



Universidad
Zaragoza



TRABAJO FIN DE MÁSTER

MÁSTER CONDICIONANTES GENÉTICOS, NUTRICIONALES Y AMBIENTALES DEL
CRECIMIENTO Y DESARROLLO
(*NUTRENVIGEN G+D FACTORS*)

DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE HEMODINÁMICAMENTE SIGNIFICATIVO: FACTORES DE RIESGO DE FRACASO TERAPÉUTICO Y NECESIDAD DE CIERRE QUIRÚRGICO.

HEMODYNAMICALLY SIGNIFICANT PATENT DUCTUS ARTERIOSUS: RISK FACTORS FOR
THERAPEUTIC FAILURE AND NEED FOR SURGICAL CLOSURE.

MARTINA MARRERO AFONSO

DNI: 42232326W

TUTORES

SEGUNDO RITE GRACIA – DNI: 29109271B

MARÍA PILAR SAMPER VILLAGRASA – DNI: 17851169-H

CURSO ACADÉMICO 2021-2022

HOSPITAL MATERNO-INFANTIL MIGUEL SERVET, ZARAGOZA

LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN PEDIATRÍA

LOS TUTORES ACADÉMICOS DAN EL VISTO BUENO PARA LA EVALUACIÓN DE ESTE TRABAJO TRAS SU REVISIÓN.

SEGUNDO RITE GRACIA

RITE GRACIA
SEGUNDO -
DNI 29109271B

Firmado digitalmente
por RITE GRACIA
SEGUNDO - DNI
29109271B
Fecha: 2022.06.30
08:42:03 +02'00'

MARIA PILAR SAMPER VILLAGRASA

SAMPER
VILLAGRASA
MARIA PILAR -
DNI 17851169H

Firmado digitalmente
por SAMPER
VILLAGRASA MARIA
PILAR - DNI 17851169H
Fecha: 2022.06.30
15:33:10 +02'00'

FIRMA DE LA ALUMNA: MARTINA MARRERO AFONSO

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	4
2. ABSTRACT.....	5
3. ABREVIATURAS.....	6
4. INTRODUCCIÓN.....	7
4.1 Embriología del sistema cardiovascular.....	7
4.2 Ductus arterioso.....	7
4.3 Histología del ductus arterioso.....	9
4.4 Ductus arterioso persistente.....	9
4.5 Riesgos y beneficios del cierre ductal.....	10
4.6 Diagnóstico del ductus arterioso persistente.....	11
4.7 Técnicas de cierre.....	11
4.8 Complicaciones.....	14
4.9 Justificación.....	16
5. OBJETIVOS.....	17
5.1 Objetivo general.....	17
5.2 Objetivos específicos.....	17
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	18
6.1 Diseño del estudio.....	18
6.2 Análisis estadístico.....	19
6.3 Aspectos éticos.....	20
7. RESULTADOS.....	21
7.1 Estudio descriptivo.....	21
7.1.1 Variables epidemiológicas.....	24
7.1.2 Características perinatales.....	26
7.1.3 Procedimientos.....	28
7.1.4 Factores relacionados con el DAP.....	29
7.1.5 Resultados y complicaciones.....	31

7.2 Análisis bivariante	32
7.2.1 Variables epidemiológicas.....	37
7.2.2 Características perinatales.....	37
7.2.3 Procedimientos.....	38
7.2.4 Factores relacionados con el DAP.....	38
7.2.5 Resultados y complicaciones	40
7.3 Análisis multivariante	45
8. DISCUSIÓN	46
8.1 Cribado ecocardiográfico del ductus.....	46
8.2 Complicaciones del ductus.....	46
8.3 Tratamiento farmacológico.....	47
8.4 Factores de riesgo perinatales para el ductus quirúrgico.....	48
8.5 Complicaciones postquirúrgicas.....	48
8.6 Limitaciones del estudio.....	49
9. CONCLUSIONES	51
10. AGRADECIMIENTOS	52
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	53
ANEXO 1. DICTAMEN FAVORABLE DE CEIC PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO	56

1. RESUMEN

- **Introducción.** El ductus arterioso persistente (DAP) supone una de las anomalías cardíacas más diagnosticadas en neonatos, especialmente en recién nacidos (RN) prematuros y de muy bajo peso (MBPN). Su repercusión clínica tiene un espectro variable, asociando un aumento de morbi-mortalidad. El manejo terapéutico óptimo del DAP es incierto dada la falta de evidencia de los beneficios o complicaciones de los tratamientos a largo plazo.
- **Objetivos.** Evaluar diferencias entre un grupo de RN prematuros que recibió tratamiento farmacológico (GTF) y otro que requirió tratamiento quirúrgico (GTQ) para el cierre de DAP.
- **Material y métodos.** Estudio observacional retrospectivo con 100 RN de MBPN, que recibieron tratamiento para cierre ductal en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario Miguel Servet entre 2015 y 2019. Se recogieron datos epidemiológicos y clínicos relacionados con el DAP de las historias clínicas de los pacientes. Posteriormente, se realizó un estudio descriptivo y analítico.
- **Resultados.** El 25% de pacientes pertenecía al GTQ. Se observaron diferencias significativas en la distribución por edad gestacional ($p < 0.001$) y peso al nacer ($p = 0.01$), en la necesidad de intubación ($p = 0.004$), administración de inotropos ($p = 0.002$) e hidrocortisona ($p = 0.01$) en la primera semana. Se observó un aumento de riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar (OR 8,1) y retinopatía del prematuro (OR 5,98) en el GTQ, no confirmado por el análisis multivariante.
- **Conclusiones.** La menor EG es el único factor independiente que predispone a terminar en cierre quirúrgico del DAP. No se identificó el haber recibido tratamiento quirúrgico como factor independiente para el desarrollo de complicaciones.

Palabras clave: “ductus arterioso persistente”, “prematuridad”, “muy bajo peso al nacer”, “cierre quirúrgico”, “fracaso terapéutico”.

2. ABSTRACT

- **Background.** Patent ductus arteriosus (PDA) is one of the most diagnosed cardiac anomalies in neonates, particularly in pre-term and very low birth weight (VLBW) infants. Its clinical repercussion has a variable spectrum, but it is associated with an increase in morbidity and mortality. The optimal therapeutic management of PDA remains uncertain given the lack of evidence for long-term benefits and complications of different treatment alternatives.
- **Objectives.** To evaluate differences between two groups of pre-term infants who received PDA closure treatment depending on whether they had received medical (MTG) or surgical treatment (STG).
- **Material and methods.** A retrospective observational study was developed with VLBW infants who received treatment for ductal closure in the Neonatal Intensive Care Unit of Hospital Universitario Miguel Servet between 2015 and 2019. Epidemiological and clinical data related to PDA were collected from the patients' clinical records. Subsequently, a descriptive and analytical study was performed.
- **Results.** 25% of patients belonged to the STG. Significant differences were observed in the distribution by gestational age ($p < 0.001$) and birth weight ($p = 0.01$), in the need for intubation ($p = 0.004$), administration of inotropic therapy ($p = 0.002$) or hydrocortisone ($p = 0.01$) during the first week. An increased risk of developing bronchopulmonary dysplasia (OR 8,1) and retinopathy of prematurity (OR 5,98) was observed in STG, but was not confirmed in multivariate analysis.
- **Conclusions.** Lower gestational age was the only independent factor found to predispose the need for surgical closure of PDA. Having undergone surgical treatment was not identified as an independent factor for the development of complications.

Keywords: “patent ductus arteriosus”, “prematurity”, “very low birth weight”, “surgical closure” “therapeutic failure”.

3. ABREVIATURAS

CC	Cardiopatía congénita	MBPN	Muy bajo peso al nacer
UCIN	Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales	GTF	Grupo de tratamiento farmacológico
RN	Recién nacidos	GTQ	Grupo de tratamiento quirúrgico
CIV	Comunicación interventricular	AI	Aurícula izquierda
CIA	Comunicación interauricular	Ao	Aorta
DA	Ductus arterioso	EPM	Edad postmenstrual
DAP	Ductus arterioso persistente	CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>
RVS	Resistencias vasculares sistémicas	NIH	<i>National Institutes of Health</i>
RVP	Resistencias vasculares pulmonares	proBNP	Péptido natriurético tipo B
PGE₂	Prostaglandinas E ₂	antiVEGF	Anti factor de crecimiento endotelial vascular
EG	Edad gestacional	IC	Intervalo de confianza
SEG	Semanas de edad gestacional	OR	Odds Ratio
PRN	Peso de recién nacido	CRIB	<i>Clinical Risk Index for Babies</i>
EPM	Edad posmenstrual	SENeo	Sociedad Española de Neonatología
HP	Hemorragia pulmonar	HUMS	Hospital Universitario Miguel Servet
ROP	Retinopatía del prematuro	CEICA	Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón
DBP	Displasia broncopulmonar		
HIV	Hemorragia intraventricular		
RPM	Rotura prematura de membranas		
DG	Diabetes gestacional		
IOT	Intubación orotraqueal		
HTP	Hipertensión pulmonar		
COX	Ciclooxigenasa		

4. INTRODUCCIÓN

Las cardiopatías congénitas (CC) son las anomalías congénitas con riesgo vital más frecuentemente diagnosticadas en pacientes que requieren ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (1).

La prevalencia de las CC ha aumentado con la evolución de la medicina, estimándose en 9,1 de cada 1000 recién nacidos (RN) vivos a principios del siglo XXI. Asia es a nivel mundial el continente con mayor prevalencia de cardiopatías congénitas, seguida de Europa (con una prevalencia de 8,2 por cada 1000 RN vivos). La cardiopatía congénita más frecuente es la comunicación interventricular (CIV), seguida de la comunicación interauricular (CIA) y del ductus arterioso persistente (DAP) del recién nacido prematuro (2). Los avances en el diagnóstico y las intervenciones quirúrgicas han reducido la tasa de mortalidad.

4.1 EMBRIOLOGÍA DEL SISTEMA CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular es el primero de los grandes sistemas del embrión en diferenciarse y funcionar. El corazón y el sistema vascular primitivos aparecen sobre la mitad de la tercera semana de gestación. Este temprano desarrollo se produce porque el embrión no puede satisfacer las necesidades nutricionales mediante difusión debido a su rápido crecimiento, por lo que necesita otro método para obtener el oxígeno y los nutrientes de la sangre materna, a la vez que elimina los productos de desecho.

Dos poblaciones de células precursoras cardíacas mesodérmicas distintas contribuyen a la formación del corazón: un campo cardíaco primario y un segundo campo cardíaco.

Sobre el día 18 de gestación, el mesodermo lateral consta, bilateralmente, de dos componentes: somatopleura y esplacnopleura, siendo esta última la que origina la mayoría de componentes cardíacos. Estas células progenitoras iniciales se separan del mesodermo para crear dos tubos cardíacos, hasta que se aproximan entre sí y se fusionan, formando un único tubo cardíaco (3). En el embrión humano, el latido cardíaco comienza entre los días 22-23 de gestación, y el flujo de sangre se inicia durante la cuarta semana de gestación.

4.2 DUCTUS ARTERIOSO

En el desarrollo cardiovascular fisiológico, las porciones proximales del sexto arco aórtico persisten como rama proximal de las arterias pulmonares, mientras que las porciones distales del sexto arco aórtico izquierdo persisten como conducto arterioso (conectando la arteria

pulmonar izquierda con la aorta descendente, como se muestra en la **figura 1(2)**). Normalmente, el sexto arco aórtico distal derecho degenera. Esta transformación se completa sobre las 8 semanas de la vida fetal.

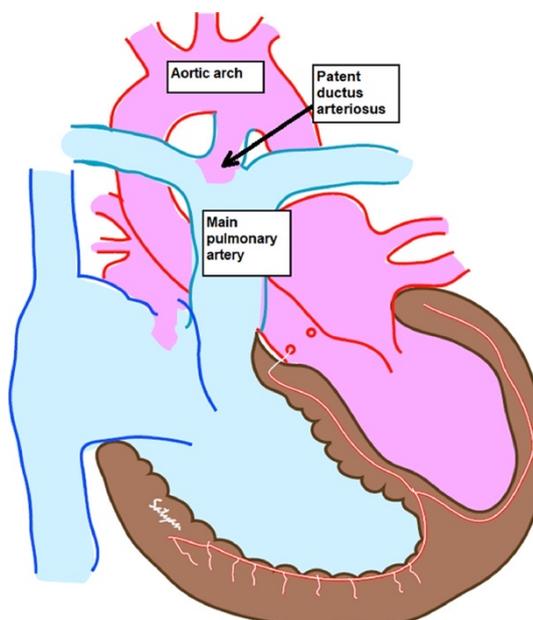


Figura 1. Figura 1. Anatomía básica del DAP.
Copyright Dr. Satyan Lakshminrusimha.

La mayor parte del gasto cardíaco fetal evita el paso por los pulmones a través de una derivación derecha-izquierda por el DA. Esto es posible gracias a las bajas resistencias vasculares sistémicas (RVS) de la placenta y a las altas resistencias vasculares pulmonares (RVP).

Durante la transición a la vida extrauterina en los primeros días tras el nacimiento, el DA se cierra y se convierte en un remanente fibroso. El cierre fisiológico del DA es un proceso de múltiples pasos que comienza con la primera ventilación, en la que el aumento de la presión parcial de oxígeno inicia una contracción brusca de la pared muscular. De esta forma, comienzan a descender las RVP, lo que conlleva una disminución de la presión de la arteria pulmonar y un aumento en flujo sanguíneo pulmonar. Con el pinzamiento del cordón umbilical y la interrupción del flujo sanguíneo placentario se produce un descenso rápido de las prostaglandinas (PGE₂) circulantes, que constituyen un potente relajante muscular.

Con la eliminación de la placenta de la circulación, la presión arterial sistémica aumenta y el flujo a través del DA se hace reverso (de izquierda a derecha). El cierre funcional del DA comienza en el extremo pulmonar y en RN a término sanos, se produce en los primeros cuatro

días de vida. El tiempo hasta el cierre espontáneo y la proporción de RN con DAP es inversamente proporcional a las semanas de EG al nacimiento.

4.3 HISTOLOGÍA DEL DUCTUS

A nivel macroscópico, el conducto arterioso fetal está constituido de forma similar a la arteria pulmonar y la aorta descendente. Sin embargo, existen algunas distinciones a nivel histológico. La capa media del ductus arterioso está compuesta por capas de fibras musculares lisas en disposición longitudinal y espiral, dentro de capas de tejido elástico concéntrico. La capa íntima del ductus arterioso está engrosada y es irregular, con abundante material mucoide (4).

El tono muscular del DA se ve influido por múltiples factores neuro-humorales, que pueden causar relajación o contracción del mismo. Entre los factores relajantes se encuentran las PGE₂, la hipoxemia y el óxido nítrico, mientras que entre los factores contractores se encuentran los niveles bajos de PGE₂, el aumento de la presión parcial de oxígeno, el aumento de endotelina-1, la noradrenalina, la acetilcolina, la bradicinina y el descenso de receptores de PGE₂.

Después del nacimiento, el aumento brusco de la presión parcial de oxígeno inhibe los canales de potasio dependientes de voltaje del músculo liso del ductus, lo que promueve la entrada de calcio y la constricción del vaso. Los niveles de PGE₂ caen debido al metabolismo pulmonar y la ausencia de placenta. Las fibras del músculo liso de la capa media se contraen, lo que produce un engrosamiento de la pared, la obliteración de la luz y el acortamiento del conducto arterioso. En las siguientes 2-3 semanas de vida, el plegamiento del endotelio asociado a la ruptura y proliferación de la capa subíntima dan como resultado fibrosis y un sellado permanente. La banda fibrosa resultante persiste como el ligamento arterioso.

4.4 DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

El DAP es la cardiopatía estructural más frecuentemente diagnosticada en el periodo neonatal y su incidencia está inversamente relacionada con la edad gestacional (EG). Puede definirse como el fallo de cierre del DA a las 72 horas tras el nacimiento.

La presentación más habitual de DAP comienza con un soplo sistólico de eyección, que se ausculta sobre toda la región precordial, pero es especialmente intenso en la parte superior del borde esternal izquierdo y la zona infraclavicular izquierda. A medida que disminuyen las RVP, la intensidad del soplo aumenta hasta hacerse continuo. Los pulsos aumentan su amplitud y la presión diferencial se amplía por encima de 25mmHg (5).

Se estima que aproximadamente el 46% de los RN menores de 32 semanas de EG y más del 70% de los RN menores de 28 semanas de EG desarrollan un DAP (6). La tasa de cierre espontáneo entre los RN prematuros es del 86%, aunque las probabilidades del mismo son más bajas a menor EG y PRN. Se han relacionado como factores de riesgo para el desarrollo de DAP la menor edad gestacional, la menor puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos de vida, el bajo peso extremo al nacer (menores de 1.000 gr) y el sexo varón.

El incremento en la incidencia del DAP en RN pretérmino se debe a una combinación de inmadurez pulmonar y a diferentes niveles de hipoxemia. Tras el nacimiento, las PGE2 son metabolizadas en los pulmones, y su concentración desciende de forma drástica en las primeras horas de vida. En comparación con los RN a término, los prematuros producen mayor cantidad de PGE2 y son peor metabolizadas por los pulmones inmaduros. Además, en este grupo de neonatos, el DA es estructuralmente diferente, con un menor número de capas de músculo liso y ausencia de *vasa vasorum*.

El gradiente de presión entre la aorta y la arteria pulmonar, además del tamaño y la resistencia del DA determinan los efectos hemodinámicos del DAP. Mientras que un DAP de pequeño tamaño puede dejarse sin tratamiento, un DAP de gran tamaño puede ocasionar el desarrollo de hipertensión pulmonar (HTP) a largo plazo.

4.5 RIESGOS Y BENEFICIOS DEL CIERRE DUCTAL

A pesar de ser la cardiopatía más diagnosticada en el RN prematuro, el manejo del DAP continúa siendo objeto de debate entre los neonatólogos y cardiólogos pediátricos. De forma general, pueden diferenciarse cuatro tipos de tratamiento (2): el cierre profiláctico en las primeras 24-72 horas de vida, el tratamiento en la fase presintomática en la primera semana de vida, el tratamiento tardío en la fase sintomática o la actitud expectante sin intención activa de cerrar el DAP.

Dada la gran asociación entre el desarrollo de DAP y los resultados adversos en RN prematuros, se iban implantando nuevos tratamientos, médicos y quirúrgicos, a medida que iban desarrollándose. Sin embargo, no existe una evidencia clara que indique que el cierre del DAP disminuye las tasas de morbimortalidad, por lo que, tanto el momento ideal como el tipo de intervención terapéutica más adecuada para esta entidad son aún inciertos, y el manejo de estos pacientes queda relegado a opiniones de expertos o guías locales.

4.6 DIAGNÓSTICO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

La ecocardiografía es la prueba *gold standard* para el diagnóstico y evaluación de la repercusión hemodinámica del DAP. En la evaluación del DAP deben valorarse diferentes parámetros ecocardiográficos, como la dirección del shunt, el diámetro del ductus, la función cardíaca, el tamaño de la aurícula izquierda (AI) y su relación con la raíz aórtica (Ao), así como los efectos en la circulación periférica. La proyección ecográfica más adecuada para el diagnóstico del ductus, la dirección del shunt y el diámetro del mismo es la visión *paraesternal eje corto*; y para valorar la función cardíaca y la relación AI/Ao es el *paraesternal eje largo*. En la **tabla 1** se recogen los datos ecográficos que definen la magnitud del DAP.

Tabla 1. Datos ecográficos que definen la magnitud del DAP (protocolo de AEP, (7)).

Hallazgos ecográficos	Pequeño	Moderado	Grande
Diámetro del DAP por Doppler color	<1,5mm	1,5-2mm	>2mm
AI/Ao	<1,4	1,4-1,6	>1,6
Fracción de acortamiento	>40%	30-40%	<30%

Ductus arterioso persistente (DAP), Aurícula izquierda (AI), Aorta (Ao)

Una gran proporción de neonatos prematuros consiguen el cierre espontáneo tardío sin ningún tipo de intervención, por lo que el tratamiento conservador se considera habitualmente la estrategia más adecuada en pacientes con alto riesgo de desarrollar efectos secundarios. El tratamiento activo suele reservarse para RN prematuros con repercusión hemodinámica o efectos deletéreos a nivel sistémico. En estos casos, debería prestarse especial atención a la sobrecarga de fluidos y las infecciones bacterianas, que pueden retrasar el cierre del ductus.

Por otra parte, el tratamiento médico precoz presenta tasas más elevadas de éxito de cierre, en comparación con la administración tardía.

4.7 TÉCNICAS DE CIERRE

a) Tratamiento médico.

Cuando se decide realizar un tratamiento con el objetivo de cerrar el ductus, ya sea de forma profiláctica o por criterios clínicos o ecocardiográficos, la primera línea terapéutica suele ser el tratamiento médico. Los dos fármacos que más conocidos en esta materia son la indometacina y el ibuprofeno, aunque el paracetamol está comenzando a utilizarse.

La indometacina se administra habitualmente por vía intravenosa (una primera dosis de 0.2 mg/kg y posteriormente 0.1 mg/kg dos dosis separadas 12h o 0.2mg/kg cuatro dosis separadas 12h).

El ibuprofeno se administraba tradicionalmente por vía oral, pero desde hace unos años existe una solución inyectable (Pedeia®) ideada específicamente para el tratamiento de esta patología y su uso está ampliamente extendido. Se da una primera dosis a 10mg/kg y dos dosis a 5mg/kg en intervalos de 24h. Algunos estudios recientes han propuesto que el uso de dosis más altas de ibuprofeno podrían resultar más eficaces (una dosis a 15-20mg/kg seguida de dos dosis a 7,5-10 mg/kg cada 12 o 24h).

El paracetamol por vía oral o intravenosa se utiliza como alternativa en aquellos pacientes en los que los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) están contraindicados (hemorragia intraventricular reciente, fallo renal, trombopenia o enterocolitis necrosante). Se administra a 15mg/kg/día cada 6 horas, durante 3-7 días.

Aunque no existe un consenso internacional, si no se consigue el cierre del ductus tras la primera tanda de tratamiento médico, en la mayoría de casos se intenta una segunda tanda de tratamiento farmacológico previo a considerar opciones de cierre quirúrgico. En la **tabla 2** se recogen de forma resumida los fármacos utilizados de forma más frecuente y sus dosis más estandarizadas para el cierre ductal.

Tabla 2. Fármacos y dosis utilizados para el cierre ductal.

Tratamiento precoz (<6h tras nacimiento)	Indometacina	1ª dosis: 0.2 mg/kg IV 2ª y 3ª dosis: 0.1 mg/kg c/12h	Se prefiere en las primeras 24h tras el nacimiento
	Ibuprofeno	1ª dosis: 10 mg/kg VO o IV 2ª y 3ª dosis: 5mg/kg c/24h	
Tratamiento >6h de nacimiento	Ibuprofeno		
Rescate	Paracetamol	15 mg/kg VO o IV c/6h 3-7 días	

Vía oral (VO), vía intravenosa (IV), cada (c/), horas (h).

b) Técnicas quirúrgicas.

La ligadura quirúrgica supone un tratamiento inmediato y definitivo del flujo alterado, pero con mayor tasa de riesgo potencial de complicaciones. Dicha ligadura puede llevarse a cabo a través de toracotomía o de forma mínimamente invasiva mediante toracoscopia video-asistida.

En los últimos años se ha reducido la tasa de mortalidad asociada a este tipo de procedimientos, aunque se documentan complicaciones postquirúrgicas en casi la mitad de los casos. Las complicaciones más frecuentes incluyen al síndrome post ligadura cardiaca, el fallo renal agudo, la parálisis de cuerdas vocales y las complicaciones respiratorias, como la necesidad de ventilación mecánica prolongada o la displasia broncopulmonar (DBP).

El síndrome post ligadura se define como la hipotensión que requiere soporte inotrópico y el fallo de oxigenación y ventilación derivado de la postcarga. Cuando se corrige el shunt izquierda-derecha, el flujo pulmonar (y, por tanto, la precarga auricular izquierda) se reducen, lo que puede resultar en una disminución del gasto cardiaco en pacientes hipovolémicos antes de la cirugía o con disfunción cardiaca previa. Si el miocardio inmaduro no puede adaptarse al aumento de la postcarga puede producirse inestabilidad hemodinámica. Generalmente, este síndrome se manifiesta en las primeras 6-24 horas tras la intervención quirúrgica, en un 30-45% de los pacientes. Aquellos pacientes con una menor EG y postnatal tendrán mayor riesgo de desarrollar dicha complicación. Para evitarla resulta fundamental la optimización hemodinámica de los pacientes previa a la intervención quirúrgica.

El momento óptimo para la realización de la intervención quirúrgica e incluso si esta es beneficiosa en evitar complicaciones a largo plazo continúa siendo objeto de debate.

- a. **Toracotomía.** La intervención quirúrgica de DAP mediante toracotomía fue descrita por primera vez en 1939 por Robert E. Gross y John P. Hubbard (8). Puede realizarse mediante una toracotomía posterolateral o una mini-toracotomía mediante incisión axilar. En ambas, el paciente se coloca en decúbito lateral. Se abre la pleura mediastínica sobre la aorta descendente y se disecciona el DA, teniendo precaución de no dañar el nervio vago ni el nervio laríngeo recurrente. Habitualmente, se coloca un clip metálico que ocluye el vaso, aunque la ligadura mediante sutura es otra opción terapéutica.
- b. **Toracoscopia video-asistida.** La toracoscopia asistida por vídeo fue descrita por primera vez en 1993 por Laborde *et al.* (9). Se accede a la zona izquierda de la cavidad torácica a través de tres puertos tras colocar al paciente en decúbito lateral derecho. Se introduce una cámara en uno de los puertos, en la línea media axilar a nivel del quinto espacio intercostal. Los otros dos puertos se colocan en la línea axilar posterior y el extremo inferior de la escápula. El resto de procedimientos son similares al acceso mediante cirugía abierta: se disecciona el DA y se coloca un clip de titanio para ligar el vaso, a unos 2-3mm de la pared aórtica. Habitualmente no es necesario colocar un tubo de drenaje torácico.

- c. Acceso endovascular.** El cierre trascáteter del DAP fue descrito por primera vez por Porstmann en 1967 (10), desde entonces se ha demostrado que es una de las intervenciones cardiacas más exitosas y seguras. Las técnicas utilizadas inicialmente no eran adecuadas para niños pequeños, pero actualmente con el aumento de la experiencia, está comenzando a ampliarse a pacientes de menor peso y varios ensayos han demostrado su éxito por acceso venoso femoral (11).

4.8 COMPLICACIONES

Algunos estudios recientes han mostrado asociación entre la ligadura quirúrgica del DAP y el aumento de mortalidad neonatal, el desarrollo de retinopatía asociada a la prematuridad (ROP), de DBP y alteración del neurodesarrollo en la primera infancia. Sin embargo, otros estudios han indicado que estos resultados podrían estar favorecidos por el sesgo de que los pacientes que presentan cuadros más graves requieren intervención quirúrgica.

Algunas de las entidades con las que se ha asociado de forma clásica el tratamiento de cierre ductal son: la DBP, la ROP y la hemorragia intraventricular (HIV). Como puede observarse resulta complicado determinar si el desarrollo de estas complicaciones se debe al propio tratamiento del DAP o está determinado por la prematuridad y el bajo peso de los pacientes.

La **DBP** es el resultado adverso más frecuente de la prematuridad. Antes de la estandarización de la terapia prenatal con corticoides y surfactante, esta entidad se caracterizaba por la presencia de fibrosis pulmonar e hiperinsuflación tras el daño producido por la ventilación mecánica prolongada y la oxigenoterapia (12). Con los avances que se han producido en el campo de la Neonatología, el paradigma de la DBP ha cambiado, predominando actualmente la detención del crecimiento pulmonar y la disangiogénesis vascular pulmonar. En una conferencia del *National Institutes of Health* (NIH) se propuso la definición de DBP (13). Para RN con EG inferior a las 32 semanas que reciben oxigenoterapia durante los primeros 28 días, se define la DBP a las 36 semanas de edad posmenstrual (EPM) como: leve (ausencia de necesidad de oxígeno suplementario), moderada (necesidad de oxígeno suplementario inferior al 30%), y grave (necesidad de oxígeno superior al 30% o necesidad de presión positiva continua en la vía aérea – CPAP –, o soporte ventilatorio). En los RN después de las 32 SEG, el NIH define la DBP como la necesidad de oxigenoterapia durante los primeros 28 días, y basa el nivel de gravedad en la necesidad de oxigenoterapia a los 56 días. En la actualidad se ha realizado otras propuestas de definición en un intento de categorizar de una forma óptima las formas graves de DBP e incluir nuevos modos de soporte respiratorio no invasivo como el alto flujo, sin embargo, estas definiciones no han sido validadas hasta la fecha (14)(15).

La **ROP** es un trastorno de la retina vasoproliferativo multifactorial, cuya incidencia aumenta con la menor EG. Se sugieren dos estadios en el desarrollo de dicha retinopatía (16): en el primero hay una o varias noxas (como la hiperoxia, la hipoxia o la hipertensión) en un momento crítico de la vascularización retiniana que originan una vasoconstricción con reducción del flujo sanguíneo a la retina y la detención del desarrollo vascular; en el segundo estadio tiene lugar la neovascularización (se cree que impulsada por un exceso de factores angiogénicos como el VEGF, liberados por la retina avascular hipóxica), los nuevos vasos son permeables y pueden producir hemorragias y edema. Los tratamientos más utilizados en esta entidad en el momento actual son el tratamiento con fotocoagulación láser y la inyección intravítrea de inhibidores de VEGF.

La **HIV** o de matriz germinal se observa principalmente en RN prematuros, con una incidencia de 15-20% en RN con EG inferior a las 32 semanas. En este grupo de pacientes, se origina a partir de la fragilidad de los vasos de la matriz germinal subependimaria, situados en el surco caudotalámico (17). El diagnóstico de la HIV se realiza casi siempre por ecografía transfontanelar en tiempo real. La gradación de la hemorragia es importante para determinar el tratamiento y el pronóstico. Para este estudio se ha utilizado el sistema de gradación Papila (18):

- Grado I. Hemorragia de la matriz germinal aislada (sin hemorragia intraventricular).
- Grado II. Hemorragia intraventricular sin dilatación ventricular.
- Grado III. Hemorragia intraventricular con dilatación ventricular.
- Grado IV. Hemorragia intraventricular con hemorragia intraparenquimatosa.

De forma clínica, se define la **hemorragia pulmonar** (HP) como la presencia de líquido hemorrágico en la tráquea, acompañada de descompensación respiratoria que precisa un aumento del soporte respiratorio o la intubación en el plazo de 60 minutos desde la aparición de líquido (19). Aproximadamente, el 80% de las hemorragias pulmonares aparece en las primeras 72h tras el nacimiento. Entre los múltiples factores y enfermedades predisponentes de HP se encuentra el DAP, ya que la disminución de las RVP se acompaña de hiperflujo pulmonar y afectación de la función ventricular, lo que lesiona la microvasculatura pulmonar y provoca edema pulmonar hemorrágico.

4.9 JUSTIFICACIÓN

El DAP es una de las anomalías cardíacas congénitas más frecuentemente diagnosticada en neonatos que requieren ingreso en una UCIN, y su incidencia inversamente proporcional a la EG y al PRN. Alrededor del 60-70% de los RN con una EG inferior a las 30 semanas presentan DAP tras los primeros 3 días de vida.

La persistencia del ductus genera una repercusión clínica de espectro variable, pero se ha asociado de forma clásica con un aumento de las complicaciones a largo plazo (como la enterocolitis necrosante, la displasia broncopulmonar, la hemorragia intraventricular o la hemorragia pulmonar), así como de la tasa de mortalidad.

El tratamiento farmacológico precoz del DAP hemodinámicamente significativo presenta tasas más altas de éxito en comparación con el retraso del mismo. Se tiende a reservar el cierre quirúrgico de DAP a aquellos casos en los que se ha producido un fallo terapéutico y el paciente no tolera a nivel hemodinámico o respiratorio sus efectos, ya que este tipo de tratamiento puede tener efectos deletéreos.

Este estudio pretende evaluar los factores de riesgo perinatales que tienen potencial de influir en la necesidad de requerir intervención quirúrgica para cierre del ductus comparando dos grupos de prematuros con muy bajo peso al nacer (menores de 1.500 gramos) en función de si recibieron tratamiento farmacológico exclusivo o ligadura quirúrgica.

5. OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GENERAL

Evaluar las diferencias existentes entre dos grupos de neonatos prematuros con bajo peso al nacer (menores de 1.500 gr) que precisaron tratamiento para cierre de DAP, los que recibieron tratamiento médico exclusivo y aquellos que por fracaso del mismo o contraindicación, requirieron tratamiento quirúrgico, en una UCIN de tercer nivel.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir las características perinatales y clínicas relacionadas con el DAP en la muestra de pacientes incluidos en el estudio.
- Comparar las diferencias entre el grupo de pacientes que recibe tratamiento médico aislado frente a los que fueron sometidos a cierre quirúrgico.
- Determinar qué factores se asocian con un mayor riesgo de necesidad de cierre quirúrgico.
- Determinar si existe una mayor tasa de complicaciones a largo plazo en el grupo de pacientes que requiere tratamiento quirúrgico.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se diseñó un estudio descriptivo y analítico, longitudinal y retrospectivo, observacional de tipo casos y controles, en neonatos prematuros de muy bajo peso al nacer (inferior a 1500 gramos) que recibieron tratamiento para cierre de DAP hemodinámicamente significativo entre 2015 y 2019 en una UCIN de nivel III.

Los criterios de inclusión fueron:

- Recién nacidos prematuros con un peso al nacer inferior a 1.500 gramos
- Haber recibido tratamiento para cierre de DAP hemodinámicamente significativo entre enero de 2015 y diciembre de 2019.
- Se incluyeron tanto los pacientes que habían recibido tratamiento médico exclusivo como los que requirieron intervención quirúrgica.

La búsqueda de los pacientes se realizó a través del programa Neosoft® de la Sociedad Española de Neonatología (SENeo), que se utiliza como base de datos y contiene información de todos los pacientes que han sido dados de alta en la Unidad de Neonatología de nuestro hospital. Se utilizaron como criterios de búsqueda “ductus arterioso persistente”, “recién nacidos <1500gr” y “años 2015-2019”. Se obtuvo una muestra de 100 pacientes, 75 pertenecían al grupo de tratamiento médico exclusivo y 25 al grupo de intervención quirúrgica. No tuvo que excluirse a ningún paciente del estudio.

Para cada uno de los pacientes se revisó la historia clínica electrónica o en papel para recoger datos correspondientes al ingreso en UCIN en el que precisaron tratamiento para cierre de DAP. Dada la naturaleza del estudio retrospectivo no se entregó consentimiento informado a los pacientes. La recogida de información se llevó a cabo en una hoja de cálculo de *Microsoft® Excel*, versión 16.16-27 (201012) para *Mac*.

Se recogieron las siguientes variables:

- **Epidemiológicas:** años (2015-2019), sexo (varón o mujer), edad gestacional (en semanas y días), peso al nacimiento (en gramos) y lugar de nacimiento (externo o no).
- **Características perinatales:** tipo de parto (cesárea o no), preeclampsia materna (sí o no), diabetes gestacional (sí o no), bolsa rota >18h (sí o no), corioamnionitis (sí o no), puntuación en el test de Apgar (al minuto y a los 5 minutos de vida), temperatura al ingreso,

hematocrito al ingreso, glucemia al ingreso e índice de CRIB (*Clinical Risk Index for Babies*¹).

- **Procedimientos:** intubación (sí o no), adrenalina (sí o no), surfactante en sala de partos (sí o no), surfactante (sí o no), número de dosis de surfactante, número de transfusiones, horas de ventilación, horas de oxigenoterapia, duración de la vía central.
- **Factores relacionados con el DAP:** ductus quirúrgico (sí o no), necesidad de inotropos en la primera semana de vida (sí o no), necesidad de hidrocortisona (sí o no), determinación de proBNP previo al tratamiento, tras el primer ciclo de tratamiento y previo a la intervención quirúrgica (en pg/mL), tamaño del ductus al inicio del tratamiento (en mm), tipo de fármaco utilizado en el tratamiento (paracetamol, ibuprofeno o ambos), número de tandas de tratamiento médico, días de vida al inicio del tratamiento médico, necesidad de iniciar o aumentar inotropos tras la cirugía.
- **Complicaciones a largo plazo:** HIV (sí o no), HIV grado III/IV (sí o no), hemorragia pulmonar (sí o no), displasia broncopulmonar (sí o no), displasia broncopulmonar moderada-grave (sí o no), retinopatía del prematuro tratada (sí o no), sepsis tardía, días de estancia en UCIN, días de ingreso total y éxitus (sí o no).

Se dividió la muestra para analizarla en los siguientes subgrupos:

- En función de si habían precisado tratamiento quirúrgico del ductus o no.

6.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo a través del programa estadístico *IBM® SPSS® Statistics*, versión 28.0.1.0 (142) para *Mac*.

Se realizó un estudio estadístico descriptivo de los datos recogidos para todas las variables. Se calcularon medidas centrales y de dispersión (media, mediana y desviación estándar) para las variables cuantitativas. Las variables cualitativas se expresaron como proporciones (porcentajes).

Posteriormente se realizó un análisis por subgrupos en función de la necesidad de intervención quirúrgica del ductus o no.

¹ El índice de CRIB se utiliza como predictor de mortalidad en los RN y se calcula a partir del PRN, las semanas de EG, las malformaciones congénitas, el máximo exceso de bases en las primeras 12h de vida (mmol/L) y la mínima y máxima FiO₂ requeridas en las primeras 12 horas de vida. Puede presentar valores del 0 al 23, presentando mayor probabilidad de éxitus cuanto mayor sea (33).

Para las variables cuantitativas, se comprobó si seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y Shapiro-Wilk. Además, se utilizó el test de Levene para determinar la igualdad de varianzas de las variables estudiadas. En aquellos casos en los que se presuponía la igualdad de varianzas, se aplicó la prueba “t” de Student para muestras independientes o apareadas (en aquellos casos en que las variables estaban relacionadas); si no se podía asumir igualdad de varianzas se utilizaba la “t” de Welch. Se utilizaron pruebas paramétricas para la comparación de medias a pesar de que las variables no seguían una distribución normal, dado el suficiente tamaño muestral. Para las variables cualitativas, se realizó la comparación cruzada de proporciones mediante la prueba Chi-cuadrado de Pearson. Además, se calcularon medidas de riesgo (mediante *Odds ratio*) para las diferencias observadas.

Por último, con el objetivo de analizar qué factores de riesgo eran independientes para terminar en intervención quirúrgica de DAP, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística de aquellos factores que favorecían dicho desenlace de forma estadísticamente significativa en el análisis bivariante. Utilizamos el test de bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow para comprobar si el modelo propuesto podía explicar lo observado y la R-cuadrado de Nagelkerke para determinar cuánto de la variable independiente podía ser explicado por la variable dependiente dentro del modelo (20). Los valores de B y Exp(B) se utilizaron para analizar la dirección y fortaleza de la relación entre la variable dependiente y la independiente.

Para alcanzar la significación estadística se fijó el valor p en contraste de hipótesis en inferior a 0.05.

6.3 ASPECTOS ÉTICOS

Este proyecto ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón (CEICA), en la reunión del 23 de febrero de 2022 (acta nº 04/2022), siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, del 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.

En la realización de este estudio se ha preservado la confidencialidad y el anonimato de los pacientes en todo momento, siguiendo la legislación vigente en materia de protección de datos.

7. RESULTADOS

7.1 ESTUDIO DESCRIPTIVO

La muestra de este estudio está compuesta de 100 RN prematuros que recibieron tratamiento para cierre ductal, ya fuese médico exclusivo o quirúrgico.

En la **tabla 3** se recogen las medidas de centrales y de dispersión de las variables cuantitativas recogidas. En la **tabla 4** se recogen las proporciones de las variables cualitativas.

Tabla 3. Medidas centrales y de dispersión de las variables cuantitativas.

	Media	Mediana	Desviación standard	n
EG	27,28 SEG	26,71 SEG	±2,36ds	100
PRN	903,94 gr	835 gr	±247,3ds	100
Temperatura al ingreso	36,4°C	36,4°C	±0,64ds	100
Hematocrito al ingreso	45,94%	46,35%	±6,96ds	100
Glucemia al ingreso	71,57 mg/dL	62 mg/dL	±50,33ds	98
ProBNP previo al tratamiento	31.559,78 pg/mL	19.534,5 pg/mL	±40.465,97ds	94
ProBNP tras el primer ciclo	14.374,96 pg/mL	5.771 pg/mL	±37.343,52ds	66
Tamaño del ductus previo al tratamiento	2,14 mm	2 mm	±0,64ds	94
Edad al inicio de tratamiento médico	4,04 días	3 días	±2,88ds	100
Horas de ventilación	288,2 horas	120 horas	±423,39ds	99
Horas de oxigenoterapia	1.173,37 horas	1.104 horas	±911,35ds	95
Duración de vía central	31,7 días	27 días	±22,37ds	99
Estancia en UCIN	53,5 días	51,5 días	±33,78ds	100
Estancia total	73,09 días	74,5 días	±38,37ds	100

Edad gestacional (EG), peso de recién nacido (PRN), péptido atrial natriurético tipo B (proBNP), Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), tamaño muestral (n), desviación estándar (ds).

Tabla 4. Proporciones de las variables cualitativas.		Porcentaje	n	
Sexo	Varón	53%	100	
	Mujer	47%		
Lugar nacimiento	HUMS	86%	100	
	Externo	14%		
Factores perinatales	Cesárea	72%	100	
	Preeclampsia	11%	99	
	Diabetes gestacional	11%	99	
	Bolsa rota >18h	27%	99	
	Corioamnionitis	23%	99	
Procedimientos	Intubación	55%	100	
	Adrenalina	4%	100	
	Surfactante en sala de partos	29%	100	
	Surfactante	75%	100	
	Inotropos primera semana	57%	100	
	Hidrocortisona	25%	100	
Factores relacionados con el ductus	Ductus quirúrgico	25%	100	
	Tratamiento farmacológico	Paracetamol	32%	100
		Ibuprofeno	51%	
		Ambos	17%	
Inotropos postcirugía	5%	25		
Complicaciones	HIV	54%	100	
	HIV grado III-IV	23%	100	
	DBP	67%	100	
	DBP moderada-grave	35%	100	
	Hemorragia pulmonar	12%	100	
	Sepsis tardía	50%	100	
	ROP	18%	100	
	Exitus	14%	100	

Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), hemorragia intraventricular (HIV), displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía del prematuro (ROP), horas (h), tamaño muestral (n).

En la **tabla 5** se recogen las pruebas de normalidad para las variables cuantitativas estudiadas.

Tabla 5. Pruebas de normalidad para variables cuantitativas.

	Test de Kolmogorov-Smirnov			Test de Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Significación	Estadístico	gl	Significación
EG	0,13	100	<0,001	0,93	100	<0,001
PRN	0,12	100	<0,001	0,95	100	<0,001
Temperatura al ingreso	0,11	100	0,008	0,93	100	<0,001
Hematocrito al ingreso	0,08	100	0,11	0,97	100	0,02
Glucemia al ingreso	0,12	98	0,003	0,92	98	<0,001
proBNP previo al TM	0,27	94	<0,001	0,61	94	<0,001
proBNP tras 1^{er} ciclo TM	0,36	66	<0,001	0,32	66	<0,001
Tamaño del DAP previo a TM	0,20	94	<0,001	0,95	94	0,03
Edad al inicio de TM	0,28	100	<0,001	0,70	100	<0,001
Horas ventilación	0,25	99	<0,001	0,71	99	<0,001
Horas oxigenoterapia	0,10	95	0,02	0,91	95	<0,001
Duración vía central	0,12	99	0,001	0,91	99	<0,001
Estancia en UCIN	0,11	100	0,009	0,94	100	0,05
Estancia total	0,06	100	0,2	0,98	100	0,17

Grados-libertad (gl), edad gestacional (EG), peso de recién nacido (PRN), *Clinical Risk Index for Babies* (CRIB), péptido atrial natriurético tipo B (proBNP), tratamiento médico (TM), unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN).

Obtenemos que las únicas variables que siguen una distribución normal son el hematocrito al ingreso y la estancia total.

7.1.1 Variables epidemiológicas

La distribución de **casos por años** se muestra en **figura 2**. Como se puede observar, 2016 fue el año en el que hubo más casos de pacientes que recibieron tratamiento para cierre ductal (29%), seguido del 2015 (25%); en los últimos años se ha producido un descenso en el número de pacientes que precisan tratamiento para cierre de DAP.

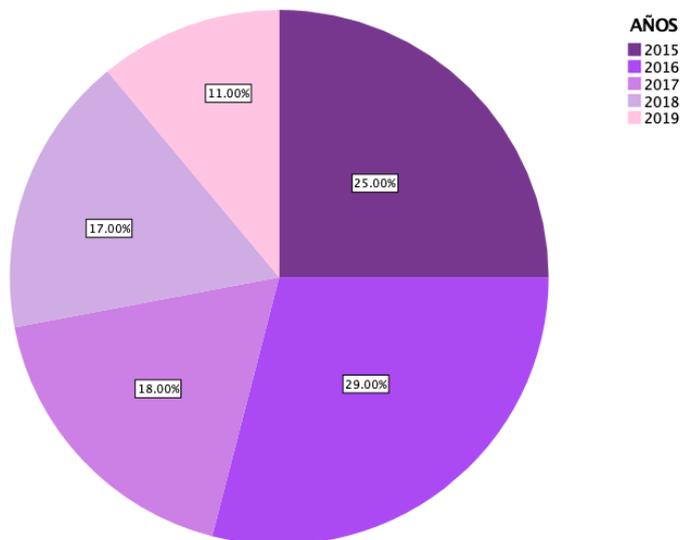


Figura 2. Gráfico de sectores. Distribución de casos por años dentro del periodo estudiado.

En la **figura 3** se muestra la distribución por **sexos**. Se observó una distribución uniforme por sexos, 53 varones (53%) y 47 mujeres (47%).

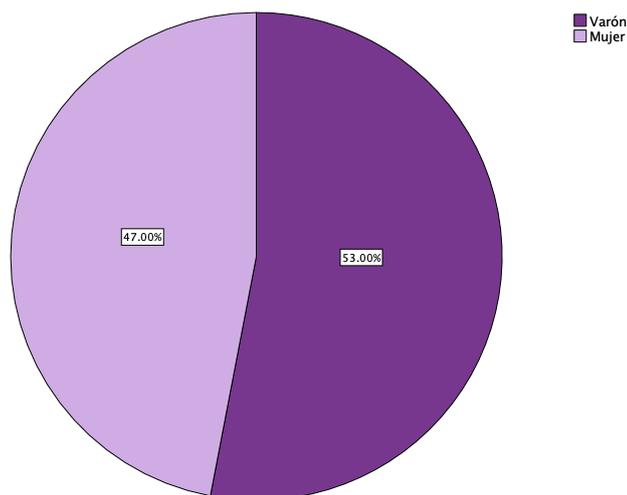


Figura 3. Gráfico de sectores. Distribución por sexos.

La **EG** media de la muestra fue de $27,28 \pm 2,36$ SEG, siendo la EG mínima 24,00 SEG y la máxima 36,14 SEG. En cuanto al **PRN**, la media fue de $903,94 \pm 247,3$ gr, con una mediana de

835 gramos, siendo el PRN mínimo 400 gr y el máximo 1.490 gr. En las figuras 4 y 5 se muestra la distribución de ambas variables en histogramas. Un 68% de los pacientes del estudio eran recién nacidos menores de 28 semanas de EG y un 71% habían presentado un PRN inferior a 1000gr. Estas variables no siguen una distribución normal (test de *Kolmogorov-Smirnov* y *Shapiro-Wilk* estadísticamente significativos, $p < 0.001$).

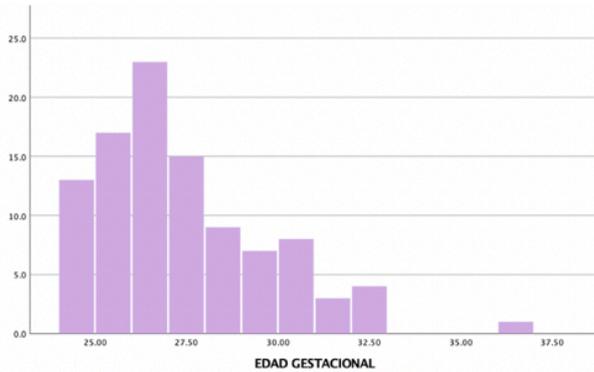


Figura 4. Histograma. Distribución de la muestra por EG.

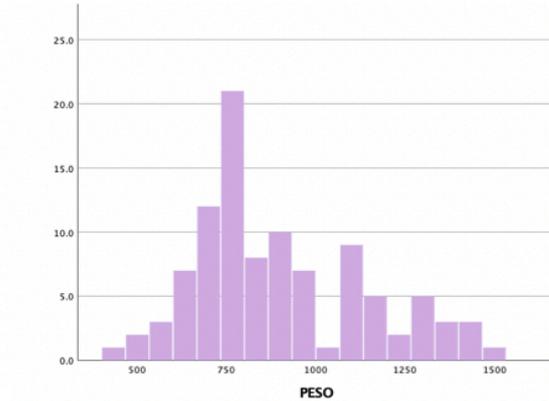


Figura 5. Histograma. Distribución de la muestra por PRN.

En cuanto al **lugar de nacimiento**, el 86% de los pacientes habían nacido en nuestro hospital, y el 14% habían nacido en otros centros y habían sido trasladados al HUMS (**figura 6**).

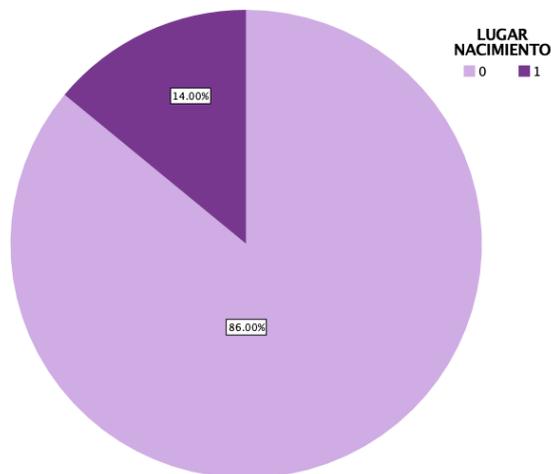


Figura 6. Gráfico de sectores. Distribución en función del lugar de nacimiento: HUMS (0), externo (1).

7.1.2 Características perinatales

En relación al **tipo de parto**, 72 de los pacientes habían nacido mediante cesárea (72%), y 28 mediante parto vaginal (28%).

En 11 de los casos existía un antecedente de **preeclampsia materna** (11,11%) y 11 de los RN eran hijos de madre con **diabetes gestacional (DG)** (11,11%). En 27 de los casos se había producido una **rotura prematura de membranas** (superior a 18 horas) (RPM) (27,27%) y en 23 existía sospecha de **corioamnionitis** en el momento del parto (23,23%). No se pudieron recoger estos antecedentes de uno de los pacientes de la muestra. En las figuras 7-10 se exponen las proporciones de estos factores de riesgo perinatal.

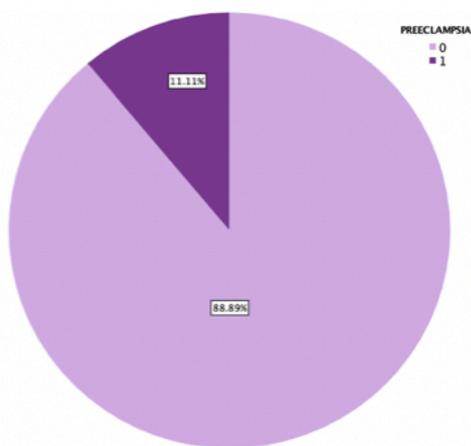


Figura 7. Gráfico de sectores. Distribución por antecedente de preeclampsia (1).

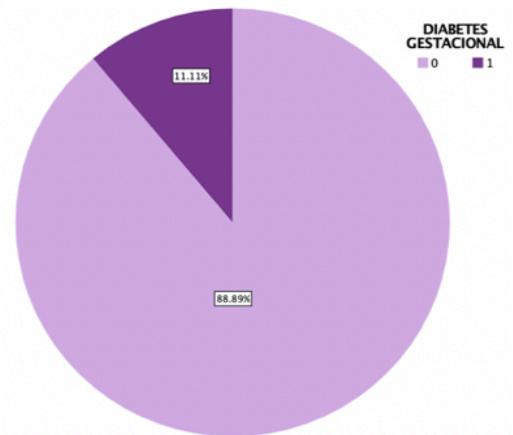


Figura 8. Gráfico de sectores. Distribución por antecedente de diabetes gestacional (1).

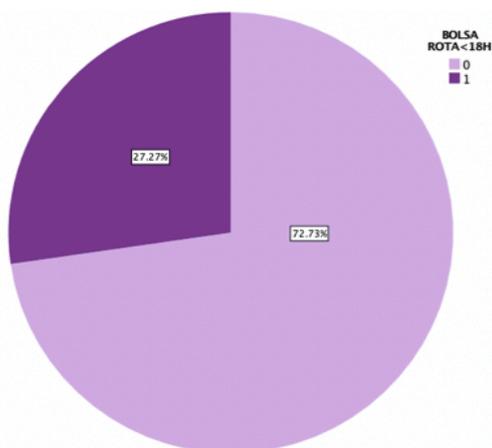


Figura 9. Gráfico de sectores. Distribución por antecedente de rotura prematura de membranas (RPM) (1).

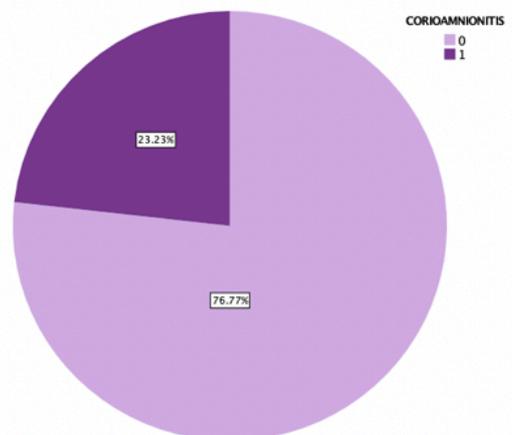


Figura 10. Gráfico de sectores. Casos con antecedente de corioamnionitis (1).

Al minuto de vida (**figura 11**), hasta un 54% de los pacientes presentaron una puntuación de **Apgar** igual o inferior a 5, siendo lo más frecuente un Apgar de 6 (23% de los casos). Por su parte, un 15% de los pacientes presentó una puntuación en el test de Apgar igual o inferior a 5 a los 5 minutos de vida (**figura 12**), siendo lo más frecuente en este momento un Apgar de 8 o 9 (27% y 24% de los casos, respectivamente).

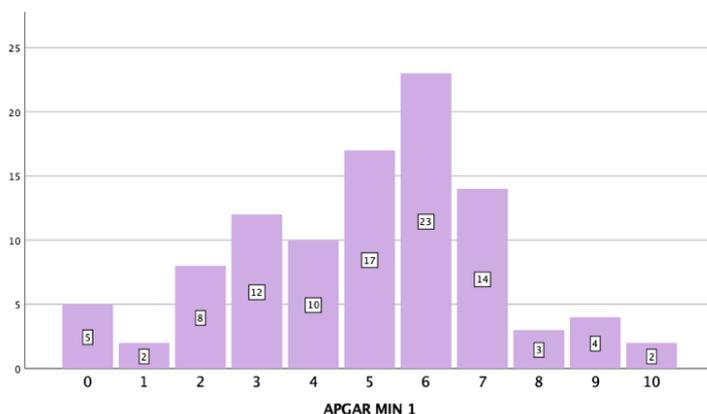
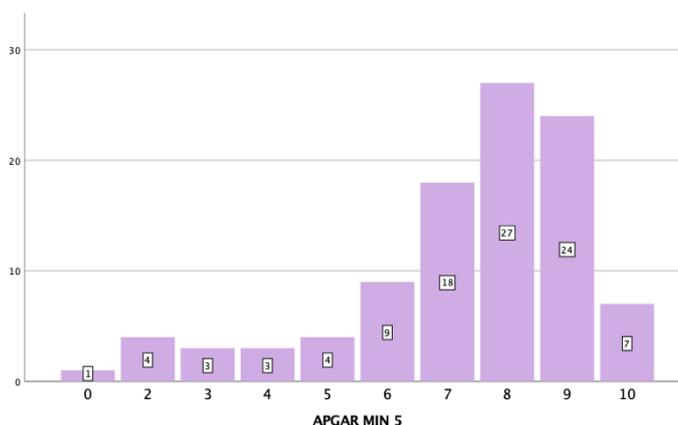


Figura 11. Histograma. Puntuación en el test de Apgar al minuto de vida.

Figura 12. Histograma. Puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos de vida.



La **temperatura** mediana al ingreso fue de 36,4°C, el **hematocrito** medio al ingreso fue de 45,94±6,96% y la **glucemia** mediana al ingreso fue de 62 mg/dL. Solo la variable hematocrito al ingreso seguía una distribución normal (test de *Kolmogorov-Smirnov* no significativo, p=0.11).

Constaba el índice de **CRIB** en 97 de las historias revisadas, siendo el máximo de 16 (perteneciendo a un paciente del grupo de casos, que fue dado de alta). La media del exceso de bases mínimo en las primeras 12 horas de vida fue de -5,8 ± 6,73, la media de FiO₂ mínima en las primeras 12 horas de vida fue de 24,49 ±10,86% y de FiO₂ máxima de 45,95 ±22,94%.

7.1.3 Procedimientos

Un 55% de los pacientes requirió **intubación orotraqueal (IOT)**, mientras que solo un 4% de los pacientes precisaron administración de **adrenalina** durante la reanimación postnatal. En un 29% de los pacientes se procedió a la administración de **surfactante en la sala de partos**, elevándose esta cifra hasta el 75% si tenemos en cuenta la administración de **surfactante** al llegar a la UCIN (**figura 14**). El número máximo de **dosis de surfactante** administradas fue 3 (recibidas por un 5% de los pacientes de la muestra) (**figura 13**).

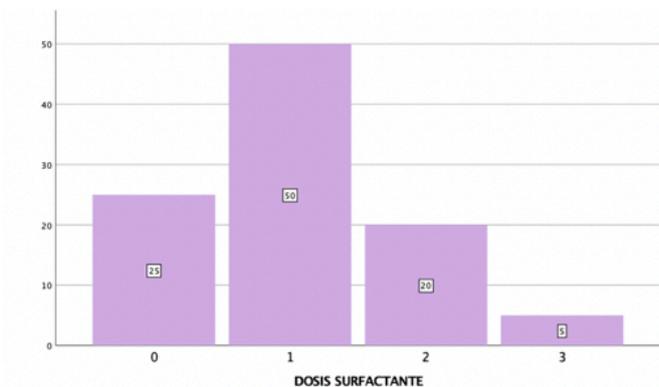


Figura 13. Gráfico de barras. Dosis de surfactante administradas.

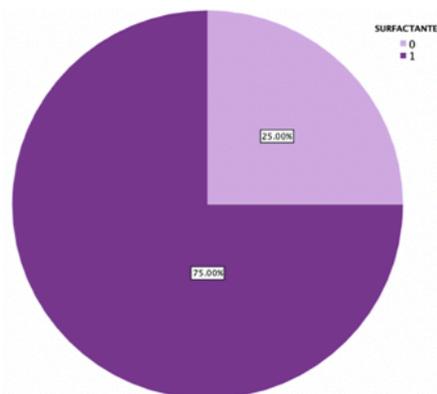


Figura 14. Gráfico de sectores. Administración de surfactante (1).

Hasta 82 pacientes (82%) requirieron al menos una **transfusión** durante el ingreso, siendo el número máximo de transfusiones recibidas por el mismo paciente de 19. En la **figura 15** se muestra un histograma con el número de transfusiones.

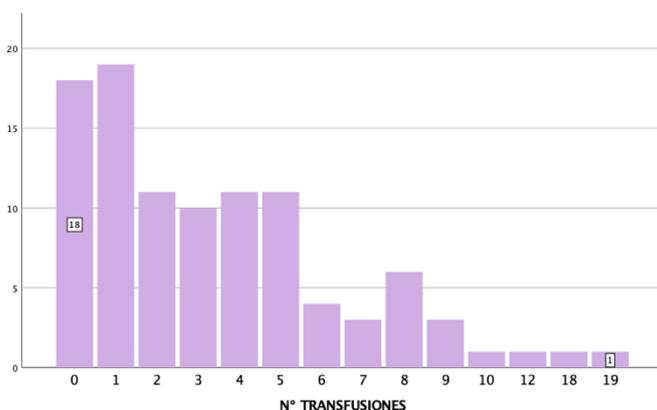


Figura 15. Gráfico de barras. Número de transfusiones administradas.

La media de **horas de ventilación** fue de $288,2 \pm 423,39$ horas, con una mediana de 120 horas. Por otro lado, la media de **horas de oxigenoterapia** fue de $1.173,37 \pm 911,35$ horas, con una mediana de 1.104 horas.

La duración media de la **vía central** fue de 31,7 días ($\pm 22,37$ ds) y la mediana de 27 días, siendo la duración máxima dentro de nuestra muestra de 125 días en uno de los casos.

7.1.4 Factores relacionados con el DAP

De los pacientes incluidos en el estudio, 75 (75%) recibieron tratamiento farmacológico exclusivo y 25 (25%) requirieron **intervención quirúrgica** para el cierre ductal por fracaso del tratamiento médico o contraindicación del mismo (**figura 16**). No se realizó ninguna intervención quirúrgica de DAP en RN con EG superior a 29 semanas.

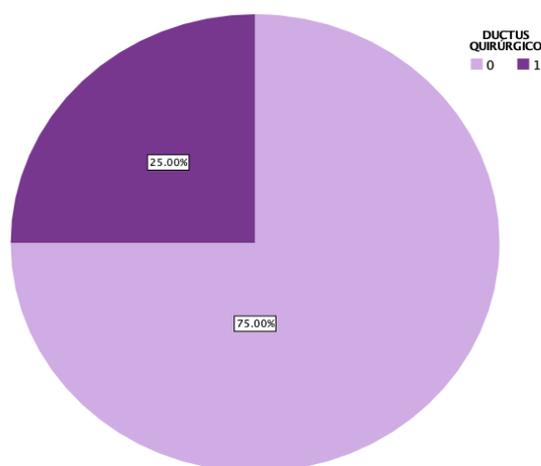


Figura 16. Gráfico de sectores. Distribución por grupos de tratamiento: tratamiento médico (0), tratamiento quirúrgico (1).

El 57% de los pacientes precisó administración de **inotropos en la primera semana** de vida y un 25% administración de **hidrocortisona** por persistencia de inestabilidad hemodinámica a pesar de administración de soporte con drogas vasoactivas. Cinco de los pacientes que se sometieron a cierre quirúrgico precisaron inicio de **tratamiento con inotropos o aumento de los mismos tras la intervención** (20%), por lo que puede considerarse que desarrollaron un síndrome post-ligadura.

El valor de **péptido natriurético atrial tipo B (proBNP) previo** al inicio de tratamiento farmacológico constaba en 94 de las historias revisadas, el valor medio era de $31.559,78 \pm 40.465,97$ pg/mL y la mediana era de 19.534,5 pg/mL [2.037-247.986 pg/mL] (21). La determinación de **proBNP tras el primer ciclo** de tratamiento, se pudo recoger en 66 de los pacientes, siendo el valor medio de $14.374,96 \pm 37.342,52$ pg/mL y la mediana de 5.771 pg/mL [2.037-247.986 pg/mL]. Estas variables no siguen una distribución normal (test de *Kolmogorov-Smirnov* y *Shapiro-Wilk* estadísticamente significativos, $p < 0.001$).

Se recogió el **tamaño del DAP** en 94 de los pacientes. El tamaño medio de DA medido por ecocardiografía previo al inicio de tratamiento era de $2,14 \pm 0,64$ mm, con una mediana de 2mm

[1,0-4,0mm]. Esta variable no sigue una distribución normal (*Kolmogorov-Smirnov* y *Shapiro Wilk* estadísticamente significativos, $p < 0.001$ y $0,03$).

En cuanto a los fármacos utilizados para el tratamiento de cierre, en un 51% de los pacientes se utilizó ibuprofeno, en un 32% paracetamol (generalmente por presencia de trombopenia o signos de sangrado ventricular) y en un 17% de los casos se utilizaron ambos tratamientos, ya fuera en distintos ciclos de tratamiento o por cambio de fármaco durante el mismo ciclo (**figura 17**). El **número de ciclos de tratamiento farmacológico** recibidos oscilaba entre 1 y 3 en todos los pacientes del estudio (69% un ciclo, 22% dos ciclos, 9% tres ciclos), como se muestra en la **figura 18**.

Figura 17. Gráfico de sectores. Tipo de fármaco utilizado en el tratamiento médico.

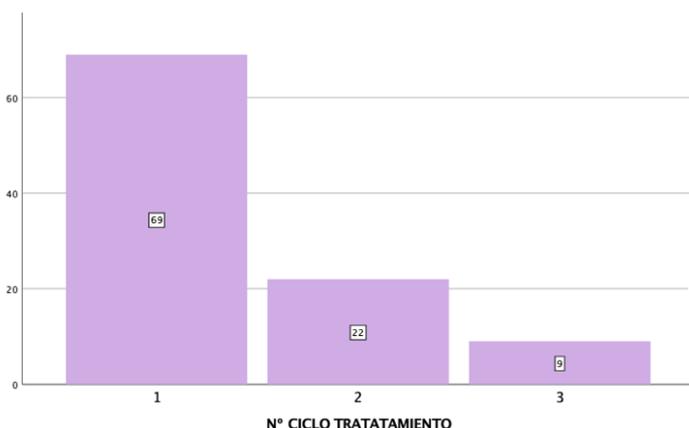
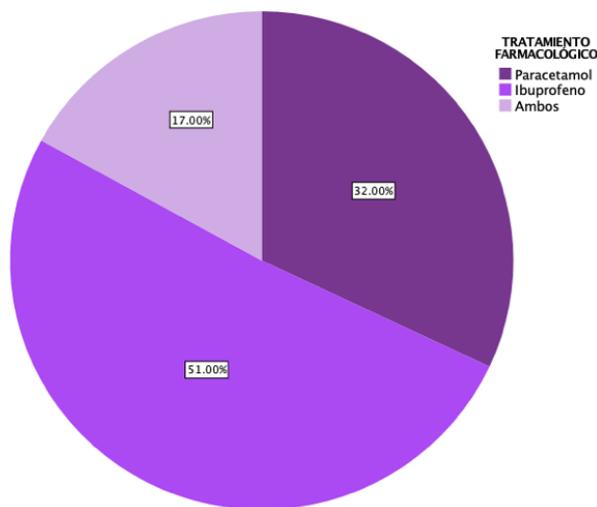


Figura 18. Gráfico de barras. Número de ciclos de tratamiento médico recibidos.

La media de **edad al inicio del tratamiento** fue de $4,04 \pm 2,88$ días, con una mediana de 3 días [2-16 días]. El paciente en el que se inició tratamiento de forma más tardía (a los 16 días de vida) pertenecía al grupo de tratamiento médico exclusivo, y solo precisó un ciclo de tratamiento con Paracetamol para el cierre ductal. Esta variable no sigue una distribución normal (*Kolmogorov-Smirnov* y *Shapiro Wilk* estadísticamente significativos, $p < 0.001$).

7.1.5 Resultados y complicaciones

Un 54% de los pacientes estudiados presentó **hemorragia intraventricular (HIV)** durante el ingreso (**figura 19**), siendo de ellas un 42.6% de **grado III o IV** (23% del total de pacientes). Un 12% de los pacientes presentaron **hemorragia pulmonar** durante el ingreso (**figura 20**). Por otra parte, un 67% de los pacientes desarrollaron **displasia broncopulmonar (DBP)** (**figura 21**), siendo un 62,24% de ellos moderada-grave (35% del total de pacientes). Un 18% de los pacientes desarrollaron **retinopatía del prematuro (ROP)** que precisó tratamiento con láser o inyección intravítrea de antiVEGF (**figura 22**). Un 50% del total de los pacientes desarrollaron **sepsis tardía** durante el ingreso (**figura 23**). La tasa de **exitus** de nuestra muestra es del 14% del total (**figura 24**).

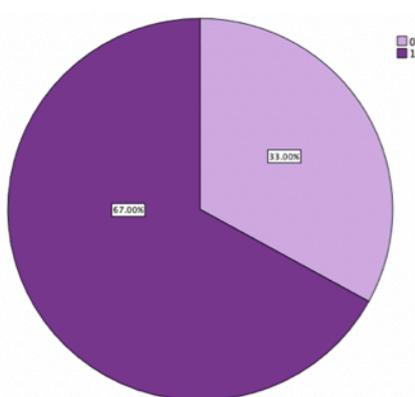


Figura 19. Displasia broncopulmonar (DBP) (1).

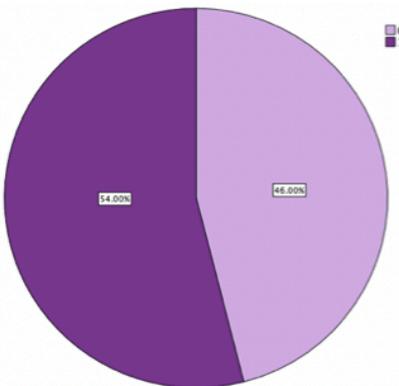


Figura 20. Hemorragia intraventricular (HIV) (1).

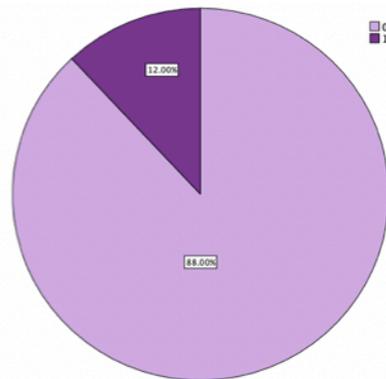


Figura 21. Hemorragia pulmonar (1).

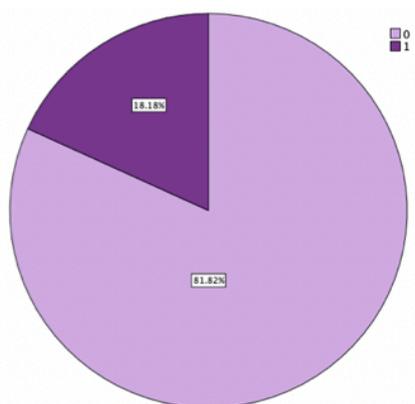


Figura 22. Retinopatía del prematuro (ROP) (1).

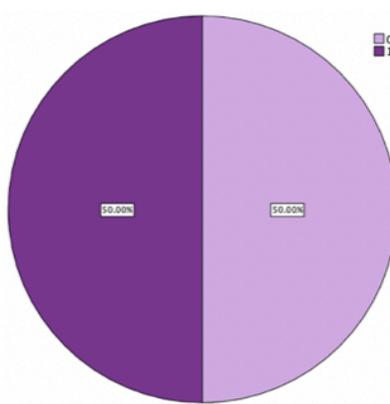


Figura 23. Sepsis tardía (1).

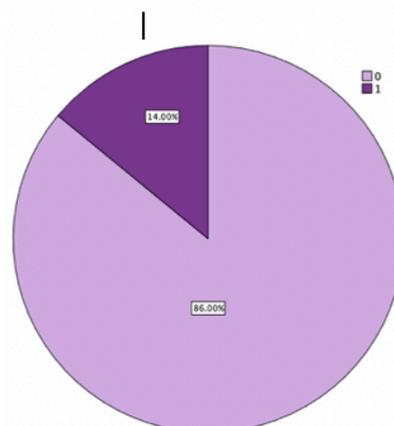


Figura 24. Exitus (1).

La **estancia media** en **UCIN** fue de $53,5 \pm 33,78$ días, con una mediana de 51,5 días [4-175 días] y la **estancia media total** en la unidad de Neonatología fue de $73,09 \pm 38,37$ días, con una mediana de 74,5 días [4-184 días]. La variable estancia total sigue una distribución normal (*Kolmogorov-Smirnov* y *Shapiro-Wilk* no significativos $p=0.2$ y 0.17); mientras que, la variable estancia en UCI no sigue una distribución normal (*Kolmogorov-Smirnov* y *Shapiro-Wilk* significativos $p=0,009$ y $0,05$). En las **figuras 25 y 26** se incluyen histogramas con la distribución de dichas variables.

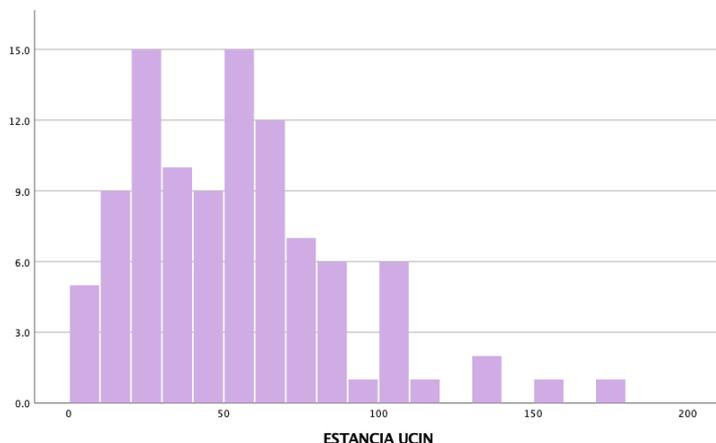
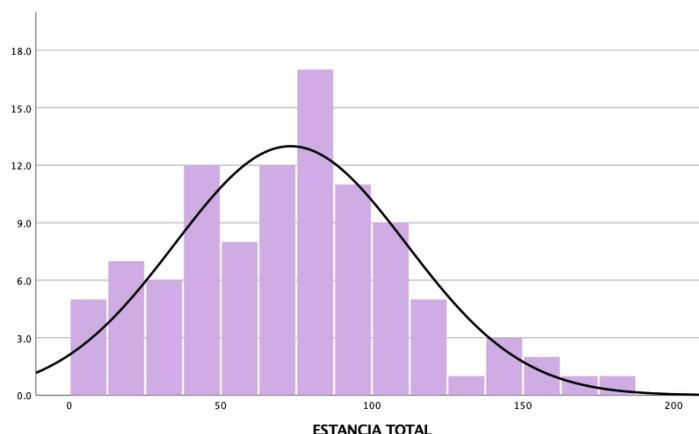


Figura 25. Histograma. Estancia en UCIN.

Figura 26. Histograma. Estancia total.



7.2 ANÁLISIS BIVARIANTE

Con el objetivo de analizar aquellos factores que podían ser predictores de requerir tratamiento quirúrgico para el cierre ductal, así como las posibles complicaciones derivadas del mismo, se realizó un análisis por subgrupos. En la **tabla 6** se muestran las tablas de contingencia, así como la estimación de riesgo mediante *Odds ratio* (OR) para las variables cualitativas en relación al grupo de tratamiento quirúrgico. En la **tabla 7** se muestran las comparaciones de medias para las variables cuantitativas.

Tabla 6. Tablas de contingencia para los subgrupos de tratamiento médico frente a tratamiento quirúrgico.

		Frecuencias		Chi-Cuadrado de Pearson	Significación (2 colas)	OR	Intervalo de confianza (IC) al 95%
		TM	IQ				
Sexo	Varón	38 (50,7%)	15 (60%)	0,66	0.418	0,685	0.27-1.17
	Mujer	37 (49,3%)	10 (40%)				
Lugar de nacimiento	HUMS	70 (90,3%)	16 (64%)	13,4	<0.001	7,88	2,32-26,69
	Externo	5 (6,7%)	9 (36%)				
Preeclampsia	No	65 (86,7%)	23 (95,8%)	1,55	0,214	0,28	0,03-2,33
	Sí	10 (13,3%)	1 (4,2%)				
Diabetes gestacional	No	66 (88%)	22 (91,7%)	0,25	0,62	0,67	0,13-3,32
	Sí	9 (12%)	2 (8,3%)				
Rotura prematura de membranas	No	54 (72%)	18 (75%)	0,08	0,77	0,86	0,30-2,46
	Sí	21 (28%)	6 (25%)				
Corioamnionitis	No	57 (76%)	19 (79,2%)	0,10	0,75	0,83	0,27-2,56
	Sí	18 (24%)	5 (20,8%)				
Cesárea	No	19 (25,3%)	9 (36%)	1,06	0,30	0,60	0,23-1,59
	Sí	56 (74,7%)	16 (64%)				
Intubación	No	40 (53,3%)	5 (20%)	8,42	0,004	4,57	1,55-13,46
	Sí	35 (46,7%)	20 (80%)				
Adrenalina	No	71 (94,7%)	25 (100%)	1,39	0,24	0,74	0,66-0,83
	Sí	4 (5,3%)	0 (0%)				

Surfactante	No	22 (29,3%)	3 (12%)	3,00	0,83	3,04	0,83-11,22
	Sí	53 (70,7%)	22 (88%)				
Surfactante en sala de partos	No	55 (73,3%)	16 (64%)	0,79	0,37	1,55	0,59-4,05
	Sí	20 (26,7%)	9 (36%)				
<u>Inotropos la primera semana de vida</u>	No	39 (52%)	4 (16%)	9,91	0,002	5,69	1,78-18,17
	Sí	36 (48%)	21 (84%)				
<u>Hidrocortisona</u>	No	61 (81,3%)	14 (56%)	6,41	0,01	3,42	1,28-9,12
	Sí	14 (18,7%)	11 (44%)				
HIV	No	37 (49,3%)	9 (36%)	1,34	0,25	1,73	0,68-4,40
	Sí	38 (50,7%)	16 (64%)				
HIV grado III-IV	No	59 (78,7%)	18 (72%)	0,47	0,49	1,43	0,51-4,02
	Sí	16 (21,3%)	7 (28%)				
<u>DBP</u>	No	31 (41,3%)	2 (8%)	9,42	0,002	8,10	1,78-36,90
	Sí	44 (58,7%)	23 (92%)				
<u>DBP moderada-grave</u>	No	54 (72%)	11 (44%)	6,46	0,01	3,27	1,28-8,35
	Sí	21 (28%)	14 (56%)				
Hemorragia pulmonar	No	68 (90,7%)	20 (80%)	2,02	0,16	2,43	0,70-8,49
	Sí	7 (9,3%)	5 (20%)				

ROP	No	67 (89,3%)	14 (58,3%)	11,75	<0.001	5,98	2,00-17,86
	Sí	8 (10,7%)	10 (41,7%)				
Sepsis tardía	No	41 (54,7%)	9 (36%)	2,61	0.10	2,14	0,84-5,46
	Sí	34 (45,3%)	16 (64%)				
Exitus	No	64 (85,3%)	22 (88%)	0,11	0,74	0,79	0,20-3,10
	Sí	11 (14,7%)	3 (12%)				

Tratamiento médico (TM), tratamiento quirúrgico (IQ), *Odds Ratio* (OR), intervalo de confianza (IC), Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS), hemorragia intraventricular (HIV), displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía del prematuro (ROP).

Tabla 7. Comparación de medias para variables cuantitativas.

		TRATAMIENTO DAP		Prueba de Levene		Prueba t (Student o Welch)	Significación (2 colas)
		TM	IQ	F	Significación		
EG	Media	27,80	25,69	10,95	0,001	5,68	<0.001
	Desviación estándar	±2,42	±1,24				
PRN	Media	941,71	790,64	10,22	0,002	3,42	0,001
	Desviación estándar	±259,84	±162,09				
CRIB	Media	4,29	7,18	0,03	0,86	-3.39	0.001
	Desviación estándar	3,46	3,70				
Apgar 1 min	Media	5,04	4,68	5,01	0,03	0,85	0,40
	Desviación estándar	2,45	1,57				
Apgar 5 min	Media	7,35	7,20	3,65	0,06	0,31	0,76
	Desviación estándar	2,22	1,58				

<u>Temperatura al ingreso</u>	Media	36,48	36,14	2,77	0,09	2,36	0,02
	Desviación estándar	±0,55	±0,82				
Hematocrito al ingreso	Media	46,40	44,54	1,02	0,31	1,16	0,25
	Desviación estándar	±6,61	±7,89				
Glucemia al ingreso	Media	66,70	85,80	0,1	0,75	-1,65	0,10
	Desviación estándar	±49,48	±51,08				
proBNP previo a TM	Media	30.437,51	35.232,64	0,53	0,47	-0,47	0,63
	Desviación estándar	±41.158,61	±38.805,57				
Tamaño DAP previo TM	Media	2,07	2,34	0,94	0,33	-1,79	0,07
	Desviación estándar	±0,61	±0,71				
Edad al inicio TM	Media	3,81	4,68	1,70	0,20	-1,31	0,19
	Desviación estándar	±2,84	±2,95				
<u>Horas ventilación</u>	Media	138,65	730,88	32,40	<0.001	-5.12	<0.001
	Desviación estándar	±212,89	±566,59				
<u>Horas oxigenoterapia</u>	Media	928,76	1.897,00	3,55	0,06	-5,05	<0.001
	Desviación estándar	±708,06	±1.066,54				
<u>Duración vía central</u>	Media	26,89	45,92	2,38	0,13	-3,94	<0.001
	Desviación estándar	±18,57	±26,70				
<u>Estancia UCIN</u>	Media	48,92	66,60	0,38	0,54	-2,32	0,02
	Desviación estándar	±31,17	±38,30				
<u>Estancia total</u>	Media	67,47	89,96	0,66	0,42	-2,61	0,01
	Desviación estándar	±34,48	±44,87				

Ductus arterioso persistente (DAP), edad gestacional (EG), peso de recién nacido (PRN), Clinical Risk Index for Babies (CRIB), péptido natriurético atrial tipo B (proBNP), tratamiento médico (TM), Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN)

7.2.1 Variables epidemiológicas

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento en relación al **sexo** de los pacientes ($p=0.41$).

Se realizó una prueba t para comparar las medias independientes de **EG y PRN** entre ambos grupos. Se realizó un test de Levene para igualdad de varianzas, siendo en ambos casos significativo ($p= 0.001$ y 0.002 , respectivamente). Por esto, que se utilizó la t de Welch para varianzas desiguales, siendo ambos resultados significativos con un valor $p<0.001$. Existe una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la media de EG y PRN entre ambos grupos de tratamiento.

Al realizar un análisis por subgrupos de edad, observamos que, en el grupo de ductus quirúrgico, el 76% de los pacientes eran menores de 26 semanas de EG y el 60% eran menores de 600 gramos; mientras que en el grupo de tratamiento farmacológico hasta el 62,7% eran menores de 28 SEG y el 65,3% eran menores de 1000 gramos. Los RN menores de 28 semanas de EG presentaban 7,67 veces más riesgo de precisar intervención quirúrgica de DAP ($p<0,01$, OR 7,67) y los menores de 1.000 gramos 4,12 veces más riesgo ($p=0,03$, OR 4,12).

Al analizar el **lugar de nacimiento** encontramos que hasta un 64,3% de los pacientes que provenían de centros externos recibían tratamiento quirúrgico, frente a un 35,7% de estos pacientes que solo recibió tratamiento médico. Esta diferencia entre ambos grupos es estadísticamente significativa ($p<0.001$). Los pacientes que nacían en otros centros tenían 7,88 veces más riesgo de terminar en intervención quirúrgica para cierre de ductus (OR 7,88; IC95% 2,32-26,69).

7.2.2 Características perinatales

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de parto, los antecedentes de preeclampsia materna ni de diabetes gestacional entre ambos grupos. Tampoco observamos diferencias significativas entre grupos para la rotura prematura de membranas ni la tasa de corioamnionitis.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas para el índice de CRIB, siendo este superior en los pacientes del grupo quirúrgico ($p<0.001$). Asumimos la homocedasticidad de la muestra (test de Levene no significativo, $p=0,86$), por lo que utilizamos la prueba t de Student.

No se observaron diferencias significativas en la puntuación del test de Apgar al minuto ni a los 5 minutos de vida entre ambos grupos ($p=0,4$ y $p=0,76$).

Dada la igualdad de varianzas, se realizó una prueba t de Student para las variables temperatura al ingreso, hematocrito al ingreso y glucemia al ingreso (test de Levene no significativo, con valores p 0,09, 0,31 y 0,75, respectivamente). La diferencia de medias entre ambos grupos fue estadísticamente significativa para la temperatura al ingreso ($p=0.02$); no así para el hematocrito al ingreso ($p=0,25$) ni para la glucemia al ingreso ($p=0,1$).

7.2.3 Procedimientos

El 80% de los pacientes del grupo de tratamiento quirúrgico había precisado **IOT**, frente al 46,7% de los pacientes del grupo de tratamiento farmacológico, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.004$). Observamos que los pacientes que habían requerido IOT tenían hasta 4,57 veces más riesgo de precisar intervención quirúrgica de forma significativa (OR = 4,57; IC95% 1,55-13,46). No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos para las variables administración de adrenalina ni surfactante ($p=0,24$ y 0,83, respectivamente).

La variable horas de ventilación no presentaba igualdad de varianzas (test de Levene significativo, $p<0.001$), por lo que se realizó una prueba t de Welch para comparar la diferencia de medias. Los pacientes del grupo quirúrgico recibían una mayor cantidad de horas de ventilación respecto al grupo de tratamiento médico de forma estadísticamente significativa ($p<0.001$). Por su parte, asumiendo la homocedasticidad de la muestra en relación a las horas de oxigenoterapia (test de Levene no significativo, $p=0.06$), se realizó una prueba t de Student. En este caso, también observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto al haber recibido más horas de oxigenoterapia en el grupo de tratamiento quirúrgico ($p<0.001$).

Nuevamente, utilizamos la prueba t de Student, asumiendo igualdad de varianzas para la duración de la vía central (test de Levene no significativo, $p=0.13$). Observamos que existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p<0.001$), con una duración de la vía central superior en el grupo de pacientes quirúrgicos.

7.2.4 Factores relacionados con el DAP

En el grupo de ductus quirúrgico, el 80% de los RN requirió la **administración de inotropos** en la primera semana de vida y un 44% la administración de hidrocortisona; en comparación, en el grupo de tratamiento farmacológico solo el 48% requirió inotropos en la primera semana de vida y únicamente el 18,7% de ellos precisó hidrocortisona. Estas diferencias observadas entre ambos grupos resultan estadísticamente significativas ($p=0,002$ y 0,01, respectivamente), presentando hasta 5,69 veces más riesgo de precisar intervención quirúrgica aquellos pacientes que habían recibido inotrópicos en la primera semana de vida (OR 5,69, IC95% 1,78-18,17) y

hasta 3,42 veces más riesgo en aquellos pacientes que habían recibido tratamiento con hidrocortisona (OR 3,42, IC95% 1,28-9,12). Además, los pacientes que habían recibido inotropos en la primera semana de vida presentaban 12,4 veces más riesgo de exitus que los que no lo habían recibido, de forma significativa ($p < 0.003$) (OR 12,40; IC95% 1,554-99,07).

No se obtienen diferencias estadísticamente significativas al comparar la diferencia de medias entre ambos grupos para la variable proBNP previo al inicio de tratamiento ($p = 0.63$).

Para analizar si tras la administración del primer ciclo de tratamiento se había producido un descenso de la media de proBNP, realizamos una t de Student para muestras apareadas y se obtienen diferencias significativas entre ambas variables ($p = 0.003$).

Por otro lado, no encontramos diferencias entre ambos grupos al comparar el **tamaño de DAP previo al inicio de tratamiento** ($p = 0.07$).

De los pacientes del grupo de tratamiento farmacológico, hasta el 86,7% solo precisaron un ciclo de tratamiento (65 pacientes), un 12% dos ciclos (9 pacientes) y un 1,3% hasta 3 ciclos (1 paciente). En cambio, dentro del grupo de pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico para cierre ductal, hasta un 32% de los casos recibieron 3 tandas de tratamiento (8 pacientes), un 52% dos ciclos (13 pacientes) y solo en un 16% de los casos se decidió tratamiento quirúrgico tras el fracaso terapéutico de un único ciclo (4 pacientes). Estas diferencias entre ambos grupos resultan estadísticamente significativas (Chi-Cuadrado 46,8, $p < 0.001$).

En el grupo de tratamiento farmacológico, el 62,7% recibió ibuprofeno (47 pacientes), el 29,3% paracetamol (22 pacientes) y solo el 8% ambos (6 pacientes); mientras que, en el grupo de ductus quirúrgico, hasta el 44% recibieron ambos tratamientos (11 pacientes), el 40% recibieron paracetamol (10 pacientes) y solo el 16% recibió únicamente ibuprofeno (4 pacientes). Estas diferencias entre ambos grupos resultan estadísticamente significativas (Chi-Cuadrado 22,97, $p < 0.001$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la media de días de vida al inicio del tratamiento médico entre ambos grupos ($p = 0.19$).

7.2.5 Resultados y complicaciones

Dentro del grupo de tratamiento quirúrgico, un 64% desarrollaron **HIV** (siendo un 43,7% de grado III-IV, **figura 27**). La diferencia observada entre ambos grupos no es significativa para el desarrollo de HIV ($p=0,25$) ni para el desarrollo de HIV grave ($p=0,49$).

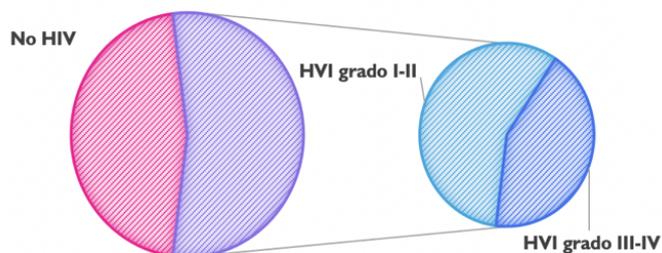


Figura 27. Proporción de casos con HIV y HIV grado III-IV.

El desarrollo de HIV de cualquier grado ($p=0,01$) y de HIV de alto grado ($p<0,001$) se relacionó con un 6,29 y 9,26 veces más riesgo de *exitus* (OR 6,29, IC95% 1,33-29,78 y OR 9,26, IC95% 2,70-31,80, respectivamente). Además, los varones presentaban 0,35 veces más riesgo de desarrollar HIV de forma significativa respecto a las mujeres ($p=0,01$) (OR 0,35 IC95% 0,16-0,79), aunque esto no influía significativamente en el riesgo de presentar HIV grados III-IV ($p=0,18$).

Dentro del grupo de ductus quirúrgico hasta el 92% de los pacientes desarrollaron **DBP** y en un 56% de ellos era DBP moderada grave (**figura 28**). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,002$ y $0,01$, respectivamente), con un riesgo de 8,10 y 3,27 veces más de desarrollar DBP o DBP moderada-grave, respectivamente, en pacientes intervenidos quirúrgicamente.

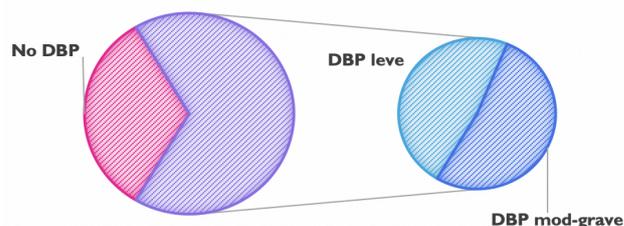


Figura 28. Proporción de casos con DBP y DBP moderada-grave.

El desarrollo de DBP se asoció con un riesgo mayor de *exitus* de forma significativa ($p=0,007$) (OR 0,22, IC95% 0,065-0,70), no así el desarrollo de DBP moderada-grave ($p=0,08$). Los varones presentaban 0,37 veces más riesgo de desarrollar DBP moderada-grave que las mujeres ($p=0,02$) (OR 0,37 IC95% 0,16-0,89).

El 9,3% de los pacientes del grupo de tratamiento médico presentaron una hemorragia pulmonar frente a un 20% dentro del grupo de ductus quirúrgico. La diferencia entre grupos no es estadísticamente significativa ($p=0,16$). El desarrollo de **hemorragia pulmonar** se asoció con 6,27 veces más probabilidad de *exitus* de forma significativa ($p=0,003$) (OR 6,27 IC95% 1,64-23,92).

Observamos diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tratamiento médico y quirúrgico para el desarrollo de retinopatía (10,7% frente a 41,7%, $p < 0.001$). Se observó 5,98 veces más riesgo de desarrollar **ROP** (que precisaba tratamiento) en el grupo de ductus quirúrgico.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de desarrollar una **sepsis tardía** entre ambos grupos ($p = 0,1$), tampoco se encontró asociación entre el desarrollo de sepsis tardía y el riesgo de *exitus*.

Para comparar la diferencia de medias entre los días de **estancia en UCIN** se realizó una prueba t de Student, asumiendo la igualdad de varianzas (test de Levene no significativo, $p = 0,54$). Se obtuvo que la diferencia de estancia en UCIN para ambos grupos era estadísticamente significativa ($p = 0.02$).

En cuanto a la comparación de medias de **la estancia total** entre los pacientes del grupo que recibe tratamiento farmacológico y el grupo que recibe tratamiento quirúrgico, se realizó una prueba t de Student para muestras independientes, asumiendo la homocedasticidad de la muestra (test de *Levene* no significativo, $p = 0.66$). Se obtuvo que la estancia total media de los pacientes que requieren tratamiento quirúrgico para el cierre ductal es superior al grupo de tratamiento farmacológico de forma significativa ($p = 0.01$).

Por último, el 12% de los pacientes que se sometieron a intervención quirúrgica fueron *exitus*, frente a un 14,7% en el grupo de pacientes que recibió tratamiento médico exclusivo. Esta diferencia entre grupos no resulta estadísticamente significativa ($p = 0.74$).

En las siguientes tablas se recogen las tablas de contingencia para el análisis por subgrupos en función del sexo (**tabla 8**) y de *exitus* (**tabla 9**), con el objetivo de analizar si existían diferencias significativas en los desenlaces posibles.

Tabla 8. Tabla de contingencia en función del sexo.

		Frecuencias		Chi-Cuadrado de Pearson	p-valor	OR	Intervalo de confianza (95%)
		Varón	Mujer				
Preeclampsia	No	49 (94,2%)	39 (83%)	3,17	0,07	3,35	0,83-13,48
	Sí	3 (5,8%)	8 (17%)				

Diabetes gestacional	No	45 (86,5%)	43 (91,5%)	0,61	0,43	0,60	0,16-2,19
	Sí	7 (13,5%)	4 (8,5%)				
Rotura prematura de membranas	No	38 (73,1%)	34 (72,3%)	0,007	0,94	1,04	0,43-2,52
	Sí	14 (26,9%)	13 (27,7%)				
Corioamnionitis	No	42 (80,8%)	34 (72,3%)	0,98	0,32	1,60	0,63-4,11
	Sí	10 (19,2%)	13 (27,7%)				
Inotropos en la primera semana	No	19 (35,8%)	24 (51,1%)	2,35	0,13	0,54	0,24-1,20
	Sí	34 (64,2%)	23 (48,9%)				
<u>Hidrocortisona</u>	No	33 (62,3%)	42 (89,4%)	9,76	0.002	0,20	0,07-0,58
	Sí	20 (37,7%)	5 (10,6%)				
<u>HIV</u>	No	18 (34%)	28 (59,6%)	6,59	0.01	0,35	0,16-0,79
	Sí	35 (66%)	19 (40,4%)				
HIV grado III-IV	No	38 (71,7%)	39 (83%)	1,79	0,18	0,52	0,20-1,37
	Sí	15 (28,3%)	8 (17%)				
DBP	No	16 (30,2%)	17 (36,2%)	0,40	0,53	0,76	0,33-1,76
	Sí	37 (69,8%)	30 (63,8%)				
<u>DBP moderada-grave</u>	No	29 (54,7%)	36 (76,6%)	5,24	0,02	0,37	0,16-0,88
	Sí	24 (45,3%)	11 (23,4%)				

Hemorragia pulmonar	No	46 (86,8%)	42 (89,4%)	0,16	0,69	0,78	0,23-2,66
	Sí	7 (13,2%)	5 (10,6%)				
ROP tratada	No	44 (83%)	37 (80,4%)	0,11	0,74	1,19	0,43-3,30
	Sí	9 (17%)	9 (19,6%)				
Sepsis tardía	No	26 (49,1%)	24 (51,1%)	0,04	0,84	0,92	0,42-2,02
	Sí	27 (50,9%)	23 (48,9%)				
Exitus	No	46 (86,8%)	40 (85,1%)	0,06	0,80	1,15	0,37-3,56
	Sí	7 (13,2%)	7 (14,9%)				

Odds Ratio (OR), hemorragia intraventricular (HIV), displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía del prematuro (ROP).

Tabla 9. Tabla de contingencia en función de exitus o no.

		Frecuencias		Chi-Cuadrado de Pearson	p-valor	OR	Intervalo de confianza (95%)
		Vivo	Exitus				
Preeclampsia	No	74 (87,1%)	14 (100%)	2,04	0,15	0,84	0,77-0,92
	Sí	11 (12,9%)	0 (0%)				
Diabetes gestacional	No	77 (90,6%)	11 (78,6%)	1,76	0,19	2,63	0,60-11,41
	Sí	8 (9,4%)	3 (21,4%)				
Rotura prematura de membranas	No	60 (70,6%)	12 (85,7%)	1,39	0,24	0,40	0,08-1,92
	Sí	25 (29,4%)	2 (14,3%)				
Corioamnionitis	No	64 (75,3%)	12 (85,7%)	0,73	0,39	0,51	0,11-2,46
	Sí	21 (24,7%)	2 (14,3%)				

<u>Inotropos en la primera semana</u>	No	42 (48,8%)	1 (7,1%)	8,54	0,003	12,41	1,55-99,07
	Sí	44 (51,2%)	13 (92,9%)				
Hidrocortisona	No	66 (76,7%)	9 (64,3%)	0,99	0,32	1,83	0,55-6,10
	Sí	20 (23,3%)	5 (35,7%)				
<u>HIV</u>	No	44 (51,2%)	2 (14,3%)	6,59	0,01	6,29	1,33-29,78
	Sí	42 (48,8%)	12 (85,7%)				
<u>HIV grado III-IV</u>	No	72 (83,7%)	5 (35,7%)	15,67	<0,001	9,26	2,70-31,80
	Sí	14 (16,3%)	9 (64,3%)				
<u>DBP</u>	No	24 (27,9%)	9 (64,3%)	7,20	0,007	0,23	0,07-0,70
	Sí	62 (72,1%)	5 (35,7%)				
DBP moderada-grave	No	53 (61,6%)	12 (85,7%)	3,07	0,08	0,27	0,06-1,27
	Sí	33 (38,4%)	2 (14,3%)				
<u>Hemorragia pulmonar</u>	No	79 (91,9%)	9 (64,3%)	8,67	0,003	6,27	1,64-23,92
	Sí	7 (8,1%)	5 (35,7%)				
ROP tratada	No	67 (78,8%)	14 (100%)	3,62	0,057	0,83	0,75-0,91
	Sí	18 (21,2%)	0 (0%)				
Sepsis tardía	No	43 (50%)	7 (50%)	0,00	1,00	1,00	0,32-3,10
	Sí	43 (50%)	7 (50%)				

Odds Ratio (OR), hemorragia intraventricular (HIV), displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía del prematuro (ROP)

7.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Realizamos una regresión logística binaria para determinar cuáles de los factores de riesgo para intervención quirúrgica que habíamos obtenido en el análisis bivariante eran factores independientes. Los resultados obtenidos se resumen en las **tablas 10 y 11**.

Tabla 10. Test de Bondad de Hosmer y Lemeshow.

Resumen del modelo			Prueba de Hosmer y Lemeshow		
-2 log de verosimilitud	R-cuadrado de Cox y Snell	R-cuadrado de Nagelkerke	Chi-cuadrado	gl	Sig.
78,50	0,288	0,426	7,48	8	0,49

Grados libertad (gl)

Tabla 11. Modelo de análisis multivariante para ductus quirúrgico.

	B	E.T	Wald	gl	Significación	Exp (B)	IC al 95% para Exp(B)	
EG	-0,81	0,22	13,13	1	<0.001	0,45	0,29	0,69
Lugar nacimiento	-2,62	0,80	10,76	1	0.001	0,07	0,02	0,35

Grados libertad (gl), edad gestacional (EG), Exponencial (Exp)

Solo la menor edad gestacional y el lugar de nacimiento resultaron factores independientes para terminar en tratamiento quirúrgico de DAP ($p < 0.001$ y 0.001 , respectivamente). Obtuvimos un resultado en el test de Hosmer y Lemeshow no significativo ($p = 0.49$) y una R-Cuadrado de Nagelkerke de 0,426 para este modelo.

Realizamos también una regresión logística para el desarrollo de DBP, que se resume en las **tablas 12 y 13**. Obtuvimos que la menor EG ($p = 0.003$) y la sepsis tardía ($p = 0.004$) eran factores independientes para su desarrollo en los pacientes con DAP hemodinámicamente significativo. El test de Hosmer y Lemeshow no fue significativo ($p = 0.47$) y la R-cuadrado de Nagelkerke fue de 0,332 para este modelo.

Tabla 12. Test de Bondad de Hosmer y Lemeshow para DBP

Resumen del modelo			Prueba de Hosmer y Lemeshow		
-2 log de verosimilitud	R-cuadrado de Cox y Snell	R-cuadrado de Nagelkerke	Chi-cuadrado	gl	Sig.
99,60	0,238	0,332	7,663	8	0,47

Grados libertad (gl)

Tabla 13. Modelo de análisis multivariante para displasia broncopulmonar.

	B	E.T	Wald	gl	Significación	Exp (B)	IC al 95% para Exp(B)	
EG	-0,34	0,115	8,80	1	0.003	0,71	0,57	0,89
Sepsis tardía	1,52	0,80	10,76	1	0.004	4,58	1,63	12,83

Grados libertad (gl), edad gestacional (EG), Exponencial (Exp)

8. DISCUSIÓN

8.1 CRIBADO ECOCARDIOGRÁFICO DEL DUCTUS

En nuestro hospital se realiza cribado ecocardiográfico en las primeras 48-72 horas de vida en todos los RN prematuros menores de 28SEG y PRN inferior a 1.000 gramos, así como aquellos con mayor edad gestacional y peso con clínica sugestiva de PDA o necesidad de ventilación asistida.

Rozé et al (22) desarrollaron un estudio prospectivo basado en una cohorte de pacientes prematuros menores de 29 SEG que habían estado hospitalizados en 68 UCIN de Francia entre abril y diciembre de 2011, con el objetivo de evaluar si existía asociación entre el cribado ecocardiográfico precoz del DAP y la mortalidad intrahospitalaria. Demostraron que dicho cribado se asociaba con una disminución de la mortalidad intrahospitalaria, así como de la hemorragia pulmonar, pero no hallaron diferencias en el desarrollo de enterocolitis necrosante, DBP grave ni alteraciones cerebrales importantes.

8.2 COMPLICACIONES DEL DUCTUS

Históricamente, se ha considerado al DAP como un factor contribuyente a varias morbilidades típicas del periodo neonatal. El aumento del flujo sanguíneo pulmonar conlleva a una pérdida de la compensación fisiológica que resulta en edema pulmonar y daño endotelial. La presencia de DAP se ha asociado a un aumento de riesgo de hemorragia pulmonar. En nuestro estudio, tenemos una prevalencia del 12% de esta complicación, muy superior a la tasa que se observa en la población de menores de 1500 gr sin DAP en nuestro centro. Estas alteraciones favorecen la necesidad de una ventilación asistida prolongada y más agresiva, y en última instancia el desarrollo de DBP. El DAP también se ha asociado con el desarrollo de insuficiencia renal y enterocolitis necrosante secundaria a la disminución de la perfusión sistémica. La mayoría de evidencia que señala al DAP como relacionado con el desarrollo de estas complicaciones se basa en estudios antiguos y con una muestra de pequeño tamaño (23) (24)(25).

Nuevos estudios con tamaños muestrales superiores parecen indicar otros resultados. Por ejemplo, un estudio aleatorizado realizado por Schmidt *et al.* (26) con una muestra de 1202 pacientes de extremo bajo peso al nacimiento encontró una incidencia de DBP similar entre el grupo control y el que había recibido tratamiento profiláctico con indometacina, a pesar de que la incidencia de DAP era el doble (24% frente a 50% en el grupo control), aunque sí que encontraron disminución de la tasa de HIV en el grupo tratado. En el estudio aleatorizado PDA-

TOLERATE de Clyman *et al.* no se encontraron diferencias entre los lactantes que habían recibido tratamiento precoz para cierre ductal frente a en los que se mantuvo una actitud expectante para el desarrollo de enterocolitis necrosante, DBP o mortalidad. Actualmente no existe evidencia que soporte la profilaxis o el tratamiento del DAP no hemodinámicamente significativo (6).

La elevada necesidad de IOT en nuestra muestra (55% de los casos) señala la mayor gravedad previa de los pacientes que desarrollan DAP. Esto también puede inferirse de la alta tasa de desarrollo de DBP moderada-grave (35%), sepsis tardía (50%), ROP (18%) y tasa de *exitus* (14%), encontrándose dicha tasas entorno al 18%, 20%, 5% y 6-9%, respectivamente, en la población de RN menores de 1.500gr atendidos en nuestra UCIN.

8.3 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Como se puede observar por la distribución anual de casos, en los últimos años se ha tendido a realizar un manejo más conservador de los pacientes, reduciendo tanto el número de DAP tratados como el número de intervenciones quirúrgicas.

En nuestro hospital, la primera línea de tratamiento del DAP hemodinámicamente significativo es la terapia con tres dosis de ibuprofeno (administrando la primera dosis a 10mg/kg y otras dos a 5mg/kg). Algunos estudios sugieren que las dosis más altas de ibuprofeno podrían asociarse con una mayor incidencia de perforación intestinal espontánea y enterocolitis necrosante; sin embargo, un metaanálisis realizado por Mitra *et al* (27) indicaba que no solo las dosis elevadas de ibuprofeno reducían el riesgo de desarrollar enterocolitis necrosante, sino que además, presentaban mejores tasas de cierre del DAP que las dosis estándar de ibuprofeno oral o indometacina intravenosa. En este estudio, además, no encontraron diferencias entre la administración de tratamiento para cierre de DAP o placebo en riesgo de mortalidad o de desarrollar enterocolitis necrosante o HIV.

En otro ensayo aleatorizado de no inferioridad (28) realizado entre 2014 y 2018 y que incluía a 142 RN prematuros de entre 23 y 30 SEG, encontraron que la actitud expectante no fue inferior a la administración de ibuprofeno oral (administrado a dosis estándar) en la reducción de DBP o mortalidad.

Cuando existen contraindicaciones para la administración de inhibidores de la enzima COX (como el riesgo aumentado de sangrado, el fallo renal, la trombocitopenia o la enterocolitis necrosante), en nuestro centro se utiliza como alternativa el tratamiento con Paracetamol (a 15mg/kg/día cada 6 horas, durante 5 días).

Un estudio aleatorizado (29) realizado en 90 prematuros con una EG inferior o igual a 30 semanas y con un PRN inferior o igual a 1250 gramos no demostró diferencias en las tasas de cierre ductal entre ibuprofeno oral (77,5%) frente a paracetamol oral (72,5%). De los pacientes incluidos en este estudio, solo un 7,5% de los pacientes precisaron ligadura quirúrgica (2,5% habían sido tratados con paracetamol y un 5% con ibuprofeno).

En una revisión sistemática Cochrane, que comparaba el uso de ibuprofeno con paracetamol en el cierre de DAP, se encontró asociación con una menor incidencia de hemorragia gastrointestinal, niveles más bajos de creatinina, una mayor producción diaria de orina y recuentos de plaquetas (30).

Dado que no observamos diferencias en la edad al inicio de tratamiento médico, no podemos afirmar que el retraso en el inicio de tratamiento farmacológico condicione una peor evolución de los pacientes y que por ello requieran someterse a intervención de cierre quirúrgico.

8.4 FACTORES DE RIESGO PERINATALES PARA EL DUCTUS QUIRÚRGICO

Lee *et al.* (31) realizaron un estudio de cohortes que incluía a 2.961 RN prematuros de entre 22-29 SEG y analizaron de forma retrospectiva el riesgo perinatal independiente para el desarrollo de DAP sintomático mediante análisis multivariante, así como las características de los pacientes que habían requerido ligadura quirúrgica del DAP tras fracaso del tratamiento médico. En total se incluyeron en el estudio 1.451 neonatos con un DAP sintomático, 73,3% de los cuales recibieron tratamiento farmacológico y 31,3% requirieron cierre quirúrgico. Esta tasa de tratamiento quirúrgico resulta similar a la de nuestro trabajo.

Al igual que en nuestro estudio, encontraron diferencias en cuanto a la distribución de EG y PRN, siendo inferior en el grupo de pacientes que se sometió a ligadura quirúrgica del DAP. También encontraron que el índice de CRIB era superior en el grupo quirúrgico, de forma significativa. Sin embargo, no encontraron diferencias entre el tipo de medicación entre ambos grupos, mientras que sí la hubo en nuestro estudio.

Al realizar un análisis multivariante encontraron que solo la menor EG y el haber nacido por cesárea incrementaban el riesgo de precisar intervención quirúrgica de forma independiente. En nuestro caso, tras realizar el análisis multivariante solo la EG y el lugar del nacimiento permanecían como factores de riesgo independiente. La diferencia observada entre ambos grupos en función del lugar de nacimiento puede atribuirse a que nuestra UCIN recibe pacientes que requieren intervención quirúrgica tras fracaso terapéutico del tratamiento farmacológico de otros hospitales de la Comunidad Autónoma.

8.5 COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS

La prevalencia de DAP es mayor a más temprana es la EG y más bajo el PRN. Estos RN a menudo son resistentes al tratamiento con inhibidores de COX (indometacina o ibuprofeno) y pueden desarrollar complicaciones graves (como fallo renal, hipoglucemia o perforación intestinal). En estos casos en los que no es posible realizar un cierre farmacológico, está indicada la ligadura quirúrgica. Sin embargo, no existe un consenso de criterios quirúrgicos claros para el DAP hemodinámicamente significativo.

Con el objetivo de clarificar las indicaciones y complicaciones de este tipo de cirugía, Ishida et al (32) diseñaron un estudio retrospectivo sobre 37 pacientes de extremo bajo peso al nacer que habían recibido tratamiento quirúrgico para el cierre de DAP en un periodo de 7 años en un hospital de Japón. Utilizaron la toracoscopia video-asistida para intervenir a 36 de los neonatos, dada sus características de mínima invasividad y corta duración, y solo uno precisó cirugía abierta mediante toracotomía. Algunas de las complicaciones que reportaron fueron: neumotórax, hemorragia pulmonar, síndrome post-ligadura y quilotórax, entre otras. Encontraron un aumento significativo en el desarrollo de complicaciones postquirúrgicas cuando se había administrado más de cuatro ciclos de Indometacina.

El DAP hemodinámicamente significativo puede causar congestión pulmonar, por lo que es importante realizar la intervención quirúrgica antes de que se produzca una exacerbación del edema, ya que este puede complicar el procedimiento quirúrgico.

8.6 LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Las principales limitaciones de nuestra investigación son derivadas de que se trata de un estudio retrospectivo.

Hasta hace escasos meses no se ha producido la informatización de los evolutivos de los pacientes de nuestra UCIN, por lo que, si los datos de interés a recoger no constaban en el informe de alta de los pacientes o base de datos Neosoft®, había que revisar las historias clínicas en papel. En algunos casos esto suponía un incremento del tiempo que se empleaba para la recogida de datos.

La información que no se había reflejado en los informes ni en los evolutivos de los pacientes no estaba disponible, lo que supuso la pérdida de entradas de algunas variables (por ejemplo, el tamaño del DAP previo al inicio de tratamiento). Además, varias de las historias clínicas de

pacientes que fueron *exitus* no estaban disponibles para revisar, lo que supuso una pérdida de datos más destacada en este grupo de pacientes. En cuanto al valor de proBNP tras el primer ciclo de tratamiento solo constaba en 66 de los pacientes porque no se solicitó control del mismo.

Por otro lado, el tamaño de la muestra estaba limitado al número de pacientes que habían recibido tratamiento en el periodo de tiempo escogido. Por este motivo, el número de pacientes pertenecientes al GTQ era bastante reducido y puede haber influido en la falta de significación estadística para la comparación de algunas variables.

9. CONCLUSIONES

- La EG media de la muestra fue $27,28 \pm 2,36$ SEG y el PRN medio de $903,94 \pm 247,3$ gramos. El 53% de los pacientes eran varones, y el 86% habían nacido en el HUMS. El 72% de los pacientes había nacido mediante cesárea. El 25% de los pacientes recibió tratamiento quirúrgico para el cierre ductal. El 51% de los pacientes recibió tratamiento con ibuprofeno, el 32% con paracetamol y un 17% con ambos fármacos. Las complicaciones más frecuentes asociadas a largo plazo fueron la DBP (67%), la HIV (54%) y la sepsis tardía (50%).
- Los pacientes que requieren intervención quirúrgica para el cierre ductal presentan una menor edad gestacional y peso al nacimiento, de forma significativa. Los RN que habían requerido IOT, administración de inotropos o de hidrocortisona en la primera semana de vida asociaban un mayor riesgo de requerir cierre quirúrgico del DAP. Los pacientes con ductus quirúrgico recibían más horas de ventilación y oxigenoterapia de forma significativa.
- Solo la menor edad gestacional y el lugar de nacimiento (fuera del HUMS) resultaron factores independientes para necesidad de cierre quirúrgico del DAP. Las diferencias observadas en relación al lugar de nacimiento se deben a que nuestro hospital es el centro de referencia de la Comunidad Autónoma y se reciben pacientes para realización de cierre quirúrgico desde otros hospitales, tras el fracaso del tratamiento médico en el centro de origen.
- Se observó un aumento de la tasa de DBP y de ROP en los pacientes del grupo de tratamiento quirúrgico, pero el ductus quirúrgico no se presentaba como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de dichas complicaciones.

10. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, me gustaría agradecer a la Unidad de Neonatología del Hospital Materno-Infantil Miguel Servet de Zaragoza, en especial al Dr. Segundo Rite, que me ha permitido desarrollar este trabajo, ofreciéndome toda la ayuda que he necesitado para ello.

Además, quiero mostrar mi gratitud hacia el Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Universitario Miguel Servet por su colaboración en el análisis estadístico de este proyecto.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Swanson T, Erickson L. Enfermedades cardiovasculares e intervenciones quirúrgicas. In: Merenstein y Gardner Manual de Cuidados Intensivos Neonatales. Barcelona: Elsevier. 2022. p. 836–9.
2. Anderson JE, Morray BH, Puia-Dumitrescu M, Rothstein DH. Patent ductus arteriosus: From pharmacology to surgery. *Semin Pediatr Surg.* 2021 Dec;30(6):151123.
3. Moore KL, Persaud TV., Torchia MG. Sistema Cardiovascular. In: Embriología Clínica. Barcelona: Elsevier. 2020. p. 263–4.
4. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation.* 2006 Oct;114(17):1873–82.
5. Breinholt JP. Enfermedades cardiacas. In: Cloherty y Stark Manual de Neonatología. Barcelona: Wolters Kluwer. 2017. p. 528–9.
6. Abu-Shaweesh JM, Almidani E. PDA: Does it matter? *Int J Pediatr Adolesc Med.* 2020 Mar;7(1):9–12.
7. Ruiz González M, Gómez Guzmán E, Párraga Quiles M, Tejero M, Guzmán Cabañas J. Ductus arterioso persistente. *Protoc Diagnóstico-Terapéuticos la AEP Neonatol.* 2008;3:353–9.
8. Gross RE, Hubbard JP. Surgical Ligation of a Patent Ductus Arteriosus: Report of First Successful Case. *J Am Med Assoc .* 1939 Feb 25;112(8):729–31.
9. Laborde F, Noirhomme P, Karam J, Batisse A, Bourel P, Saint Maurice O. A new video-assisted thoracoscopic surgical technique for interruption of patient ductus arteriosus in infants and children. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1993 Feb;105(2):278–80.
10. Porstmann W, Wierny L, Warnke H. Closure of persistent ductus arteriosus without thoracotomy. *Ger Med Mon.* 1967 Jun;12(6):259–61.
11. Vali P, Lakshminrusimha S, Pelech A, Underwood M, Ing F. Patent ductus arteriosus in preterm infants: is early transcatheter closure a paradigm shift? *J Perinatol.* 2019;39(11):1449–61.
12. Schmidt AR, Ramamoorthy C. Bronchopulmonary dysplasia. *Paediatr Anaesth.* 2022 Feb;32(2):174–80.

13. Parad RB, Benjamin J. Displasia broncopulmonar/enfermedad pulmonar crónica. In: Cloherty y Stark Manual de Neonatología. Barcelona: Wolters Kluwer. 2017. p. 424–4439.
14. Higgins RD, Jobe AH, Koso-Thomas M, Bancalari E, Viscardi RM, Hartert T V, et al. Bronchopulmonary Dysplasia: Executive Summary of a Workshop. *J Pediatr*. 2018 Jun;197:300–8.
15. Jensen EA, Dysart K, Gantz MG, McDonald S, Bamat NA, Keszler M, et al. The Diagnosis of Bronchopulmonary Dysplasia in Very Preterm Infants. An Evidence-based Approach. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Sep;200(6):751–9.
16. Leema KT, VanderVeen DK. Retinopatía de la prematuridad. In: Cloherty y Stark Manual de Neonatología. Barcelona: Wolters Kluwer. 2017. p. 949–56.
17. Soul JS. Hemorragia intracerebral y lesiones de la sustancia blanca/leucomalacia periventricular. In: Cloherty y Stark Manual de Neonatología. Barcelona: Wolters Kluwer. 2017. p. 739–44.
18. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr*. 1978 Apr;92(4):529–34.
19. Plosa EJ. Hemorragia pulmonar. In: Cloherty y Stark Manual de Neonatología. Barcelona: Wolters Kluwer. 2017. p. 456–9.
20. Díaz-Narváez VP. Regresión logística y decisiones clínicas . Vol. 34, Nutrición Hospitalaria; 2017. p. 1505.
21. Montaner Ramón A, Galve Pradel Z, Fernández Espuelas C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Utilidad del péptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable. *An Pediatría*. 2017;86(6):321–8.
22. Rozé J-C, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durmeyer X, Durox M, et al. Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants. *JAMA*. 2015 Jun;313(24):2441–8.
23. Käähä P, Lanning P, Koivisto M. Early closure of patent ductus arteriosus with indomethacin in preterm infants with idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1983 Mar;72(2):179–84.

24. Gerhardt T, Bancalari E. Lung compliance in newborns with patent ductus arteriosus before and after surgical ligation. *Biol Neonate*. 1980;38(1-2):96-105.
25. Harris JP, Merritt TA, Alexson CG, Longfield L, Manning JA. Parenteral indomethacin for closure of the patent ductus arteriosus. Clinical experience with 67 preterm infants. *Am J Dis Child*. 1982 Nov;136(11):1005-8.
26. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001 Jun;344(26):1966-72.
27. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2018 Mar;319(12):1221-38.
28. Sung SI, Lee MH, Ahn SY, Chang YS, Park WS. Effect of Nonintervention vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2020 Aug 1;174(8):755-63.
29. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2014 Mar;164(3):510-4.e1.
30. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane database Syst Rev*. 2018 Apr;4(4):CD010061.
31. Lee JA, Sohn JA, Oh S, Choi BM. Perinatal risk factors of symptomatic preterm patent ductus arteriosus and secondary ligation. *Pediatr Neonatol*. 2020 Aug;61(4):439-46.
32. Ishida S, Yamaguchi A, Ooka M, Kenmochi M, Nakanishi H. Evaluation of postoperative complications for patent ductus arteriosus in extremely-low-birthweight infants. *Pediatr Int*. 2022 Jan;64(1):e14759.
33. Rivas Ruiz R, Guzmán Cabañas JM., Párraga Quiles M^aJ., Ruiz González M^aD., Huertas Muñoz M^aD., Álvarez Marcos R, et al. Utilidad del CRIB para predecir la muerte hospitalaria y la hemorragia intraventricular en los prematuros de muy bajo peso y extremado bajo peso al nacer. *An Pediatr*. 2007;66(2):140-5.

ANEXO 1. DICTAMEN FAVORABLE DEL CEIC PARA LA REALIZACIÓN DEL ESTUDIO



Informe Dictamen Favorable Trabajos académicos

C.P. - C.I. PI22/041

23 de febrero de 2022

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 23/02/2022, Acta Nº 04/2022 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo: factores de riesgo de fracaso terapéutico y necesidad de cierre quirúrgico.

Alumna: Martina Marrero Afonso

Tutor: Segundo Rite Gracia

Versión protocolo: Versión 1.0 19/01/2022

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos oportunos para el acceso a los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)