

10.14295/rp.v56i3.445

Asociación entre altitud y ductus arterioso persistente en recién nacidos prematuros de la red de unidades EpicLatino en el periodo 2015 – 2020

Association between altitude and patent ductus arteriosus in preterm newborns from EpicLatino network in the period 2015 - 2020

Rodrigo Sempértegui-Moscoso^a, María Gabriela Palacios-Berrazueta^a, Francis Ponce-Jara^b, Andrea Vásconez-Montalvo^a, Fernando Aguinaga-Romero^{b,c}, Carolina Villegas-Álvarez^c, Ángela B Hoyos^c, Pablo Vásquez-Hoyos^d, Carlos Fajardo^c, Carlos Burbano Ortiz^c.

a. Posgradista de Pediatría. Universidad Internacional del Ecuador. Quito, Ecuador.

b. Pediatra. Hospital Metropolitano. Quito, Ecuador.

c. Neonatólogo. Miembro de EpicLatino, Quito, Ecuador.

d. Departamento de Pediatría, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, Colombia.

Autor de correspondencia: Rodrigo Sempértegui Moscoso. Correo electrónico: rjsm8993@gmail.com

Recibido: 9 de marzo de 2023

Aceptado: 28 de julio de 2023

Citación:

Sempértegui-Moscoso R, Palacios-Berrazueta MG, Ponce-Jara F, Vásconez-Montalvo A, Aguinaga-Romero F, Villegas-Álvarez C, Hoyos AB, Vásquez-Hoyos P, Fajardo C, Burbano Ortiz C. Asociación entre altitud y ductus arterioso persistente en recién nacidos prematuros de la red de unidades EpicLatino en el periodo 2015 – 2020. *Pediatric*. 2023;56(4):e445.

Resumen

Introducción: Diversas investigaciones han sido realizadas en Estados Unidos, Europa y Asia respecto al efecto de la altitud sobre el aparato cardiovascular, pero no existen muchos estudios con respecto a Latinoamérica, a pesar de que es una de las regiones con la mayor variación de altitud por los cambios que provoca la Cordillera de los Andes. Por esto, queremos estudiar el efecto que tiene la altitud sobre el nivel del mar, pues se cree que los recién nacidos a mayor altitud tienen un mayor riesgo de persistencia del conducto arterioso que aquellos recién nacidos de menor altitud.

Materiales y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y analítico en el cual se utilizó los registros de la base de datos de EpicLatino en el periodo comprendido entre 2015 a 2020.

Resultados: Se obtuvieron 1243 pacientes, 52% fueron de sexo masculino y 48% de sexo femenino. La edad gestacional tiene el factor de riesgo más importante, OR 0.51 (0.02-0.03 IC). 62.2% de las unidades se encontraban a una altitud menor de 2000 metros. La altitud y los años de estudio no modifican el riesgo de acuerdo con regresión logística.

Conclusiones: La aparición de DAP está inversamente relacionada con la edad gestacional, con una incidencia mayor en los prematuros cuanto menor sea la edad gestacional, mientras que la altitud no parece ejercer ningún efecto.

Palabras clave: Conducto Arterioso Permeable, Conducto Arterial, Altitud, Neonatología, Enfermedades del Prematuro.

Abstract

Introduction: Several studies have been carried out in the United States, Europe, and Asia on the effect of altitude over the cardiovascular system, but there are not many studies in Latin America, even though it is one of the regions with the greatest variation in altitude due to the changes caused by the Andes Mountains. This is why we want to study the effect of altitude above sea level, since it is believed that newborns born at higher altitudes have a higher risk of persistent ductus arteriosus than those born at lower altitudes.

Materials and methods: Observational, retrospective, and analytical study in which the records of the EpicLatino database were used in the period from 2015 to 2020.

Results: 1243 patients were obtained, 52% were male and 48% female. Gestational age has the most important risk factor, OR 0.51 (0.02-0.03 CI). 62.2% of the units were at an altitude lower than 2000 meters. Altitude and years of study did not modify risk according to logistic regression.

Conclusions: The occurrence of PDA is inversely related to gestational age, with a higher incidence in preterm infants the lower the gestational age, while altitude does not seem to exert any effect.

Keywords: Ductus Arteriosus, Patent; Ductus Arteriosus; Altitude; Neonatology; Infant, Premature, Diseases.

Introducción

En la década de 1960, tanto Alzamora-Castro y cols., como Peñalosa y cols. (1, 2) reportaron el efecto de la altitud en la fisiología del corazón de los neonatos y una posible asociación entre la persistencia de ductus arterioso y una altitud mayor a 3.000 metros, con un efecto más evidente a partir de los 4.000 metros. Se han realizado desde la fecha diversas investigaciones en Estados Unidos, Europa y Asia respecto al efecto de la altitud sobre el aparato cardiovascular, pero no existen muchos estudios en Latinoamérica, a pesar de que es una de las regiones con la mayor variación de altitud por los cambios que provoca la Cordillera de los Andes en su topografía.

Al nacer, el ductus arterioso se contrae y como consecuencia hay una hipoxia isquémica intraluminal, que conduce al cierre y remodelación del conducto (3). En grandes altitudes, la actividad aferente de los quimiorreceptores periféricos se incrementa a medida que aumenta la hipoxia y produce un fenómeno de aclimatación ventilatoria, y al ser la tensión de oxígeno más baja, conduce a la permeabilidad del mismo (4).

Es por lo que queremos estudiar la asociación de la altitud con la persistencia del ductus arterioso, pues se ha creído que los recién nacidos en mayor altitud tienen un más riesgo de presentar un conducto arterioso persistente que los bebés que nacen en altitud más baja.

Materiales y métodos:

Es un estudio observacional, retrospectivo y analítico en el cual se utilizó los registros de la base de datos de EpicLatino (www.epiclatino.co) suministrada por la junta directiva de EpicLatino después de aprobar el protocolo. EpicLatino es una base de datos de América

Latina de unidades de recién nacidos en centros de tercer nivel, basada en el instrumento de recolección de datos desarrollado por CNN (Canadian Neonatal Network) (www.canadianneonatalnetwork.org/) En la Tabla 1 se incluyen las unidades/hospitales, la ciudad y el país.

La inclusión a la base de datos para Ducto Arterioso incluye el siguiente instructivo:

- Lo primero a establecer es si el bebé tiene o no DAP, o si es desconocido.
 - Si el bebé no tiene sospecha clínica de DAP – ingrese “no”.
 - Si el bebé recibió tratamiento para DAP – ingrese “si”.
 - Si el bebé tuvo sospecha clínica o ecocardiográfica de DAP, ingrese sí.

Se incluyeron a los recién nacidos de todas las unidades diagnosticados de ductus arterioso persistente registrada en la base de datos (si del párrafo anterior) con edad gestacional menor a 37 semanas registrados entre los años 2015 a 2020. Se excluyeron a aquellos con registro incompleto de datos, y recién nacidos con malformaciones congénitas mayores.

Las variables incluidas en el estudio fueron peso, edad gestacional, unidad, localización a diferente altitud (altura de la ciudad donde está localizada la unidad), si recibieron tratamiento y años del registro de datos. Todas las variables se presentan en tablas de contingencia comparando la altitud de forma categórica en aquellas arriba y abajo de los 2000 m.s.n.m. usando como prueba de asociación el Chi-cuadrado. Luego se analizó la presencia de ductus (SI o NO DAP) y las variables con significancia estadística que incluye altitud y a las unidades y los años mediante un modelo de regresión logística bayesiano mixto y jerárquico en el programa estadístico Stata 17.

Cada unidad de EpicLatino tiene permiso del respectivo comité de ética para el registro de datos con dispensa de consentimiento informado por tratarse de una base de datos despersonalizada.

Resultados

La Tabla 1 registra la lista de unidades que aportaron datos entre 2015 y 2020.

En la figura 1, se describe el proceso para obtener el total de pacientes con el diagnóstico de ductus arterioso persistente de la base de datos de EpicLatino. Se encontraron 1243 casos entre los años 2015 a 2020. El total de casos, se describen las características sociodemográficas en la tabla 2 y 3.

En la figura 2 la edad gestacional (EG) tiene el factor de riesgo más importante, OR 0,51 (0,02-0,03 intervalo de confianza [IC]). La altitud y los años no modifican el riesgo. La unidad tratante si modifican el riesgo de DAP mostrando significancia estadística en el riesgo de DAP y la unidad que manejó el paciente de forma independiente a la altura, a los años y a la EG.

Se aplicó regresión logística nuevamente de edad gestacional, unidad, altura y diferentes años de la base de datos en el subgrupo de pacientes menores de 30 semanas (Figura 3). Como se muestra en la figura, la edad gestacional permanece significativa y la altitud no modifica el riesgo. Con respecto a los años, tomando como base el año 2015, se observa un aumento significativo solo en el 2019. Las unidades permanecen como un factor de riesgo para ductus arterioso persistente de forma independiente.

En la figura 4, cuando se toman solo los pacientes tratados asumiendo mayor severidad, se observa una tendencia con los años a no tratar, se muestra que nuevamente la edad

gestacional juega un importante papel en el riesgo, la altitud no modifica el riesgo, y los años disminuyen el riesgo a partir del 2015. En este nuevo grupo, las unidades no juegan un papel significativo, independiente, con amplia dispersión.

Discusión

Como era de esperarse, la edad gestacional es el factor más importante en la incidencia de ducto arterioso, entre mayor EG menor riesgo.

El conducto arterioso fetal desvía el gasto cardíaco de los pulmones hacia la placenta para apoyar la oxigenación sistémica. Después del parto, la adaptación circulatoria depende del cierre en los primeros días de vida. En los recién nacidos prematuros, el cierre con frecuencia no se produce debido a las estructuras inmaduras y las respuestas a los mecanismos de constricción (5). El estudio de Li y cols., en China, en el año 2017, encontró que la incidencia de cardiopatía congénita en recién nacidos a altitudes superiores a los 3000 metros es aproximadamente 20 veces mayor que en menor altitud, y consiste en formas simples, con cortocircuito de izquierda a derecha (6), aunque parece más un efecto de la prematurez y no una malformación.

En un estudio transversal en el Tibet (7) y en un reporte de Turquía (8), la prevalencia total de conducto arterioso permeable aumentó más de 10 veces desde menos de 4200 metros hasta más de 4700 metros, pero no fue estadísticamente significativa, igual que lo reportado en nuestro estudio que la altitud no modifica el riesgo de presentar ductus arterioso, a diferencia de un estudio hecho en Colombia por García y cols (9). Que dice que en comparación con el nivel del mar, las altitudes entre 1285, y 3000 metros se asociaron con un aumento de la permeabilidad del conducto arterioso (PDA) (OR 1.68, 95 % IC 1.34-2.09; $p < 0.0001$).

La literatura reciente sugiere que el manejo de los líquidos la primera semana juega un papel importante en la frecuencia del DAP (11), cómo este factor no se estudió en ninguno de los estudios, es posible que este factor sea el responsable de las diferencias (10).

Con respecto al sexo, en este mismo estudio tibetano se obtuvo una estadística femenina más notable (7) que los autores reportan similar a los estudios de enfermedades cardíacas congénitas, pero en un estudio de Estados Unidos, por parte de Ngo y cols., en prematuros de peso muy bajo se reportó una prevalencia de 53% en pacientes de sexo masculino que es semejante a lo encontrado en nuestros datos (11).

Las unidades probablemente modifican el riesgo porque en ellas se decide a qué pacientes se les toma ecocardiograma, a qué edad gestacional, a qué edad posnatal y cómo se manejan los líquidos, esto va acorde a lo planteado por Ngo y cols. (11) al igual que Mirza y cols. (10), que indican que las limitaciones en su estudio fueron posiblemente debidas a influencias externas por el manejo y diagnósticos de los médicos en el manejo en los pacientes con ductus arterioso persistente, además de cambios en las guías y políticas de su hospital.

Conclusiones

El DAP en las unidades del EpicLatino es ligeramente más frecuente en hombres que en mujeres, como se menciona en la bibliografía (4). La aparición de DAP está inversamente relacionada con la edad gestacional, con una incidencia mayor en los prematuros cuanto menor sea la edad gestacional.

La altitud probablemente no modifica el riesgo de DAP dado que la administración de oxígeno para mantener una saturación deseada quita las diferencias de las diferentes altitudes.

Es importante reconocer las limitaciones que tiene un trabajo basado en una base de datos como es EpicLatino para el diagnóstico y tratamiento, porque es dependiente de los reportes de cada unidad. Además, la poca bibliografía justifica hacer más estudio, idealmente prospectivo, para entender esta relación más a fondo en Latinoamérica.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener potenciales conflictos de interés que puedan influir con respecto a las conclusiones del manuscrito.

REFERENCIAS:

1. Alzamora-Castro V, Battilana G, Abugattas R, Sialer S. Patent ductus arteriosus and high altitude. *Am J Cardiol* [Internet]. 1960;5(6):761–3. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149\(60\)90052-7](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9149(60)90052-7).
2. Peñaloza D, Arias-Stella J, Sime F, Recavarren S, Marticorena E. The heart and pulmonary circulation in children at high altitudes. *Pediatrics* [Internet]. 1964;34(4):568–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.34.4.568>.
3. Gross R, Hubbard JP. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus: Report of first succesful case. *JAMA*. 1939;112(8):729 – 731. doi:10.1001/jama.1939.02800080049011.
4. WalehN, Seidner S, McCurnin D, et al. Anatomic closure of the premature patent ductus arteriosus: The role of CD14+/CD163+ mononuclear cells and VEGF in neointimal mound formation. *Pediatr Res* 2011; 70:332.
5. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porrás D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* [Internet]. 2020;146(5):e20201209. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2020-1209>.
6. Li J-J, Liu Y, Xie S-Y, Zhao G-D, Dai T, Chen H, et al. Newborn screening for congenital heart disease using echocardiography and follow-up at high altitude in

- China. *Int J Cardiol* [Internet]. 2019;274:106–12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.08.102>.
7. Zheng J-Y, Qiu Y-G, Li D-T, He J-C, Chen Y, Cao Y, et al. Prevalence and composition of CHD at different altitudes in Tibet: a cross-sectional study. *Cardiol Young* [Internet]. 2017;27(8):1497–503. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1017/s1047951117000567>.
 8. Epçaçan S, Bulut MO, Kaya Y, Yücel IK, Çakır Ç, Şişli E, et al. Characteristics and transcatheter closure of patent ductus arteriosus in patients living at moderate to high altitude in Eastern Anatolia. *Türk Kardiyol Dern Ars* [Internet]. 2019 [citado el 21 de noviembre de 2022];47(6):431–9. Disponible en: <https://archivestsc.com/en/characteristics-and-transcatheter-closure-of-patent-ductus-arteriosus-in-patients-living-at-moderate-to-high-altitude-in-eastern-anatolia-163753>.
 9. García A, Moreno K, Ronderos M, Sandoval N, Caicedo M, Dennis RJ. Differences by altitude in the frequency of congenital heart defects in Colombia. *Pediatr Cardiol* [Internet]. 2016;37(8):1507–15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00246-016-1464-x>.
 10. Mirza H, Garcia J, Bell C, Jones K, Flynn V, Pepe J, Oh W. Fluid Intake in the First Week of Life and the Duration of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants. *Am J Perinatol*. 2021 Nov 23. doi: 10.1055/a-1585-6093. Epub ahead of print. PMID: 34384119.
 11. Ngo S, Profit J, Gould JB, Lee HC. Trends in patent ductus arteriosus diagnosis and management for very low birth weight infants. *Pediatrics* [Internet]. 2017;139(4):e20162390. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1542/peds.2016-2390>.

Agradecimientos:

Agradecemos a las unidades participantes por permitir el uso de sus bases de datos.

Tabla 1.

Hospital/Unidad	Ciudad y País
Clínica del Country	Bogotá, Colombia
Clínica Latino	Cuenca, Ecuador
Clínica Materno Infantil San Luis	Bucaramanga, Colombia
Clínica Santa Bárbara	Quito, Ecuador
Clínica Somer	Río Negro, Colombia
Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto	San Luis Potosí, México
Hospital Centro Policlínico del Olaya	Bogotá, Colombia
Hospital de los Valles	Quito, Ecuador
Hospital Departamental San Vicente de Paúl	Garzón (Huila), Colombia

Hospital Dr. Florencio Escardó	Tigre, Argentina
Hospital Español de Mendoza	Mendoza, Argentina
Hospital General Docente de Calderón	Quito, Ecuador
Hospital General EISS de Manta	Manta, Ecuador
Hospital Gineco-Obstétrico de Nueva Aurora Luz Elena Arismendi	Quito, Ecuador
Hospital Italiano de La Plata	La Plata, Argentina
Hospital Metropolitano	Quito, Ecuador
Hospital Militar Central	Bogotá, Colombia
Hospital Nacional Ramiro Prialé Prialé	Huancayo, Perú
Hospital Prov. General Docente Riobamba	Riobamba, Ecuador
Hospital Regional Universitario de Colima	Colima, Mexico
Hospital San Francisco de Quito	Quito, Ecuador
Hospital San José	Bogotá, Colombia
Hospital Santísima Trinidad	Asunción, Paraguay
Hospital Civil de Ipiales E.S.E	Ipiales, Colombia
Maternidad Nuestra Sra. de las Mercedes	Tucuman, Argentina
S.E.S. Hospital de Caldas	Caldas, Colombia
St. Elisabeth Hospital y Curaçao Medical Center	Willemstad, Curaçao

FIGURAS Y TABLAS

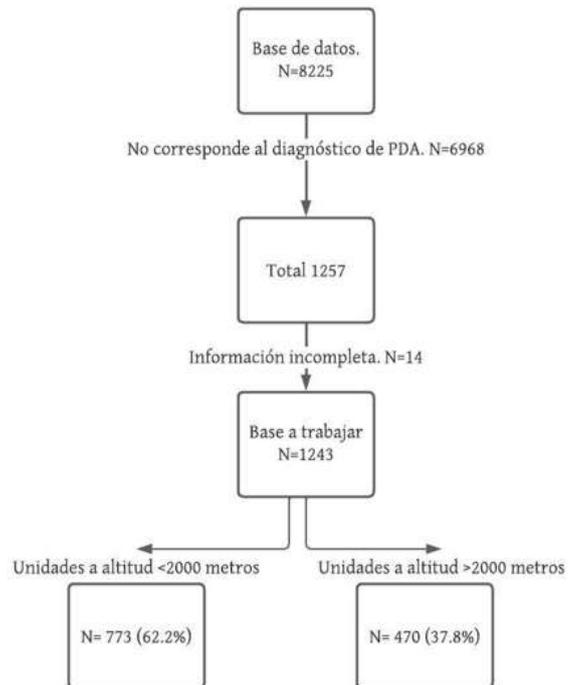


Figura 1. Número total de pacientes para el estudio. **Realizado por:** Autores.

Tabla 2.

Características sociodemográficas de pacientes del estudio Total (N) = 1243				
Variable	Total	Porcentaje	Altitud <2000 metros	Altitud >2000 metros
Sexo			p=0.013	
Hombres	648	52,1	402	246
Mujeres	595	47,9	371	224
Peso (Gr[†])			p=6.448	
Peso muy bajo (<=1500 gr.)	801	64,5	518	283
Peso bajo (> 1500 gr.)	442	35,5	254	188
Edad gestacional (Semanas de gestación)			p=14.7	
Prematuro extremo (23 - 27,6)	311	25,0	221	90
Muy prematuro (28 - 31,6)	395	31,8	240	155
Prematuro tardío (32 - 36,6)	537	43,2	310	227

* **Realizado por:** Autores.

†Gramos

Tabla 3.

Frecuencia de DAP [†] en todos los prematuros menores a 37 semanas de gestación en el periodo 2015 a 2020.				
Año del periodo	No diagnóstico de DAP	Diagnóstico de DAP positivo	Porcentaje de pacientes con DAP positivo	Total de pacientes
2015	573	120	17%	693
2016	830	190	19%	1,020
2017	1,388	228	14%	1,616
2018	1,522	221	13%	1,743
2019	1,427	269	16%	1,696
2020	1,228	215	15%	1,443
Total	6,968	1,243		8,211

* **Realizado por:** Autores.

[†]DAP: Ductus arterioso persistente.

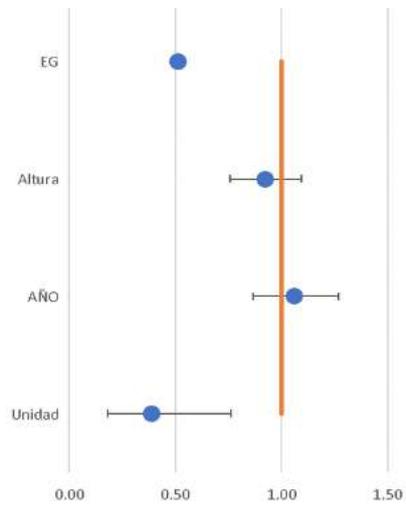


Figura 2. Regresión logística \pm IC de factores de riesgo según edad gestacional (EG), altitud (altura), unidades y años. **Realizado por:** Ángela B. Hoyos, Pablo Vásquez Hoyos.

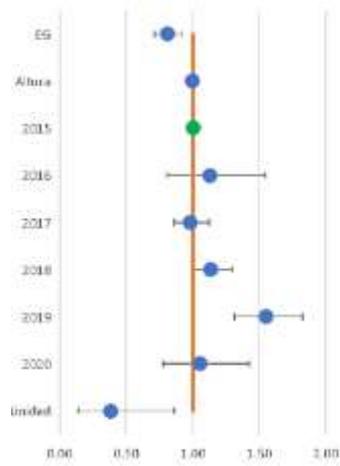


Figura 3. Regresión logística \pm IC de factores de riesgo del subgrupo de prematuros < 30 semanas según edad gestacional, las unidades, la altura y el año del diagnóstico usando 2015 como base (en verde). **Realizado por:** Ángela B. Hoyos, Pablo Vásquez Hoyos.

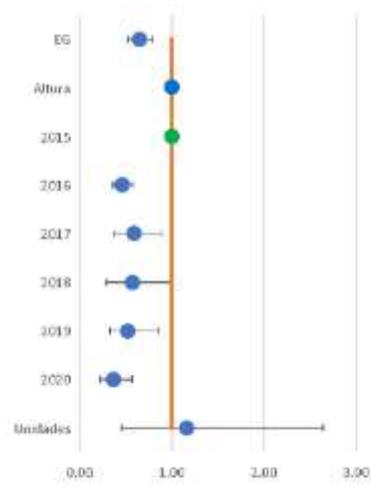


Figura 4. Regresión logística \pm IC de factores de riesgo según edad gestacional, unidades en altura y diferentes años en pacientes que recibieron tratamiento usando 2015 como base (en verde). **Realizado por:** Ángela B. Hoyos, Pablo Vásquez Hoyos.