

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA

“San Vicente Mártir”

**RESTRICCIÓN DEL DUCTUS ARTERIOSO
SECUNDARIA A LA ADMINISTRACIÓN DE
PARACETAMOL DURANTE EL EMBARAZO,
COMO CAUSA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA
NEONATAL**

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO

TRABAJO DE FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE “GRADO
EN MEDICINA”

Presentado por:

D^a María Alonso Guijarro

Tutor:

Dr. Leandro Picó Sirvent

Valencia, a 6 de mayo de 2022

AGRADECIMIENTOS

A mi tutor, Leandro Picó Sirvent, por su tiempo, paciencia y dedicación. Por facilitar y apoyar mis decisiones desde el primer día, contagiándome su pasión por la pediatría.

A Mar Sanz Gascón y Nerea Ruiz Sacedón, por sus orientaciones, apoyo y colaboración siempre que las he necesitado.

A la Universidad Católica de Valencia, por formarme como médico desde los valores humanos y por acompañarme en esta primera etapa de la medicina.

A mis padres, por su apoyo incondicional. Por haberme dado la oportunidad de estudiar esta carrera sin pedir nada a cambio. Me habéis permitido ser lo que siempre he querido ser.

A mi hermana, mi modelo a seguir. A Jose María, mi apoyo incondicional.

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. RESUMEN..... | 1 |
| 1.1. RESUMEN | 1 |
| 1.2. ABSTRACT..... | 2 |
| 2. INTRODUCCIÓN | 3 |
| 2.1. CIRCULACIÓN FETAL..... | 4 |
| 2.2. PRINCIPALES CAMBIOS DE LA CIRCULACIÓN FETAL A LA NEONATAL..... | 7 |
| 2.3. IMPORTANCIA DE LA TRANSICIÓN FETAL NEONATAL..... | 10 |
| 2.4. DUCTUS ARTERIOSO | 12 |
| 2.4.1. Embriología | 13 |
| 2.4.2. Histología | 14 |
| 2.4.3. Fisiopatología | 15 |
| 2.5. CIERRE PRECOZ DEL DA | 16 |
| 2.5.1. Epidemiología..... | 17 |
| 2.5.2. Patogénesis | 17 |
| 2.5.3. Manifestaciones clínicas..... | 19 |
| 2.5.4. Diagnóstico..... | 20 |
| 2.5.5. Tratamiento..... | 26 |
| 2.5.6. Pronóstico | 28 |
| 3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS | 29 |
| 4. OBJETIVOS..... | 30 |
| 4.1. OBJETIVO PRINCIPAL..... | 30 |
| 4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS | 30 |

| | | |
|---------|---|----|
| 5. | MATERIAL Y MÉTODO | 31 |
| 5.1. | PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA. 31 | |
| 5.1.1. | Primera fase: Identificación..... | 32 |
| 5.1.2. | Segunda fase: Cribado | 35 |
| 5.1.3. | Tercera fase: Idoneidad | 35 |
| 5.1.4. | Cuarta fase: Inclusión | 35 |
| 5.2. | CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS..... | 37 |
| 5.2.1. | Criterios de inclusión..... | 37 |
| 5.2.2. | Criterios de exclusión | 37 |
| 5.3. | EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS..... | 38 |
| 5.4. | LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 40 |
| 6. | NORMAS ÉTICAS..... | 41 |
| 7. | RESULTADOS..... | 42 |
| 7.1. | CASO CLÍNICO..... | 42 |
| 7.2. | REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA..... | 48 |
| 8. | DISCUSIÓN..... | 50 |
| 9. | CONCLUSIONES | 55 |
| 10. | BIBLIOGRAFÍA..... | 57 |
| 11. | ANEXOS..... | 63 |
| 11.1. | AUTORIZACIÓN PARA LA REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS | 63 |
| 11.2. | FÓRMULAS DE BÚSQUEDA..... | 64 |
| 11.2.1. | Fase I: Identificación | 64 |
| 11.2.2. | Fase III: Idoneidad..... | 65 |
| 11.3. | NORMAS ÉTICAS..... | 67 |

ÍNDICE DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Corte histológico del cordón umbilical en la semana 13. | 4 |
| Figura 2. Partes del feto en la semana 12 | 5 |
| Figura 3. Circulación fetal..... | 7 |
| Figura 4. Esquema del paso de la circulación fetal a la neonatal. | 8 |
| Figura 5. Esquema de la circulación normal fetal y neonatal..... | 9 |
| Figura 6. Estructuras de los arcos aórticos después de su transformación con persistencia del ductus arterioso..... | 13 |
| Figura 7. Corte histológico del DA. | 14 |
| Figura 8. Esquema del mecanismo de acción de los AINEs y del paracetamol..... | 19 |
| Figura 9. Hipertensión pulmonar por insuficiencia severa de la válvula tricúspide en ecocardiograma..... | 20 |
| Figura 10. Imagen de las 4 cámaras de un feto con cierre precoz del DA. | 22 |
| Figura 11. Onda Doppler del DA de un feto con cierre precoz..... | 22 |
| Figura 12. Formas de presentación de la restricción precoz del DA..... | 28 |
| Figura 13. Resultados de la búsqueda en la base de datos PubMed. | 33 |
| Figura 14. Resultados de la búsqueda en la base de datos WOS. | 33 |
| Figura 15. Resultados de la búsqueda en la base de datos Cochrane Library..... | 34 |
| Figura 16. Resultados de la búsqueda en la base de datos SciELO. | 34 |
| Figura 17. Diagrama de flujo PRISMA para la identificación y selección de artículos. | 36 |
| Figura 18. Cardiomegalia fetal..... | 46 |
| Figura 19. Dilatación de cavidades izquierdas..... | 46 |
| Figura 20. Dilatación de cavidades izquierdas con derrame pericárdico. | 47 |
| Figura 21. Hipocontractilidad por hipertrofia del ventrículo derecho..... | 47 |
| Figura 22. Corte 3 vasos en ecocardiografía. | 47 |
| Figura 23. Formas de actuación en el cierre precoz del DA. | 53 |

ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|---|----|
| Tabla 1. Cambios que se producen en el paso a la circulación neonatal. | 10 |
| Tabla 2. Cambios y estructuras de los arcos aórticos. | 14 |
| Tabla 3. Parámetros para el diagnóstico de la restricción del DA a partir de la semana 27. | 21 |
| Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la restricción precoz del DA en cuanto a signos y síntomas, diagnóstico y tratamiento. | 26 |
| Tabla 5. Niveles de evidencia CEBM..... | 39 |
| Tabla 6. Grados de recomendación según el nivel de evidencia CEBM..... | 39 |
| Tabla 7. Datos ecográficos de la paciente del caso clínico..... | 46 |
| Tabla 8. Selección de los 17 artículos sobre la restricción precoz del DA relacionado con la ingesta de fármacos para abordar la revisión bibliográfica. | 49 |
| Tabla 9. Búsqueda en las bases de datos para encontrar artículos sobre la restricción precoz del DA. | 64 |
| Tabla 10. Evaluación del impacto de los artículos según la clasificación en cuartiles del SJR..... | 66 |

ABREVIATURAS

AA: Ácido araquidónico

AA: Arterias

ACP: Auscultación cardiopulmonar

AD: Aurícula derecha

AI: Aurícula izquierda

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

Ao: Aorta

APGAR: Apariencia Pulso Gesticulación Actividad Respiración

APP: Amenaza de parto prematuro

AU: Arterias umbilicales

BEI: Borde esternal izquierdo

CIV: Comunicación inteentricular

CMV: Citomegalovirus

COX: Ciclooxygenasa

DA: Ductus arterioso

ECG: Electrocardiograma

ECO: Ecocardiograma

FC: Frecuencia cardíaca

FiO₂: Porcentaje de O₂

FOP: Foramen oval permeable

FR: Frecuencia respiratoria

FUR: Fecha última regla

GCC: Gasto cardíaco combinado

GS: Grupo sanguíneo

HTP: Hipertensión pulmonar

IgA: Inmunoglobulina A

ILA: Índice de líquido amniótico

IP: Índice de pulsatilidad

MeSH: medical subjects headings (encabezados de temas médicos)

PGD: Prostaglandina D

PGE: Prostaglandina E

PGF: Prostaglandina F

PGG: Prostaglandina G

PGH: Prostaglandina H

PGHS: Prostaglandina H sintasa

PGI: Prostaciclina

PRISMA: Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses
(Declaración de elementos de informe de revisiones sistemáticas y metaanálisis)

Sat O₂: Saturación de O₂

SciELO: scientific electronic library online (Biblioteca Científica Electrónica en línea)

SG: Semanas de gestación

SNC: Sistema nervioso central

TA: Tensión arterial

UCIP: Unidad de cuidados intensivos pediátricos

VCI: Vena cava inferior

VCS: Vena cava superior

VD: Ventriculo derecho

VI: Ventriculo izquierdo

VU: Vena umbilical

VV: Venas

WOS: Web of science

1. RESUMEN

1.1. RESUMEN

Hipótesis y objetivos: Realizamos una revisión bibliográfica de la restricción precoz del DA a propósito de un caso clínico para conocer su etiología, patogenia, manifestaciones clínicas y cuestiones sobre el diagnóstico y tratamiento. Presentamos el caso de una recién nacida pretérmino que ingresa ante sospecha de cardiopatía congénita cuyos hallazgos ecográficos pre y postnatales se interpretaron como una insuficiencia cardiaca secundaria a la restricción precoz del ductus atribuido a la ingesta de paracetamol por parte de la madre.

Material y método: Se revisaron las bases de datos médicas Pubmed/MEDLINE, WOS, SciELO, Cochrane Library y Google académico y se seleccionaron 17 artículos comprendidos entre los años 1998 y 2022 que relacionaban la restricción precoz del ductus con la toma de fármacos, recogiendo la información mediante tablas comparativas.

Resultados: Existen diferentes causas que pueden provocar el cierre precoz del ductus arterioso. Las manifestaciones son muy variadas, desde asintomáticas hasta provocar la muerte fetal. El estudio de la fisiopatología del cierre precoz del DA y del mecanismo de acción del paracetamol nos ofrece una información actualizada de las alteraciones que provocan, así como hacer un seguimiento de la evolución de la patología en un paciente en concreto.

Conclusiones: El hecho de relacionar el paracetamol como uno de los causantes de la enfermedad llevaría a hacer un control exhaustivo de su administración, sobre todo en el tercer trimestre de gestación. Es importante hacer un diagnóstico etiológico ante signos de insuficiencia cardiaca prenatal ya que podemos evitar la progresión del cuadro retirando el fármaco causante.

Palabras clave: “Ductus arterioso”, “Restricción precoz”, “Constricción precoz”, “Indometacina”, “Fármacos”, “Paracetamol”, “Feto”.

1.2. ABSTRACT

Hypothesis and objectives: A literature review of early restriction of the DA was conducted, regarding a clinical case to learn about its etiology, pathogenesis, clinical manifestations and questions about diagnosis and treatment. A case of a preterm newborn admitted with suspected congenital heart disease was presented, whose pre- and postnatal ultrasound findings were interpreted as heart failure secondary to early ductal restriction attributed to paracetamol intake by the mother.

Method and material: Medical databases Pubmed/MEDLINE, WOS, SciELO, Cochrane Library y Google scholar were reviewed and 17 articles between 1998 and 2022 relating early restriction of the ductus arteriosus to the use of drugs were selected, collecting the information through comparative tables and graphs.

Results: There are different causes that can lead to an early closure of the ductus arteriosus. The manifestations are very diverse, from asymptomatic to causing fetal death. Therefore, a study of the pathophysiology of early closure of the DA and the action mechanism of paracetamol was conducted. This review offers updated information on the alterations that found, as well as a guideline on how to follow the evolution of the pathology in a specific patient.

Conclusions: The fact that paracetamol has been linked to one of the causes of this pathology would lead to exhaustive control of its administration, especially in the third trimester of gestation. It is important to make an etiological diagnosis when signs of prenatal heart failure are present, since the progression of the condition can be prevented withdrawing the causative drug.

Keywords: “Ductus arteriosus”, “Premature restriction”, “Premature constriction”, “Indomethacin”, “Drugs”, “Acetaminophen”, y “Fetus”.

2. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la introducción abordaremos los puntos fundamentales para entender las causas de la restricción o cierre precoz del ductus arterioso (DA).

El cierre precoz del ductus arterioso es una patología poco común y cuando aparece suele ser secundario a la administración de diferentes medicamentos a la madre como paracetamol, corticoides, flavonoides o, en su mayoría, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), cuyo principal mecanismo de acción es inhibir la ciclooxigenasa (COX) [1,2,3].

En estos casos, el cierre del ductus es reversible y suele remitir cuando dejamos de consumir los medicamentos que lo provocan [3], pero existe una causa idiopática poco frecuente, no relacionada con la toma de AINEs, que puede causar una elevada morbilidad y mortalidad [4,3].

Es importante comprender la circulación fetal y la fisiopatología del ductus arterioso, así como las consecuencias que pueden tener las alteraciones en la circulación y el cierre prematuro de este, porque en las formas más severas puede provocar la muerte fetal debido a una insuficiencia cardíaca congestiva [1,5].

Por ello, hablaremos detenidamente de las características de la circulación fetal y de la transición a la neonatal, así como del funcionamiento y fisiopatología del ductus arterioso, ya que son conocimientos básicos que nos ayudarán a comprender el porqué de la clínica causada por el cierre precoz o restricción del DA.

Enfocaremos la revisión de la transición fetal neonatal, no solo a nivel de los cambios circulatorios que produce, sino de una forma global, puesto que esta transición requiere de una serie de cambios que van a permitir al recién nacido adaptarse a un entorno nuevo, en el que el inicio de la respiración pulmonar constituye el elemento clave.

Finalmente hablaremos de las indicaciones médicas de los AINEs y del paracetamol, así como de su mecanismo de acción para poder entender cómo influyen estos en la restricción del DA.

A lo largo de este trabajo orientaremos el cierre prematuro del DA bajo un punto de vista ginecológico y pediátrico.

2.1. CIRCULACIÓN FETAL

La circulación fetal tiene rasgos morfológicos y funcionales diferentes de la circulación extrauterina ya que el feto recibe la sangre oxigenada y los nutrientes desde la placenta a través del cordón umbilical [3,6], además, en el feto los pulmones no son casi funcionantes, por lo tanto, necesitan muy poco oxígeno [1,7].

La circulación comienza en torno al día 22 de embarazo cuando el corazón que es uno de los primeros órganos en formarse durante la embriogénesis late por primera vez [6,8]. En este momento, la sangre se forma a partir del saco vitelino hasta que el hígado sea capaz de producirla en torno a la semana 5 [9], lo mismo ocurre con el intercambio gaseoso; inicialmente es proporcionado por el saco vitelino hasta la semana 10 que pasa a ser función de la placenta [6]. A partir de este momento pasamos a la circulación umbilico-placentaria, a través de la cual el feto recibe los nutrientes y el oxígeno desde la placenta por el cordón umbilical [9]. Este cordón, mostrado en la **Figura 1**, está formado por la vena umbilical (VU), a través de la cual el feto recibe la sangre oxigenada, y por las dos arterias umbilicales (AU), por donde expulsa la sangre no oxigenada, esto es lo que denominamos intercambio feto-materno [1,7]. En la **Figura 2** podemos ver las partes del feto en la semana 12.

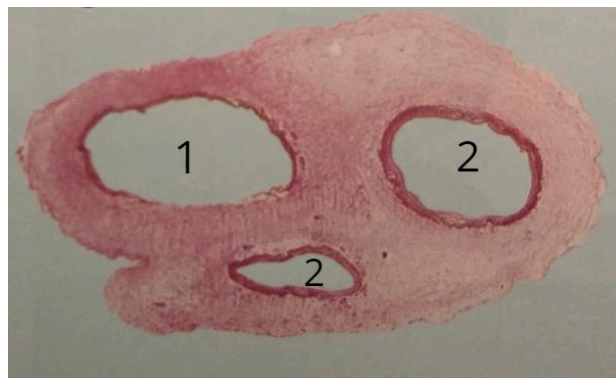


Figura 1. Corte histológico del cordón umbilical en la semana 13.

1. VU, 2. AU

Fuente: England [9].

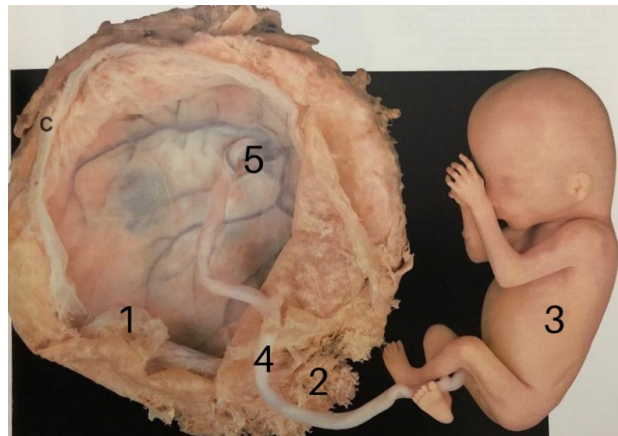


Figura 2. Partes del feto en la semana 12

1. Amnios: interior de la membrana fetal que contiene la cavidad amniótica
2. Vellosidades coriónicas: masas que cubren el corion que es la porción de la membrana fetal que forma el lado fetal de la placenta
3. Feto
4. Cordón umbilical
5. Vasos umbilicales

Fuente: England [9].

En la circulación fetal, la cual podemos observar en la **Figura 3**, existen dos conceptos de los que hablaremos a continuación:

- Precarga: La sangre oxigenada en la placenta regresa al feto a través de la vena umbilical, esta se divide a nivel hepático perfundiendo una parte de la sangre a la circulación hepática y el 30-50% restante a la vena cava inferior (VCI), a través del conducto venoso (o de Arancio). Este conducto funciona como un bypass para evitar que parte de la sangre entre en el hígado [1,6,8,7]. En la VCI se va a mezclar con el 70% del retorno venoso procedente de miembros inferiores, pelvis y abdomen y entra en la aurícula derecha (AD). A continuación, el flujo mayor pasa a la aurícula izquierda (AI) a través del foramen oval y el flujo menor se mezcla con el retorno venoso de la vena cava superior (VCS) y pasa al ventrículo derecho (VD) [1,9,10].

La vena umbilical es la que cuenta con mayor saturación de oxígeno (70-80%) en la circulación fetal transportando sangre oxigenada que se une con la desoxigenada del sistema venoso sistémico antes de entrar en el corazón [1,6].

- **Poscarga:** La sangre oxigenada que ha llegado a la AI, a través del foramen oval, se mezcla con la sangre que llega de los pulmones, pasa al ventrículo izquierdo (VI) y se distribuye hacia el sistema coronario y aorta ascendente. Esta va a irrigar corazón, cerebro, cabeza, cuello y extremidades superiores [1,3,9].

La sangre menos oxigenada que ha llegado al VD es enviada una mínima parte a la arteria pulmonar y el resto hacia la aorta descendente a través del ductus arterioso, cuya función es mantener el flujo desde la arteria pulmonar a la aorta. De ahí llegará a la placenta a través de las arterias umbilicales [10,11].

Como en el feto se mezcla la sangre poco oxigenada del DA con la oxigenada del istmo aórtico se obtiene una sangre con saturación intermedia que va a irrigar abdomen, pelvis y extremidades inferiores [1,3,10].

El flujo normal que circula por el DA es homogéneo y uniforme, con una velocidad que no sobrepasa 1,8 m/s. Los rangos de máxima velocidad sistólica hacia la aorta descendente son de 65 a 140 cm/s y la velocidad diastólica fluctúa entre 15 y 35 cm/s. El valor del índice de pulsatilidad (IP) de la AU, que es la diferencia entre la velocidad máxima y la mínima del flujo sanguíneo, varía entre 1,9 y 3 y no cambia durante la gestación [12].

Este sistema cardiovascular se mantiene gracias a los agentes vasorreguladores tales como las prostaglandinas y la endotelina-1, y a las adaptaciones anatómicas como la placenta, el conducto venoso, el ductus arterioso y el foramen oval [8].

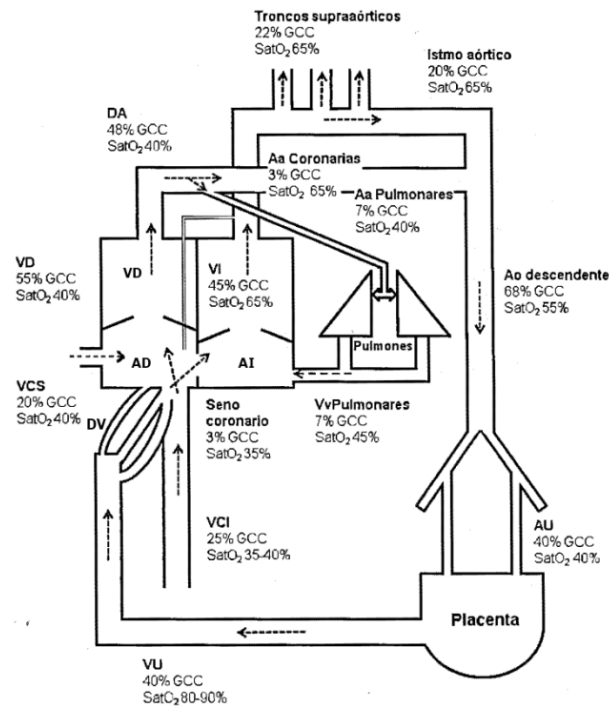


Figura 3. Circulación fetal.

Porcentaje del gasto cardiaco combinado (GCC) y saturación de oxígeno (SatO_2) en los principales territorios de la circulación fetal. DA: ductus arterioso; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo; Ao: aorta; VCS: vena cava superior; VCI: vena cava inferior; AU: arterias umbilicales; VU: vena umbilical; AA: arterias; VV: venas.

Fuente: Galindo J [1].

2.2. PRINCIPALES CAMBIOS DE LA CIRCULACIÓN FETAL A LA NEONATAL

Antes de hablar del paso a la circulación neonatal hablaremos de los principales cambios que se producen al nacimiento y que van a permitir el paso a una respiración pulmonar en el recién nacido.

En la circulación extrauterina, tras el nacimiento, la sangre pasa del VD a los pulmones a través de las arterias pulmonares (lo que se denomina circulación menor), posteriormente llega a la AI por las venas pulmonares, desde donde pasa a VI y finalmente al territorio sistémico, constituyendo la llamada circulación mayor. Este tipo de circulación se denomina en serie ya que la sangre pasa por las dos circulaciones sin coincidir. En cambio, en la vida fetal no ocurre en serie, sino en paralelo, donde la sangre oxigenada y desoxigenada se

mezclan a través de los shunts o adaptaciones anatómicas que hemos comentado anteriormente [1]. Estos shunts son el ductus venoso, el foramen oval, el ductus arterioso y la placenta, y su función es expulsar la sangre oxigenada fuera de los pulmones, ya que prácticamente no la necesitan [6,8,13,] y permitir que ésta llegue con suficiente oxígeno al resto de órganos vitales, en especial a cerebro, corazón e hígado.

El paso a la circulación neonatal comienza al final del embarazo y consiste en una serie de cambios anatómicos, fisiológicos y bioquímicos en el sistema cardiovascular [8]. Para que esto se produzca es muy importante que exista una buena oxigenación pulmonar y un cierre progresivo de los shunts, eliminando así la circulación umbilico-placentaria, y, por lo tanto, disminuyendo la presión sanguínea en la VCI y AD [1,8,7,9]. Tras el nacimiento, el pinzamiento del cordón umbilical se retrasa 1 o 2 minutos para que la sangre de la placenta regrese al neonato por la vena umbilical [9]. Los pulmones, que ya están ventilados, provocan la disminución de sus resistencias vasculares y el aumento del flujo sanguíneo pulmonar incrementado el retorno venoso y la presión de la AI que causa el cierre del foramen oval. Poco después, el DA comienza a cerrarse debido al aumento de O₂ y a la disminución de las prostaglandinas, separando la circulación sistémica y la pulmonar. **El cierre comienza a las horas del nacimiento y se completa entre la primera y tercera semana tras el parto** [1,14]. Las prostaglandinas son sustancias vasodilatadoras cuya producción depende de la ciclooxigenasa 1 y 2, que se encargan de mantener el DA abierto. Por ello, cuando estas comienzan a disminuir provocan la restricción del DA [3,15]. **Figuras 4 y 5.** Podemos ver los principales cambios que se producen al pasar desde la circulación fetal a la circulación neonatal en la **Tabla 1.**

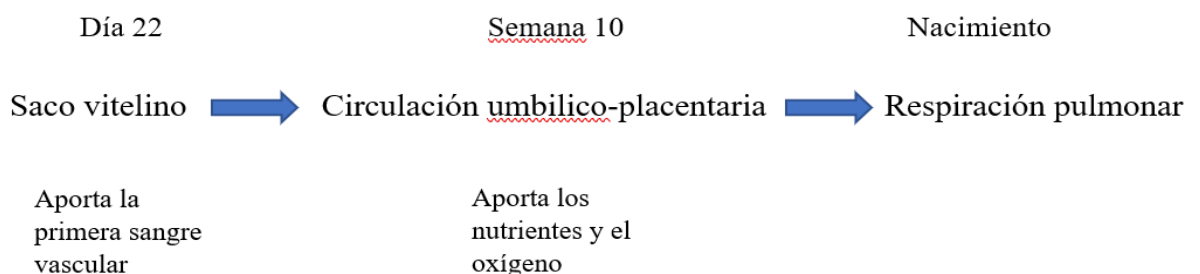


Figura 4. Esquema del paso de la circulación fetal a la neonatal.

Fuente: Elaboración propia

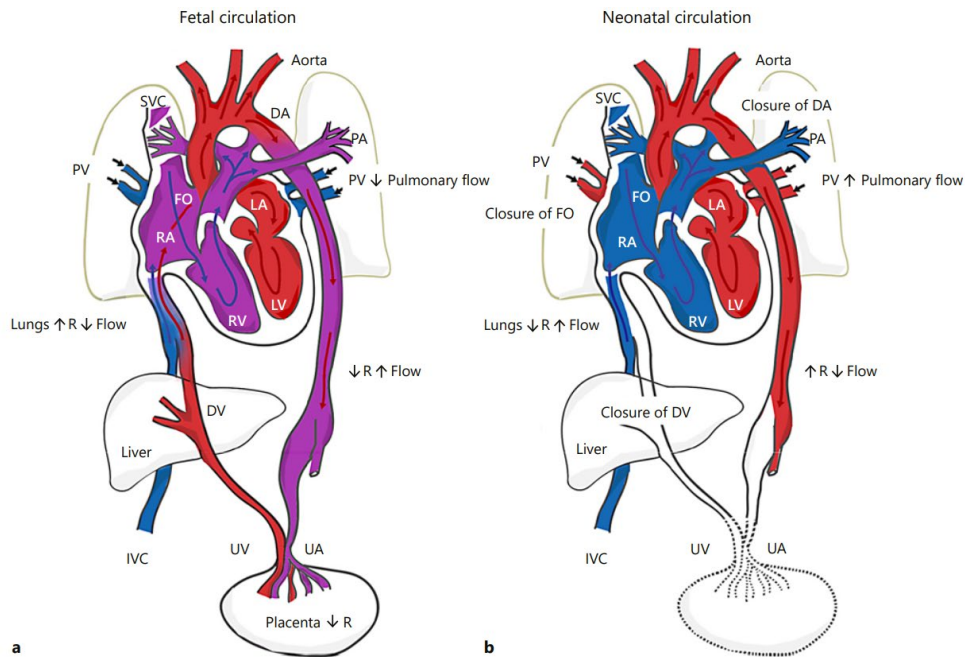


Figura 5. Esquema de la circulación normal fetal y neonatal.

Adaptación propia. Fuente: Tan CMJ [8].

En la circulación fetal, la sangre oxigenada y los nutrientes pasan por la vena umbilical (VU) de la placenta al feto. En torno al 50% de esa sangre evita el hígado a través del ductus venoso (DV) para llegar a la vena cava inferior (VCI) y la sangre restante se desvía a la vena porta para suministrar el oxígeno y los nutrientes necesarios al hígado. La sangre que llega a la aurícula derecha (AD) desde la vena cava inferior pasa a la aurícula izquierda (AI) a través del foramen oval, evitando así pasar al ventrículo derecho. En cambio, la sangre desoxigenada que procede de la vena cava superior (VCS) entra en la aurícula derecha y de ahí pasa al ventrículo derecho para dirigirse a los pulmones a través del tronco pulmonar. Pero la mayoría de esta sangre se desvía a la aorta a través del ductus arterioso (DA) (shunt derecha-izquierda). Finalmente, la sangre parcialmente oxigenada de la aorta regresa a la placenta a través de la arteria umbilical (AU).

En la circulación neonatal se pone en marcha la respiración pulmonar disminuyendo la presión sanguínea pulmonar. Esto provoca que la sangre del tronco pulmonar entre en la arteria pulmonar izquierda y derecha para oxigenarse en los pulmones, esta sangre volverá a la aurícula izquierda a través de la vena pulmonar (VP). El ductus arterioso y el foramen oval se cierran, eliminando así el shunt derecha-izquierda. También se va a cerrar la vena y arteria umbilical y el ductus venoso. Ahora toda la sangre pasará por el hígado.

| Estructura | Mecanismo |
|------------------------------|--|
| Foramen oval | Oclusión debido al aumento de la presión en la AI. Aunque en algunos casos puede permanecer permeable en la vida adulta. |
| Ductus arterioso | Oclusión por el aumento de O ₂ , la disminución de las prostaglandinas y la proliferación de tejido endotelial y fibroso. <i>Se transforma en el ligamento arterial.</i> |
| Conducto venoso (de Arancio) | Oclusión por la proliferación de tejido endotelial y fibroso. <i>Parte del conducto se transforma en el ligamento venoso.</i> |
| Vena umbilical | Oclusión por la proliferación de tejido endotelial y fibroso. <i>Se transforma en el ligamento redondo del hígado.</i> |
| Arterias umbilicales | Oclusión por la proliferación de tejido endotelial y fibroso. <i>La parte distal se transforma en ligamentos umbilicales medios (uraco) y la proximal permanece. Dando lugar a las arterias vesicales superiores.</i> |

Tabla 1. Cambios que se producen en el paso a la circulación neonatal.

Fuente: England [9].

2.3. IMPORTANCIA DE LA TRANSICIÓN FETAL NEONATAL

Los cambios que suceden al pasar de la vida fetal a la neonatal afectan en mayor o menor medida a todos los órganos del recién nacido, desde la piel al sistema excretor, pero son los cambios cardiocirculatorios y pulmonares los que principalmente determinan el éxito o fracaso de ese dramático momento que constituye el nacimiento. El conjunto de estos cambios es lo que conocemos como “adaptación”, y es la etapa más importante ya que es

donde más posibilidad existe de enfermar o incluso de morir [16]. Dos tercios de las muertes que ocurren en el primer año de vida pertenecen al periodo neonatal [17].

Como ya hemos comentado anteriormente, el sistema respiratorio se pone en funcionamiento para que tenga lugar el intercambio de oxígeno y anhídrido carbónico, se activan el sistema gastrointestinal para absorber alimentos, la función renal para eliminar los desechos, la función hepática para neutralizar y excretar los tóxicos, y la función del sistema inmunitario para luchar contra las infecciones [17]. A continuación, hablaremos de ellos con más detalle.

Piel: En la piel se producen cambios fundamentales en el paso de la vida fetal a la neonatal. Acontecen en los primeros días de vida y son frecuentemente benignos, variando según las características del neonato, de la madre y de la gestación, entre otras [18]. La piel es el órgano más grande y está formado por la epidermis, que termina de formarse en el cuarto mes, y la dermis. Cuando el bebé nace está cubierto de la *vérnix caseosa*, una pasta blanquecina formada por células epidérmicas, glándulas sebáceas y pelo [19]. Pero, además de la *vérnix caseosa*, existen numerosas manifestaciones benignas que podemos encontrar en los neonatos. Algunos de ellos son: lanugo, descamación, hiperplasia sebácea, quiste de milio, acrocianosis, ictericia, rubor, dientes, acné neonatal [18]. El lanugo es el pelo inmaduro, fino y blando que recubre a los prematuros, cuya piel es fina y transparente [17].

Temperatura corporal: Un bebé en desarrollo produce el doble de calor que un adulto, y después del parto, comienza a perderlo por los mecanismos de conducción, radiación convección y evaporación. Cuando el bebé comienza a sentir frío, crea calor quemando la grasa parda. Ésta está compuesta por unas células adiposas especiales y se encuentra en el tejido interescapular, axilas y recubriendo los riñones y vasos sanguíneos del cuello, esófago y tráquea [16].

Hígado: En general el hígado se puede palpar, en ocasiones hasta 2 cm por debajo del reborde costal [17]. Este se encarga de almacenar la glucosa en forma de glucógeno desde el último trimestre fetal. El recién nacido y, sobre todo, el pretérmino, usan la glucosa para mantener la termorregulación y la respiración [16]. El hígado en el bebé almacena el glucógeno y el hierro, y cuando nace ayuda a coagular la sangre, descompone productos de desecho y sintetiza una proteína que descompone la bilirrubina [20].

Tubo digestivo: En las últimas semanas de embarazo, el feto produce el meconio, sustancia de desecho compuesta por líquido amniótico, moco, lanugo, bilis y células de la piel y del tubo digestivo. El bebé lo elimina en las primeras horas de vida, aunque, en ocasiones ocurre dentro del útero [20]. En el aparato gastrointestinal del recién nacido existe gran cantidad de aire que podemos observar en una radiografía realizada a las 24 horas de vida. Generalmente la pared abdominal es blanda, y, en ocasiones podemos encontrar diástasis de los rectos y hernia umbilical [17].

Aparato urinario: Los riñones comienzan a producir orina en torno a las semanas 10 y 12 de embarazo. El recién nacido orina normalmente, en las primeras 24 horas, siendo la diuresis mínima de cualquier recién nacido a término 1 ml/kg/hora [21]. Generalmente, con una profunda palpación podríamos establecer en el recién nacido, el tamaño de los riñones y su localización [17]. En cuanto a los genitales y glándulas mamarias, suelen estar aumentados y existe secreción mamaria tanto en niños como en niñas, con prominencia de los genitales femeninos, ya que son sensibles a las hormonas de la madre que atraviesan la placenta [17].

Sistema inmunitario: El sistema inmunitario comienza a desarrollarse en el feto y va madurando durante los primeros años de vida. El útero se considera un ambiente privilegiado, inmunológicamente hablando, y relativamente estéril, donde el sistema inmune materno protege al feto. Cuando nace, tiene un sistema inmunológico completo pero inmaduro, siendo capaz de responder a los estímulos antigénicos y con una capacidad de respuesta suficiente para sobrevivir. Además, la lactancia materna ayudará a la inmunidad del recién nacido gracias a las IgA que aporta [22].

2.4. DUCTUS ARTERIOSO

Como hemos dicho el DA constituye uno de los principales shunts fisiológicos que determinan la circulación fetal. Para comprender la clínica del cierre precoz del DA es esencial conocer su fisiopatología, pero antes de ello hablaremos de los aspectos embriológicos e histológicos, debido a que la restricción del DA se desarrolla a partir de factores que interfieren en su permeabilidad, influyendo así en sus características histológicas [3].

2.4.1. Embriología

El DA procede del sexto arco aórtico, también llamado arco pulmonar. El extremo distal del lado izquierdo del arco es el que constituye el DA y el extremo proximal dará lugar a la arteria pulmonar izquierda. En el lado derecho, su extremo distal desaparece y el proximal se convierte en el segmento proximal de la arteria pulmonar derecha [19,23].

Los arcos aórticos derivan del saco aórtico, que es la porción más distal del tronco arterial y cuenta con una rama para cada arco. En total son cinco pares de arterias para los arcos I, II, III, IV y VI, ya que el V nunca se forma o queda incompleto. A medida que el feto se va desarrollando, los arcos se van transformando en estructuras arteriales [19]. **Figura 6 y Tabla 2.**

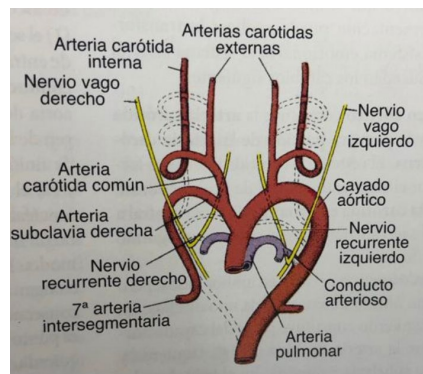


Figura 6. Estructuras de los arcos aórticos después de su transformación con persistencia del ductus arterioso.

Fuente: Sadler [19].

| Arco | Derivado arterial |
|--------------|--|
| 1 | Arterias maxilares |
| 2 | Arterias hiloideas y del estribo |
| 3 | Arteria carótida y primera porción de las carótidas internas |
| 4, izquierda | Cayado aórtico |
| 4, derecha | Arteria subclavia derecha |
| 6, izquierda | Arteria pulmonar izquierda y ductus arterioso |
| 6, derecha | Arteria pulmonar derecha |

Tabla 2. Cambios y estructuras de los arcos aórticos.

Fuente: Sadler [19].

2.4.2. Histología

El DA está formado principalmente por una capa gruesa muscular externa que va aumentando conforme aumenta la edad gestacional y una lámina elástica interna. Las fibras de las capas externas tienen una disposición circunferencial para facilitar la constricción ductal posterior al nacimiento [2,3,11]. **Figura 7.**

Debido a sus características histológicas, el DA está sujeto a la influencia de muchos factores que interfieren en su permeabilidad, uno de ellos es la toma de fármacos como el paracetamol que estudiaremos en el caso de este trabajo. Estos factores alteran el lumen causando complicaciones fetales y neonatales [3].

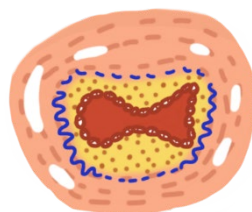


Figura 7. Corte histológico del DA.

Fuente: Elaboración propia.

2.4.3. Fisiopatología

El DA desde un punto de vista anatómico, forma parte del tracto de salida del VD y tiene un diámetro similar al de la aorta. Funciona como una válvula cuya función es evitar que el flujo de sangre que llega a las cavidades derechas procedente del retorno venoso sistémico desemboque en el territorio pulmonar, ya que los pulmones necesitan poca cantidad de sangre. De esta forma protege a los pulmones que no están ventilados y posibilita el fortalecimiento del ventrículo derecho [1,23]. Como consecuencia, parte de la sangre oxigenada es enviada a la circulación sistémica para llegar a abdomen y parte inferior del cuerpo [6]. El DA va a desembocar en la aorta descendente, distal a la altura de la salida de la arteria subclavia izquierda [1,23].

El DA es el vaso sanguíneo que tiene mayor velocidad sanguínea, lo podemos identificar en una ecografía de un corte parasagital cuando llega a la aorta o en un corte transversal oblicuo en la parte superior del tórax [12]. Su permeabilidad durante la gestación se mantiene gracias a la acción de las prostaglandinas, especialmente prostaglandina E1 y E2 (PGE1 y PGE2), la baja saturación de oxígeno fetal, el óxido nítrico y la bradicina [1,3,12,23]. Por otra parte, la bradicina a dosis muy elevadas junto con el aumento de la saturación de oxígeno en sangre y la estimulación del sistema nervioso autónomo, provocan la vasconstricción del DA [3].

Al final del embarazo comienza a contraerse el DA ya que aumenta la sensibilidad a los factores vasoconstrictores y disminuye a los vasodilatadores [3]. Además, tras el parto, el cierre continúa gracias a la baja concentración de PGE2, que está siendo metabolizada en los pulmones y gracias a la oxigenación sanguínea que aumenta los niveles de bradicina [1,23]. En los fetos nacidos a término, el cierre del DA suele completarse a las 72 horas de vida [12], aunque, como hemos comentado anteriormente, puede tardar incluso 3 semanas.

2.5. CIERRE PRECOZ DEL DA

El cierre prematuro del ductus arterioso es una patología poco frecuente que suele ocurrir en torno a la semana 31 de embarazo y es raro encontrarlo antes de la semana 27 [24].

Es una patología funcional, que puede ser parcial o total, alterando la estabilidad hemodinámica y la función cardíaca, deberíamos sospecharla ante una insuficiencia cardíaca fetal con o sin hidropesía [12,25]. La mayoría de las veces se produce por el consumo de ciertos fármacos por parte de la madre: AINEs como la indometacina para el tratamiento tocolítico, paracetamol como tratamiento analgésico de primera línea, o corticoides, como la dexametasona para provocar la madurez pulmonar [1,3]. Estos interfieren en el metabolismo de las prostaglandinas provocando el cierre, pudiendo llegar a causar una insuficiencia cardíaca fetal y muerte intrauterina [3,5].

No siempre es debido a la toma de fármacos, también puede aparecer asociado a defectos estructurales como la tetralogía de Fallot o el truncus arterioso, de los que hablaremos más adelante, o debido a una causa idiopática, aunque es poco frecuente [1,24].

El cierre precoz del DA fetal, puede dar lugar a distintas situaciones clínicas en función del grado de severidad.

Los casos más leves pueden causar hipertensión pulmonar no reversible después del nacimiento en algunos casos [26], y aumento de velocidad de sangre del tronco pulmonar a la aorta descendente [1]. En los casos más graves existe un aumento de las presiones de las cavidades derechas provocando regurgitación tricuspídea, dilatación e hipertrofia del VD, arritmias cardíacas, ascitis, así como derrame pericárdico y pleural fetal [12,24].

Si esto no se resuelve, se puede incluso llegar a una restricción total del DA con ausencia de flujo distal, provocando hidrops y finalmente muerte fetal [1,12]. Debido a esto, debemos sospechar un posible cierre precoz del DA cuando nos encontremos con signos de fracaso cardíaco fetal e hidrops no inmune [1].

2.5.1. Epidemiología

La verdadera incidencia global del cierre prematuro del ductus puede estar subestimada e infradiagnosticada ya que algunos casos presentan un curso subclínico o leve y frecuentemente no son diagnosticados [2,12]. Según datos ecocardiográficos, un 50% de los fetos de madres que han consumido indometacina han desarrollado cierre precoz del DA [1]. Se cree que un tercio de los casos se debe a la toma de este fármaco [11]. La restricción del DA no siempre ocurre, ya que cada feto tiene unos patrones de respuesta diferentes frente al fármaco, y por ello, existen casos de gemelos en los que uno ha padecido el cierre prematuro y el otro no [1].

Aunque hay estudios que demuestran que puede ocurrir a cualquier edad gestacional [26], la probabilidad de esta patología es mayor, sobre todo, en torno a la semana 34, pudiendo ocurrir a partir de la semana 27. Por esta razón es tan importante realizar un control ecográfico en torno a la semana 32 para poder detectarlo [1].

2.5.2. Patogénesis

Como hemos comentado al principio, encontramos varios factores que pueden provocar el cierre prematuro, ya sea total o parcial, del DA. Ciertos estudios afirman que la mayoría de las veces aparece asociado a cardiopatías congénitas como son la tetralogía de Fallot, la estenosis pulmonar, la coartación de aorta o el tronco arterioso común [1,24], y por ello, es muy importante hacer un buen diagnóstico diferencial cuando nos encontramos ante una restricción del DA. En cambio, otros afirman que suele aparecer como un defecto aislado, ya sea de forma idiopática o debido a la toma de fármacos como el paracetamol, los corticoides o, más comúnmente, los AINEs [1,2]. Estos fármacos causan la restricción del DA mediante la inhibición de la ciclooxigenasa (COX), inhibiendo así la síntesis de prostaglandinas E [23].

Además, el consumo de polifenoles [27], el parto prematuro y el tabaquismo materno también pueden causar el cierre precoz del DA al alterar el equilibrio entre la oxigenación y las prostaglandinas [24]. Los polifenoles son unas sustancias químicas con elevado poder antioxidante que se encuentran en gran cantidad de alimentos; algunos de ellos son las infusiones, el café, el chocolate negro, la naranja, los frutos rojos y el aceite de oliva [3,27].

El consumo de grandes cantidades de éstos, sobre todo en el tercer trimestre de gestación, puede provocar la inhibición de la prostaglandina E₂ y, por tanto, la restricción del DA, ya que, como hemos comentado anteriormente, esta se encarga de mantenerlo abierto [3]. Por lo tanto, en el tercer trimestre de gestación se debe restringir el consumo de los alimentos ricos en polifenoles para que exista buen flujo, sin restricciones a través del DA [27].

Como podemos observar en los diferentes artículos existe cierta controversia en cuanto a la frecuencia relativa de las causas del cierre prematuro del DA y, probablemente, por este motivo esta patología esté infradiagnosticada,

2.5.2.1. Mecanismo de acción AINEs y Paracetamol

El paracetamol o acetaminofén es uno de los medicamentos más utilizados para tratar el dolor o la fiebre, siendo el fármaco de elección en el embarazo, ya que se considera más seguro que los AINEs [28,29,30].

Aunque no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, sabemos que, al igual que los AINEs, tiene efecto analgésico y antipirético, pero a diferencia de estos, no tiene efecto antiinflamatorio ya que solo actúa a nivel central [30,31]. Aunque el paracetamol no se considere dentro de la familia de los AINEs por no tener acción antiinflamatoria, es capaz de inhibir la producción de prostaglandinas, pero solo a nivel central [30].

Como podemos ver en la **Figura 8**, el ácido araquidónico (AA) forma parte de las membranas celulares y cuando éste se libera, la ciclooxigenasa (COX), también llamada prostaglandina H sintasa (PGHS), lo transforma en prostaglandina G₂ (PGG₂) que se convertirá en prostaglandina H₂ (PGH₂) mediante una peroxidasa. Posteriormente, la PGH₂ actúa como sustrato para sintasas específicas que van a catalizar su conversión en los siguientes reguladores endógenos: prostaglandinas PGD₂, PGE₂, PGF₂, prostaciclina PGI₂ y tromboxanos TXA₂ y TXB₂ [30,32].

El mecanismo de acción de los AINEs consiste en inhibir la COX que es la que se encarga de convertir el AA en PGH₂, la cual es precursora del resto de prostaglandinas. La conversión a PGH₂ está catalizada por la COX que es una enzima bifuncional, tanto ciclooxigenasa como peroxidasa, las cuales se encargan de la conversión a PGG₂ y PGH₂ respectivamente.

Por lo tanto, los AINEs para llevar a cabo su acción compiten con el AA por el sitio activo de la enzima y el paracetamol inhibe a la enzima peroxidasa [30].

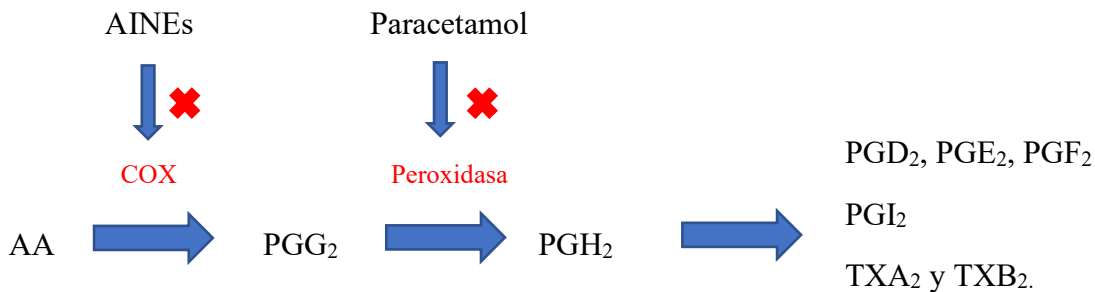


Figura 8. Esquema del mecanismo de acción de los AINEs y del paracetamol.

Fuente: Elaboración propia.

El efecto antipirético del paracetamol consiste en la inhibición de las COX en el SNC y el analgésico en la inhibición de la COX para evitar la sensibilización de las neuronas medulares y supramedulares. En el asta dorsal inhibe la sintetasa del óxido nítrico que actúa como neurotransmisor. El efecto antipirético es más potente que el analgésico [32].

La explicación del cierre precoz del DA es que el paracetamol es capaz de atravesar la placenta, inhibir la ciclooxigenasa-1 y la ciclooxigenasa-2, y a su vez inhibir la síntesis de las prostaglandinas que son las que mantienen el DA permeable [29].

2.5.3. Manifestaciones clínicas

La constricción ductal es un fenómeno que funciona como un espectro continuo con una gravedad creciente relacionada con las manifestaciones clínicas [3].

En los casos con una restricción parcial del DA aparece un flujo turbulento, en cambio, en los que el cierre es completo existe una ausencia total de flujo [24]. La clínica de la restricción prematura del DA puede variar desde una hipertensión pulmonar debido al cambio de dirección del flujo por la elevada resistencia [4], un aumento de velocidad de sangre del tronco pulmonar a la aorta descendente, una disfunción ventricular progresiva con hipertrofia y dilatación de cavidades derechas, una regurgitación valvular tricuspídea e hipertrofia miocárdica del VD, hasta una insuficiencia cardíaca congestiva, hidrops y muerte

fetal en los casos más severos [1,2]. En algunos fetos se observa también una hipertrofia ventricular izquierda [1]. En la **Figura 9** podemos observar la hipertensión pulmonar a causa de la insuficiencia tricuspídea.

La hipertensión pulmonar puede llegar a ser persistente en el neonato [33], y cuando se combina con la disfunción del ventrículo derecho y regurgitación tricúspidea causan una hipoxia neonatal severa y cianosis [4].

Esta patología debemos sospecharla siempre que diagnostiquemos un feto con insuficiencia cardíaca con o sin hidrops fetal no inmune [11] ya que suele causar a menudo una elevada morbimortalidad neonatal si no lo diagnosticamos a tiempo [24,33].

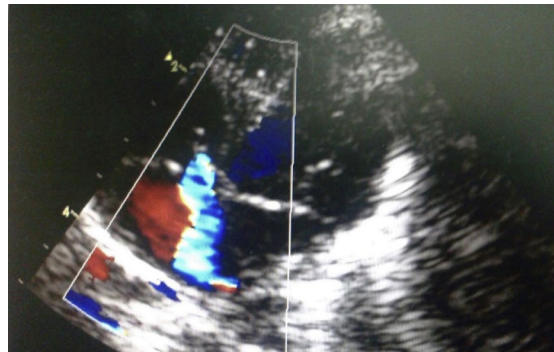


Figura 9. Hipertensión pulmonar por insuficiencia severa de la válvula tricúspide en ecocardiograma.

Fuente: Villamizar-Durán R [33].

2.5.4. Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha del cierre del DA se basa en los hallazgos clínicos como son la disminución o ausencia de movimientos fetales y polihidramnios, posteriormente confirmados con un estudio ecográfico en el que observaremos signos de insuficiencia cardíaca, arritmias o hidrops fetal. También podemos sospecharlo tras la ingesta de AINEs, paracetamol o corticoides y solicitar un estudio Doppler [11]. En la consulta, el diagnóstico típico debe incluir los antecedentes personales, como la toma de medicamentos y tabaquismo, además de una exploración obstétrica rutinaria en la que podemos observar más

frecuentemente signos como la dilatación de aurícula derecha, hipertrofia del ventrículo derecho, derrame pericárdico e insuficiencia pulmonar [1,4].

En la etapa fetal, el flujo normal a través del DA debe ser homogéneo y uniforme con una velocidad no mayor a 1,8 m/s, por ello, es muy importante usar el Doppler color y pulsado para poder diagnosticar esta patología. **Figuras 10 y 11.**

Aproximadamente entre el 25 y el 50% de los fetos presentan un aumento en la velocidad del flujo ductal en torno a las 24 horas de exposición al fármaco y se resuelve en las 24-48 horas después de retirarlo [26]. El diagnóstico se basa en la presencia, en el Doppler color, de una aceleración o flujo turbulento transductal con un índice de pulsatilidad menor de 1,9 m/s, un pico de velocidad sistólico mayor de 1,40 c/s y uno diastólico mayor de 0,35 m/s [24]. **Tabla 3.** A medida que aumenta la edad gestacional, estos valores aumentan llegando a ser de 1,80 y 0,5 m/s respectivamente y cuanto menor sea el IP mayor será la restricción. Si el cierre del DA fuera total habría una ausencia de flujo [1,3].

| Parámetros | Valores |
|------------------------------|---------------------------|
| Pico de velocidad sistólico | >1,4 m/s |
| Pico de velocidad diastólico | >0,35 m/s |
| Índice de pulsatilidad | <1,9 (lo normal es 1,9-3) |

Tabla 3. Parámetros para el diagnóstico de la restricción del DA a partir de la semana 27.

Fuente: Elaboración propia.

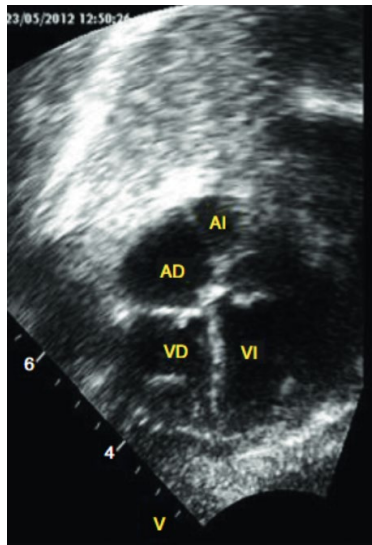


Figura 10. Imagen de las 4 cámaras de un feto con cierre precoz del DA.

Podemos observar asimetría de cavidades, dilatación de AD y de VD e hipertrofia del VD.

Fuente: Araújo J. [34].

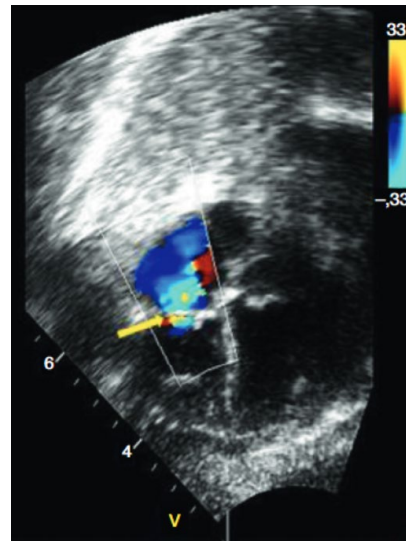


Figura 11. Onda Doppler del DA de un feto con cierre precoz.

Fuente: Araújo J. [34].

La ecocardiografía es la prueba de elección o gold standard en esta patología utilizando una visión del arco ductal y de los tres vasos [4,35]. Los criterios ecocardiográficos diagnósticos son los siguientes [11,12]:

- Dilatación e hipertrofia del ventrículo derecho y dilatación del izquierdo
- Dilatación de la aurícula derecha
- Regurgitación de la válvula tricúspide
- Insuficiencia tricuspídea y pulmonar
- Disminución de la fracción de acortamiento del ventrículo derecho o fuerza de eyección. Índice de pulsatilidad $< 1,9$ en el ductus arterioso
- Velocidad sistólica máxima $> 1,4$ m / s
- Velocidad diastólica pico $> 0,35$ m / s
- Disminución del calibre del en forma de reloj de arena o ausencia del DA en la ecocardiografía en 2 dimensiones

El fallo del VD es demostrado con un Doppler monofásico con una corta duración del flujo del VD, un Doppler venoso sistémico anormal y un índice de Tei (tiempo de contracción y relajación isovolumétricos dividido por el tiempo de eyección) del VD aumentado [35]. El Doppler color y de ondas pulsadas, además de ofrecernos unas imágenes bidimensionales, permite una evaluación detallada del tamaño, forma, ubicación y patrones de flujo dentro de la AD [35].

El hallazgo ecocardiográfico más frecuente encontrado es la regurgitación tricuspídea que suele aparecer en un 83% de los fetos expuestos a la indometacina. Su gravedad se correlaciona con el grado de la constricción ductal y, al igual que el aumento de velocidad del flujo, es reversible cuando mejora de la constricción ductal [26].

Dadas las múltiples comorbilidades que hemos comentado, es necesario hacer un control ecocardiográfico en las semanas 20 y 32 de gestación, especialmente si ha habido uso de fármacos como la indometacina, sobre todo a partir de la semana 32 o cerca del parto [32].

En cuanto al examen histológico en la constricción del DA podemos observar una dilatación de la arteria pulmonar con hipertrofia medial y proliferación de la íntima [35].

2.5.4.1. Diagnóstico diferencial

A la hora de buscar posibles diagnósticos diferenciales nos centraremos en las siguientes cardiopatías, representadas en la **Tabla 4**: tetralogía de Fallot, coartación de aorta, el tronco arterioso común y la atresia pulmonar con tabique interventricular íntegro [11,24]. Habitualmente, en la tetralogía de Fallot con síndrome de válvula pulmonar ausente o displásica, el DA estará ausente [11].

El índice de pulsatilidad nos va a ser de gran utilidad en el diagnóstico diferencial cuando exista un aumento del flujo ductal sin una constricción concomitante; esto puede ocurrir cuando el aumento de la velocidad sistólica es causado por un aumento del gasto del ventrículo derecho. El IP es independiente del ángulo de la ecografía y de la edad gestacional, por eso es tan útil para el diagnóstico [3].

| Cardiopatía | Definición | Síntomas y signos | Diagnóstico | Tratamiento |
|--------------------------|---|--|---|---|
| Restricción prematura DA | Cierre precoz del DA antes del nacimiento, en torno a la semana 31. | HTP, disfunción ventricular con hipertrofia y dilatación AD y VD, regurgitación tricúspidea. IC, hidrops y muerte fetal. | ECO: gold standard. Criterios ecocardiográficos. Doppler monofásico (poco flujo VD) y venoso sistémico (anormal). Doppler color y ondas: tamaño, forma, ubicación y patrones de flujo dentro de la AD. | Retirar el fármaco si es el causante. Finalizar gestación si es cierre total y no revierte con la eliminación de la medicación. |
| Tetralogía de Fallot | Comunicación interventricular subaórtica, estenosis pulmonar infundíbulo valvular, cabalgamiento aórtico e hipertrofia ventricular derecha. | Cianosis progresiva, acropaquia en manos y pies, frémito, soplo sistólico eyectivo foco pulmonar con segundo ruido disminuido. | ECG: desviación del eje a la derecha e hipertrofia del VD, T(+) en precordiales derechas y transición eléctrica brusca entre V1 y V2. ECO: tamaño de la CIV, porcentaje de cabalgamiento, severidad obstrucción VD y tamaño de las arterias pulmonares. | Cirugía correctora. Si grave: prostaglandina E1 previo a cirugía |
| Coartación de aorta | Estrechez en la aorta torácica descendente, | Signos de fallo cardíaco y shock | ECG: no es específico en neonato. | Soporte inotrópico y ventilatorio, |

| | | | | |
|---|--|---|---|---|
| | <p>distal al origen de la arteria subclavia izquierda. (También puede ocurrir en aorta torácica o abdominal).</p> | <p>cardiogénico por el cierre del ductus arterioso. Si no se corrige rápidamente: fallo renal, enterocolitis necrotizante y muerte.</p> | <p>ECO: obstrucción del tracto de salida del VI, hipertrofia del VI o VD sin explicación, ausencia de pulsaciones en AD. Doppler color: aumento velocidad flujo.</p> | <p>diuréticos y prostaglandina E1. Si grave: angioplastia de dilatación con balón o cirugía.</p> |
| Tronco arterioso común | <p>Un único tronco arterial que sale del corazón, dando las coronarias, las pulmonares y las braquiocefálicas.</p> | <p>Insuficiencia cardíaca congestiva que inicia en las primeras semanas de vida, cansancio, taquipnea y diaforesis profusa.</p> | <p>ECG: puede ser normal primeros días. QRS normal o desviación mínima a derecha, hipertrofia biventriculares, crecimiento de AI. ECO: elección prenatal Toma paraesternal eje largo: arteria cabalgando y un defecto interventricular tracto de salida. Toma paraesternal eje corto: origen arteria pulmonar y su bifurcación.</p> | <p>El tratamiento médico no funciona a largo plazo. Cirugía.</p> |
| Atresia pulmonar con tabique IV íntegro | <p>Obstrucción de salida del ventrículo derecho sin CIV.</p> | <p>Cianosis, pulso yugular elevado, soplo continuo alto</p> | <p>ECG: VD hipertenso y pequeño, ritmo sinusal normal con disminución</p> | <p>Prostaglandina E1. Si existe acidosis: bicarbonato.</p> |

| | | | | |
|--|---|--|---|----------------|
| | <p>El VD puede ser: -Hipoplásico con porción de entrada (unipartito). -Con porción de entrada y trabecular (bipartito). -Con esas dos porciones además de la de salida.</p> | <p>en el borde esternal izquierdo. Si existe insuficiencia tricuspídea: fallo cardíaco, hipoxemia, taquipnea y acidosis.</p> | <p>fuerzas del VD (rS en V4r y V1) y onda r en derivaciones precordiales izquierdas. ECO: puede observarse la cavidad del VD con su hipertrofia, la estenosis del infundíbulo y la atresia pulmonar (en eje corto y oblicua subcostal). Doppler color: falta de flujo anterógrado por la luz pulmonar.</p> | <p>Cirugía</p> |
|--|---|--|---|----------------|

Tabla 4. Diagnóstico diferencial de la restricción precoz del DA en cuanto a signos y síntomas, diagnóstico y tratamiento.

Fuente: Elaboración propia.

A la hora de elegir el tratamiento en cada una de las anteriores cardiopatías nos basamos en las características específicas de cada paciente. La administración de Prostaglandina E1 en los recién nacidos con estas cardiopatías congénitas sirve para promover la permeabilidad del ductus y puede ser de gran importancia en el manejo de estos pacientes [36].

2.5.5. Tratamiento

El tratamiento del cierre prematuro del DA debe estar centrado en la supervivencia, disminución de la morbilidad y la preservación de la calidad de vida.

Lo que debemos hacer en primer lugar es una buena anamnesis de la madre para averiguar si está tomando o ha tomado algún fármaco que pueda provocar el cierre precoz, como

pueden ser los AINEs o el paracetamol. Si la madre nos confirma la toma de algún fármaco, lo primero que haremos es retirarlo [1], ya que la interrupción de este o la supresión del factor desencadenante servirán para que comience la apertura del ductus en 24 horas [12].

Dependiendo de la repercusión hemodinámica que haya causado el cierre sobre el feto, haremos un determinado procedimiento. Si solo existe restricción del DA con pocas manifestaciones clínicas, la conducta será retirar la medicación y esperar 48 horas para valorar cómo ha evolucionado, además de realizar controles ecográficos [1,12]. Si la insuficiencia cardiaca que está sufriendo el feto no es mortal, la controlaremos con digitalización y lo mantendremos así hasta que se establezcan la circulación y la oxigenación postnatal [37].

Si en la ecografía observamos cierre total del DA y, a pesar de interrumpir la medicación, no revierte en 2-3 días finalizaremos inmediatamente la gestación sin tener en cuenta la edad gestacional [1, 12]. Además, si el feto estuviera sufriendo un daño hemodinámico y la embarazada está en torno a la semana 34 lo extraeremos, pero si no es así, haremos una monitorización cardiovascular y maduración pulmonar antes de la extracción fetal [1].

En determinadas ocasiones, los fetos que han sufrido una restricción del DA de larga evolución durante el embarazo, pueden sufrir hipertensión pulmonar tras el parto, lo que conocemos como la hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPN), con disfunción del VD a causa del aumento de la poscarga y cianosis debida al aumento de los cortocircuitos derecha izquierda a través del ductus y del foramen oval [1,35]. En estos casos, el tratamiento es difícil y si no tienen buena respuesta pueden sufrir hipoxia grave con bajo gasto cardíaco y, finalmente, acidosis refractaria que llevará a la muerte [35]. Por ello, será necesaria una hospitalización en la unidad de cuidados intensivos neonatales [33] y el tratamiento consistirá en disminuir la resistencia vascular pulmonar con oxígeno, ventilación mecánica y óxido nítrico [35].

2.5.6. Pronóstico

El pronóstico en general es bueno, ya que es una patología reversible con una rápida regresión de las alteraciones cardíacas que permiten una buena evolución [1]. Por ello es importante diagnosticarlo y tratarlo a tiempo [33]. Pero depende, sobre todo, del grado de restricción del DA, ya que se puede presentar como algo subclínico, causar una insuficiencia cardíaca o, incluso, la muerte fetal. **Figura 12.**

Subclínico → Insuficiencia cardíaca → Muerte fetal

Figura 12. Formas de presentación de la restricción precoz del DA.

Fuente: Elaboración propia

3. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La insuficiencia cardíaca neonatal es una patología poco frecuente y generalmente asociada a una alteración estructural del corazón, aunque no es la única que lo produce. Por ello es necesario conocer otras causas poco comunes que podrían ocasionarla.

Cabe destacar que la restricción precoz del DA es una gran desconocida debido a su baja incidencia y, por ello, está infradiagnosticada. Su etiología es variada, aunque en la mayoría de casos está relacionada con la toma de ciertos fármacos. El diagnóstico resulta complicado, ya que se establece en torno a las manifestaciones clínicas, que pueden variar desde asintomáticas hasta la muerte fetal. En cuanto al tratamiento, la retirada del fármaco implicado es fundamental, pero existen ciertas controversias en cuanto al momento de finalizar la gestación.

El mejor conocimiento de este proceso nos ayudará a realizar un adecuado diagnóstico precoz permitiendo prevenir las graves complicaciones que son potencialmente mortales.

Es por todo eso que la hipótesis de nuestro es que: es importante una revisión bibliográfica de la restricción precoz del DA para exponer, basándonos en la evidencia encontrada, las cuestiones más aceptadas en la práctica clínica y aquellas en las que existe cierta controversia. De esta forma, abordaremos aspectos sobre su etiología y patogénesis, sus manifestaciones clínicas y cuestiones específicas sobre el diagnóstico y tratamiento; porque en esta patología cardíaca “queda mucho por aprender”.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Describir el caso clínico de la restricción del DA desde el punto de vista de las especialidades de pediatría, ginecología, cardiología y diagnóstico ecográfico prenatal, haciendo hincapié en esta patología poco prevalente, pero con una repercusión fetal importante.

4.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Realizar una revisión bibliográfica de los artículos que relacionan la toma de ciertos fármacos con la aparición del cierre precoz del DA o de los artículos que abordan el espectro clínico de presentación del cierre precoz del DA.
- Valorar el nivel de evidencia y el factor de impacto de los artículos publicados sobre esta patología a través de una revisión crítica.
- Exponer de forma ordenada aquellas cuestiones más aceptadas en la práctica clínica y aquellas otras en las que existe controversia.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO Y ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

El presente trabajo consiste en una revisión bibliográfica a propósito de un caso de restricción precoz del DA, diagnosticado en enero de 2021 en el Servicio de Pediatría del Hospital La Salud. Este estudio ha sido aprobado por el Hospital para utilizar los datos obtenidos en la revisión de la historia clínica de la paciente cumpliendo los requisitos éticos, legales y de confidencialidad propios de la investigación biomédica. Encontramos la autorización en el **Anexo 1**. Así mismo, hemos obtenido el consentimiento informado de la madre de la paciente para la divulgación de imágenes clínicas con fines científicos. La información ha sido extraída a partir de la historia clínica de la paciente y de las pruebas complementarias que se le realizaron, sin acceso a los datos personales que pudieran interferir con la Ley de Protección de Datos.

La selección de los artículos ha sido llevada a cabo a través del sistema PRISMA (del inglés Preferred Reporting Items of Systematic Reviews and Meta-Analyses), protocolo de revisión basado en la declaración de elementos de informes de revisiones sistemáticas y metaanálisis [39].

La primera fase de la revisión de literatura se basa en la identificación de conceptos y aspectos relacionados con el ductus arterioso, así como su restricción prematura, para, posteriormente, dar respuesta al caso clínico que se plantea. Todos los datos que se utilizan en esta revisión se obtuvieron de las siguientes bases de datos con disponibilidad a través de Internet: Pubmed/MEDLINE, Web of Science o WOS, Biblioteca Científica Electrónica en línea o SciELO, Cochrane Library y Google académico de acuerdo a las siguientes estrategias de búsqueda. Excepcionalmente se ha complementado con datos recogidos de MedlinePlus y de tres libros de la biblioteca de la Universidad Católica de Valencia.

Se elaboraron estrategias de búsqueda combinando vocabulario controlado asociado al tesoro MeSH con el texto libre en el campo “Title/Abstract”.

Se recogieron, describieron y actualizaron los datos existentes de la evidencia científica de la restricción precoz del DA y, para ello, se revisó la información disponible ajustada a los

términos de búsqueda elegidos, posteriores a 1998. Otro criterio de la búsqueda bibliográfica ha sido la selección de artículos en lengua inglesa y castellana.

La búsqueda ha sido realizada utilizando una serie de palabras clave que especificamos a continuación. La palabra clave es el término que hace referencia a un tema o a un aspecto concreto del mismo, la cual introducimos en los campos de texto de los motores de búsqueda para realizar una consulta determinada.

Los términos utilizados para la búsqueda en inglés y en español fueron: “ductus arteriosus” (ductus arterioso), “premature restriction” (restricción precoz), “premature constriction” (constricción precoz), “indomethacin” (indometacina), “drugs” (fármacos), “acetaminophen” (paracetamol) y “fetus (feto). Los términos de las palabras clave se combinaron mediante los operadores booleanos “AND” y “OR”. Además, se realizaron búsquedas manuales sobre las referencias bibliográficas de los registros incluidos para detectar documentos importantes que hayan pasado inadvertidos en la estrategia de búsqueda bibliográfica.

La búsqueda y selección de artículos ha sido llevada a cabo entre octubre de 2021 y febrero de 2022.

5.1.1. Primera fase: Identificación

Se comenzó la búsqueda en la base de datos PubMed por “Restricción precoz del ductus arterioso”. En primer lugar, se filtró el término “Conducto arterioso” por los DeCS obteniendo como palabras clave “Ductus Arteriosus” obteniendo 3048 resultados. Posteriormente se estableció el criterio de “restricción precoz” utilizando el “lenguaje natural” ya que no se incluye dentro del registro de los descriptores. Usamos la palabra clave “premature restriction” combinándola con su sinónimo “premature constriction” mediante el operador booleano “OR”. A continuación, se utilizó el operador “AND” para combinar las palabras clave cuyos resultados obtenidos fueron 32 artículos. Al combinar esta búsqueda con la realizada en Title/Abstract, se encontraron 39 artículos. En esta búsqueda no hizo falta añadir el término paracetamol o fármaco, ya que se obtenían pocos resultados, los cuales ya aparecían en la otra búsqueda. **Figura 13.**

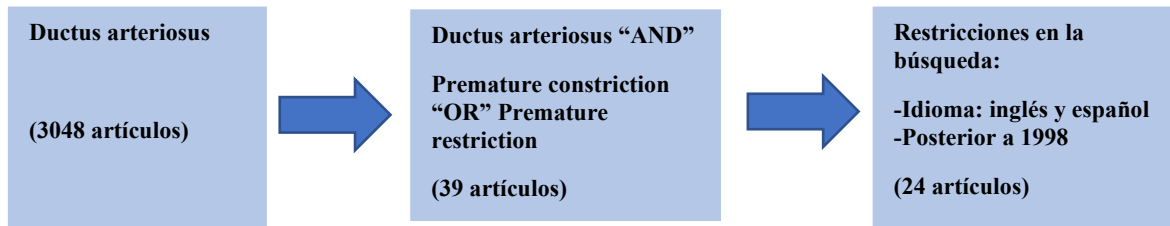


Figura 13. Resultados de la búsqueda en la base de datos PubMed.

La búsqueda se continuó en la base de datos WOS. Comenzamos la búsqueda a través del apartado “Tema” introduciendo el término que ya habíamos filtrado por DeCS “Ductus arteriosus” obteniendo 12095 artículos y, a continuación, añadimos a la búsqueda “premature constriction” OR “premature restriction” mediante el operador “AND” obteniendo 19 resultados. **Figura 14.**

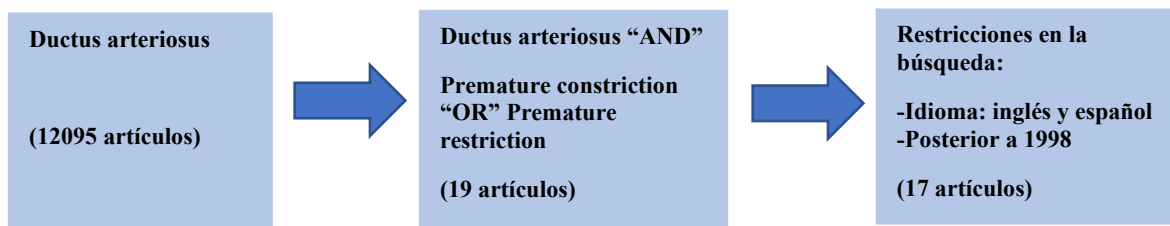


Figura 14. Resultados de la búsqueda en la base de datos WOS.

Continuamos la búsqueda en la base de datos Cochrane Library. Primero filtramos el término de “ductus arteriosus” obtenido en DeCS, obteniendo 47 resultados. Posteriormente se añadió el operador “AND” combinando con el término “premature constriction” y se obtuvieron 28 artículos, de los cuales nos quedamos con 11 al añadir el operador “NOT” para “patent” ya que muchos artículos hablaban del DA persistente lo cual no nos interesaba.

Figura 15.

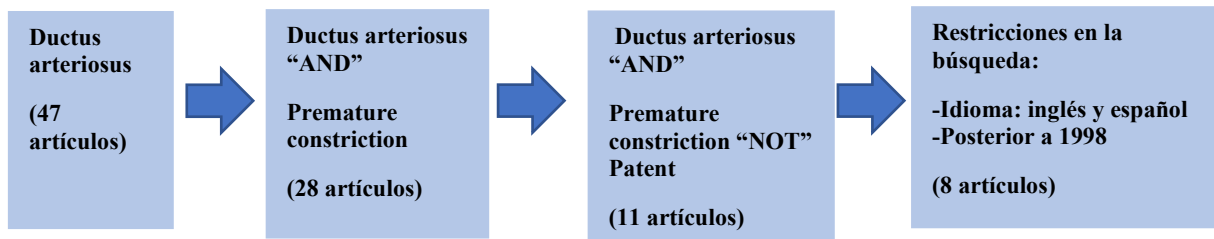


Figura 15. Resultados de la búsqueda en la base de datos Cochrane Library.

Por último, utilizamos la base de datos SciELO donde filtrando el término “ductus arteriosus” se obtuvieron 218 artículos. A continuación, lo combinamos mediante el operador “AND” con “premature constriction” y obtuvimos un único resultado. **Figura 16.**

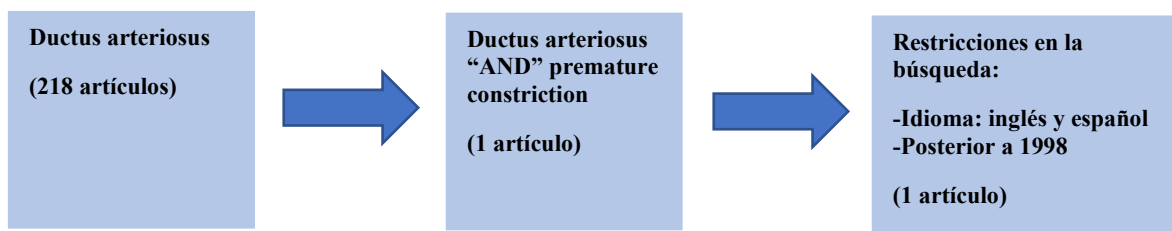


Figura 16. Resultados de la búsqueda en la base de datos SciELO.

Finalmente se utiliza el motor de búsqueda de publicaciones científicas Google académico, con el que se recogieron 5 artículos más.

En esta fase aplicamos restricciones de lengua castellana o inglesa y fecha posterior a 1998, como podemos observar en las figuras previas, limitando los términos de búsqueda por su correspondencia con los descriptores MeSH. El objetivo de la primera fase es la búsqueda de artículos escritos recogidos bajo el nombre de restricción precoz del ductus arterioso, con la finalidad de realizar una recopilación de la información publicada hasta el momento y obtener conocimiento actualizado acerca de esta patología. Las fórmulas de búsqueda que hemos empleado en estos resultados están incluidas en el **Anexo 2**, fase I (punto 11.2.1).

5.1.2. Segunda fase: Cribado

Partiendo de los 55 registros de la literatura científica descartamos 18 tras leer el título, por lo que únicamente quedan 37 por analizar, de los cuales debemos eliminar los duplicados. Para ello utilizamos Zotero, página creada para recopilar, organizar y gestionar referencias. Esta herramienta nos permite exportar las referencias seleccionadas desde las bases de datos para poder reunir únicamente las que no están repetidas entre ellas. Por ello, en lugar de 37 referencias recopiladas entre Pubmed/MEDLINE, Web of Science o WOS, Biblioteca Científica Electrónica en línea o SciELO, Cochrane Library y Google académico, desde Zotero únicamente nos quedamos con 24 resultados, porque de los 37 artículos, 13 estaban duplicados. De las 24 referencias restantes, en 2 ha sido imposible acceder de forma gratuita y 2 han sido eliminadas después de su lectura, quedando finalmente **20 artículos**.

5.1.3. Tercera fase: Idoneidad

La tercera fase comienza tras la lectura comprensiva de los 20 artículos. Son estudios publicados entre el 2000 y 2021. Entre estos, seleccionamos los que proceden de las principales revistas de impacto con el factor SJR. Se realiza a través de la página desarrollada por SCImago, para calcular el factor de impacto de las revistas. Con el cuartil que obtenemos evaluamos la importancia de una revista dentro del total de las revistas de su área.

5.1.4. Cuarta fase: Inclusión

Finalmente, de los 20 artículos seleccionados, nos quedamos con aquellos situados entre los cuartiles Q1, Q2 y Q3, obteniendo un total de **17 artículos**. En el **anexo 2, fase III** (punto 11.2.2) aparecen las revistas de los artículos que hemos utilizado con su indicador SJR y su cuartil de impacto.

En la **Figura 17** podemos observar el diagrama de flujo con las cuatro fases para la identificación y selección de artículos.

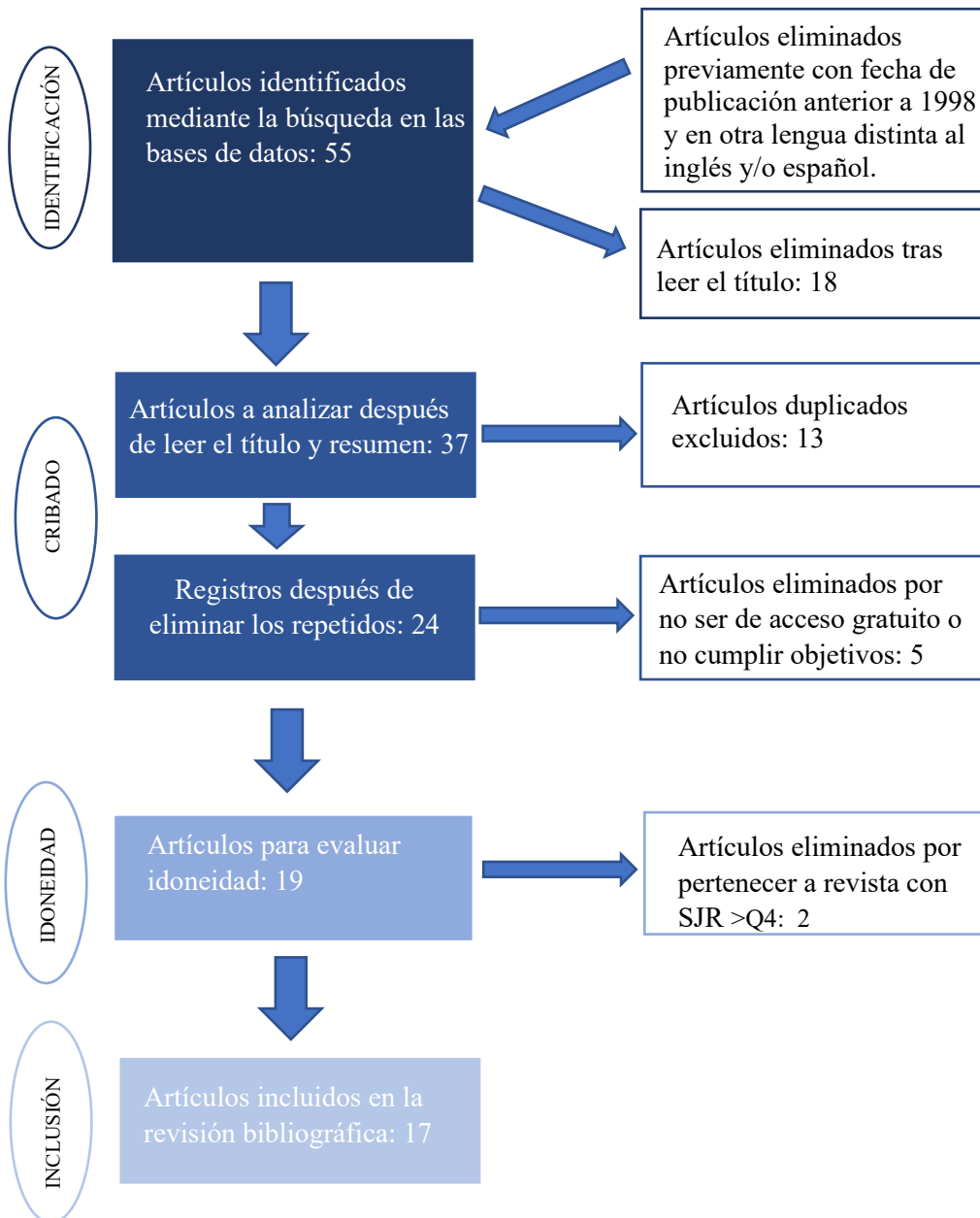


Figura 17.Diagrama de flujo PRISMA para la identificación y selección de artículos.

Fuente: modificación del esquema de **PRISMA** [39].

5.2. CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

5.2.1. Criterios de inclusión

- Artículos que traten sobre la restricción precoz del DA.
- Artículos con fecha de publicación posterior a 1998.
- Artículos en inglés y/o español.
- Libros en inglés y/o español.
- Artículos que incluyen los aspectos que se quieren revisar.

5.2.2. Criterios de exclusión

- Artículos que no centran su contenido en el DA o que escapan de lo concretado en el apartado de objetivos.
- Artículos con fecha de publicación anterior a 1998.
- Artículos en otra lengua distinta al inglés y/o español.
- Libros en otra lengua distinta al inglés y/o español.

5.3. EVALUACIÓN DE CALIDAD DE LOS ARTÍCULOS

Para evaluar la calidad científica de los artículos que hemos usado para realizar esta revisión bibliográfica, hemos utilizado la escala de Oxford de evidencia de la CEBM.

Tabla 5.

De los 17 artículos incluidos para la recogida de información no todos cumplen con el mismo nivel de evidencia:

- 3 revisiones sistemática de ensayos clínicos aleatorizados con nivel de evidencia 1a.
- 1 ensayo clínico aleatorizado individual con nivel de evidencia 1b.
- 1 estudio de cohortes individual de baja calidad con nivel de evidencia 2b.
- 1 serie de casos con nivel de evidencia 4.
- 11 opiniones de expertos sin valoración clínica explícita, o basados en la fisiología “bench research or first principles”, con nivel de evidencia 5.

Por lo tanto, basándonos en la **Tabla 6**, tenemos artículos con los 4 grados de recomendación.

| Nivel de evidencia | Tipo de estudio |
|--|--|
| 1a | Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados (con homogeneidad*). |
| 1b | Ensayos clínicos aleatorizados individuales (con intervalo de confianza estrecho). |
| 1c | Práctica clínica: “todos o ninguno”. |
| 2a | Revisión sistemática de estudio de cohortes (con homogeneidad*). |
| 2b | Estudio de cohortes individuales o ensayos clínicos de baja calidad. |
| 2c | “Outcomes Research”, estudios ecológicos. |
| 3a | Revisión sistemática de estudios de casos y controles (con homogeneidad*). |
| 3b | Estudios de caso y controles. |
| 4 | Series de casos y estudios de cohortes o de casos y controles de baja calidad. |
| 5 | Opinión de expertos sin valoración clínica explícita, o basados en la fisiología “bench research or first principles”. |
| * “con homogeneidad”: revisión sistemática libre de variaciones en las direcciones y resultados. | |

Tabla 5. Niveles de evidencia CEBM.

Fuente: Traducción y modificación de Center of Evidence-Based Medicine of Oxford- Levels of Evidence (March 2009) [55].

| Grados de recomendación | Nivel de evidencia |
|---|---|
| A: Extremadamente recomendable | Estudios de nivel 1 consistentes |
| B: Recomendación favorable | Estudios de nivel 2-3 consistentes, o extrapolación de estudios nivel 1 |
| C: Recomendación favorable, pero no concluyente | Estudios de nivel 4, o extrapolación de estudios de nivel 2-3 |
| D: No se recomienda, se desaprueba | Estudios de nivel 5, o estudios no concluyentes de cualquier nivel. |

Tabla 6. Grados de recomendación según el nivel de evidencia CEBM.

Fuente: Traducción de Center of Evidence-Based Medicine of Oxford- Levels of Evidence [55].

5.4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones que se encontraron fueron:

1. Pocos estudios hacen referencia en concreto a la toma de paracetamol como causa de la restricción precoz del DA. Por ello, la revisión bibliográfica se ha enfocado también a la toma de otros fármacos. Debido a esto, existe la posibilidad de que no se hayan detectado estudios relevantes según el objetivo marcado para esta revisión. A pesar de ello, los registros encontrados se han tratado con exhaustividad.
2. El acceso a las imágenes del caso clínico no ha sido posible a través del hospital. Nos las tuvo que facilitar la madre de la paciente.
3. Ha sido necesario concertar numerosas entrevistas, con dificultad para cuadrar agendas, con el servicio de pediatría, ginecología, cardiología y ecocardiografía prenatal.
4. Al ser un hospital privado no existe un servicio estructurado de ginecología y obstetricia por lo que los pacientes son responsabilidad del médico que los ingresa, haciendo más complejo el acceso a los datos.

6. NORMAS ÉTICAS

Los investigadores se comprometieron a guardar secreto profesional y la máxima confidencialidad sobre la información y datos de carácter personal a los que se ha tenido acceso en virtud del art. 10 de la Ley Orgánica 3/2018 del 5 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal, del art. 16 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y del art. 23 de la Ley 1/2003, de 28 de Enero, de derechos e información al paciente de la Comunidad Valenciana. **Anexo 3.**

7. RESULTADOS

7.1. CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una recién nacida pretérmino de 35 semanas de gestación que ingresa tras el nacimiento en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital La Salud ante sospecha de cardiopatía congénita.

La recién nacida es fruto del primer embarazo de una madre de 41 años con colitis ulcerosa tratada con Mesalazina en enemas, que queda embarazada por fecundación in vitro heteróloga (Ovodon), se trata por lo tanto de un embarazo de riesgo. Durante la gestación presenta diabetes gestacional controlada con dieta.

En los estudios ecográficos se detecta polihidramnios moderado desde el final del 2º trimestre, realizándose estudio serológico que descarta infecciones congénitas incluyendo Parvovirus B19 y CMV. Se realiza triple screening para cromosopatías que resulta normal, no practicándose test de DNA fetal.

Se realiza ecografía dismorfológica en semana 20 que descarta alteraciones, y los controles ecográficos posteriores son normales salvo persistencia de leve polihidramnios, sin apreciarse alteraciones en el Doppler.

Dos semanas previas al parto (33 semanas de gestación), la madre presenta clínica de dolor abdominal siendo diagnosticada de cólico nefrítico concomitante con infección urinaria por lo que recibe tratamiento con Paracetamol, Metamizol y Fosfocina. El cuadro desencadena dinámica uterina por lo que se asocia tratamiento con Nifedipino y se mantiene reposo. Se administra tanda de corticoides prenatales para maduración pulmonar (dos dosis separadas 24 horas).

Durante el ingreso por cólico nefrítico se realiza ecografía obstétrica de control sin apreciarse alteraciones salvo persistencia del polihidramnios, y estudio Doppler normal.

A las 34 semanas + 5 días la madre ingresa por amenaza de parto prematuro (APP), instaurándose tratamiento tocolítico con Atosiban. 48 horas después (35 semanas de gestación), horas antes del parto, en control ecográfico se observa cardiomegalia fetal con índice cardiotorácico de 0.55, derrame pericárdico con aparente hipocontractilidad del VD con tamaño ventricular simétrico y tamaño auricular simétrico. No tiene ascitis ni signos de

anemia fetal. El líquido amniótico está aumentado. ILA de 27,3 cm (percentil superior a 99). El feto presenta movimientos espontáneos, observándose el latido cardiaco rítmico y con una frecuencia dentro de los márgenes normales. El diagnóstico es de cardiomegalia fetal con derrame pericárdico.

Ante estos hallazgos se decide retirar tratamiento tocolítico y finalizar la gestación. Se realiza una Cesárea electiva con raquianestesia, con feto en posición cefálica y bolsa íntegra con líquido amniótico claro.

Nace una niña, con peso 2550 g (p50-75), longitud 46 cm (p50-75), perímetro cefálico 34 cm (p75-90), Grupo A Rh+ y Coombs directo+. La puntuación de Apgar es de 9/10 y el pH de arteria umbilical de 7,42. No precisa reanimación neonatal. Dados los hallazgos ecográficos prenatales pasa a Unidad de cuidados intensivos neonatales para monitorización y estudio cardiológico.

A su ingreso en Unidad neonatal presenta la siguiente exploración:

Temperatura 36,5°C, FC 155 l/min, FR 42 r/min, TA62/45 mmHg (TA Media 50 mm Hg), SatO2 100%, FiO2 0,21.

Presenta buen estado general, buena coloración cutáneomucosa con buena perfusión periférica. Madurez acorde a FUR. No rasgos dismórficos. Fontanela anterior normotensa, clavículas íntegras y tórax normoconformado, sin retracciones.

ACP: buena ventilación bilateral. Tonos cardiacos rítmicos con mínimo soplo sistólico II/VI en borde esternal izquierdo alto y pulsos periféricos palpables y simétricos.

Se coloca en incubadora térmica, se monitorizan las constantes y se realiza una analítica que resulta normal, salvo hipoglucemia asintomática que se normaliza con fluidoterapia endovenosa. Se descarta la anemia como causa del cuadro de insuficiencia cardiaca fetal. Se solicita valoración urgente por Cardiología pediátrica mediante ECG, Rx de tórax y ecocardiografía

En la Ecocardiografía urgente realizada a las pocas horas del nacimiento se descarta cardiopatía estructural, apreciándose hipertrofia y dilatación de cavidades derechas sin obstrucción al tracto de salida del ventrículo derecho. Se objetiva leve derrame pericárdico

y presencia de ductus pequeño. **Figuras 18, 19, 20 y 21.** La Rx tórax no aportó más información y el ECG resultó normal descartándose la presencia de arritmias cardíacas.

A las 24 horas se repite el control ecocardiográfico de forma programada observándose una correcta función biventricular sin cardiopatía estructural, hipertrofia y dilatación de cavidades derechas, aunque menos que en relación con estudio previo. Válvula tricúspide normoconfigurada con correcta apertura. Válvula pulmonar normoconfigurada con flujo anterógrado correcto, sin obstrucción al tracto de salida. Tabique interventricular tipo II sugestivo de presiones pulmonares elevadas en descenso. Septo interventricular con FOP 3mm con shunt I-D. Ya no se observa DAP ni derrame pericárdico.

La evolución de la paciente a nivel cardiológico fue muy buena no requiriendo tratamiento en este sentido y con normalización gradual y completa de las alteraciones funcionales que presentaba al nacimiento.

Por otra parte, presentó patología asociada a su prematuridad, requiriendo tratamiento con cafeína hasta los 14 días de vida por síndrome apnéico bradicárdico que se resolvió sin más incidencias. En los controles de glucemia realizados por la prematuridad y por ser hijo de madre diabética gestacional, se detectó hipoglucemia que se normalizó con fluidoterapia endovenosa y el inicio de la alimentación. Presentó problemas de tolerancia alimentaria siendo diagnosticada de intolerancia a las proteínas de vacuno administrándose una dieta exenta de estas proteínas y por último sufrió una sepsis nosocomial por *Staphilococo epidermidis* que evolucionó bien con tratamiento antibiótico endovenoso con Vancomicina sin secuelas.

Se realizó una ecografía transfontanelar a los 4 días de vida que no mostró hallazgos de significación patológica.

Finalmente, la paciente fue dada de alta a las 3 semanas de vida con una exploración por aparatos normal sin signos clínicos ni ecográficos de insuficiencia cardíaca y con curva de peso ascendente.

Los hallazgos ecográficos pre y postnatales se interpretaron como una insuficiencia cardíaca secundaria a la restricción precoz del ductus arterioso. El mejor método para observar el DA es en un corte de tres vasos de la ecocardiografía en periodo fetal. **Figura 22.**

Se rehistorió a la madre que confirmó haber estado tomando Paracetamol a dosis altas y frecuentes desde las 33 semanas de gestación, a raíz del diagnóstico de cólico nefrítico, por lo que se atribuyó al tratamiento con este fármaco las alteraciones cardiológicas que presentó la paciente y que obligaron a finalizar la gestación de forma prematura.

Podemos observar los datos ecográficos de la gestación en la **Tabla 7** que se adjunta a continuación.

| Semana ecografía | Datos ecográficos |
|------------------|--|
| Semana 12 | Medición translucencia nucal para cribado de cromosomopatías: riesgo bajo. |
| Semana 20 | Morfología normal. Medición de diámetro biparietal, circunferencia del abdomen fetal y longitud del fémur para estimar la talla del feto. |
| Semana 33 | Placenta inserta en fundus, grado I de Grannum, no observando áreas de hematoma ni de despegamiento. Líquido amniótico aumentado (polihidramnios leve, laguna máxima de 9,6 cm. ILA de 27 cm). |
| Semana 35 | Placenta inserta en cara posterior, grado II de Grannum, no observando áreas de hematoma ni de despegamiento. Líquido amniótico aumentado. ILA de 27,3 cm (percentil superior a 99). Laguna máxima de 9,3. No ascitis. Movimientos espontáneos. Ecocardio: Cardiomegalia fetal con índice cardiorácico de 0.55, derrame pericárdico con hipocontractilidad del VD, tamaño ventricular y auricular simétricos. Latido cardíaco rítmico y frecuencia dentro de los márgenes normales. Diagnóstico: cardiomegalia fetal con derrame pericárdico. |

| | |
|--|--|
| Ecocardiografía de control (29/01/21) | Persistencia de hipertrofia de cavidades derechas en mejoría. No derrame pericárdico. DA cerrado. |
| Ecocardiografía de control (8/02/21) | Ventrículo derecho menos dilatado e hipertrófico con correcta función sistólica. Aurícula derecha no dilatada. |

Tabla 7. Datos ecográficos de la paciente del caso clínico

Fuente: Elaboración a partir de datos de la historia clínica del Hospital La Salud.

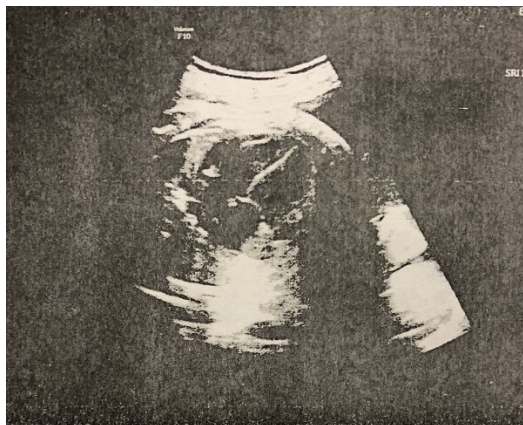


Figura 18. Cardiomegalia fetal.

Fuente: Imágenes diagnóstico prenatal Hospital La Salud.

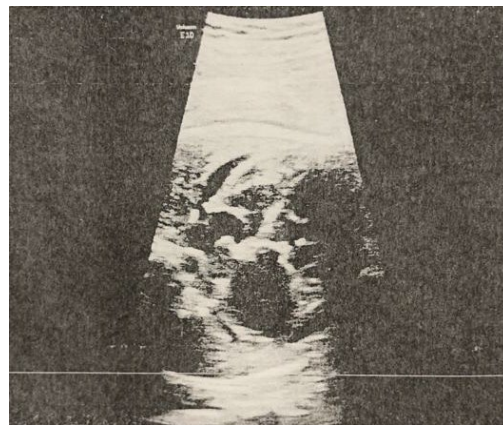


Figura 19. Dilatación de cavidades izquierdas.

Fuente: Imágenes diagnóstico prenatal Hospital La Salud.

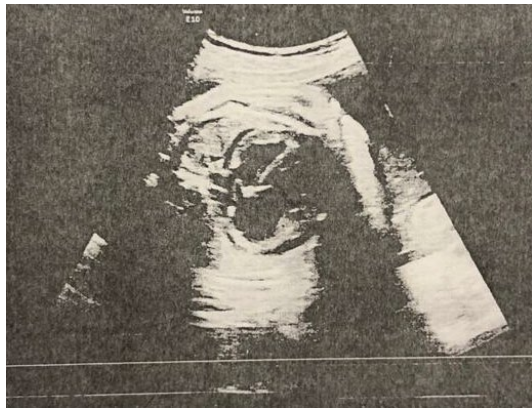


Figura 20. Dilatación de cavidades izquierdas con derrame pericárdico.

Fuente: Imágenes diagnóstico prenatal Hospital La Salud.

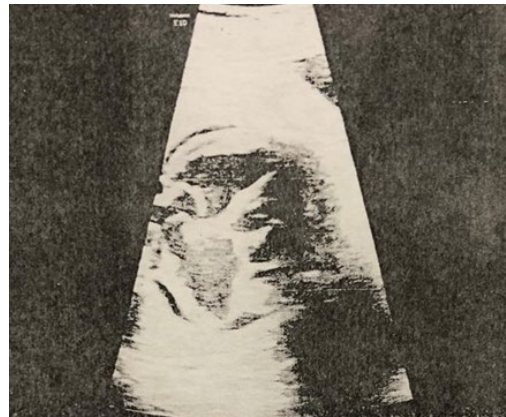


Figura 21. Hipocontractilidad por hipertrofia del ventrículo derecho.

Fuente: Imágenes diagnóstico prenatal Hospital La Salud.

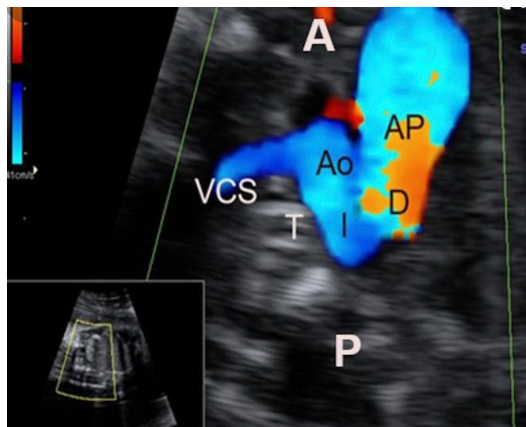


Figura 22. Corte 3 vasos en ecocardiografía.

Vena cava superior. Ao: Aorta unida por el ductus arterioso (D) al tronco de la arteria pulmonar (AP). T: tráquea.

Fuente: SEIC [54].

7.2. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Para la selección de artículos, identificamos únicamente los que cumplen con las características que nos interesan a la hora de abordar la revisión bibliográfica. Los recopilamos en función del número de casos analizados, el impacto de la revista de publicación y los índices de calidad de la publicación científica. **Tabla 8.**

| | Autor | Título | Año | SJR |
|----|--------------------------|--|------|-----|
| 1 | Zielinsky et al. [3] | Prenatal Effects of Maternal Consumption of Polyphenol-Rich Foods in Late Pregnancy upon Fetal Ductus Arteriosus. | 2013 | Q2 |
| 2 | Lopes et al. [4] | Fetal ductus arteriosus constriction and closure: analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. | 2016 | Q2 |
| 3 | Pérez et al. [12] | Restricción del ductus arterioso fetal en gestante del tercer trimestre por consumo de paracetamol. | 2016 | Q3 |
| 4 | Genovese et al. [24] | Diagnosis and management of fetal ductus arteriosus constriction-closure. | 2015 | Q2 |
| 5 | Hutson et al. [40] | Acetaminophen in late pregnancy and potential for in utero closure of the ductus arteriosus—a pharmacokinetic evaluation and critical review of the literature | 2021 | Q1 |
| 6 | Prefumo et al. [41] | Acute premature constriction of the ductus arteriosus after maternal self-medication with nimesulide. | 2008 | Q1 |
| 7 | Le Duc et al. [42] | Case Report: Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn and Narrowing of the Ductus Arteriosus After Topical Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory During Pregnancy | 2021 | Q1 |
| 8 | Ayerza Casas et al. [43] | Constricción precoz del ductus arterioso. | 2015 | Q3 |
| 9 | Gerami et al. [44] | Early Ductus Arteriosus Constriction: A Rare Case Presentation at 18 Weeks of Gestation. | 2020 | Q3 |
| 10 | Rakha et al. [45] | Excessive Maternal Orange Intake - A Reversible Etiology of Fetal Premature Ductus Arteriosus Constriction: A Case Report. | 2017 | Q1 |
| 11 | Battistoni et al. [46] | Fetal ductus arteriosus constriction unrelated to non-steroidal anti-Inflammatory drugs: a case report and literature review. | 2021 | Q1 |

| | | | | |
|----|--------------------------|--|------|----|
| 12 | Enzensberger et al. [47] | Idiopathic constriction of the fetal ductus arteriosus: three cases and review of the literature. | 2012 | Q2 |
| 13 | Talati et al. [48] | Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report. | 2000 | Q1 |
| 14 | Krzeszowski et al. [49] | Prenatal sonographic diagnosis of premature constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal self-medication with benzydamine hydrochloride: report of 3 cases and review of the literature. | 2015 | Q2 |
| 15 | Torloni et al. [50] | Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of topical diclofenac and methyl salicylate. | 2006 | Q1 |
| 16 | Mushiake et al. [51] | Severe heart failure due to ductal constriction caused by maternal indomethacin. | 2002 | Q2 |
| 17 | Schierz et al. [52] | A Case of Cardiomyopathy Due to Premature Ductus Arteriosus Closure: The Flip Side of Paracetamol. | 2018 | Q1 |

Tabla 8. Selección de los 17 artículos sobre la restricción precoz del DA relacionado con la ingesta de fármacos para abordar la revisión bibliográfica.

Fuente: Elaboración a partir de datos obtenidos en Scimago Journal and Country Rank [53].

8. DISCUSIÓN

El DA es la estructura que, durante la etapa fetal, comunica la arteria pulmonar con la aorta haciendo que la sangre del ventrículo derecho pase a la circulación sistémica evitando la pulmonar [2,11]. El cierre del DA comienza tras el nacimiento y suele finalizar a las 72 horas, aunque, en algunos fetos, el cierre ocurre durante la etapa fetal debido a ciertos mecanismos que siguen siendo investigados [12]. Algunos de ellos son la toma de AINES, paracetamol, como hemos comentado en esta revisión, o corticoides, por parte de la madre [1].

Es cierto que el cierre precoz del DA es una patología fetal poco conocida ya que muchas veces se presente de forma leve o asintomática, no se detecta en las ecografías de rutina o causa síntomas postnatales. Por ello está infradiagnosticada y puede pasar desapercibida durante el embarazo [2,12].

Según determinados estudios, existe en torno a un 50% de fetos que han sufrido el cierre precoz del DA debido a la toma de ciertos fármacos por parte de la madre [1]. Esto justifica que, a pesar de no ser una enfermedad muy prevalente, es importante tenerla en cuenta dentro de los cuadros diferenciales de la insuficiencia cardiaca neonatal. Según la bibliografía revisada, confirmamos que la sospecha, diagnóstico y tratamientos tempranos son fundamentales para reducir la incidencia de insuficiencia cardiaca y la mortalidad que puede llegar a producir [11,24].

La mayoría de los autores coinciden en que es muy probable que sean los AINEs o el paracetamol unos de los causantes más importantes de la enfermedad. Esta teoría está defendida en algunas de las publicaciones que hemos incluido en esta revisión [1,2,4,12,34,51,52].

A pesar del gran uso que se hace del paracetamol durante el embarazo (40%-50% de las embarazadas), la prevalencia del cierre prenatal de la DA no es excesivamente alta debido a varias teorías. Una de ellas es que la dosis de paracetamol que toman las embarazadas es más baja que la indicada para cerrar el DA en los lactantes prematuros, que son unos 60 mg/kg/día durante 3 días consecutivos [29]. Las dosis elevadas de paracetamol mantenidas en el tiempo pueden tener el mismo efecto que el uso de AINEs causando el cierre precoz

del DA. Esto es lo que aparece en nuestro caso clínico, en el que la madre de la paciente no hizo uso de otros analgésicos diferentes al paracetamol y las pirazolonas.

En cuanto al mecanismo fisiológico que produce la constricción del DA, se acepta que es un desequilibrio de las prostaglandinas, encargadas de la constricción y relajación del DA [12]. Esto se debe a los AINEs o paracetamol que inhiben la producción de la prostaglandina H₂ provocando así el cierre del DA [30,32]. Tienen un mecanismo de acción parecido, pero se diferencian en que el paracetamol no tiene efectos antiinflamatorios porque solo inhibe a nivel de SNC y carece de actividad en los tejidos periféricos [12]. La sensibilidad de los fetos a los AINEs es de un 5-10% cuando tienen menos de 27 semanas, llegando casi al 100% a partir de la semana 34 en la que es más frecuente la restricción precoz del DA [3].

Por otro lado, también se afirma que esta patología puede ser idiopática, aunque mucho menos frecuente, pero causando una importante morbilidad y mortalidad [3,4,24].

Como ya hemos comentado, el diagnóstico de estos pacientes, se lleva a cabo a partir de unos criterios ecográficos [1,3,12,24]. Es muy importante sospecharlo y diagnosticarlo precozmente no solo para poder resolverlo, sino también para evitar la ansiedad y el malestar que provoca en la madre al no saber que le ocurre a su hijo. Por ello, es necesario hacer una ecografía obstétrica, ecocardiografía, y doppler color [11]. La ecocardiografía se considera la prueba gold standard y se puede observar en ella una variedad de hallazgos histológicos. Algunos de ellos son: dilatación de cavidades derechas, hipertrofia del VD, insuficiencia pulmonar y tricuspídea, flujo turbulento en el conducto arterioso y arco ductal, derrame pericárdico o pleural o ascitis y, en los casos más severos, hidrops fetal [1,4,12]. En el caso de nuestra paciente se observó una insuficiencia cardiaca con aumento de cavidades derechas y derrame pleural.

Antes de diagnosticar el cierre precoz del DA, es de gran importancia hacer un diagnóstico diferencial con otras cardiopatías congénitas como son la tetralogía de Fallot, la coartación de aorta, la atresia pulmonar con tabique ventricular íntegro y el tronco arterioso común [1,24]. Para hacer este diagnóstico diferencial se utiliza el IP, cuyo valor por debajo de 1,9 es indicativo de constricción del DA [3]. La paciente de nuestro caso además de presentar un IP de 1,86, tenía hipertrofia y dilatación de cavidades derechas sin obstrucción del tracto de salida del VD, apuntando todo ello a un posible cierre precoz del DA.

Es importante recordar que esta patología a veces se presenta de forma muy leve o asintomática, impidiendo establecer un diagnóstico precoz y así evitar las secuelas en los pacientes [2,12].

Por todo esto, sería conveniente hacer una buena anamnesis a la madre y preguntarle si ha consumido alguno de los fármacos o alimentos que pueden provocar el cierre precoz del DA, sobre todo en el último trimestre de gestación. En nuestro caso el diagnóstico se realizó a posteriori. Al ver en el recién nacido datos sugerentes de restricción del DA se empezó a indagar en la historia clínica de la madre, descubriendo la automedicación con paracetamol durante varios días seguidos.

En lo relativo al tratamiento, todos los autores coinciden en que la primera medida sería retirar el fármaco que está provocando la restricción del DA, ya que al ser reversible se puede volver a abrir [1,3,24] La decisión de finalizar el parto depende, entre otras, de la maduración pulmonar del feto y de la gravedad clínica [3]. La controversia está en qué momento habría que finalizar el embarazo.

Algunos autores defienden una vigilancia fetal y posteriormente provocar el parto prematuro urgente si resulta más beneficioso que mantener el feto en el útero, ya que, si las condiciones hemodinámicas fetales no son favorables y retrasamos el parto, podría provocar la muerte fetal [24,35].

Genovese F. et al [24] propone unas actuaciones u otras en función de las semanas de gestación. Si son menos de 32 semanas y la ecocardiografía no muestra sobrecarga ventricular se retirarán los AINEs y se repetirá la ecocardiografía cada semana manteniendo una actitud expectante. En cambio, si hay signos de sobrecarga ventricular, se suspenderán los AINEs, se administrarán corticoides como maduración pulmonar y se hará una ecocardiografía cada dos días y, dependiendo de si muestra alteraciones hemodinámicas o no, se provocará el parto. Por otro lado, cuando son más de 32 semanas de gestación, si la ecocardiografía no muestra sobrecarga ventricular, la actitud es la misma que en menos de 32 semanas, pero si muestra sobrecarga se quitan los AINEs, se administran corticoides y a los 3 días se repite la ecocardiografía. Si muestra alteraciones hemodinámicas se provoca el parto **Figura 23.**

Nadal A. et al [1] también defiende la provocación del parto en torno a la semana 34 y con unas condiciones hemodinámicas desfavorables. Pero si no es así, habría que hacer una monitorización y maduración pulmonar previa.

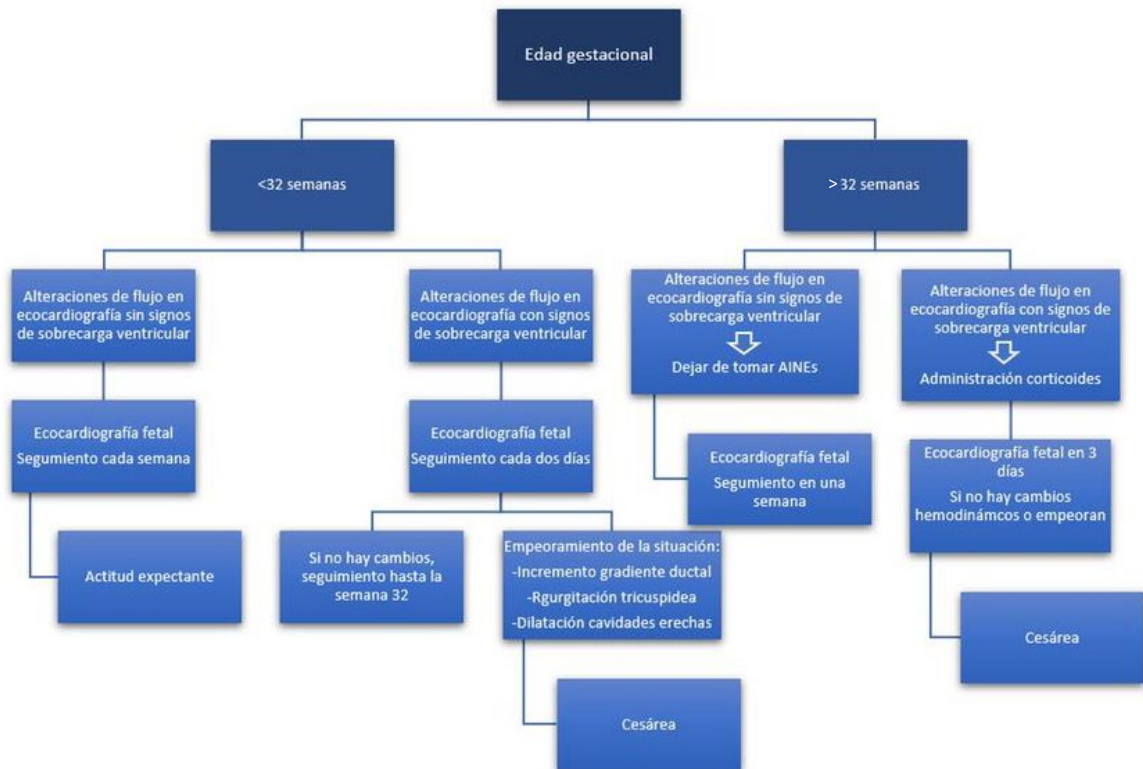


Figura 23. Formas de actuación en el cierre precoz del DA.

Adaptación propia. Fuente: Genovese F. et al [24].

Pérez PD. et al [12] defiende lo mismo que en la figura anterior. Pero si el DA está cerrado completamente y no revierte después de haber retirado la medicación, propone provocar la maduración fetal con corticoides y finalizar la gestación independientemente de la semana de gestación.

Para Krzeszowski W. et al [49] no hay un momento concreto para provocar el parto ya que debería considerarse cada caso individualmente. Pero también defienden la monitorización para detectar anomalías hemodinámicas en el feto. Los fetos con insuficiencia cardíaca y deterioro cardiovascular requerirán un tratamiento precoz.

Otros autores, como Zielinski P. et al [27], recomiendan restringir los alimentos ricos en polifenoles en el tercer trimestre, durante dos o más semanas ya que demuestra una mejoría en la dinámica del flujo ductal.

Para Villamizar-Durán R. et al [33] no hay ninguna actuación intrauterina para poder permeabilizar el DA cuando ya está completamente cerrado.

En cualquier caso, si el diagnóstico es tardío y el DA está completamente cerrado, ninguna actuación intrauterina será capaz de re-permeabilizarlo siendo necesario finalizar la gestación.

El resto de artículos utilizados para esta revisión coinciden en que bastaría con quitar el fármaco que lo está provocando si el DA no está cerrado completamente.

En nuestro caso clínico se finalizó el parto por amenaza de parto prematuro, pero también habría sido finalizado ya que la edad gestacional era de más de 32 semanas (35) y tenía datos de sobrecarga ventricular. Esto se resuelve cuando nace el bebé ya que comienzan a funcionar los pulmones sin ser necesario el DA.

El consumo prolongado de paracetamol por parte de la madre en el tercer trimestre es lo único que puede justificar el cierre precoz del DA en la paciente. Según los estudios incluidos en esta revisión, como el caso actual, recomiendan tanto como sea posible, evitar el consumo de AINEs y de paracetamol en el tercer trimestre.

Los resultados de este trabajo llaman la atención sobre la importancia de la restricción del ductus y demuestran un cierto acomodamiento de la comunidad médica dada la escasa literatura publicada en este sentido. Por ello, pensamos que es bueno llamar la atención sobre él para que se siga investigando con objeto de conseguir un mejor conocimiento de su etiología y fisiopatología que permita mejorar el diagnóstico precoz y el manejo de estos pacientes.

9. CONCLUSIONES

1. La restricción o cierre precoz del DA durante la época fetal es un problema poco frecuente pero que puede producir insuficiencia cardíaca y conducir a la muerte fetal.
2. Se han identificado varios fármacos capaces de inducir el cierre precoz del Ductus, siendo los más conocidos los antiinflamatorios no esteroideos, por lo que es preciso el control de la administración de estos fármacos durante el embarazo.
3. El paracetamol, un fármaco de amplio uso durante el embarazo, no suele ser tenido en cuenta en este proceso, aunque se ha demostrado que, por su mecanismo de acción, también puede inducir el cierre precoz del ductus, como ocurrió en nuestro caso. Por lo que es importante que, en pacientes tratados con este fármaco a dosis altas o mantenidas, especialmente en el tercer trimestre, se extreme la vigilancia de la función cardíaca fetal.
4. La restricción del ductus es un proceso reversible que se puede normalizar retirando a tiempo el fármaco causante del problema, por lo que destacamos la importancia de una anamnesis exhaustiva indagando sobre la ingesta de fármacos por la madre ante signos de insuficiencia cardíaca en las ecografías prenatales.
5. Ante la aparición de signos de insuficiencia cardíaca fetal, el diagnóstico etiológico prenatal puede permitir la normalización clínica si se retira a tiempo el fármaco causante del problema, no solo evitaría la progresión del cuadro hacia el éxitus fetal, sino que en muchos casos podría evitar también la finalización anticipada de la gestación y la patología neonatal derivada de ésta.
6. Plantear los diagnósticos diferenciales de hipertensión pulmonar e insuficiencia cardíaca permitirá pedir las pruebas complementarias necesarias para llegar al diagnóstico correcto del cierre precoz del DA.

7. El manejo de estos pacientes requiere un abordaje multidisciplinar que permita tomar decisiones correctas e incluye al obstetra, al ecografista, al neonatólogo y al cardiólogo pediátrico, por lo que una correcta comunicación y entendimiento entre ellos redundará en un claro beneficio para el paciente.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Nadal A, Martínez JM, Herraiz I, Gómez-Montes E, Galindo A, Grañeras A. Embriogénesis y anatomía normal del corazón, circulación fetal y neonatal normal, cierre precoz del ductus arterioso. En: Tratado de Cardiología Fetal. Circulación fetal y neonatal normal. Madrid: Marbán; 2015. p.7-15, 38-43, 208-271.
2. Rondón-Tapia DM, Reyna-Villasmil DE, Torres-Cepeda DD, Caicedo RA, Banegas M, Villalta IF, et al. Intrauterine constriction of ductus arteriosus after diclofenac use. *Rev. Latin. Perinat.* 2017; 20(1):51-54.
3. Zielinsky P, Busato S. Prenatal Effects of Maternal Consumption of Polyphenol-Rich Foods in Late Pregnancy upon Fetal Ductus Arteriosus. *Birth Defects Res C Embryo Today.* 2013; 99(4):256-74.
4. Lopes LM, Carrilho MC, Francisco RPV, Lopes MAB, Krebs VLJ, Zugaib M. Fetal ductus arteriosus constriction and closure: analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016; 29(4):638-45.
5. Díez G, Bazán M. Constricción transitoria del ducto arterioso asociado al consumo de paracetamol a las 32 semanas. *Revista Per Ginecología Obstetricia.* 2009; 55 (4):285-7.
6. Morton S, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol.* 2016; 43(3):395-407.
7. Remien K, Majmundar SH. Physiology, Fetal Circulation. [Updated 2021 Jul 26]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan- Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539710/>
8. Tan CMJ, Lewandowski AJ. The Transitional Heart: From Early Embryonic and Fetal Development to Neonatal Life. *Fetal Diagn Ther.* 2020; 47(5):373-86.
9. England MA. Membranas fetales y placenta, tórax. En: Hardcover. Gran Atlas de la Vida antes de nacer. 1ª Edición. Madrid: Emalsa; 1985. p. 40-50, 102-107.
10. A. Delabaere, D. Gallot. Fisiología fetal. EMC – Ginecología-Obstetricia. 2016; 52(1):1-9.

11. Rodríguez F, Della Ventura R, Hernández E, Mendieta L, Huber N, Viera L, González Y. Cierre prematuro del ductus arterioso. Archivos de Ginecología y Obstetricia. 2019; 57(3):193-201.
12. Pérez PD, Bretón SA, Martínez CRE, Fernández JFG, Hernández JH. Restricción del ductus arterioso fetal en gestante del tercer trimestre por consumo de paracetamol. Revista cubana de ginecología y obstetricia. 2016; 42 (4).
13. Thornburg KL, Louey S. Uteroplacental Circulation and Fetal Vascular Function and Development. Curr Vasc Pharmacol. septiembre de 2013;11(5):748-57.
14. Greyson CR. The Right Ventricle and Pulmonary Circulation: Basic Concepts. Rev Esp Cardiol. 2010; 63(1):81-95.
15. Akkinapally S, Hundalani SG, Kulkarni M, Fernandes CJ, Cabrera AG, Shivanna B, et al. Prostaglandin E1 for maintaining ductal patency in neonates with ductal-dependent cardiac lesions. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 2018 [consultado 3 de diciembre de 2021]; 2:CD011417. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011417.pub2/full/es>
16. Cannizzaro CM, Paladino MA. Fisiología y fisiopatología de la adaptación neonatal. Anest Analg Reanim. 2011; 24(2):59-74.
17. Barbara J. Stoll. El recién nacido. En: Kliegman RM, Berhman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson Tratado de pediatría. 18ª Edición. Barcelona: Elsevier; 2009. p.675-682.
18. De María MK, Borda KM, Arretche VN, Gugelmeier N, Mombelli R, de los Santos AV, et al. Epidemiología y factores predisponentes de los hallazgos dermatológicos en neonatos de Uruguay. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2021; 112(5):414-24.
19. Sadler TW. Sistema cardiovascular. En: Wolters Kluwer. Langman Embriología médica. 14ª ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins; 2019. p.179-222.
20. Medline Plus [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. Cambios en el recién nacido al momento de nacer [citado 5 enero 2022] Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/article/002395.htm>.
21. Pérez González E, Serra JM. Evaluación de la función renal en el recién nacido. Protoc diagn ter pediatr. 2014; 1:37-51.

22. Salazar Torres L, Ávila Gamboa D. Inmunología perinatal. FEMINA. 2014; 42(4):186-92.
23. Gournay V. The ductus arteriosus: Physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. Archives of Cardiovascular Disease. 2011; 104, 578-85.
24. Genovese F, Marilli I, Benintende G, Privitera A, Gulino FA, Iozza I, et al. Diagnosis and management of fetal ductus arteriosus constriction-closure. J Neonatal Perinatal Med. 2015; 8(1):57-62.
25. Fariña Nogueira S, Pérez-Muñuzuri A, Couce Pico ML, López Suárez O. Cierre parcial del ductus arterioso intraútero asociado a consumo materno de flavonoides. An Pediatr. 2014; 81(6):40-41.
26. Sherer DM, Divon MY. Prenatal ultrasonographic assessment of the ductus arteriosus: A review. Obstetrics & Gynecology. 1996; 87(4):630-7.
27. Zielinsky P, Piccoli Jr. AL, Vian I, Zílio AM, Naujorks AA, Nicoloso LH, et al. Maternal restriction of polyphenols and fetal ductal dynamics in normal pregnancy: an open clinical trial. Arq Bras Cardiol. 2013; 101(3):217-25.
28. Allegaert K, Mian P, Lapillonne A, van den Anker JN. Maternal paracetamol intake and fetal ductus arteriosus constriction or closure: a case series analysis. Br J Clin Pharmacol. 2019; 85(1):245-51.
29. Becquet O, Bonnet D, Ville Y, Allegaert K, Lapillonne A. Paracetamol/Acetaminophen During Pregnancy Induces Prenatal Ductus Arteriosus Closure. Pediatrics. 2018; 142(1):e20174021.
30. Józwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. Acta Pol Pharm. 2014; 71(1):11-23.
31. Paracetamol solución oral (acetaminofén). Rev Cubana Farm. 2015; 49(3):597-99.
32. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (II): farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos no opioides. An Esp Pediatr. 1998; 48:183-94.
33. Villamizar-Durán R, Mosquera W, Gutiérrez J, Mena J, Guzmán G. La hipertensión pulmonar en el recién nacido con cierre del ductus arterioso en el útero y secuencia de la perfusión arterial reversa en el embarazo gemelar. Rev Colomb Cardiol. 2017; 24(4):410.e1-410.e6.

34. Araújo JJ. Conducto arterioso restrictivo tras el consumo de acetaminofén. *Rev Colomb Cardiol.* 2014; 21(5):350-55.
35. Alvarez SGV, McBrien A. Ductus arteriosus and fetal echocardiography: Implications for practice. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018; 23(4):285-91.
36. Flórez Cabeza ME, Jaramillo Martínez GA, Hernández Suárez A, Mosquera Álvarez W, Durán Hernández AE, Díaz Góngora GF, et al. Cardiopatías congénitas. En: Díaz G. *Cardiología pediátrica.* 2ª Edición. México: Distribuna; 2018. p.1261-1421.
37. Ishida H, Kawazu Y, Kayatani F, Inamura N. Prognostic factors of premature closure of the ductus arteriosus in utero: A systematic literature review. *Cardiology in the Young.* 2017; 27(4):634-8.
38. Costa V, Carrico A, Valente F. Constricción prematura del ductus arterioso: consecuencias del consumo excesivo de té negro y de hierbas. *Prog Obstet Ginecol.* 2013; 56(3):144-46.
39. PRISMA [Internet]. PRISMA- Flow Diagram [citado 4 de enero de 2022]. Disponible en: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram>
40. Hutson JR, Lurie A, Eastabrook G, de Vrijer B, Garcia-Bournissen F. Acetaminophen in late pregnancy and potential for in utero closure of the ductus arteriosus-a pharmacokinetic evaluation and critical review of the literature. *American Journal of Obstetrics & Gynecology MFM.* 2021; 3(1):1-17.
41. Prefumo F, Marasini M, De Biasio P, Venturini PL. Acute premature constriction of the ductus arteriosus after maternal self-medication with nimesulide. *Fetal Diagn Ther.* 2008; 24(1):35-8.
42. Le Duc K, Gilliot S, Baudelet JB, Mur S, Boukhris MR, Domanski O, et al. Case Report: Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn and Narrowing of the Ductus Arteriosus After Topical Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory During Pregnancy. *Front Pharmacol.* 2021; 12(756056):1-5.
43. Ayerza Casas A, Jiménez Montañés L, López Ramón M, Lerma Puertas D, García de la Calzada MD. Constricción precoz del ductus arterioso. *An Pediatr.* 2015; 82(3):193-5.
44. Gerami R, Ghadi KF, Roudbari S. Early Ductus Arteriosus Constriction: A Rare Case Presentation at 18 Weeks of Gestation. *Int J Pediatr-Masshad.* 2020; 8(8):11861-6.

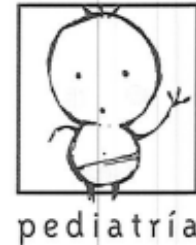
45. Rakha S. Excessive Maternal Orange Intake - A Reversible Etiology of Fetal Premature Ductus Arteriosus Constriction: A Case Report. *Fetal Diagn Ther.* 2017; 42(2):158-60.
46. Battistoni G, Montironi R, Di Giuseppe J, Giannella L, Delli Carpini G, Baldinelli A, et al. Foetal ductus arteriosus constriction unrelated to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a case report and literature review. *Ann Med.* 2021; 53(1):860-73.
47. Enzensberger C, Wienhard J, Weichert J, Kawecki A, Degenhardt J, Vogel M, et al. Idiopathic constriction of the fetal ductus arteriosus: three cases and review of the literature. *J Ultrasound Med.* 2012; 31(8):1285-91.
48. Talati AJ, Salim MA, Korones SB. Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report. *Am J Perinatol.* 2000; 17(2):69-71.
49. Krzeszowski W, Wilczyński J, Grzesiak M, Nowakowska D. Prenatal sonographic diagnosis of premature constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal self-medication with benzydamine hydrochloride: report of 3 cases and review of the literature. *J Ultrasound Med.* 2015; 34(3):531-5.
50. Torloni MR, Cordioli E, Zamith MM, Hisaba WJ, Nardoza LMM, Santana RM, et al. Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of topical diclofenac and methyl salicylate. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27(2):227-9.
51. Mushiake K, Motoyoshi F, Kinoshita Y, Nakagawa A, Ito M. Severe heart failure due to ductal constriction caused by maternal indomethacin. *Pediatr Int.* 2002; 44(2):174-6.
52. Schierz IAM, Giuffrè M, Piro E, La Placa S, Corsello G. A Case of Cardiomyopathy Due to Premature Ductus Arteriosus Closure: The Flip Side of Paracetamol. *Pediatrics.* 2018; 141(2):1-3.
53. SJR [Internet] SCImago Journal & Country Rank [Citado 1 de febrero de 2022] Recuperado a partir de: <http://www.scimagojr.com>
54. SEIC. Anillo vascular. Diagnóstico por ecocardiografía en periodo fetal [Internet]. *Ecocardio.com.* [consultado 7 de febrero de 2022]. Disponible en:

<https://ecocardio.com/documentos/retic-web/1418-anillo-vascular-diagnostico-ecocardiografia-periodo-fetal.html>

55. Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM) [Internet]. Oxford: CEBM; 2009 [citado 7 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>

11. ANEXOS

11.1. AUTORIZACIÓN PARA LA REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS



AUTORIZACIÓN PARA LA REVISIÓN DE HISTORIAS CLÍNICAS

96

Por la presente se autoriza a Dña. MARÍA ALONSO GUIJARRO, con DNI 71161028 V a la revisión de la Historia clínica número 81896, con objeto de documentarse para la realización del trabajo fin de grado para optar al título de Grado en MEDICINA titulado "RESTRICCIÓN DEL DUCTUS ARTERIOSO SECUNDARIA A LA ADMINISTRACIÓN DE PARACETAMOL DURANTE EL EMBARAZO, COMO CAUSA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA NEONATAL" REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO.

Se autoriza, así mismo, a utilizar los datos obtenidos en dicha revisión cumpliendo los requisitos éticos, legales y de confidencialidad propios de la investigación biomédica.

Y para que así conste, se firma el presente documento, en Valencia a 10/10/2021

Dr. Leandro Pico Sirvent
Jefe Servicio de Pediatría Hospital La Salud.

Eva Gilabert Clemente
Directora gerente Hospital La Salud.

SERVICIO DE PEDIATRÍA
HOSPITAL LA SALUD
Teléfono secretaria: 96 3897730
E. Mail. pediatria@casadesalud.es
C/Dr. Manuel Candela nº 41, 46021.
VALENCIA

11.2. FÓRMULAS DE BÚSQUEDA

11.2.1. Fase I: Identificación

| Base de datos | Descripción | Resultados |
|-------------------------|--|------------|
| PubMED/MEDLINE | ((ductus arteriosus[MeSH Terms]) AND (premature constriction[MeSH Terms])) OR (premature restriction[MeSH Terms]) OR (((ductus arteriosus[Title/Abstract]) AND (premature restriction[Title/Abstract])) OR (premature constriction[Title/Abstract])) | 24 |
| WOS | TEMA: (ductus arteriosus) AND TEMA: (premature constriction) OR (premature restriction) | 17 |
| Cochrane Library | Title Abstract: ductus arteriosus AND premature constriction NOT patent | 8 |
| SciELO | (ductus arteriosus) AND (premature constriction) | 1 |
| Google scholar | Premature constriction of ductus arteriosus | 5 |
| TOTAL | | 55 |

MeSH: medical subjects headings (encabezados de temas médicos).

Tabla 9. Búsqueda en las bases de datos para encontrar artículos sobre la restricción precoz del DA.

Fuente: Elaboración a partir del número de artículos encontrados en las bases de datos.

11.2.2. Fase III: Idoneidad


| Autor. Artículo. Revista | Cuartil de impacto | País |
|--|--------------------|----------------|
| Zielinsky et al. [3]. Prenatal Effects of Maternal Consumption of Polyphenol-Rich Foods in Late Pregnancy upon Fetal Ductus Arteriosus. Birth Defects Research Part C. | Q2 | United States |
| Lopes et al. [4]. Fetal ductus arteriosus constriction and closure: analysis of the causes and perinatal outcome related to 45 consecutive cases. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. | Q2 | United Kingdom |
| Pérez et al. [12]. Restricción del ductus arterioso fetal en gestante del tercer trimestre por consumo de paracetamol. Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología. | Q3 | Cuba |
| Genovese et al. [24]. Diagnosis and management of fetal ductus arteriosus constriction-closure. Journal of Neonatal-Perinatal Medicine. | Q2 | Netherlands |
| Hutson et al. [40]. Acetaminophen in late pregnancy and potential for in utero closure of the ductus arteriosus—a pharmacokinetic evaluation and critical review of the literature. American Journal of Obstetrics and Gynecology. | Q1 | United States |
| Prefumo et al. [41]. Acute premature constriction of the ductus arteriosus after maternal self-medication with nimesulide. Rakha et al. [45]. Excessive Maternal Orange Intake - A Reversible Etiology of Fetal Premature Ductus Arteriosus Constriction: A Case Report. Fetal Diagnosis and Therapy. | Q1 | Switzerland |
| Le Duc et al. [42]. Case Report: Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn and Narrowing of the Ductus Arteriosus After Topical Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory During Pregnancy. Frontiers in Pharmacology. | Q1 | Switzerland |
| Ayerza Casas et al. [43]. Constricción precoz del ductus arterioso. Anales de Pediatría. | Q3 | Spain |

| | | |
|--|-----------|----------------|
| Gerami et al. [44]. Early Ductus Arteriosus Constriction: A Rare Case Presentation at 18 Weeks of Gestation. International Journal of Pediatrics. | Q3 | Iran |
| Battistoni et al. [46] Fetal ductus arteriosus constriction unrelated to non-steroidal anti-Inflammatory drugs: a case report and literature review. Annals of Medicine. | Q1 | United Kingdom |
| Enzensberger et al. [47]. Idiopathic constriction of the fetal ductus arteriosus: three cases and review of the literature. Krzyszowski et al. [49]. Prenatal sonographic diagnosis of premature constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal self-medication with benzydamine hydrochloride: report of 3 cases and review of the literature. Journal of Ultrasound in Medicine. | Q2 | United States |
| Talati et al. [48]. Persistent pulmonary hypertension after maternal naproxen ingestion in a term newborn: a case report. American Journal of Perinatology. | Q1 | United States |
| Torloni et al. [50]. Reversible constriction of the fetal ductus arteriosus after maternal use of topical diclofenac and methyl salicylate. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology. | Q1 | United Kingdom |
| Mushiake et al. [51]. Severe heart failure due to ductal constriction caused by maternal indomethacin. Pediatrics International. | Q2 | United Kingdom |
| Schierz et al. [52]. A Case of Cardiomyopathy Due to Premature Ductus Arteriosus Closure: The Flip Side of Paracetamol. Pediatrics. | Q1 | United States |

Tabla 10. Evaluación del impacto de los artículos según la clasificación en cuartiles del SJR.

Fuente: Elaboración a partir de datos obtenidos en Scimago Journal and Country Rank [53].

11.3. NORMAS ÉTICAS

 Universidad
Católica
de Valencia
San Vicente Mártir


UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA SAN VICENTE MÁRTIR
FACULTAD DE MEDICINA

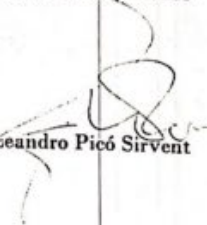
Yo María Alonso Guijarro con DNI 71161028 V, estudiante de Medicina en la Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir, en virtud del art. 10 de la Ley Orgánica 03/2018, de 5 de Diciembre, de protección de datos de carácter personal, del art.16 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y del art. 23 de la Ley 1/2003, de 28 de Enero, de derechos e información al paciente de la Comunidad Valenciana, me comprometo a guardar secreto profesional y la máxima confidencial sobre la información y datos de carácter personal a los que tenga acceso como consecuencia del desarrollo de mi trabajo de fin de grado titulado "Restricción del ductus arterioso secundaria a la administración de Paracetamol durante el embarazo como causa de insuficiencia cardiaca neonatal. Revisión bibliográfica a propósito de un caso".

Estas obligaciones subsistirán aún después de finalizadas los estudios de investigación realizados. Entiendo que faltar a esta cláusula de confidencial supone una falta grave con las consecuentes medidas que la Universidad considere oportunas.

Mediante la firma del presente escrito, declaro haber leído y comprendido lo que en él se detalla.

Valencia, 10 de Octubre del 2021


Fdo. alumno: María Alonso


Fdo. director: Leandro Picó Sirvent

RESTRICCIÓN DEL DUCTUS ARTERIOSO SECUNDARIA A LA ADMINISTRACIÓN DE PARACETAMOL DURANTE EL EMBARAZO, COMO CAUSA DE INSUFICIENCIA CARDÍACA NEONATAL

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO

Alonso Guijarro M, Picó Sirvent L.

Universidad Católica de Valencia San Vicente Mártir
 Servicio de Pediatría Hospital La Salud



INTRODUCCIÓN

Restricción precoz del ductus arterioso (DA): patología poco común que altera la estabilidad hemodinámica y la función cardíaca. Suele aparecer en torno a la semana 27 debido al consumo de ciertos fármacos por parte de la madre. Deberíamos sospecharlo ante una insuficiencia cardíaca fetal.

CASO CLÍNICO

Recién nacida pretérmino que ingresa por sospecha de cardiopatía congénita. Presenta hallazgos ecográficos pre y postnatales de insuficiencia cardíaca secundaria al cierre precoz del DA debido a la ingesta de paracetamol por parte de la madre.



Figura 1. Cardiomegalia fetal por la restricción precoz del DA

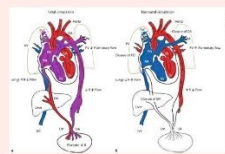


Figura 2. Circulación fetal y neonatal.



Figura 3. Corte de 3 vasos en ecocardiografía

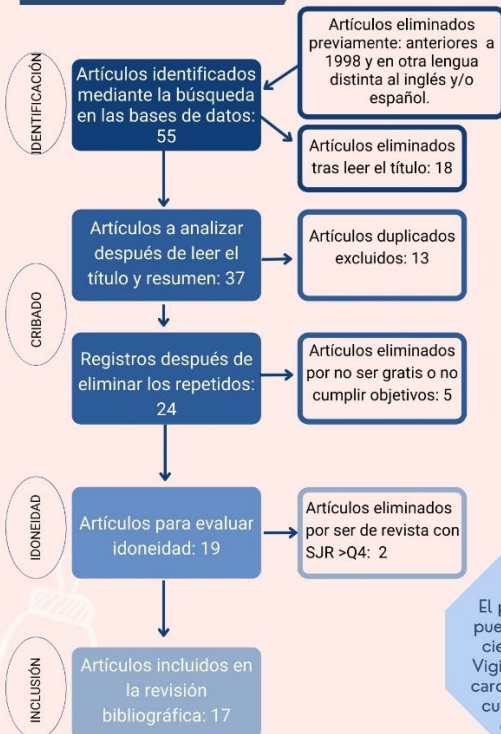
OBJETIVOS

- 1. Describir el caso clínico de la restricción del ductus arterioso.
- 2. Revisión bibliográfica de artículos que relacionan la toma de ciertos fármacos con la aparición del cierre precoz del DA.
- 3. Cuestiones aceptadas en la práctica clínica y otras en las que existe controversia.
- 4. Valorar la evidencia y el impacto de los artículos publicados.

HIPÓTESIS

Es necesario una revisión bibliográfica de la restricción del DA para exponer las cuestiones más aceptadas en la práctica clínica y aquellas en las que existe cierta controversia. Abordaremos aspectos sobre su etiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico y tratamiento. Porque en esta patología "queda mucho por aprender".

MATERIAL Y MÉTODOS



RESULTADOS

1. Presentación del caso de una recién nacida mujer en enero de 2021 en el Hospital La Salud ingresada UCIP por sospecha de cardiopatía congénita.



Figura 4. Dilatación de cavidades izquierdas con derrame pericárdico

2. Revisión bibliográfica.

CONCLUSIONES

