



Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.
Facultad de Medicina.
Hospital Universitario de Puebla.

**“Recuento e índices plaquetarios y su
correlación con persistencia del conducto
arterioso permeable en recién nacidos”**

Tesis para obtener el grado de:
Especialista en pediatría.

Presenta:
Dra. Samira Lennis Falcón González CVU: 1176122.

Director:
Dra. Mavi Esmeralda Gálvez Roblero.

Asesor metodológico:
Dr. Aquilino Márquez Toledo.



H. Puebla de Z. enero 2022.



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla.

Facultad de Medicina.

Hospital Universitario de Puebla.

“Recuento e índices plaquetarios y su correlación con persistencia del conducto arterioso permeable en recién nacidos”

Tesis para obtener el grado de:

Especialista en pediatría

Presenta:

Dra. Samira Lennis Falcón González CVU: 1176122.

Director:

Dra. Mavi Esmeralda Gálvez Roblero

Asesor:

Dr. Aquilino Márquez Toledo

H. Puebla de Z. enero 2022.



Autorización de impresión de tesis

DEDICATORIA

Dedico este éxito y todo lo que soy a mi persona favorita en este universo: mi madre. Eres mi mayor ejemplo de lucha, esfuerzo y sacrificio, nos has dado un amor incondicional y nos has impulsado a seguir adelante con nuestro propio esfuerzo. Podré escribir páginas enteras de lo que representas para mí, lo que me has enseñado y de cuanto amor te tengo, pero aun así no me alcanzaría la vida para demostrártelo.

A mis hermanas: Akira, Erika y Zayuri les dedico también lo que he logrado y lo que sigue en el camino, las amo de manera más incondicional con la que podría amar, y sé que todo lo que hemos pasado y lo que vendrá lo haremos juntas.

A Salma, Miguel, Paulina, Evelyn, Edwin, Mariana, Milagros e Ingrid, que estuvieron conmigo en una de las épocas más oscuras de mi vida, y que me animaron a seguir adelante, estos más de 10 años de amistad los han vuelto parte de mi familia.

A Amacalli y Marion, que agradezco a la vida por haberlas puesto en mi camino y que me dieran su amistad incondicional, las llevaré en el corazón.

AGRADECIMIENTOS

A mis maestros y a cada uno de los adscritos con los que he trabajado, me enseñaron innumerables cosas y me encaminaron para ser una mejor profesionista y persona, lo que agradeceré una eternidad.

A las personas que han estado conmigo en algún momento de mi vida, y a los amigos que conocí durante este periodo, gracias por estar ahí.

“Recuerda mirar siempre a las estrellas y no abajo hacia tus pies. Trata de darle sentido a lo que ves y pregúntate qué haces en el universo. Sé curioso. Por más dura que la vida pueda parecer, siempre hay algo que puedes hacer para llegar al éxito. Lo importante es que nunca te des por vencido”.

Stephen W. Hawking

Índice

Tabla de abreviaturas -----	6
Resumen -----	7
Introducción -----	8
Marco teórico -----	9
Antecedentes generales -----	9
Antecedentes específicos -----	17
Justificación -----	21
Planteamiento del problema -----	22
Pregunta de investigación -----	23
Objetivos -----	24
Material y métodos -----	25
Operacionalización de las variables -----	26
Análisis estadístico -----	28
Resultados -----	29
Discusión -----	34
Conclusión -----	37
Bibliografía -----	38
Anexos -----	41

TABLA DE ABREVIATURAS

CA	Conducto arterioso
PCA	Persistencia del conducto arterioso
PCA-HS	Persistencia del conducto arterioso hemodinámicamente significativo
VPM	Volumen plaquetario medio
Índice RPR	Índice ancho de distribución eritrocitaria a plaquetas
Índice MPR	Índice volumen plaquetario medio a plaquetas
fl	Fentolitros
Rho	Guanosina trifosfatasa pequeña Rho
Rock	Rho-cinasa
PaO ₂	Presión arterial de oxígeno
CYP450	Citocromo P450
AMPc	Adenosin monofosfato cíclico
GMPc	Guanosin monofosfato cíclico
PGE	Prostaglandina E
COX	Ciclooxigenasa
EP	Receptor de prostaglandina
MLCK	Cadenas ligeras de miocina
NO	Óxido Nítrico
eNOS	Óxido nítrico endothelial
SMC	Células de músculo liso
CO	Monóxido de carbono
HS ₂	Sulfuro de hidrógeno
ATP	Adenosin trifosfato
TRP	Receptores transitorios potenciales
TRPM3	Receptor transitorio potencial de melastatina 3
HOSS	Sistema de detección de oxígeno homeostático
IP ₃	Trifosfato de inositol
ET	Endotelina
GluR	Receptor inotrópico de glutamato
IEL	Lámina elástica interna
ECM	Matriz extracelular
15-PGDH	15-hidroprostaglandina deshidrogenasa
CE	Células endoteliales
TGF-B1	Factor de crecimiento transformador B1
Epac	Proteína de intercambio activada por AMPc
IL-15	Interleucina-15
VEGF	Factor de crecimiento de células endoteliales
Gp	Glicoproteína
PDW	Ancho de distribución plaquetaria

RESUMEN

Introducción: La incidencia en México de persistencia del conducto arterioso (PCA) es del 5-10%. (27) Estudios demuestran relación entre la cuenta y/o mala función plaquetaria con menor tasa de cierre del conducto arterioso.

Objetivo: Identificar la asociación y correlación entre alteraciones en la cuenta e índices plaquetarios y persistencia del conducto arterioso en recién nacidos.

Metodología: Estudio de casos y controles. Se revisaron expedientes de pacientes del área de Neonatología del Hospital Universitario de Puebla de febrero 2016 a agosto 2021. Incluimos pacientes con diagnóstico de Persistencia del Conducto Arterioso por ecocardiografía y que tengan biometría hemática a las 24 horas de vida, excluimos pacientes con cardiopatía congénita mayor, cromosomopatías y patología hematológica.

Resultados: 74 pacientes, 37 en el grupo con PCA y 37 en el grupo control. Las plaquetas en el grupo con PCA mostró un recuento menor ($154.9 \times 10^3/\mu\text{L}$, $p < 0.001$) comparado con el control ($219 \times 10^3/\mu\text{L}$ $p < 0.001$), sin variabilidad del volumen plaquetario medio (VPM) (9.6 fl vs 9.4 fl), con índice VPM a plaquetas (MPR) e índice ancho de distribución eritrocitaria a plaquetas (RPR) altos ($p < 0.001$). Identificamos trombocitopenia (OR: 7.53, IC 95% 2.4-23.6, $p < 0.001$), $\text{MPR} > 0.05$ (OR: 2.19, IC 95% 1.46-10, $p < 0.005$) y un $\text{RPR} > 0.08$ (OR: 8.7, IC 95% 2.56-29.5, $p < 0.001$) como factores de riesgo.

Conclusiones: la trombocitopenia, el índice $\text{MPR} > 0.05$ y un índice $\text{RPR} > 0.08$ son factores de riesgo para PCA.

INTRODUCCIÓN

Durante la vida intrauterina hasta el 41% del gasto ventricular combinado pasa a través del conducto arterioso, por lo que debe permanecer abierto durante la vida fetal para mantener la circulación "en serie" de la sangre. Sin embargo, después del nacimiento, cuando los pulmones comienzan a funcionar, se mantiene una circulación "paralela", lo que hace que el conducto arterioso no sea funcional e inicie el proceso de cierre. (1)

La velocidad y el grado de cierre está regulado por fuerzas contrarias que provocan vasodilatación o vasoconstricción; involucrando dos cierres: el funcional, que ocurre pocas horas después del nacimiento y es causado por la constricción del conducto arterioso; y el anatómico, que está mediado principalmente por remodelación vascular. (2)

Mediante estudios observacionales que han intentado identificar la función exacta de las plaquetas dentro del cierre del conducto en modelos murinos; se ha encontrado que las plaquetas juegan un rol en el cierre anatómico del conducto arterioso, donde formarán un trombo y darán paso a la oclusión total de la luz vascular. (3)

En seres humanos se ha tratado de identificar la función de las plaquetas en la persistencia del conducto arterioso con resultados contradictorios. Por lo que el objetivo de esta investigación es conocer la asociación entre alteraciones en el recuento e índices plaquetarios y la presencia de persistencia del conducto arterioso en el recién nacido.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes generales:

Conducto arterioso

El conducto arterioso (CA) es una porción vascular central que conecta la arteria pulmonar a la aorta, permitiendo que la sangre oxigenada, proveniente de la placenta, evite los pulmones fetales y entre a la circulación sistémica. El rápido cierre del conducto es esencial para la transición vascular a un patrón extrauterino, dividiendo la circulación pulmonar de la sistémica. (4,5)

Después del parto, el CA debe cerrarse para permitir una perfusión adecuada, si este no se cierra durante los primeros días de vida, se produce una derivación de izquierda a derecha denominada Persistencia del Conducto Arterioso (PCA). (6)

En los recién nacidos, el cierre del CA ocurre en dos fases: 1) cierre "funcional" de la luz por constricción del músculo liso, dentro las primeras a las 48 horas después del nacimiento; debido a un incremento en la presión parcial de oxígeno y una disminución en la circulación sistémica de prostaglandinas y sus receptores en la pared del CA, y 2) una oclusión "anatómica" de la luz a lo largo de las siguientes 2 a 3 semanas, secundario a un aumento del espesor de la íntima y pérdida de células musculares lisas de la media muscular interna, generado por una "zona hipoxémica". (5, 7)

El cierre funcional del conducto ocurre casi en el 50% de los recién nacidos de término a las 24 horas, en el 90% a las 48 horas, y casi en el 100% a las 72 horas después del nacimiento. Este porcentaje de cierre es menor en los recién nacidos prematuros, y va a depender de la edad gestación al nacimiento; reportándose, a los 4 días de vida, del 90% para los mayores de 30 semanas, del 45% para los de 28-29 semanas, 16% para los de 26-27 semanas, y un cierre del 4% para aquellos nacidos entre las 24-25 semanas. Comparando el porcentaje de cierre para el alta de la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, en los nacidos de término sería del 100%, mientras que para los prematuros entre las 24-25 SDG será del 54%. (5)

La falla del cierre del conducto arterioso, es primariamente una afección de la prematurez, y aunque se dice que la incidencia de persistencia del conducto arterioso es inversamente

proporcional a la edad gestacional, también afecta a 57 de cada 100, 000 recién nacidos vivos a término. (4, 7)

Otros factores asociados a riesgo de persistencia del conducto arterioso en los recién nacidos son; síndrome de dificultad respiratoria, alto volumen de líquidos intravenosos en la primera semana, sepsis, ruptura de membranas prolongada, uso de furosemide, sexo masculino, entre otros, y aunque se considera un defecto esporádico afectado por diversos factores, se han identificado síndromes genéticos que se manifiestan con frecuencia con PCA; aun así, solo el 10% de los casos de PCA están asociados con anomalías cromosómicas. (4, 8)

Factores promotores del cierre postnatal del CA	Factores promotores de la persistencia del CA en prematuros
Factores moleculares	
Incremento de la PaO ₂ Disminución de las prostaglandinas Activación del citocromo P450 Incremento de los niveles de endotelina-1 Producción de isoprostanos Inhibición de los canales de potasio Activación de receptores transitorios de canales potenciales Disminución de los niveles intracelulares del AMPc y/o GMPc Angiotensina II Bradicinina Acetilcolina Norepinefrina Activación de RhoA, RhoB, Rock1 y Rock2	Hipoxia Incremento de la señalización del óxido nítrico Incremento de la señalización de las prostaglandinas
Factores fisiológicos	
Disminución de la resistencia vascular pulmonar Incremento de la resistencia vascular sistémica	Flujo sanguíneo prolongado bidireccional o de derecha-izquierda Flujo sanguíneo de baja velocidad
Factores estructurales	
Células de músculo liso contráctil maduras Almohadillas de la íntima prominentes Vasa vasorum Zona de isquemia y/o necrosis Adhesión plaquetaria al lumen	Capa fina o músculo liso inmaduro Insuficiente desarrollo de las almohadillas de la íntima Trombocitopenia o disfunción plaquetaria

Tomado de: Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. (2020) Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. Pediatrics; 146(5): e20201209

Mecanismos reguladores de apertura y cierre del conducto arterioso

Una interacción compleja de factores como el aumento de la sensibilidad de las células de músculo liso a los efectos vasodilatadores de las prostaglandinas circulantes y el óxido

nítrico, insuficiencia suprarrenal temprana, trombocitopenia y función plaquetaria alterada, también pueden desempeñar un papel en la permeabilidad ductal prolongada. (9)

En el análisis detallado de la histología del conducto arterioso fetal, se observa que contiene una lámina elástica interna más suelta, pero desprovista de fibras elásticas en la túnica media. En cambio, un conducto maduro y listo para el cierre, contiene arreglos en espiral de fibras musculares lisas, una lámina elástica interna fragmentada y un número creciente de almohadillas de la íntima compuestas de células medianas que sobresalen hacia la luz del vaso, mientras que, en un paciente con persistencia, el vaso de la gestación a término contiene láminas elásticas intactas engrosadas y/o fibras elásticas ectópicas y carece de almohadillas íntimas. (1, 6)

Cierre funcional

Vasodilatación

Durante la vida fetal, la hipoxia intrauterina trabaja sinérgicamente con la prostaglandina E2 (PGE2) circulante para mantener la permeabilidad del CA. La velocidad y el grado de cierre están regulados por fuerzas contrarias que provocan vasodilatación o vasoconstricción, por lo que, en este momento, los factores vasodilatadores son más activos que los vasoconstrictores. (1, 2)

Prostaglandina E2:

La PGE2 se produce tanto en la placenta como en el conducto arterioso, se sintetizan a partir del ácido araquidónico por las ciclooxigenasas (COX) 1 y 2. Estas son metabolizadas en el pulmón y el flujo sanguíneo pulmonar bajo conduce a una reducción en el aclaramiento de las prostaglandinas, lo que aumenta su concentración. Mantiene la permeabilidad del CA a través de varios receptores de PGE (EP2, EP3 y EP4). La activación de receptores de PGE2 inhibirán el flujo y disminuirán el calcio intracelular, así como la PGE2 bloqueará la fosforilación de las cadenas ligeras de miocina (MLCK), produciendo vasodilatación del CA. (1, 2)

Factores vasodilatadores no relacionados con la PGE2

El óxido nítrico (NO) es producido por la sintetasa de óxido nítrico endotelial (eNOS) en el endotelio luminal y el endotelio de vasa vasorum, y este se difunde en las células del músculo liso (SMC) adyacentes para disminuir la concentración de calcio intracelular. La baja concentración de calcio relaja las SMC y promueve la vasodilatación. Se ha demostrado que la PGE2 y el NO se acoplan para una compensación recíproca, de modo que la inhibición de uno de ellos aumenta la concentración del otro. (1, 2)

Otra vía vasodilatadora es la familia de los péptidos natriuréticos. Son péptidos producidos en el corazón, que pueden dilatar los vasos en respuesta de estrés cardiaco. Desempeñan un papel importante en la regulación del volumen de líquido corporal y la presión arterial. Se ha demostrado que el péptido natriurético auricular dilata el CA de ratón in vivo. (1, 2)

Además del NO, otros gases, como el monóxido de carbono (CO) y el sulfuro de hidrógeno (H₂S) también pueden dilatar el CA. El CO dilata el CA debido a la inhibición de una reacción de monooxigenasa, interrumpiendo así la señalización de la endotelina-1. Cuando la PGE2, el NO y el CO se suprimen, el H₂S, abre los canales de potasio sensibles al ATP, estimulando la vasodilatación. (1, 10)

Otros factores son los canales de los receptores transitorios potenciales (TRP) que participan en la homeostasis de la osmorregulación, ajustando y disminuyendo la osmolaridad sérica, pudiendo contribuir al cierre del CA. El TRP de la melastatina 3 (TRPM3) se expresa en gran medida en las células de músculo liso ductales y actúa como un canal de calcio que aumenta el Ca²⁺ intracelular. La progesterona es un inhibidor natural de TRPM3 y puede prevenir el cierre ductal en el útero. (1, 11)

Vasoconstricción:

En la vida postnatal la constricción del conducto se mantiene a través de 3 factores: a) disminución de la concentración de prostaglandinas por la pérdida de la fuente placentaria y aumento de la eliminación por los pulmones, y disminución del número de receptores EP4 en la pared ductal; b) aumento de la presión arterial de oxígeno y c) disminución de la resistencia de la presión arterial dentro del lumen del conducto arterioso. (1)

Vías de oxígeno:

Las células de músculo liso del conducto arterioso pueden detectar oxígeno a través de una red mitocondrial dinámica, y en conjunto con otros tejidos, forman parte de un sistema de detección y respuesta de oxígeno denominado sistema de detección de oxígeno homeostático (HOSS). Después del nacimiento, el oxígeno arterial aumenta bruscamente. En resumen, el incremento de oxígeno induce a las especies reactivas de oxígeno e inhiben el canal de potasio y la despolarización de la membrana, que causa un aumento en el flujo de calcio intracelular, debido a la apertura del canal de calcio y de las reservas del retículo sarcoplásmico sensibles al trifosfato de inositol (IP3), lo que induce la contracción de la célula de músculo liso. (1, 2)

El citocromo P450 (CYP450) y la endotelina-1 (ET-1) también participan conjuntamente en los mecanismos subyacentes a la constricción del CA inducida por oxígeno. Las enzimas del CYP450 catalizan una serie de reacciones para modular la inflamación, angiogénesis y el tono vascular. La estimulación del receptor de endotelina A (ETA) aumenta en respuesta al oxígeno y media la constricción ductal a través de la producción de ET-1. (1, 2)

Otro posible factor de constricción mediada por oxígeno es el ácido retinoico, un metabolito de la vitamina A. Wu et al, encontraron que en las ratas fetales nacidas del grupo tratado con vitamina A por vía materna, se acelera el desarrollo de los canales de calcio dependiente de voltaje, en pocas palabras, acelera la maduración del ducto arterioso en ratas prematuras. (12)

Vías no relacionadas con el oxígeno:

El glutamato promueve la contracción del conducto arterioso a través de la producción de noradrenalina mediada por la subunidad 1 del receptor inotrópico de glutamato (GluR1). Fujita y col, mediante la realización de un aminograma en suero de 27 recién nacidos, encontraron que las concentraciones de glutamato eran significativamente más bajas en menores de 28 SDG con persistencia de conducto arterioso. (1, 13)

Hay otros agentes que circulan en la sangre que transmiten efectos vasoconstrictores sobre el CA. Por ejemplo, la bradicinina a medida que aumenta su concentración, hará

que el CA tenga respuestas predominantemente constrictivas. Los corticoesteroides también inducen la constricción del CA, en combinación con indometacina, probablemente mediante la atenuación de la sensibilidad del CA a la PGE2 y por el aumento de su catabolismo por la 15-hidroxiprostaglandina deshidrogenasa (15-PGDH). Además, Kemmotsu y colaboradores mediante cultivos de células de músculo liso del CA y de la aorta proveniente de ratas, demostraron que la administración antenatal de betametasona promovía el ensanchamiento de la íntima del CA. (10, 14)

Cierre anatómico

La remodelación del CA es esencial para el cierre anatómico permanente y para evitar la reapertura. El proceso es complejo y aún no se comprende completamente, siendo varios los mecanismos que influyen, como: la formación del cojín de la íntima, la migración y proliferación de células de músculo liso, la producción de matriz extracelular, la proliferación de células endoteliales y la interacción de las células sanguíneas. (2)

Factores que regulan la proliferación y la migración de células de músculo liso.

La remodelación del CA comienza con la separación de las células endoteliales (CE) de las láminas elásticas internas (IEL), lo que da como resultado a la creación de un espacio subendotelial para la migración y la proliferación de células de músculo liso (SMC) indiferenciadas. Estos factores incluyen la PGE2, ácido retinoico, factor de crecimiento transformador B1 (TGF-B1) y señalización Notch. (2)

Prostaglandina E2:

La PGE2 induce la migración de SMC a través de la proteína de intercambio activada por la vía cAMP (Epac) y la producción de hialuronato. La PGE2 tiene efectos paradójicos sobre los aspectos funcionales y anatómicos del cierre en el CA, es decir, vasodilatación y remodelación, por lo que prepara al conducto para su cierre postnatal. (1, 2)

Ácido retinoico:

El ácido retinoico también participa en la remodelación vascular promoviendo la proliferación de SMC y ECM, disminuyendo la apoptosis, en otras palabras, el ácido retinoico estimula el cierre funcional y anatómico del conducto. (12)

Factor de crecimiento transformador B1

El TGF-B1 ancla el citoesqueleto del SMC al ECM, lo que hace que las SMC sean más adherentes y menos migratorias. Aumenta la formación de la placa local al aumentar la adhesión de la integrina con el citoesqueleto, posiblemente manteniendo la tensión necesaria para mantener la contractura del CA durante la remodelación. (1)

Señalización Notch

El sistema Notch está altamente expresado en la vasculatura humana y regula el comportamiento celular, incluida la proliferación, migración y angiogénesis. Una disminución de los receptores Notch en las células de músculo liso se asocia con una baja regulación de las expresiones relacionadas con la contracción. (1)

Matriz extracelular

La matriz extracelular consta de hialuronato, fibronectina, sulfato de condroitina y elastina, y cada uno de ellos tiene un papel diferente en la remodelación del CA. (2)

Hialuronato

Es importante durante la remodelación del CA debido a sus efectos en la promoción de la migración de SMC. Está regulado por otros factores, incluidos el TGF-B1, PGE2 e interleucina 15 (IL-15), lo que ocasionará una mayor actividad de la sintetasa de hialuronato en las SMC potenciando su migración al espacio subendotelial. (2, 15)

Fibronectina

La fibronectina es secretada por las SMC del conducto arterioso y puede promover la migración de las mismas hacia el subendotelio en el proceso de formación del cojín íntimo. (2)

Sulfato de condroitina

El sulfato de condroitina promueve la remodelación del CA al respaldar la estabilidad del hialuronato y al alterar el ensamblaje de las fibras de elastina. Promueve la migración de las células de músculo liso indirectamente al favorecer su desprendimiento de la elastina y regula la síntesis de fibronectina. (2)

Elastina

La elastina confiere elasticidad a los vasos sanguíneos y contribuye a mantener la permeabilidad de la arteria pulmonar. La pérdida de la proteína de unión a elastina y la producción de péptidos de elastina pueden mejorar la migración de las SMC del conducto arterioso. (2)

Factores que afectan las células endoteliales

En el proceso de remodelación del CA, las células endoteliales se separan de la lámina elástica interna para crear un espacio subendotelial para la migración adicional de células de musculo liso y células endoteliales, la cual está influenciada por las integrinas y factor de crecimiento de células endoteliales (VEGF). (2)

El VEGF regula la remodelación del CA induciendo una respuesta inflamatoria y dando comienzo al reclutamiento de monocitos y macrófagos en la pared ductal, que produce el factor de crecimiento derivado de plaquetas que es esencial para la migración y proliferación. (1)

Interacción de las células sanguíneas

Las células mononucleares activadas por la isquemia de la pared vascular inducida por respuestas inflamatorias, han sido postuladas como necesarias para la remodelación del CA. Después de la constricción del CA, las células mononucleares VLA4+ (monocitos y macrófagos) se adhieren a la luz del conducto, a través de la molécula de adhesión de células vasculares 1 expresada en las células de la luz ductal. (2)

Las plaquetas tienen un papel central en el cierre permanente del CA. Se ha demostrado que, durante la constricción, las CE se desprenden y desencadenan el reclutamiento de plaquetas que pasan a través del CA con constricción. La formación de un tapón de plaquetas sella el lumen residual del CA constreñido y facilita la remodelación luminal. (2)

Antecedentes específicos:

Plaquetas y su relación con el conducto arterioso

En 2010, Echtler y cols, mediante inmunohistoquímica en secciones del ducto arterioso de ratones, demostraron la presencia de células que expresan la glicoproteína (Gp) GpIIb-IIIa (integrina específica del linaje plaquetario que media la agregación plaquetaria), además encontraron que favorecen el cierre en cuestión de 1 a 3 horas después del nacimiento. Tiñendo las secciones para GpVI, también observaron la deposición de plaquetas activadas, diseminadas y parcialmente desgranuladas, unidas a la matriz extracelular del conducto arterioso. Al infundir plaquetas marcadas con diclorofluoresceína, demostraron la adhesión de plaquetas al aspecto luminal del ductus, posteriormente esas plaquetas reclutaron más plaquetas circulantes adicionales, lo que llevó a la formación de trombos dentro de la luz, resultando en la oclusión completa del conducto arterioso. (3)

En ese mismo estudio, Echtler, realizó una cohorte retrospectiva para determinar el impacto de la trombocitopenia sobre el riesgo de PCA. El estudio incluyó a 123 recién nacidos prematuros, dividiendo los grupos en trombocitopénicos y no trombocitopénicos. Encontraron que la media del recuento de plaquetas en el grupo trombocitopénico fue de $125 \times 10^3/\mu\text{L}$, mientras que en el grupo no trombocitopénico fue de $232 \times 10^3/\mu\text{L}$. Lograron concluir que la trombocitopenia fue un predictor independiente de PCA con relevancia hemodinámica, revelando que un recuento plaquetario bajo se asocia con un aumento de 13 veces el riesgo de permeabilidad del ducto arterioso. (3)

En el estudio de cohorte prospectivo realizado por Kulkarni y colaboradores en 2014, evaluaron si la trombocitopenia en el prematuro dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento se asocia con un cierre tardío del conducto arterioso y una mayor proporción de persistencia del conducto arterioso hemodinámicamente significativo (PCA-HS). Se obtuvieron 3 grupos de acuerdo al recuento de plaquetas, clasificando en el grupo A a los $>150 \times 10^3/\mu\text{L}$, en el grupo B a los de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ a $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ y en el grupo C a los recién nacidos con $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$. Encontraron que la trombocitopenia dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento se asocia con el cierre tardío del CA en recién nacidos

prematuros, observando también que la media de cierre del CA en el grupo C fue de 10 días, en comparación con 2 días en los grupos A y B. (16)

Dizdar y cols en 2011, con el objetivo de determinar la asociación entre el recuento plaquetario y la incidencia y/o cierre del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros; evaluaron retrospectivamente a 2 grupos de recién nacidos, el primero con persistencia del conducto arterioso y el grupo control. Analizaron el recuento de plaquetas y otros índices plaquetarios como el volumen plaquetario medio (VPM) y el ancho de distribución plaquetaria (PDW) de ambos grupos dentro de los primeros 3 días de vida. Encontraron que los recuentos de plaquetas fueron significativamente menores en el grupo con PCA. El análisis multivariado, que incluyó la edad gestacional, presencia de SDR, trombocitopenia y PDW, mostró que la PCA-HS se asoció independientemente con el recuento de plaquetas bajo, un PDW alto y la presencia de SDR. Sin embargo, no hubo relación entre el recuento plaquetario y la persistencia o cierre después del tratamiento médico, así como con otros índices plaquetarios. (17)

Bas-Suárez y cols (2014), investigaron la asociación entre el nadir del recuento de plaquetas en los primeros 7 días de vida y la tasa de PCA-HS, así como la tasa de respuesta al tratamiento con inhibidores de la ciclooxigenasa. Realizaron una cohorte retrospectiva de 194 recién nacidos de muy peso bajo al nacer. Sin embargo, ellos no encontraron significancia estadística del nadir de plaquetas a los 2 días de vida entre sus 2 grupos de estudio y la presencia de PCA-HS, así como su asociación con la falta de respuesta al tratamiento. (18)

Teniendo esto de base, Sallmon y Weber en 2018 con el objetivo de analizar si los recuentos de plaquetas antes del inicio y durante la terapia farmacológica de la PCA están relacionados con el fracaso del tratamiento en recién nacidos con muy bajo peso al nacer, realizaron un estudio de cohorte retrospectivo con 471 recién nacidos, y aunque el análisis de la curva ROC no reveló un valor plaquetario específico que pudiera predecir el fracaso del tratamiento; encontraron asociaciones significativas entre recuentos bajos de plaquetas durante la terapia farmacológica y el fracaso del tratamiento, teniendo en cuenta también un peso corporal más bajo y la presencia de preeclampsia. (19)

Simon y colaboradores, realizaron un metaanálisis de todos los estudios hasta la fecha del 2014 que abordaban la relación entre el recuento de plaquetas en los primeros días de vida y el conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros. Obtuvieron 11 estudios de cohorte con un total de 3479 recién nacidos prematuros. Mostraron una asociación positiva significativa entre la persistencia del conducto arterioso y un recuento de plaquetas $<150 \times 10^3/\mu\text{L}$ y entre la persistencia del conducto hemodinámicamente significativo (PCA-HS) y recuentos de plaquetas $<100 \times 10^3/\mu\text{L}$. Concluyendo, este metaanálisis revela una asociación marginal pero significativa entre los recuentos bajos de plaquetas en los primeros días de vida y la persistencia del conducto arterioso en recién nacidos prematuros. (20)

Otro metaanálisis realizado para estudiar la asociación del recuento de plaquetas y el fracaso farmacoterapéutico de la PCA en prematuros, es el de Mitra y cols en 2011. Incluyeron ocho estudios con un total de 1087 prematuros, encontrando que los recuentos de plaquetas fueron significativamente más bajos en los prematuros con fracaso del tratamiento, con una diferencia de medias de $31.08 \times 10^3/\mu\text{L}$, además observaron que hay una asociación significativa del fracaso de la terapia con trombocitopenia con un OR de 1.75. (21)

Con la premisa de que las plaquetas maduras e inmaduras exhiben distintas propiedades hemostáticas, en el 2020, Sallmon y cols. realizaron un estudio observacional donde investigaron el número de plaquetas maduras e inmaduras durante la primera semana de vida posnatal y su asociación con la PCA-HS en prematuros de muy bajo peso al nacer. Con un total de 69 recién nacidos, encontraron una menor edad gestacional en aquellos con PCA-HS (25 0/7 SDG vs 29 0/7 SDG $p < 0.001$) y una menor fracción de plaquetas maduras, además, el análisis de regresión logística reveló que los recuentos de plaquetas maduras, pero no los valores de la fracción de plaquetas inmaduras, eran predictores independientes de la PCA. (22)

En 2019, Guler y cols, realizaron un estudio retrospectivo para evaluar la utilidad de los índices plaquetarios postnatales tempranos en la predicción de la PCA-HS. Con un total de 481 recién nacidos encontraron que los índices plaquetarios como el VPM y la masa planetaria fueron significativamente más bajos en el grupo con PCA y el índice RPR fue

más alto. También demostraron en el análisis de regresión logística que el SDR, un VPM <7.85 y el índice RPR > 0.070 como factores de riesgo independientes para la PCA-HS, con un RR de 2.39, 3.71 y 5.33 respectivamente. (23)

Demir y colaboradores (2014) realizaron un estudio para evaluar si la masa plaquetaria contribuye o no al cierre del conducto arterioso en prematuros. Realizaron un estudio retrospectivo que incluyó a 115 recién nacidos con PCA-HS y 120 recién nacidos sin PCA. Analizaron el recuento de plaquetas, volumen plaquetario medio, ancho de distribución plaquetaria y calcularon la masa plaquetaria. Encontraron que el recuento de plaquetas no es un factor de riesgo en el cierre de la PCA-HS en prematuros, pero la masa plaquetaria baja y el VPM alto aumentaron significativamente el riesgo de permeabilidad de la PCA. (24)

Dani y Poggi en 2013 realizaron un estudio observacional con el objetivo de evaluar la relación entre el recuento de plaquetas y el VPM con la aparición de PCA y su resistencia al cierre con ibuprofeno en recién nacidos extremadamente prematuros. Encontraron que una edad gestacional de 23 a 25 semanas y un recuento de plaquetas menor de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$ son factores independientes que aumentan significativamente el riesgo de desarrollar PCA con un OR de 1.25 y 4.50 respectivamente, sin embargo, no observaron ningún efecto del VPM sobre la persistencia del conducto arterioso. (25)

Akar y cols, en 2016 realizaron un estudio de cohorte retrospectivo en pacientes prematuros con diagnóstico de PCA-HS con el objetivo de evaluar la masa y los índices plaquetarios en las primeras 24 horas de vida y su efectividad en el cierre del conducto arterioso. Incluyeron 77 recién nacidos divididos en 2 grupos después de recibir el primer curso de ibuprofeno para el cierre de PCA. Identificaron que en ambos grupos la cuenta plaquetaria, el VPM y la masa plaquetaria a las 24 horas de vida no afectan el cierre de la PCA-HS. (26)

JUSTIFICACIÓN

La persistencia del conducto arterioso es la cardiopatía vascular más común en México; en 1 de cada 2000 a 2500 nacimientos, y ocupa entre el 5 y el 10% de las cardiopatías congénitas, ya sea como anomalía aislada o en asociación con otras cardiopatías. (27)

Esta patología condiciona sobrecarga hemodinámica en recién nacidos prematuros y es también una de las principales causas de mortalidad y morbilidad entre estos bebés. (1)

Las consecuencias clínicas de un conducto arterioso permeable se relacionan con el grado de cortocircuito ductal izquierda-derecha y con el cambio del flujo sanguíneo hacia los pulmones, desde los riñones y el intestino, resultando en la combinación de sobrecirculación pulmonar, hipertrofia ventricular izquierda y la reducción de la perfusión de órganos periféricos, lo que conllevará además, a un aumento del riesgo de una serie de resultados clínicos perjudiciales como insuficiencia cardíaca congestiva, hemorragia intraventricular, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, disminución del filtrado glomerular y eventualmente muerte. (5-7)

Algunos estudios han tratado de demostrar el rol de las plaquetas en el cierre del conducto arterioso, arrojando resultados contradictorios. En algunos, una asociación entre una baja cuenta de plaquetas y la falta de cierre espontáneo o farmacológico del conducto arterioso se ha identificado en recién nacidos muy prematuros. En otros estudios, argumentan que la función de las plaquetas, y no el número, es el regulador clave del cierre del PCA en prematuros. (8)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cierre postnatal del conducto arterioso es estimulado por el aumento de la tensión de oxígeno, la retirada de factores vasodilatadores, por aumento de los factores vasoconstrictores, plaquetas, madurez morfológica y una predisposición genética. (8)

Conocer los factores de riesgo predisponentes a la persistencia del conducto arterioso en los recién nacidos, permite identificar a aquellos neonatos con un riesgo aumentado de padecer la enfermedad, mantener una vigilancia estrecha y brindar un tratamiento oportuno.

La presente investigación pretende identificar la asociación y correlación entre las alteraciones de la cuenta plaquetaria y en los índices plaquetarios con la persistencia del conducto arterioso en recién nacidos ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Universitario de Puebla en el periodo del 1 de febrero del 2016 al 31 de agosto del 2021.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la asociación y correlación entre alteraciones en la cuenta plaquetaria y/o los índices plaquetarios con la persistencia del conducto arterioso permeable en recién nacidos?

OBJETIVOS

Objetivo General:

Identificar la asociación y correlación entre alteraciones de la cuenta plaquetaria e índices plaquetarios y la persistencia del conducto arterioso en recién nacidos.

Objetivos específicos:

Identificar a los recién nacidos con diagnósticos de persistencia de conducto arterioso ingresados en la unidad de neonatología del Hospital Universitario de Puebla en el periodo del 1 de febrero de 2016 al 31 de agosto de 2021.

Identificar las alteraciones en la cuenta plaquetaria durante las primeras 24 horas de vida en los recién nacidos ingresados en la unidad de neonatología del Hospital Universitario de Puebla.

Calcular los índices RDW/Plaquetas y el índice VPM/Plaquetas durante las primeras 24 horas de vida en los recién nacidos ingresados en el servicio de neonatología del Hospital Universitario de Puebla.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: observacional, analítico, retrospectivo de casos y controles

Espacio: unidad de neonatología del Hospital Universitario de Puebla

Tiempo: 1 de febrero de 2016 al 31 de agosto del 2021

Individuos: recién nacidos

Criterios de inclusión:

Recién nacidos ingresados en la unidad de neonatología del Hospital Universitario de Puebla.

Recién nacidos con diagnóstico por ecocardiografía realizado por cardiólogo pediatra de persistencia del conducto arterioso.

Recién nacidos con resultado de biometría hemática en las primeras 24 horas de vida.

Criterios de exclusión:

Recién nacidos con diagnóstico de asfixia perinatal, malformaciones congénitas y/o cardiopatía congénita.

Recién nacidos con patología hematológica o inmunológica congénita previa

OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES:

Variables de estudio

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sexo	Conjunto de características biológicas, físicas y anatómicas que definen a los seres humanos como hombre y mujer	Sexo reportado en el expediente clínico	Cualitativa nominal	1. Hombre 2. Mujer
Edad gestacional	Número de semanas entre el primer día del último período menstrual normal de la madre y el día del parto	Semanas de gestación al nacimiento reportadas en el expediente clínico	Cuantitativa continua	Semanas
Peso al nacimiento	Atracción ejercida sobre un cuerpo por la fuerza de la gravedad de la tierra	Cantidad de kilogramos determinada por báscula de precisión al nacimiento	Cuantitativa continua	Gramos
Historia materna				
Preeclampsia	Cifras tensionales sostenidas por arriba de 140/90 asociado a proteinuria en embarazadas con edad gestacional mayor a 20 semanas	Presencia de preeclampsia materna al nacimiento del recién nacido descrita en la historia clínica perinatal	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Uso de esteroides	Administración de corticoides se administran a las mujeres con embarazos entre 24 y 34 semanas de gestación en riesgo de parto prematuro para promover la producción de surfactante	Administración de corticoides a la madre del recién nacido reportado en la historia clínica perinatal	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Historia neonatal				
Síndrome de dificultad respiratoria	Cuadro respiratorio agudo de distinta etiología que inicia en las primeras 24 horas de vida con clínica de taquipnea, dificultad respiratoria y cianosis	Reporte de diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria en el expediente del recién nacido	Cualitativa nominal	3. Si 4. No
Uso de surfactante	Extracto natural modificado derivado	Aplicación de surfactante	Cualitativa nominal	1. Si 2. No

	del pulmón porcino o bovino cuya función es compensar el déficit de surfactante y reestablecer la tensión superficial alveolar	exógeno reportado en la historia clínica del recién nacido		
Uso de vasopresores	Fármaco que causa un aumento de la presión arterial, utilizados para revertir la insuficiencia circulatoria.	Uso de vasopresores en las primeras 72 horas de vida reportadas en el expediente clínico	Cualitativa nominal	1. Si 2. No
Persistencia del conducto arterioso	Flujo detectable a través del ducto arterioso por ecocardiograma	Reporte de ecocardiograma realizado por cardiólogo pediatra anexo en el expediente clínico	Cualitativa Ordinal	Reporte de ecocardiograma
Análisis clínico				
Plaquetas	Trozo diminuto de célula en forma de disco que se encuentra en la sangre y el bazo y son fragmentos de células muy grandes de la médula ósea que se llaman megacariocitos	Reporte de recuento plaquetario realizado en las primeras 24 horas de vida del recién nacido	Cuantitativa discontinua	Número 1. <150 mil 2. >150 mil
Volumen plaquetario medio (MVP)	Prueba sanguínea que mide el tamaño promedio de las plaquetas	Reporte del volumen plaquetario medio en las primeras 24 horas de vida del recién nacido	Cuantitativa continua	Fentolitros (fL) 1. >9 fl 2. <9 fl
Índice relación VPM a plaquetas (MPR)	Índice que divide el volumen plaquetario medio entre el recuento plaquetario (VPM/Plaquetas)	Reporte de la división del índice VPM/Plaquetas obtenido del expediente clínico	Cuantitativa continua	Números 1. >0.05 2. <0.05
Índice relación RDW a plaquetas (RPR)	Índice que divide el ancho de distribución eritrocitaria y el recuento plaquetario (RDW/Plaquetas)	Resultado de la división del índice RDW/plaquetas obtenido del expediente clínico	Cuantitativa continua	Números 1. >0.08 2. <0.08

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Descripción general del estudio

Para ejecutar el estudio fue necesario recabar información proveniente del expediente clínico de pacientes ingresados en la unidad de neonatología del Hospital Universitario de Puebla en un periodo de 5 años.

La obtención de la información primaria para el análisis estadístico se llevó a cabo con la revisión de expedientes clínicos y la recolección de datos en la hoja de recolección para su posterior vaciamiento en una base de datos en el programa Excel. El análisis de datos se realizó en el programa SPSS Statistics 25.

Los resultados se muestran como rangos, media, desviación estándar y porcentajes para las características demográficas de los grupos de estudio. Para calcular la igualdad de medias de los datos paramétricos se utilizó t de Student y para los no paramétricos se usó U de Mann-Whitney. Se utilizó Chi cuadrada para las variables categóricas (en caso de obtener >20% con recuento menor de 5 se utilizó exacta de Fisher), para la correlación de las variables se usó la Rho de Spearman y para identificar la asociación se calculó Odds Ratio. Con el programa G*Power se obtuvieron el tamaño del efecto y la potencia estadística de los datos. Una probabilidad <0.05 fue considerada estadísticamente significativa.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 202 expedientes de pacientes ingresados en la unidad de neonatología del Hospital Universitario de Puebla, en el periodo comprendido del 1 febrero de 2016 al 31 agosto del 2021. Se obtuvieron un total de 37 pacientes en el grupo con persistencia del conducto arterioso (grupo PCA) y 37 recién nacidos en el grupo control, con los siguientes resultados.

Se encontró una mayor proporción del sexo masculino en ambos grupos, con el 54% y 56.7%. La media de edad gestacional de los grupos fue de 34 semanas para el grupo PCA y de 34.5 semanas para el grupo control. En cuanto al peso al nacimiento fue de 2065 gr \pm 986 gr y de 2272 gr \pm 806 gr para el grupo PCA y el control respectivamente.

Como se observa en la Tabla 1, no hubo diferencias significativas en la historia materna de preeclampsia o uso de esteroides, de igual manera, ni la presencia de dificultad respiratoria y el uso de vasopresores en las primeras 24 horas de vida fueron significativos, contrariamente al uso de surfactante que si se observó con mayor presencia en el grupo con PCA y este fue estadísticamente significativo.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los grupos de estudio

	PCA, n=37	Control, n=37	p valor
Edad gestacional	34 \pm 4.2	34.5 \pm 3.6	0.489
Género (M/F)	20/17 (54%/45.9%)	21/16 (56.7%/43.2%)	0.816
Peso al nacimiento (gr)	2065 \pm 986	2272 \pm 806	0.327
Historia materna			
Preeclampsia n (%)	7 (18.9%)	7 (18.9%)	1
Uso de esteroides n (%)	15 (40.5%)	21 (56.7%)	0.16
Historia neonatal			
SDR n (%)	37 (100%)	33 (89.1%)	0.115
Surfactante n (%)	17 (45.9%)	7 (18.9%)	0.024
Vasopresores n (%)	10 (27%)	4 (10.8%)	0.075

Los p valor estadísticamente significativos fueron subrayados. M: masculino, F: femenino, gr: gramos, SDR: síndrome de dificultad respiratoria.

En la Tabla 2. se observa que la diferencia de medias de la cuenta plaquetaria en el grupo PCA fue menor, con una media de $154.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ mientras que en el control fue de $219.2 \times 10^3/\mu\text{L}$. En cuanto a los índices plaquetarios, el índice MPR y el índice RPR fueron ligeramente mayores en el grupo de PCA con una media de 0.07 y 0.12, respectivamente.

Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos con el volumen plaquetario medio.

Tabla 2. Características analíticas entre los grupos de estudio

	Grupo PCA		Grupo control		p valor
	Media	DE	Media	DE	
Conteo plaquetario	154.9	± 50.5	219.2	± 59.7	<0.001
VPM	9.6	± 1.4	9.4	± 2.4	0.622
Índice MPR	0.07	± 0.03	0.04	± 0.02	<0.001
Índice RPR	0.12	± 0.05	0.08	± 0.03	<0.001

Los p valor estadísticamente significativos fueron subrayados. DE: desviación estándar, VPM: volumen plaquetario medio, MPR: índice volumen plaquetario medio/plaquetas, RPR: índice ancho de distribución eritrocitaria/plaquetas.

Con el objetivo de conocer si existían diferencias significativas en la presencia de conducto arterioso y el nivel de la cuenta plaquetaria y los índices plaquetarios, se llevó a cabo una t de Student y una U de Mann-Whitney, tomando como variable independiente la presencia o no de persistencia del conducto arterioso y como variables dependientes el nivel de la cifra plaquetaria, el volumen plaquetario medio, el índice MPR y el índice RPR en las primeras 24 horas de vida. Los resultados se pueden ver en la Tabla 3 y 4.

Tabla 3. Diferencias de medias del recuento de plaquetas y VPM entre los grupos de estudio

Variables	Persistencia del conducto arterioso				gl	t	p	1-β	d
	Si (n=37)		No (n=37)						
	M	DE	M	DE					
Plaquetas (10³/μL)	154.9	50.5	219.2	59.7	72	-5	<0.001	0.93	1.16
VPM (fl)	9.66	1.4	9.43	2.44	72	0.49	0.62	0.66	0.11

Los p valor estadísticamente significativos fueron subrayados. VPM: volumen plaquetario medio, fl: fentolitros, M: media, DE: desviación estándar, gl: grados de libertad, t: t de Student, 1-B: potencia estadística, d: tamaño del efecto

En la Tabla 3 se puede observar que el recuento plaquetario con una t de Student de -5, significativa con un tamaño del efecto (d) de 1.16 y una potencia estadística de 0.93, que superan los estándares altos de 0.50 y 0.80 respectivamente. Con lo que se logra resumir que existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

Tabla 4. Diferencias de medias del índice MPR e índice RPR entre los grupos de estudio

Variables	Persistencia del conducto arterioso		Z	U	p	1-β	d
	Si (n=37)	No (n=37)					
	Rango promedio	Rango promedio					
MPR (%)	47.54	27.46	-4.016	313	<0.001	0.63	0.9
RPR (%)	47.59	27.41	-4.038	311	<0.001	0.58	0.86

Los p valor estadísticamente significativos fueron subrayados. MPR: índice volumen plaquetario medio/plaquetas, RPR: índice ancho de distribución eritrocitaria/plaquetas, Z: grados de libertad, U: U de Mann-Whitney, 1-B: potencia estadística, d: tamaño del efecto.

En cuanto a los índices plaquetarios (Tabla 4), se observó una U de Mann-Whitney estadísticamente significativa en ambos índices, de 313 para el índice MPR y de 311 para el índice RPR, también es importante resaltar que ambos presentan un tamaño del efecto alto (>0.80) aunque la potencia estadística es menor del 80%.

Para conocer si la trombocitopenia (cuenta plaquetaria menor de 150 mil), el volumen plaquetario medio mayor de 9 fl, el índice MPR mayor de 0.05 y el índice RPR mayor de 0.08 tienen relación con la presencia de persistencia de conducto arterioso, se llevó a cabo una prueba de Chi-cuadrada, los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Tabla de contingencias entre las características analíticas y la persistencia del conducto arterioso

		Conteo plaquetario		VPM		Índice MPR		Índice RPR	
		<150	>150	>9 fl	<9 fl	>0.05	<0.05	>0.08	<0.08
		(10 ³ /μL)	(10 ³ /μL)						
PCA	Si	20	17	25	12	25	12	33	4
		12.5*	24.5*	21.5*	15.3*	19*	18*	25.5*	11.5*
	No	5	32	18	18	13	24	18	19
		12.5*	24.5*	21.5*	15.3*	19*	18*	25.5*	11.4*
X²		13.592		2.72		7.78		14.19	
p valor		<0.001		0.099		0.005		<0.001	
W		0.508		0.195		0.343		0.543	
1-β		0.86		0.514		0.557		0.916	
Phi		0.429		0.192		0.324		0.438	

Los p valor estadísticamente significativos fueron subrayados. * Recuentos esperados. VPM: volumen plaquetario medio, MPR: índice volumen plaquetario medio/plaquetas, RPR: índice ancho de distribución eritrocitaria/plaquetas, X²: chi cuadrado, W: tamaño del efecto, 1-B: potencia estadística, Phi: coeficiente de Phi

El análisis de Chi-cuadrada mostró que en los grupos de estudio existen diferencias significativas, que presentan un tamaño del efecto y potencia estadística que superan los

estándares altos de 0.50 y 0.80 respectivamente, con un coeficiente de Phi de los datos que mostró un valor de 0.42, 0.32 y 0.43 para la trombocitopenia, índice MPR y el índice RPR respectivamente, mostrando una correlación de baja a moderada y una relación entre los datos.

En la Tabla 6 se describe que la cuenta plaquetaria $< 150 \times 10^3/\mu\text{L}$, el índice MPR > 0.05 y el índice RPR > 0.08 en las primeras 24 horas de vida como factores de riesgo para presencia de persistencia del conducto arterioso en recién nacidos, con un Odds Ratio calculado para la trombocitopenia de 7.52, para los índices MPR y RPR altos de 3.84 y 8.7 respectivamente, los cuales son estadísticamente significativos.

Tabla 6. Factores de riesgo para persistencia del conducto arterioso

	OR	IC 95%		p valor
Plaquetas $< 150 (10^3/\mu\text{L})$	7.52	2.4	23.6	<0.001
VPM $> 9 \text{ fL}$	2.19	0.85	5.64	0.09
MPR > 0.05	3.84	1.46	10.08	0.005
RPR > 0.08	8.7	2.56	29.5	<0.001

Los p valor estadísticamente significativos fueron subrayados VPM: volumen plaquetario medio, MPR: índice volumen plaquetario medio/plaquetas, RPR: índice ancho de distribución eritrocitaria/plaquetas, OR: Odds Ratio, IC: intervalo de confianza

Finalmente, para identificar si las alteraciones en la cuenta plaquetaria, volumen plaquetario medio y en los índices plaquetarios tienen una asociación con la presencia de persistencia del conducto arterioso se llevó a cabo una Rho de Spearman, los coeficientes de correlación, significancia estadística, tamaño del efecto y potencia estadística se pueden ver en la Tabla 7.

Tabla 7. Correlación entre la persistencia del conducto arterioso y la cuenta e índices plaquetarios

	Plaquetas $< 150 10^3/\mu\text{L}$	VPM $> 9 \text{ fl}$	Índice MPR > 0.05	Índice RPR > 0.08
Rho de Spearman	0.429	0.192	0.324	0.438
p valor	<0.001	0.102	0.005	<0.001
p	0.654	0.438	0.569	0.661
1-β	0.99	0.98	0.99	0.99

Los p valor estadísticamente significativos fueron subrayados. VPM: volumen plaquetario medio, MPR: índice volumen plaquetario medio/plaquetas, RPR: índice ancho de distribución eritrocitaria/plaquetas, p: tamaño del efecto, 1-B: potencia estadística.

Los resultados obtenidos en la prueba de Rho de Spearman entre las alteraciones plaquetarias y de sus índices tienen una relación con la presencia de persistencia del conducto arterioso, con correlaciones de bajas para el índice MPR, y moderadas para conteo plaquetarios e índice RPR, mostrando tamaños del efecto grandes (>0.50) y una potencia estadística mayor de 0.80, lo que indica que la magnitud de esta correlación es importante y relevante.

DISCUSIÓN

A partir del 2010, con la investigación de Echtler y cols, en la cual lograron demostrar la importancia y el rol de las plaquetas en el cierre del conducto arterioso en modelos murinos, han surgido una serie de esfuerzos para identificar la relevancia de las alteraciones en la cuenta plaquetaria y en la función plaquetaria con la presencia de la PCA en recién nacidos. En nuestro estudio pudimos identificar la asociación ente un recuento plaquetario bajo e índices MPR y RPR altos en las primeras 24 horas de vida y la presencia de persistencia del conducto arterioso en recién nacidos. (3)

Dentro de los resultados pudimos identificar que hay una mayor proporción de género masculino en ambos grupos, con el 54%, y aunque se ha descrito como un factor de riesgo para la presencia de conducto arterioso persistente, este no ha sido estadísticamente significativo en nuestro estudio; ni en estudios como el de Dani, Sallmon y Demir, que, aunque se ha visto que tuvo una frecuencia más alta, el género masculino no ha presentado una relevancia estadística. Observamos también, que la proporción de masculinos es ligeramente parecida a lo que han encontrado en sus estudios estos autores, Dani con el 52%, 56% en el de Sallmon y el 54.7% en el estudio de Demir. (19, 24, 25)

La edad gestacional media reportada en nuestro estudio fue de 34 semanas para ambos grupos, y aunque no fue estadísticamente significativa, hay que destacar la relevancia de que se incluyeron pacientes con edades gestacionales de 28 a 42 semanas, lo que posiblemente incrementó la edad gestacional media. Hay que recalcar que la literatura habla de la prematurez como factor de riesgo (5), y observando que los estudios encontrados fueron realizados en pacientes prematuros, por lo que se reporta edades gestacionales más bajas, y que en estudios como Dani y cols, encontraron que la edad gestacional entre 23 y 25 semanas se relaciona con persistencia del conducto arterioso con un OR de 1.25 (IC 95% 1.12-1.39), lo que podría concordar con lo descrito por Sallmon y cols en 2018, quienes encontraron una menor edad gestacional en aquellos con falla del tratamiento con inhibidores de la ciclooxigenasa. (19, 25)

En cuanto a la cifra plaquetaria, obtuvimos una media de $154.9 \times 10^3/\mu\text{L}$ en el grupo con PCA, mientras que la cifra plaquetaria fue mayor en el grupo control, con $219.2 \times 10^3/\mu\text{L}$, resultados estadísticamente significativos (p valor <0.001). Estos fueron ligeramente superiores a lo encontrado por Echtler, quien presentó una media de $125 \times 10^3/\mu\text{L}$, teniendo en cuenta que las características de selección de su grupo eran la presencia de un recuento plaquetario menor de $150 \times 10^3/\mu\text{L}$, en comparación con Bas-Suaréz, la cual no encontró una diferencia significativa en el nadir de plaquetas durante la primera semana de vida, encontrando entre sus grupos de estudio un nadir de $221 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs $213 \times 10^3/\mu\text{L}$; algo muy parecido con lo encontrado por Akar, que la media de plaquetas entre sus grupos fue de $211 \times 10^3/\mu\text{L}$ vs $217 \times 10^3/\mu\text{L}$. (3, 18, 26)

Identificamos que un recuento plaquetario menor de $150 \times 10^3/\mu\text{L}$ en las primeras 24 horas de vida aumenta 7.52 veces más el riesgo de presentar PCA en recién nacidos (IC 95% 2.4-23.6), mientras que para Echtler, el OR fue de 13.1 (IC 95% 3.5-49.6), Demir para los recuentos menores de $100 \times 10^9/\text{L}$ el OR fue de 4.50 (IC 95% 1.39-14.61), lo que concuerda con la investigación de Kulkarni donde identificó un mayor tiempo de cierre de PCA en el grupo con plaquetas menores de $100 \times 10^3/\mu\text{L}$. (3, 16, 24)

Pasando a otro aspecto, los índices plaquetarios han mostrado resultados contradictorios a lo largo de los estudios. Tomando como base que la madurez plaquetaria afecta la función de las mismas y con lo encontrado por Sallmon (2020) quien reveló que los recuentos de plaquetas maduras eran predictores independientes de PCA, se han intentado encontrar distintos predictores de la función plaquetaria que permitan tener un estimado de esta y, que de la misma manera se encuentren accesibles al clínico. (22)

El volumen plaquetario medio (VPM) el cual es un indicador en la activación plaquetaria, ha mostrado durante las últimas investigaciones diferentes resultados para predecir la presencia de PCA en recién nacidos, mientras que Demir (2014) describe que un VPM alto (9.4 fl) como factor de riesgo (OR 1.87 IC 95% 2.52-3.85), Guler (2019) demostró que un VPM bajo (7.85 fl) en las primeras horas es factor de riesgo (OR 3.71 IC 2.29-6.01) para PCA-HS y su refracteriedad al tratamiento. También hay estudios que no han encontrado alguna relación entre alteraciones en el VPM y la PCA, como los de Akar (2016) y Dani (2013), los cuales no encontraron diferencias estadísticamente

significativas del VPM entre sus grupos, mostrando distintos niveles, como en el de Akar (8.5 vs 8.7 fl) que es ligeramente menor que el reportado por Dani (10.8 vs 10.6 fl). De la misma manera, nosotros no encontramos ninguna diferencia estadística entre los niveles del VPM en nuestros grupos de estudio (9.6 vs 9.4 fl). (23-26)

Los índices RPR y MPR se han mostrado en algunos estudios de enfermedad vascular en adultos como predictores de inflamación. En recién nacidos se ha tratado de identificar la relación que guardan con la presencia de PCA, aunque han sido los índices menos explorados. Guler (2019) identificó un índice RPR mayor en aquellos niños con PCA (0.081 VS 0.064) sin notar diferencias en el índice MPR (0.034 vs 0.034), demostrando la capacidad de predecir la presencia de PCA en recién nacidos un índice RPR mayor de 0.070 con una sensibilidad del 71.4% y especificidad del 63.3%. Nosotros encontramos un índice RPR (0.12 vs 0.08) y un índice MPR (0.07 vs 0.04) mayores en aquellos recién nacidos con PCA, y tomando el punto de corte para el índice RPR >0.08 , se identificó 8.7 veces más el riesgo de presentar PCA (IC 95% 2.56-29.5), mientras que el riesgo de PCA para aquellos recién nacidos con un índice MPR >0.05 es de 3.84 veces más (IC 95% 1.46-10.08). (23)

Existen estudios donde se evalúa la utilidad de otros índices plaquetarios, como el ancho de distribución plaquetaria (PDW), la masa plaquetaria, el índice plaquetas a linfocitos (PLR), la proteína C reactiva (PCR) y el colágeno/adenosin difosfato (collagen/ADP) como predictores de la permeabilidad ductal en recién nacidos, con resultados alentadores. (28-30)

Se debería de continuar con la investigación para identificar la asociación entre la trombocitopenia y alteraciones en la función plaquetaria con la persistencia del conducto arterioso, ya que la transfusión de plaquetas en recién nacidos trombocitopenicos no ha logrado ser de utilidad para ayudar a favorecer el cierre ductal, sin embargo, la trombocitopenia sí parece guardar una relación con la tasa de éxito del cierre farmacológico. (31, 32)

CONCLUSIÓN

La trombocitopenia (plaquetas menores de $150 \times 10^3/\mu\text{L}$), un índice ancho de distribución eritrocitaria/plaquetas >0.08 y un índice volumen plaquetario medio/ plaquetas >0.05 dentro de las primeras 24 horas de vida en recién nacidos son factores de riesgo y presentan una correlación positiva, para la presencia de persistencia del conducto arterioso.

Sería de utilidad para las próximas investigaciones agregar índices plaquetarios como el ancho de distribución plaquetaria, la masa plaquetaria, el índice plaquetas/linfocitos y la proteína C reactiva para identificar su relación con la persistencia de conducto arterioso, así como su utilidad en la predicción de la permeabilidad ductal en recién nacidos con factores de riesgo y en el éxito de la terapia farmacológica.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ovali F, (2020) Molecular and mechanical mechanisms regulating ductus arteriosus closure in preterm infants. *Front. Pediatr.* 8:516.
2. Hung YC, Yeh JL, Hsu JH (2018) Molecular mechanisms for regulating postnatal ductus arteriosus closure. *Int J. Mol. Sci.* 19, 1861
3. Echtler K, et al, (2010) Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nature Medicine*, 16:1.
4. Gillam-Krakauer M, Reese J, (2018) Diagnosis and management of Patent Ductus Arteriosus, *NeoReviews*, 19:7.
5. Gleason C, Juul S, (2018) Avery's diseases of the newborn, 10th ed, Elsevier.
6. Crockett S, Berger C, Shelton E, Reese J (2018) Molecular and mechanical factors contributing to ductus arteriosus patency and closure. *Congenital Heart Disease*. 1-6
7. Liu C, Zhu X, Li D, Shi Y, (2021) Related factors of Patent Ductus Arteriosus in preterm infants: A systematic review and meta.analysis, *Front. Pediatr.* 8:606879.
8. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, et al. (2020) Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*; 146(5):e20201209
9. Deshpande P, Baczynski M, McNamara P, Jain A (2018) Patent ductus arteriosus: the physiology of transition. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*.
10. Hundscheid T, van den Broek M, van der Lee R, de Boode W (2019) Understanding the pathobiology in patent ductus arteriosus in prematurity-beyond prostagandins and oxygen. *Pediatric research*. 86:28-38
11. Aoki R, Yokoyama U, Ichikawa Y, et al. (2014) Decreased serum osmolality promotes ductus arteriosus constriction. *Cardiovascular Research*. 104, 326–336
12. Wu GR, Jin S, Momma K, Nakanishi T (2001) The effect of vitamin A on contraction of the ductus arteriosus in fetal rat. *Pediatric Research*, 49:6
13. Fujita S, et al (2016) Glutamate promotes contraction of the rat ductus arteriosus, *Circ J.* 80
14. Kemmotsu T, et al (2019) Antenatal administration of betamethasone contributes to intimal thickening of the rat ductus arteriosus. *Circ J.* 83: 654-661.

15. Yokoyama U, et al (2006) Chronic activation of the prostaglandin receptor EP4 promotes hyaluronan-mediated neointimal formation in the ductus arteriosus. *J. Clin. Invest.* 116:3026-3034
16. Kulkarni VV, Dutta S, Sundaram V, et al. (2016) Preterm thrombocytopenia and delay of ductus arteriosus closure. *Pediatrics.* 138(4):e20161627
17. Alyamac E, Ozdemir R, Nur F, Yurttutan S, Gokmen T, Erdeve O, et al. (2012) Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Human Development.* 88:813-816.
18. Bas M, González G, Saavedra P, Villamor E, (2014) Platelet count in the first seven days of life and patent ductus arteriosus in preterm very low-birth-weight infants. *Neonatology.* 106:188-194
19. Sallmon H, Weber S, Dirks J, Schiffer T, Klippstein T, Stein A, Felderhoff-Müser U, Metze B, Hansmann G, Bühner C, Cremer M, Koehne P. (2018) Association between platelet counts before and during pharmacological therapy for patent ductus arteriosus and treatment failure in preterm infants. *Front. Pediatr.* 6:41
20. Simon S, Zogchel L, Bas M, Cavallaro G, Clyman R, Villamor E, (2015) Platelet counts and patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 108:143-151
21. Mitra S, Chan A, M.B.B.S, Paes B, (2016) The association of platelets with failed patent ductus arteriosus closure after a primary course of indomethacin or ibuprofen: A systematic review and meta-analysis. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.*
22. Sallmon H, Metze B, Koehne P, Opgen-Rhein B, Weiss K, Will J, Franke C, Hansmann G, Koestenberg M, Bühner C, Berger F, Weber S, Cremer M. (2020) Mature and immature platelets during the first week after birth and incidence of patent ductus arteriosus. *Cardiology in the young.* 1-5
23. Guler E, Buyuktiryaki M, Unsal H, Tayman C, (2019) Useful platelet indices for the diagnosis and follow-up of patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol.*

24. Demir N, Peker E, Ece I, Ağengin K, Asli K, Tuncer O. (2014) Is Platelet Mass a More Significant Indicator than Platelet Count of Closure of Patent Ductus Arteriosus? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*.
25. Dani C, Poggi C, Fontanelli G, Relationship between platelet count and volume and spontaneous and pharmacological closure of ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Perinatol*. 30:359-364
26. Akar S, Karadag N, Gokmen T, Hakyemez H, Dincer E, Tuten A, Yavuz T, Topcuoglu S, Ozgun H, Ozalkaya E, Karatekin G, Ovali F. (2016). Does platelet mass influence the effectiveness of ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants? *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*.
27. Attie F, Calderón J, Zabal C, Buendía A, (2013) *Cardiología Pediátrica*, 2 Ed, Panamericana.
28. Karabult B, Arcagök C, Simsek A. (2019) Utility of the Platelet-to-Lymphocyte Ratio in diagnosing and predicting treatment success in preterm neonates with patent ductus arteriosus. *Fetal and pediatric pathology*.
29. Meinarde L, Hillman M, Rizzotti A, Basquiera A, Tabares A, Cuestas E, (2016) C-reactive protein, platelets, and patent ductus arteriosus. *Platelets*.
30. Kahvecioglu D, Erdeve O, Akduman H, Ucar T, Alan S, Çakır U, Yıldız D, Atasay B, Arsan S, Atalay S, (2017) Influence of platelet count, platelet mass index, and platelet function on the spontaneous closure of ductus arteriosus in the prematurity, *Pediatrics and Neonatology*.
31. Kumar J, Dutta S, Sundaram V, et al. (2019) Platelet transfusion for PDA closure in preterm infants: A randomized controlled trial. *Pediatrics*. 143 (5): e20182565
32. Sallmon H, Timme N, Atasay B, Erdeve O, Hansmann G, Singh Y, Weber S, Shelton E. (2021) Current controversy on platelets and patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Front. Pediatr*. 9:61242

ANEXOS

Anexo 1: hoja de recolección de datos

“Recuento e índices plaquetarios y su correlación con persistencia del conducto arterioso permeable en recién nacidos”

1. Identificación del paciente:

1.1 Número de expediente	
1.2 Diagnósticos:	
1.3 Fecha de nacimiento	
1.4 Sexo	1. Hombre 2. Mujer
1.5 Edad gestacional	
1.6 Peso al nacimiento	
1.7 APGAR 1er minuto	

2. Historia perinatal:

2.1 Preeclampsia	1. Si. 2. No
2.2 Ruptura prematura de membranas	1. Si 2. No
2.3 Esteroides prenatales	1. Si. 2. No

3. Historia neonatal:

3.1 Síndrome de dificultad respiratoria	1. Si 2. No
3.2 Asistencia respiratoria	1. Casco cefálico 2. CPAP nasal 3. Ventilación mecánica 4. Ninguno
3.3 Uso de surfactante	1. Si 2. No
3.4 Uso de vasopresores	1. Si. 2. No
3.5 Persistencia del conducto arterioso	1. Edad: _____ 2. Reporte: _____
3.6 Tratamiento PCA	1. Si: _____ 3.6.1 Cual: _____ Dosis: _____ 2. No: _____

4. Análisis clínicos:

Plaquetas	
Volumen plaquetario medio	
Índice relación VPM a plaquetas	
Índice relación RDW a plaquetas	