumen del contenido y función de los gránulos plaquetarios. (28)

Elemento	Contenido	Función
Gránulos alfa	Fibrinógeno, FVW, PDGF, VDGF, factor 4 plaquetario, trombospondina, albumina, fibronectina, factor XI y V	Corresponden el 15% del volumen total de la célula, contienen proteínas que sirven para la interacción con otras células.
Gránulos densos	Serotonina, ADP, ATP, pirofosfato, calcio	Tienen alta densidad electrónica por su alta cantidad de calcio y fosforo
Lisosomas	Elastasas, catepsinas, hidrolasas acidas	Facilitan la degradación de la matriz extracelular y crean un ambiente ácido favorable para las enzimas.

B. FUNCIÓN

Las plaquetas se mantienen inactivas gracias a la integridad del endotelio vascular que mantiene un estado antitrombótico, su lesión produce inmediatamente un estado protrombótico que activa a las plaquetas inactivas circulantes. La hemostasia primaria resulta de la interacción entre plaquetas, vasos y proteínas de adhesión procurando la formación del tapón plaquetario. Las células endoteliales tapizando la pared vascular, exhibe propiedades antitrombóticas como: sustancias similares a heparina cargada negativamente como glicosaminoglicanos, fosfolípidos neutrales, síntesis y secreción de inhibidores plaquetarios, activadores de la fibrinólisis e inhibidores de la coagulación. Al contrario, la capa subendotelial es altamente trombogénica y contiene colágeno, FVW y otras proteínas como laminina, trombospondina y

vitronectina que están envueltas en la adhesión plaquetaria. Cualquier injuria vascular resulta en vasoespasmo arteriolar mediado por mecanismos neurogénicos reflejos y por la liberación de mediadores locales como la endotelina y el tromboxano derivado de plaquetas. ⁴¹

El mecanismo de formación del trombo plaquetario puede dividirse en cuatro etapas: ⁴¹

1. Frenado de las plaquetas circulantes sobre la pared vascular contra la corriente del flujo sanguíneo que las empuja.
2. Activación y adhesión firme de la plaqueta a la pared del vaso.
3. Unión de más plaquetas a las ya adheridas, que sería la fase de crecimiento del trombo.
4. Estabilización del trombo, la última fase.

C. PLAQUETAS EN EL PERIODO NEONATAL

Aparecen en el feto a la quinta semana de la concepción, durante la vida fetal al final del primer trimestre llegan a un volumen de 150 000 células/ml, y alrededor de las 22 semanas llega a los valores normales del adulto. Su producción fetal tiene 4 fases: primero la producción de factores trombopoyéticos: la trombopoyetina, segundo la proliferación de los megacariocitos, tercero la diferenciación y maduración de los megacariocitos y tercero la producción y salida de las plaquetas a la circulación. Durante la vida fetal los valores de trombopoyetina se encuentran elevados, si bien poseen en número mayor cantidad de megacariocitos, estos tienen un menor tamaño y bajos niveles de ploidia en comparación de los megacariocitos de los adultos. Por lo tanto, se les considera inmaduros. ⁴¹

En los RNT sanos, las plaquetas tienen pobre respuesta a sus agonistas como el ADP, la trombina, los análogos del TXA2 por lo que presentan un retraso de la activación plaquetaria, pero esta no se ha demostrado que sea significativa para que exista una hemostasia primaria alterada. Se ha estudiado que las altas

concentraciones de hematocrito predispone a una hemostasia primaria eficiente que compensaría la disminuida función plaquetaria neonatal.⁴²

Con respecto a los RNP, Linder y col⁴³ demostraron que la matriz extracelular y la adhesión plaquetaria era menor en el RNP que en RNT, generando así plaquetas hiporreactivas. Incluso RNP extremos presentan niveles menos de CD62P (P-selectina) y PAC-1, necesarias para la adhesión plaquetaria.

D. TROMBOCITOPENIA

Según Chakravoty y col⁴⁴, la trombocitopenia se encuentra en un 18-25% de todos los neonatos ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales. Esta corresponde a la patología hematológica más frecuente del neonato.

Consideramos dentro de los grados de trombocitopenia son: plaquetas normales: mayor de 150 000 cel/ml, trombocitopenia leve: de 150 000 a más de 100 000 cel/ml, trombocitopenia moderada: de 100 000 a más de 50 000 cel/ml y trombocitopenia severa: plaquetas de 50 000 a menos.

CAPITULO III:

HIPOTESIS Y VARIABLES

3.1 HIPOTESIS GENERAL Y ESPECIFICA

- Alterna:
 - La trombocitopenia es un indicador predictivo de cierre deficitario de ductus arterioso en prematuros del INMP entre Enero a Julio del 2016.
- Nula:
 - La trombocitopenia no es un indicador predictivo de cierre deficitario de ductus arterioso en prematuros del INMP entre Enero a Julio del 2016.

3.2 VARIABLES: INDICADORES

- Independiente:
 - Numero de plaquetas
- Dependiente:
 - DAP
- Interviniente
 - Sexo
 - Edad gestacional
 - Peso al nacer
 - Hipertensión pulmonar
 - Síndrome de distress respiratorio
 - Enterocolitis necrotizante
 - Hemorragia intraventricular
 - Respuesta a AINES

CAPÍTULO IV:

METODOLOGÍA

4.1 DISEÑO Y TIPO DE INVESTIGACIÓN

Estudio de tipo observacional, transversal, retrospectivo, analítico de tipo casos y controles de enfoque cuantitativo; realizado en recién nacidos prematuros del INMP nacidos durante Enero a Julio del 2016.

4.2 POBLACION Y MUESTRA

POBLACION DE ESTUDIO

El presente estudio se realizó en el instituto nacional materno perinatal y tuvo como población objetivo a los recién nacidos prematuros (22 – 36 6/7 semanas de edad gestacional). La población de estudio consistió en 726 sujetos entre enero – julio del 2016.

SELECCIÓN Y TAMAÑO DE LA MUESTRA

La muestra estimada consistio en 265 sujetos de los cuales 250 cumplieron los criterios de selección. De ellos contamos con 87 casos con DAP y 163 controles.

UNIDAD DE NALISIS Y OBSERVACION

Nuestros sujetos de estudio fueron todos los recién nacidos prematuros (22-36 6/7 semanas de edad gestacional) de <2500 g con diagnóstico de ductus arterioso persistente entre enero y julio del 2016.

4.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIO DE INCLUSIÓN:

- Para los casos:
 - Todos los sujetos con un diagnóstico ecocardiográfico definitivo de ductus arterioso persistente al tercer día de vida.
 - Todos los sujetos que cuenten con registro del conteo de plaquetas en el primer día de vida y de las variables clínico-demográficas en la historia clínica

- Para los controles:
 - Todos los sujetos sin diagnóstico de ductus arterioso persistente
 - Todos los sujetos que cuenten con un registro del conteo de plaquetas del primer día de vida y del registro de las variables clínico demográficas en la historia clínica.

Criterio de exclusión:

- Para los casos:
 - Todos los sujetos diagnosticados o referidos de otra institución
 - Todos los sujetos que padezcan cardiopatías congénitas mayores que contraindiquen el cierre del ductus arterioso.
 - Todos los sujetos con malformaciones congénitas o adquiridas incompatibles con la vida.
 - Todos los sujetos que no cuenten con registro del conteo de plaquetas en su historia clínica ni dl registro de sus datos clínico demográficos.

Para los controles:

- Todos los sujetos referidos de otra institución
- Todos los sujetos con malformaciones congénitas o adquiridas incompatibles con la vida.

4.4 TÉCNICAS E INSTRUMENTOS DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Se fabricó una ficha de recolección de datos en base a los objetivos y se obtuvieron los datos de las historias clínicas. Inicialmente se acudió al servicio de estadísticas del INMP donde ubicaron las historias clínicas de los casos y controles guiándonos de los diagnósticos registrados en su base de datos. Se revisaron las historias clínicas seleccionadas y se filtraron aquellas que no cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, previa autorización de la oficina de investigación y docencia.

Se utilizó una ficha de recolección de datos individual para cada sujeto. Dado el número de historias clínicas, este procedimiento se realizó en 4 tiempos: 31 de mayo, 6 de junio, 13 de junio y 20 de junio siguiendo la misma secuencia.

4.5 TÉCNICA Y PROCESAMIENTO Y ANALISIS DE DATOS

Para la recolección de datos se utilizaron los programas Microsoft Excel y Word versión 2013. Se construyó la base de datos en la plataforma de SPSS estadística v23.

Para la estadística descriptiva, las variables cuantitativas serán representadas por medidas de tendencia central (media o mediana) y medidas de dispersión (desviación estándar). Y para la estadística inferencial se trabajará con un 95% de confianza, con un nivel de significancia estadística $p < 0,05$. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba de asociación Chi-cuadrado, además se aplicaron tablas de contingencia para el cálculo de los Odds ratio.

CAPITULO V: RESULTADOS Y DISCUSION

5.1 RESULTADOS

SELECCIÓN DE GRUPO

En relación a la selección del grupo, podemos ver en la figura 5 que de los 263 sujetos seleccionados por cumplir con los criterios de selección, se excluyeron 10 por fallecimiento antes de las 48 horas de vida y 3 por presentar cardiopatía congénita compleja, quedando una población de 250 sujetos de estudio.

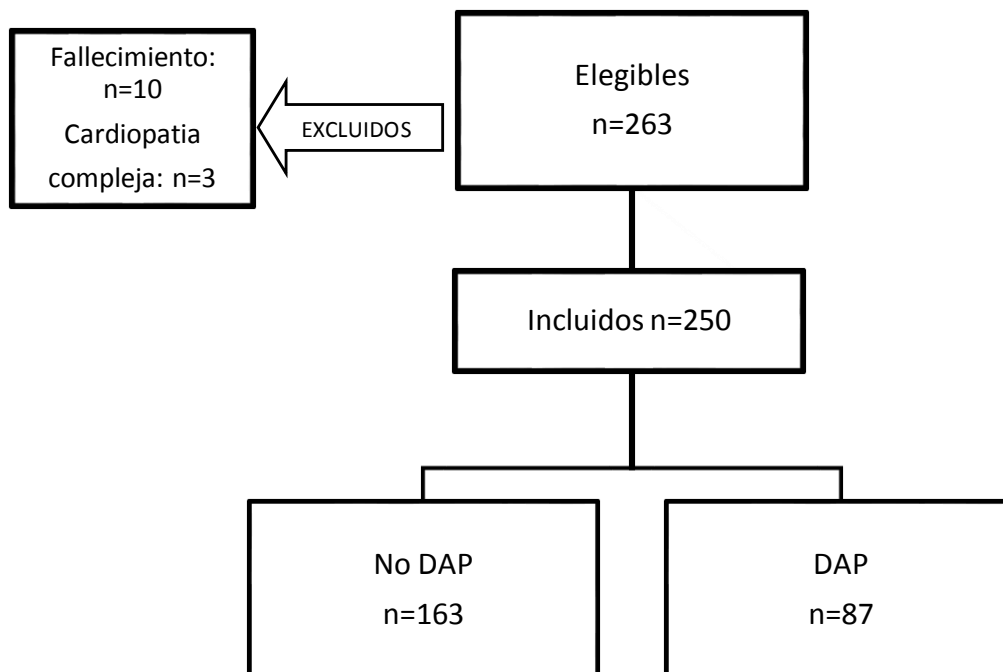


Figura 5. Diagrama de flujo que muestra el número de pacientes incluidos y excluidos del estudio.

DATOS DEMOGRAFICOS MATERNOS Y NEONATALES

Se realizó un análisis descriptivo de las variables edad materna, número de gestaciones, control prenatal, valor de APGAR al minuto y a los 5 minutos, sexo del recién nacido, edad gestacional y peso al nacer. Todo esto en relación a la presencia o ausencia de DAP. (Tabla 5)

Tabla 5. Datos demográficos de los prematuros con y sin DAP

		DAP n (%)	No DAP n (%)
MATERNOS			
Edad materna	Menor de 18 años	11 (12.5)	12 (7.4)
	De 18 a 25 años	25 (28.4)	53 (32.7)
	De 26 a 35 años	41 (46.5)	69 (42.5)
	Mayor de 35 años	10 (11.3)	29 (17.9)
Gesta	Primigesta	31 (35.2)	52 (32)
	2 -3	42 (47.7)	85 (52.4)
	>3	14 (17)	26 (15.4)
Control pre-natal	Si	53 (60.9)	115 (70.5)
	No	34 (39.1)	48 (29.4)
NEONATALES			
APGAR 1'	Vitalidad normal	28 (32.1)	99 (60.7)
	Moderadamente deprimido	37 (42.5)	49 (30.1)
	Severamente deprimido	22 (25.2)	15 (9.2)
APGAR 5'	Vitalidad normal	63 (72.4)	150 (92)
	Moderadamente deprimido	20 (22.9)	12 (7.3)
	Severamente deprimido	4 (4.5)	1 (0.6)
SEXO	Femenino	43 (49.4)	78 (47.8)
	Masculino	44 (50.5)	85 (52.1)
Edad gestacional	Prematuro tardío	29 (33.3)	113 (69.3)
	Muy prematuro	27 (31)	35 (21.4)
	Prematuro extremo	31 (35.6)	15 (9.2)
Peso al nacer	Bajo peso al nacer	14 (16.1)	78 (47.8)
	Muy bajo peso al nacer	43 (49.4)	125 (76.6)
	Extremo bajo peso al nacer	30 (34.4)	17 (10.4)

Fuente: INICIB/ INMP 2016

Con respecto a los datos demográficos maternos se puede evidenciar un mayor porcentaje de gestantes de menos de 18 años dentro de los casos, pero un mayor porcentaje mayores de 35 años dentro de los controles. En ambos grupos el mayor porcentaje de gestantes se encuentra dentro de los 26-35 años. No se encontró diferencias significativas con respecto al número de gestaciones. Se pudo evidenciar que en el grupo de los casos se encontró un mayor porcentaje de gestantes que no tuvo controles pre natales en un 39.1%, en comparación al 29% del grupo control.

En los datos demográficos neonatales evidenciamos una diferencia significativa en el puntaje de APGAR 1', vemos que dentro de los casos un 67.7% se encuentra de moderadamente a severamente deprimido, a diferencia del grupo control que tiene un 39.3% en este grupo. Esta diferencia se mantiene en el APGAR 5' donde se encuentra un porcentaje acumulado de 27.4% y 7.9% en el grupo casos y controles respectivamente. Con respecto al sexo no se evidencia una diferencia significativa entre el grupo de casos y control y calculando su OR, tampoco encontramos asociación con DAP (OR 0.93 IC 95% 0.55 – 1.58, $p>0.05$). Encontramos además un mayor porcentaje de recién nacidos con menor edad gestacional en los casos que en los controles, vemos 35.6% de prematuros extremos en comparación al 9.2% de los controles. Finalmente, tanto en los casos como en los controles encontramos que el mayor porcentaje que nació con muy bajo peso al nacer.

COMPLICACIONES MATERNAS Y NEONATALES

Tabla 6: Entre las complicaciones maternas evidenciamos en ambos grupos alrededor del 50% de los sujetos no presentó ninguna. Solo la corioamnionitis y la infección del tracto urinario se presentó en mayor porcentaje en los casos, encontrándose la anemia, el DPP, la eclampsia, preeclampsia, HELLP, RPM e mayor porcentaje en los controles

Entre las complicaciones neonatales encontramos que dentro de los casos un porcentaje acumulado de 87% representa a los sujetos con al menos una complicación, a comparación del 33.6% de los controles que presentan de 1-3 complicaciones.

Tabla 6: Complicaciones maternas y fetales de los prematuros con y sin DAP

		DAP n (%)	No DAP n (%)
Complicaciones maternas	Ninguna	46 (52.8)	87 (53.3)
	Anemia	2 (2.2)	12 (7.3)
	Corioamnionitis	4 (4.5)	0 (0)
	DPP	0 (0)	2 (1.2)
	Eclampsia	0 (0)	1 (0.6)
	HELLP	0 (0)	1 (0.6)
	ITU	7 (8)	6 (3.6)
	Preeclampsia	10 (11.4)	26 (15.9)
	RPM	2 (2.2)	6 (3.6)
	VIH	2 (2.2)	0 (0)
Numero de complicaciones neonatales	0	40 (45.9)	108 (66.2)
	1	22 (25.2)	40 (24.5)
	2	12 (13.7)	12 (7.3)
	3	10 (11.4)	3 (1.8)
	4	3 (3.4)	0 (0)

Abreviaturas: DAP: ductus arterioso persistente, DPP: desprendimiento prematuro de placenta, ITU: infección del tracto urinario, RPM: rotura prematura de placenta, VIH: virus de inmunodeficiencia humana.

Fuente: INICIB/ INMP 2016

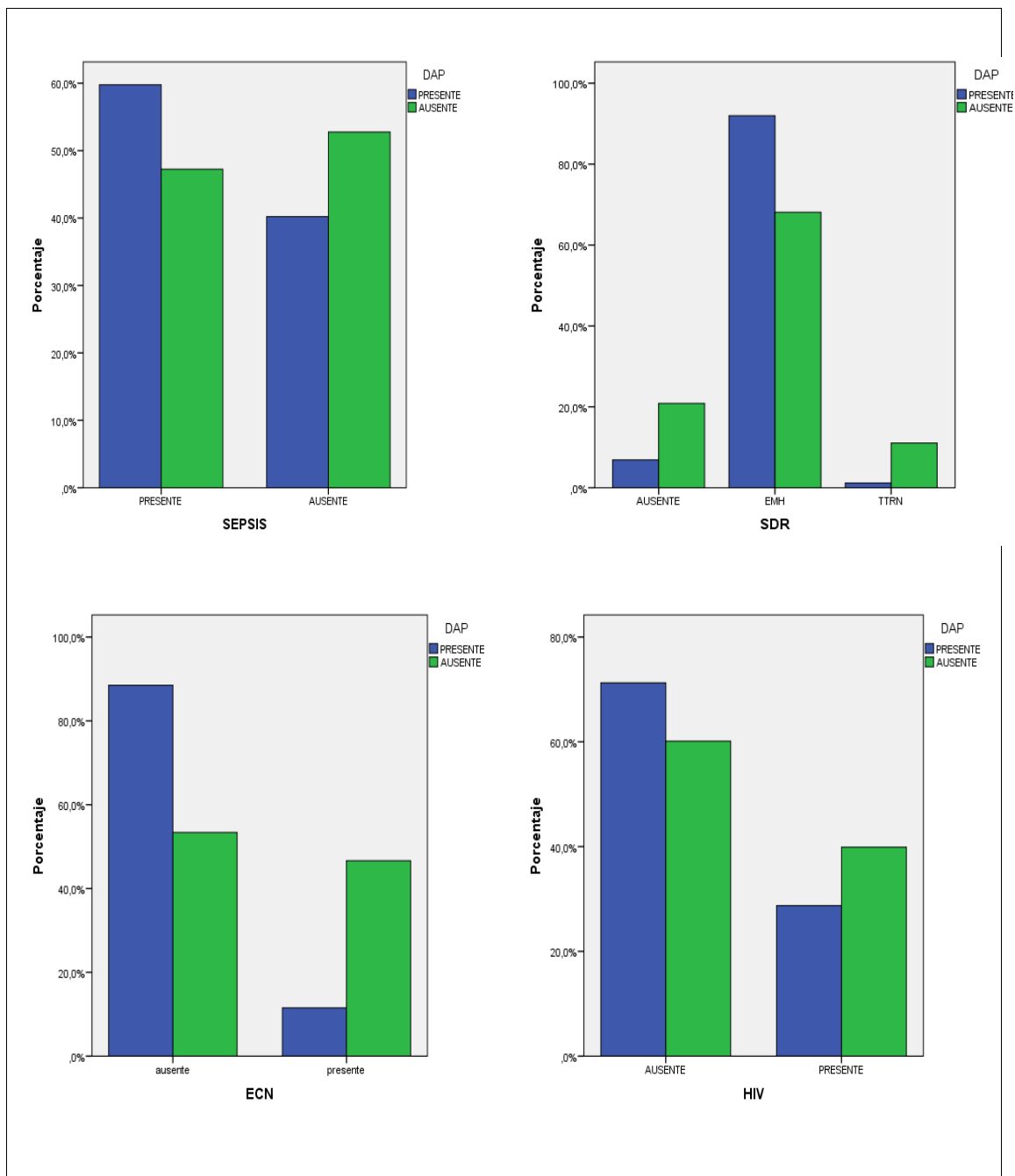


Figura 6. Gráficos de barras que cruzan los porcentajes hallados entre las complicaciones más frecuentemente asociadas a DAP (ECN, HIV, sepsis y SDR) con la presencia o ausencia de DAP.

Fuente: INICIB/ INMP 2016

En la Figura 6, con respecto a sepsis encontramos una presencia de 59.7% de sujetos con sepsis dentro de los casos, mayor al 47.2% encontrados en los controles. Esta diferencia también se encuentra al estudiar SDR, evidenciamos una mayoría de casos (93.1%) dentro de los sujetos con DAP y 79.1% en los controles. Aquí separamos 3 grupos, los que sufren de distress respiratorio por

enfermedad de membrana hialina (EMH), por taquipnea transitoria del recién nacido (TTRN) y los que no presentaron distress respiratorio. Respectivamente en el primer grupo encontramos la gran mayoría de los casos en ambos grupos, en los sujetos con DAP evidenciamos un 91.9%, y dentro de los controles un 68%.

Con respecto a ECN vemos que los controles poseen un mayor porcentaje de presencia de esta patología en un 46.6% a diferencia del 11.4% de los sujetos con DAP. Finalmente, al estudiar HIV, vemos también una mayoría de casos en los controles en comparación a los recién nacidos con DAP, con un 39.8% versus 28% respectivamente.

Tabla 7. Odds Ratio de las complicaciones neonatales en relación a DAP.

	OR	IC - 95%	X ²
Sepsis	1.65	0.97 – 2.81	P>0.05
SDR	3,5	1.43 - 8.85	P<0.05
ECN	0.14	0.72 – 0.38	P<0.05
HIV	0.60	0.34-1.0.6	P>0.05

Abreviaturas: SDR: síndrome de distress respiratorio, ECN: enterocolitis necrotizante, HIV: hemorragia intraventricular
Fuente: INICIB/ INMP 2016

En la tabla 7, se calcularon los Odds Ratio en relación a las complicaciones neonatales y la presencia de DAP. Como resultado encontramos 3.5 veces más riesgo de presentar síndrome de distress respiratorio en los sujetos con trombocitopenia (OR 3.5, IC 95% 1.43 – 8.85, p< 0.05). Con respecto a sepsis, encontramos una tendencia a estar asociada a DAP (OR: 1.65, IC95% 0.97 – 2.81, p < 0.05). La enterocolitis necrotizante se muestra como un factor protector (OR: 0.14, IC 95% 0.72 – 0.38, p < 0.05) y la hemorragia intraventricular no se encuentra asociación estadísticamente significativa.

PRESENTACION CLINICA DE DAP

En la Tabla 8 evidenciamos la distribución del grado de hipertensión pulmonar (HTP), el mayor porcentaje de casos presentaron un grado de hipertensión moderada en un 41.3%, y solo un 24.1% presente un grado severo. Presentamos un caso de DAP sin ningún grado de hipertensión pulmonar. Como vemos consideramos DAP-HS a aquellos que sufren un grado de hipertensión pulmonar de moderado a severo.

Tabla 8. Distribución del grado de hipertensión pulmonar en los casos de DAP y su clasificación según su compromiso hemodinámico

		DAP (n: 87)	Presentación clínica de DAP
Hipertensión pulmonar	AUSENTE	1 (1.1)	DAP – NoHS
	LEVE	29 (33.3)	n:30
	MODERADA	36 (41.3)	DAP – HS
	SEVERA	21 (24.1)	n:57

Abreviaturas: DAP: ductus arterioso persistente, DAP-NoHS: ductus arterioso persistente no hemodinámicamente significativo, DAP-HS: ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo. Fuente: INICIB/ INMP 2016

En la tabla 9, de distribución de frecuencias, vemos un mayor número de sujetos con trombocitopenia que presentan ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo en comparación al grupo que no tiene compromiso hemodinámico

Tabla 9. Tabla de frecuencias de DAP-HS y trombocitopenia

	PRESENTACION CLINICA DE DAP	
	DAP-HS	DAP - NoHS
PRESENCIA DE TROMBOCITOPENIA		
PLAQUETAS NORMALES	20	20
TROMBOCITOPENIA	37	10
CLASIFICACION SEGÚN NUMERO DE PLAQUETAS		
TROMBOCITOPENIA LEVE	20	7
TROMBOCITOPENIA MODERADA	15	3
TROMBOCITOPENIA SEVERA	1	0

Abreviaturas: Abreviaturas: DAP: ductus arterioso persistente, DAP-NoHS: ductus arterioso persistente no hemodinámicamente significativo, DAP-HS: ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo. Fuente: INICIB/ INMP 2016

En la tabla 10 encontramos que la presencia de trombocitopenia se asoció significativamente a la severidad de la HTP con un OR: 3.7, IC 1.5 – 9.4. Esta asociación guardo relación con el grado de trombocitopenia, mostrando un patrón ascendente de los OR mientras mayor era esta, con un OR: 2.9 y con un OR: 5, respectivamente con trombocitopenia leve y moderada.

Tabla 10. Resumen de los OR calculados en relación a la trombocitopenia asociada a DAP-HS

	OR	IC 95%	X ²
PRESENCIA DE TROMBOCITOPENIA	3.7	1.5 – 9.4	P < 0.001
CLASIFICACION SEGÚN NUMERO DE PLAQUETAS			
TROMBOCITOPENIA LEVE	2.9	1 – 8.3	P < 0.001
TROMBOCITOPENIA MODERADA	5	1.3 - 20	P < 0.001

Abreviaturas: Abreviaturas: DAP: ductus arterioso persistente, DAP-HS: ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo. Fuente: INICIB/ INMP 2016

En nuestros resultados con respecto a la presencia de reapertura y grado de trombocitopenia (Figura 7), encontramos que de nuestros 87 casos 12 presentaron reapertura del ductus. En ellos no se encontró asociación con la presencia de trombocitopenia [OR: 1.2, IC 95%, (0.4 - 4.2) p > 0.005], ni con un mayor grado de esta.

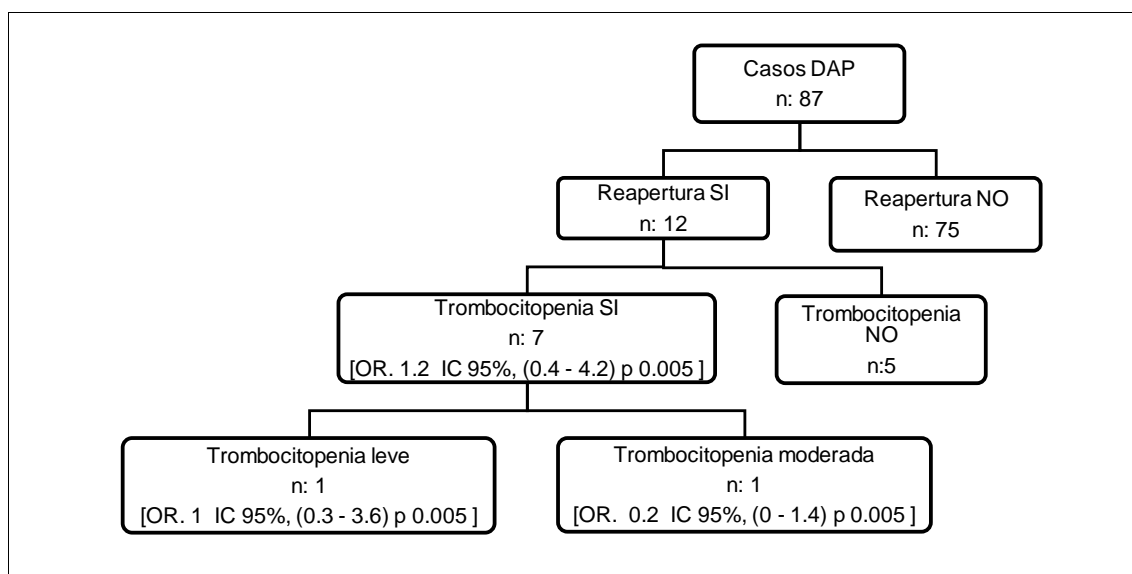


Figura 7. Diagrama de flujo que expresa los sujetos que sufrieron reapertura del DA y su relación con la trombocitopenia. Fuente: INICIB/ INMP 2016

ASOCIACION ENTRE TROMBOCITOPENIA Y DAP

En la Tabla 11, se evidencian los resultados del cruce entre la presencia de trombocitopenia y la presencia de DAP. Evidenciamos que aquellos sujetos con DAP y presentan trombocitopenia representan 54%, mientras que los que a pesar de presentar trombocitopenia no presentan DAP es del 11.6%. Así mismo 88.4% de los sujetos sin DAP no presentan trombocitopenia.

Tabla 11. Tabla cruzada de presencia de trombocitopenia versus DAP

		DAP	
		PRESENTE n (%)	AUSENTE n (%)
Presencia de trombocitopenia	PRESENTE	47 (54)	19 (11.6)
	AUSENTE	40 (45.9)	144 (88.4)

Fuente: INICIB/ INMP 2016

En la figura 8 presentamos un gráfico de barras comparativo. Aquí evidenciamos que los sujetos con DAP tienen mayor número de casos con plaquetas menores de 150 000 cel/ml (línea amarilla punteada), mientras que los sujetos sin DAP concentran su población por encima de este valor.

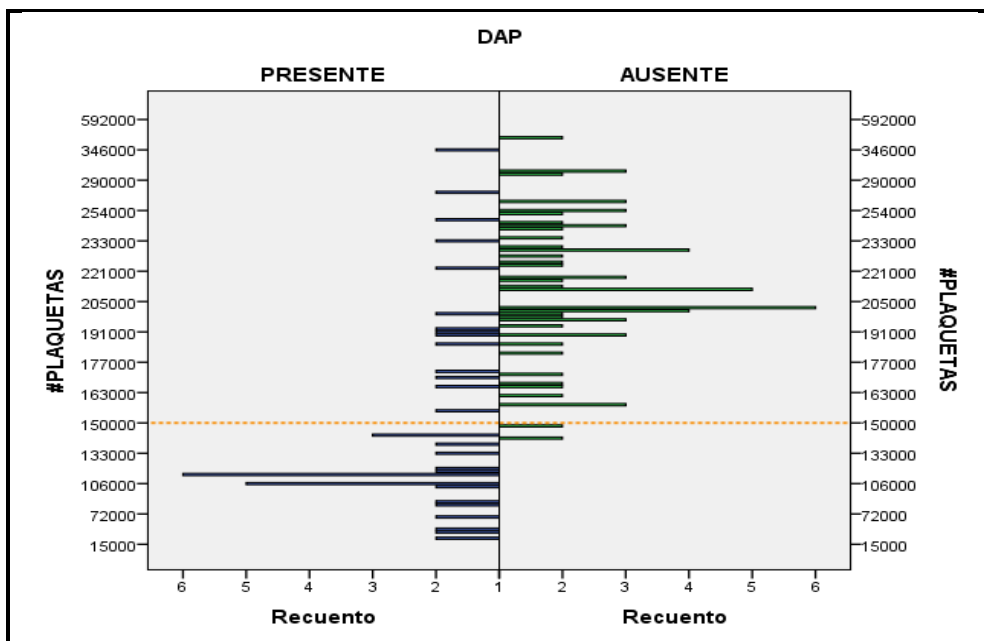


Figura 8. Grafica de barras comparativa, numero de plaquetas vs DAP.
Fuente: INICIB/ INMP 2016

En la tabla 12 se expresa el cruce entre la clasificación de trombocitopenia y la presencia de DAP. Evidenciamos que existe un 45.9% de sujetos con DAP y plaquetas normales a diferencia del 88.3% de sujetos sin DAP con plaquetas normales. Así mismo encontramos diferencias en cada clasificación de trombocitopenia a excepción del rubro de trombocitopenia severa donde encontramos dos casos en cada grupo, esto nos indica que los resultados analíticos que obtendremos de este rubro no tendrá significancia estadística por tener una población muy baja y no representativa.

Tabla 12. Tabla cruzada entre el grado de trombocitopenia y la presencia de DAP

		DAP		Total
		PRESENTE n (%)	AUSENTE n (%)	
CLASIFICACION SEGUN #PLAQUETAS	PLAQUETAS NORMALES	40 (45.9)	144 (88.3)	184
	PLAQUETOPENIA LEVE	27(31)	12 (7.3)	39
	PLAQUETOPENIA MODERADA	18 (20.6)	5 (3)	23
	PLAQUETOPENIA SEVERA	2 (2.2)	2 (1.2)	4
Total		87 (100)	163 (100)	250

Fuente: INICIB/ INMP 2016

En la Tabla 13. encontramos un OR: 8.9 (IC 95% 4.7 – 16.8, $p < 0.005$) en relación a la presencia de trombocitopenia con DAP, encontrando una alta asociación con significancia estadística importante. Esta asociación se mantiene exponencialmente de acuerdo al grado de trombocitopenia evidenciando un OR: 19.4 (IC 95% 7 – 53.7, $p < 0.005$) con trombocitopenia leve, y un OR: 32.4 (IC 95% 7.2 – 145.5, $p < 0.05$) con trombocitopenia moderada. Esta asociación se pierde con respecto a la trombocitopenia severa, (OR:0.4, IC 95% 0.1 – 1.7, $p > 0.05$); como mencionamos antes estos resultados no tienen significancia estadística por la baja población encontrada.

Tabla 13: Grado de asociación entre presencia de trombocitopenia y DAP y grados de trombocitopenia y DAP

		OR	IC - 95%	X ²
Presencia de trombocitopenia	<150 000	8.9	4.7 – 16.8	P<0.05
Trombocitopenia leve	150 000 – 100 001	19.4	7-53.7	p<0.05
Trombocitopenia moderada	100 000 – 50 000	32.4	7.2-145.5	P<0.05
	150 000 – 50 000	9.5	4.9 – 18.4	P< 0.05

Fuente: INICIB/ INMP 2016

Para ubicar la cantidad de casos con DAP y trombocitopenia, fabricamos un diagrama de dispersión de puntos (Figura 9). Como vemos el recuadro inferior derecho representa a los casos de sujetos que cumplen estos criterios. Podemos evidenciar que si usamos el punto de referencia un numero de plaquetas menor de 150 000 cel/ml, el cual es el estandarizado para definir trombocitopenia, encontramos una cantidad considerable de casos que escapan a este.

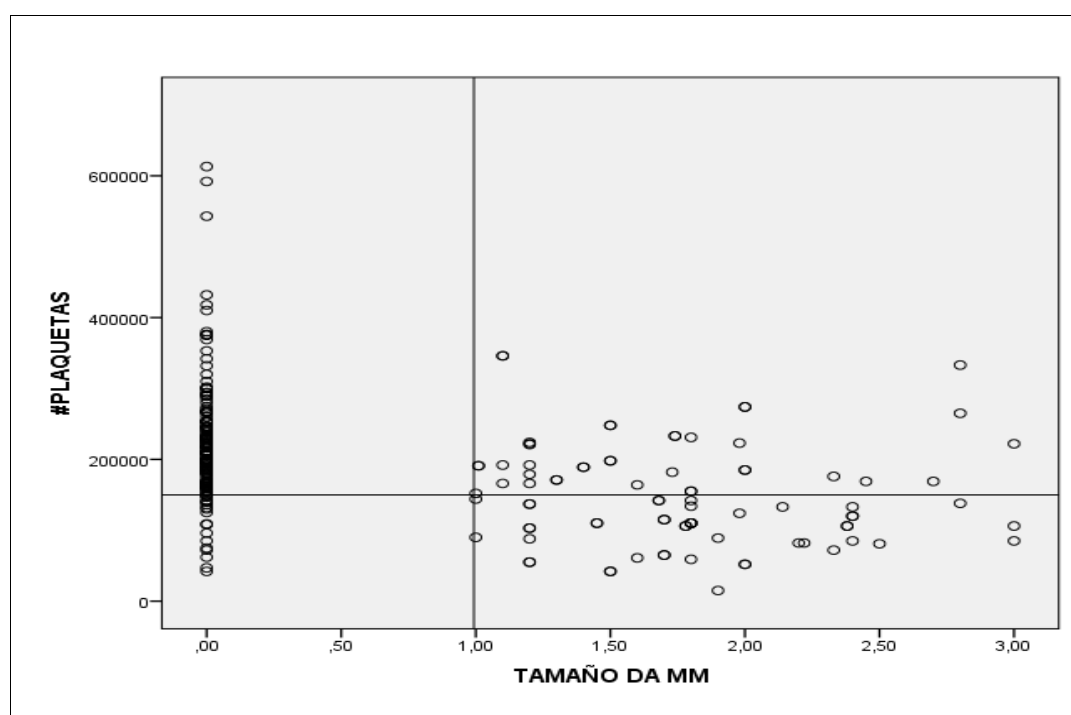


Figura 9. Diagrama de dispersión de puntos. Numero de plaquetas vs tamaño del DAP. La línea horizontal negra indica el límite de plaquetas que se considera normal (150 000 cel/ml), bajo esta línea se considera trombocitopenia. La línea vertical negra representa el tamaño que debe tener un DA para considerarlo DAP. (1mm). Fuente: INICIB/ INMP 2016

Finalmente, evaluamos la capacidad de la trombocitopenia para predecir la presencia de DAP fabricando una curva ROC. Para considerar una prueba diagnóstica buena, el área bajo la curva debe ser mayor de 0.75.

El área bajo la curva nos resultó 0.771 lo cual nos indica que la trombocitopenia es un indicador bueno para predecir DAP. Diciéndolo en otras palabras, indica que existe un 77% de probabilidad de que un sujeto con DAP presente más trombocitopenia que un sujeto sano. (Figura 10).

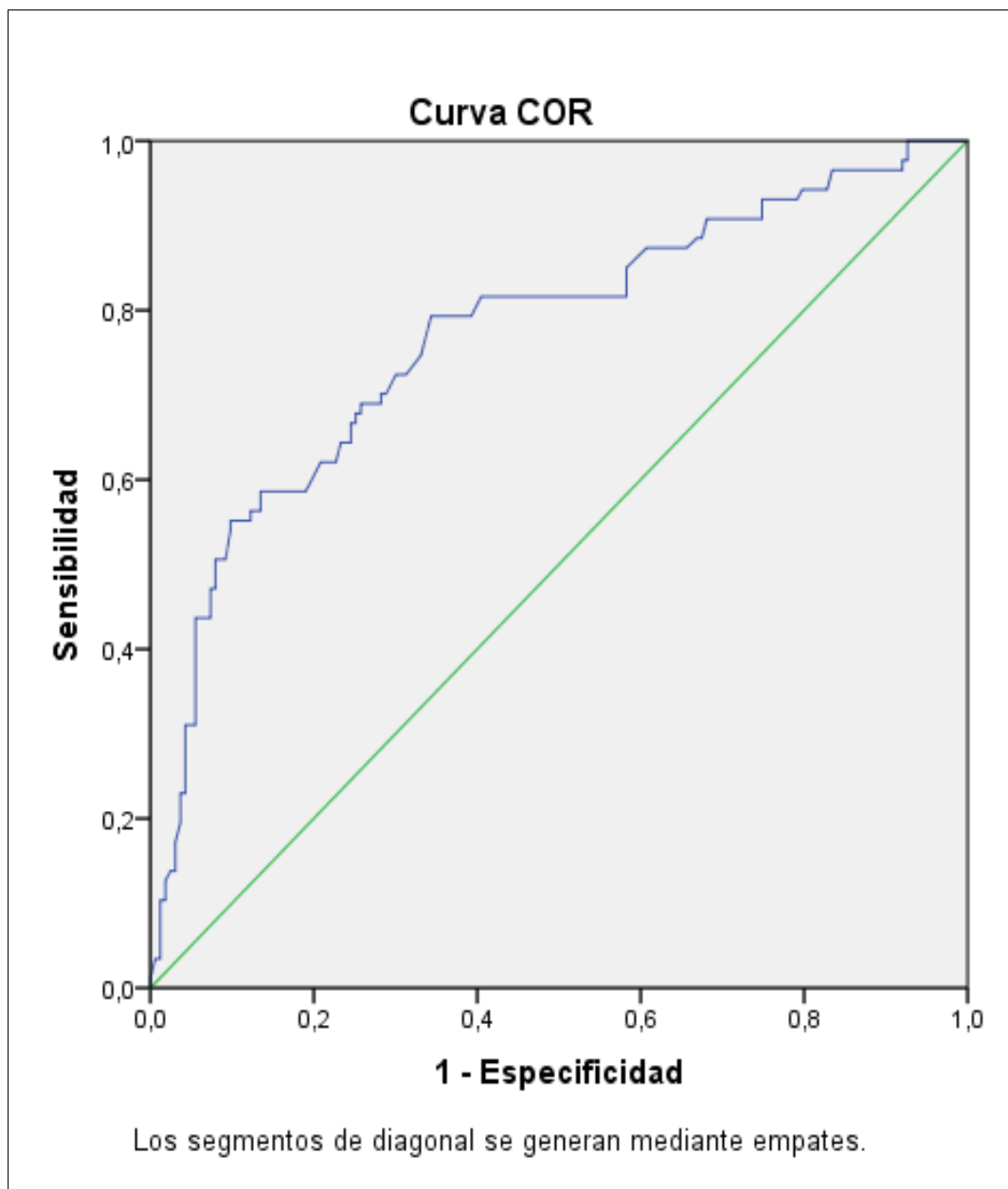


Figura 10. Curva ROC (número de plaquetas versus DAP).

Área bajo la curva (AUC): 0.771.

Considerese: [0.5, 0.6): Test malo, [0.6, 0.75): Test regular, [0.75, 0.9): Test bueno, [0.9, 0.97): Test muy bueno, [0.97, 1): Test excelente

Para identificar el punto de mayor sensibilidad y especificidad de nuestra curva ROC calculamos el índice de Youden y construimos un gráfico de líneas continuas. Identificamos el punto más alto que fue 148000 plaquetas/ml el cual representaría nuestro valor de plaquetas con mayor sensibilidad (55.2%) y especificidad 89.6%.

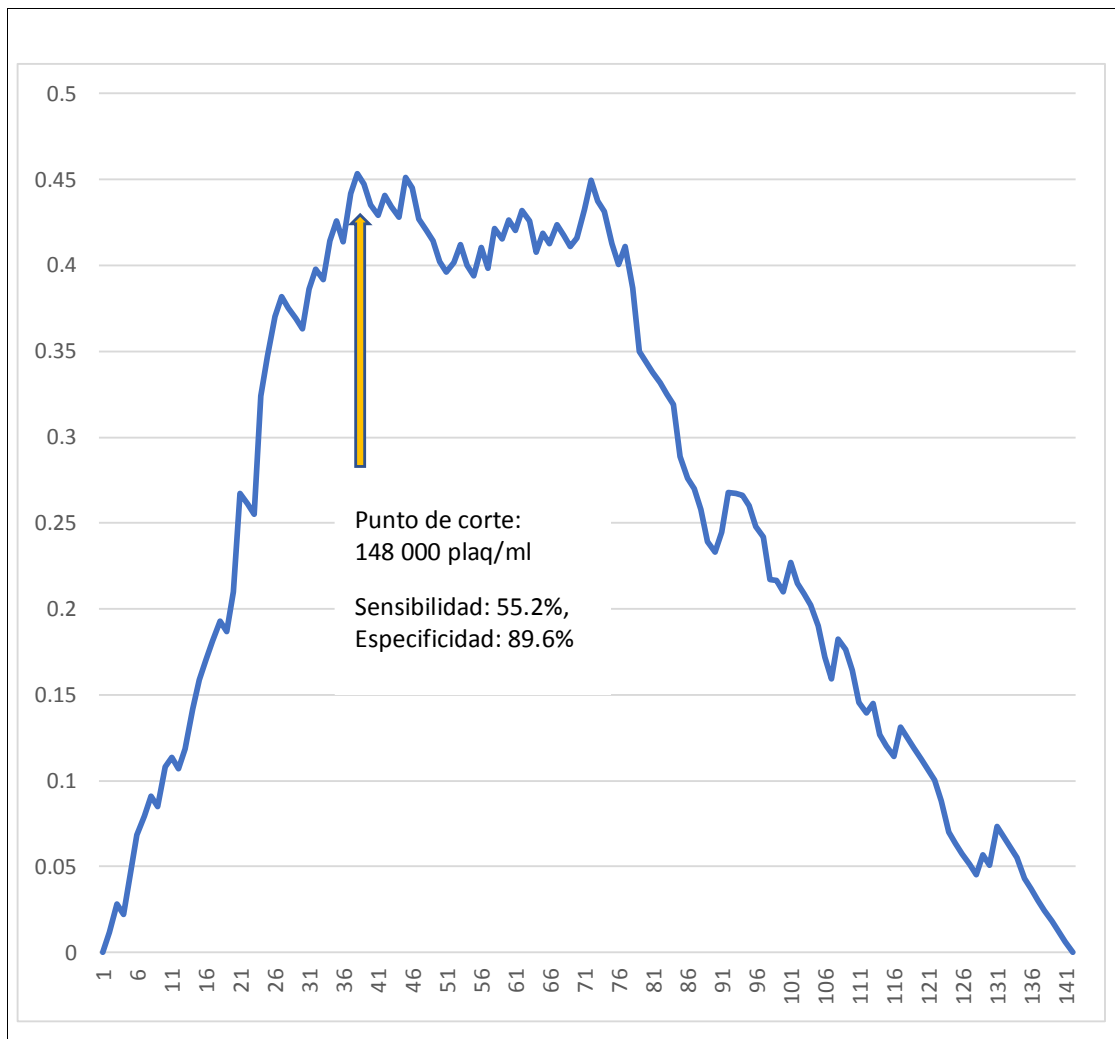


Figura 11. Gráfico de líneas continuas de índice de Youden para curva ROC

DAP Y TRATAMIENTO

Con respecto al tratamiento inicial que recibieron los pacientes con DAP, encontramos que, de los 87 casos, 59.7 % recibió tratamiento con AINES (Indometacina en todos ellos); solo 2.2% requirió tratamiento quirúrgico como primera opción, y 37.9% recibió tratamiento conservador. (Tabla 14)

Tabla 14. Tipo de tratamiento inicial que recibieron los casos

		DAP: n (%) / 87(100)
TRATAMIENTO	INDOMETACINA	52 (59.7)
	QUIRURGICO	2(2.2)
	NINGUNO	33(37.9)

Fuente: INICIB/ INMP 2016

De los pacientes que recibieron tratamiento médico (n=52), se calculó su relación con trombocitopenia, evaluando tanto su presencia como su grado de severidad. Se puede ver en la Tabla 15, no encontramos asociación entre estas dos variables.

Tabla 15. Relación de trombocitopenia con falla al tratamiento con AINES y resumen de los OR

		FALLA AL TRATAMIENTO				
		SI	NO	OR	IC 95%	X ²
PRESENCIA DE TROMBOCITOPENIA	TROMBOCITOPENIA	15	17	2.1	0.6 – 6.7	P > 0.005
	PLAQUETAS NORMALES	6	14	-	-	-
CLASIFICACION SEGÚN NUMERO DE PLAQUETAS	TROMBOCITOPENIA LEVE	8	7	2.7	0.7 – 10.8	P > 0.005
	TROMBOCITOPENIA MODERADA	6	9	1.3	0.3 – 5.5	P > 0.005
	TROMBOCITOPENIA SEVERA	1	1	2.3	0.1 – 43.8	P > 0.005

Fuente: INICIB/ INMP 2016

5.2 DISCUSION DE RESULTADOS

Hasta el 2010 el proceso del cierre del ductus arterioso era incierto, las teorías existentes no tenían evidencia suficiente para ser concretadas. Echtler y col¹ ese año publicaron un artículo experimental y cohorte retrospectivo en el que demostraron por primera vez el papel fundamental de las plaquetas, tanto en número como en función, en el cierre definitivo del ductus arterioso.

Múltiples estudios han partido de esa investigación, algunos de ellos confirmando los hallazgos de Echtler¹ como los metanálisis de Mitra y col en el 2016⁸ y el de Simon y col en el 2015⁸, y otros probando lo contrario como el cohorte retrospectivo de Bas-Suarez y col del 2014¹². Dado la controversia generada con estos resultados, la presente tesis se ha realizado con el objetivo de ofrecer argumentos adicionales a esta discusión científica.

En primer lugar, quisimos demostrar con nuestra hipótesis general lo demostrado por Echtler¹; si la trombocitopenia (plaquetas < 150 000 cel/ml) en el primer día de vida era un factor de riesgo para presentar DAP en los recién nacidos prematuros. Para esto realizamos un estudio de tipo casos y control; incluimos 250 recién nacidos prematuros de EG<37 semanas nacidos en el Instituto Nacional Materno Perinatal, en los cuales encontramos una asociación estadísticamente significativa entre estas dos variables con un OR de 8.9. Estos resultados concuerdan como ya mencionamos con dos metanálisis y con estudios como el de Dizdar de tipo casos y controles en el 2012⁴⁵, quien encontró un OR: 2.68 y el de tipo cohorte retrospectivo de Dani en el 2013⁴⁰ quien encontró un OR de 4.5. Esto, a diferencia de estudios como el de Akar y col (2016)⁷, Murphy y col (2015)⁵, Bas Suarez y col (2014)¹² y Sallmon y col (2012)¹⁴; quienes encontraron resultados discordantes a los nuestros.

En segundo lugar buscamos la asociación entre la trombocitopenia y la falla al tratamiento con inhibidores de la Cox para el cierre del ductus arterioso. En nuestro estudio el fármaco usado fue la Indometacina; no encontramos dicha asociación con ningún grado de trombocitopenia. De esa misma manera lo encontró Bas-Suarez y col¹² en su cohorte retrospectivo, Alyamac y col⁴⁵ en su estudio casos y control, Sallmon y col⁴³ en su cohorte retrospectiva y Dani en su

cohorte prospectivo, quien enfocó su estudio en la falla al tratamiento al Ibuprofeno a diferencia de los otros estudios en los que el inhibidor de la Cox predominantemente estudiado fue la Indometacina. Sin embargo, existen varios otros estudios que si encuentran esta relación como el metanálisis de Mitra en el 2016⁸ que estudio 1105 estudios y concluyo que existe un 1.75 veces más riesgo de no tener buena respuesta al tratamiento con un bajo número de plaquetas.

Otra relación que encontramos en nuestro estudio fue entre la trombocitopenia y el grado de hipertensión pulmonar generada por el DAP, esto se traduce en la significancia hemodinámica del DAP o también llamado DAP hemodinámicamente significativo (DAP-HS). La mayoría de estudios realizados anteriormente tienen como variable principal el DAP-HS; sin embargo, existen estudios como el de Almayac⁴⁵ y el de Murphy⁵ que estudian las dos formas de presentación clínica. En nuestro estudio encontramos que los sujetos con DAP y trombocitopenia tienen 3.7 veces más riesgo de hacer DAP-HS (IC95% 1.5-9.4, $p < 0.005$), así como lo encontró Almayac⁴⁵ quien realizó también un estudio casos y control. Esto a diferencia del estudio de Simon⁹ quien no encontró asociación estadísticamente significativa.

Con respecto a las complicaciones asociadas a DAP, Murphy⁵ en el 2015 estudio 311 recién nacidos prematuros no encontrando asociación entre DAP y enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular⁵. Estos mismos resultados encontramos en nuestro estudio, sin embargo, si encontramos asociación con respecto con el síndrome de distress respiratorio (OR 3.5 IC95% 1.43- 8.85 $p < 0.005$). otra complicación que se ha encontrado asociada a DAP en un estudio retrospectivo realizado por Sallmon en el 2012¹⁴ fue la sepsis. En nuestro caso no encontramos asociación.

CAPITULO VI

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6.1 CONCLUSIONES

En relación a la asociación de trombocitopenia y DAP concluimos que la trombocitopenia es un factor predisponente de DAP, e implica una prueba diagnóstica de baja sensibilidad, pero con una alta especificidad con un punto de corte de 148 mil plaquetas. Con esto podemos concluir que la trombocitopenia es test bueno para predecir DAP de acuerdo a los parámetros de la curva ROC. Con esto podemos decir que la trombocitopenia no podría servir como prueba de tamizaje, más si, nos podría servir para fortalecer una sospecha diagnóstica.

Con respecto a las variables clínico demográficas; podemos concluir que existió una mayor población de madres menores de 18 años, así como un mayor porcentaje de madres que no tuvieron controles prenatales con recién nacidos que desarrollaron DAP, así mismo, que la mayoría de ellos nacen con valores de APGAR disminuidos en el primer minuto y que estos no mejoran al quinto minuto. El peso al nacer y la edad gestacional es sustancialmente menor en los prematuros que desarrollan DAP. El síndrome de distress respiratorio se asocia a la presencia de DAP, siendo la enfermedad de membrana hialina la patología más predominante. Concluimos también, que la trombocitopenia tiene una relación directamente proporcional a desarrollar ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo. No encontramos asociación entre la respuesta al tratamiento con inhibidores de la Cox (AINES) en pacientes con DAP con trombocitopenia.

6.2 RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES

Dado los resultados positivos de esta tesis, sugerimos realizar un estudio prospectivo con una mayor población y herramientas estadísticas más potentes para poder corroborar nuestros resultados. Sería importante también realizar un estudio multicéntrico evaluando a diferentes poblaciones y así poder evaluar otros factores intervinientes maternos que puedan influir en el número o la función plaquetaria, y de esta manera detectar poblaciones vulnerables.

Así mismo, recomendamos estudiar otros parámetros plaquetarios que evalúen además la función plaquetaria, otra de las variables estudiadas por Etchler,¹ tales como la masa plaquetaria, o el RDW-plaquetarios, los cuales han sido estudiados anteriormente por diversos autores con resultados igual de heterogéneos que con el número de plaquetas y que requieren más aportes científicos para lograr llegar a un consenso.

Dado el alto porcentaje de sujetos con DAP y sin DAP que no tuvieron controles prenatales, podemos decir que existió sesgo en nuestros resultados con respecto a las complicaciones maternas por lo que nuestros resultados no son del todo concluyentes.

6.3 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med.* enero de 2010;16(1):75-82.
2. Itskovitz-Eldor J, Thaler I. Fetal and maternal cardiovascular physiology. *Nat Med.*
3. Olórtegui A, Adrianzén M. Incidencia estimada de las cardiopatías congénitas en niños menores de 1 año en el Perú. *An Fac Med.* 2007;68(2):113-24.
4. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Bordonet D, Cabañas F, Fajardo C. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *Consenso Clin Sobre Ductus Arter Permeable.* 2008;69(5):454-81.
5. Murphy DP, Lee HC, Payton KSE, Powers RJ. Platelet count and associated morbidities in VLBW infants with pharmacologically treated patent ductus arteriosus. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* 2016;29(13):2045-8.
6. Dani C, Poggi C, Fontanelli G. Relationship between platelet count and volume and spontaneous and pharmacological closure of ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Perinatol.* mayo de 2013;30(5):359-64.
7. Akar S, Karadag N, Gokmen Yildirim T, Toptan HH, Dincer E, Tuten A, et al. Does platelet mass influence the effectiveness of ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants? *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet.* diciembre de 2016;29(23):3786-9.
8. Mitra S, Chan A, A Paes B. The association of platelets with failed patent ductus ar- teriosus closure after a primary course of indomethacin or ibuprofen: A systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med [Internet].* 2016 [citado 18 de enero de 2017]; Disponible en: <http://sci-hub.cc/10.3109/14767058.2016.1163684>
9. Simon SR, van Zogchel L, Bas-Suárez MP, Cavallaro G, Clyman RI, Villamor E. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neonatology.* 2015;108(2):143-51.
10. Ahamed MF, Verma P, Lee S, Vega M, Wang D, Kim M, et al. Predictors of successful closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* septiembre de 2015;35(9):729-34.
11. Attridge JT, Kaufman DA, Lim DS. B-type natriuretic peptide concentrations to guide treatment of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* mayo de 2009;94(3):F178-182.

12. Bas-Suárez MP, González-Luis GE, Saavedra P, Villamor E. Platelet counts in the first seven days of life and patent ductus arteriosus in preterm very low-birth-weight infants. *Neonatology*. 2014;106(3):188-94.
13. Alyamac Dizdar E, Ozdemir R, Sari FN, Yurttutan S, Gokmen T, Erdeve O, et al. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Hum Dev*. octubre de 2012;88(10):813-6.
14. Sallmon H, Weber SC, Hüning B, Stein A, Horn PA, Metze BC, et al. Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. septiembre de 2012;130(3):e623-630.
15. Stoller JZ, Demauro SB, Dagle JM, Reese J. Current Perspectives on Pathobiology of the Ductus Arteriosus. *J Clin Exp Cardiol*. 15 de junio de 2012;8(1).
16. Sadler TW. *Langman: Embriologia medica*. 12va ed. Wolters Kluwer;
17. Bökenkamp R, DeRuiter MC, van Munsteren C, Gittenberger-de Groot AC. Insights into the pathogenesis and genetic background of patency of the ductus arteriosus. *Neonatology*. junio de 2010;98(1):6-17.
18. Bergwerff M, DeRuiter MC, Gittenberger-de Groot AC. Comparative anatomy and ontogeny of the ductus arteriosus, a vascular outsider. *Anat Embryol (Berl)*. diciembre de 1999;200(6):559-71.
19. Dzialowski EM, Sirsat T, van der Sterren S, Villamor E. Prenatal cardiovascular shunts in amniotic vertebrates. *Respir Physiol Neurobiol*. 31 de agosto de 2011;178(1):66-74.
20. Weir EK, López-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med*. 10 de noviembre de 2005;353(19):2042-55.
21. Perez-Viscano F, Cogolludo A, Moreno L. Reactive oxygen species signaling in pulmonary vasacular smooth muscle. *Respir Physiol Neurobiol*. 2010;174:212-20.
22. Cogolludo AL, Moral-Sanz J, van der Sterren S, Frazziano G, van Cleef ANH, Menéndez C, et al. Maturation of O₂ sensing and signaling in the chicken ductus arteriosus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. octubre de 2009;297(4):L619-630.
23. Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for ductus arteriosus closure. *Semin Perinatol*. abril de 2012;36(2):92-7.
24. Bouayad A, Kajino H, Waleh N, Fournon JC, Andelfinger G, Varma DR, et al. Characterization of PGE₂ receptors in fetal and newborn lamb ductus arteriosus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. mayo de 2001;280(5):H2342-2349.
25. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate*. 2006;89(4):330-5.

26. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc.* mayo de 2006;26 Suppl 1:S14-18-23.
27. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* enero de 2001;107(1):E1.
28. Lemmers PMA, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics.* enero de 2008;121(1):142-7.
29. Wong SN, Lo RN, Hui PW. Abnormal renal and splanchnic arterial Doppler pattern in premature babies with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* marzo de 1990;9(3):125-30.
30. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist? *Semin Fetal Neonatal Med.* agosto de 2015;20(4):272-7.
31. El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* septiembre de 2005;90(5):F419-422.
32. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* diciembre de 1999;135(6):733-8.
33. 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.* diciembre de 2011;128(6):e1618-1621.
34. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 11 de marzo de 2015;(3):CD010061.
35. Klinger MH. The storage lesion of platelets: ultrastructural and functional aspects. *Ann Hematol.* septiembre de 1996;73(3):103-12.
36. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A, et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr.* marzo de 2007;150(3):229-234, 234.e1.
37. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics.* junio de 2007;119(6):1165-74.
38. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr.* marzo de 2007;150(3):216-9.

39. Loeliger M, Inder TE, Dalitz PA, Cain S, Camm EJ, Yoder B, et al. Developmental and neuropathological consequences of ductal ligation in the preterm baboon. *Pediatr Res.* febrero de 2009;65(2):209-14.
40. Zucker-Franklin D. The relationship of alpha granules to the membrane systems of platelets and megakaryocytes. *Blood Cells.* 1989;15(1):73-9.
41. Rumbaut RE, Thiagarajan P. Platelet-Vessel Wall Interactions in Hemostasis and Thrombosis [Internet]. San Rafael (CA): Morgan & Claypool Life Sciences; 2010 [citado 18 de enero de 2017]. (Integrated Systems Physiology: from Molecule to Function to Disease). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK53450/>
42. Engür D, Kaynak-Türkmen M, Devenci M, Yenisey Ç. Platelets and platelet-derived growth factor in closure of the ductus arteriosus. *Turk J Pediatr.* junio de 2015;57(3):242-7.
43. Linder N, Shenkman B, Levin E, Sirota L, Vishne TH, Tamarin I, et al. Deposition of whole blood platelets on extracellular matrix under flow conditions in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* marzo de 2002;86(2):F127-130.
44. Chakravorty S, Murray N, Roberts I. Neonatal thrombocytopenia. *Early Hum Dev.* enero de 2005;81(1):35-41.
45. Alyamac Dizdar E, Ozdemir R, Sari FN, Yurttutan S, Gokmen T, Erdeve O, et al. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Hum Dev.* octubre de 2012;88(10):813-6.

6.4 ANEXOS

Anexo N° 1:

Ficha de recolección de datos:

HC:			N° de ficha	
UNIVERSIDAD RICARDO PALMA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA FICHA DE RECOLECCION DE DATOS “TROMBOCITOPENIA COMO INDICADOR PREDICTIVO DE CIERRE DEFICITARIO DE DUCTUS ARTERIOSO EN PREMATUROS DEL INMP ENTRE ENERO A JULIO DEL 2016”				
DATOS DE LA MADRE				
Edad materna		CPN		
Complicaciones durante el embarazo	1.	GESTA		
	2.			
	3.			
DATOS DEL RECIEN NACIDO				
Fecha de nacimiento		Edad gestacional		
Sexo		APGAR 1'		
Peso		APGAR 5'		
Talla				
Complicaciones en el recién nacido	1.Sepsis	2. ECN	3.SDR	
	4.HIV	5.HIV	6.	
	7.	8.	9.	
# Plaquetas		PCR		
DATOS DE DAP				
Presencia de DAP				
Si está presente tache el recuadro correspondiente:	Tamaño de DAP		Grado de HTP	
	Tratamiento	AINES		Quirúrgico
	Si uso AINES su respuesta fue:	Buena		Mala
	¿Requirió cirugía?	Si		no
	¿Hubo reapertura?	Si		No
Si hubo, ¿cómo se trató?	AINES		Quirúrgico	
LIMA – 2016				