

UNIVERSIDAD DE CÁDIZ  
Facultad de Medicina  
Departamento Materno Infantil y Radiología  
Área de Pediatría

Tesis doctoral

**INFLUENCIA DE LA MAGNITUD Y DURACIÓN DEL DUCTUS ARTERIOSO  
EN LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE  
MUY BAJO PESO VALORADA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA  
DOPPLER TISULAR**

Pamela Zafra Rodríguez

Dirección de la tesis:

Dra. Isabel Benavente Fernández

Dr. Simón Pedro Lubián López

Cádiz, septiembre de 2020







A mi madre



## AGRADECIMIENTOS

Me enfrento a las líneas más difíciles de esta tesis en pleno confinamiento, con los sentimientos a flor de piel y valorando, más si cabe, la inestimable ayuda de cuantos de una u otra forma me han acompañado en este precioso proyecto.

No puedo sino empezar dando las gracias a mis directores de tesis sin los cuales, sin duda, este trabajo no hubiera visto la luz. Con ambos me une una profunda amistad y, espero, sepan de mi gran admiración.

Al doctor Simón Lubián. Gracias por “verme” cuando era una simple residente invisible a los ojos de los demás, pero sobre todo, gracias por seguir viéndome cuando, perdida, ni siquiera yo me veo. Te debo la pasión por la Neonatología, que sin duda me contagiaste y sigues haciéndolo. De ti he aprendido no sólo medicina sino grandes lecciones de vida, acompañándome y cuidándome como nadie en momentos personales difíciles, por lo que te estaré eternamente agradecida. Gracias por ser mi maestro; solo espero que, algún día, entiendas porqué eres y siempre serás “*mi jefe*”.

A la doctora Isabel Benavente, de la que ya conocía su increíble capacidad de trabajo y que esta tesis no ha hecho más que reafirmarlo; incansable y repitiendo hasta el infinito cuantas tablas o gráficas le pedía sin desfallecer. Gracias por creer en mí, por estar siempre, por no dejarme abandonar el barco a pesar de las tempestades. Como siempre te digo, de mayor quiero ser como tú, porque nunca un apodo fue menos justo que el tuyo, eres muy grande “chica”.

A mis compañeros de Neonatología, con los que sin duda formamos un equipo único. Como las familias, podemos tener nuestros más y nuestros menos, pero no los cambiaríamos por nadie. A Almudena Alonso, meticulosa y capaz de llevar a buen puerto mil proyectos a la vez, gracias por enseñarme y arrastrarme al “lado oscuro”. A Antonio Segado, mi *delfín* hasta el fin, un excelente clínico, te agradezco estar siempre dispuesto a ayudarme con mis dudas y compartir conmigo tus vastos conocimientos. A Estefanía Ruiz, “Fany”, la última incorporación, pero no por ello menos valiosa; trabajadora incansable, gracias por contagiarme con la ilusión y la pasión del que empieza. Y por supuesto a mi “mujer”, Paula Méndez, sin la cual esta ardua tarea hubiese sido infinitamente más dura. Has sabido reconvertirte y compaginar tus 2 pasiones como nadie, siempre dices que no eres ninguna de las dos, pero lo eres todo. En el terrero personal, la pareja perfecta, desde el momento en que nos conocimos me entendiste como nadie, me consuelas y alegras como solo tú sabes hacerlo. Gracias por tu amistad.

A tantos pediatras que aún sin proponérselo han marcado mi desarrollo profesional y a los que sin duda debo gran parte de lo que soy a día de hoy: Dr. Atienza, Dr. Merino, Dr. Lechuga, Dra. Olivera, Dr. Cervera, Dr. Molina, Dr. Mena, Dr. Matías.

A mis compañeros de residencia, con los que compartí momentos inolvidables y que desde entonces pasaron a formar parte de mi historia. En especial a Virginia y Carmen, que se han convertido en grandes amigas, gracias por vuestro apoyo incondicional.

A los residentes, que sin duda con su curiosidad me empujan a crecer profesionalmente. En especial, a Manu y María, siempre desbordantes de energía, trabajadores; gracias por tratarme con tanto cariño, por tener siempre palabras de ánimo y por enseñarme mucho más de lo que yo haya podido enseñaros.

A los compañeros de neonatología (tanto enfermeros como auxiliares), que me han apoyado y acompañado desde mis comienzos, porque sin ellos no hubiera podido superar algunos días. A Noelia y Cristina, excelentes profesionales y mejores personas; gracias por mantener vivo y unido al núcleo. A Carmen Cordero, gracias por cuidarme como a una hija.

A los pacientes y sus familiares, sin duda el motor de nuestra profesión, sin los cuales éste y otros proyectos venideros no tendrían sentido.

Y por supuesto, a mi familia, a la que no puedo estar más agradecida y de seguro estas líneas se me quedarán cortas.

A mi padre, un hombre hecho a sí mismo, lector incansable. De ti aprendí el valor de la constancia, del amor propio, del si quieres puedes, de la responsabilidad en el trabajo. Gracias por tantas y tantas charlas cómplices. La vida nos enfrenta a situaciones inesperadas, pero lo importante de las historias no es como empiezan sino como acaban. Gracias por volver a estar.

A mi madre, sin duda el amor de mi vida. La mujer más valiente y sabia que conozco; catedrática de la vida, todo corazón. Gracias por tu amor incondicional, por inculcarme el valor de la familia, del trabajo bien hecho, del perdón y la compasión. Siempre dices que soy tu orgullo, que no tengo desperdicio, pero sin duda, si algo de eso es cierto, es gracias a ti; y desde luego, soy yo quien no puede estar más orgullosa de la madre que me parió. Gracias mamá por absolutamente todo.

A mi hermano. Desde el momento en que te pusieron en mis brazos entendí que nuestro vínculo sería inquebrantable. He visto como crecías y te convertías en un hombre honesto, lleno de vida, apasionado en todo lo que haces, con una extraordinaria capacidad de trabajo y un gran sentido del humor que, no imaginas cuanto nos ayuda a los demás en los momentos delicados. Lo que más admiro de ti es tu capacidad para reconocer lo mejor de cada persona, para ver la bondad del prójimo, cuanto me recuerdas al abuelo. Soy la mayor, pero a tu lado a veces me siento la pequeña, siempre protector con tu hermana. Sabes lo que siempre dice mamá de nosotros, pero para mí, "feo", eres mi orgullo. Gracias por ser y estar.

A mi familia, los "Gaseosa", gracias a todos y cada de sus miembros que nunca fallan en los momentos difíciles y siempre celebran mis logros como si de los suyos se trataran. El abuelo (todo bondad) y la abuela (la alegría echa mujer), sin duda allá donde estén estarán orgullosos de ver como su legado sigue vivo en nosotros. Gracias por seguir unidos frente a las adversidades, os quiero.

Y por último al “autor” de mi vida, al perfecto compañero de viaje, a Leonis. “No hay amor más grande si el amor es infinito, y yo que lo tengo no lo cambio ni por otro amor ni por una tesis, porque en este mundo no hay nada más puro que pueda encontrar”. Hace ya 25 años y aún sigo pensando cuanto te quiero. Sabes que no te pido plata ni altares, ni te pido que me quieras, pero lo que me das cada día supera con creces cualquier petición. Gracias por levantarme cuando caigo, por impedirme tirar la toalla, por sacar lo mejor de mí, por hacerme sonreír incluso entre lágrimas, por tomar mi corazón y levantar tu voz junto a mí en la batalla de la vida. Gracias por ser mi hogar, mi refugio; por ser todo y más. Gracias por hacer de mi vida un eterno carnaval.

Gracias de corazón a todos, a los que he citado y a los que haya podido olvidar.



*“La vida es breve,  
el arte es largo,  
la oportunidad fugaz,  
la experiencia engañosa y  
el juicio difícil”  
Hipócrates*

*“No es el más fuerte ni el más inteligente el que sobrevive  
sino quien mejor puede manejar los cambios “  
Charles Darwin*



**INFLUENCIA DE LA MAGNITUD Y DURACIÓN  
DEL DUCTUS ARTERIOSO EN LA FUNCIÓN  
MIOCÁRDICA EN RECIÉN NACIDOS  
PREMATUROS DE MUY BAJO PESO VALORADA  
MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER  
TISULAR**



El Dr. D. Simón Pedro Lubián López, Profesor Asociado de Pediatría, y la Dra. Dña. Isabel Benavente Fernández, Profesora Asociada de Pediatría, Departamento Materno Infantil y Radiología

CERTIFICAN:

Que el presente trabajo de investigación titulado "INFLUENCIA DE LA MAGNITUD Y DURACIÓN DEL DUCTUS ARTERIOSO EN LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO VALORADA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER TISULAR", que presenta la Lda. Pamela Zafra Rodríguez para la obtención del título de Doctora, ha sido realizada en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario Puerta del Mar, bajo la dirección de los Dres. Lubián López y Benavente Fernández, y cumple los requisitos necesarios para ser presentado y defendido como Tesis Doctoral.

Y para que así conste, expedimos y firmamos la presente certificación en Cádiz a 24 de abril de 2020.



Dra. Dña. Isabel  
Benavente Fernández  
DIRECTORA



Dr. D. Simón P.  
Lubián López  
DIRECTOR



## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTOS</b>	<b>VII</b>
<b>ÍNDICE</b>	<b>XVII</b>
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b>	<b>XXI</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b>	<b>XXIII</b>
<b>ABREVIATURAS</b>	<b>XXVII</b>

## INTRODUCCIÓN

1.1 CIRCULACIÓN FETAL Y TRANSICIONAL. PAPEL DEL DUCTUS ARTERIOSO	5
1.1.1 CIRCULACIÓN FETAL	5
1.1.2 FISIOLÓGÍA DE LA TRANSICIÓN	7
1.1.3 CIRCULACIÓN TRANSICIONAL EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO DE MUY BAJO PESO	8
1.2 EFECTOS A LARGO PLAZO DEL PARTO PREMATURO EN EL DESARROLLO CARDIACO	11
1.3 DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE	14
1.3.1 INCIDENCIA	14
1.3.2 HISTOLOGÍA	14
1.3.3 FACTORES QUE MANTIENEN LA PERMEABILIDAD DEL DUCTUS ARTERIOSO	16
1.3.4 MECANISMOS DE CIERRE DEL DUCTUS ARTERIOSO	17
1.3.5 FALLO DE LOS MECANISMOS DE CIERRE DEL DUCTUS ARTERIOSO EN EL RNPT	20
1.3.6 HISTORIA NATURAL DEL DAP EN RNPT: CIERRE ESPONTÁNEO	21
1.4 DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE HEMODINAMICAMENTE SIGNIFICATIVO	22
1.5 MORBILIDAD ASOCIADA AL DAP	27
1.6 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS	31
1.6.1 CLÍNICA	31
1.6.2 ECOCARDIOGRAFÍA	32
1.6.3 BIOMARCADORES: PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL	44
1.7 TRATAMIENTO DEL DAP	49
1.7.1 MANEJO CONSERVADOR	49
1.7.2 TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	51
1.7.3 TRATAMIENTO QUIRÚRGICO	57
1.7.4 CIERRE PERCUTÁNEO	59
	XVII

## **METODOLOGÍA**

2.1	HIPÓTESIS DE TRABAJO	63
2.2	OBJETIVOS	63
2.2.1	OBJETIVOS PRIMARIOS	63
2.2.2	OBJETIVOS SECUNDARIOS	63
2.3	PACIENTES Y MÉTODOS	64
2.3.1	DISEÑO DEL ESTUDIO	64
2.3.2	DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN	64
2.4	METODOLOGÍA	65
2.4.1	VARIABLES INDEPENDIENTES	65
2.4.2	VARIABLES DEPENDIENTES	69
2.4.3	REALIZACIÓN DE LAS ECOCARDIOGRAFÍAS	70
2.4.4	DETERMINACIÓN DE NT-PROBNP	71
2.5	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	71
2.5.1	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA	71
2.5.2	ESTADÍSTICA ANALÍTICA	72
2.5.3	EVALUACIÓN DE LA REPRODUCIBILIDAD	72
2.6	CONFIDENCIALIDAD	74
2.7	CONSIDERACIONES ÉTICAS	74

## **RESULTADOS**

3.1	ANÁLISIS DESCRIPTIVO	77
3.1.1	POBLACIÓN Y MUESTRA	77
3.1.2	VARIABLES PERINATALES	78
3.1.3	ECOCARDIOGRAFÍAS	79
3.2	REPRODUCTIBILIDAD DE LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA MEDIANTE DTI	82
3.3	EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN RNPT MBP	87
3.3.1	EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO	87
3.3.2	EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES PEG	94
3.3.3	EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO FRENTE A EDAD POSTCONCEPCIONAL	96
3.4	EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN RNPT MBP CON DAP	99
3.4.1	VARIABLES PERINATALES	99
3.4.2	ECOCARDIOGRAFÍAS	99
3.4.3	CIERRE ESPONTÁNEO DEL DAP	101
3.4.4	CIERRE FARMACOLÓGICO	102
3.4.5	FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON DAP	106

3.5	COMORBILIDADES	115
3.5.1	DISPLASIA BRONCOPULMONAR	115
3.5.2	OTRAS COMORBILIDADES	116
3.6	BIOMARCADORES: NT-PROBNP	117
3.6.1	NT-PROBNP EN RNPT CON Y SIN DAP	119
3.6.2	NT-PROBNP Y DTI	122

## **DISCUSIÓN**

4.1	REPRODUCTIBILIDAD DE LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA MEDIANTE DTI	126
4.2	EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA DESDE EL NACIMIENTO HASTA LAS 36 SEMANAS DE EDAD CORREGIDA	128
4.2.1	EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN FUNCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO	129
4.2.2	EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL (PEG)	129
4.3	INFLUENCIA DEL DUCTUS ARTERIOSO EN LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA	132
4.3.1	DISFUNCIÓN MIOCÁRDICA DIASTÓLICA	135
4.3.2	DAP: MAGNITUD VS DURACIÓN	137
4.4	BIOMARCADORES CARDIACOS: NT-PROBNP	139
4.4.1	DAP	139
4.4.2	VALORES DE CORTE	140
4.4.3	FACTORES QUE AFECTAN A LOS NIVELES DE NT-PROBNP	140
4.4.4	PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DEFINITORIOS DE DAP	141
4.4.5	PARÁMETROS ECOCARDIOGRÁFICOS DE DTI	142
4.5	TRATAMIENTO	144
4.6	LIMITACIONES Y FORTALEZAS	145
4.7	RELEVANCIA Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS	147

## **CONCLUSIONES** **149**

## **BIBLIOGRAFÍA** **153**

## **ANEXOS**

7.1	CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO	180
7.2	CERTIFICADO DEL COMITÉ DE ÉTICA	181
7.3	HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	182
7.4	PERCENTILES DE DOPPLER TISULAR EN FUNCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL CORREGIDA	186
7.5	SNAPPE-II	189
7.6	CRIB	190

7.7	CORIOAMNIONITIS	191
7.8	HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR/ INFARTO HEMORRÁGICO PARENQUIMATOSO	191
7.9	LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR. CLASIFICACIÓN DE DE VRIES	192
7.10	RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL REVISADA.	192
7.11	SEPSIS	193
7.12	COMUNICACIONES Y ARTÍCULOS RELACIONADOS CON LA TESIS	194

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Score de severidad Shaare Zedek	25
Tabla 2. Riesgo en base a la edad gestacional	25
Tabla 3. Riesgo de comorbilidades concretas en base a la edad cronológica	25
Tabla 4. Sistema de estadiaje para determinar la magnitud del DAPHS basado en criterios clínicos y ecocardiográficos de McNamara	26
Tabla 5. Medidas ecocardiográficas y valores de corte en relación con las diferentes categorías de DAP	39
Tabla 6. Variables perinatales	67
Tabla 7. Variables perinatales en función de la edad gestacional	78
Tabla 8. Número total de ecocardiografías realizadas y su distribución por edad gestacional corregida y momento del examen	79
Tabla 9. Número total de ecocardiografías realizadas y su distribución por a la edad gestacional al nacimiento agrupada y momento del examen	80
Tabla 10. Valores perdidos a lo largo del periodo de estudio	80
Tabla 11. Pacientes con peso adecuado y pequeños para la edad estacional (PEG) en función de la EG agrupada	80
Tabla 12. Principales variables perinatales en función del peso al nacimiento	81
Tabla 13. Características de la población de estudio tanto al nacimiento como en el momento de la realización de la ecocardiografía	83
Tabla 14. Media y desviación estándar de los parámetros ecocardiográficos obtenidos por cada uno de los observadores	83
Tabla 15. Concordancia inter-observador	84
Tabla 16. Concordancia intraobservador	85
Tabla 17. Concordancia intraoperador	86
Tabla 18. S´ mitral en la primera ecocardiografía en función de la edad gestacional al nacimiento	87
Tabla 19. E´ mitral en la primera ecocardiografía en función de la edad gestacional al nacimiento	87
Tabla 20. A´ mitral en la primera ecocardiografía en función de la edad gestacional al nacimiento	88
Tabla 21. MPI-DTI en la primera ecocardiografía en función de la edad gestacional al nacimiento	88
Tabla 22. Comparación de las medias de los distintos parámetros ecocardiográficos en función de la edad gestacional y la corregida	96
Tabla 23. Parámetros definitorios de DAP en función del momento de la ecocardiografía	99
Tabla 24. Variables perinatales de RNPT con DAP en la primera semana de vida	100
Tabla 25. Pacientes que recibieron tratamiento farmacológico para el cierre del ductus arterioso	103
Tabla 26. Comparativa de comorbilidades de nuestra cohorte con la VON y la SEN	105

Tabla 27. Parámetros derivados del DTI en las primeras 24 horas de vida en RNPT con y sin DAP	110
Tabla 28. Parámetros derivados del DTI a los 28 días de vida en RNPT con y sin DAP	111
Tabla 29. Parámetros derivados del DTI a las 36 semanas de edad corregida en RNPT con y sin DAP	112
Tabla 30. Influencia de factores perinatales en los niveles plasmáticos de NT-proBNP a las 24 horas de vida	118
Tabla 31. Valores de NT-proBNP en función de la presencia de DAP en los primeros 28 días de vida	119
Tabla 32. Índices de precisión diagnóstica y área bajo la curva basada en la distribución global del NT-proBNP y valores de corte óptimos estimados a las 72 horas y 7 días de vida	122
Tabla 33. Estudios de DTI en RNPT	131
Tabla 34. Estudios de DTI en RNPT con DAP	134
Tabla 35. Características de los estudios que evalúan el NT-proBNP en RNPT con DAP	143
Tabla 36. Percentiles de fracción de acortamiento en función de la edad postconcepcional	186
Tabla 37. Percentiles de S' mitral en función de la edad postconcepcional	186
Tabla 38. Percentiles de E' mitral en función de la edad postconcepcional	187
Tabla 39. Percentiles de A' mitral en función de la edad postconcepcional	187
Tabla 40. Percentiles de MPI-DTI en función de la edad postconcepcional	188
Tabla 41. SNAPPE-II	189
Tabla 42. CRIB	190
Tabla 43. Clasificación de Papile y De Vries para hemorragia intraventricular	191
Tabla 44. Clasificación de De Vries para leucomalacia periventricular	192
Tabla 45. Clasificación internacional para retinopatía del prematuro	192

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Esquema de la circulación fetal	6
Figura 2. Comparación entre los miocitos de un RNT y un RNPT	10
Figura 3. Presentación esquemática de las diferencias histológicas del ductus frente a la aorta	15
Figura 4. Diferencias histológicas entre el ductus de un RNT y un RNPT	16
Figura 5. Factores de riesgo implicados en las principales complicaciones a largo plazo	30
Figura 6. Imagen con doppler color que muestra el flujo transductal en rojo, con dirección desde la aorta a la arteria pulmonar	33
Figura 7. Patrones de flujo del DAP	35
Figura 8. Relación entre el diámetro ductal y el patrón de flujo del DAP	36
Figura 9. Modo m desde un plano paraesternal largo para la medición de la relación aurícula izquierda/aorta en uno de los pacientes de nuestra cohorte	37
Figura 10. Imagen de doppler pulsado en arteria pulmonar izquierda para la medida de la velocidad diastólica en uno de nuestros RNPT	37
Figura 11. Esquema de las velocidades de doppler tisular, así como de los intervalos para el cálculo del índice de rendimiento miocárdico	41
Figura 12. Imagen de doppler tisular en VI de uno de nuestros pacientes	41
Figura 13. Esquema del mecanismo de producción del BNP	45
Figura 14. Conversión del ácido araquidónico por la vía prostaglandina sintetasa (reacciones ciclooxigenasa y peroxidasa)	52
Figura 15. Gráfico que muestra el número de ligaduras quirúrgicas de DAP en comparación con el cierre percutáneo	60
Figura 16. Cálculo del MPI-DTI, representación gráfica del DTI y ecocardiografía con imagen real de DTI en uno de nuestros RNPT	69
Figura 17. Cronograma de la evaluación de la reproductibilidad	73
Figura 18. Población RNPT MBP en el período de enero de 2.015 a enero de 2.017 ingresados en la UCIN	77
Figura 19. Gráfico Bland-Altman de la concordancia interobservador del MPI-DTI	83
Figura 20. Evolución postnatal de la onda S' mitral en nuestra población de estudio	89
Figura 21. Evolución postnatal de la onda S' mitral en función de la EG agrupada	89
Figura 22. Evolución postnatal de la onda E' mitral en nuestra población de estudio	90
Figura 23. Evolución postnatal de la onda E' mitral en función de la EG agrupada	90
Figura 24. Evolución postnatal de la onda A' mitral en nuestra población de estudio	91
Figura 25. Evolución postnatal de la onda A' mitral en función de la EG agrupada	91
Figura 26. Evolución postnatal de la función sistólica y diastólica en nuestra población	92

Figura 27. Evolución postnatal del MPI-DTI de VI en nuestra población de estudio	93
Figura 28. Evolución postnatal del MPI-DTI de VI en función de la EG agrupada	93
Figura 29. Evolución postnatal de onda S´ mitral en función de peso al nacimiento	94
Figura 30. Evolución postnatal de onda E´ mitral en función de peso al nacimiento	95
Figura 31. Evolución postnatal de onda A´ mitral en función de peso al nacimiento	95
Figura 32. Evolución postnatal del MPI-DTI de VI en función de peso al nacimiento	96
Figura 33. Percentiles de S´ mitral en nuestra cohorte de RNPT MBP	97
Figura 34. Percentiles E´ mitral en nuestra cohorte de RNPT MBP	97
Figura 35. Percentiles A´ mitral en nuestra cohorte de RNPT MBP	98
Figura 36. Percentiles MPI-DTI de VI en nuestra cohorte de RNPT MBP	98
Figura 37. Evolución del DAP en nuestra población	101
Figura 38. Prevalencia de permeabilidad ductal estratificada por edad gestacional	101
Figura 39. Prevalencia de permeabilidad ductal estratificada por peso al nacimiento	102
Figura 40. Evolución del diámetro ductal durante la estancia hospitalaria	104
Figura 41. Evolución de la función diastólica durante la estancia hospitalaria	104
Figura 42. Evolución de la función sistólica durante la estancia hospitalaria	104
Figura 43. Evolución postnatal de la onda S´ mitral en RNPT con y sin DAP	106
Figura 44. Evolución postnatal de la onda E´ mitral en RNPT con y sin DAP	107
Figura 45. Evolución postnatal de la onda A´ mitral en RNPT con y sin DAP	107
Figura 46. Relación E´/A´ mitral en pacientes con y sin DAP durante los primeros 28 días de vida	108
Figura 47. Evolución postnatal del MPI-DTI de VI i en RNPT con y sin DAP	109
Figura 48. Evolución postnatal de la fracción de acortamiento en RNPT con y sin DAP	109
Figura 49. Diferencias de la onda S´ mitral en las primeras 24 horas de vida en función de la presencia de DAP	110
Figura 50. Diferencias de la onda E´ mitral a los 28 días de vida en función de la presencia de DAP	111
Figura 51. Diferencias de la onda A´ mitral a las 36 semanas de edad corregida en función de la presencia de DAP	112
Figura 52. Correlación entre la onda A´ mitral a las 36 semanas de edad corregida y la duración del DAP	113
Figura 53. Modelos predictivos de onda A´ mitral a las 36 semanas de edad corregida	113
Figura 54. Correlación entre los parámetros ecocardiográficos definitorios de la magnitud del DAP y los derivados del DTI	114
Figura 55. Correlación entre el diámetro y la duración ductal	114
Figura 56. Modelos predictores de displasia broncopulmonar/exitus	115
Figura 57. Modelos predictores de displasia broncopulmonar leve-vivo	115
Figura 58. Correlación entre la duración del DAP y distintas comorbilidades	116
Figura 59. Niveles de NT-proBNP en función de la edad gestacional al nacimiento	117

Figura 60. Niveles de NT-proBNP en función de la edad gestacional corregida	117
Figura 61. Evolución postnatal de los niveles plasmáticos de NT-proBNP durante los primeros 28 días de vida	118
Figura 62. Evolución postnatal de los niveles plasmáticos de NT-proBNP en función de la presencia de DAP	119
Figura 63. Correlación entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y el diámetro ductal	120
Figura 64. Correlación entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y el diámetro ductal	121
Figura 65. Correlación entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y la velocidad diastólica en RPI	121
Figura 66. Correlación entre el NT-proBNP y la velocidad A´ mitral	123
Figura 67. Líneas de regresión y medias del MPI en fetos de AEG y PEG en función de la edad gestacional	130



## ABREVIATURAS

ABC	Área bajo la curva
AD	Aurícula derecha
AI	Aurícula izquierda
AI/Ao	Relación aurícula izquierda/ aorta
BNP	Péptido natriurético cerebral
CIR	Crecimiento intrauterino retrasado
cm/s	Centímetros por segundo
COX	Ciclooxigenasa
DA	Ductus arterioso
DAP	Ductus arterioso persistente
DAPHS	Ductus arterioso persistente hemodinamicamente significativo
DBP	Displasia broncopulmonar
DTI	Doppler tisular
DVI <sub>d</sub>	Diámetro al final de la diástole de ventrículo izquierdo
DVI <sub>s</sub>	Diámetro al final de la sístole de ventrículo izquierdo
EG	Edad gestacional
ET-1	Endotelina 1
FA	Fracción de acortamiento
FE	Fracción de eyección
FO	Foramen oval
GC	Gasto cardíaco
HIV	Hemorragia intraventricular
HTP	Hipertensión pulmonar
IHP	Infarto hemorrágico parenquimatoso
LPV	Leucomalacia periventricular
mm	Milímetros
m/s	Metros por segundo
MPI-DTI	Índice de rendimiento miocárdico
NT-proBNP	Fragmento N-terminal del péptido natriurético cerebral
ON	Óxido nítrico

PEEP	Presión positiva al final de la espiración
PEG	Pequeño para la edad gestacional
PGE2	Prostaglandinas E2
PMVA	Presión media de la vía aérea
PRN	Peso de recién nacido
RN	Recién nacido
RNPT	Recién nacido pretérmino
RNPT MBP	Recién nacido pretérmino de muy bajo peso
RNT	Recién nacido a término
ROP	Retinopatía del prematuro
RPI	Rama pulmonar izquierda
RVP	Resistencia vascular pulmonar
RVS	Resistencia vascular sistémica
SEN	Sociedad Española de Neonatología
SG	Semanas de gestación
SNA	Sistema nervioso autónomo
VCS	Vena cava superior
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo



---

# ***1. INTRODUCCIÓN***

---

Según la Organización Mundial de la Salud el nacimiento prematuro es todo aquel que ocurre antes de las 37 semanas de gestación (SG) o menos de 259 días desde el primer día de la última menstruación (1).

La prematuridad supone un problema de salud mundial, no solo por su alta incidencia sino por las graves consecuencias que puede conllevar, tanto en términos de mortalidad como de morbilidad. Se estima que 1 de cada 10 recién nacidos (RN) vendrá al mundo de forma prematura, lo que supone 15 millones de prematuros cada año (2). Se observa además una tendencia ascendente en las últimas dos décadas como consecuencia, entre otros, de una mayor edad materna en el momento de la gestación y un alto número de gestaciones múltiples asociadas con técnicas de reproducción asistida (3). En las últimas estadísticas estadounidenses de 2.015 la tasa de prematuridad ha ascendido, por primera vez desde 2007, hasta un 9,62% (4), oscilando las cifras mundiales entre el 5% de Europa y el 18% de África (5). En el año 2.014 nacieron en España 2.814 RN con peso inferior a 1.500 gramos, lo que supone una tasa del 6,5% (6).

Si atendemos a la edad gestacional, la distribución de la prematuridad a nivel mundial es la siguiente (5):

- 5,2% prematuros extremos (edad gestacional menor de 28 semanas)
- 10,4% grandes prematuros (edad gestacional entre 28 y 32 semanas)
- 84,3% prematuros moderados y tardíos (edad gestacional entre 32 y 37 semanas)

La importancia de esta subdivisión reside en que a medida que disminuye la edad gestacional (EG) aumentan tanto la mortalidad como las complicaciones asociadas a la prematuridad (5), siendo especialmente vulnerables los recién nacidos prematuros (RNPT) con menos de 32 (SG).

La prematuridad constituye la principal causa de mortalidad neonatal (75%) y la segunda causa de muerte en menores de 5 años tras las neumonías (18%) (3,7). Anualmente mueren un millón de niños a consecuencia de complicaciones de la prematuridad (8). En nuestro país la tasa de mortalidad entre menores de 1.500 gramos en 2.014, según datos de la Sociedad Española de Neonatología (SEN) (6), fue del 11% con la siguiente distribución por EG: 9,4% entre menores de 28 SG, 1,5% entre las 28-32 SG y 0,2% entre las 32-37 SG. Aunque la mortalidad es alta en todas las regiones del mundo, la mejoría de los cuidados neonatales, como el uso de los corticoides antenatales o el surfactante, han dado lugar a mejores resultados de supervivencia y pronóstico a largo plazo en los países más desarrollados. Mientras que en estos países más del 90% de RNPT de menos de 28 SG sobreviven, en los países subdesarrollados sólo el 10% de éstos lo hacen (5).

Este aumento de supervivencia hace que ahora la preocupación se centre en las graves consecuencias asociadas con la prematuridad, cuya frecuencia y severidad aumentan conforme disminuye la EG y la calidad de los cuidados (9). Infinidad de patologías agudas y crónicas como membrana hialina, hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN), persistencia del ductus arterioso, displasia broncopulmonar (DBP), leucomalacia periventricular (LPV), discapacidad visual y auditiva, parálisis cerebral o

retraso cognitivo, hacen que la prematuridad sea responsable hoy en día de más de la mitad de la morbilidad neonatal a largo plazo (8). En España la supervivencia sin morbilidad en RNPT es del 52,9% (6).

La DBP continúa siendo una importante fuente de morbilidad a corto y largo plazo incluso con las terapias adecuadas (antibióticos y corticoides prenatales, surfactante, mejoría de las estrategias ventilatorias, ...) (10). Los niños con DBP presentan un peor pronóstico cognitivo cuando los comparamos con niños sin DBP y, además, de los pacientes con DBP severa e hipertensión pulmonar (HTP) sólo el 25% sobreviven a los 2-3 años de edad (10). En nuestro país la incidencia de DBP en RNPT es del 34% (6).

Esta población tan vulnerable también presenta un alto riesgo de HIV severa o hidrocefalia posthemorrágica con un impacto importante en el pronóstico neurológico (11). Ambas son factores de riesgo asociados con el desarrollo de parálisis cerebral (10). En 2.014 en España se diagnosticaron HIV en el 26,8% (17,1% grados 1 y 2, 4,6 % grado 3 y 5,1% grado 4), LPV quística en el 2,2 % y ecogénica en el 5,2% (6).

La persistencia del ductus arterioso (DAP) supone uno de los principales problemas cardiovasculares entre la población de prematuros. En 2.014, hasta el 29,9% de los menores de 1.500 gramos que nacieron en nuestro país presentaron un DAP (6). A pesar de años de esfuerzos e investigación en torno al diagnóstico, repercusión hemodinámica y manejo del DAP, éste continúa constituyendo un desafío para los neonatólogos. Son varios los puntos aún sin resolver:

- La ausencia de una definición unánime de DAP con repercusión hemodinámica.
- Cuáles son los DAP que necesitan tratamiento, y si es así, cuándo y cómo intervenir.
- El papel de la **disfunción miocárdica** secundaria al DAP y su repercusión a largo plazo.
- La existencia de otras variables no tenidas en cuenta hasta este momento, como la **duración**, que pueden influir en la toma de decisiones.



Figura 1. Distintas dimensiones a valorar en el ductus arterioso persistente.

## 1.1 CIRCULACIÓN FETAL Y TRANSICIONAL. PAPEL DEL DUCTUS ARTERIOSO

El ductus arterioso (DA) es una estructura vascular derivada del 6º arco aórtico izquierdo que comunica la arteria pulmonar (junto al origen de la rama pulmonar izquierda) con la aorta descendente (distal a la arteria subclavia izquierda).

Su presencia durante el periodo fetal, existiendo ya desde las 8 semanas de vida intrauterina, resulta fundamental al conducir la sangre oxigenada desde el ventrículo derecho (VD) hasta la circulación sistémica, evitando el paso pulmonar, lo que supone el 90-95% del gasto cardíaco (GC) fetal (12–14).

### 1.1.1 Circulación fetal

A los 22 días de gestación el corazón fetal comienza a latir poniendo en marcha una circulación que tendrá unas características únicas que no se reproducirán en ningún otro momento de la vida (fig.2) (15).

La circulación fetal se caracteriza por un alto flujo sanguíneo sistémico con baja resistencia vascular sistémica (RVS) y un bajo flujo pulmonar con alta resistencia vascular pulmonar (RVP). El VD es el encargado de suministrar el 60% del GC (16) y ambos ventrículos trabajan en “paralelo”, el ventrículo izquierdo (VI) nutriendo la circulación coronaria y la parte superior del cuerpo y el VD haciendo lo propio con la placenta, los pulmones y la parte inferior del cuerpo (17).

El adecuado funcionamiento de este tipo de circulación depende de la existencia de tres comunicaciones intra y extracardíacas, que son adaptaciones que resultan esenciales en la vida intrauterina (17):

- El ductus venoso, que comunica la vena umbilical con la vena cava inferior en su entrada al corazón, evitando el hígado. La valoración de su Doppler durante la gestación permite la identificación de fetos críticamente enfermos (17,18).

- El foramen oval (FO), que comunica ambas aurículas y se mantiene abierto por la existencia de una mayor presión en la aurícula derecha (AD) en comparación con la izquierda (19).

- El DA, que comunica la arteria pulmonar izquierda con la aorta descendente. Dado que en la vida intrauterina las RVP son altas, solo una pequeña proporción del gasto ventricular derecho llega a los pulmones para suplir sus necesidades metabólicas básicas, entre un 10% y 25% desde el inicio hasta el final de la gestación, respectivamente (14,20,21). En su lugar, el DA evita los pulmones conectando directamente con la aorta descendente.

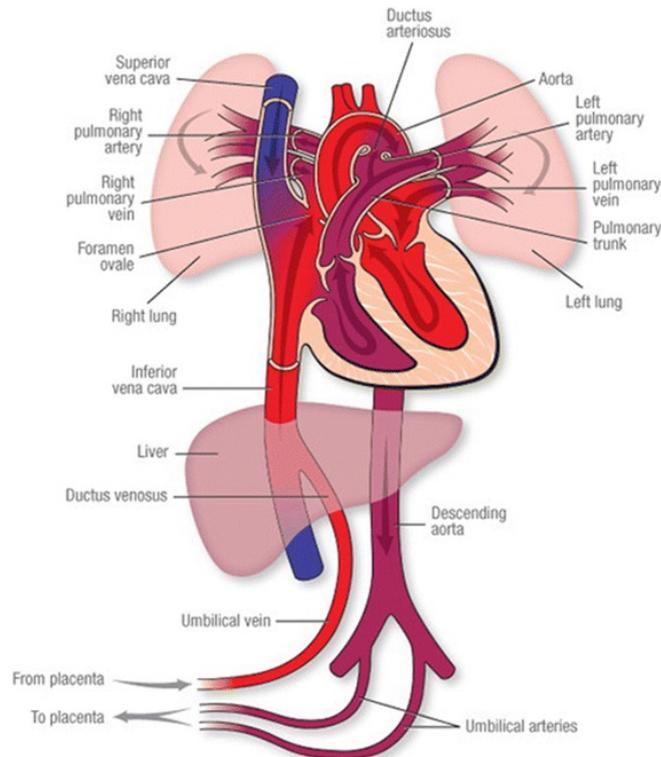
De esta forma la circulación fetal comienza con la sangre de las arterias uterinas maternas fluyendo libremente al espacio placentario por sus bajas resistencias. Puesto que la sangre oxigenada de la madre se mezcla con la sangre pobremente oxigenada de la placenta, el contenido de oxígeno de la sangre que llegará al feto será menor al materno, dando como resultado que el feto viva en una ambiente relativamente hipoxémico, encontrando la mayor saturación de oxígeno (70-80%) en la vena umbilical (15).

La sangre oxigenada de la placenta es dirigida a través de gradiente de concentración hacia la vena umbilical y, posteriormente al ductus venoso para evitar el hígado y terminar uniéndose a la vena cava inferior inmediatamente antes de ingresar a la AD.

- La sangre oxigenada del ductus venoso es preferentemente desviada hacia la aurícula izquierda (AI) a través del FO, lo que representa el 25% del GC total. Tras pasar al VI llega a la aorta ascendente para perfundir la parte superior del organismo favoreciéndose así la entrega de sangre relativamente más oxigenada (saturación de oxígeno en torno al 65%) al cerebro (arterias carótidas) y al corazón (arterias coronarias) (15,21,22).

- La sangre pobremente oxigenada procedente de la vena cava inferior y superior también llega a la AD, pero en este caso es dirigida hacia el VD y de aquí a la aorta descendente a través del DA, evitando el paso pulmonar y perfundiendo la parte inferior del organismo con una saturación de oxígeno del 60% (15). De aquí la importancia de la presencia del DA, cuyo cierre precoz intraútero puede conducir a fallo cardíaco derecho y consecuente hidrops fetal con fallecimiento fetal o neonatal (23).

Finalmente, la sangre regresa a la placenta a través de las arterias umbilicales donde el dióxido de carbono y los desechos son eliminados y reemplazados por oxígeno y nutrientes (24).



**Figura 2. Esquema de la circulación fetal.** Niermeyer, S. A physiologic approach to cord clamping: Clinical issues. *Maternal health, neonatology and perinatology* 1, 21 (2015). <https://doi.org/10.1186/s40748-015-0022-5>. Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

### 1.1.2 Fisiología de la transición

Tras el nacimiento, los sistemas pulmonar y cardiovascular fetales deben adaptarse a la vida extrauterina. Los dos factores desencadenantes principales que inducen estos cambios estructurales en la circulación fetal son el inicio de la respiración y el cese del flujo sanguíneo placentario (25).

- Con las primeras respiraciones, la presión parcial de oxígeno aumenta rápidamente en respuesta a la aireación pulmonar causando una caída en las RVP y una redirección de la salida ventricular derecha hacia la circulación pulmonar (24,26). El brusco flujo de sangre expone al endotelio del lecho vascular pulmonar a fuerzas de cizallamiento que, además de un aumento en la tensión de oxígeno, induce la producción de mediadores vasodilatadores (óxido nítrico, bradiquinina, prostaciclina) e inactiva la producción de vasoconstrictores (tromboxano, endotelina, leucotrienos) (19). Como resultado, la saturación arterial de oxígeno aumenta desde 60-70% al minuto hasta 90% a los 10 minutos de vida (27).

- Con el pinzamiento del cordón umbilical desaparece la placenta como sistema de bajas resistencias vasculares que, junto con cambios neuroendocrinos como el aumento de la producción y liberación de catecolaminas, renina, angiotensina y vasopresina, van a conducir al aumento postnatal de la RVS (26,28).

Durante esta transición hacia la circulación neonatal los cambios en las presiones, flujo y oxigenación conducirán al cierre de las comunicaciones que, aunque esenciales en la vida fetal, resultan ya innecesarias.

- El ductus venoso comienza su cierre funcional en los primeros minutos tras el nacimiento a consecuencia del cese brusco del flujo en la vena umbilical tras el clampaje del cordón umbilical. Su cierre anatómico ocurre 1-2 semanas tras el nacimiento a término, aunque este hecho se retrasa tras el parto prematuro (29). Frente al DA, donde el aumento de la presión parcial de oxígeno inicia el cierre, no se conoce el mecanismo exacto de activación y cierre postnatal del ductus venoso (30,31). Con su cierre quedan separadas la circulación sistémica de la hepatoportal.

- El FO se cierra dejando separadas las cavidades cardíacas derechas de las izquierdas. Con la caída de la RVP disminuye la presión en la AD mientras que el aumento del flujo sanguíneo pulmonar induce el aumento de presión en la AI. La mayor presión en la AI empuja el septum primum contra el septum secundum que, con el tiempo, lleva a la fusión de los dos septos y cierre definitivo del FO (25).

- El cierre funcional del DA tiene lugar a las 24-48 horas de vida en el RN a término (RNT) como consecuencia del aumento de la oxigenación y el descenso de los niveles circulantes de prostaglandinas. El cierre permanente no se completa hasta las 2-3 semanas de vida, aunque éste proceso se ve retrasado como consecuencia del nacimiento prematuro (14,29).

Con todos estos cambios quedan separadas definitivamente las circulaciones pulmonar y sistémica, pasando de una circulación fetal en “paralelo” a una circulación neonatal en “serie”. El GC derecho se redirige desde el DA hacia el lecho vascular pulmonar, donde se lleva a cabo ahora la oxigenación, y el VI pasa a ser el predominante enviando la sangre oxigenada al resto del cuerpo (15,32).

Sin embargo, el proceso de transición cardiovascular normal puede verse alterado por varias condiciones como una expansión deficiente de los pulmones, factores que afectan la RVP o la RVS, momento de pinzamiento del cordón umbilical o nacimiento prematuro como veremos más adelante (33).

- Tras pinzar el cordón umbilical, el sistema de baja resistencia de la placenta desaparece y las RVP deben caer para que el intercambio gaseoso tenga lugar en los pulmones. Al nacer, la aireación pulmonar desencadena una reorganización funcional de la circulación del RN, en gran parte estimulando un aumento en el flujo sanguíneo pulmonar (34,35). Este aumento del flujo sanguíneo pulmonar mantiene el GC restaurando la precarga que se pierde con el pinzamiento del cordón, lo que supone una disminución del retorno venoso del 30-50% (34). De aquí la importancia del momento del pinzamiento del cordón, puesto que el flujo sanguíneo pulmonar se convierte en la única fuente de precarga para el VI después del nacimiento, la existencia de un retraso entre el pinzamiento del cordón y el inicio de la aireación pulmonar producirá una caída en el GC, dificultando así la transición (34,36).

- Igualmente, una expansión deficiente de los pulmones o la persistencia de unas RVP altas, impedirían el aumento de flujo pulmonar necesario para reemplazar la precarga y poder estabilizar la circulación en el proceso de cambio durante el periodo transicional.

### 1.1.3 Circulación transicional en el recién nacido prematuro de muy bajo peso

Como hemos visto la transición en un proceso de cambios complejos, que para pacientes tan vulnerables como los prematuros de muy bajo peso (RNPT MBP), supone un gran desafío. Ellos deben hacer frente a todos estos cambios con un sistema cardiovascular inmaduro, lo que los predispone a una mayor prevalencia de problemas durante este periodo. Son múltiples los factores, más allá de la inmadurez, que alteran el periodo transicional normal en el RNPT:

- La inmadurez del sistema nervioso autónomo (SNA), cuya actividad normal necesita al menos 37 SG, limita la capacidad del miocardio para aumentar la contractilidad (inotropismo) (32,37).
- La inmadurez del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal ocasiona que los RNPT no puedan aumentar la producción de glucocorticoides en respuesta al estrés (32).
- El miocardio inmaduro tiene unas características histológicas particulares que limitan su habilidad para hacer frente a los cambios que acontecen durante el periodo transicional.
- El alto tono alfa-adrenérgico en reposo de la vasculatura periférica del RNPT mantiene y acentúa la alta RVS y, en consecuencia, la postcarga cardíaca (21).

- El fracaso en el cierre de las comunicaciones fetales como consecuencia del inicio de la vida en una etapa precoz. Cuando el flujo del DA llega a ser izquierda-derecha tras el nacimiento, el aumento brusco del flujo pulmonar y, por tanto, la precarga del corazón izquierdo, puede no ser bien tolerada por el miocardio inmaduro y comprometer aún más el flujo sanguíneo sistémico y el GC al derivar la sangre a los pulmones (sobrecirculación pulmonar) a expensas de la circulación sistémica (hipoperfusión sistémica)(32,38).
- La mayor necesidad de soporte respiratorio como consecuencia de un impulso respiratorio reducido al nacer, junto con un pulmón menos distensible y una menor fuerza muscular de la pared torácica (32). El aumento de la presión media en la vía aérea (PMVA), ocasionado por el soporte respiratorio, puede conducir a la compresión de los capilares intraalveolares, aumentando las RVP y provocando una reducción del flujo sanguíneo pulmonar, del retorno venoso pulmonar y, como resultado, de la precarga y GC del VI (39).
- El momento del pinzamiento del cordón umbilical. Cuando el pinzamiento del cordón se lleva a cabo inmediatamente tras el nacimiento, la disminución de la precarga combinada con el aumento repentino de la postcarga da como resultado una disminución del flujo sanguíneo sistémico (28). Se ha demostrado cómo los RNPT con un pinzamiento inmediato del cordón, presentan durante las primeras 48 horas de vida un GC derecho y un flujo en vena cava superior (VCS) más bajos que aquellos RNPT en los que se retrasa el pinzamiento (40). Recientemente se ha observado que la transición se realiza más satisfactoriamente cuando se retrasa el pinzamiento del cordón, incluso en RNPT MBP, mejorando el volumen de sangre, el GC y la presión arterial entre un 15-24% (41). Esto se ve reflejado en una menor necesidad de administración de volumen o vasopresores durante el primer día de vida (42). En referencia al DAP, el retraso en el pinzamiento no parece asociarse con cambios en la incidencia de éste en los RNPT (19,40).
- Otros factores presentes en los RNPT como acidosis metabólica, asfixia perinatal, corioamnionitis, retraso del crecimiento intrauterino (CIR) ... también tienen un impacto negativo en la transición a la circulación neonatal (28).

Como mencionábamos, las particularidades del miocardio inmaduro hacen que sea especialmente vulnerable al aumento de postcarga que acontece durante la transición (43).

El miocardio inmaduro contiene solo un 30% de tejido contráctil, frente al 60% presente en el miocardio adulto (44). Si sumamos un mayor contenido en agua, una disminución del número de receptores beta-adrenérgicos y diferencias en la homeostasis del calcio, entendemos la existencia de una peor función sistólica en el miocardio inmaduro (32,45–47). En el RNT, el calcio extracelular ingresa a la célula a través de los canales de calcio tipo L, activando la liberación de grandes cantidades de calcio intracelular (almacenado en el retículo sarcoplásmico) y generando la contracción del miofilamento. Todo este proceso se ve facilitado

por la proximidad del retículo sarcoplásmico con los canales de calcio y por la presencia de túbulos transversales. Por el contrario, en el RNPT el retículo sarcoplásmico está físicamente separado de los canales de calcio y los túbulos transversales están ausentes, por lo que depende mucho menos de la liberación y la recaptación de calcio del retículo sarcoplásmico y depende más de la concentración de calcio extracelular (fig. 3). En consecuencia, el acortamiento de miofibrillas en los RNPT es ineficiente (32,46).

Por otro lado, la preponderancia de fibras de colágeno (no contráctiles y poco distensibles) junto con la disminución el tiempo de llenado del VI como consecuencia de frecuencias cardíacas altas, conducen en este caso a una disminución de la función diastólica del miocardio (32,43,46).

En definitiva, los RNPT tienen que hacer frente a los desafíos del periodo transicional con una menor capacidad contráctil, una reserva cardíaca disminuida, una limitada capacidad para manejar los incrementos de volumen y una liberación de calcio marcadamente disminuida (48).

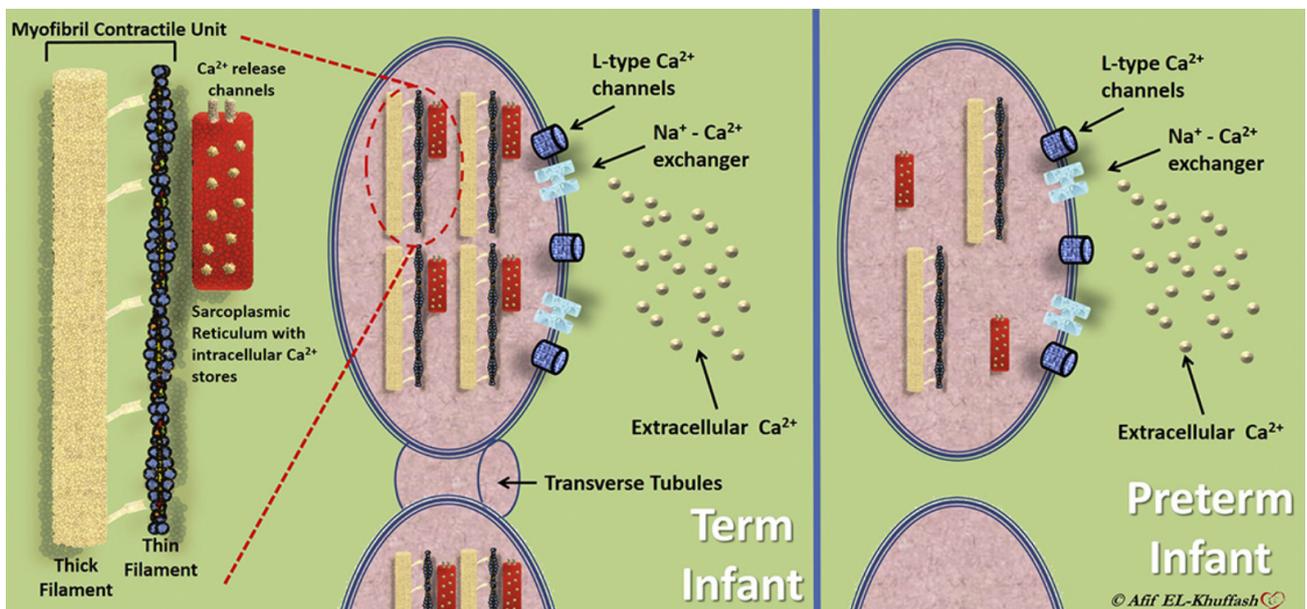


Figura 3. Comparación entre los miocitos de un RNT y un RNPT. Con permiso: El-Khuffash A, McNamara PJ. Hemodynamic Assessment and Monitoring of Premature Infants. Clin Perinatol. 2017;44(2):377-93.

## 1.2 EFECTOS A LARGO PLAZO DEL PARTO PREMATURO EN EL DESARROLLO CARDIACO

Las consecuencias de un miocardio inmaduro no se circunscriben al periodo transicional y se extienden más allá del periodo neonatal. Aunque la mayoría de los esfuerzos se han enfocado en las consecuencias sobre el neurodesarrollo, cada vez son más los estudios sobre la repercusión que a largo plazo tiene el nacimiento prematuro sobre el sistema cardiovascular (49–51). Un reciente estudio poblacional con más de 2 millones de individuos ha revelado que nacer prematuro se relaciona con alteraciones a largo plazo tanto en la estructura como en la función cardíaca, constituyendo un factor de riesgo independiente de insuficiencia cardíaca temprana, con 4 veces más riesgo para RNPT entre 28-31 SG y hasta 17 veces más riesgo en <28 SG, incluso tras el ajuste por peso y otros potenciales factores de confusión. Se ha podido comprobar que aunque las tasas de incidencia disminuyen después de los primeros 5 años de vida aumentan nuevamente después de los 16 años (49).

Durante la gestación, la proliferación de los cardiomiocitos declina a partir de la semana 20 en estrecha relación con la mayor maduración/diferenciación de los cardiomiocitos a medida que el corazón se prepara para las mayores demandas funcionales asociadas al periodo transicional (52–54). El nacimiento desencadena un cambio en los cardiomiocitos desde un patrón de crecimiento hiperplásico fetal a un patrón hipertrófico neonatal (55,56).

Dado que con el nacimiento prematuro el músculo cardíaco aún es estructuralmente inmaduro, los cambios en las presiones y flujos cardíacos impuestos por la transición hemodinámica al nacer pueden afectar tanto al crecimiento y la proliferación de los cardiomiocitos como al depósito de la matriz extracelular en el corazón, siendo estos cambios suficientes para remodelar el VI (53,57). En modelos animales se ha comprobado como el nacimiento prematuro induce hipertrofia, maduración anormal de los cardiomiocitos y aumento del depósito de colágeno en el intersticio, todo ello para que el miocardio inmaduro pueda hacer frente a los cambios producidos durante el periodo transicional (53,55). En humanos, Bensley examinó en material de autopsias los efectos del nacimiento prematuro en el desarrollo del miocardio comparando la proliferación de cardiomiocitos de RNPT con fetos de la misma edad. Observó como la proliferación estaba reducida en los RNPT, posiblemente por la necesidad de una maduración y diferenciación rápidas para adaptarse al marcado aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca que ocurren después del parto. Esta reducción en la proliferación puede afectar negativamente al número final de cardiomiocitos y la capacidad regenerativa del miocardio, reduciendo así la reserva funcional miocárdica del corazón prematuro y necesitando una remodelación cardíaca más extensa (hipertrofia de cardiomiocitos, deposición de matriz extracelular) para lograr una masa cardíaca normal (53,58). Por lo tanto, es posible que

el aumento de masa sea en parte una compensación fisiológica por la reducción del rendimiento sistólico del miocardio inmaduro (59).

Recientemente se ha publicado el patrón de remodelación del corazón prematuro en la primera semana de vida usando resonancia magnética, observando alteraciones en la masa, volumen y forma del VI (60). Otros estudios comprobaron que el aumento de la masa ventricular en pacientes prematuros con 3 meses de vida se acompañaba de una disminución del volumen sistólico y la función diastólica del VI (56). Mohlkert (61) ha comparado recientemente niños de 6 años nacidos extremadamente prematuros con niños de la misma edad nacidos a término, encontrando diferencias cardíacas importantes entre ambos: el VI y su salida eran significativamente más pequeños y con un patrón de llenado diastólico que indicaba una pared del VI más rígida en el grupo de prematuros. Choudhry en un estudio retrospectivo con 503 RNPT puso de manifiesto las consecuencias negativas derivadas de la remodelación cardíaca al observar como un mayor grosor de la pared del VI se asociaba con una estancia hospitalaria más prolongada y una mayor mortalidad (62).

Dicha remodelación mantenida en el tiempo podría explicar el aumento de la morbilidad y mortalidad cardiovascular observada en adultos jóvenes con antecedentes de prematuridad. En este sentido, Lewandowski ha mostrado como las alteraciones persisten a largo plazo. Sus estudios con resonancia magnética revelaron que la masa del VI de los adultos jóvenes nacidos prematuros era en promedio un 20% más alta en comparación con los controles nacidos a término, incluso tras el ajuste por superficie corporal (63). Los cambios geométricos encontrados eran mayores a menor EG y comprendían ventrículos más cortos, con aumento del grosor de la pared y reducido diámetro de la cavidad interna. Aunque no se encontraron diferencias en la fracción de eyección (FE) del VI en reposo o en el GC, los parámetros funcionales como el volumen sistólico y los patrones de deformación miocárdica fueron significativamente más bajos en el grupo de prematuros.

Son varios los estudios que muestran que la alteración de la función miocárdica parece preceder a los cambios estructurales y se ha informado semanas y meses después del parto prematuro (64–66). Schubert realizó determinaciones seriadas de la función cardíaca en RNPT hasta los 3 meses de edad corregida (66). A la edad equivalente al término y a los 3 meses de edad corregida no se encuentran diferencias en la función miocárdica valorada mediante la ecocardiografía convencional. Sin embargo, al utilizar speckle-tracking para medir la deformación miocárdica, se observaron velocidades miocárdicas diastólicas (tanto precoz como tardía) más bajas en RNPT en comparación con RNT. En este punto todos los RNPT estaban aparentemente sanos, sin ningún medicamento y su presión arterial, frecuencia cardíaca y las mediciones ecocardiográficas convencionales eran normales.

A la vista de los resultados, no parece que la alteración de la función miocárdica secundaria al parto prematuro sea transitoria y podría tener repercusión a largo plazo, como confirmarían estudios en adultos (67).

En definitiva, el parto prematuro se asocia con un *fenotipo cardiovascular único*, que incluye una estructura y función cardíaca alteradas (56,63) y que tienen consecuencias como la disminución de la reserva funcional miocárdica, reduciendo su capacidad de recuperación y tolerancia al ejercicio (58,68,69), así como un mayor riesgo de trastornos hipertensivos y hemorragias cerebrales (70,71).

A la ya comprometida estructura y función cardíaca se unen otros factores que no hacen sino incrementar el riesgo cardiovascular en esta población:

- Factores vasculares. Se ha comprobado como el crecimiento en las grandes arterias se detiene después del parto prematuro, con la aorta abdominal y las arterias carótidas entre un 14-22% más estrechas en los RNPT, pudiendo contribuir al aumento de postcarga del VI (72).

- Hipertensión arterial. Crump y colaboradores con un gran estudio de cohortes que incluía 28.220 prematuros, comprobó cómo la prescripción de medicación antihipertensiva era mayor entre los adultos jóvenes (25-37 años) con antecedentes de prematuridad, con mayores tasas de prescripción a menor EG (51). El problema de este estudio es que no mide presión arterial sino prescripción de medicación antihipertensiva, a veces prescrita por otras condiciones y sin tener en cuenta aquellos pacientes con hipertensión arterial en los que no se prescribe tratamiento. En el mismo sentido, una revisión sistemática y meta-análisis que incluyó 27 artículos, sugirió que los niños, adolescentes y adultos nacidos prematuramente tenían una mayor prevalencia de hipertensión arterial sistólica en comparación con aquellos nacidos a término incluso tras el ajuste por factores socioeconómicos, altura o peso alcanzado (73). Aunque los incrementos de presión arterial observados parecían pequeños (3-5 mmHg), a nivel de la población esto se traduce en un aumento del 25% de muertes cardiovasculares y un 32% de accidentes cerebrovasculares (74,75). Los mecanismos por los que se produce la hipertensión son complejos y pueden involucrar nutrición, estrés oxidativo, cambios epigenéticos, endocrinos y renales (76).

- Síndrome metabólico. Esta población presenta una disminución de la sensibilidad a la insulina, mayor adiposidad de todo el cuerpo, así como mayor cantidad de lípidos (58,77-79).

### 1.3 DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

Hablamos de **ductus arterioso persistente** (DAP) cuando permanece permeable más allá de las 72 horas de vida (80).

#### 1.3.1 Incidencia

Dado que los RNPT comienzan la vida extrauterina antes de que haya finalizado la maduración de la circulación fetal, van a manifestar características estructurales y funcionales de ésta, como por ejemplo, el DAP (21).

A día de hoy el DAP continúa representando uno de los principales problemas asociados a la prematuridad, siendo el más común de los problemas cardiovasculares con una incidencia global del 50-70%, inversamente relacionada con la EG y el peso al nacimiento (PRN) (81).

El DA permanece abierto a los 7 días de vida hasta en el 65% de los RNPT entre las 25 y 28 SG y en el 87% de los RNPT de 24 SG (13). Atendiendo al PRN, el DA permanece abierto en aproximadamente el 80% de los RNPT de menos de 1.000 gramos al nacimiento (81).

#### 1.3.2 Histología

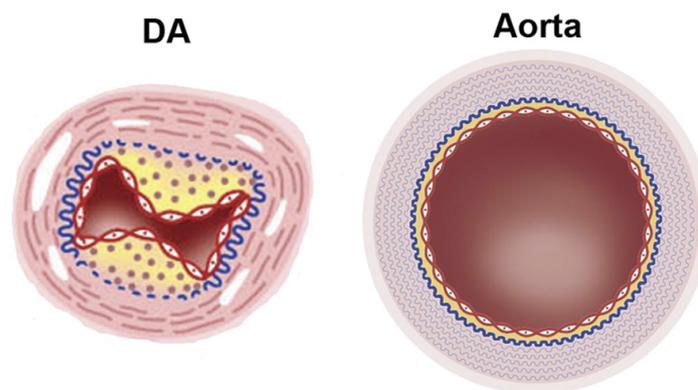
En estadios muy precoces del desarrollo embrionario el DA es histológicamente indistinguible del resto de estructuras vasculares vecinas, pero antes de las 15 SG ya pueden reconocerse diferencias morfológicas (82,83). A medida que avanza la gestación el aparato contráctil del DA presenta un avanzado estado de diferenciación en comparación con la aorta y arteria pulmonar, hecho que lo preparará para su constricción y cierre definitivo tras el nacimiento, mientras los vasos a los que está conectado permanecerán permeables de por vida (84,85).

De esta forma, aunque conecta 2 arterias elásticas, el DA fetal presenta un fenotipo muscular (86). La capa media del DA es más gruesa que la de sus arterias contiguas y está constituida por una lámina interna con pocas fibras elásticas, de disposición dispersa y ondulada en lugar de en haces longitudinales gruesos, y con muchas fibras musculares lisas dispuestas externamente en forma helicoidal, que le permiten contraerse y dilatarse (82,83,87,88). La íntima es una delgada capa de células endoteliales bordeando la luz del vaso (89). Las diferencias histológicas entre el DA y la aorta pueden observarse en la figura 4.

Además de diferencias con las estructuras vecinas, existen diferencias en la estructura ductal según la etapa del desarrollo, lo que explica las diferencias existentes entre el DA de un RNPT y un RNT (fig. 5). La pared del DA a las 24 SG es de sólo unas 200 micras de grosor y no posee vasa vasorum en la capa muscular, produciéndose su nutrición por difusión desde la luz del vaso. Con el avance de la gestación, el grosor de la pared muscular del DA aumenta de tamaño de tal forma que se hace necesaria la presencia de un vasa vasorum intramural para proporcionar nutrientes a su mitad externa (80,90,91). La densidad y el grado de

penetración del vasa vasorum aumentan con el avance de la gestación (92), creciendo hacia la luz hasta quedar a una distancia aproximada de 400–500 micras de la misma. La distancia existente entre la luz y el vasa vasorum se denomina zona avascular (80).

Un clásico estudio histológico en 25 especímenes humanos obtenidos de abortos o autopsias ayudó a clarificar el desarrollo del DA a lo largo de la gestación. A las 15-22 SG encontraron una única lámina elástica interna continua y rara vez encontraron células del músculo liso en la íntima. Entre las 23-30 SG observaron un engrosamiento intimal, con una lámina elástica interna discontinua y células musculares lisas en la capa media interna. Entre las 31-40 SG el engrosamiento y la ruptura de la lámina elástica interna aumentó con la edad y se observó la presencia de células musculares maduras y fibras de colágeno en la íntima engrosada. La capa media muscular presentaba cierto grado de degeneración (83). Esta degeneración de la capa media e íntima representa una de las principales diferencias histológicas entre el DA y la aorta (93). Todos estos cambios están encaminados a preparar al DA para un cierre definitivo tras el nacimiento.



**Figura 4.** Presentación esquemática de las diferencias histológicas del DA frente a la aorta. Secciones transversales del DA muscular y la aorta elástica. Las células endoteliales se representan en rojo, la íntima en amarillo y las laminillas elásticas onduladas con azul. Las áreas con necrosis citolítica están indicadas en blanco. DA: ductus arterioso. Con permiso: Bökenkamp R, Raz V, Venema A, DeRuiter MC, van Munsteren C, et al. (2011) Differential Temporal and Spatial Progerin Expression during Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates. PLoS ONE 6(9): e23975. doi:10.1371/journal.pone.0023975.

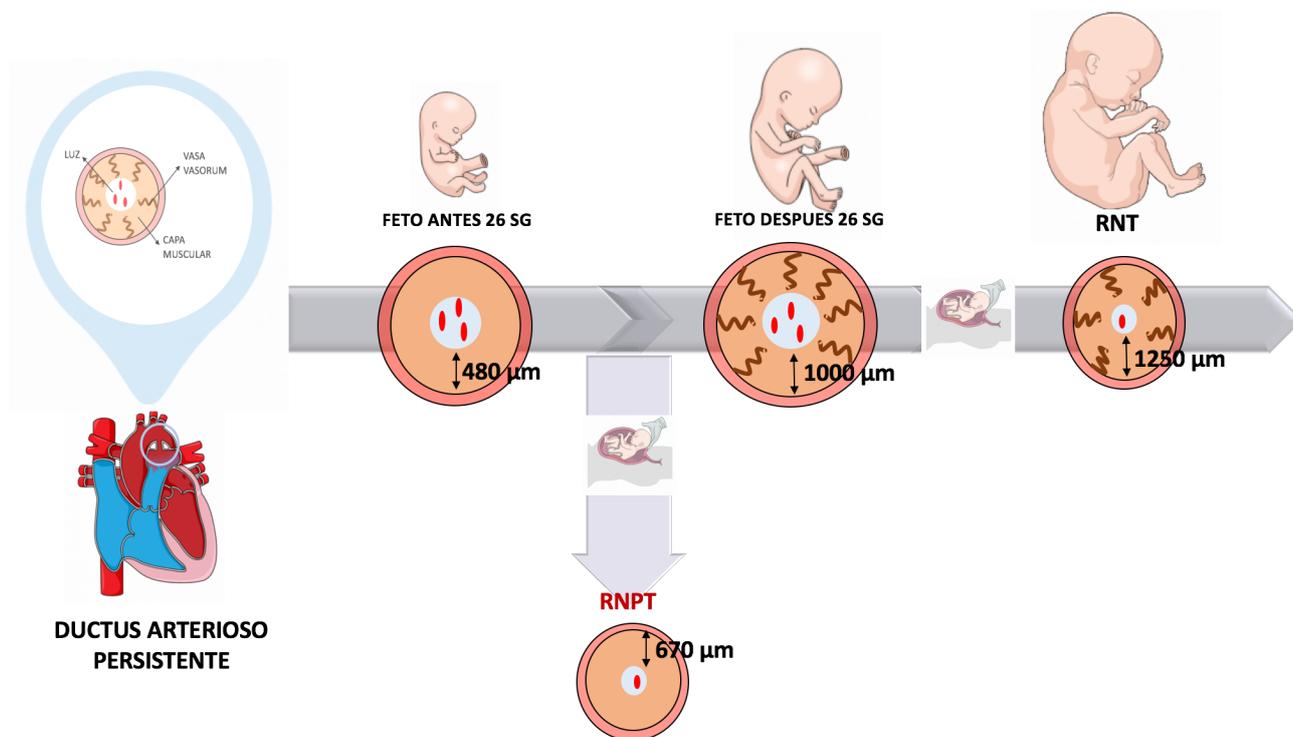


Figura 5. Diferencias histológicas entre el ductus de un RNT y un RNPT. Hermes-De Santis. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. Journal of Perinatology (2006) 26, S14–S18.

### 1.3.3 Factores que mantienen la permeabilidad del ductus arterioso

Durante la vida fetal el DA se mantiene permeable fundamentalmente como consecuencia de los altos niveles de prostaglandinas E2 (PGE2) circulantes producidas en la placenta con un potente efecto vasodilatador (82). Las PGE2 ejercen su acción por medio de receptores de los que han sido reconocidos varios tipos (EP 1-4), siendo el EP4 el que juega el papel principal en el DA (82). Mediante la estimulación del EP4 aumentan las concentraciones intracelulares de AMP cíclico que a su vez inhibe la quinasa de la cadena ligera de miosina dando como resultado la relajación del DA (94,95). Un reciente estudio en ratas ha comprobado que la inhibición de dicho receptor (EP4) produce la contracción ductal con pocos efectos secundarios, surgiendo como una estrategia prometedora en el tratamiento de pacientes con DAP (96).

Además de la producción placentaria, el propio tejido ductal sintetiza tanto PGE1 como óxido nítrico (ON) (23,90). El ON también se encarga de la relajación el musculo liso vascular, en este caso mediante la vía del GMP cíclico.

El ambiente hipoxémico intrauterino presenta una acción sinérgica con los altos niveles de PGE2 circulantes para mantener la permeabilidad del DA (97). En el mismo sentido, la conexión ductal con un lecho vascular pulmonar constreñido hace que la presión vascular dentro del DA sea alta, oponiéndose a la constricción y contribuyendo también a mantener la permeabilidad del conducto (90).

### 1.3.4 Mecanismos de cierre del ductus arterioso

El proceso de cierre ductal comienza temprano en la gestación con el desarrollo de una capa muscular prominente dentro de la pared del DA. Dicho proceso progresa con la formación de cojines de la íntima y finaliza al nacimiento con una brusca contracción y cambios estructurales que llevan a la obliteración definitiva persistiendo el DA como *ligamento arterioso* (88,98).

Al nacimiento, con el paso de una circulación fetal con intercambio gaseoso en la placenta a una circulación neonatal con intercambio en los pulmones, la conexión ductal entre las circulaciones pulmonar y sistémica se hace innecesaria. Tras el parto se pondrán en marcha una serie de mecanismos que conducirán a la constricción y cierre definitivo del DA, quedando separadas definitivamente ambas circulaciones.

Habitualmente el proceso de cierre ductal ha sido dividido en 2 etapas secuenciales, aunque éstas se superponen entre sí sin que exista una separación clara entre ambas (99). Para una mejor comprensión mantendremos dicha separación.

**1. Cierre funcional.** En esta fase tienen lugar cambios que afectan el TONO vascular. Se produce inmediatamente tras el nacimiento como consecuencia de la contracción de las células del músculo liso vascular, debido a la acción sinérgica del aumento de la presión parcial de oxígeno y la disminución de las PGE2 circulantes (99), y a la disminución de la presión sanguínea dentro de la luz ductal tras la caída postnatal de las RVP (90). Como resultado de la constricción, se altera el flujo sanguíneo de los *vasa vasorum* provocando la hipoxia-isquemia de la pared muscular del DA incluso antes del cese completo del flujo luminal, controlando así los cambios posteriores que conducirán al cierre permanente. Es decir, sin constricción no tendrán lugar los cambios histológicos posteriores, ya que la hipoxia es la señal principal que conduce a la muerte celular y a la cascada inflamatoria que llevarán a la remodelación (80,90,91).

▪ El oxígeno genera una contracción mantenida en el DA, cuyas células musculares son especialmente sensibles a este elemento. Son varias las vías propuestas por las que el oxígeno ejerce su acción vasoconstrictora sobre el DA:

- Inhibición de los canales de potasio voltaje-dependientes, induciendo la despolarización de la membrana y posterior aumento de la afluencia de calcio extracelular a través de la activación de los canales de calcio tipo L voltaje-dependientes (82,100).

- Activación de los canales de calcio, que responden tanto al aumento de oxígeno como a la despolarización de membrana mencionada (101,102). El aumento de calcio intracelular afecta al músculo liso del DA, que es significativamente más sensible a los efectos contráctiles del calcio que el músculo liso de la aorta y la arteria pulmonar, promoviendo tanto vasoconstricción como migración de células musculares (82,90,103).

- Aumento de la síntesis de un potente vasoconstrictor, la endotelina 1 (ET-1). El oxígeno a través de la vía del citocromo P450 activa la producción de ET-1 en el endotelio y músculo liso del DA promoviendo su contracción. Su papel resulta clave en el cierre funcional, precediendo en la secuencia de eventos a los cambios en los canales de potasio (94,98,104–106).
- Aumento de la angiotensina II, que posee un efecto constrictor por mecanismo directo o a través de su capacidad para promover la formación de ET-1 (98).
- Aumento de la actividad y expresión de la Rho-quinasa, que producirá una sensibilización al calcio. Mediante este mecanismo para un mismo nivel de calcio la interacción entre la actina y la miosina se prolonga produciendo así una constricción mantenida (97,107,108).
- Las PGE2 son una de las principales determinantes de la persistencia intrauterina del DA, pero también del cierre extrauterino. Sus niveles aumentan en sangre al final de la gestación y, con el nacimiento, la pérdida brusca de la exposición a estos altos niveles supone un potente estímulo para el cierre ductal (90,94,95). Después del nacimiento, las altas concentraciones de PGE2 disminuyen como consecuencia de la pérdida de su fuente de producción (la placenta), su catabolismo en los pulmones ya funcionantes y la disminución en la pared ductal de la expresión de los receptores de PGE2 (90,94,95,109). En ausencia de este mecanismo el cierre ductal no se produce, siendo más importante incluso que la constricción mediada por el oxígeno, como vemos en pacientes hipóxicos en los que el cierre ductal se sigue produciendo (99).

**2. Cierre estructural.** En esta fase lo que se producirá será una REMODELACIÓN vascular progresiva hasta completar el proceso de cierre. Comienza ya en el segundo trimestre de gestación mediante el inicio del engrosamiento de la íntima que estará regulado por el receptor EP4 (93,94), y progresará durante el resto de desarrollo fetal teniendo como objetivo facilitar la constricción ductal inmediata tras el parto. La secuencia de cambios estructurales es la siguiente (86):

- En primer lugar, se produce la fragmentación de la lámina elástica interna y la separación de las células endoteliales creando una mayor región subendotelial, donde tendrá lugar la acumulación de matriz extracelular que promueve la migración y proliferación de las células musculares. Esta matriz está constituida, entre otros, por ácido hialurónico (97,113), cuyas propiedades higroscópicas podrían causar una afluencia de agua, ampliando la región subendotelial y creando un entorno adecuado para la migración de las células musculares (82). En el DAP las células endoteliales permanecen firmemente unidas a la lámina elástica (110).

- Posteriormente, en la capa muscular las células internas aumentan en número y se orientan radialmente preparándose para migrar, mientras el resto de las células musculares de la media permanecen orientadas circularmente (115). Las células del músculo liso migran a través de la lámina elástica interna fragmentada a la región subendotelial engrosando progresivamente la

íntima, que acabará protruyendo y reduciendo la luz del vaso. El desarrollo de dicho engrosamiento intimal es más prominente en el lado de las arterias pulmonares, lugar donde se inicia el cierre del DA (82,83).

- Finalmente, en la capa muscular se desarrollan lagos mucoides y áreas de necrosis citolítica que contienen células apoptóticas. Los lagos mucoides se desarrollan a partir de la gran cantidad de sustancia mucoide presente en la pared ductal. Con el estancamiento del flujo y el engrosamiento de la pared durante el cierre funcional, la nutrición del interior de la capa media del DA se vuelve insuficiente y tiene lugar un tipo muy típico de necrosis con pérdida de núcleos y sin respuesta inflamatoria (necrosis citolítica). De forma simultánea, la parte externa de la capa media prolifera conduciendo a la reducción del diámetro y estrechamiento del DA para evitar su reapertura (84,89,111). Esta degeneración de la capa muscular generalmente se observa  $\geq 5$  días después del nacimiento (82).

Para completar el remodelado, y como consecuencia de la isquemia producida en la pared del DA, se desencadena una cascada inflamatoria mediante la cual células mononucleares se van a adherir a la luz ductal (97,112). Del mismo modo las células endoteliales desprendidas reclutan plaquetas que contribuirán al sellado completo de la luz ductal (97,99,113). Tal es su importancia que bajos recuentos de plaquetas se han asociado con un aumento de 13 veces más riesgo de DAP, así como, con el fracaso del tratamiento con indometacina (113,114). En la regulación de las plaquetas también intervienen antagonistas plaquetarios como el ON y las PGE<sub>2</sub>, cuyos altos niveles intrauterinos evitan la adhesión plaquetaria y su caída postnatal favorece el acúmulo de plaquetas dentro del DA (113,115,116).

El proceso de remodelación ductal mencionado, imprescindible para que se lleve a cabo el cierre anatómico, tiene lugar gracias a una programación genética particular. Estudios en animales han revelado diversidad de genes que se expresan de manera diferente entre el DA y la aorta. Entre ellos, los genes Rgs5 y Dlx1 presentan una regulación positiva en el DA frente a la aorta. Rgs5 es expresado en el músculo liso arterial y regula la contractilidad arterial. Dlx1 se expresa en el complejo del arco faríngeo caudal embrionario donde se desarrolla el DA y está involucrado en su remodelación vascular gestacional tardía. Ambos son marcadores moleculares de DA en la regulación fetal, maduración y cierre postnatal (117,118).

Por el contrario, genes como el Pcp4 que está implicado en la inhibición de la apoptosis, es ampliamente expresado en la aorta (protegiéndola contra la apoptosis), mientras es pobremente expresado en el DA donde la apoptosis juega un papel importante en el cierre postnatal (117,119,120). Recientemente se ha demostrado que la expresión génica de progerina en las capas íntima y media del DA se asocia con necrosis citolítica y apoptosis y el posterior cierre ductal (93).

Asimismo, decíamos que el DA deriva del sexto arco aórtico, cuya angiogénesis difiere de la del resto de arcos aórticos. Las células derivadas de la cresta neural que constituyen la capa media de este arco están codificadas de manera diferente por genes reguladores como HoxB5 (88). Este gen es necesario desde etapas muy tempranas en el proceso de diferenciación de los angioblastos y las células endoteliales. Su sobreexpresión aumenta el número de angioblastos y el número de células endoteliales maduras que forman los vasos sanguíneos primitivos y expresan la molécula de adhesión de las células plaquetarias endoteliales (PECAM) (121).

Este perfil genético no presenta sólo diferencias entre estructuras (DA frente aorta), sino que también muestra diferencias temporales dentro de la misma estructura (fetal frente postnatal). Costa y colaboradores (98) mostraron en el DA fetal una expresión preferencial de los genes codificantes de proteínas contráctiles, mientras que los genes para el control vasomotor, remodelación de tejidos, proliferación celular y apoptosis se expresaron predominantemente en el DA del RN.

### 1.3.5 Fallo de los mecanismos de cierre del ductus arterioso en el RNPT

La alta incidencia de DAP en los RNPT es consecuencia de la confluencia en esta población de distintos factores que interfieren en los mecanismos de cierre (24):

- Menor tono ductal como consecuencia de la inmadurez del músculo liso, lo que implica que no se genere el nivel de hipoxia óptimo para iniciar el remodelado (122). El RNPT parece requerir un mayor grado de constricción ductal para desarrollar un grado comparable de hipoxia al del RNT. Las delgadas paredes del DA del RNPT hacen innecesaria la presencia de los vasa vasorum intramurales. Como consecuencia de su ausencia, mientras exista algún grado de permeabilidad luminal el DA no se volverá profundamente hipóxico y no tendrá lugar el proceso de remodelación anatómica tras el nacimiento (90).
- Retraso en el aclaramiento de las PGE2 como consecuencia de la inmadurez pulmonar, incremento de la producción de ON tras el nacimiento y aumento de la sensibilidad de las células del músculo liso prematuro al efecto vasodilatador de ambos (123). Conforme avanza la gestación existe una disminución de la sensibilidad a los vasodilatadores (ON y PGE2) como consecuencia del mayor desarrollo de las fosfodiesterasas que regulan los niveles de AMPc y GMPc intracelular (92,123). En contraste con el RNT, el DA del RNPT continúa respondiendo a las PGE2 y ON después del nacimiento (90).
- Menor respuesta al efecto vasoconstrictor del oxígeno.
- Disfunción de los mencionados canales de calcio y potasio necesarios en el cierre funcional (95,102,124).
- Disminución de la producción de ET-1 y de la actividad Rho-kinasa (95,107).

- Disminución de la concentración de cortisol circulante, puesto que sus niveles aumentan cerca del final de la gestación. Se ha encontrado que las concentraciones elevadas de cortisol en el feto disminuyen la sensibilidad del DA a los efectos vasodilatadores de las PGE2 (90).
- Otros factores como la insuficiencia suprarrenal temprana (125), la trombocitopenia y la disminución de la función plaquetaria (126–129) también pueden influir en la permeabilidad ductal prolongada.
- Recientemente factores genéticos también han sido implicados en la mayor incidencia de DAP en RNPT (130,131).

### 1.3.6 Historia natural del DAP en RNPT: Cierre espontáneo

Aunque de forma más tardía que en el RNT, la tendencia natural en los RNPT, incluidos los RNPT MBP, es hacia el cierre espontáneo. En 2 revisiones sistemáticas del uso profiláctico del ibuprofeno y la indometacina para el cierre del DAP, el cierre espontáneo en el grupo control se observó hasta en el 58% y 57% respectivamente (132,133).

En cuanto al momento del cierre, hasta en un tercio de los RNPT MBP el cierre espontáneo se producirá dentro de la primera semana de vida (134).

Semberova y colaboradores han publicado recientemente la historia natural del DAP en una cohorte retrospectiva de 297 RNPT. La mediana del tiempo hasta el cierre ductal fue de 71, 13, 8 y 6 días en <26, 26-27, 28-29 y  $\geq 30$  SG, respectivamente. Atendiendo al PRN dicho autor mostró una mediana de 48, 22, 9 y 8 días en RNPT que pesaron <750, 750-999, 1.000-1.249 y 1.250-1.500 gramos, respectivamente (135).

## 1.4 DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE HEMODINAMICAMENTE SIGNIFICATIVO

Hablamos de **DAP hemodinámicamente significativo** (DAPHS) (136) cuando el flujo izquierda-derecha a través del DA es tan importante como para asociarse a importantes morbilidades y que sería, por tanto, susceptible de tratamiento.

Desde el reconocimiento del DAP como una entidad importante en la fisiología hemodinámica del RNPT en los años 60, una amplia variedad de criterios diagnósticos han sido implementadas y, a pesar de su importancia, a día de hoy continuamos sin una definición universalmente aceptada de qué constituye un DAPHS (137–139).

◆ Inicialmente el diagnóstico de DAPHS estaba basado en los signos clínicos hasta que, la incorporación de la ecocardiografía en 1.970, proporcionó información más objetiva. La primera medida ecocardiográfica valorada fue la relación AI/aorta (AI/Ao) mediante el modo M como medida de sobrecarga de volumen. Con los avances tecnológicos, la medida del diámetro ductal y la dirección del flujo fueron incorporados en la valoración del DAPHS, quedando la clínica en un segundo plano (140).

A pesar de los continuos avances en las técnicas ecocardiográficas, el problema persiste en tanto que no existe un único parámetro ecocardiográfico para definirlo. El ensayo DETECT, que basó la decisión de tratamiento únicamente en el diámetro transductal, no mostró mejoría en términos de DBP o HIV (141). Sería más bien una combinación de criterios clínicos y ecocardiográficos la que nos llevarían al diagnóstico de DAPHS (136,142).

- Los criterios clínicos incluirían las siguientes categorías:
  - signos respiratorios: aumento del soporte respiratorio, incapacidad para destetar del soporte respiratorio o de las necesidades de oxígeno
  - signos físicos: soplo, precordio hiperdinámico o pulsos saltones
  - problemas de presión arterial: disminución de la presión media /diastólica o aumento de la presión del pulso
  - signos de insuficiencia cardíaca congestiva: cardiomegalia, hepatomegalia o congestión pulmonar
- Los criterios ecocardiográficos también incluirían 4 categorías:
  - dimensiones del corazón izquierdo: relación AI/Ao y dimensiones del VI
  - cortocircuito izquierda-derecha: presencia de un chorro de color en la arteria pulmonar
  - parámetros Doppler: tamaño del chorro ductal, turbulencia ductal en la arteria pulmonar o flujo reverso en cualquier vaso del organismo
  - diámetro ductal

◆ Un enfoque diferente sería la identificación de aquellos RNPT con DAP que van a necesitar tratamiento. En este sentido, han sido sugeridos sistemas de estadificación que utilizan parámetros clínicos y ecocardiográficos para determinar la magnitud del DAPHS y guiar la necesidad de tratamiento (143).

Uno de estos scores es el de McNamara (143), que en un intento de estandarizar la clasificación del DAPHS ante falta de un consenso internacional, basa sus criterios en la severidad de la enfermedad y en la magnitud de los problemas cardiovasculares, respiratorios y gastrointestinales (tabla 4). La puntuación de gravedad de la enfermedad ductal se calcula de acuerdo con la fórmula:

$$\text{Puntuación ductal} = (\text{Estadio clínico} \times 2) + (\text{Estadio ecocardiografía} \times 1)$$

Su utilidad clínica aún no ha sido evaluada, pero con esta clasificación se reconoce que el DAP no es una entidad dicotómica, está presente o no, sino que es un continuo que dependiendo de la magnitud del cortocircuito varía entre leve y grave. El problema residiría en que no se tienen en cuenta otros factores como la EG o patologías preexistentes (144).

A pesar de sugerirse estos sistemas de estadificación, la definición de DAPHS incluso en ensayos controlados aleatorios varía ampliamente y carece de consenso (136,143,145). "No significativo" y "significativo" probablemente no sean buenos términos para usar en el contexto de una derivación ductal y, probablemente, es mejor clasificar el DA como cerrado, pequeño, moderado y grande (146).

◆ Finalmente, podría definirse el DAPHS en función del pronóstico, es decir, definiendo la población en riesgo de complicaciones importantes secundarias al DAP. Lo que es lo mismo, a las características definitorias del DAP se añadirían otros factores que hacen al paciente especialmente vulnerable, como la EG y la edad cronológica (140).

Koch, tras estudiar el curso natural del DA en RNPT <1.000 gramos, comprobó que los que tenían más probabilidades de cierre espontáneo eran aquellos con un promedio de 27 SG mientras que existían menos probabilidades de cierre con un promedio de 25,6 SG. En definitiva, a menor EG mayor riesgo de DAP (134). Semberova ha llegado a la misma conclusión, comprobando que incluso cuando se cierra en esta población (<26SG) lo hace al cabo de muchas semanas (135).

Las consecuencias del DAP son también dependientes de la edad cronológica, como podemos observar en la mayor prevalencia de HIV y hemorragia pulmonar en los primeros días de vida mientras que complicaciones como la DBP se desarrollan con el tiempo (140).

En definitiva, la EG y la edad cronológica deberían incorporarse en la definición de DAPHS, especialmente cuando estamos considerando la necesidad de tratamiento (tablas 2 y 3).

Se han desarrollado varios scores de severidad que, mediante la combinación de los factores de riesgo, la clínica y parámetros ecocardiográficos, intentan predecir el pronóstico de un DAPHS. El beneficio de estos sistemas de puntuación es que enfatizan la importancia de examinar múltiples factores a la hora de decidir cuándo intervenir en un DAP (13). Dado que no existe un "gold estándar" práctico para evaluar la gravedad del DAP, la validación de estos scores se ha basado en su correlación o predicción de comorbilidades asociadas con el DAP (147).

Seghal y McNamara (148) sugirieron que la severidad del score en el momento del tratamiento (con una mediana de 7 días) estaba correlacionada con una mayor incidencia de desarrollo posterior de DBP. El score incluía una combinación de parámetros ecocardiográficos y, por cada aumento de 1 punto en el score, las probabilidades de DBP aumentaban en un 78%. Un punto de corte de 21 fue el mejor predictor de DBP con una sensibilidad del 88,9% y una especificidad del 88%.

Recientemente, El-Khuffash ha desarrollado un nuevo score de severidad que al aplicarse el segundo día de vida es predictor de DBP/muerte con una sensibilidad del 92%, una especificidad del 87%, un valor predictivo positivo del 92% y negativo del 82% para un punto de corte de 5 (149). Se calculó el área bajo la curva (ABC) que fue del 0,92, y se comparó y superó al de otros modelos predictivos como la EG sola (ABC 0,8) o del diámetro ductal sólo (ABC 0,59). Se identificaron 5 variables que fueron independientemente asociadas con DBP/muerte: EG, diámetro ductal, GC VI, velocidad máxima a través del DA y velocidad diastólica tardía por Doppler pulsado en VI (onda a'). La siguiente ecuación se usó para calcular el riesgo: (gestación en semanas x -1,304) + (diámetro ductal en mm x 0,781) + (GC VI en mL/kg/min x 0,008) + (velocidad máxima del DAP en m/s x -1,065) + (onda a' de VI en cm/s x -0,470) + 41, donde 41 es la constante de la fórmula. La puntuación derivada de la ecuación oscila entre 0 (bajo riesgo) y 13 (alto riesgo).

El score de severidad de Shaare Zedek (tabla 1) incluye 4 parámetros ecocardiográficos utilizados comúnmente: diámetro ductal, relación AI/Ao, flujo diastólico retrógrado en aorta abdominal y patrón del flujo ductal. Cada uno de estos parámetros se califica de 0 a 2, produciendo una puntuación total que varía entre 0 y 8. Una puntuación  $\geq 6$  se considera DAPHS, un puntaje de 3 a 5 se considera límite y un DAP con una puntuación de 0 a 2 se considera hemodinamicamente insignificante (147).

Estos 2 últimos scores han sido comparados y aunque incluyen diferentes parámetros, son equivalentes a la hora de definir DAPHS y predecir DBP o muerte. La puntuación de El-Khuffash se correlaciona significativamente con la ECN (ABC 0,7) mientras que la puntuación de Shaare Zedek se correlaciona significativamente con la LPV (147).

PARÁMETRO ECOCARDIOGRÁFICO	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2
DIÁMETRO DUCTAL	< 1,5 mm	1,5-2 mm	> 2 mm
RELACIÓN AI/AO	< 1,4	≥ 1,4- ≤ 1,6	> 1,6
FLUJO DIASTÓLICO RETRÓGRADO EN AORTA ABDOMINAL	No flujo retrógrado	Flujo diastólico retrógrado sólo en inspiración	Flujo diastólico retrógrado continuo
PATRÓN DE FLUJO DUCTAL	No flujo o flujo bidireccional	Patrón de cierre (velocidad diastólica ≥50% de la velocidad sistólica máxima)	Patrón de crecimiento (velocidad diastólica <50% de la velocidad sistólica máxima)

Tabla 1. Score de severidad Shaare Zedek. AI: aurícula izquierda. Ao: aorta

RIESGO	EDAD GESTACIONAL
ALTO	≤ 25 SG
MODERADO	26-28 SG
BAJO	> 28 SG

Tabla 2. Riesgo en base a la edad gestacional.

SG: semanas de gestación.

EDAD CRONOLÓGICA	COMORBILIDAD
DIA 1-2	HIV
DIA 1-3	HEMORRAGIA PULMONAR
DIA 1-14	DBP
DIA 1-?	OTROS

Tabla 3. Riesgo de comorbilidades concretas en base a la edad cronológica.

HIV: hemorragia intraventricular. DBP: displasia broncopulmonar.

CLÍNICA	ECOCARDIOGRAFÍA
<b>C1 Asintomático</b>	<b>E1 No hay evidencia de flujo ductal en 2D o Doppler</b>
<b>C2 Leve</b> Dificultad en la oxigenación (IO<6) Episodios de desaturación, bradicardia o apnea ocasionales (<6) Asistencia respiratoria (CPAPn) o ventilación mecánica (PMVA <8) Intolerancia digestiva (> 20% restos gástricos) Evidencia radiológica de aumento de la vascularización pulmonar	<b>E2 DAP no significativo</b> Diámetro transductal <1,5 mm. Flujo transductal continuo restrictivo (Vmáx > 2 m/s) No hay signos de sobrecarga de volumen izquierda (regurgitación mitral > 2 m/s o relación AI/Ao > 1,5) No hay signos de sobrecarga de presión de VI (Relación E/A >1 o IVRT >50) Flujo diastólico sistémico normal (mesentérico superior, cerebral media)
<b>C3 Moderada</b> Dificultad en la oxigenación (IO 7-14) Frecuentes (cada hora) episodios de desaturación de oxígeno, bradicardia o apnea Aumento de los requisitos de ventilación (PMVA 9-12) Intolerancia digestiva, distensión abdominal o vómitos Oliguria con leve elevación de la creatinina plasmática Hipotensión sistémica (TA media o diastólica baja) que requiere un agente cardiotrópico Cardiomegalia radiológica o edema pulmonar Acidosis metabólica leve (PH 7,1-7,25 y/o déficit de base de -7 a -12)	<b>E3 DAPHS moderado</b> Diámetro transductal 1,5–3 mm Flujo transductal pulsátil no restrictivo (Vmáx < 2 m/s) Sobrecarga de volumen del VI leve a moderada (relación AI/Ao 1,5-2) Sobrecarga de presión del corazón izquierdo leve a moderada (relación E/A >1 o IVRT 50–60) Disminución o ausencia de flujo diastólico en la arteria mesentérica superior, la arteria cerebral media o la arteria renal
<b>C4 Severa</b> Dificultad en la oxigenación (IO >15) Altos requerimientos de ventilación (PMVA >12) o necesidad de ventilación de alta frecuencia Hemorragia pulmonar importante o recurrente Distensión abdominal "similar a ECN" con sensibilidad o eritema Fallo renal agudo Inestabilidad hemodinámica que requiere >1 agente cardiotrópico Acidosis metabólica moderada-severa (pH <7,1 o déficit de base >-12)	<b>E4 DAPHS grande</b> Diámetro transductal >3 mm Flujo transductal pulsátil no restrictivo Severa sobrecarga de volumen de VI (relación AI/Ao >2, regurgitación mitral >2 m/s) Severa sobrecarga de presión cardíaca izquierda (relación E/A >1,5 o IVRT >60) Inversión del flujo diastólico final en la arteria mesentérica superior, la arteria cerebral media o la arteria renal

**Tabla 4. Sistema de estadiaje para determinar la magnitud del DAPHS basado en criterios clínicos y ecocardiográficos de McNamara.** TA: presión arterial; Vmáx: velocidad máxima del ductus; E/A: fase contráctil pasiva temprana a tardía de la relación de llenado transmitral; IVRT: tiempo de relajación isovolumétrica; relación AI/Ao: relación aurícula izquierda/aórtica; PMVA: presión media de la vía aérea; CPAPn: presión nasal positiva continua en la vía aérea; ECN: enterocolitis necrotizante; IO: índice de oxigenación. Con permiso: Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:6 F424-F427.

## 1.5 MORBILIDAD ASOCIADA AL DAP

El problema del DAP no radica en la simple persistencia de una estructura fetal, sino en los cambios fisiológicos y mecanismos compensadores que se ponen en marcha como consecuencia del exceso de circulación hacia los pulmones y defecto hacia la circulación sistémica. Junto con la disfunción miocárdica, generalmente olvidada, conducen a un mayor riesgo de complicaciones tanto a corto como a largo plazo en una población ya de riesgo.

**1.- Hiperperfusión pulmonar:** tras el nacimiento, debido al efecto combinado de disminución de RVP y aumento de RVS, el flujo a través del DA se invierte resultando la dirección del cortocircuito de izquierda a derecha (35). Esta nueva dirección genera un aumento de flujo hacia el lecho vascular pulmonar inmaduro que tendrá consecuencias negativas en la estructura y función de unos sistemas cardiovascular y respiratorio aún en desarrollo (150).

Con el aumento del flujo hacia los pulmones, la presión hidrostática aumenta en el lecho capilar pulmonar, empujando el líquido hacia el espacio intersticial con el consecuente edema pulmonar hemorrágico (151). Kluckow puso de manifiesto esta asociación entre el alto flujo pulmonar secundario al DAP y la hemorragia pulmonar (152). Del mismo modo, el exceso de flujo pulmonar puede afectar negativamente al desarrollo de la vasculatura pulmonar, provocando una remodelación vascular con fibrosis de la íntima e hipertrofia de la media con el consecuente aumento postnatal de las RVP (150).

Por otro lado, el aumento de precarga en un VI inmaduro y menos distensible produce un aumento de la presión al final de la diástole y de la presión venosa pulmonar, lo que contribuye a la congestión pulmonar (153). Esto conlleva una disminución de la complianza pulmonar y de la superficie de intercambio alveolar con la consecuente alteración de la relación ventilación/perfusión (151,154,155). Aunque la patogénesis de la DBP es multifactorial, los efectos patológicos mencionados que conducen a la necesidad de una ventilación mecánica más prolongada y agresiva, pueden explicar la asociación del DAP con un mayor riesgo de DBP. El-Khuffash demostró una mejoría de la función pulmonar tras el cierre médico del DAP (156) y, recientemente ha mostrado como un score de severidad del DAP aplicado a las 48 horas de vida es predictor de DBP (149). Por su parte, Schena mostró que la duración del DAP también juega un papel importante al estimar que el riesgo de DBP aumenta en un 70% por cada semana adicional de exposición a un DAPHS (157). Algunos autores mostraron que el tratamiento del DAP reducía la incidencia de DBP (158). Por el contrario, existen estudios que muestran que la incidencia de DBP no se ve alterada a pesar del tratamiento y cierre del DAP (153,159–161). La explicación a esta contradicción reside en la amplia variabilidad existente tanto en la práctica clínica como en la propia definición de DBP y DAPHS. También es posible que el propio tratamiento del DAP aumente de manera independiente el riesgo de DBP, contrarrestando de este modo los posibles beneficios derivados del cierre ductal (151,162,163). Puesto que con la mejoría de las estrategias

respiratorias se observa cómo se reduce la incidencia de DBP a pesar de no tener repercusión sobre el DAP, se infiere que la presencia de un DAP es sólo uno de los múltiples factores patogénicos que contribuyen al desarrollo de la DBP (151).

**2.- Hipoperfusión sistémica:** la nueva dirección en el flujo del DA tras el nacimiento genera, además, una disminución del flujo sistémico con consecuencias negativas a distintos niveles. A pesar de la capacidad del VI para aumentar el GC, la distribución del flujo sanguíneo se reorganiza significativamente incluso con DAP pequeños, y los órganos pueden experimentar hipoperfusión significativa antes de que haya signos de fallo cardíaco (90). El compromiso de la perfusión sistémica es mayor durante la diástole y el efecto dependerá de la capacidad intrínseca de cada órgano de compensar dicha disminución de flujo mediante la autorregulación (155).

En este sentido, la deficiente autorregulación cerebral, junto con la dependencia del flujo diastólico al tratarse de un sistema de baja resistencia, hacen que el cerebro prematuro sea especialmente vulnerable a las alteraciones en la perfusión y oxigenación. En RNPT con DAP se obtienen menores velocidades medias y al final de la diástole en la arteria cerebral media, lo que explica la asociación del DAP con la HIV o la LPV (81,164,165). Distintos autores han utilizado la espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS) para poner de manifiesto el efecto negativo que tiene el DAP en la oxigenación cerebral, comprobando menores saturaciones en presencia de un DAPHS y su recuperación posterior tras el cierre del mismo (164,166–168).

El compromiso de la perfusión a nivel intestinal es causa de isquemia y también ha sido utilizado la NIRS para poner de manifiesto la disminución de la oxigenación mesentérica en presencia de un DAPHS (169). Mediante ecocardiografía se ha comprobado la caída del flujo en la arteria celíaca en presencia de un DAP a pesar del aumento del GC izquierdo (170). Todo ello explicaría la relación entre DAP y ECN, habiéndose estimado que el DAP es un factor de riesgo independiente de ECN con una odd ratio de 1,8 (171).

A nivel renal el flujo deficiente explicaría que el DAP también se haya identificado como factor de riesgo del fallo renal agudo. Sin embargo, la valoración de la oxigenación renal en presencia de un DAPHS ha arrojado resultados contradictorios (168,172) y recientemente, un estudio retrospectivo con 151 pacientes no ha podido demostrar una mayor frecuencia de fallo renal agudo en los pacientes con DAPHS (173).

**3.- Disfunción miocárdica:** a pesar de que el DAP es una de las principales causas de fallo ventricular izquierdo en RNPT (174), la repercusión miocárdica es la gran olvidada. Su relevancia reside en que las consecuencias derivadas del DAP no dependen solo de sus características intrínsecas y de la diferencia de presión a ambos lados de la comunicación, sino también de la capacidad de adaptación del miocardio inmaduro a los cambios hemodinámicos que se producen en presencia de un DAP.

Los efectos del DAP sobre el corazón varían entre RNPT y RNT y, no sólo la magnitud del cortocircuito es importante, sino que la duración del mismo también juega un papel importante en los efectos cardíacos (158,175).

Debido al estrés miocárdico generado por la sobrecarga de volumen se producen cambios funcionales y estructurales en el miocardio inmaduro del VI. De esta forma, el corazón izquierdo se remodela a una forma más grande y más esférica en las primeras 4 semanas de sobrecarga de volumen, luego se estabiliza y posteriormente vuelve al tamaño y forma normal en el curso de 10 semanas (175,176). Pero además de la dilatación de las cavidades cardíacas puede producirse hipertrofia del VI. Ésta ocurre a partir de las 4 semanas de sobrecarga de volumen, es decir, si la sobrecarga de volumen se produce rápidamente tras el nacimiento generará un fallo cardíaco sin que exista tiempo para que ocurra una hipertrofia adecuada, que permitiría al VI manejar la sobrecarga de volumen (175). Aunque estos cambios cardíacos de tamaño y forma son inicialmente mecanismos adaptativos para reducir el estrés miocárdico y preservar la función sistólica, su prolongación en el tiempo puede tener efectos deletéreos pudiendo comprometer la entrega de oxígeno al miocardio y asociarse con la progresión de enfermedad cardiovascular en niños y adultos (176).

La mencionada dilatación de las cavidades cardíacas izquierdas conlleva un aumento de las presiones al final de la diástole del VI lo que, en presencia de un miocardio inmaduro menos distensible, provoca *disfunción diastólica* (14,149). Frente a esta disfunción diastólica, la función sistólica puede estar conservada o hiperdinámica, como confirman los estudios de De Waal que observan cómo el aumento de la precarga es seguido por un aumento en el volumen sistólico, indicando que la mecánica de Frank-Starlings está intacta (176). Este hecho lo vemos reflejado con el aumento de la fracción de acortamiento (FA) y GC izquierdo (155,177).

Como podemos ver, los efectos del DAP sobre el miocardio van más allá de la simple dilatación de cavidades, y todos ellos deben tenerse en consideración en una población en la que como mencionábamos existe ya un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares a largo plazo.

A pesar de lo expuesto anteriormente, no podemos establecer una relación causal directa entre el DAP y los resultados adversos. Son dos las vías fisiopatológicas que se superponen y pueden conducir a resultados desfavorables a largo plazo: la hipoxia y el estrés oxidativo. En los RNPT múltiples causas ponen en marcha estas vías y hacen difícil señalar directamente el DAP como único causante de los resultados adversos a largo plazo, como se muestra en la figura 6 (155).

La posible co-linealidad entre la presencia de un DAP, la menor EG y la mayoría de los resultados medidos hacen que sea difícil aceptar un enfoque único para todos. Más bien, el DAP debe considerarse como una derivación fisiológica dinámica que, en un determinado umbral o después de una duración específica de exposición, puede volverse dañina (178).

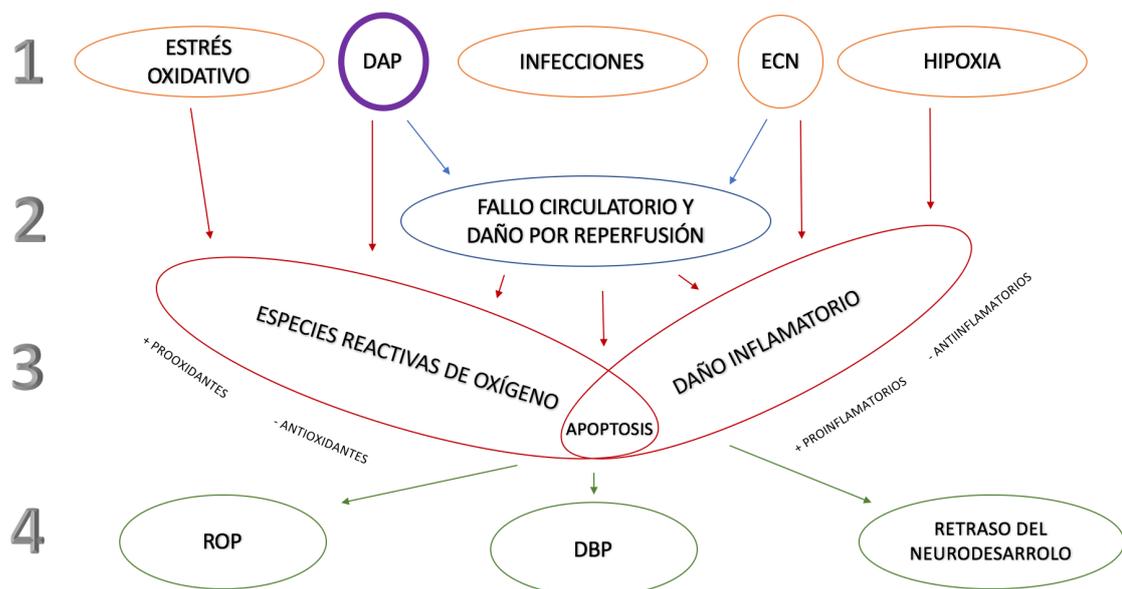


Figura 6. Factores de riesgo implicados en las principales complicaciones a largo plazo (ROP, DBP y retraso del neurodesarrollo) a través de dos vías superpuestas comunes: lesión inflamatoria y especies reactivas de oxígeno. DAP: ductus arterioso persistente. ECN: enterocolitis necrotizante. ROP: retinopatía de la prematuridad. DBP: displasia broncopulmonar. Modificado con permiso de: Elsayed, Y. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants, Part 1: Understanding the Pathophysiologic Link Between the Patent Ductus Arteriosus and Clinical Complications. Neonatal Netw. 2017 Sep 1;36(5):265-272. doi: 10.1891/0730-0832.36.5.265.

## 1.6 MÉTODOS DIAGNÓSTICOS

### 1.6.1 Clínica

El hallazgo físico más característico que encontramos en presencia de un DAP es un soplo continuo localizado en el borde paraesternal izquierdo alto, a menudo referido como "soplo en maquinaria", irradiado hacia el lado izquierdo del esternón y hacia la parte posterior, y en ocasiones acompañado de thrill (179). Si el cortocircuito a través del DA es grande, la contracción del VI será llamativa dando lugar a un precordio hiperdinámico, unos pulsos rápidos y saltones y un aumento de la presión de pulso con una presión arterial diastólica baja y una sistólica normal o ligeramente aumentada (24).

Sin embargo, dicha sintomatología clínica es inespecífica, pudiendo aparecer en otros procesos patológicos diferentes del DAP.

Además, no resulta de gran valor si queremos detectar el DAP de forma precoz. Si comparamos los signos clínicos con la ecocardiografía en la primera semana de vida, durante los primeros 4-5 días de vida todos los signos clínicos tienen limitaciones en su precisión, siendo su sensibilidad de apenas un 30-50 % (180). Estos primeros días la mayoría de prematuros con un DAP grande no presentan signos clínicos; es lo que en 1.978 McGrath denominó "ductus silencioso", haciendo referencia a aquellos RNPT con un DAP grande sin soplo (181). No es hasta el 4º día de vida que los signos clínicos, en especial el soplo, se vuelven mucho más precisos en el diagnóstico de DAP (146,180,182). Esta falta de sensibilidad clínica en los primeros días de vida es consecuencia de que no será hasta la caída de las presiones pulmonares cuando la velocidad a través del DA aumentará haciendo audible el soplo característico (180), cuya sensibilidad y especificidad superan el 90% sólo después de los 6 días de vida (81). Por otro lado, hasta que el miocardio inmaduro no se adapte a la sobrecarga de volumen no dará lugar al aumento de contractilidad y GC que se manifestarán como precordio hiperdinámico, pulsos saltones o aumento de la presión diferencial, hecho que tampoco ocurre de manera inmediata (144).

Kindler y colaboradores desarrollaron recientemente un score clínico para la detección y seguimiento del DAPHS. La aplicación de dicho score en 154 RNPT a los 4 días de vida presentó una sensibilidad del 88% y una especificidad del 77% (183). El score comprende ocho criterios: precordio hiperdinámico, soplo sistólico, taquicardia ( $FC > 160$  lpm), apnea o ventilación mecánica, pulsos saltones, hepatomegalia, acidosis metabólica ( $pH < 7,30$  y exceso de base  $< -5$ ) y deterioro respiratorio (aumento de la suplementación de oxígeno, aumento de soporte respiratorio no invasivo o invasivo, aumento de la frecuencia de apneas e hipercapnia creciente). Cada criterio puntúa un punto, de manera que un score  $\geq 2$  puntos es sospechoso de DAPHS e indicativo de realizar una ecocardiografía. La aplicación de un score limitado a 4 de los criterios (precordio hiperdinámico, apnea o ventilación mecánica, pulsos saltones y acidosis metabólica) alcanzó a los 4 días una sensibilidad y una especificidad del 84% y 80% respectivamente.

### 1.6.2 Ecocardiografía

La ecocardiografía es la técnica de imagen más utilizada en la evaluación de la estructura y función cardíaca, habiendo reemplazado a otras técnicas en la toma de decisiones clínicas en la mayoría de los casos (184).

#### 1.6.2.1 Ecocardiografía funcional realizada por neonatólogos

En los últimos años hemos asistido a un crecimiento exponencial de neonatólogos entrenados en el uso de la ecocardiografía para la valoración del estado hemodinámico de los RN (185). La falta de una medida adecuada del flujo sanguíneo sistémico, junto con la visión limitada de la perfusión de órganos que proporcionan los signos clínicos (frecuencia cardíaca, presión arterial y tiempo de relleno capilar), sobre todo en RNPT MBP, son los que han llevado a este interés creciente en la información adicional que proporciona la ecocardiografía en el punto de cuidado, o lo que es lo mismo, a pie de incubadora (186).

Ventajas como la obtención de información sobre la función cardiovascular en tiempo real, la naturaleza no invasiva de la técnica, la rapidez en la adquisición de datos y la capacidad de realizar evaluaciones seriadas, han contribuido a terminar de integrar la ecocardiografía funcional en el día a día de las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) (186). Tal es así, que en un reciente cuestionario realizado en UCIN de tercer nivel de Reino Unido, el 97% de las unidades disponen de neonatólogos que realizan ecocardiografías, con una media de 3 neonatólogos por unidad (187).

En cuanto a la aplicación en el ámbito de la neonatología, varios estudios han mostrado que es una técnica segura y bien tolerada en pacientes tan frágiles como los RNPT, y en momentos tan delicados como las primeras horas de vida o el transporte (188–191). En lo referente al DAP, los neonatólogos lo identifican de manera precisa con una sensibilidad y especificidad del 87% y 71% respectivamente (192). Sin embargo, la realización de una ecocardiografía en un RNPT enfermo requiere de una habilidad considerable, por lo que para garantizar la calidad y el uso seguro en las UCIN, resulta imprescindible la estandarización de la formación y la acreditación (193). Es por ello, que a día de hoy varios organismos internacionales están abordando la capacitación y certificación en ecocardiografía funcional para garantizar que se integre correctamente en las UCIN (194,195).

La ecocardiografía funcional se ha convertido en una habilidad muy importante y necesaria para el neonatólogo, y es una extensión imprescindible en la evaluación de la inestabilidad hemodinámica tanto del RNT como del RNPT (196).

### 1.6.2.2 Ecocardiografía en el DAP

En la actualidad la ecocardiografía continúa siendo la técnica de elección en la valoración del DAP, con una sensibilidad del 89% y una especificidad del 91%, precediendo el diagnóstico ecocardiográfico en 1-4 días al desarrollo de signos clínicos (180,197). La valoración mediante ecocardiografía es considerada como la mejor práctica para la valoración de la repercusión hemodinámica del DAP, permitiendo asimismo descartar su asociación a otras cardiopatías.

Los parámetros ecocardiográficos más utilizados actualmente en la valoración del DA se detallan a continuación.

#### **1. Medidas de la magnitud del ductus arterioso:**

- *Diámetro ductal*: puede ser expresado como un valor absoluto en milímetros o indexado al diámetro de la arteria pulmonar izquierda (RPI) o al peso corporal del paciente (en milímetros por kilogramo) (144). Visconti mostró que tanto el diámetro ductal en valor absoluto como por peso podrían diferenciar los RNPT MBP con cierre espontáneo del DA frente a los que precisarían tratamiento (138).

- Diámetro en valor absoluto: un valor  $\geq 1,5$  mm es considerado un DA moderado-grande con una sensibilidad del 80% y especificidad del 85% (198), sobre la base de que en este punto de corte se produce hipoperfusión tisular (177). Sin embargo, el diámetro exacto con repercusión hemodinámica varía según múltiples factores como la EG y postnatal, la superficie corporal o la sintomatología (13).
- Diámetro ductal indexado por peso: El-Hajjar propone, a la vista de los factores mencionados, que la normalización por superficie corporal es una medida más sensible. Frente a la medida del valor absoluto, un valor  $\geq 1,4$  mm/kg de peso mejoraría la sensibilidad al 94% y especificidad al 90% (199).

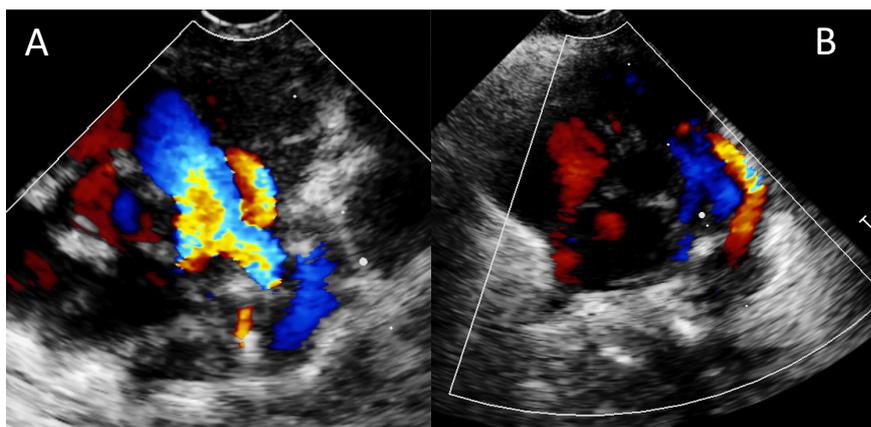


Figura 7. Imagen con Doppler color que muestra el flujo transductal en rojo, con dirección desde la aorta a la arteria pulmonar, en 2 pacientes de nuestra cohorte.

- *Patrón de flujo*: incluye la valoración de la dirección y velocidad del flujo ductal durante la sístole y la diástole. Aunque encontremos un tamaño similar entre varios DA, pueden tener un volumen de derivación variable dependiendo del gradiente entre RVP y RVS (178). Mediante Doppler podemos identificar la presencia de 4 patrones que son el reflejo de la relación entre las presiones a ambos lados del DAP (178,200), mostrados en la figura 8:

- Patrón de cierre: el flujo es continuo izquierda-derecha con alta velocidad pico sistólica en todo el ciclo (2 m/s) y bajo gradiente entre las velocidades sistólica y diastólica ( $V_{\text{máx}}: V_{\text{min}} < 2$ ). Estas altas velocidades son consecuencia de un DA restrictivo.
- Patrón de hipertensión pulmonar: el flujo es bidireccional con cortocircuito derecha-izquierda en sístole y pequeño cortocircuito izquierda-derecha en diástole. Es propio del periodo postnatal inmediato donde aún existen unas RVP altas.
- Patrón de crecimiento: flujo también bidireccional, pero con mayor predominio del componente izquierda-derecha. Representa un mayor flujo a través del DA tras la caída de las RVP.
- Patrón pulsátil: el flujo es continuo izquierda-derecha, pero con un patrón pulsátil con una baja velocidad pico sistólica (alrededor de 1,5 m/s) y alto gradiente entre las velocidades sistólica y diastólica ( $V_{\text{máx}}: V_{\text{min}} \geq 2$ ).

Para que exista un DAPHS se necesita que el patrón sea no restrictivo y completa, o casi completamente, izquierda-derecha (144). Es decir, en los dos primeros patrones (de cierre e hipertensión pulmonar) no existirá repercusión hemodinámica. Serán los patrones de crecimiento y pulsátil los patrones indicativos de un DA no restrictivo que podrá tener repercusión hemodinámica. Así, los cambios producidos en los patrones del flujo se usaron como predictores de riesgo de desarrollar DAP clínicamente significativo, con una sensibilidad y especificidad del 64% y 81% respectivamente para el patrón de crecimiento y del 93% y 100% para el patrón pulsátil, durante los primeros 4 días de vida y en RNPT MBP sometidos a ventilación mecánica (200). Visconti no corroboró estos resultados si bien él sólo analizó los patrones de la primera ecocardiografía (138).

También han sido utilizados estos patrones como guía del tratamiento con indometacina, administrando las dosis sucesivas sólo en caso de persistencia de un patrón de crecimiento o pulsátil. Se observó una reducción del número de dosis de indometacina sin aumentar la tasa de fracaso de cierre y disminuyendo los efectos secundarios asociados al tratamiento (201).

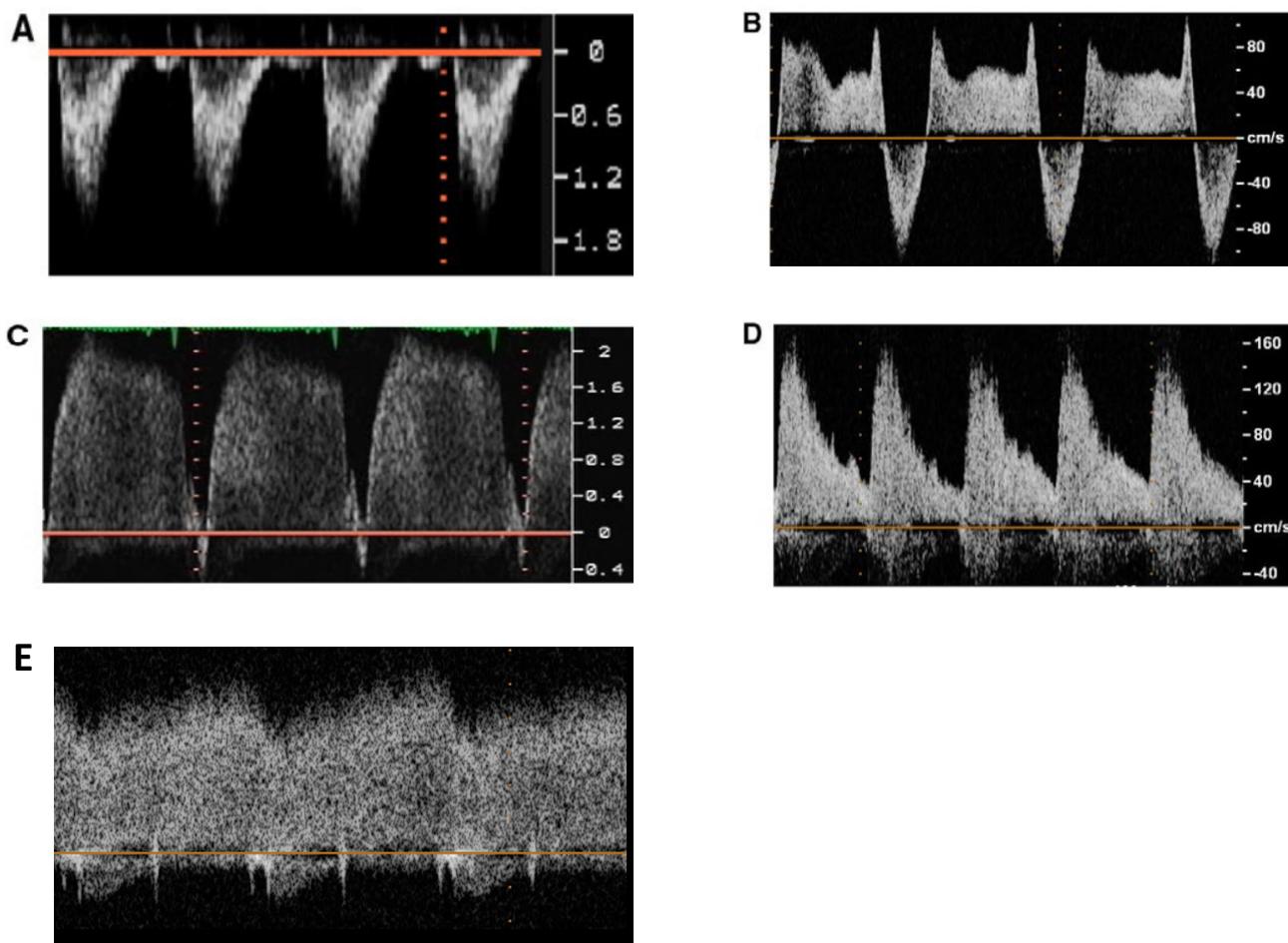


Figura 8. Patrones de flujo del DAP. A) Patrón de hipertensión pulmonar con derivación pura de derecha a izquierda. B) Patrón de hipertensión pulmonar con derivación bidireccional de derecha a izquierda durante la sístole y de izquierda a derecha en la diástole. C) Patrón de crecimiento con derivación casi completa de izquierda a derecha. D) Patrón pulsátil con derivación completamente de izquierda a derecha con una diferencia significativa en las velocidades sistólica y diastólica. E) Patrón de cierre con derivación completamente de izquierda a derecha con alta velocidad y mínima o nula diferencia entre las velocidades sistólica y diastólica, en un RNPT MBP de nuestra cohorte con DAP restrictivo. Modificado de: Noori S. Patent ductus arteriosus. In: Siassi B, Noori S, Acherman R, Wong P, eds. Practical Neonatal Echocardiography. New York: McGraw-Hill; 2019:163-178.

Se ha mostrado la existencia de una asociación entre el diámetro ductal y al patrón de flujo, con mayores diámetros para el patrón de hipertensión, progresivamente más pequeños para los patrones de crecimiento y pulsátil, y los menores diámetros para los patrones de cierre, aunque existen superposiciones de diámetros entre los cuatro grupos (fig. 9) (202). Asimismo, los niveles de NT-proBNP el primer día de vida se correlacionan con los patrones de flujo, siendo mayores los valores en RNPT con los patrones pulsátil y de crecimiento (203).

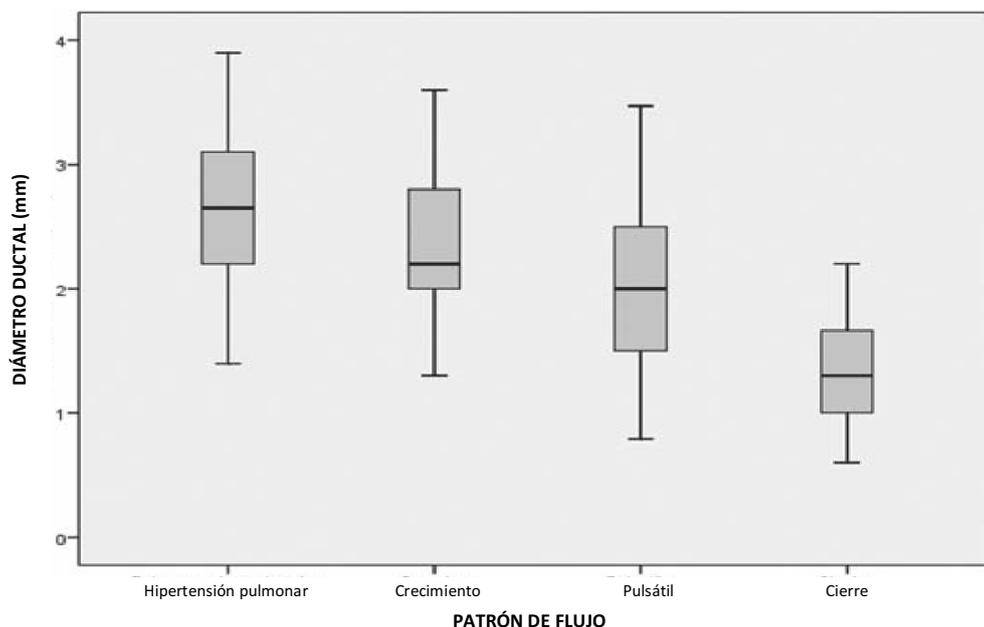


Figura 9. Relación entre el diámetro ductal y el patrón de flujo del DAP. Modificado con permiso de: Condò M. Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2012; 97: F35–F38. doi:10.1136/adc.2010.207233.

En cualquier caso, la repercusión hemodinámica no está sólo relacionada con el tamaño del DA sino también con la relación entre las RVS y RVP y la capacidad de compensación del miocardio inmaduro, por lo que necesitaremos otros parámetros que midan el impacto del DA en las circulaciones pulmonar y sistémica y en la función miocárdica (143).

## **2. Medidas de sobrecarga de volumen:**

- *Relación entre aurícula izquierda-aorta (AI/Ao):* esta medida utiliza el diámetro relativamente fijo de la aorta para medir el grado de sobrecarga de volumen de la AI que se correlaciona con el aumento de flujo pulmonar a través del DAP (192,204). Se considera un DA moderado-grande con una sensibilidad del 88% y especificidad del 95% un nivel de corte  $\geq 1,5$  y con una sensibilidad del 92% y especificidad del 91% un nivel de corte  $\geq 1,4$  (199).

La relación AI/Ao es históricamente el primer índice ecocardiográfico utilizado para definir un DAPHS y aún hoy es uno de los índices más utilizado, siendo fácilmente reproducible aunque es poco preciso y no se correlaciona con complicaciones (205). Además, no deja de ser un indicador de sobrecarga de volumen y no es específico de DAP, pudiendo encontrarnos con falsos positivos en otras situaciones de sobrecarga de volumen, en cardiopatías que generen cortocircuitos izquierda-derecha o ante la disfunción del VI o la válvula mitral (140).

Por el contrario, podemos encontrarnos con falsos negativos en situaciones de restricción hídrica, de descompresión a través de una comunicación interauricular/FO amplio o si es medido muy precoz en el periodo postnatal inmediato (donde aún el flujo a través del DA es derecha-izquierda o bidireccional) (204).

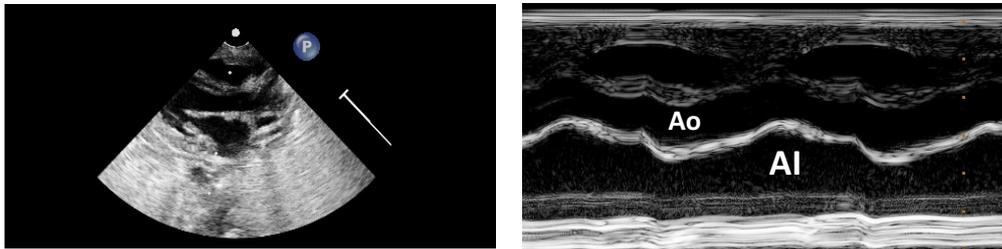


Figura 10. Modo M desde un plano paraesternal largo para la medición de la relación aurícula izquierda/ aorta en uno de los pacientes de nuestra cohorte. Al: aurícula izquierda. Ao: aorta.

- *Velocidad del flujo al final de la diástole en arteria pulmonar izquierda (RPI): el flujo a través de las ramas arteriales pulmonares ocurre principalmente durante la sístole, siendo el flujo durante la diástole ausente o mínimo. La presencia de un DA provoca un aumento del flujo diastólico como consecuencia del flujo ductal que vuelve a la arteria pulmonar y sus ramas durante la fase diastólica principalmente. Como la medida del flujo en la arteria pulmonar puede cambiar en función de la colocación de la muestra del Doppler, la medida se realiza en las ramas, y más concretamente, en la RPI en la que se consigue una mejor insonación del Doppler (140,206).*

Un valor de la velocidad diastólica en RPI  $\geq 0,2$  m/s es diagnóstico de DAPHS con una sensibilidad del 92% y una especificidad 100%. Del mismo modo una velocidad media en RPI  $\geq 0,42$  m/s presenta una sensibilidad y especificidad del 91% y 92% respectivamente (199).

Como ventajas es un parámetro fácil de medir y no se ve influido por la EG, ventilación mecánica, restricción hídrica ni presencia de un cortocircuito interauricular (206).

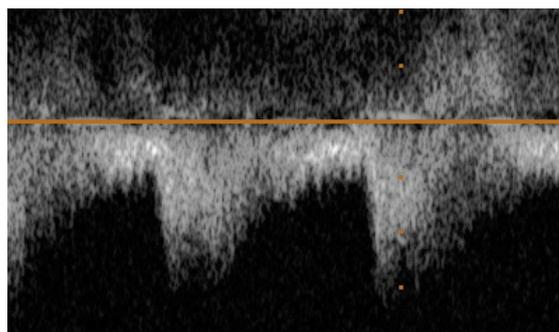


Figura 11. Imagen de Doppler pulsado en arteria pulmonar izquierda para la medida de la velocidad diastólica en uno de nuestros RNPT.

- *GC VI*: el GC VI aumenta en presencia de un DAP, ya que representa la suma del flujo sistémico más el flujo ductal. Un GC VI  $> 300$  ml/k/min ha sido asociado con la presencia clínica de un DAP (207). Como consecuencia de los cambios que se producen en el GC durante el periodo transicional es un parámetro difícil de utilizar los primeros días de vida (178).

- *Índice GC VI/ flujo sanguíneo sistémico*: el flujo sistémico puede ser estimado midiendo el flujo en la VCS. El flujo ductal es proporcional a este índice ya que conforme éste aumenta, el GC VI aumenta y el flujo en VCS disminuye (199). Un punto de corte  $\geq 4$  se asocia con un aumento del 50% del flujo pulmonar como consecuencia del flujo ductal (144).

Aunque se ha promulgado como criterio ideal con una sensibilidad y especificidad del 90% (199), la estimación del flujo en VCS presenta varios problemas. Por un lado, no es un reflejo fiel de gasto sistémico al verse influenciado por las presiones intratorácica y auricular (195). Por otro lado, la medida del diámetro de la VCS más allá de las 48 horas de vida es difícil y varía ampliamente a lo largo del ciclo cardíaco, lo que implica una amplia variabilidad intra e interobservador (192,208,209). En definitiva, la medición del flujo en VCS requiere de experiencia y entrenamiento, por lo que no es un parámetro útil para usarlo de rutina.

### **3. Medidas de perfusión sistémica:**

- *Flujo retrógrado holodiastólico en aorta descendente* (robo ductal): medido a nivel del diafragma. El flujo transductal aumenta durante la diástole conduciendo a una marcada reducción del flujo hacia la aorta descendente (177). La combinación de este parámetro con un diámetro ductal  $> 1,5$  mm parece ser el mejor indicador ecocardiográfico de un DAPHS (140,144). El problema es que el flujo retrógrado sólo se observa cuando el flujo ductal es extremadamente grande (206), y a pesar de que tras el cierre ductal el flujo aórtico aumenta hasta un 33%, su relación con la morbilidad neonatal no ha sido aún bien establecida (177).

### **4. Medidas de función miocárdica:**

- *Doppler transmitral*: mediante Doppler pulsado se puede examinar el patrón bifásico del flujo transmitral, con una fase precoz como resultado del flujo pasivo de sangre en la que ocurre la mayor parte del llenado ventricular (onda E) y una fase tardía como resultado de la contracción activa auricular en la que el remanente del retorno venoso se entrega al ventrículo (onda A) (192).

En condiciones normales la onda E es mayor que la A, con una relación  $E/A > 1$ . En el feto en desarrollo y el RNPT la onda E es menor que la onda A, lo que da como resultado una relación  $E/A < 1$ . Esto se relaciona con la inmadurez del miocardio y su disfunción diastólica, ya que al ser menos distensible limita el llenado pasivo (156,210). En presencia de un DAPHS existe un aumento del flujo pasivo como consecuencia del aumento de presión de la AI dando lugar a una pseudonormalización del patrón transmitral con una relación  $E/A > 1$  (192).

A pesar de constituir una medida fácil y rápida de realizar, es dependiente de la precarga y con gran variabilidad, especialmente a frecuencias cardíacas altas (211).

- *Fracción de acortamiento (FA)*: es una medida lineal que valora la contractilidad del VI mediante la aplicación del modo M en un eje paraesternal largo o corto. Se calcula midiendo el diámetro del VI al final de la diástole (DVI<sub>d</sub>) y al final de la sístole (DVI<sub>s</sub>) mediante la ecuación:  $(DVI_d - DVI_s) \times 100 / DVI_d$  (192).

No es una medida fiable durante los primeros días de vida al depender de los cambios en las dimensiones de la cavidad del VI en un solo plano. Si existe movimiento paradójico de la pared, lo cual ocurre con las altas presiones del VD en el periodo transicional o con la HTP, es una medida imprecisa (212).

- *Fracción de eyección (FE)*: es una medida volumétrica y valorará mejor la función del VI en presencia de movimiento paradójico del septo, aunque al igual que la FA, está influida por la precarga y la postcarga (195).

A continuación, se muestra una descripción detallada sobre cómo interpretar los puntos de corte de las diferentes variables ecocardiográficas relacionadas con la evaluación del DAP (178).

ÍNDICES ECOCARDIOGRÁFICOS	PUNTOS DE CORTE		
	Pequeño	Moderado	Grande
<b>Dimensión y flujo del DAP</b>			
Diámetro (mm)	< 1,5	1,5-2	≥ 2
Diámetro por peso corporal			≥ 1,4 mm/kg
Velocidad máxima (cm/s)	> 2	1,5-2	< 1,5
Relación velocidad sistólica/diastólica	< 2	2-4	> 4
<b>Sobrecirculación pulmonar</b>			
Relación AI/Ao	< 1,5	1,5-2	> 2
GC VI (ml/kg/min)	< 200	200-300	> 300
Velocidad diastólica en RPI (m/s)	< 0,2	0,2-0,5	> 0,5
Ratio E/A mitral	< 1	1	> 1
<b>Hipoperfusión sistémica</b>			
Flujo diastólico en aorta descendente	Anterógrado	Ausente	Reverso

Tabla 5. Medidas ecocardiográficas y valores de corte en relación con las diferentes categorías de DAP: pequeño, moderado o grande. AI: aurícula izquierda. Ao: aorta. GC VI: gasto cardíaco de ventrículo izquierdo. RPI: rama pulmonar izquierda.

Si nos centramos en la valoración de la función miocárdica, que como decimos suele ser la gran olvidada en la valoración de DAP, necesitamos de marcadores ecocardiográficos precoces, precisos y fácilmente reproducibles por neonatólogos entrenados (213).

En este sentido, los parámetros de función miocárdica mencionados hasta el momento no valoran la contractilidad del miocardio en sí, están influenciados por la precarga y la postcarga y pueden estar preservados en presencia de disfunción diastólica (185,195). En definitiva, ninguno de los parámetros ecocardiográficos detectan cambios sutiles o preclínicos en la función miocárdica.

Los recientes avances en ecocardiografía han permitido el desarrollo de técnicas que miden directamente la función global y regional del miocardio, más que depender de los cambios en las dimensiones de las cavidades, pudiendo superar las limitaciones expuestas (214).

### 1.6.2.3 Doppler tisular

El **Doppler tisular (DTI)** fue descrito por primera vez por Isaz en 1989 (215) y representa una modalidad ecocardiográfica mediante la cual es posible la adquisición de velocidades miocárdicas proporcionando información del movimiento miocárdico durante el ciclo cardíaco (216).

Mientras que el movimiento de las células sanguíneas genera señales Doppler de baja amplitud pero alta velocidad, el movimiento de tejidos como el miocárdico genera señales de baja velocidad pero alta amplitud (216). Con el DTI se filtran las señales de alta velocidad y baja amplitud del flujo sanguíneo, las obtenidas mediante el Doppler tradicional, mostrándonos las señales de baja velocidad y gran amplitud generadas exclusivamente por el movimiento del miocárdico. De esta forma medimos el componente longitudinal de la contracción miocárdica durante todo el ciclo cardíaco, de la base al ápex en sístole y viceversa en diástole (217,218).

El DTI proporciona, por tanto, información más precisa de la función miocárdica tanto sistólica como diastólica, siendo capaz de detectar la disfunción miocárdica antes de la aparición del deterioro clínico. Puede poseer por ello una mayor sensibilidad en la detección de cambios en la función del miocardio durante el período neonatal (214).

Para la adquisición de la imagen DTI es utilizado el plano apical cuatro cámaras, posicionando la muestra del Doppler pulsado en la pared libre del VI a nivel del anillo de la válvula mitral o en la pared libre del VD a nivel del anillo de la válvula tricúspide. El ángulo de insonación debe ser menor de 20º para evitar infraestimar las velocidades (185). De esta forma conseguiremos una imagen en la que durante cada ciclo cardíaco distinguiremos 3 ondas de velocidad (fig. 12) (217):

- Onda S': es positiva y aparece en la sístole representando la contracción miocárdica. Tiene una buena correlación con la FE VI (219). En el daño miocárdico lo primero en afectarse son las fibras subendocárdicas, lo que genera una reducción de la velocidad de la onda S' a pesar de preservarse la FE (217).

- Onda E': es negativa y aparece al principio de la diástole representando la relajación miocárdica. Es menos dependiente de la precarga que las medidas realizadas con Doppler convencional.
- Onda A': es negativa y aparece al final de la diástole representando la contracción auricular activa.

También podemos obtener el índice de rendimiento miocárdico (MPI-DTI) que combina intervalos de tiempo sistólicos y diastólicos para evaluar la función cardíaca global (220). Se calcula como  $(a-b) / b$ , donde "a" es el intervalo de tiempo desde el final de la onda A' hasta el comienzo de la onda E', y "b" es el intervalo entre el comienzo y el final de la onda S' (220). Es fácil de calcular, reproducible, e independiente de la frecuencia cardíaca, presión arterial, edad y ángulo de insonación (185,192).

En general, cuanto más altas son las velocidades miocárdicas y más bajo es el índice de rendimiento del miocárdico, mejor es la función miocárdica (221).

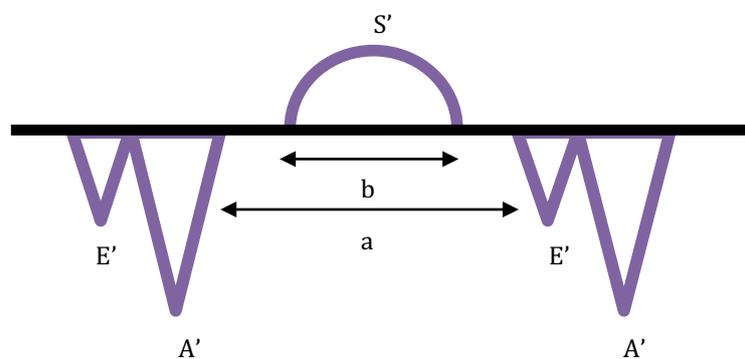


Figura 12. Esquema de las velocidades de Doppler tisular, así como de los intervalos para el cálculo del índice de rendimiento miocárdico. S': velocidad sistólica. E': velocidad diastólica precoz. A': velocidad diastólica tardía.

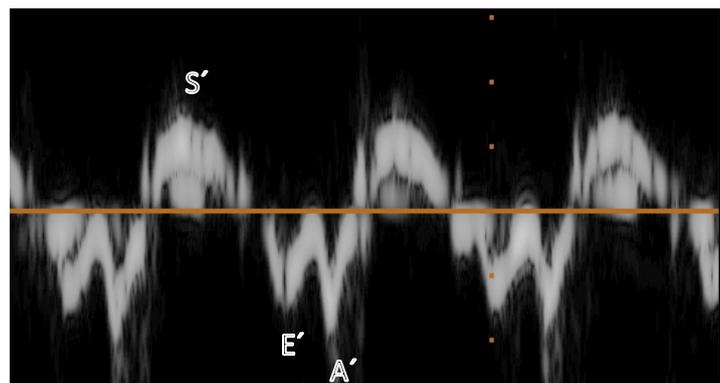
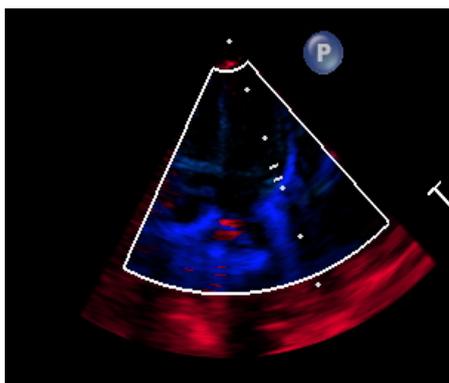


Figura 13. Imagen de Doppler tisular en VI de uno de nuestros pacientes.

El DTI nos ofrece, por tanto, una serie de ventajas frente a otras modalidades ecocardiográficas:

- Aporta una medición más precisa de la disfunción miocárdica que las medidas convencionales como la FE o la FA (222), siendo menos afectado por el movimiento paradójico del septo. Estudios observacionales han comparado las medidas convencionales frente al DTI mostrando mejor capacidad de discriminación de este último (185). En RNPT se ha comprobado como la FA aumenta lentamente con el tiempo pudiendo indicar que como marcador es menos sensible que el uso del DTI para medir la función miocárdica (65).
- Se altera de forma más precoz, como se ha comprobado en adultos con disfunción diastólica en los que la disminución de la onda E' medida con DTI ocurre casi 10-15 años antes de la reducción de la velocidad E medida por Doppler transmitral (217,223).
- Podría resultar de utilidad cuando nos encontramos con un patrón de flujo transmitral de pseudonormalización (224).
- No cambia significativamente con los cambios de precarga ni de frecuencia cardíaca, siendo relativamente independiente de la geometría ventricular (223,225).
- Ofrece la posibilidad de realizar las medidas desde una sola vista en un único latido, con el consecuente ahorro de tiempo de estudio, lo que supone que la adquisición de imágenes sea fácil y rápida (226).
- La alta resolución temporal lo hace adecuado a las frecuencias cardíacas altas de los RNPT (185,227).
- Posee la capacidad de evaluar tanto la función cardíaca izquierda como la función cardíaca derecha (185).

Sin embargo, como todas las otras técnicas Doppler, el DTI depende en gran medida del ángulo de insonación y se debe hacer hincapié en mantenerlo por debajo de 20º para no infraestimar las velocidades (185,217).

En cuanto a su aplicación clínica, en adultos se ha comprobado que las mediciones derivadas del DTI son potentes marcadores pronósticos en una variedad de afecciones cardiovasculares (217).

El DTI ha sido validado en neonatos sanos (219,226), con varios estudios que han mostrado que su aplicación en prematuros es posible (219,227). Encontramos rangos de referencia tanto en RNT (64,219,228–233) como en RNPT, incluso según la EG y postmenstrual (64,65,214,219,227–230,234–239).

Sin embargo, los rangos de normalidad y el comportamiento de esos índices funcionales en determinadas patologías están aún por establecer. Se ha comprobado su aplicación en patologías como la sepsis, donde el MPI-DTI es un marcador de supervivencia (240). También han sido varios los estudios de la

modificación de los parámetros derivados del DTI en relación con la coexistencia de DBP (236,241–243) y DAP (221,244).

En definitiva, en la mayoría de las situaciones mencionadas el DTI pone de manifiesto alteraciones de la función miocárdica no mostradas con las medidas ecocardiográficas convencionales. Sin embargo, los estudios aún no han demostrado que las intervenciones médicas basadas en mediciones anormales de DTI conduzcan a mejorar el pronóstico (185). La siguiente fase sería evaluar si la aplicación de estas nuevas medidas de función miocárdica en patologías concretas, como el DAP, puede ayudar a su manejo, controlar la respuesta al tratamiento y predecir el pronóstico, con el fin de mejorar los cuidados que ofrecemos a nuestros RNPT (245).

### 1.6.3 Biomarcadores: péptido natriurético cerebral

La primera descripción de los péptidos natriuréticos la realizan de Bold y colaboradores en 1981 (246). Ellos observaron una llamativa natriuresis al infundir en ratas extractos de tejido miocárdico auricular, concluyendo que dicho extracto contenía un potente inhibidor de la reabsorción tubular renal de sodio (247).

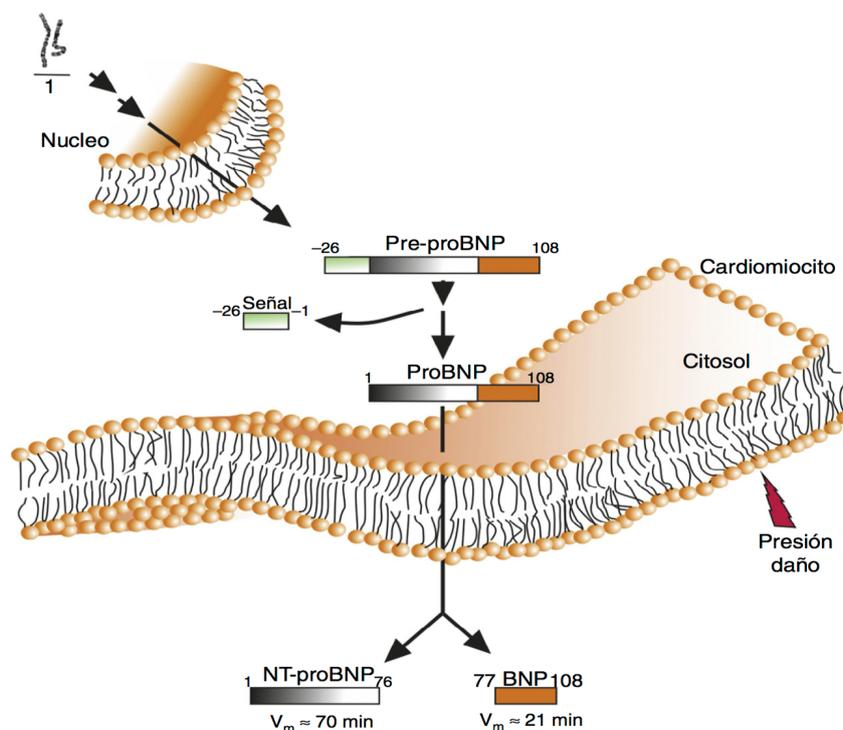
La familia de péptidos natriuréticos está compuesta por 3 péptidos: auricular, cerebral y tipo C (246), aunque de ahora en adelante nos centraremos en el cerebral.

#### 1.6.3.1 *Biología molecular*

El péptido natriurético cerebral (BNP) fue originalmente identificado en cerebro porcino (246). Aunque también está presente en el cerebro humano, es sintetizado fundamentalmente por los cardiomiocitos ventriculares y liberado a la circulación en respuesta a la sobrecarga de presión, expansión de volumen y aumento del estrés en la pared miocárdica (248). El gen responsable se encuentra localizado en el cromosoma 1 (249).

Dentro de los miocitos, el precursor pro-BNP (108 aminoácidos) es convertido a la forma biológicamente activa BNP (77-108 aminoácidos) y el fragmento inactivo NT-proBNP (1-76 aminoácidos) (248), como muestra la figura 14. Ambas formas (BNP y NT-proBNP) son secretadas a la circulación en la misma cantidad, pero la existencia de una mayor depuración renal para el BNP, explican las diferencias en las concentraciones circulantes de ambos (250,251). Esto supone una mayor vida media del NT-proBNP (1–2 horas frente a los 20 min del BNP) (252) que, unido a una mayor estabilidad con menos fluctuaciones, hacen de éste un marcador de disfunción ventricular más sensible y específico que la forma biológicamente activa (253).

Dado que no atraviesan la placenta, la modificación de sus niveles será consecuencia de factores neonatales intrínsecos (252,254). Además, la placenta tiene un papel en el aclaramiento de péptidos natriuréticos y la pérdida de este sistema de aclaramiento contribuye a los altos niveles al nacimiento (255). La maduración del riñón, el aumento de la RVS y el descenso de la RVP explican el descenso posterior de dichos niveles (256).



**Figura 14. Esquema del mecanismo de producción del BNP.** BNP: péptido natriurético tipo B o cerebral (brain). Vm: vida media. Con permiso: Pascual-Figal DA, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. Rev Clin Esp. 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2016.02.008>.

### 1.6.3.2 Acciones

La liberación a la circulación de los péptidos natriuréticos induce vasodilatación, natriuresis y diuresis, cuyos efectos conjuntos conducirán a una reducción del volumen intravascular, la precarga y la postcarga ventricular (251,256,257). Dichos efectos son consecuencia de la actuación de los péptidos natriuréticos en distintos niveles del organismo.

- *Acciones cardiovasculares:* mejoran la relajación miocárdica y regulan las respuestas a los aumentos agudos del volumen ventricular: reducción de la precarga mediante el aumento de la permeabilidad vascular y paso del fluido hacia el compartimento extravascular, supresión del sistema renina-angiotensina-aldosterona con efecto antidiurético y reducción del tono simpático de la vasculatura periférica oponiéndose a la vasoconstricción (246,248).

- *Acciones renales:* ejercen una acción directa sobre el túbulo dando como resultado aumento de la diuresis y natriuresis (246).

- *Acciones en el sistema nervioso central:* a pesar de no atravesar la barrera hematoencefálica, poseen efectos sobre el cerebro que refuerzan los efectos periféricos como la disminución del tono simpático (246).

### 1.6.3.3 Utilidad clínica

En los últimos años hemos asistido a un interés creciente en la incorporación de biomarcadores en la práctica clínica habitual. En este sentido, los péptidos natriuréticos están mostrando ser de utilidad en diversas entidades clínicas neonatales.

- Se ha correlacionado el BNP con la presión estimada en la arteria pulmonar en RN con HTP. Se han encontrado niveles elevados de BNP en RNT con HTP pero no en aquellos con otras formas de distrés respiratorio no asociado a HTP. Asimismo, su determinación seriada ayudaría a la monitorización de la evolución de estos pacientes (258).

- En RN con asfixia y daño miocárdico se han encontrado mayores niveles plasmáticos de NT-proBNP a los 3 días de vida. El descenso significativo de estos niveles a las 2 semanas de vida indicarían que el NT-proBNP sería un marcador de mejoría de la función cardíaca pudiendo guiar el tratamiento (259).

- El NT-proBNP también puede ser valioso como predictor de supervivencia en sepsis grave y como predictor precoz de disfunción miocárdica en el shock séptico (256,260,261).

- Niveles altos de BNP en el primer día de vida se han asociado con peor pronóstico en neonatos con hernia diafragmática congénita (262). Baptista (263) mostró como mayores niveles de NT-proBNP fueron predictores de mortalidad en esta población.

- En RN con CIR la presencia de niveles elevados de BNP en sangre de cordón se han relacionado con aumento de la mortalidad (264).

- Algunos estudios han vinculado los niveles de NT-proBNP en las primeras 72 horas de vida con el desarrollo de DBP (265,266). Recientemente nuestro grupo ha publicado un punto de corte de los valores de NT-proBNP a los 14 días de vida como predictor de DBP (267). Además, se han correlacionado dichos niveles con la HTP asociada a DBP (268,269). Cuna (270) identificó los niveles máximos de BNP durante la hospitalización como un marcador pronóstico de todas las causas de mortalidad en RNPT MBP con HTP asociada a DBP.

- Igualmente, se ha descrito una asociación entre los niveles urinarios de NT-proBNP y la retinopatía del prematuro (ROP), siendo el NT-proBNP urinario predictor de ROP severa desde los 14 días de vida (271).

- En RNPT con DAP tanto BNP como NT-proBNP se han propuesto eficaces tanto en el diagnóstico como en el tratamiento. Este apartado será expuesto con más detenimiento en el siguiente epígrafe.

### 1.6.3.4 Papel del NT-proBNP en RNPT con DAP

Aunque ya hemos mencionado que la ecocardiografía constituye el gold estándar para el diagnóstico del DAP, aún no están claros los parámetros ecocardiográficos que definen un DAPHS. Por otro lado, puede no estar disponible en todos los centros y precisa de personal entrenado en su realización siendo una técnica operador dependiente. Esto, unido a los avances en la medición a pie de incubadora y en pequeñas muestras

de plasma, han hecho que las determinaciones de NT-proBNP sean accesibles para el uso clínico en las UCIN (252), pudiendo permitir reducir la necesidad de ecocardiografías que pueden generar inestabilidad en pacientes tan vulnerables como los RNPT MB.

Dada la fisiopatología del DAP, generando sobrecarga de volumen y estrés miocárdico, el NT-proBNP podría ser de ayuda, proporcionando información adicional sobre la función miocárdica que apoye en la toma de decisión sobre el diagnóstico y manejo apropiado. En este sentido, la utilidad de los niveles de NT-proBNP en RNPT con DAP ha sido ampliamente estudiada y su determinación proporcionaría información valiosa a la hora de determinar la gravedad, predecir las morbilidades relacionadas y precisar la necesidad de tratamiento (252).

En lo referente al diagnóstico, varios autores coinciden al concluir que el NT-proBNP medido el tercer día de vida es un biomarcador específico y altamente sensible para la predicción de DAPHS definido por ultrasonido (264,272–274). Sin embargo, la heterogeneidad de los estudios con la existencia de varios puntos de cortes propuestos en la literatura, están dificultando su incorporación en la práctica clínica (248). Los niveles urinarios del NT-proBNP también han sido propuestos como predictor de DAPHS (275). En adultos (276,277) y en algún pequeño estudio en neonatos (278), se ha mostrado una correlación significativa entre los niveles plasmáticos y urinarios de NT-proBNP.

También ha sido propuesto como marcador pronóstico. El-Khuffash y colaboradores (273) mostraron mayores niveles de NT-proBNP a las 48 horas de vida en aquellos pacientes con DAP y HIV grave y/o muerte frente a aquellos con DAP sin morbilidad asociada. Para niveles de NT-proBNP de 5.500 pmol/l encontraron una sensibilidad y una especificidad del 80% y un ABC de 0,84. Este mismo autor utilizó la troponina T y BNP en combinación con la ecocardiografía como predictores de muerte o mal pronóstico neurológico a los 2 años en RNPT con DAP (279).

La variabilidad en los niveles del NT-proBNP en función del estado del miocardio hace posible que su monitorización sea de utilidad tanto en el inicio como en la evaluación de la respuesta al tratamiento (280–282). Se ha observado la disminución de los niveles de NT-proBNP después del tratamiento para el cierre del DAP, tanto tras indometacina como tras ibuprofeno, siendo más marcado en respondedores que en no respondedores al tratamiento (203,283–285). El nivel del NT-proBNP el segundo día de vida ha sido utilizado por algunos autores para guiar la administración dirigida de indometacina de forma precoz (281). En el mismo sentido, han sido utilizados para guiar la duración del tratamiento. Attridge (284) comprobó cómo los niveles de BNP podrían utilizarse para reducir el número de dosis de indometacina durante el tratamiento sin aumento de la comorbilidad. Finalmente, para Martinovici (286) la detección de un nivel bajo de NT-proBNP a las 48 horas de vida (<10.000 pg/mL) predice el cierre ductal espontáneo dentro de la primera semana de vida, lo que evitaría el tratamiento innecesario de aquellos DAP que probablemente se cerrarían espontáneamente. Sin embargo, un valor por encima de este umbral como marcador único no puede identificar a los RNPT que se beneficiarían del tratamiento dirigido.

En cualquier caso, aunque la determinación de NT-proBNP podría disminuir la necesidad de ecocardiografías, no podrá reemplazarla en 2 momentos claves como son confirmar el diagnóstico de DAP y excluir la presencia de cardiopatías ductus-dependientes antes del inicio del tratamiento para el cierre del DA.

## 1.7 TRATAMIENTO DEL DAP

El manejo del DAP en los RNPT MBP representa, junto con el diagnóstico de DAPHS, otro de los puntos claves sometidos a amplio debate. Las controversias continúan en torno a tratar o no tratar, el momento adecuado para el tratamiento y el método óptimo (287–290), siendo varios los factores que deben ser tenidos en cuenta a la hora de decidir si el tratamiento de un DAP es necesario. Entre ellos debemos considerar la EG, edad postnatal, soporte respiratorio, comorbilidades, clínica, parámetros ecocardiográficos e incluso biomarcadores cardíacos como el NT-proBNP (145).

En este contexto, algunos neonatólogos reconocen que el DAP es una fuente importante de morbimortalidad mientras otros lo ven como un simple marcador de inmadurez que no necesariamente necesita tratamiento (137).

El manejo conservador del DAP tiene su fundamento en la falta de evidencia de mejoría del pronóstico a corto y largo plazo tras el cierre del DAP (289,291,292). Benitz en su revisión sistemática no encontró mejoría en las patologías asociadas al DAP (ECN, DBP, HIV, LPV) tras el cierre del mismo (291). Tampoco encontró que el DAP fuera una causa de mortalidad en RNPT.

La falta de beneficio percibido de la intervención terapéutica puede relacionarse con la falta una definición estándar de DAPHS, la variabilidad existente en cuanto al momento de tratamiento y la incapacidad para identificar a los pacientes que pueden beneficiarse de la intervención terapéutica. Precisamente los partidarios del manejo activo del DAP afirman que en la mayoría de los estudios faltaba una estadificación clínica y ecográfica adecuada, lo que provocó un tratamiento excesivo y una reducción de los efectos beneficiosos en los neonatos más afectados (143).

Así, las estrategias en el manejo del DAP son heterogéneas y con amplia variabilidad en la práctica clínica habitual. Esta heterogeneidad con respecto al manejo del DAP fue puesta de manifiesto recientemente en un estudio de cohorte basado en población europea (EPICE) que informó que el tratamiento del DAP varió un 10-39% entre regiones y hasta un 27-82% cuando se trata de RNPT con <28SG, sin que estas diferencias puedan ser explicadas por diferencias en las características perinatales (293). En cualquier caso, los RNPT más maduros rara vez requieren intervención para el cierre del DA (294) y son los RNPT MBP los que centran nuestra atención (13).

Por lo tanto, la pregunta sin respuesta no es si tratar a todos los RNPT MBP con DAP, sino a quién tratar y cuándo.

### 1.7.1 Manejo conservador

El manejo conservador del DAP sin el uso de agentes farmacológicos está creciendo en los últimos años, como se refleja en la reducción del uso de indometacina, ibuprofeno y ligadura quirúrgica desde 2006 a 2015 (160,161,295,296). Puesto que todas las estrategias para el cierre del DAP están sujetas a efectos adversos y,

dada la alta incidencia de cierre espontáneo del DAP en RNPT, un manejo conservador evitaría que muchos pacientes sean expuestos a tratamiento de forma innecesaria. Además, sobre la base de multitud de estudios que muestran que no se producen cambios ni en la mortalidad ni en las comorbilidades cuando el DAP es manejado de forma más conservadora (159,163,297,298).

Con el manejo conservador se proporcionaría tiempo para que el DA se cierre espontáneamente, evitando la exposición a los efectos indeseables de intervenciones innecesarias. Semberova (135) comprobó el cierre del DAP previo al alta hasta en el 85% de los RNPT MBP en los que se realizó un manejo conservador. En un pequeño estudio prospectivo llevado a cabo hace unos años el manejo conservador se mostró como una opción viable sin empeorar el pronóstico. Este estudio reportó una proporción de cierre ductal similar a la reportada tras tratamiento médico (298). Incluso en RNPT entre 24-26 SG, el manejo conservador ha sido asociado con menor incidencia de DBP (163).

Recientemente, Letshwiti ha comparado el manejo conservador frente al asintomático precoz y al sintomático. A pesar de que efectivamente el número de RN que recibieron tratamiento médico o quirúrgico en el grupo conservador fue significativamente menor que en el resto, no se encontraron diferencias en cuanto a mortalidad entre los 3 grupos. El grupo de manejo conservador tuvo mejor pronóstico en términos de DBP comparado con los otros grupos (conservador 18% vs sintomático 51% vs asintomático 46%), a pesar de tener una mayor proporción de DAP > 2 mm al diagnóstico (295).

Basada en la evidencia existente, el Comité Americano de Pediatría sobre Feto y Recién Nacido concluyó recientemente que "el tratamiento de rutina para inducir el cierre del DAP, ya sea médico o quirúrgico, en las primeras 2 semanas después del nacimiento, no mejora los resultados a largo plazo" (299). El problema reside en que la mayoría de la evidencia en la que se basa sólo tiene en cuenta la presencia de DAP, sin tener en cuenta ni la magnitud ni la duración del cortocircuito (158).

Frente a estos resultados, otros estudios han asociado el manejo conservador con consecuencias negativas demostrando un aumento de mortalidad, mayor necesidad de soporte respiratorio y peor pronóstico (300). Recientemente Lemmers ha sugerido que la oxigenación cerebral deficiente consecuencia del DAP puede influir negativamente en el crecimiento del cerebro y afectar el resultado del desarrollo neurológico (301).

Las estrategias propuestas para un manejo conservador imitan aquellas utilizadas en los pacientes con cardiopatías congénitas con sobrecirculación pulmonar, es decir, restricción de líquidos, diuréticos, oxígeno suplementario mínimo, presión positiva al final de la espiración (PEEP) y hematocrito en el margen alto (287,291).

La **restricción hídrica** minimizaría la sobrecarga de volumen y sobrecirculación pulmonar, así potencialmente reduciría el riesgo de edema pulmonar. Una revisión sistemática de 2014 demostraba que se asociaba a disminución de la incidencia de DAP, sin embargo, no resultaba en una reducción de otras

morbilidades como DBP, HIV o muerte. Además, dejaba sin aclarar cuándo, cuánto y con qué duración debe realizarse la restricción de fluidos (302). En los estudios incluidos la población de RNPT MBP era escasa por lo que es arriesgado la generalización de esta estrategia en esta población. El principal riesgo de esta estrategia es la mayor incidencia de pérdida de peso y aumento del riesgo de deshidratación, así como, su posible repercusión sobre el crecimiento.

La **medicación diurética** suele usarse cuando la restricción hídrica resulta insuficiente en el alivio de los síntomas asociados al DAP. Es conocido que la furosemida estimula la síntesis renal de PGE<sub>2</sub>, un potente dilatador del DA, por lo que basado en estudios en roedores tradicionalmente se ha pensado que retrasa el cierre ductal e incluso puede reabrir el DA cerrado (303–305). En humanos existe un estudio, de hace muchos años, en el que se mostró que los RNPT tratados con furosemida tuvieron mayor incidencia de DAP que en aquellos tratados con hidroclorotiacida (306). Posteriormente la asociación entre la exposición a furosemida y el DAP no ha sido confirmada en otros estudios (307–309). Recientemente se ha publicado una cohorte de 43.576 RN en los que no se encontró mayor probabilidad de recibir tratamiento médico o quirúrgico para el DAP en aquellos expuestos a furosemida (310). Por el contrario, a través de su efecto diurético, la mejoría de la complianza pulmonar y la consecuente mejoría de la oxigenación puede inhibir la producción de PGE<sub>2</sub> en el tejido ductal (303,310).

Respecto a los **ajustes respiratorios**, una de las medidas propuestas es el aumento de PEEP después de que Fajardo demostrara que un aumento a 8 cmH<sub>2</sub>O producía mejoría en los índices ecocardiográficos sin comprometer la oxigenación cerebral o la perfusión (39).

Un **hematocrito** de 35-40% conllevaría un aumento de resistencias vasculares y, en consecuencia, una disminución del flujo a través del DAP. Esta estrategia es una extrapolación del RN con cardiopatías congénitas sin haberse evaluado en RN con DAP el impacto y el nivel ideal de hematocrito (139).

### 1.7.2 Tratamiento farmacológico

Las complicaciones a corto plazo y el aumento de morbilidad a largo plazo asociadas al tratamiento quirúrgico, hacen que el tratamiento médico continúe constituyendo el abordaje inicial para inducir el cierre ductal. Sin embargo, la falta de datos farmacocinéticos y farmacodinámicos en RNPT ha llevado al uso de diferentes fármacos, así como dosis y vías de administración variables (311,312).

Desde 1.976, con la publicación del cierre con éxito del DAP con el uso de la indometacina (313,314), los inhibidores de la ciclooxigenasa (COX) continúan constituyendo el tratamiento de elección. Las PGE<sub>2</sub> juegan un papel fundamental en la persistencia del DA y, estos fármacos interfieren en la conversión del ácido araquidónico en PGE<sub>2</sub> al bloquear la primera reacción de la enzima prostaglandina sintasa: la reacción COX (fig. 15) (312).

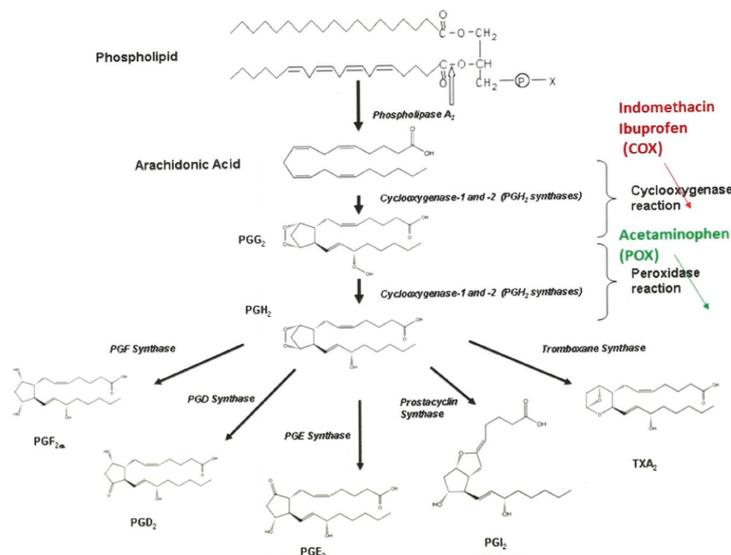


Figura 15. Conversión del ácido araquidónico en PGE2 por la vía prostaglandina sintetasa (reacciones ciclooxygenasa y peroxidasa). Con permiso: John M. Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure. *Congenit Heart Dis.* 2019 Jan;14(1):52-56. doi: 10.1111/chd.12715.

### 1.7.2.1 Indometacina

La indometacina constituye el fármaco tradicionalmente utilizado para el cierre farmacológico del DAP (313,314). En cuanto a los factores que influyen en el éxito del tratamiento con indometacina, la tasa de cierre ductal es mayor a mayor EG y PRN y cuanto más precoz es la administración (315,316), habiéndose comprobado como su eficacia declina con el avance de la edad postnatal (300).

La indometacina es un inhibidor de la COX-1 más selectivo que el ibuprofeno causando más disfunción renal (317), como resultado del aumento de la resistencia vascular renal y consecuente disminución del flujo sanguíneo renal (300). También se asocia con ECN, hemorragia gastrointestinal, perforación gastrointestinal, alteración de la función plaquetaria y alteración del flujo sanguíneo cerebral (318–321). En lo que se refiere a su asociación con perforación intestinal espontánea en RNPT MBP, se produce especialmente cuando se administra próxima a corticoides (300,322). Schmidt (323) mostró que la perforación intestinal espontánea ocurría también en el grupo control, sin diferencias con el grupo en que se usaba profilaxis con indometacina (5% vs 6%), si bien en este estudio ningún paciente recibió corticoides postnatales.

En lo referente a la administración, la vía intravenosa es la de elección dado los potenciales efectos secundarios y la variable absorción intestinal con la formulación oral. La infusión en 20-30 minutos reduciría los efectos deletéreos que sobre el flujo sanguíneo cerebral presenta la administración en bolo directo (300).

### 1.7.2.2 *Ibuprofeno*

No fue hasta 1.995 cuando el ibuprofeno intravenoso fue introducido como alternativa eficaz a la indometacina con menos constricción cerebrovascular (312,324). Hoy es conocido que el ibuprofeno intravenoso es tan eficaz como la indometacina para cerrar el DAP con menos toxicidad renal (no disminuye el flujo renal) y menos vasoconstricción sistémica, reduciendo así el riesgo de ECN (300,312,325,326). Así lo confirma una reciente revisión sistemática que compara ibuprofeno con indometacina en 39 estudios y 2.843 RNPT, encontrando que el ibuprofeno es tan efectivo como la indometacina para cerrar el DAP, pero además reduce el riesgo de ECN e insuficiencia renal transitoria, por lo que parece ser el fármaco de elección (326). Si bien, un aumento del riesgo de HTP, DBP y ROP han sido asociadas con el uso de ibuprofeno (327,328).

La administración oro-gástrica de ibuprofeno parece tan efectiva como la administración intravenosa (326). Aunque una asociación entre ibuprofeno oral y perforación intestinal ha sido documentada (329), no se ha confirmado en los últimos metanálisis (311), lo que sugiere que es el DAPHS un factor de riesgo independiente para el desarrollo de ECN y no la terapia con ibuprofeno (171).

La dosis de ibuprofeno habitualmente usada (10 mg/kg seguido de 5 mg/kg cada 24 horas para un total de 3 dosis) está basada en datos farmacocinéticos limitados y no se contó con estudios para determinar la dosis óptima de ibuprofeno para esta indicación (330). En un estudio doble ciego, Desfrere confirma que el régimen de dosis habitual se asocia con una alta tasa de cierre (80%) y pocos efectos adversos en los RNPT con una edad postmenstrual de 27-29 SG. Sin embargo, en los RNPT con una edad postmenstrual <27 SG la tasa de fracaso fue mucho mayor. En este subgrupo, la mínima dosis eficaz de 20 mg/kg seguido de 10 mg/kg cada 24 horas para un total de 3 dosis, tuvo mayor probabilidad de éxito comparada con el régimen convencional (54,8% Vs 30,6%). Sin embargo, la tolerabilidad y la seguridad de este régimen de dosis deben evaluarse en una población más numerosa antes de considerar el uso de estas dosis para el cierre del DAP (331).

### 1.7.2.3 *Paracetamol*

El paracetamol es el fármaco más recientemente incluido en el tratamiento del cierre ductal. En 2.011, Hammerman y colaboradores describieron el cierre del DAP en 5 RNPT donde se usó paracetamol oral tras fracaso o contraindicación del ibuprofeno. En todos los RNPT el DAP se cerró en 3 días sin efectos secundarios (332).

Aunque el mecanismo exacto no se comprende completamente, parece inhibir la conversión del ácido araquidónico en PGE2 al bloquear la segunda reacción de la enzima prostaglandina sintasa: el componente de la peroxidasa (POX) (fig. 15). Al no poseer efectos vasoconstrictores periféricos constituye la alternativa para los RNPT con DAP en los que estén contraindicados los inhibidores de la COX (287).

En una reciente revisión sistemática se ha comparado el paracetamol con ibuprofeno e indometacina en 8 estudios incluyendo un total de 916 RNPT. En dicha revisión se sugiere que el paracetamol es tan efectivo como el ibuprofeno y la indometacina para cerrar el DAP, sin efectos secundarios graves a corto plazo (333). De hecho, el grupo de paracetamol frente al de ibuprofeno o indometacina, mostró menos hemorragia gastrointestinal, menos oliguria con niveles más bajos de creatinina plasmática y mayor recuento plaquetario tras el tratamiento. Además, el paracetamol presenta una amplia disponibilidad y un bajo coste y, en RNPT, el riesgo de hepatotoxicidad es bajo debido a la inmadurez del sistema de enzimas citocromo p450 (312).

La reciente preocupación surgida en torno a este fármaco reside en sus efectos en el desarrollo del cerebro. Viberg y colaboradores examinaron la exposición al paracetamol en ratones y concluyeron que la exposición durante un período crítico de desarrollo cerebral puede inducir efectos a largo plazo en la función cognitiva (334). En humanos, el uso prenatal de paracetamol se correlacionó con el trastorno del espectro autista (335). En un estudio de cohorte en España, la exposición prenatal al paracetamol se asoció con un mayor número de síntomas del espectro autista en varones y efectos adversos en los resultados relacionados con la atención en ambos sexos (336). Bauer ha revisado recientemente 9 estudios de cohorte prospectivos sobre las asociaciones entre el uso prenatal de paracetamol y los resultados del desarrollo neurológico en la descendencia. Todos los estudios sugirieron una asociación con trastornos por déficit de atención con hiperactividad, trastornos del espectro autista o menor coeficiente intelectual (337). Un único estudio ha comparado el neurodesarrollo a los 18-24 meses de edad corregida en niños expuestos al paracetamol en comparación con ibuprofeno sin encontrar diferencias significativas (338). En vista de las preocupaciones planteadas con respecto a los resultados del desarrollo neurológico después de la exposición prenatal y postnatal al paracetamol, el seguimiento a largo plazo al menos hasta los 18-24 meses de edad postnatal debe incorporarse en cualquier estudio de paracetamol en la población neonatal. Se han registrado al menos 19 ensayos en curso. Los resultados de dichos ensayos se hacen necesarios antes de poder hacer recomendaciones para el posible uso rutinario del paracetamol en la población de RNPT (333).

En lo que se refiere a la vía de administración se ha demostrado que es igualmente eficaz por vía oral e intravenosa, aunque la preparación oral es hiperosmolar y debe usarse con precaución (312).

En cuanto al régimen de dosificación y la duración óptima del tratamiento son necesarios más estudios aunque, en general, se administra a la dosis estándar de 15 mg/kg/dosis cada 6 horas durante 3-7 días (332,333,339).

A la vista de lo expuesto, Mitra y colaboradores llevaron a cabo un metanálisis comparando las diferentes opciones farmacológicas existentes en la actualidad para el cierre ductal. Con la inclusión de un total de 4.802 pacientes concluyeron que es el ibuprofeno oral a dosis altas la mejor opción para el cierre del DAP de entre todas las opciones farmacoterapéuticas disponibles, sin que se documentara un aumento en la

incidencia de ECN (311). En una revisión sistemática de 2015 se encontraron resultados similares, siendo menos efectivo el ibuprofeno intravenoso que el oral para lograr el cierre del DAP (326). Se ha postulado que una tasa de absorción más lenta, junto con una vida media más larga, prolonga el tiempo de contacto con el DAP, lo que lleva a una mayor capacidad de respuesta del ibuprofeno oral en comparación con la formulación intravenosa (340,341).

Tras conocer los fármacos utilizados para inducir el cierre ductal, el debate continúa sobre si el tratamiento sintomático precoz o tardío es la mejor opción, y en qué momento los síntomas requieren un tratamiento farmacológico versus conservador (287).

La edad postnatal óptima para el tratamiento no está clara, siendo numerosas las opciones en función del momento de inicio del tratamiento farmacológico: profilaxis (dentro de las primeras 24 horas tras el nacimiento), asintomático precoz, sintomático precoz (1-3 días de vida) y sintomático tardío (7-10 días de vida) (342).

#### *1.7.2.4 Tratamiento profiláctico*

Esta opción comprendería un tratamiento universal iniciado en las primeras 24 horas de vida, antes incluso de la presencia de síntomas, para proteger a la población de RNPT con mayor riesgo de desarrollar posteriormente un DAP sintomático (132,343). En los últimos años el uso de esta estrategia terapéutica ha disminuido sobre la base de la falta de mejoría en el pronóstico a largo plazo, sobre todo en referencia a DBP, ECN, ROP o mortalidad, por no mencionar que serán tratados de manera innecesaria un número significativo de RNPT cuyos DA se cerrarán espontáneamente (132,323,343).

Por el contrario, el tratamiento profiláctico con indometacina se ha mostrado eficaz en la reducción de morbilidad a corto plazo, incluyendo una reducción en la incidencia de DAP sintomático, necesidad de ligadura quirúrgica, HIV grave y hemorragia pulmonar (132,300). A pesar de la disminución de las formas severas de HIV, no hay evidencia de mejoría en el desarrollo neurológico a los 18 meses de edad corregida o en la mortalidad (132,134,292). La reducción de la necesidad de ligadura del DAP hace que esta estrategia resulte atractiva en unidades sin acceso a cirugía.

A la vista de lo expuesto el Comité Americano de Pediatría sobre Feto y Recién Nacido concluyó recientemente que "el uso profiláctico de indometacina no está justificado si lo que esperamos son mejores resultados a largo plazo " (299). Sin embargo, en un reciente artículo comparando la indometacina profiláctica frente al uso de indometacina con un DAP moderado-grave más allá de los 7 días de vida, se observó como este último grupo está expuesto a un DAP moderado-grande durante un tiempo significativamente mayor (14 días Vs 2 días) y presenta una mayor incidencia de DBP. Ellos sugieren un efecto adicional de la profilaxis con indometacina en la reducción de DBP que no había sido expuesto

previamente (158). Jensen en un gran estudio de cohortes donde 2.587 RNPT recibieron indometacina profiláctica en comparación con 5.244 que no lo hicieron, no encontró aumento ni reducción del riesgo de DBP o muerte. Sin embargo, la indometacina profiláctica se asoció con menor probabilidad de muerte entre los RN con peso al nacimiento superiores al percentil 10 y aquellos que no recibieron tratamiento para el DAP después del primer día de vida. Y además, aquellos hospitales donde el uso de indometacina profiláctica era de al menos el 60% en comparación con hospitales en los que no se usaba indometacina profiláctica, mostraron un menor riesgo de DBP y/o muerte (344).

En cuanto al uso del ibuprofeno profiláctico algunos autores han reportado, al igual que con indometacina, una reducción de la necesidad de cierre quirúrgico (133,300). Sin embargo, aunque faltan estudios a largo plazo, se ha mostrado un aumento del riesgo de hipertensión pulmonar, oliguria y ECN (300,328). A la vista de los resultados parece que la administración de ibuprofeno postnatal precoz puede asociarse con más complicaciones que su uso terapéutico posterior, después de una maduración postnatal adicional (298,345).

La profilaxis con paracetamol ha sido investigada en 2 estudios donde se ha observado un cierre más precoz del DA sin efectos secundarios detectables, en el grupo de paracetamol frente a placebo o no intervención (346,347). Se administró una dosis de carga de 20 mg/kg iv dentro de las 24 horas posteriores al nacimiento, seguidas de 7,5 mg/kg iv cada 6 horas durante 4 días.

### *1.7.2.5 Tratamiento precoz asintomático basado en ecocardiografía*

Este régimen de tratamiento poco después del nacimiento (en las primeras 72 horas) se basa en que los indicadores ecocardiográficos de DAPHS preceden hasta en 2 días a la presentación clínica (348), ofreciendo los beneficios potenciales del tratamiento profiláctico pero sin exponer a los efectos secundarios farmacológicos a los RNPT en quienes el cierre ductal espontáneo es probable (349).

Aunque se necesitan más resultados a largo plazo, el estudio EPIGAGE2 ha mostrado como el screening mediante ecocardiografía antes del tercer día de vida reduce la hemorragia pulmonar y la mortalidad hospitalaria, aunque sin diferencias en ECN, DBP severa o lesiones cerebrales severas (350). El estudio DETECT también mostró disminución de la hemorragia pulmonar y de la necesidad de tratamiento sintomático sin efectos sobre la mortalidad o lesiones neurológicas (141). Otros autores han mostrado como la identificación y tratamiento del DAP antes de la aparición de la clínica disminuyó la HIV grave y los días de ventilación mecánica (348).

Como añadido, la ecocardiografía diaria seriada una vez instaurado el tratamiento con indometacina, da como resultado una reducción en el número de dosis administradas (y la exposición a posibles efectos adversos) sin aumentar el número de fracasos del tratamiento (351).

#### 1.7.2.6 *Tratamiento precoz sintomático (2-5 días)*

Las ventajas de esta modalidad residen en la respuesta precoz al tratamiento médico y la reducción significativa de los efectos a corto plazo relacionados con el DAP, como la hemorragia pulmonar (141,352).

Frente a la profilaxis generalizada el tratamiento precoz dirigido disminuye los pacientes expuestos a tratamiento innecesario y, por tanto, a sus efectos secundarios.

Frente a tratamiento sintomático tardío no ha mostrado beneficios pulmonares y se ha asociado con más efectos secundarios aunque consigue una mayor tasa de cierre ductal (353).

#### 1.7.2.7 *Tratamiento tardío sintomático (10-14 días)*

Después de la primera semana de vida, el tratamiento farmacológico parece no alterar el curso del desarrollo de DBP frente a la exposición continuada al DAP (153). Además, puesto que la eficacia de los inhibidores de la COX disminuye a mayor edad postnatal, esta estrategia puede tener mayor tasa de fracasos en el cierre del DAP (287,354). Por el contrario, la eficacia de la terapia tardía con paracetamol intravenoso, puede poseer propiedades para la constricción del DAP incluso cuando se administra más allá de las primeras 2 semanas de vida, pudiendo ser una alternativa a la ligadura quirúrgica (355).

### 1.7.3 **Tratamiento quirúrgico**

En general, se acepta el tratamiento quirúrgico del DAP cuando el tratamiento médico fracasa y persiste un DAPHS (basado en marcadores clínicos y ecocardiográficos) (156). A día de hoy no existe evidencia para utilizar la ligadura del DAP como primera opción terapéutica (356).

Las complicaciones relacionadas directamente con la cirugía incluyen hemorragia intraoperatoria, neumotórax, parálisis de las cuerdas vocales, quilotórax, escoliosis y lesión del nervio frénico (156,357), aunque con una baja incidencia como muestra un reciente estudio de ligadura quirúrgica en RNPT < 1.000 gramos donde sólo un 2,4% tuvieron complicaciones (358). El problema principal de esta modalidad terapéutica reside en las complicaciones postoperatorias como consecuencia de los cambios bruscos que se producen en la fisiología cardiovascular. Nos referimos al síndrome postligadura que aparece hasta en el 50% de los casos a las 6-12 horas de la intervención como consecuencia de la caída del GC VI. Este compromiso es debido a la disminución del retorno venoso pulmonar (precarga) y, sobre todo, al aumento de las RVS (postcarga), y se acentúa en la población de RNPT MBP donde el miocardio inmaduro tolera mal los cambios de precarga y postcarga (156,359,360). La presencia del síndrome postligadura es visto con más frecuencia cuando la intervención tiene lugar antes de los 28 días de vida y lleva consigo un aumento de la mortalidad (33% Vs 11%) (361,362).

La ligadura quirúrgica del DAP también ha sido asociada con complicaciones a largo plazo como mayor riesgo de DBP, ROP y deterioro del desarrollo neurológico.

En lo que se refiere a la DBP, estudios en animales han mostrado como tras la ligadura se produce un aumento de la expresión de genes implicados en la inflamación pulmonar y una disminución del aclaramiento del líquido alveolar (363). En RNPT MBP se ha comprobado como en presencia de parálisis de cuerdas vocales existe un aumento de DBP (364). Kabra (365) detecto mayor incidencia de DBP y ROP tras la ligadura del DAP comparado con el tratamiento médico. Mirea (366) llegó a la misma conclusión tras ajustar por factores de confusión aunque con efectos beneficiosos sobre la supervivencia. Madan (367) en una amplia revisión de 2.838 RNPT MBP también mostró mayor incidencia de DBP entre los tratados con ligadura.

En cuanto al aumento del riesgo de alteraciones del neurodesarrollo, han sido propuestos como contribuyentes el compromiso intraoperatorio de la oxigenación cerebral, los efectos de la anestesia y la inestabilidad hemodinámica secundaria al síndrome postligadura (359,368). Kabra y colaboradores (365) mostraron que la cirugía se asociaba a un aumento del riesgo de discapacidad neurosensorial a los 18 meses frente al tratamiento médico (53% Vs 34%). Janz-Robinson (369) evidenció que la ligadura quirúrgica podía ser un factor de riesgo independiente para discapacidad funcional moderada-grave, retraso del desarrollo y discapacidad motora. Una revisión sistemática y metaanálisis de los efectos del tratamiento del DAP sobre el pronóstico neurológico corroboró que la ligadura quirúrgica se asocia con disminución de la mortalidad pero con aumento de alteraciones del neurodesarrollo cuando es comparada con el tratamiento médico (370). La menor mortalidad puede ser atribuida a un sesgo de supervivencia, ya que los pacientes sometidos a ligadura son aquellos que han sobrevivido a las primeras semanas de vida. De hecho, en estudios donde la ligadura es realizada de forma precoz no se encuentran diferencias en la mortalidad al comparar con el tratamiento médico (370,371).

El problema de la mayoría de los estudios es que no controlan los factores de confusión o controlan sólo variables perinatales, pero no morbilidad postnatal como que los pacientes sometidos a ligadura quirúrgica suelen ser pacientes más enfermos y, por tanto, con más riesgo de comorbilidades (370). De hecho, recientemente Weisz mostró como tras ajustar por factores de confusión postnatales desaparecía la asociación entre ligadura y DBP, ROP o alteraciones del neurodesarrollo (372).

En cualquier caso, esta posible asociación con resultados neurológicos adversos ha hecho que los neonatólogos se replanteen el tratamiento quirúrgico y en los últimos años estemos asistiendo a un descenso del número de ligaduras del DAP en favor del cierre percutáneo (fig. 16).

#### 1.7.4 Cierre percutáneo

Los posibles riesgos del cierre quirúrgico del DAP han llevado en los últimos años a un mayor interés por modalidades alternativas de tratamiento como el cierre percutáneo. Desde su primera descripción en 1.967 (373), los nuevos dispositivos emergentes cada vez más pequeños así como la experiencia acumulada, han hecho que hoy en día el cierre percutáneo del DAP sea una técnica en auge.

Aunque es el procedimiento de elección en los pacientes con  $\geq 4$  kg (374), el límite inferior de peso para el cierre seguro sigue siendo desconocido. Pamukcu y colaboradores (359) comprobaron cómo era una opción segura y una alternativa al tratamiento quirúrgico en RN con un peso  $< 2$  kg. Recientemente varios centros han informado acerca del uso del cierre percutáneo en RNPT MBP, reportando un peso mínimo de 680 gramos (375–378). La FDA ha aprobado en enero de este año el Amplatzer duct occluder II (ADO-II) para el cierre percutáneo en RNPT con un peso mayor de 700 gramos y una edad postnatal mayor de 3 días (379). Las ventajas de este dispositivo incluyen una variedad de diámetros y longitudes que son más adecuados para esta población, un introductor más pequeño en lugar de una funda larga y un catéter más suave (362).

Frente a la ligadura quirúrgica, el cierre percutáneo ofrece ventajas como son una alta tasa de éxito, menor riesgo de sangrado, baja tasa de morbilidad, ausencia de cicatrices traumáticas, menor duración de la estancia hospitalaria y menor gasto sanitario (359,380,381). En lo referente al compromiso respiratorio, el impacto positivo del cierre percutáneo en la recuperación pulmonar después de la intervención es mayor que con el cierre quirúrgico en pacientes con similar peso y EG, mostrando una recuperación temprana y una menor necesidad de asistencia respiratoria a corto plazo (382–384). Esto puede ser consecuencia de los efectos de la toracotomía y el edema pulmonar producido tras la ligadura quirúrgica (382). En cuanto a la repercusión hemodinámica, el cierre percutáneo tiene menor efecto negativo con una menor necesidad de soporte inotrópico después del procedimiento (382). El temido síndrome postligadura no ha sido asociado con el cierre percutáneo (385).

Sin embargo, también existen complicaciones asociadas al cierre percutáneo, incluidas la embolización del dispositivo, la obstrucción de la aorta o la RPI y la lesión vascular, siendo esta última la más frecuente (362,385).

Frente al manejo conservador del DAP, un reciente estudio retrospectivo ha observado mejoría respiratoria en ambos grupos pero con evidencia de mayor mejoría respiratoria más allá de las cuatro semanas de vida en el grupo sometido a cierre percutáneo (380). En este sentido, se deben sopesar los riesgos de una exposición prolongada al DAP en espera del cierre espontáneo frente a los riesgos del cierre percutáneo, identificando qué pacientes se beneficiarán de cada alternativa terapéutica con la finalidad de evitar un tratamiento innecesario y sus consecuentes efectos secundarios. En cualquier caso, las preguntas relativas a la selección de los pacientes y el momento óptimo para el cierre percutáneo permanecen sin respuesta (380).

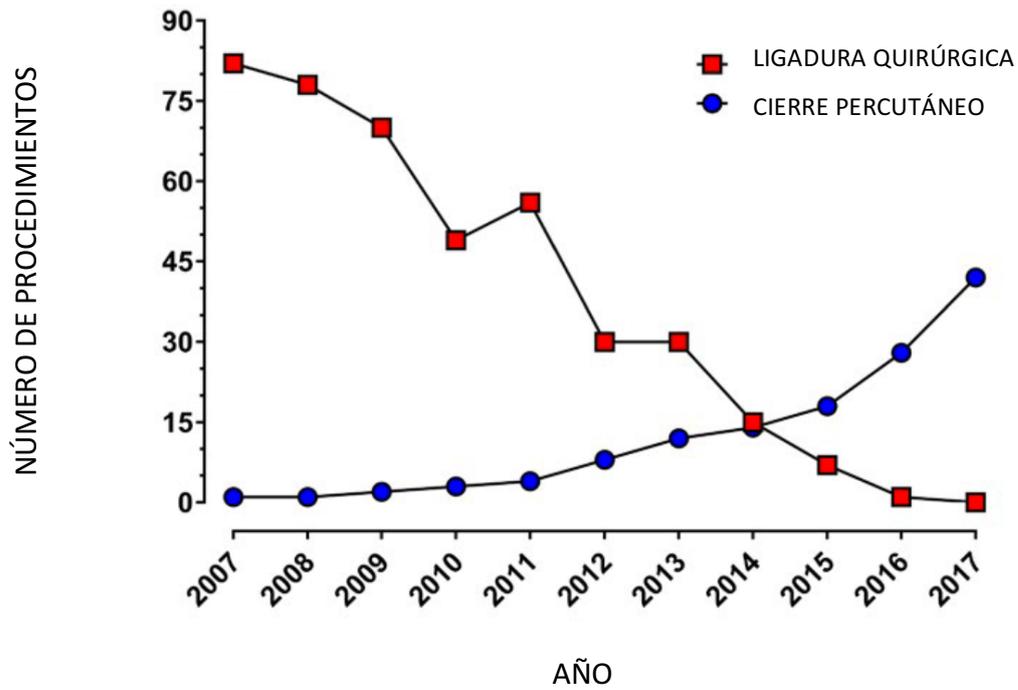


Figura 16. Gráfico que muestra el número de ligaduras quirúrgicas de DAP en comparación con el cierre percutáneo entre los bebés del Hospital Nacional de Niños de enero de 2007 a enero de 2017. Modificado con permiso: Mitchell CC, Rivera BK, Cooper JN, et al. Percutaneous closure of the patent ductus arteriosus: opportunities moving forward. *Congenital Heart Disease*. 2019; 14:95–99.

---

## **2. *METODOLOGÍA***

---



## 2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La magnitud y duración del DAP en RNPT MBP afectan al desarrollo postnatal de la función miocárdica del VI. Ésta puede ser valorada mediante ecocardiografía Doppler tisular (DTI).

## 2.2 OBJETIVOS

### 2.2.1 Objetivos primarios

1. Estudiar la función sistólica, diastólica y global del VI en RNPT MBP desde el nacimiento hasta las 36 semanas de edad gestacional corregida.
2. Establecer cómo se afecta la función miocárdica del VI según las características del DAP.

### 2.2.2 Objetivos secundarios

1. Conocer la reproductibilidad del Doppler tisular en RNPT MBP.
2. Establecer valores de normalidad de Doppler tisular en RNPT MBP.
3. Evaluar las distintas características de la función miocárdica valorada con Doppler tisular en función de la EG.
4. Valorar la evolución natural de la función miocárdica en el desarrollo postnatal de RNPT MBP.
5. Determinar la relación existente entre biomarcadores cardíacos y parámetros ecocardiográficos, incluidos los derivados del Doppler tisular.

## 2.3 PACIENTES Y MÉTODOS

### 2.3.1 Diseño del estudio

2.3.1.1 *Tipo de estudio:* Estudio de cohorte prospectivo.

2.3.1.2 *Periodo de estudio y ámbito:* Muestreo consecutivo desde enero de 2.015 hasta enero de 2.017 en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz.

### 2.3.2 Descripción de la población

2.3.2.1 *Criterios de inclusión:*

- Recién nacidos pretérminos con peso al nacimiento inferior a 1.500 gramos y edad gestacional menor a 32 semanas.

2.3.2.2 *Criterios de exclusión:*

- Presencia de malformaciones congénitas mayores.
- Presencia de cardiopatías congénitas, exceptuando foramen oval permeable, comunicación interauricular menor de 1 cm o DAP.
- Anomalías del *situs* cardíaco.
- Traslado desde otro centro hospitalario con más de 14 días de vida.
- Falta de consentimiento informado de los padres o tutores.
- Fallecimiento en la primera semana de vida.

## 2.4 METODOLOGÍA

### 2.4.1 Variables independientes

#### 2.4.1.1 Variables perinatales

VARIABLE	DEFINICIÓN	UNIDADES DE MEDIDAS. CATEGORÍAS
<b>GÉNERO</b>	Sexo del paciente	Varón/mujer
<b>PESO DEL RECIÉN NACIDO</b>	Peso al nacimiento	Gramos
<b>PEQUEÑOS PARA LA EDAD GESTACIONAL</b>	RNPT con percentil de peso al nacer < p10 según las tablas de Lubchenco	Sí/no
<b>EDAD GESTACIONAL AL NACIMIENTO</b>	Edad gestacional al nacer estimada mediante ecografía prenatal precoz y el cálculo obstétrico basado en fecha de última regla, en este orden si discrepancia. En caso de no tener estos datos, se calculará tras el nacimiento mediante escalas clínicas (score Ballard)(386)	Semanas y días postmenstruales
<b>TIPO DE PARTO</b>	Tipo de parto	Vaginal eutócico Vaginal instrumental Cesárea
<b>PARTO MÚLTIPLE</b>	Parto de más de un RN	Sí/no
<b>APGAR 1/5/10 MINUTOS</b>	Valor del test de Apgar al minuto, 5 y 10 minutos	1-10
<b>PH</b>	Valor del PH al ingreso en UCIN	
<b>LÁCTICO</b>	Valor del ácido láctico al ingreso en UCIN	mmol/l
<b>FIO2</b>	Valor de la fracción inspiratoria de oxígeno al ingreso en UCIN	%
<b>PRESION ARTERIAL SISTÓLICA</b>	Valor de la presión arterial sistólica al ingreso en la UCIN	mmHg

<b>PRESION ARTERIAL DIASTÓLICA</b>	Valor de la presión arterial diastólica al ingreso en la UCIN	mmHg
<b>SNAPPE-II</b>	Escala de gravedad y riesgo de mortalidad neonatal (387)(Anexo 5)	Escala de puntuación con valor entre 0 y 162
<b>CRIB</b>	Escala de riesgo clínico (388)(Anexo 6)	Escala de puntuación con valor entre 0 y 23
<b>IBUPROFENO DURANTE LA GESTACIÓN</b>	Administración de ibuprofeno durante la gestación	Sí/no
<b>INDOMETACINA DURANTE LA GESTACIÓN</b>	Administración de indometacina durante la gestación	Sí/no
<b>OTROS FÁRMACOS DURANTE LA GESTACIÓN</b>	Ingesta materna de fármacos durante la gestación distintos del ibuprofeno y la indometacina	Sí/no
<b>MADURACIÓN PULMONAR CON CORTICOIDES</b>	Administración de corticoides antenatales ante riesgo de parto pretérmino en gestantes entre 24 y 34+6 SG	No Incompleta (1 dosis) Completa (2 dosis)
<b>ROTURA PREMATURA DE MEMBRANAS</b>	Rotura de las membranas ovulares antes del inicio del parto, con la consiguiente salida de líquido amniótico	Sí/no
<b>OLIGOHDRAMNIOS</b>	Medida ecográfica de la máxima columna vertical de líquido libre de partes fetales y de cordón < 2 cm	Sí/no
<b>CORIAMNIONITIS</b>	Fiebre materna > 37,8°C y dos o más criterios clínicos menores (Anexo 7)	Sí/no
<b>INDOMETACINA PROFILÁCTICA</b>	Administración de indometacina como profilaxis de hemorragia de matriz germinal-intraventricular grave entre las 6-12 horas de vida y siempre tras inicio de diuresis a 0,1 mg/kg/24 horas, tres dosis	Sí/no
<b>ENFERMEDAD DE MEMBRANA HIALINA</b>	Oxígeno o soporte respiratorio durante 6 horas o más en las primeras 24 horas de vida (incluso con radiografía normal), excluyendo otras causas	Sí/no

<b>HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR /INFARTO HEMORRÁGICO PARENQUIMATOSO (IHP)</b>	Diagnóstico mediante ecografía basado en la clasificación de Papile y De Vries en función de la ocupación de los ventrículos laterales (Anexo 8)	Grado I, II, III e IHP
<b>LESIÓN DE SUSTANCIA BLANCA</b>	Diagnóstico mediante ecografía basado en la clasificación de De Vries (389)(Anexo 9)	Grado I, II, III y IV
<b>RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD</b>	Afectación del desarrollo de la retina diagnosticada mediante fondo de ojo según la clasificación internacional revisada (390)(Anexo 10)	Estadio 1, 2, 3, 4 y 5
<b>ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE</b>	Signos sistémicos moderados, signos intestinales adicionales (silencio abdominal, dolor a la palpación del abdomen), signos radiológicos específicos (neumatosis intestinal o gas en el sistema portal) y alteraciones analíticas (acidosis metabólica, leucopenia, trombocitopenia)	Sí/no
<b>HEMORRAGIA PULMONAR</b>	Sangrado rojo abundante por el TET que conlleva aumento del soporte respiratorio	Sí/no
<b>SEPSIS</b>	Sepsis clínica nosocomial definida como la existencia de todos los criterios A y al menos dos de los B (Anexo 11)	Sí/no

Tabla 6. Variables perinatales.

#### 2.4.1.2 Variables ecocardiográficas

Aquellas definitorias de la presencia de DA y su magnitud:

- **Diámetro ductal (195):** desde un plano paraesternal izquierdo alto (plano ductal) se visualiza el DA mediante Doppler color. El tamaño se mide en el punto de mayor estrechamiento, que usualmente se encuentra en el extremo pulmonar del DA (que es donde comienza la constricción). Variable cuantitativa continua en milímetros (mm).
- **Gradiente a través del DA (195):** desde un plano ductal mediante Doppler continuo, colocando la muestra paralela a la dirección del flujo del DA visualizado en Doppler color. Se mide el gradiente máximo. Variable cuantitativa discontinua en metros por segundo (m/s).
- **Patrón ductal (200):** desde un plano ductal, tras visualizar el DA mediante Doppler color, se coloca el volumen de la muestra del Doppler pulsado en el extremo pulmonar del DA con un

ángulo de insonación inferior a 20°. Variable cualitativa: izquierda-derecha, bidireccional y derecha-izquierda.

- Flujo diastólico en RPI (206): desde un plano ductal se coloca el volumen de la muestra del Doppler pulsado en la arteria pulmonar izquierda, justo después de la bifurcación de la arteria pulmonar principal. Se mide la velocidad máxima durante la diástole. Variable cuantitativa continua en centímetros por segundo (cm/s).
- Índice aurícula izquierda/ aorta (204): desde un plano paraesternal largo mediante modo M, colocando la muestra perpendicular al eje largo de la raíz aórtica a nivel de los senos aórticos. El diámetro de la raíz aórtica se mide desde el borde anterior de la pared posterior aórtica al borde anterior de la pared anterior aórtica al final de la sístole ventricular. El diámetro de la AI se mide desde el borde anterior de la pared posterior aórtica a la superficie endocárdica de la pared posterior de la AI al final de la diástole ventricular. Variable cuantitativa continua.
- Flujo reverso en aorta descendente (195): mediante Doppler pulsado en la aorta descendente, a nivel del diafragma, se observa la presencia o ausencia de flujo retrógrado holodiastólico. Variable dicotómica sí/no.

### *2.4.1.3 Variables hemodinámicas y respiratorias medidas en el momento de cada estudio ecocardiográfico*

- FC: frecuencia cardíaca medida mediante monitor de electrocardiograma previo al inicio de la ecocardiografía. Variable cuantitativa discontinua en latidos por minutos (lpm).
- TAM: tensión arterial media medida previa a la realización de la ecocardiografía mediante método oscilométrico. Variable cuantitativa discontinua en milímetros de mercurio (mmHg).
- Inotrópicos: soporte inotrópico en el momento de la ecocardiografía. Variable cualitativa: 1 inotrópico/ 2 o más inotrópicos/ sin soporte.
- Soporte respiratorio: soporte respiratorio en el momento de la ecocardiografía. Variable cualitativa: ventilación invasiva/ventilación no invasiva/ sin soporte.
- PMVA: presión media de la vía aérea previa a la realización de la ecocardiografía. Variable cuantitativa discontinua.
- FiO<sub>2</sub>: fracción inspiratoria de oxígeno previo al inicio de la ecocardiografía. Variable cuantitativa discontinua en porcentaje (%).

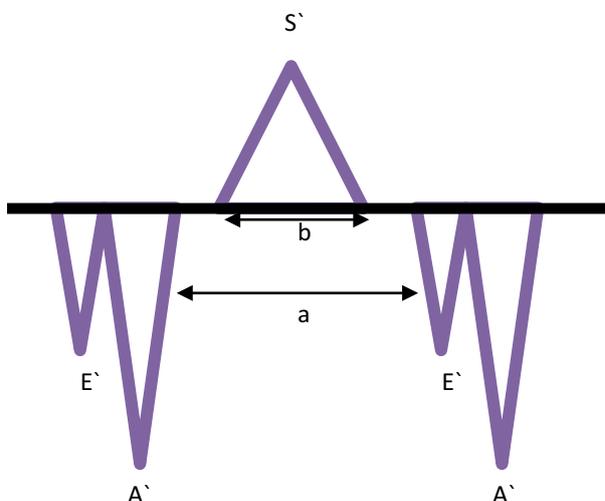
## 2.4.2 Variables dependientes

### 2.4.2.1 Variables ecocardiográficas

Aquellas que determinan la función del VI:

- DTI mitral: desde un plano apical cuatro cámaras posicionamos la muestra del Doppler tisular pulsado en la pared libre del VI, a nivel del anillo de la válvula mitral, con un ángulo de insonación <math><20^\circ</math>. El volumen de muestra será de 1,5 mm (217,245). Se miden las siguientes variables:

$$\text{MPI-DTI} = (a-b) / b$$



- MPI-DTI mitral (220): medición de la función global del VI. Para su cálculo se seguirá la siguiente fórmula:  $(a-b)/b$ , donde "a" es la distancia entre el final de la onda A' y el principio de la siguiente E' y "b" es la distancia entre el inicio y fin de la onda S'. Variable cuantitativa continua.

- S' mitral: primera onda positiva que aparece en sístole representando la eyección ventricular. Variable cuantitativa continua en cm/s.

- E' mitral: primera onda negativa que aparece al principio de la diástole representando la relajación miocárdica. Variable cuantitativa continua en cm/s.

- A' mitral: segunda onda negativa que aparece al final de la diástole representando la contracción auricular activa. Variable cuantitativa continua en cm/s.

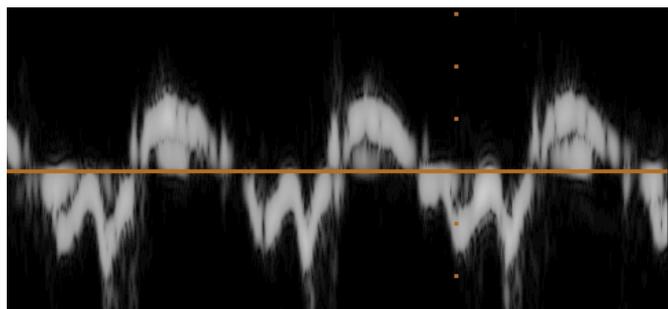
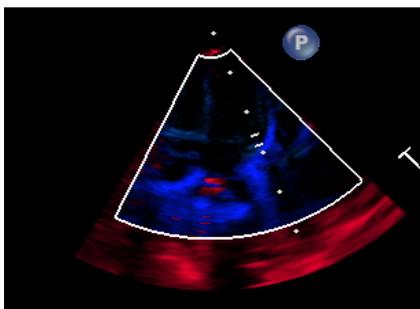


Figura 17. Cálculo del MPI-DTI, representación gráfica del DTI y ecocardiografía con imagen real de DTI en uno de nuestros RNPT.

- Función y dimensiones del VI: desde un plano paraesternal largo en modo M, se coloca la muestra perpendicular al septo interventricular a nivel de las cuerdas tendinosas (391,392). Se miden las siguientes variables:
  - Tabique interventricular en diástole (TIVd): diámetro interno del septo interventricular coincidiendo con el inicio del complejo QRS del ECG. Variable cuantitativa continua
  - Diámetro diastólico de VI (DdVI): distancia entre la superficie endocárdica del septo interventricular y la pared posterior del VI coincidiendo con el inicio del QRS del ECG. Variable cuantitativa continua
  - Pared posterior de VI en diástole (PPVI d): diámetro interno de la pared posterior del VI coincidiendo con el inicio del QRS del ECG. Variable cuantitativa continua
  - Diámetro sistólico de VI (DsVI): distancia entre la superficie endocárdica del septo interventricular y la pared posterior del VI coincidiendo con la onda T del ECG. Variable cuantitativa continua
  - Fracción de acortamiento (FA): estimación de la función sistólica del VI mediante la fórmula:  $\frac{DdVI - DsVI}{DdVI}$ . Variable cuantitativa continua en %.

### 2.4.3 Realización de las ecocardiografías

Se realizaron ecocardiografías seriadas con el siguiente cronograma: en las primeras 24 horas de vida, a las 72 horas, a la semana de vida y posteriormente semanales hasta alcanzar las 36 semanas de edad gestacional corregida, siempre que las condiciones de estabilidad clínica del paciente lo permitían (fig. 18).

Fueron realizadas por dos investigadores de manera indistinta utilizando un ecógrafo Philips i33 y una sonda sectorial de 8-3 MHz. Con el fin de minimizar el tiempo de estudio la medición de las imágenes se hizo de forma diferida tras ser adquiridas y guardadas. Todas las ecocardiografías se realizaron siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía Pediátrica (393,394), descartándose cardiopatías congénitas en el primer estudio realizado.

Previo a la realización de la ecocardiografía se registraron las variables hemodinámicas y respiratorias referidas anteriormente. El paciente se mantuvo monitorizado y se le colocó un ECG sincronizado con el ecógrafo durante todo el tiempo que duraba la realización del estudio. La sonda ecográfica se cubrió con un protector estéril, el gel conductor fue calentado previo a su utilización y el paciente se contuvo para una mejor tolerancia de la técnica.

El estudio se llevaba a cabo cuando el paciente se encontraba estable, evitando en lo posible la manipulación excesiva, así como pérdidas de calor innecesarias. El procedimiento era interrumpido momentáneamente ante cualquier sospecha de repercusión hemodinámica, suspendiéndose definitivamente si el paciente no lo toleraba.

#### 2.4.4 Determinación de NT-proBNP

Se midieron las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP con el mismo cronograma que las ecocardiografías (fig. 18).

Dichas determinaciones plasmáticas se realizaron en muestras de sangre periférica obtenidas para análisis por otro motivo o de manera rutinaria. Las muestras fueron recogidas en ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), transportadas a temperatura ambiente y procesadas inmediatamente. El análisis de los niveles de NT-proBNP se llevó a cabo mediante inmunoensayo de electro luminiscencia (ECLIA) con el test Elecsys proBNP II. El test no se ve afectado por ictericia, hemólisis ni lipemia. Los límites de detección fueron 5-35.000 pg/mL.

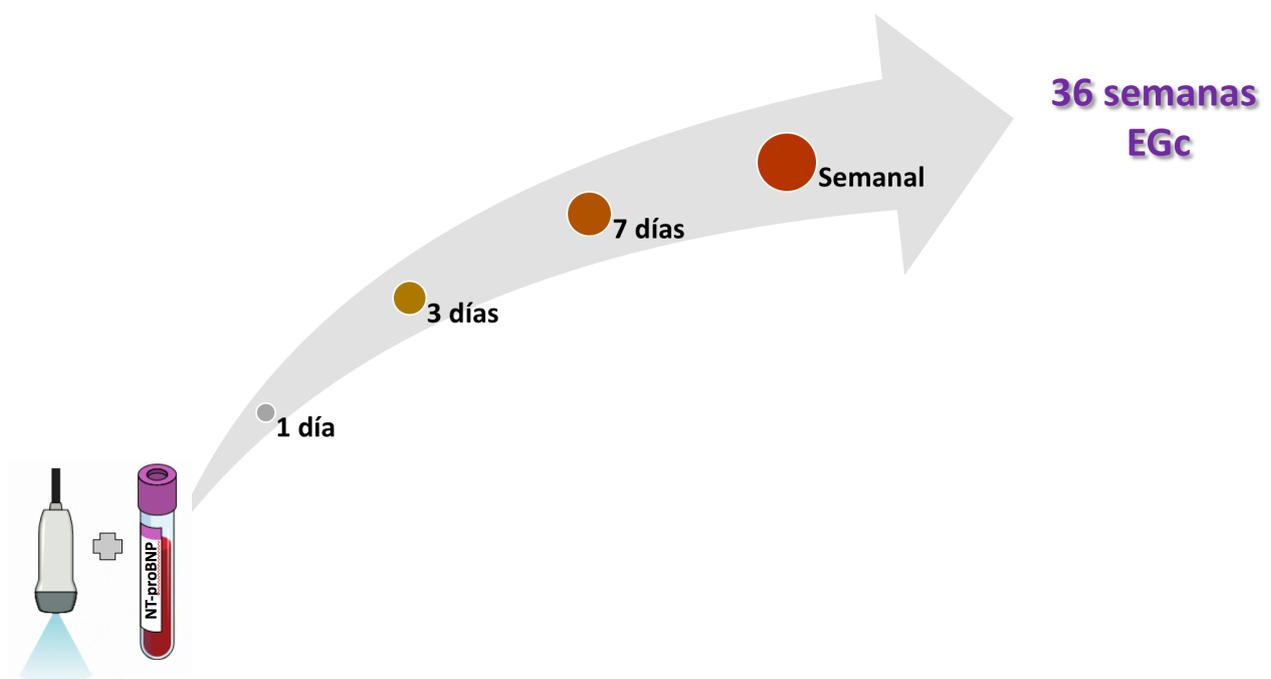


Figura 18. Cronograma de la realización de ecocardiografías y toma de muestras de NT-proBNP.

## 2.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

### 2.5.1 Estadística descriptiva

Realizamos la descripción de las variables categóricas en frecuencia absoluta y proporciones o porcentajes en función de la variable estudiada. La descripción de las variables cuantitativas, cuando seguían una distribución normal (que evaluamos mediante el test de Shapiro-Wilk), la realizamos con la media  $\pm$  1 desviación estándar; cuando no siguieron una distribución normal, con mediana y los valores mínimo y máximo.

### 2.5.2 Estadística analítica

#### 2.5.2.1 Estudio bivariable

Comparamos las variables categóricas dicotómicas mediante el test de  $\chi^2$ , y cuando no cumplían los supuestos de aplicación (si alguna de las frecuencias esperadas era menor a 5), se estimó la significación estadística con la prueba exacta de Fisher. Para aquellas variables categóricas con más de dos categorías se realizó un abordaje mediante regresión logística binaria, cuya significación global se efectuó con la prueba de la razón de verosimilitud.

Las variables cuantitativas, cuando seguían una distribución normal, se analizaron con el test de ANOVA o con la prueba T de Student, y si no se ajustaban a la normalidad, con sus equivalentes no paramétricos (U-Mann-Whitney o Kruskal-Wallis). Para todos los análisis asumimos un nivel de significación estadística del 5%:  $p < 0,05$ .

Las mediciones de NT-proBNP en plasma se asemejaron a una distribución log-normal, por lo que se usó la transformación logarítmica natural para normalizar la distribución cuando se indicó.

#### 2.5.2.2 Estudio multivariable

Para las variables dependientes dicotómicas se utilizó regresión logística binaria. Con el objetivo de construir un modelo predictivo de regresión logística se seleccionaron como potenciales variables a incluir en el modelo aquellas prácticamente relevantes y con buena justificación teórica. La selección del mejor modelo se realizó mediante el método de todas las posibles ecuaciones, basado en la razón de verosimilitudes (LR  $p < 0,05$ ). Los resultados se expresaron con el Odds ratio y sus intervalos poblacionales del 95% de confianza. La calibración del modelo se estudió con el test de  $\chi^2$  de Hosmer-Leweshow. Además de este último se tomaron como índices de bondad de ajuste el índice de información de Akaike (AIC) y el criterio de información bayesiana (BIC). La capacidad de clasificación del modelo la estudiamos mediante el Área bajo la Curva (ABC) y los índices de exactitud diagnóstica: sensibilidad (S), especificidad (E) y valores predictivos positivos y negativos.

Para las variables dependientes cuantitativas (parámetros ecocardiográficos) se realizó un modelo de regresión lineal múltiple tras comprobar que cumplía todas las condiciones necesarias para poder realizarlo y con medidas de bondad de ajuste una vez estimado

### 2.5.3 Evaluación de la reproducibilidad

La reproductibilidad fue analizada tanto en la adquisición de las imágenes (intra-operador) como en la medida de las variables ecocardiográficas (intra-observador e inter-observador) (fig. 19).

Los parámetros ecocardiográficos fueron analizados por ambos neonatólogos de forma independiente y ciega a los resultados obtenidos por el otro. En los pacientes seleccionados para el análisis de concordancia y

que por tanto tuvieron 2 evaluaciones seriadas, éstas se hicieron separadas aproximadamente 30 minutos para disminuir el impacto de la variación fisiológica causada por la técnica. Los estudios fueron guardados digitalmente y analizados off-line.

Para analizar la concordancia intra e inter-observador, 15 estudios ecocardiográficos fueron seleccionados aleatoriamente y analizados off-line. Para estimar la concordancia intra-observador, cada observador realizó 3 medidas no consecutivas del mismo estudio ecocardiográfico. Para la concordancia inter-observador se compararon las medias de ambos observadores para cada medida.

La concordancia intra-operador fue analizada comparando 2 estudios ecocardiográficos realizados por el mismo operador, consecutivamente en el mismo paciente y medidas off-line por el mismo operador.

La concordancia fue evaluada cuantitativamente mediante el coeficiente de correlación intraclass (CCI) estimando también el intervalo de confianza del 95%. Se realizó también análisis de Bland-Altman expresado como media y límites del acuerdo (395) y el coeficiente de variación (COV). COV se calculó para cada parámetro utilizando la fórmula  $COV (\%) = (\text{desviación estándar de las diferencias absolutas entre medidas repetidas} / \text{media aritmética de todas las mediciones repetidas}) * 100$ . Cuanto menor sea el COV, menor será la variabilidad. Se aceptaron valores de  $p < 0,05$  como significativos (228).

La concordancia fue también evaluada cualitativamente clasificando los resultados por cada investigador como negativo o “normal” y positivo o “patológico” acorde a los rangos de normalidad publicados en la literatura (64,65,396,397). Estos resultados fueron evaluados mediante la estimación de kappa ajustado por prevalencia y sesgo (PABAK) (398). Este índice explica la tendencia que ocurre con la alta o baja prevalencia de una respuesta dada. Los resultados de PABAK se interpretaron utilizando métodos establecidos (399) como sigue:  $< 0$  menos que la probabilidad de concordancia, 0,01-0,02 concordancia leve, 0,21-0,40 concordancia justa, 0,41-0,60 concordancia moderada, 0,61-0,80 concordancia considerable y 0,81-0,90 casi concordancia perfecta (400).

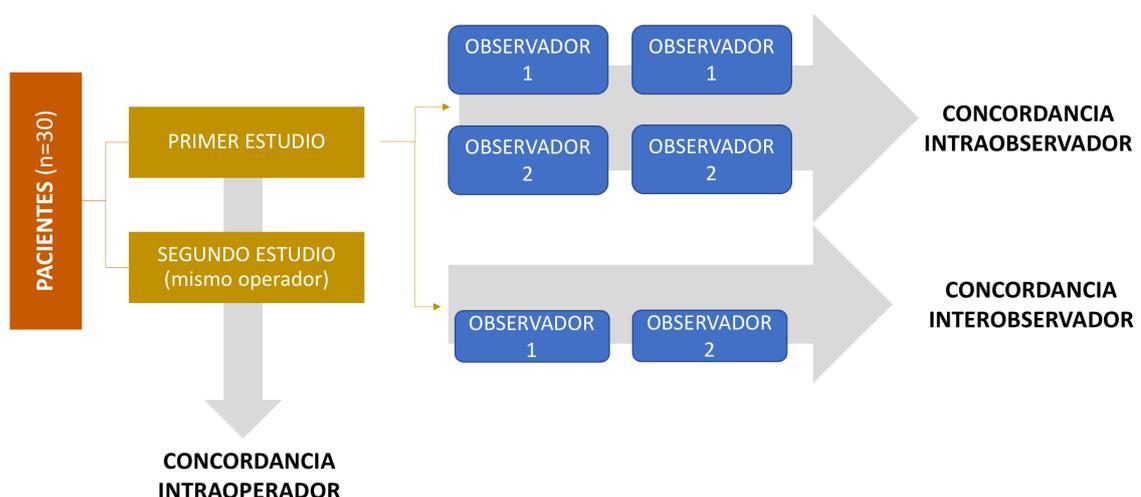


Figura 19. Cronograma de la evaluación de la reproductibilidad.

## 2.6 CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos de carácter personal recopilados como parte de este estudio se han tratado según lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal, y el Reglamento General de Protección de Datos (RGPD) en vigor desde 25 de mayo de 2016 y adaptado desde 25 mayo 2018.

Se solicitó Consentimiento Informado a los padres o tutores para la participación en el estudio (anexo 3). El resto de las pruebas realizadas forman parte del control y seguimiento óptimo de estos pacientes, y se ajustan al protocolo de actuación de la Unidad.

El acceso a la información personal quedó restringido al investigador y al personal autorizado y todos ellos permanecieron sujetos al deber de confidencialidad.

La identidad de los pacientes permanece y permanecerá anónima en todo momento.

## 2.7 CONSIDERACIONES ÉTICAS

El proyecto se ha realizado según las recomendaciones de la Declaración de Helsinki, Fortaleza, 2013; según la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, Ley básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, y siguiendo la normativa vigente en nuestro país en materia de investigación (14/2007, de 3 de julio de Investigación Biomédica) y en materia de protección de datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, sobre la Protección de Datos de Carácter Personal).

Según establecen estas recomendaciones, el estudio se presentó al Comité Local de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario Puerta del Mar, y fue evaluado y aprobado (Anexo 2).

---

## **3. *RESULTADOS***

---



### 3.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

#### 3.1.1 Población y muestra

Durante el periodo de estudio, que comprendió de enero de 2.015 a enero de 2.017, 120 RNPT MBP fueron ingresados en la UCIN del Hospital Puerta del Mar de Cádiz.

De ellos, 16 fueron excluidos por las siguientes condiciones: cromosopatías (2), alteración del situs cardíaco (1), exitus en las primeras 72 horas (5), falta de consentimiento paterno (5) y traslado desde otro centro hospitalaria con más de 14 días de vida (3).

De los 104 pacientes reclutados fueron excluidos 3 pacientes por fallecimiento en la primera semana de vida.

Nuestra población de estudio estará constituida por 101 RNPT MBP (fig. 20).

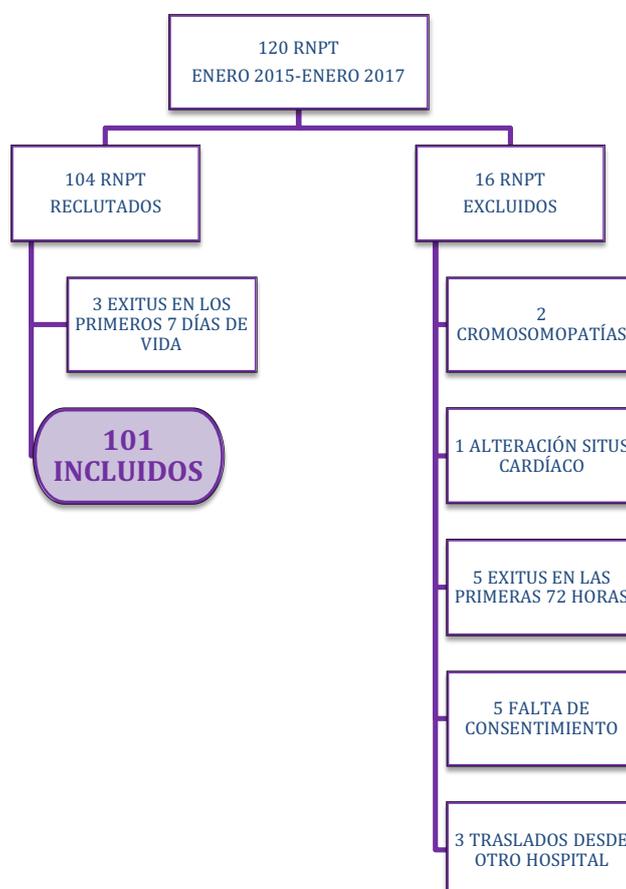


Figura 20. Población de RNPT MBP en el período de enero de 2.015 a enero de 2.017 ingresados en la UCIN del Hospital Puerta de Mar de Cádiz.

## 3.1.2 Variables perinatales

VARIABLES PERINATALES	24-28 SG (n=38)	29-32 SG (n=63)	MUESTRA TOTAL (n=101)	P
EDAD GESTACIONAL	26,92 ± 1,12	30,01 ± 1,05	28,85 ± 1,85	0,000
PESO	975 (580-1400)	1290 (750 -1500)	1150 (580-1500)	0,000
SEXO: VARÓN	25 (65,79%)	31 (49,21%)	56 (55,45 %)	0,10
HORAS BOLSA ROTA	48,23 ± 133,40	54,76 ± 126,72	52,30 ± 128,65	0,97
APGAR 5 MINUTOS	7 (4-9)	8 (4-10)	7 (4-10)	0,000
CRIB	2 (0-12)	1 (0-6)	1 (0-12)	0,000
GEMELAR	7 (18,42%)	24 (38,10%)	31 (30,69 %)	0,038
CORIOAMNIONITIS	8 (21,05%)	8 (12,70%)	16 (15,84%)	0,26
LÍQUIDO MECONIAL	0	3 (4,76%)	3 (2,97%)	0,17
MADURACIÓN PULMONAR COMPLETA	33 (86,84%)	53 (84,13%)	86 (85,15%)	0,71
NO MADURACIÓN PULMONAR	5 (13,16%)	10 (15,87%)	15 (14,85%)	0,57
CESÁREA	30 (78,95%)	54 (85,71%)	84 (83,17%)	0,38
MEMBRANA HIALINA	32 (88,89%)	34 (54,84%)	66 (67,35%)	0,000
DBP	30 (78,95%)	8 (12,70%)	38 (37,62%)	0,000
DÍAS DE OXÍGENO	4,48 ± 8,45	1,93 ± 4,63	2,84 ± 6,34	0,08
DÍAS DE GN	4,38 ± 6,90	0,70 ± 2,88	2,06 ± 5,06	0,000
DÍAS DE CPAP	8,42 ± 6,68	4,83 ± 4,84	6,2 ± 5,84	0,007
DÍAS DE IPPV NASAL	10,28 ± 10,77	2,47 ± 7,27	5,41 ± 9,49	0,000
DÍAS VM	29,05 ± 40,35	4,92 ± 15,38	14,16 ± 29,87	0,000
OXÍGENO DOMICILIARIO	4 (19,05%)	0	4 (4,04%)	0,007
SEPSIS PRECOZ	1 (2,63%)	0	1 (0,99%)	0,19
SEPSIS TARDÍA	6 (28,57%)	1 (15,52%)	17 (16,83%)	0,15
HIV GRAVE	2 (5,26%)	5 (1,59%)	3 (2,97%)	0,29
LESIÓN DE SB	2 (5,26%)	1 (1,59%)	3 (2,97%)	0,29
ROP (2-3)	11 (28,95%)	1 (1,59%)	12 (11,88%)	0,000
ECN	2 (5,26%)	1 (1,59%)	3 (2,97%)	0,29
HEMORRAGIA PULMONAR	1 (2,63%)	1 (1,59%)	2 (1,98%)	0,71
EXITUS	2 (5,26%)	2 (3,17%)	4 (3,96%)	0,60

Tabla 7. Variables perinatales en función de la edad gestacional (EG) y en la muestra completa. Variables cuantitativas expresadas como mediana (rango) ó como media (desviación típica) y cualitativas como frecuencia (porcentaje). Se expresa la significación estadística tras realizar la comparación entre grupos. DBP: displasia broncopulmonar. GN: gafas nasales. IPPV: ventilación con presión positiva intermitente. VM: ventilación mecánica. HIV: hemorragia intraventricular. SB: sustancia blanca. ROP: retinopatía de la prematuridad. ECN: enterocolitis necrotizante.

Por su interés clínico la muestra ha sido agrupada en 2 intervalos de EG:  $\leq 28$  SG y  $> 28$ SG. El análisis descriptivo de las variables perinatales, tanto global como en función de la EG agrupada, se refleja en la tabla anterior (tabla 7). Se muestra además la asociación estadística de las distintas variables perinatales en función de los grupos de EG referidos.

### 3.1.3 Ecocardiografías

Durante el periodo de estudio se han realizado un total de 489 ecocardiografías, con una mediana de 3, siendo el mínimo de ecocardiografías por paciente 1 y el máximo 12. La distribución por EG corregida en el momento de la realización de cada ecocardiografía se observa en la tabla 8.

En la tabla 9 las ecocardiografías realizadas se muestran en base a los 2 grupos según la EG al nacimiento.

EGc \ ddv	ddv												TOTAL	
	1	3	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70		
<b>25</b>	1		1											2
<b>26</b>	1	2	1	1										5
<b>27</b>	7	4	4	1										16
<b>28</b>	8	6	7	6	2									29
<b>29</b>	12	9	13	5	8	1								48
<b>30</b>	11	19	18	11	5	7	2	1						74
<b>31</b>	10	8	12	17	10	5	7	1	1					71
<b>32</b>	3	4	12	12	19	10	3	6	1					70
<b>33</b>			4	12	9	18	12	2	6	1	1			65
<b>34</b>				3	9	8	12	4	3	6	1			46
<b>35</b>					2	8	7	11	4	2	4	1		39
<b>36</b>							2	6	8	5	1	2		24
<b>TOTAL</b>	53	52	72	68	64	57	45	31	23	14	7	3		489

Tabla 8. Número total de ecocardiografías realizadas y su distribución por edad gestacional corregida y momento del examen expresado en días de vida. EGc: edad gestacional corregida. ddv: días de vida.

EGa \ ddv	ddv												
	1	3	7	14	21	28	35	42	49	56	63	70	TOTAL
24-28	17	15	26	23	26	23	23	14	15	13	7	3	205
29-32	36	37	46	45	38	34	22	17	8	1			284
TOTAL	53	52	72	68	64	57	45	31	23	14	7	3	489

Tabla 9. Número total de ecocardiografías realizadas y su distribución en base a la edad gestacional al nacimiento agrupada y momento del examen expresado en días de vida. EGa: edad gestacional agrupada. ddv: días de vida.

A lo largo del periodo de estudio la inestabilidad del paciente y la imposibilidad de obtener planos ecocardiográficos adecuados conforme a las directrices establecidas (393,401) han sido motivos para la pérdida de valores, los cuales se muestran en la siguiente tabla.

PARÁMETRO ECOCARDIOGRÁFICO	VALORES PERDIDOS	PORCENTAJE (%)
S´ MITRAL	36	7,45
E´ MITRAL	16	3,31
A´ MITRAL	16	3,31
MPI-DTI	22	4,55
FA	23	4,76

Tabla 10. Valores perdidos a lo largo del periodo de estudio. MPI-DTI: índice de rendimiento miocárdico. FA: fracción de acortamiento.

### 3.1.3.1.1 Pequeños para la EG (PEG)

Debido a sus características clínicas particulares, el grupo de pacientes PEG ha sido estudiado de forma independiente.

De los 101 pacientes de nuestra muestra, 13 fueron PEG, con la distribución por EG agrupada que se observa en la tabla 11 y las características perinatales que se muestran en la tabla 12.

	AEG	PEG	TOTAL
24-28 SG	35 (92,11%)	3 (7,89%)	38 (100%)
29-32 SG	53 (84,13%)	10 (15,87%)	63 (100%)
TOTAL	88 (87,13%)	13 (12,87%)	101 (100%)

Tabla 11. Pacientes con peso adecuado (AEG) y pequeños para la EG (PEG) en función de la EG agrupada.

VARIABLES PERINATALES	AEG (n= 88)	PEG (n= 13)	P
EG	28,71 ± 1,86	29,76 ± 1,48	0,08
PESO	1185 (600-1500)	900 (580-1350)	0,00
SEXO: VARÓN	53 (60,23%)	3 (23,08%)	0,01
GEMELAR	26 (29,55%)	5 (38,46%)	0,51
CESÁREA	71 (80,68%)	13 (100%)	0,08
CRIB	1 (0-12)	2 (0-8)	0,12
APGAR 5 MINUTOS	7 (4-10)	7 (5-9)	0,87
CORIOAMNIONITIS	16 (18,18%)	0	0,09
LÍQUIDO MECONIAL	3 (3,41%)	0	0,50
MADURACIÓN PULMONAR	73 (82,95%)	13 (100%)	0,10
NO MADURACIÓN PULMONAR	15 (17,05%)	0	0,00
MEMBRANA HIALINA	58 (68,23%)	8 (61,54%)	0,42
HEMORRAGIA PULMONAR	2 (2,27%)	0	0,58
SEPSIS PRECOZ	1 (1,14%)	0	0,7
SEPSIS TARDÍA	14 (15,91%)	3 (23,08%)	0,52
HIV GRAVE	3 (3,41%)	0	0,50
LESION SB	3 (3,41%)	0	0,50
DBP	31 (35,23%)	7 (53,85%)	0,14
ROP	9 (10,23%)	3 (23,08%)	0,18
ECN	2 (2,28%)	1 (7,69%)	0,28
EXITUS	4 (4,65%)	0	0,43

Tabla 12. Principales variables perinatales en función del peso al nacimiento. Variables cuantitativas expresadas como mediana (rango) o media (desviación típica) y cualitativas como frecuencia (porcentaje).

AEG: peso adecuado a la edad gestacional. PEG: pequeño para la edad gestacional.

## 3.2 REPRODUCTIBILIDAD DE LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA MEDIANTE DTI

En primer lugar, previa aplicación del DTI y dada la realización de las ecocardiografías por 2 personas diferentes, quisimos comprobar la concordancia entre ambas, así como la aplicabilidad de dicha técnica ecocardiográfica en nuestra población de RNPT MBP.

Para el análisis de la concordancia se incluyeron 30 RNPT MBP seleccionados al azar de nuestra población. Este subgrupo presentó una edad gestacional media de  $29,1 \pm 1,64$  SG y un peso medio al nacimiento de  $1.189 \pm 320,51$  gramos. En el momento de la realización de las ecocardiografías la edad gestacional media fue de  $31,7 \pm 2,22$  semanas (tabla 13). A la mitad de los pacientes se les realizó la ecocardiografía en la primera semana de vida y pudieron obtenerse todos los parámetros ecocardiográficos en los 60 estudios realizados. El tiempo medio empleado en la realización de cada examen ecocardiográfico fue de 12 minutos por paciente. Durante su realización solamente uno de los pacientes sufrió un efecto adverso menor, al presentar una breve pausa de apnea con recuperación espontánea que no impidió la finalización del examen.

El soporte respiratorio en estos 30 pacientes en el momento de las ecocardiografías fue heterogéneo: 10 no recibían ningún soporte, 5 recibían oxígeno, 8 en ventilación mecánica no invasiva (3 CPAPn y 5 IPPVn) y 10 se encontraban conectados a ventilación mecánica.

Las concordancias intra e interobservador fueron evaluadas en 15 estudios aleatorizados. La tabla 14 muestra la media y la desviación estándar de cada uno de los parámetros ecocardiográficos estudiados.

En el análisis de la concordancia interobservador, los ICC fueron todos excelentes ( $> 0,75$ ). Los niveles de acuerdo de BA del MPI-DTI fueron 0,01 ( $-0,21$  a  $0,24$ ) (fig. 19). El PABAK resultó en un acuerdo sustancial en todas las mediciones del DTI (0,61-0,80) mientras que para la FA se obtuvo un PABAK casi perfecto (0,87) (Tabla 15).

La tabla 16 resume los resultados de la concordancia intraobservador para ambos investigadores. El MPI-DTI tenía un ICC  $> 0,9$  y todas las ondas tuvieron muy buena reproducibilidad con un COV  $< 11\%$ . Las medias de la FA fueron 37,4% y 35,68% y los COV fueron 15,54% y 18,18%, respectivamente.

Para analizar la concordancia del operador, se realizó un análisis intraoperador de los 30 RNPT MBP incluidos (Tabla 17). Para el MPI-TDI se obtuvo una concordancia buena-normal con ICC de 0,5 y COV  $> 25\%$  para ambos operadores. El acuerdo fue moderado para E' mitral y MPI-DTI. S' y A' mitral resultaron en una concordancia justa.

VARIABLE	MEDIA (DS)	MEDIANA (RANGO)
<b>AL NACIMIENTO</b>		
EG	29,15 (1,64)	29,3 (25,6-32)
PRN (gr)	1.189 (320,51)	1.215 (640-1.500)
<b>EN EL MOMENTO DE LA ECOCARDIOGRAFÍA</b>		
Edad postmenstrual (semanas)	31,7 (2,22)	31,3 (28,5-35,1)
Peso (gr)	1.360 (263,47)	1.440 (640-1.660)
Días de vida	17,73 (18,37)	7 (1-56)

Tabla 13. Características de la población de estudio tanto al nacimiento como en el momento de la realización de la ecocardiografía, expresados como media y desviación estándar y como mediana y rango.

EG: edad gestacional. PRN: peso al nacimiento. DS: desviación estándar. gr: gramos.

VARIABLE	INTRAOBSERVADOR (Observador 1)	INTRAOBSERVADOR (Observador 2)
S' MITRAL	5,34 ± 0,97	5,20 ± 1,07
E' MITRAL	5,23 ± 1,16	5,03 ± 1,11
A' MITRAL	6,46 ± 1,07	6,24 ± 1,12
MPI-DTI	0,60 ± 0,21	0,58 ± 0,17
FA	37,4 ± 5,3	35,68 ± 5,93

Tabla 14. Media y desviación estándar de los parámetros ecocardiográficos obtenidos por cada uno de los observadores.

S': velocidad sistólica. E': velocidad diastólica precoz. A': velocidad diastólica tardía. MPI-DTI: índice de rendimiento miocárdico. FA: fracción de acortamiento.

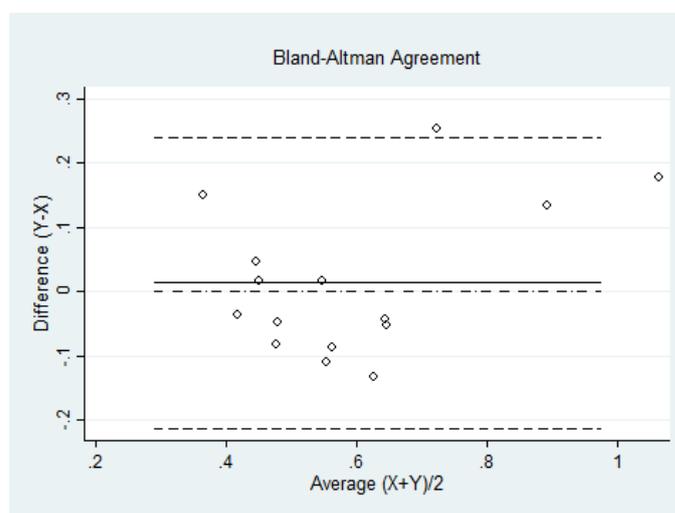


Figura 21. Gráfico Bland-Altman de la concordancia interobservador del índice de rendimiento miocárdico (MPI-DTI).

VARIABLE	ICC (95% IC)	BA (95% LOA)	COV (%)	PABAK
S' MITRAL	0,97 (0,92-0,99)	0,14 (-0,46-0,74)	5,84	0,80
E' MITRAL	0,97 (0,89-0,99)	0,2 (-0,42-0,84)	6,38	0,86
A' MITRAL	0,97 (0,86-0,98)	0,22 (-0,46-0,90)	5,48	0,71
MPI-DTI	0,91 (0,73-0,97)	0,01 (-0,21-0,24)	20,21	0,73
FA	0,78 (0,37-0,92)	1,78 (-7,46-11,02)	13,39	0,87

Tabla 15. Concordancia inter-observador.

S': velocidad sistólica. E': velocidad diastólica precoz. A': velocidad diastólica tardía. MPI-DTI: índice de rendimiento miocárdico. FA: fracción de acortamiento. ICC: coeficiente de correlación intraclass con intervalo de confianza del 95%. BA: límites del acuerdo de Bland-Altman del 95%. COV: coeficiente de variación expresado como porcentaje. PABAK: kappa ajustado por prevalencia y sesgo.

VARIABLE	INTRA OBSERVADOR 1			INTRA OBSERVADOR 2		
	ICC (95% IC)	BA (95% LOA)	COV (%)	ICC (95% IC)	BA (95% LOA)	COV (%)
S' MITRAL	0,92 (0,76-0,97)	0,04 (-1,07-1,16)	10,64	0,97 (0,90-0,99)	-0,04 (-0,85-0,77)	7,97
E' MITRAL	0,98 (0,95-0,99)	0,1 (-0,65-0,85)	7,34	0,98 (0,95-0,99)	-0,21 (-1,09-0,66)	8,94
A' MITRAL	0,90 (0,77-0,96)	0,12 (-1,07-1,31)	9,55	0,99 (0,97-0,99)	0,01 (-0,73-0,75)	6,02
MPI-TDI	0,93 (0,84-0,98)	-0,04 (-0,29-0,21)	21,77	0,88 (0,72-0,96)	0,01 (-0,30-0,32)	28,01
FA	0,67 (0,18-0,88)	-0,5 (-11,9-10,88)	15,54	0,81 (0,55-0,93)	-4,4 (-17,14-8,16)	18,18

Tabla 16. Concordancia intraobservador.

S': velocidad sistólica. E': velocidad diastólica precoz. A': velocidad diastólica tardía. MPI-DTI: índice de rendimiento miocárdico. FA: fracción de acortamiento. ICC: coeficiente de correlación intraclassa con intervalo de confianza del 95%. BA: límites del acuerdo de Bland-Altman del 95%. COV: coeficiente de variación expresado como porcentaje.

VARIABLE	INTRAOPERADOR 1				INTRAOPERADOR 2			
	ICC (95% IC)	BA (95% LOA)	COV (%)	PABAK	ICC (95% IC)	BA (95% LOA)	COV (%)	PABAK
S' MITRAL	0,37 (-0,88-0,79)	-0,2 (-1,55-1,15)	12,49	0,20	0,51 (-0,62-0,84)	0,04 (-1,99-2,07)	18,19	0,43
E' MITRAL	0,39 (-0,83-0,81)	0,3 (-2,15-2,47)	19,38	0,50	0,83 (0,45-0,94)	0,15 (-1,92-2,53)	22,45	0,67
A' MITRAL	0,61 (-0,19-0,87)	-0,51 (-3-2,15)	16,83	0,25	0,84 (0,52-0,95)	-0,41 (-4,65-3,62)	27,1	0,67
MPI-TDI	0,43 (-0,88-0,82)	0,02 (-0,22-0,37)	33,88	0,43	0,51 (-0,31-0,83)	0,07 (-0,32-0,36)	32,21	0,57
FA	0,63 (-0,03-0,88)	3,4 (-11,15-13,58)	17,8	0,43	0,6 (-0,26-0,87)	1,21 (-9,21-16,07)	18,12	0,57

Tabla 17. Concordancia intraoperador.

S': velocidad sistólica. E': velocidad diastólica precoz. A': velocidad diastólica tardía. MPI-DTI: índice de rendimiento miocárdico. FA: fracción de acortamiento. ICC: coeficiente de correlación intraclase con intervalo de confianza del 95%. BA: límites del acuerdo de Bland-Altman del 95%. COV: coeficiente de variación expresado como porcentaje. PABAK: kappa ajustado por prevalencia y sesgo.

### 3.3 EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN RNPT MBP

Tras comprobar que el DTI era una técnica factible en RNPT MBP, nuestro primer objetivo fue estudiar la evolución de la función miocárdica sistólica, diastólica y global del VI, desde el nacimiento hasta las 36 semanas de gestación corregida aplicando dicha modalidad ecocardiográfica.

#### 3.3.1 Edad gestacional al nacimiento

En primer lugar, hemos valorado los distintos parámetros ecocardiográficos derivados del DTI en las primeras 24 horas de vida en función de la EG al nacimiento. En las tablas que siguen a continuación se describe la media y desviación estándar de cada parámetro ecocardiográfico.

EDAD GESTACIONAL	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
25	5,11	
26	4,90	
27	5,31	± 0,28
28	5,16	± 0,64
29	5,23	± 0,67
30	4,28	± 0,67
31	4,58	± 0,95
32	6,02	

Tabla 18. S´ mitral en la primera ecocardiografía en función de la edad gestacional al nacimiento.

EDAD GESTACIONAL	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
25	4,31	
26	4,14	±1,13
27	4,78	±1,46
28	5,04	±1,02
29	4,66	±0,88
30	4,04	±1,37
31	4,76	±1,25
32	5,11	±0,42

Tabla 19. E´ mitral en la primera ecocardiografía en función de la edad gestacional al nacimiento.

EDAD GESTACIONAL	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
25	9,38	
26	5,10	
27	6,42	± 1,85
28	5,24	± 0,82
29	6,64	± 1,49
30	6,19	± 0,54
31	5,88	± 0,95
32	6,32	

Tabla 20. A´ mitral en la primera ecocardiografía en función de la edad gestacional al nacimiento.

EDAD GESTACIONAL	MEDIA	DESVIACIÓN ESTÁNDAR
25	0,49	
26	0,45	
27	0,51	± 0,08
28	0,55	± 0,08
29	0,66	± 0,15
30	0,76	± 0,15
31	0,50	± 0,18
32	0,46	

Tabla 21. MPI-DTI en la primera ecocardiografía en función de la edad gestacional al nacimiento.

A continuación, tras haber mostrado un corte transversal de los valores en la primera ecocardiografía, mostraremos la evolución postnatal de todos ellos, tanto de forma global como agrupándolos según la edad gestacional al nacimiento en  $\leq 28SG$  y  $>28SG$ . En las siguientes gráficas observaremos el estudio longitudinal de todos los parámetros estudiados.

## 3.3.1.1 Evolución S' mitral

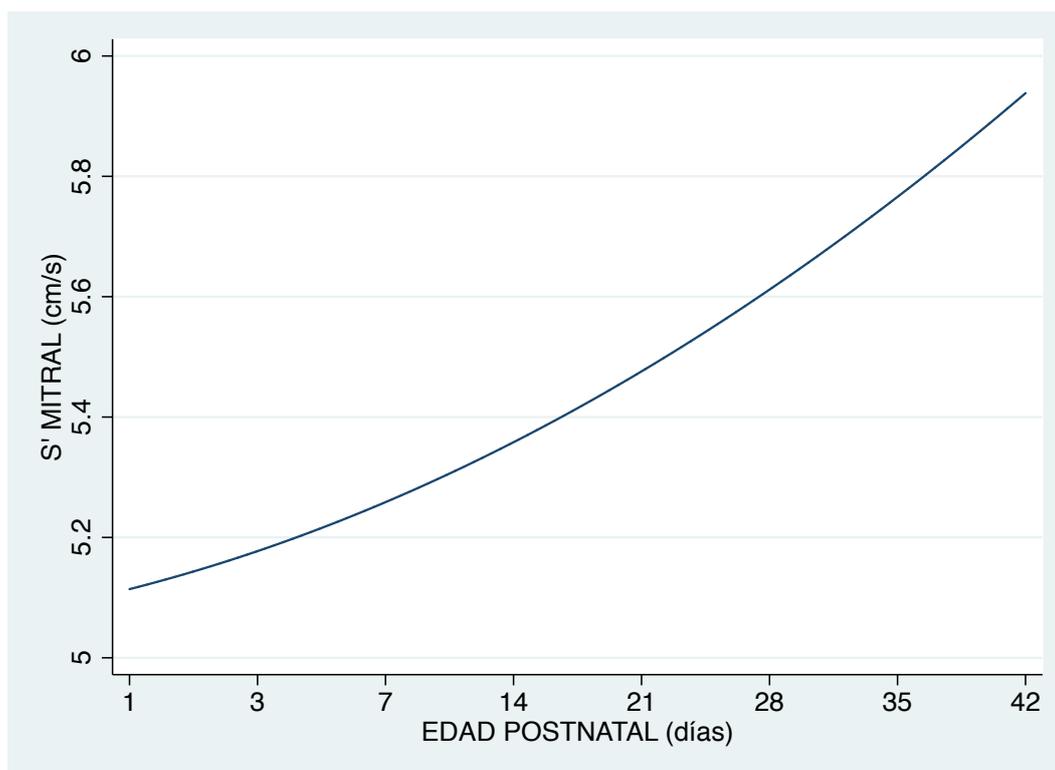


Figura 22. Evolución postnatal de la onda S' mitral en nuestra población de estudio.

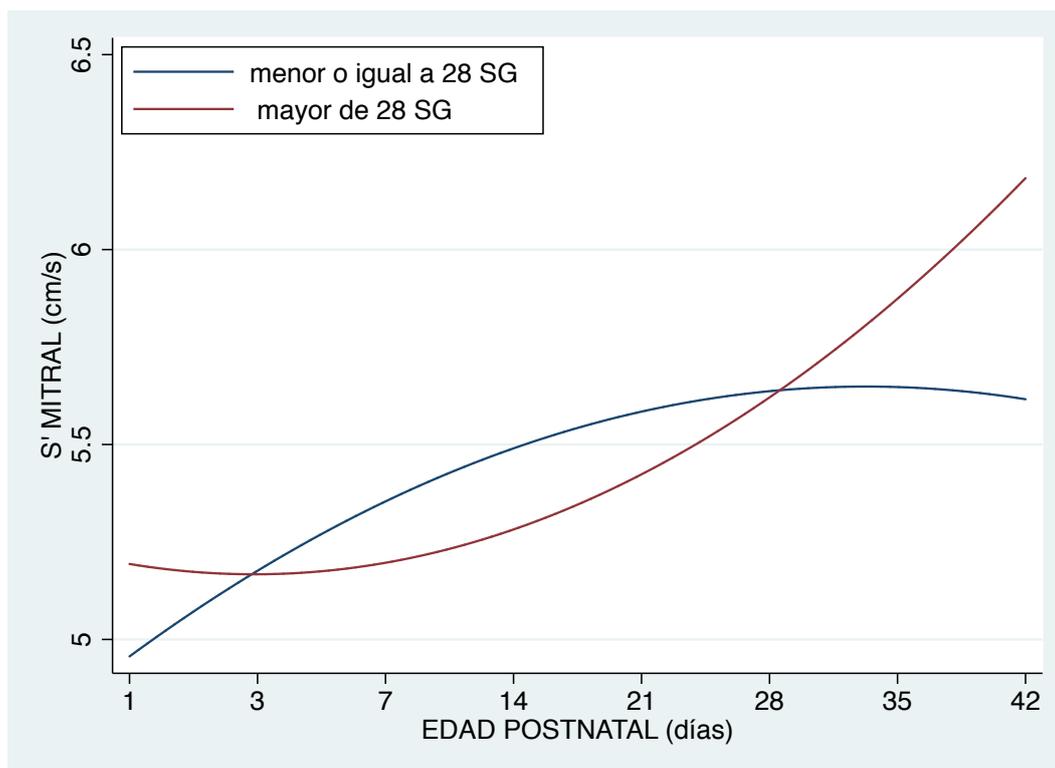


Figura 23. Evolución postnatal de la onda S' mitral en función de la EG agrupada.

3.3.1.2 Evolución E' mitral

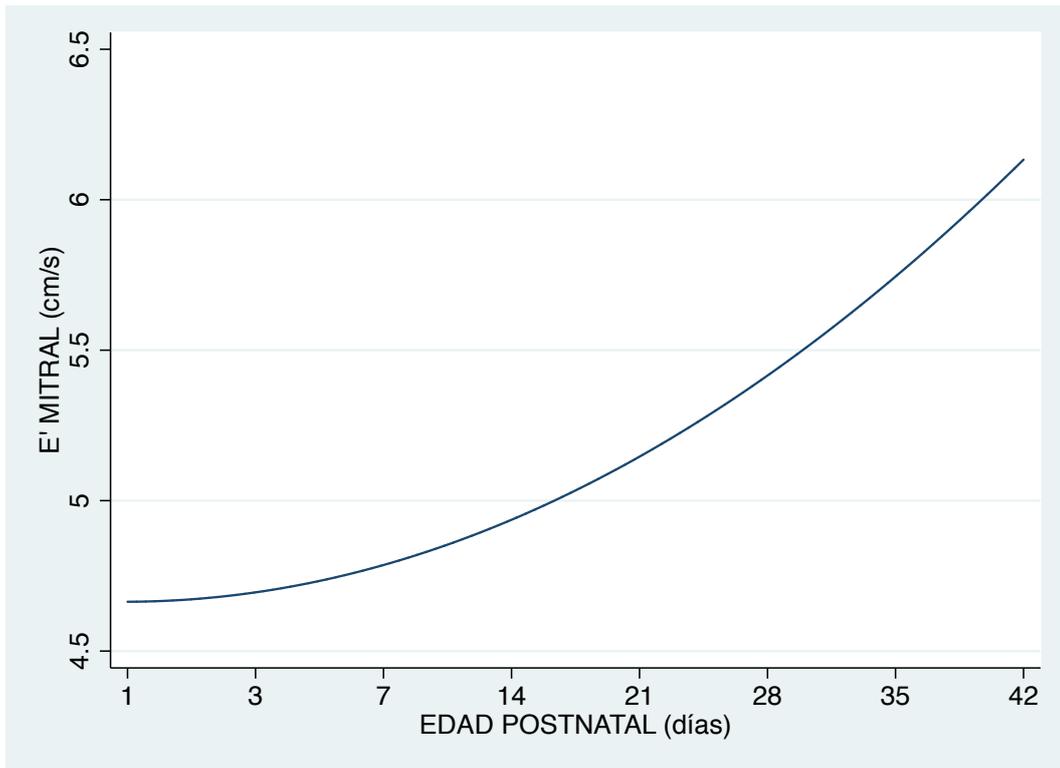


Figura 24. Evolución postnatal de la onda E' mitral en nuestra población de estudio.

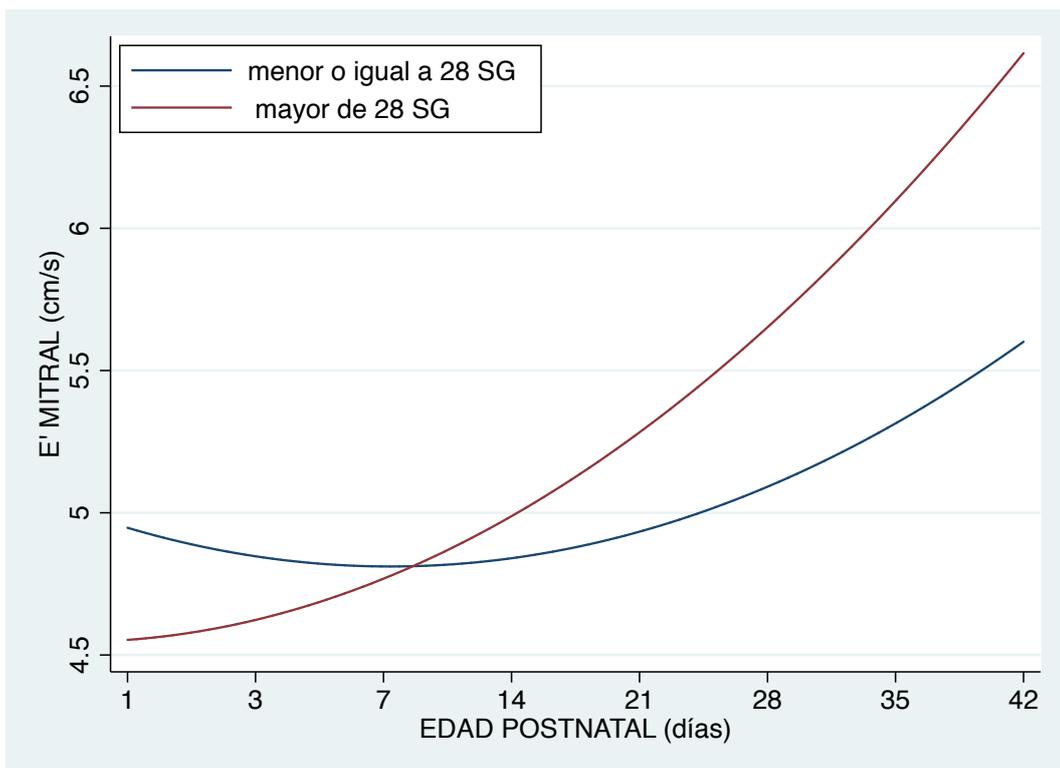


Figura 25. Evolución postnatal de la onda E' mitral en función de la EG agrupada.

## 3.3.1.3 Evolución A' mitral

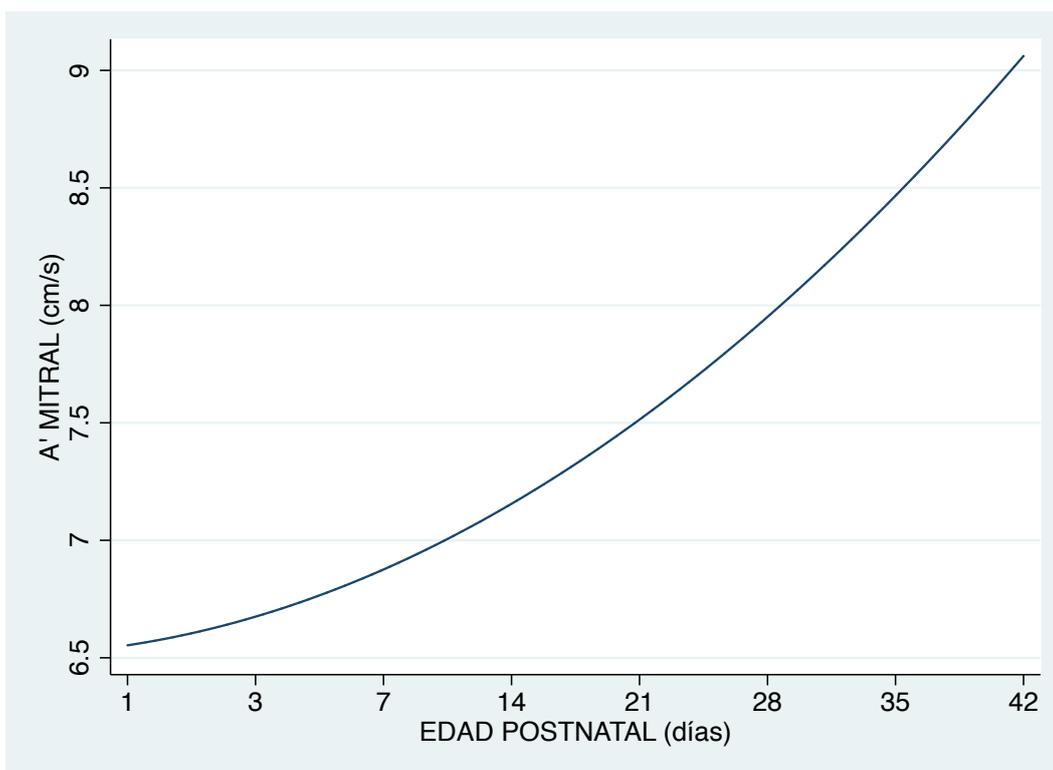


Figura 26. Evolución postnatal de la onda A' mitral en nuestra población de estudio.

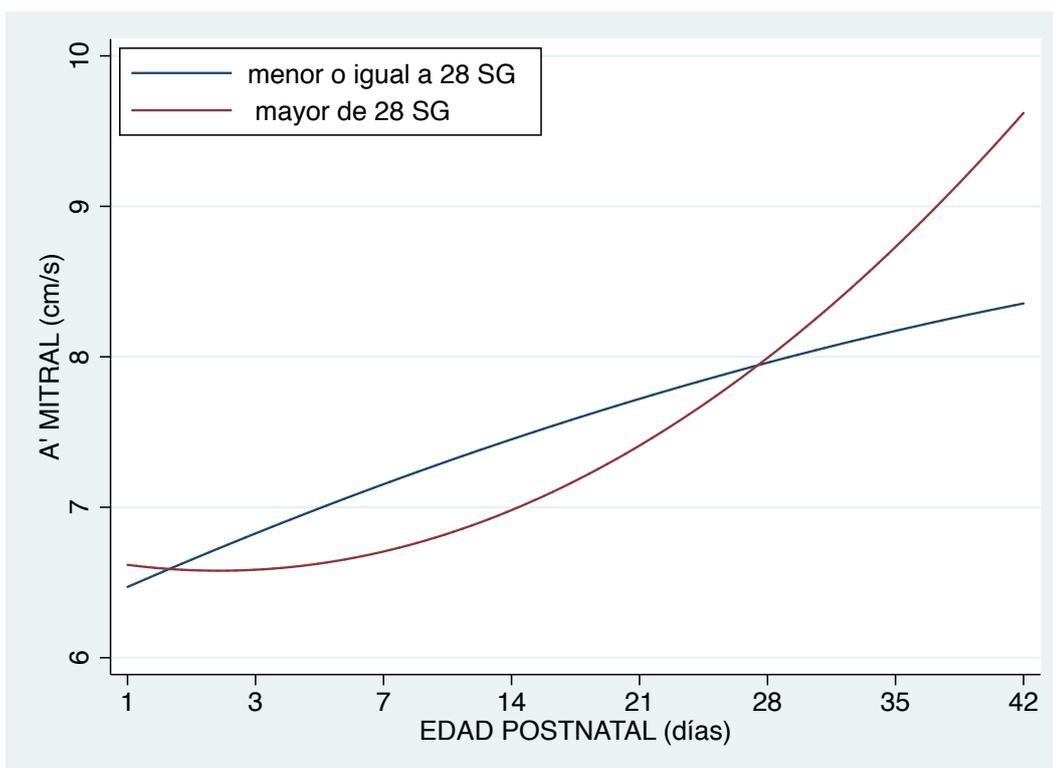


Figura 27. Evolución postnatal de la onda A' mitral en función de la EG agrupada.

3.3.1.4 Evolución conjunta de todas las velocidades miocárdicas evaluadas

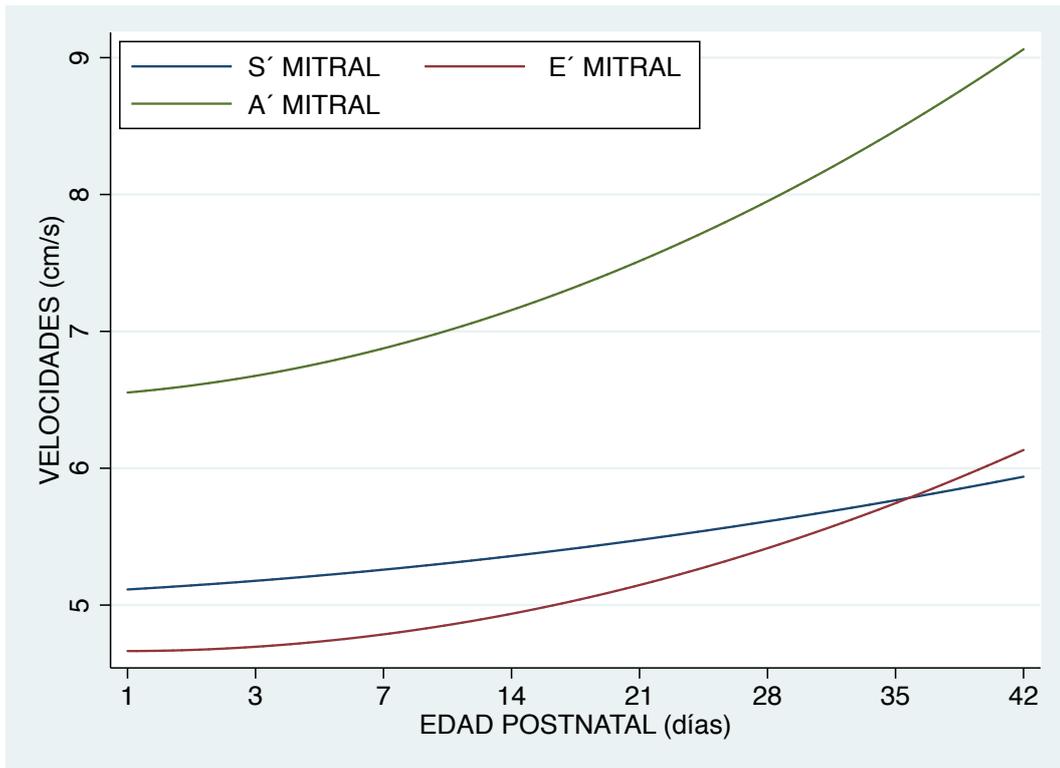


Figura 28. Evolución postnatal de la función sistólica y diastólica en nuestra población.

## 3.3.1.5 Evaluación global de la función miocárdica mediante el MPI-DTI

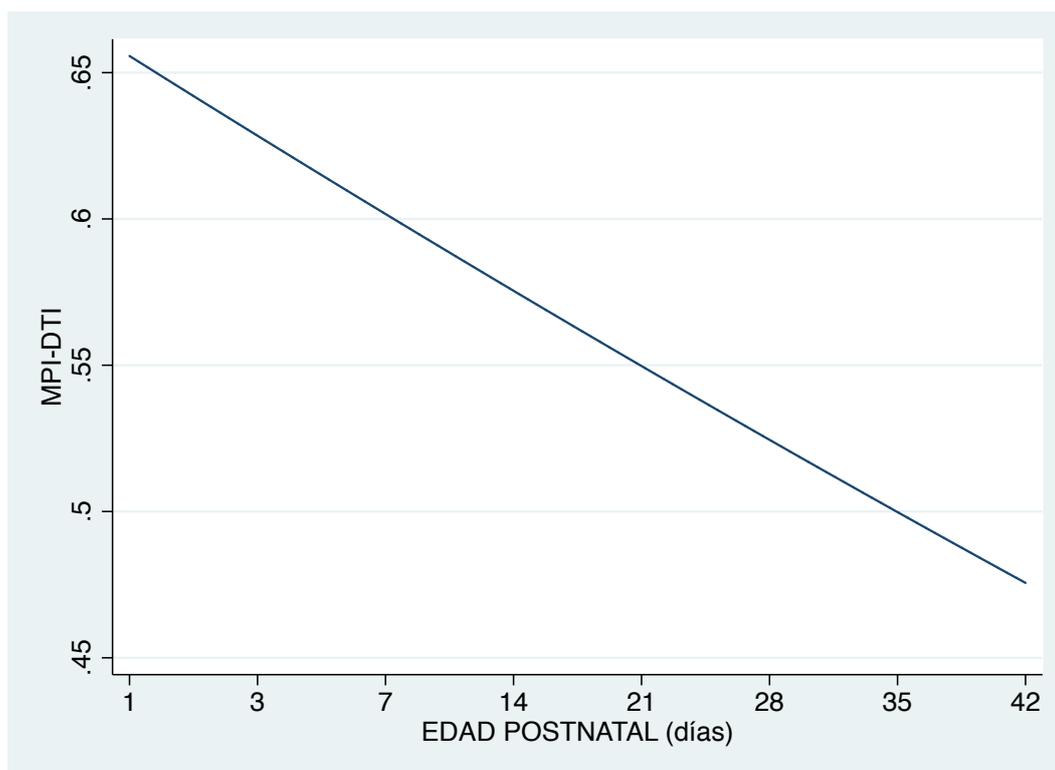


Figura 29. Evolución postnatal del MPI-DTI de VI en nuestra población de estudio.

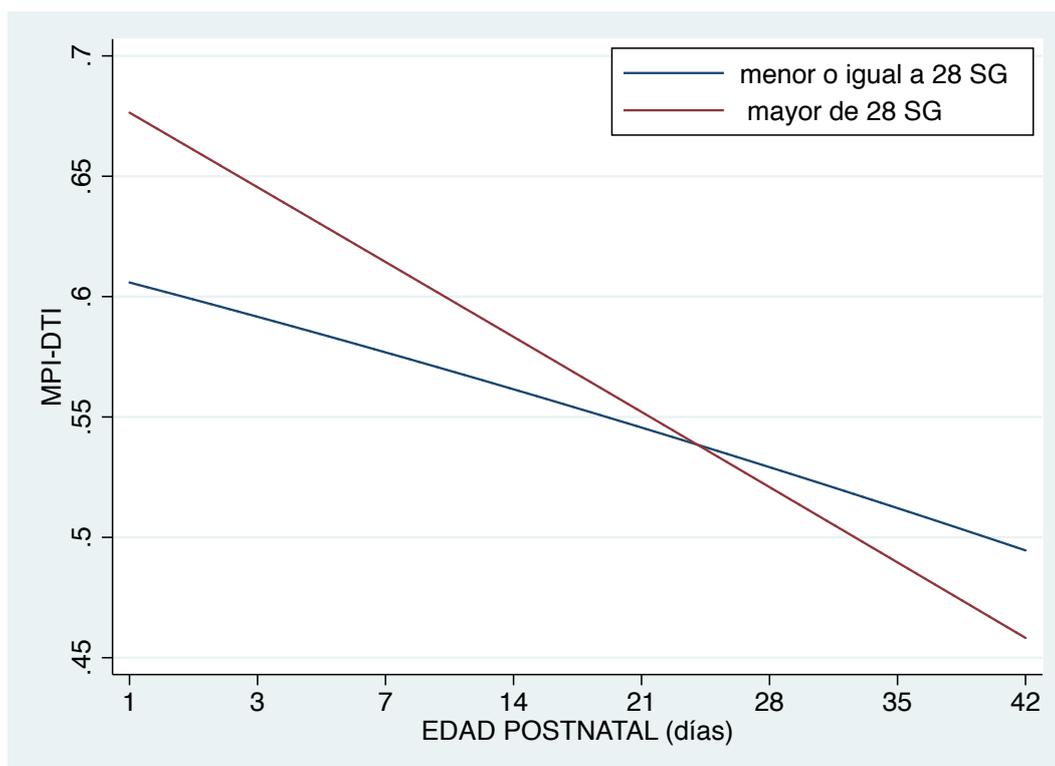


Figura 30. Evolución postnatal del MPI-DTI de VI en función de la EG agrupada.

### 3.3.2 Evolución de la función miocárdica en pacientes PEG

Como ya hemos mencionados los pacientes PEG presentan unas características particulares que lo convierten en un grupo de especial interés. Quisimos comprobar si existían diferencias en la evolución de la función miocárdica entre los pacientes PEG y aquellos con peso adecuado para la edad gestacional.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en ningún momento y en ninguna de las variables estudiadas.

Las siguientes gráficas muestran la evolución de los distintos parámetros ecocardiográficos en estos 2 grupos.

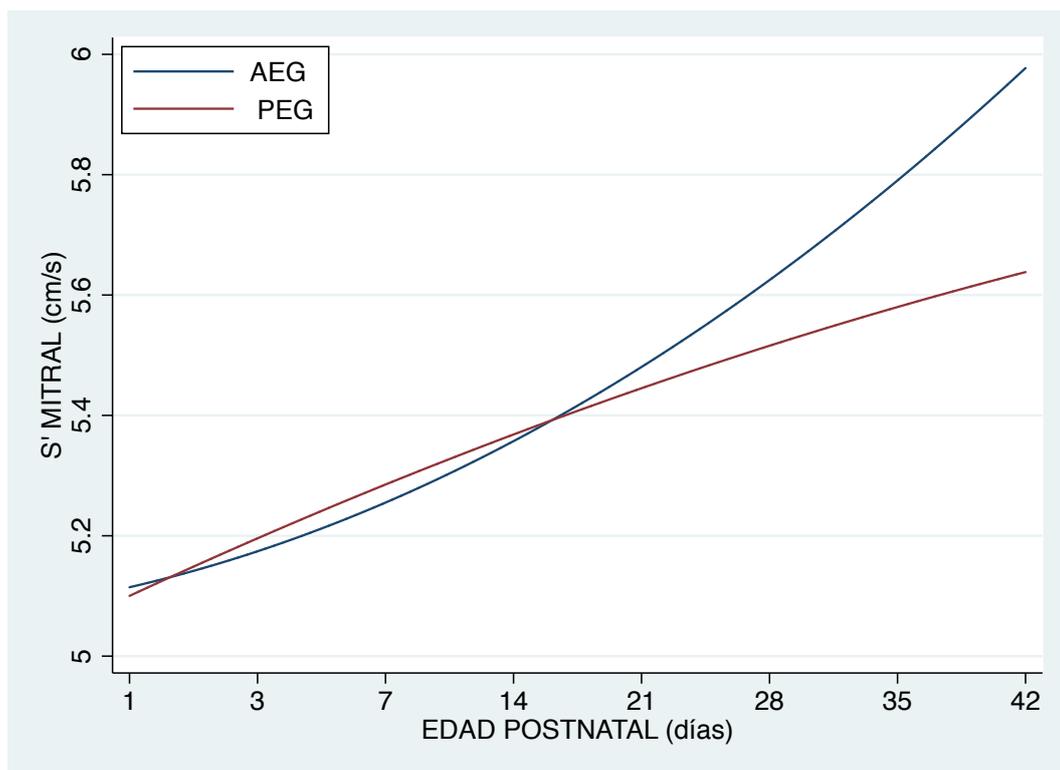


Figura 31. Evolución postnatal de onda S' mitral en función de peso al nacimiento.

AEG: adecuado a la edad gestacional. PEG: pequeño para la edad gestacional.

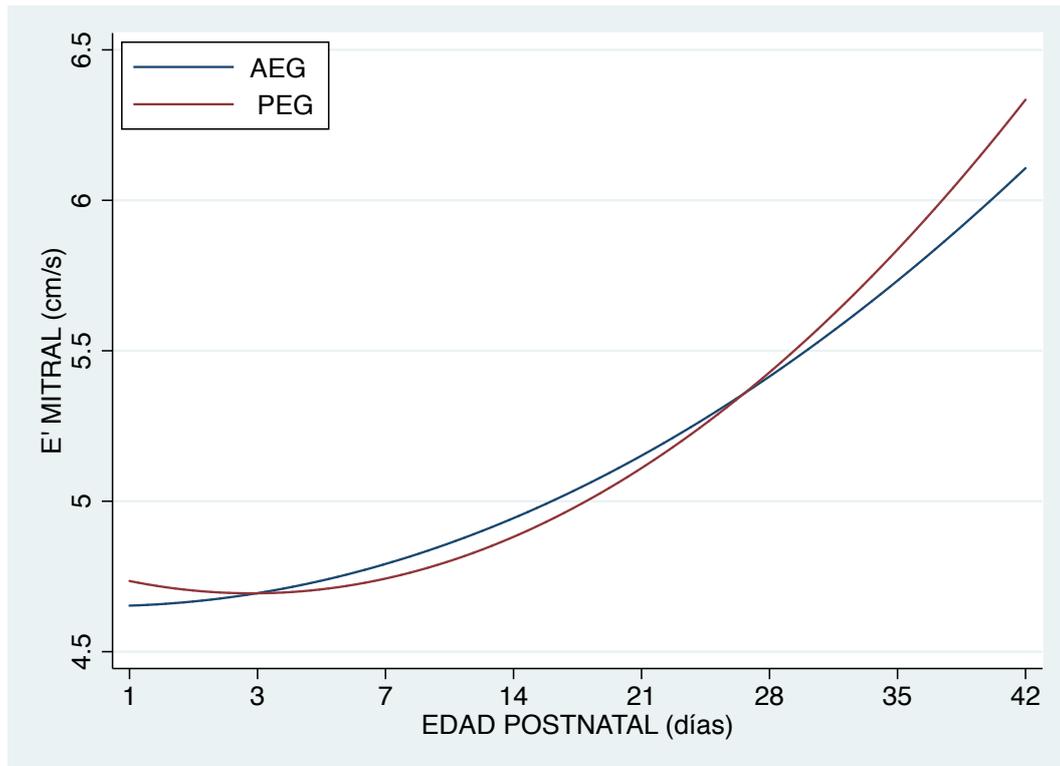


Figura 32. Evolución postnatal de onda E' mitral en función de peso al nacimiento.

AEG: adecuado a la edad gestacional. PEG: pequeño para la edad gestacional.

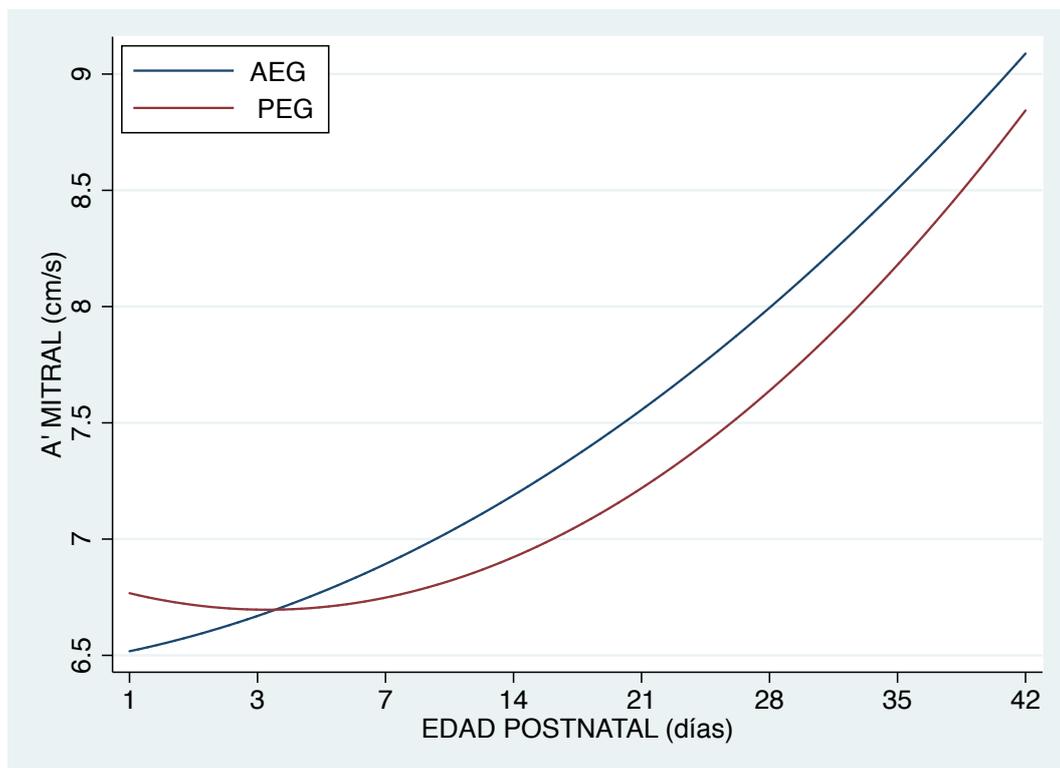


Figura 33. Evolución postnatal de onda A' mitral en función de peso al nacimiento.

AEG: adecuado a la edad gestacional. PEG: pequeño para la edad gestacional.

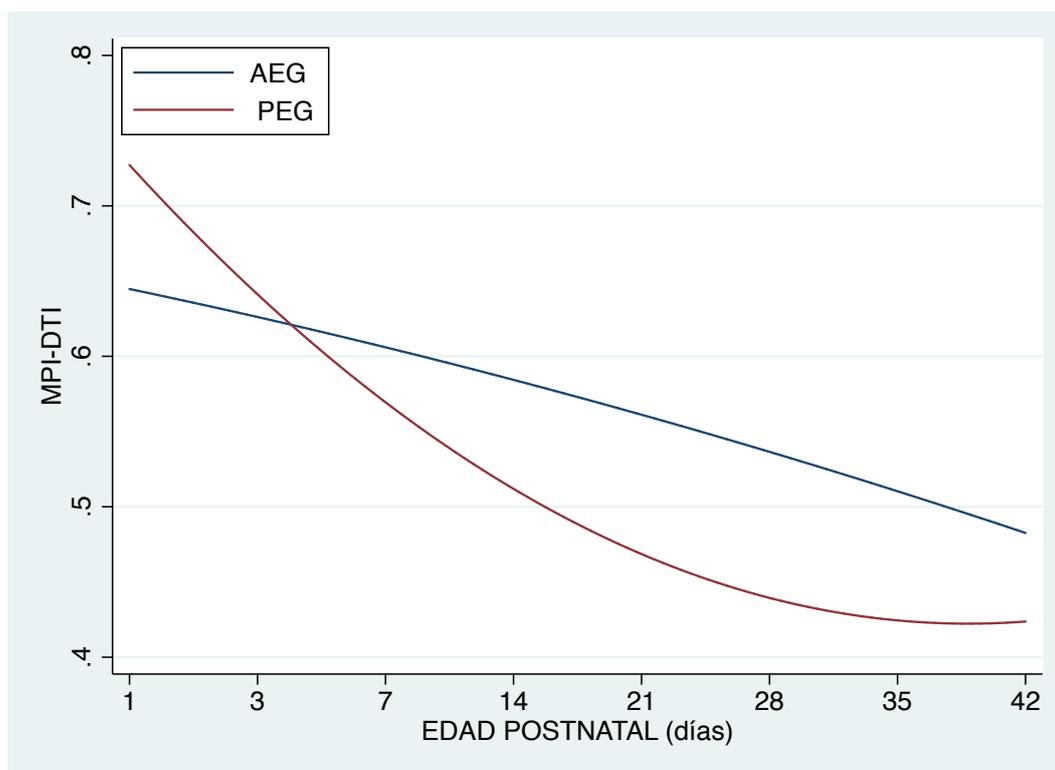


Figura 34. Evolución postnatal del MPI-DTI de VI en función del peso al nacimiento.

AEG: adecuado a la edad gestacional. PEG: pequeño para la edad gestacional.

### 3.3.3 Edad gestacional al nacimiento frente a edad postconcepcional

Tras la descripción de la evolución de los distintos parámetros en base a la EG al nacimiento y edad postnatal, quisimos analizar si existían diferencias en los parámetros basados en la EG corregida como se muestra en la siguiente tabla.

VARIABLE	EG NACIMIENTO	EG CORREGIDA	DIFERENCIA	P
<b>S' MITRAL</b>	5,06 ± 0,31	5,48 ± 0,18	- 0,42	<b>0,0000</b>
<b>E' MITRAL</b>	4,64 ± 0,32	6,42 ± 3,77	-1,78	<b>0,0003</b>
<b>A' MITRAL</b>	6,42 ± 0,70	7,66 ± 0,72	-1,23	<b>0,0000</b>
<b>MPI-DTI</b>	0,62 ± 0,10	0,56 ± 0,05	+ 0,06	<b>0,0000</b>
<b>FA</b>	35,62 ± 2,75	37,06 ± 1,36	- 1,43	<b>0,0000</b>

Tabla 22. Comparación de las medias de los distintos parámetros ecocardiográficos en función de la edad gestacional y la corregida. Parámetros expresados como media y desviación estándar.

Tras comprobar que existen diferencias significativas en las variables ecocardiográficas estudiadas, de aquí en adelante tomaremos como referencia los valores basados en los días de vida y de edad corregida en lugar de EG al nacimiento. En base a ellos hemos llevado a cabo el cálculo de percentiles en nuestra muestra.

### 3.3.3.1.1 Percentiles de función miocárdica de VI mediante DTI

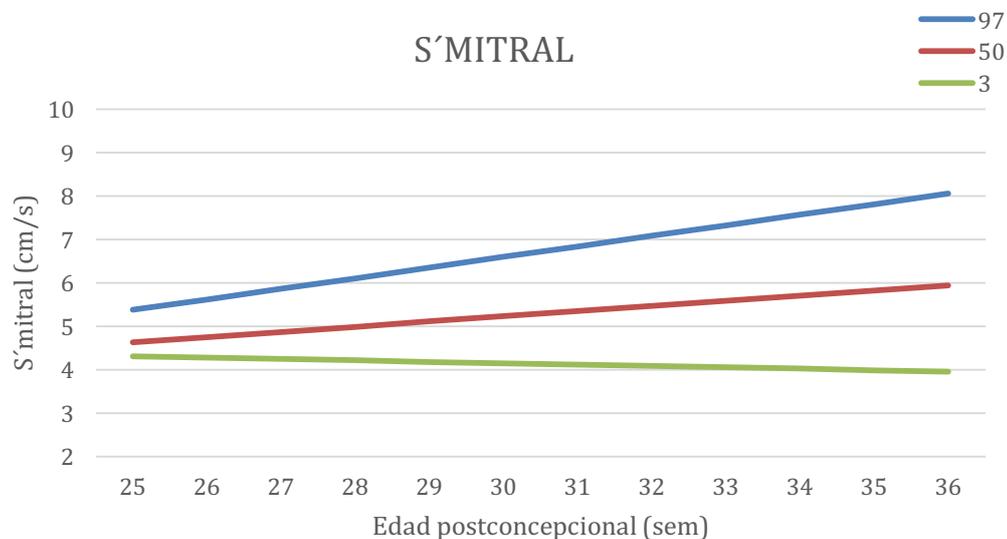


Figura 35. Percentiles de la onda S' mitral en nuestra cohorte de RNPT MBP.

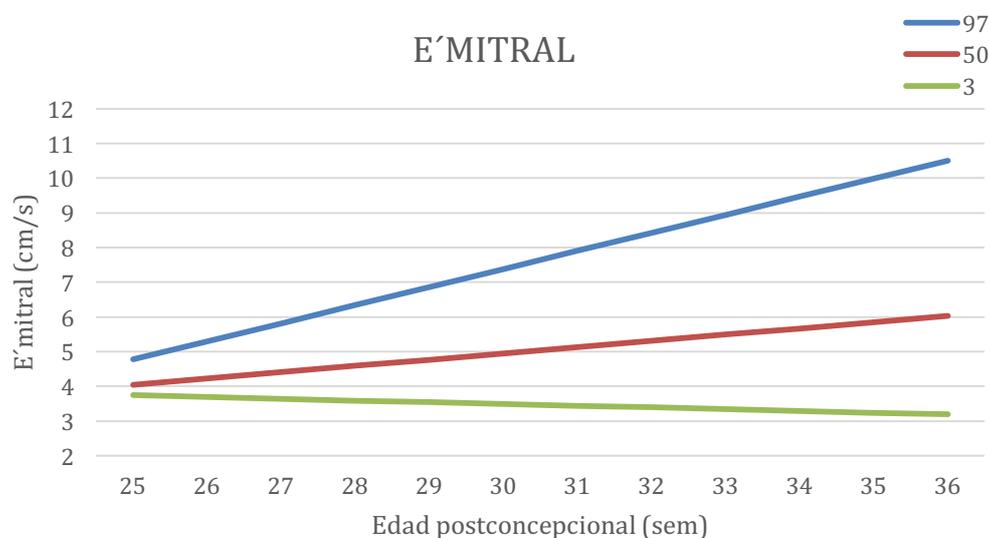


Figura 36. Percentiles de la onda E' mitral en nuestra cohorte de RNPT MBP.

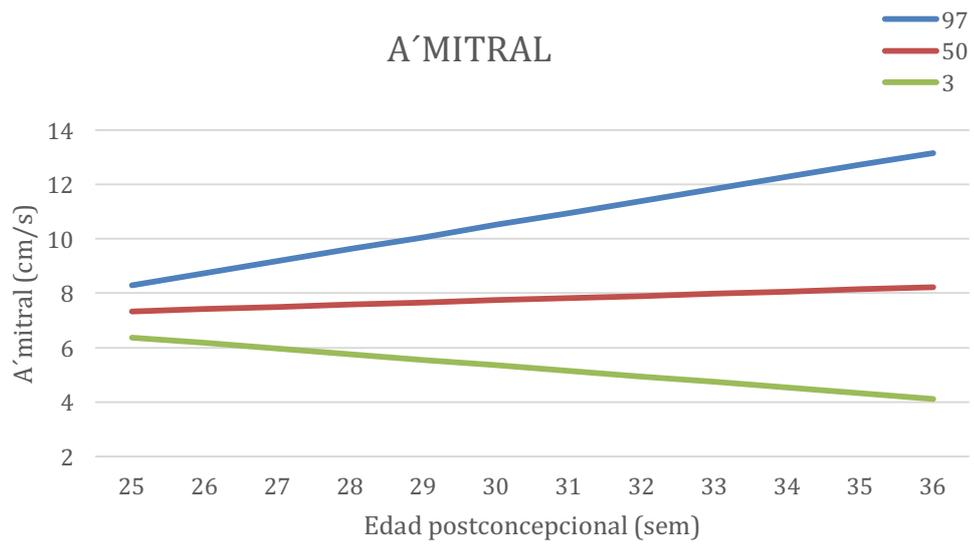


Figura 37. Percentiles de la onda A' mitral en nuestra cohorte de RNPT MBP.

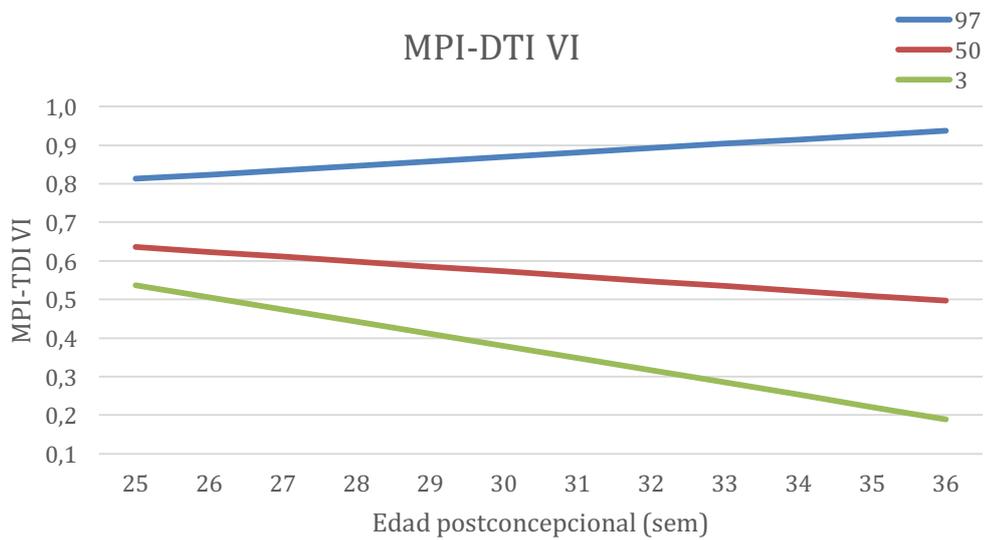


Figura 38. Percentiles del MPI-TDI VI en nuestra cohorte de RNPT MBP.

### 3.4 EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN RNPT MBP CON DAP

#### 3.4.1 Variables perinatales

En la tabla 24 se muestran las características de los pacientes en los que a la semana de vida el DA permanecía permeable.

#### 3.4.2 Ecocardiografías

En las ecocardiografías realizadas durante el periodo de estudio se valoraron distintos parámetros definitorios de DAP. A continuación, se muestran los valores obtenidos en cada parámetro en función del momento de la realización de la ecocardiografía.

MOMENTO EVALUACIÓN	N	DIÁMETRO DUCTAL	GRADIENTE	RELACIÓN AI/AO	VELOCIDAD DIASTÓLICA RPI
<b>1</b>	32	1,20±0,62	12,52±7,26	1,31±0,38	23,65±11,35
<b>3</b>	17	1,66±0,71	12,19±7,15	1,73±0,49	38,91±12,37
<b>7</b>	16	1,64±0,86	18,73±10,37	1,50±0,45	39,46±13,87
<b>14</b>	14	1,71±0,81	20,90±11,23	1,51±0,41	50,53±22,48
<b>21</b>	11	1,70±0,72	23,82±13,97	1,50±0,22	51,47±18,31
<b>28</b>	13	1,39±0,62	20,82±15,73	1,62±0,64	39,15±19,28
<b>35</b>	9	1,70±1,02	22,71±15,86	2,25±1,17	34,66±21,81
<b>42</b>	7	1,90±0,70	20,00±11,34	1,50±0,55	47,10±20,02
<b>49</b>	4	2,02±1,37	24,25±15,37	1,50±0,14	33,87±8,98
<b>56</b>	4	1,48±1,73	28,00±18,13		39,27±34,93

Tabla 23. Parámetros definitorios de DAP expresado como media y desviación estándar en función del momento de realización de la ecocardiografía expresado en días de vida.

AI/Ao: aurícula izquierda/ aorta. RPI: rama pulmonar izquierda.

VARIABLES PERINATALES	NO DAP (n=54)	DAP (n=18)	MUESTRA TOTAL (n=72)	P
EDAD GESTACIONAL	29,25 ± 1,66	28,25 ± 1,77	29,02 ± 1,72	0,04
PESO	1200 (600-1680)	1175 (800-1600)	1200 (600-1680)	0,73
SEXO: VARÓN	33 (61,11%)	10 (62,50%)	43 (61,43%)	0,92
APGAR 5 MINUTOS	8 (4-10)	6 (4-9)	7 (4-10)	0,13
CRIB	1 (0-12)	1 (0-5)	1 (0-12)	0,30
CORIOAMNIONITIS	11 (20,37%)	2 (12,50%)	13 (18,57%)	0,00
MADURACIÓN PULMONAR	49 (90,74%)	11 (68,75%)	60 (85,71%)	0,02
NO MADURACIÓN PULMONAR	5 (9,26%)	5 (31,25%)	10 (14,29%)	0,00
CESÁREA	43 (79,63%)	15 (93,75%)	58 (82,86%)	0,19
MEMBRANA HIALINA	29 (58%)	37 (77,08%)	66 (67,35%)	0,27
DBP	13 (24,07%)	10 (62,50%)	23 (32,86%)	0,004
DÍAS DE OXÍGENO	2,98 ± 7,31	3,53 ± 6,37	3,10 ± 7,07	0,51
DÍAS DE GN	1,07 ± 3,91	2,87 ± 5,11	1,49 ± 4,25	0,035
DÍAS DE CPAP	5,57 ± 5,86	8,31 ± 5,70	6,2 ± 5,89	0,045
DÍAS DE IPPV NASAL	3,01 ± 6,06	7,25 ± 9,76	3,98 ± 7,22	0,04
DÍAS VM	9,68 ± 26,41	22,25 ± 27,61	12,55 ± 27,01	0,001
OXÍGENO DOMICILIARIO	0	1 (6,67%)	1 (1,47%)	0,06
SEPSIS PRECOZ	0	1 (6,25%)	1 (1,43%)	0,06
SEPSIS TARDÍA	6 (11,11%)	6 (37,50%)	12 (17,14%)	0,014
HIV GRAVE	2 (3,70%)	0	2 (2,86%)	0,43
LESION DE SB	2 (3,70%)	0	2 (2,86%)	0,43
ROP	5 (9,26%)	2 (12,50%)	7 (10,00%)	0,70
ECN	2 (3,70%)	1 (6,25%)	3 (4,29%)	0,66
HEMORRAGIA PULMONAR	0	1 (6,25%)	1 (1,43%)	0,06
EXITUS	1 (1,85%)	1 (6,25%)	2 (2,86%)	0,35

Tabla 24. Variables perinatales de RNPT con DAP en la primera semana de vida.

### 3.4.3 Cierre espontáneo del DAP

En la tabla 23 observamos como el número de pacientes con DAP disminuye a medida que avanza la edad postnatal como consecuencia de la evolución hacia el cierre espontáneo. En la siguiente gráfica mostramos los pacientes que presentaban DAP en cada momento de la evaluación. Ninguno de ellos recibió tratamiento para el cierre del DAP, los pacientes tratados serán descritos posteriormente de manera independiente.

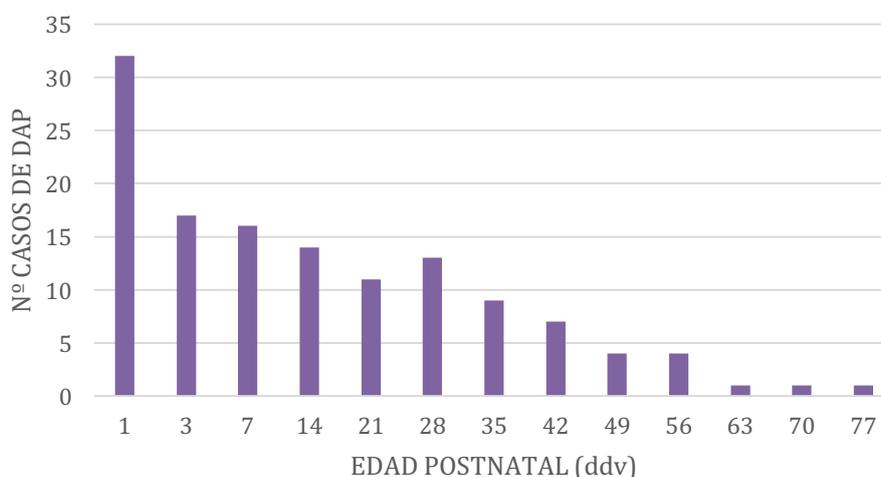


Figura 39. Evolución del DAP en nuestra población. Número de casos en cada momento.

A continuación, mostramos la prevalencia de DAP en nuestra población de estudio a lo largo del tiempo antes del alta hospitalaria, estratificando por edad gestacional al nacimiento (fig. 40) y por peso al nacimiento (fig. 41).

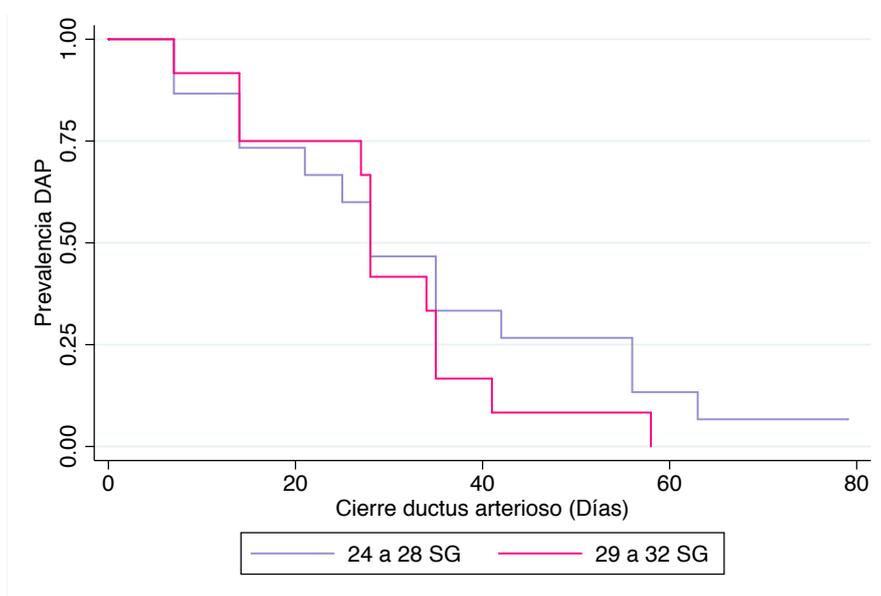


Figura 40. Prevalencia de permeabilidad ductal estratificada por edad gestacional a lo largo del tiempo antes del alta hospitalaria.

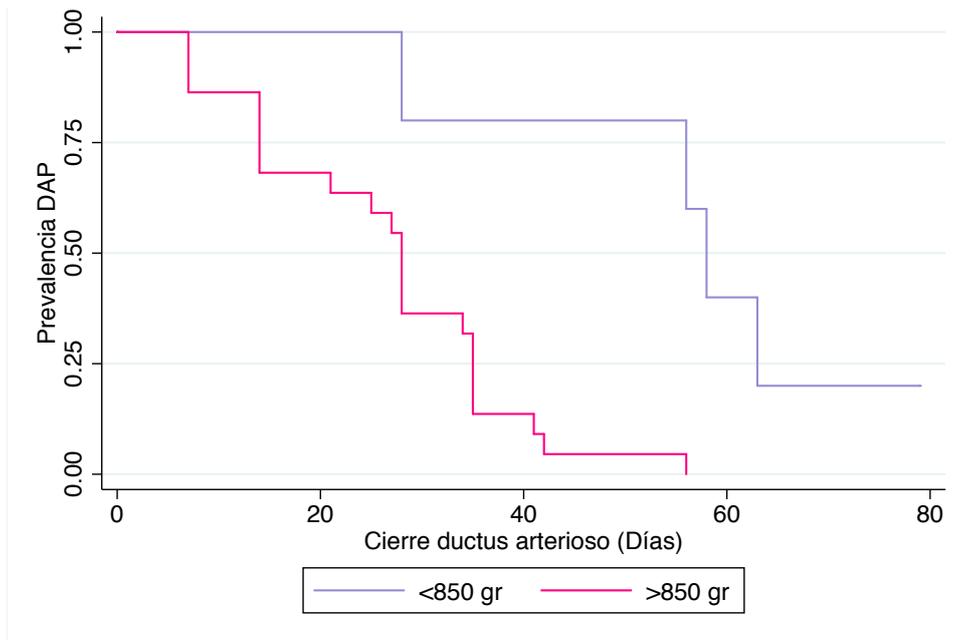


Figura 41. Prevalencia de permeabilidad ductal estratificada por peso al nacimiento a lo largo del tiempo antes del alta hospitalaria.

### 3.4.4 Cierre farmacológico

En nuestra unidad, incluyendo durante el periodo de estudio, es utilizada la indometacina para la profilaxis de HIV en todos los RNPT  $\leq 1.000$  gramos y/o  $\leq 28$  SG, durante los 3 primeros días de vida.

Independientemente del uso de indometacina profiláctica, en nuestra cohorte fueron cuatro los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico para el cierre ductal. Ningún paciente necesitó cierre quirúrgico.

Las características de estos pacientes, así como los fármacos utilizados, son mostrados en la tabla 25.

PACIENTE	EG	PRN	ANTECEDENTES	INDOMETACINA PROFILÁCTICA	COMORBILIDAD	DAP	EDAD	FÁRMACO	EVOLUCIÓN
1	27+5	1.150	Gemelar Corioamnionitis materna Sepsis precoz por E. Coli	No	HIV II derecha IRA	Robo diastólico Ao descendente, AI/Ao 1,8, diámetro ductal 2 mm	12 19	Ibuprofeno Ibuprofeno	Destete 21 ddv
2	30+3	1.000	CIR Oligoamnios	No	Imposibilidad destete	Diámetro 3 mm, diástole RPI 62 cm/s, gradiente 18 m/s, robo aorta descendente, AI/Ao 2,5, IM moderada	41	Paracetamol	Destete 60 ddv
3	26+2	850	Preeclampsia CIR	Si	Acidosis metabólica, hipotensión, IRA, edema pulmonar	Diámetro 4 mm, diástole RPI 77 cm/s, AI/Ao 1,8, robo aorta descendente, IM moderada	14 21 25	Ibuprofeno Ibuprofeno Paracetamol	Destete 92 ddv Oxígeno domiciliario
4	29+6	740	CIR	No	Edema pulmonar	Diámetro 3,7 mm, diástole RPI 69 cm/s, AI/Ao 1,8	56 61	Ibuprofeno Ibuprofeno	Traqueostomía

Tabla 25. Pacientes que recibieron tratamiento farmacológico para el cierre del ductus

PRN: peso de recién nacido. CIR: crecimiento intrauterino retardado. HIV: hemorragia intraventricular. IRA: insuficiencia renal aguda. RPI: rama pulmonar izquierda. Ao: aorta. AI/Ao: relación aurícula izquierda/aorta. IM: insuficiencia mitral. ddv: días de vida. mm: milímetros. cm/s: centímetros/segundo.

Conscientes de no poder extraer conclusiones, mención especial merece un paciente concreto de nuestra cohorte. Con una EG de 26+3 SG y un PRN de 1.100 gramos, presentó un DAP desde los 9 días de vida con un diámetro máximo de 4 mm. Sin repercusión clínica, no recibió tratamiento para su cierre durante su ingreso y el DA permaneció abierto al alta hospitalaria con un diámetro <2 mm. Tras seguimiento cardiológico, precisa cierre percutáneo del DAP a los 3 años de edad.

Mostramos a continuación la evolución del diámetro ductal y de la función miocárdica durante su estancia en nuestra unidad.

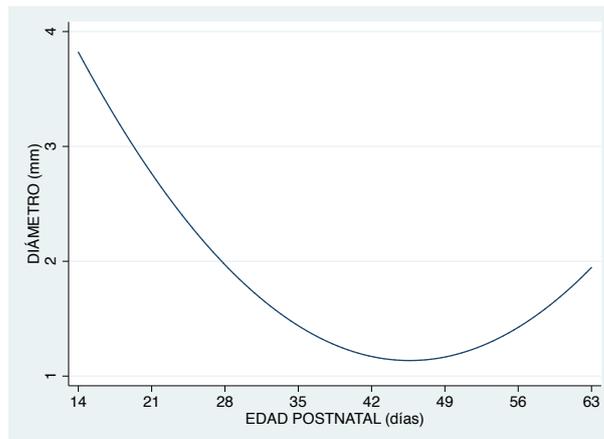


Figura 42. Evolución del diámetro ductal durante su estancia hospitalaria.

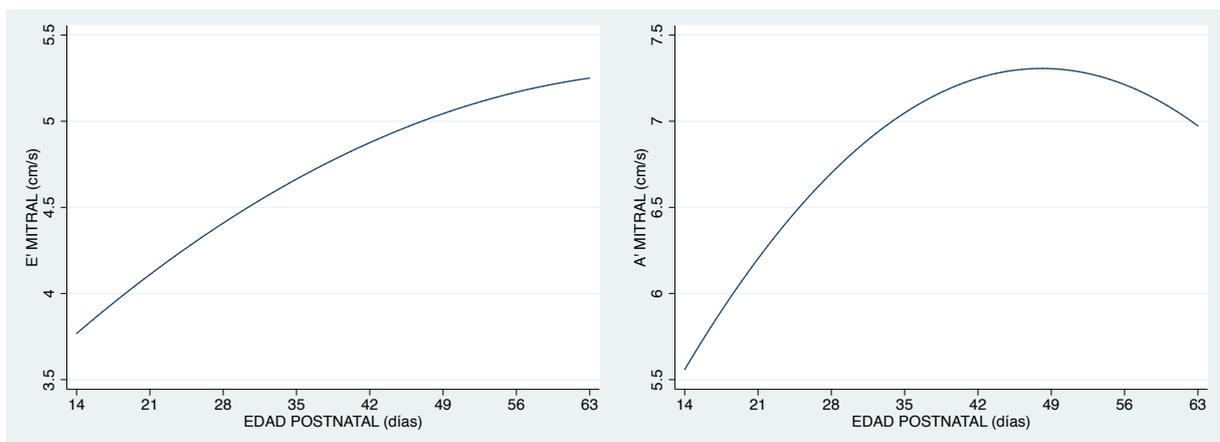


Figura 43. Evolución de la función diastólica durante su estancia hospitalaria.

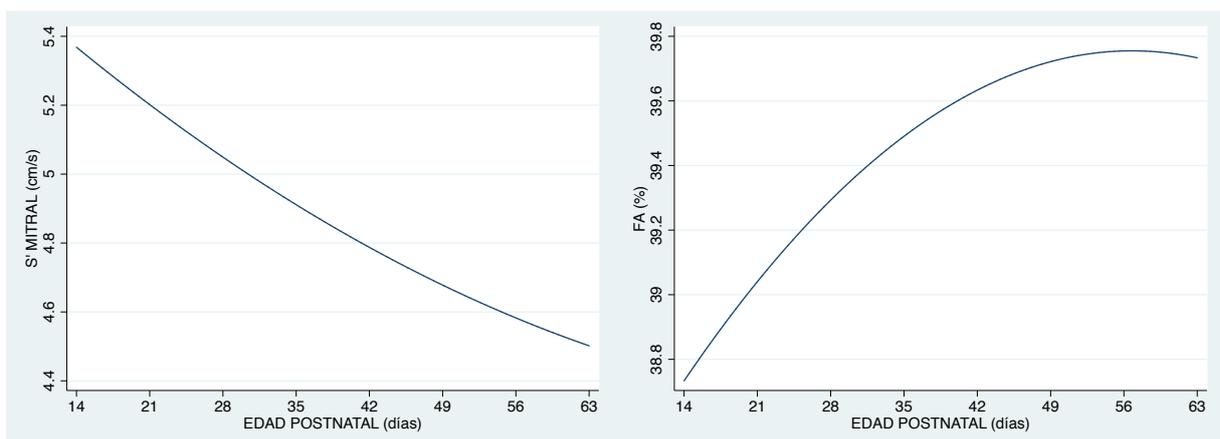


Figura 44. Evolución de la función sistólica durante su estancia hospitalaria.

Dado el uso de indometacina profiláctica y el reducido número de pacientes que recibieron tratamiento para el cierre del DAP, quisimos comprobar si en nuestra cohorte existía una mayor incidencia de comorbilidades relacionadas con la presencia de DAP. Para ello, en la siguiente tabla mostramos la comparativa de nuestra cohorte con los resultados de la Vermont Oxford Network (VON) y la SEN.

	HU PUERTA DEL MAR (2016)	VON (2016)	SEN (2013)
<b>Mortalidad</b>	10%	12,2%	15,5%
<b>DBP</b>	12,3%	23,8%	14,7%
<b>HIV grave</b>	3,1%	7,6%	10,1%
<b>LPV</b>	1,4%	3%	2,8%
<b>ECN</b>	5,7%	4,6%	3,4%
<b>Cirugía ECN</b>	1,9%	3,3%	3,4%
<b>ROP severa</b>	3,5%	5,7%	4,6%
<b>DAP</b>	23,2%	27,2%	32,3%
<b>Indometacina*</b>	32,1%	12,4%	10,8%
<b>Ibuprofeno</b>	1,8%	7%	18,4%
<b>Ligadura DAP</b>	1,9%	3,2%	7,1%

Tabla 26. Comparativa de comorbilidades de nuestra cohorte con la VON y la SEN

\*Indometacina por cualquier motivo, no sólo como tratamiento para el cierre ductal.

DBP: displasia broncopulmonar. HIV: hemorragia intraventricular. LPV: leucomalacia periventricular. ECN: enterocolitis necrotizante. ROP: retinopatía de la prematuridad. DAP: ductus arterioso persistente.

### 3.4.5 Función miocárdica en pacientes con DAP

#### 3.4.5.1 Duración

Tras analizar la evolución natural del DTI en los RNPT MBP, exploramos las diferencias existentes en dicha evolución en base a la presencia de DAP, independientemente de la magnitud de este.

Las siguientes gráficas muestran cada uno de los parámetros derivados del DTI en pacientes con y sin DAP.

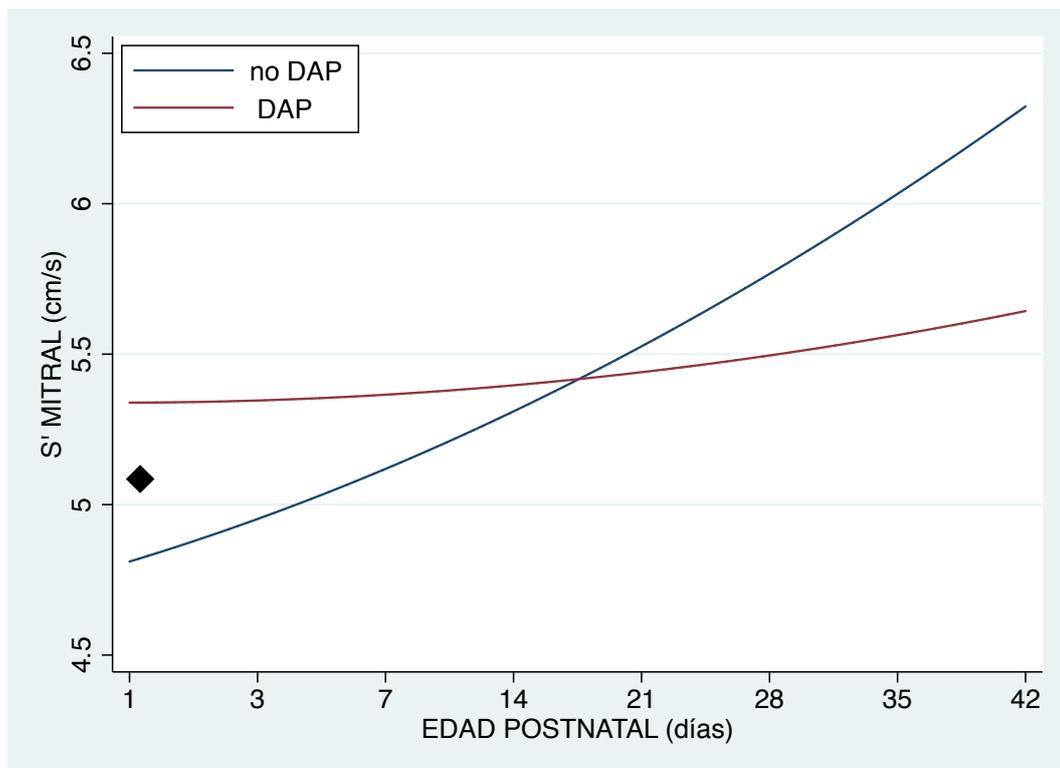


Figura 45. Evolución postnatal de la onda S' mitral en RNPT con y sin DAP.

Significación estadística marcada con un rombo.

A las 24 horas de vida la velocidad de la onda S' mitral en pacientes con DAP es de  $5,49 \pm 1,03$  cm/s frente a la de pacientes sin DAP que es de  $5,09 \pm 0,83$  cm/s.  $p = 0,04$ .

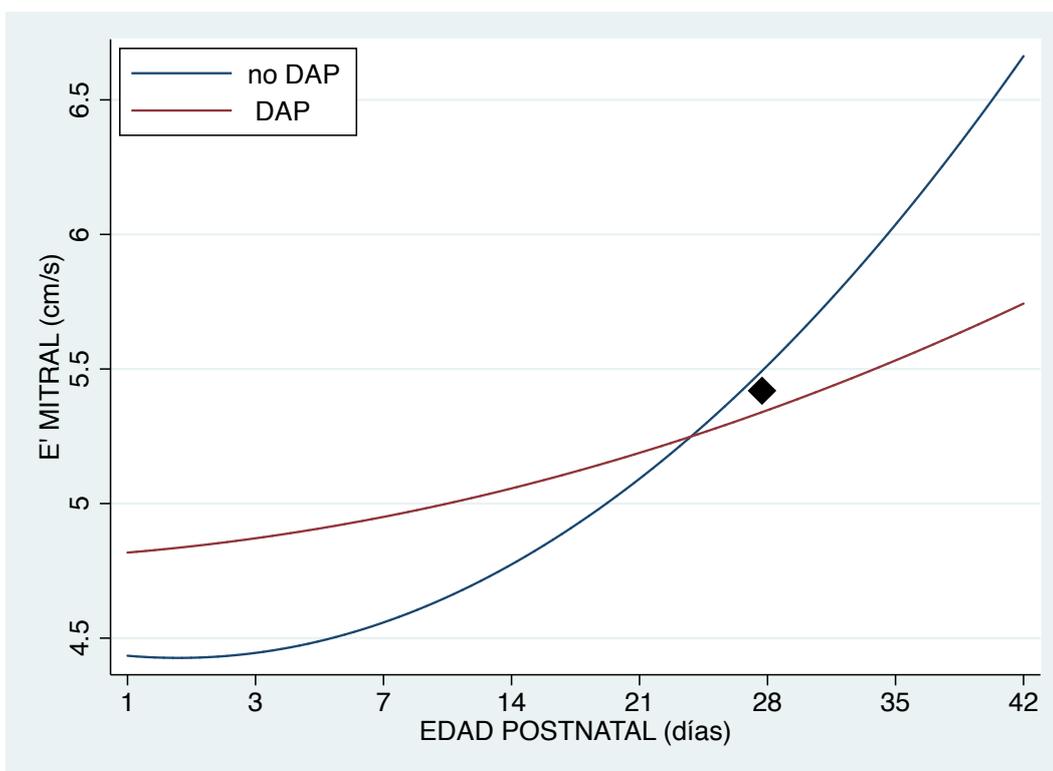


Figura 46. Evolución postnatal de la onda E' mitral en RNPT con y sin DAP.

Significación estadística marcada con un rombo.

A los 28 días de vida la velocidad de la onda E' mitral en pacientes con DAP es  $4,51 \pm 0,85$  cm/s frente a los  $5,56 \pm 1,03$  cm/s de los pacientes sin DAP.  $p = 0,02$ .

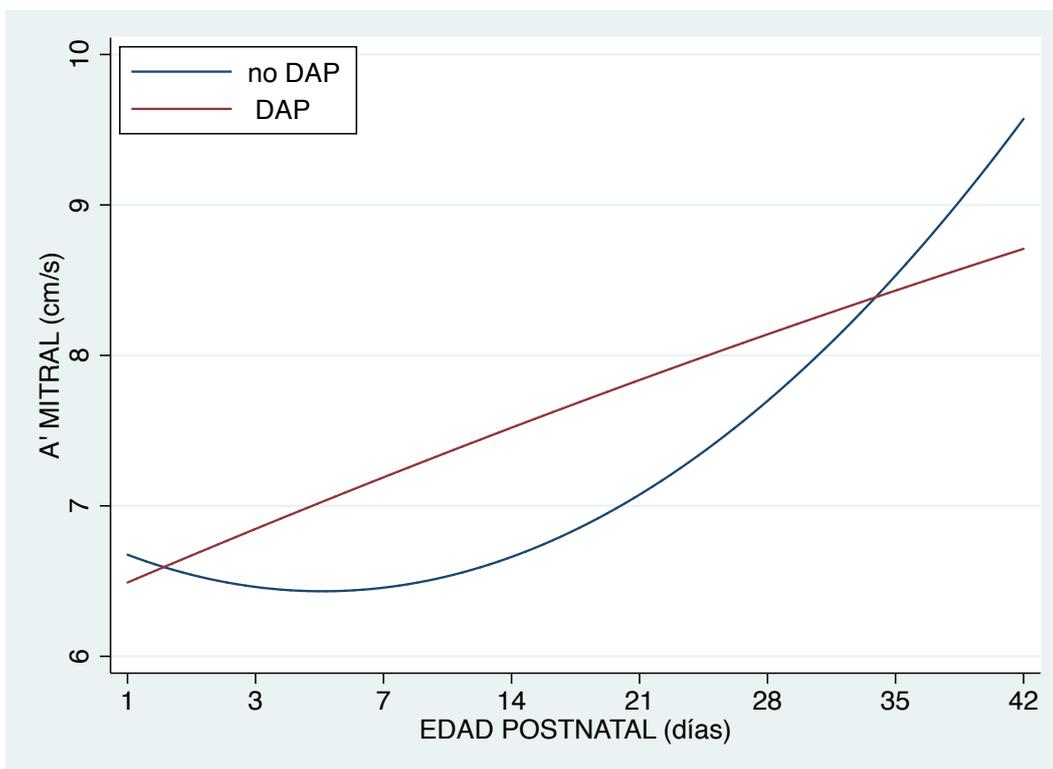


Figura 47. Evolución postnatal de la onda A' mitral en RNPT con y sin DAP.

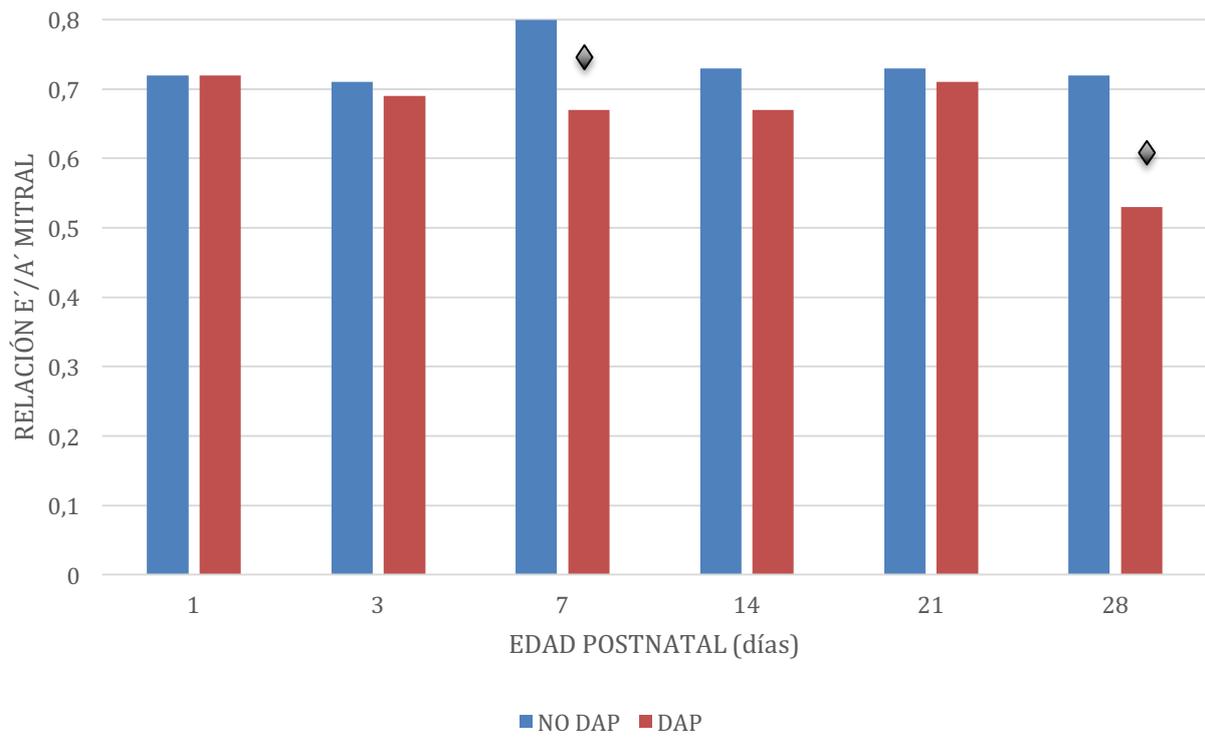


Figura 48. Relación E'/A' mitral en pacientes con y sin DAP durante los primeros 28 días de vida. Significación estadística marcada con un rombo. A los 7 días de vida 0,67 Vs 0,80 ( $p= 0,02$ ) y a los 28 días de vida 0,53 Vs 0,72 ( $p=0,05$ ).

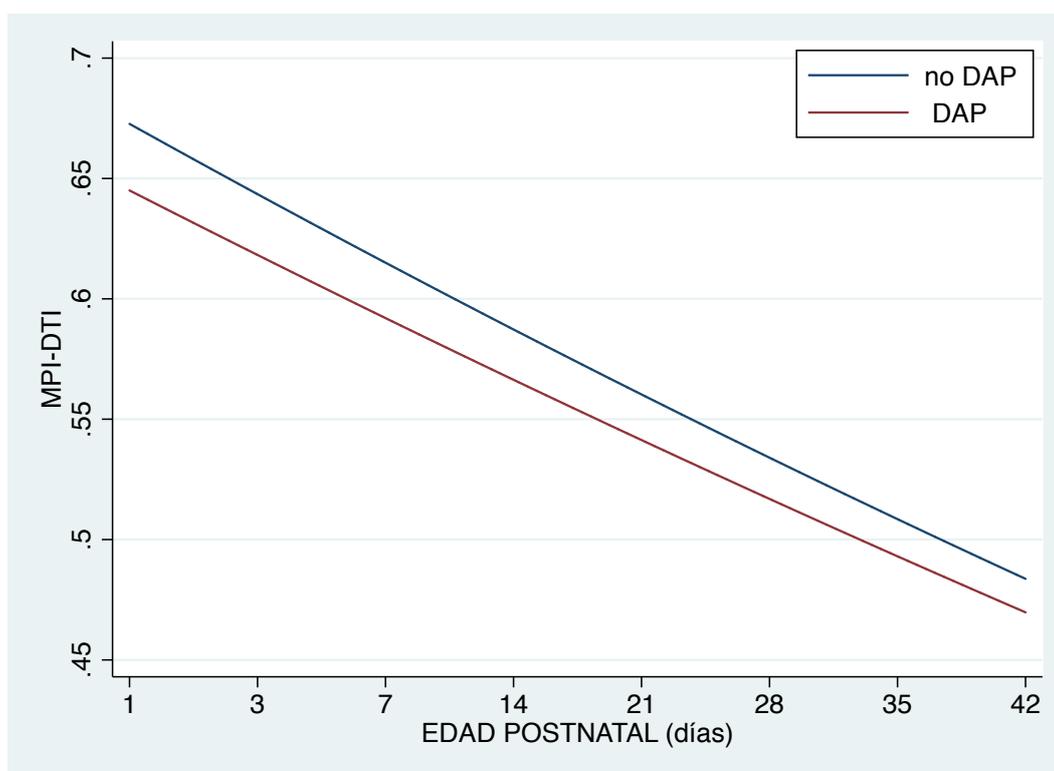


Figura 49. Evolución postnatal del MPI-DTI de VI en RNPT con y sin DAP.

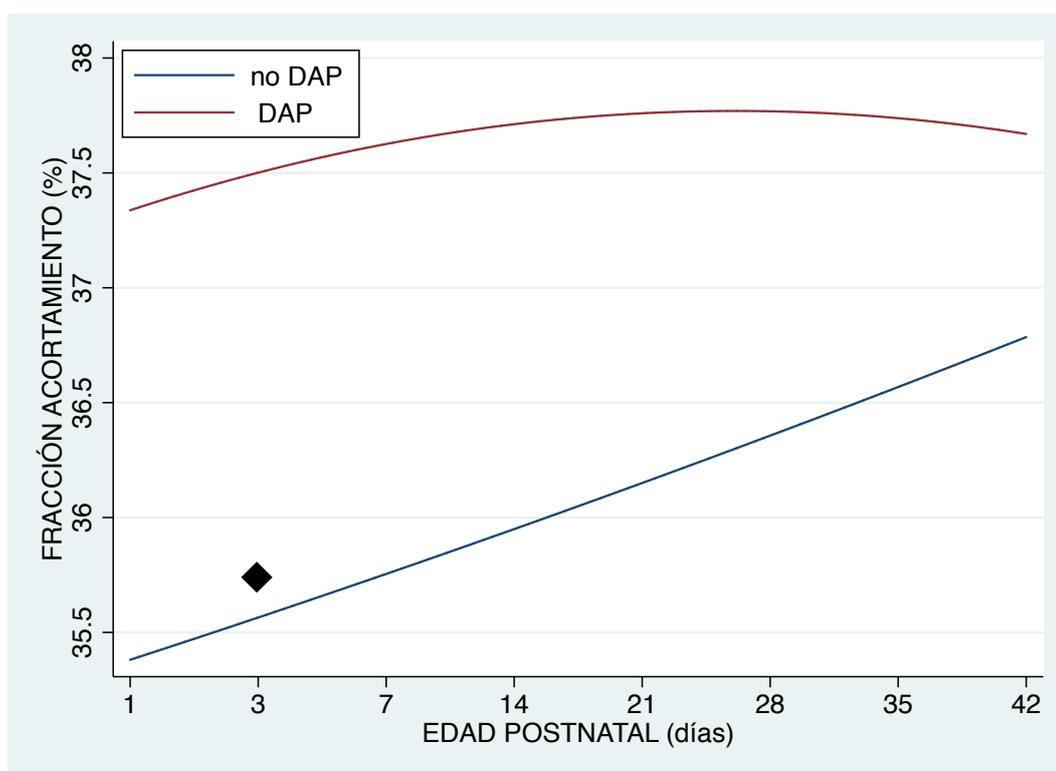


Figura 50. Evolución postnatal de la fracción de acortamiento en RNPT con y sin DAP.

Significación estadística marcada con un rombo.

A los 3 días de vida el valor de la FA en pacientes con DAP es  $42,38 \pm 8,27\%$  frente a  $37,22 \pm 7,35\%$  de los pacientes sin DAP ( $p = 0,01$ ).

A continuación, las tablas muestran las medias, desviación estándar y significación estadística de cada uno de los parámetros derivados del DTI en base a la presencia de DAP y en función del momento de estudio.

PRIMERAS 24 HORAS DE VIDA

	NO DAP (n= 21)	DAP (n=32)	TOTAL (n= 53)	P
S´ Mitral	5,09 ±0,83	5,49 ±1,03	5,27 ±0,94	0,04
E´ Mitral	4,48 ±0,93	4,75 ±0,99	4,61 ±0,96	0,15
A´ Mitral	6,51 ±1,58	6,86 ±1,65	6,67 ±1,61	0,29
MPI-DTI	0,68 ±0,25	0,59 ±0,16	0,64 ±0,22	0,05
FA	36,37 ±6,81	36,85 ±8,59	36,60 ±7,67	0,94

Tabla 27. Parámetros derivados del DTI en las primeras 24 horas de vida en RNPT con y sin DAP.

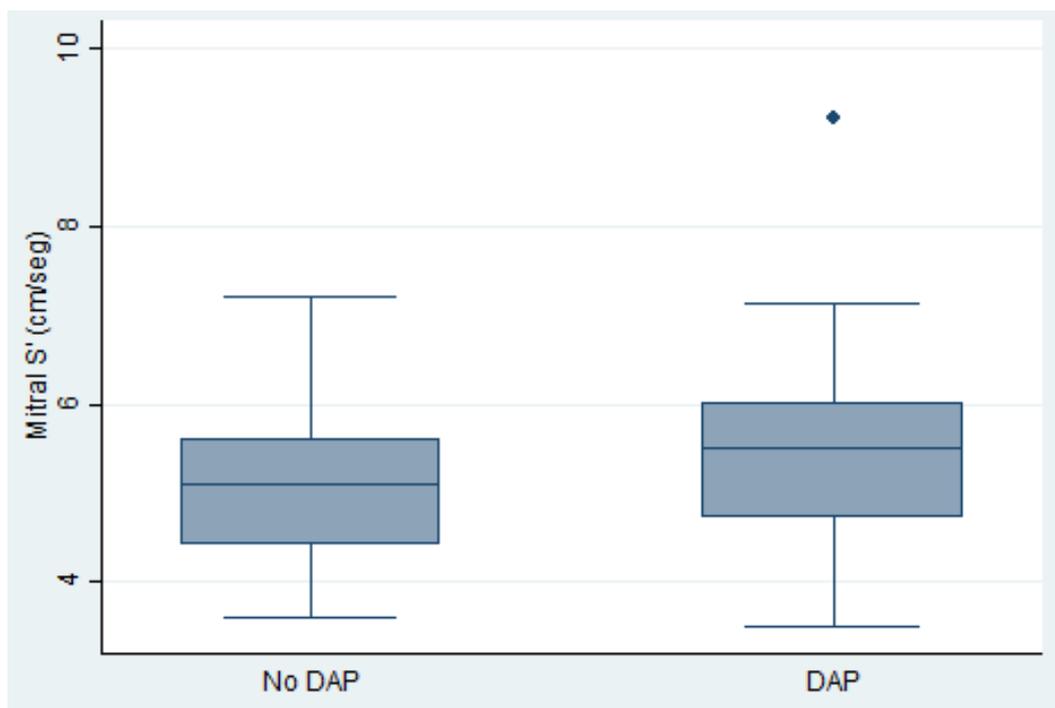


Figura 51. Diferencias de la onda S´ mitral en las primeras 24 horas de vida en función de la presencia de DAP.

Significación estadística p=0,04.

## 28 DÍAS DE VIDA

	NO DAP (n=44)	DAP (n=13)	TOTAL (n=57)	P
S´ Mitral	5,65 ±0,88	5,02 ±1,30	5,51 ±1,01	0,09
E´ Mitral	5,56 ±1,03	4,51 ±0,85	5,33 ±1,08	0,02
A´ Mitral	8,26 ±2,36	8,56 ±1,87	8,32 ±2,23	0,81
MPI-DTI	0,52 ±0,13	0,58 ±0,20	0,53 ±0,15	0,55
FA	36,22 ±4,65	37,57 ±5,70	36,48 ±4,80	0,65

Tabla 28. Parámetros derivados del DTI a los 28 días de vida en RNPT con y sin DAP.

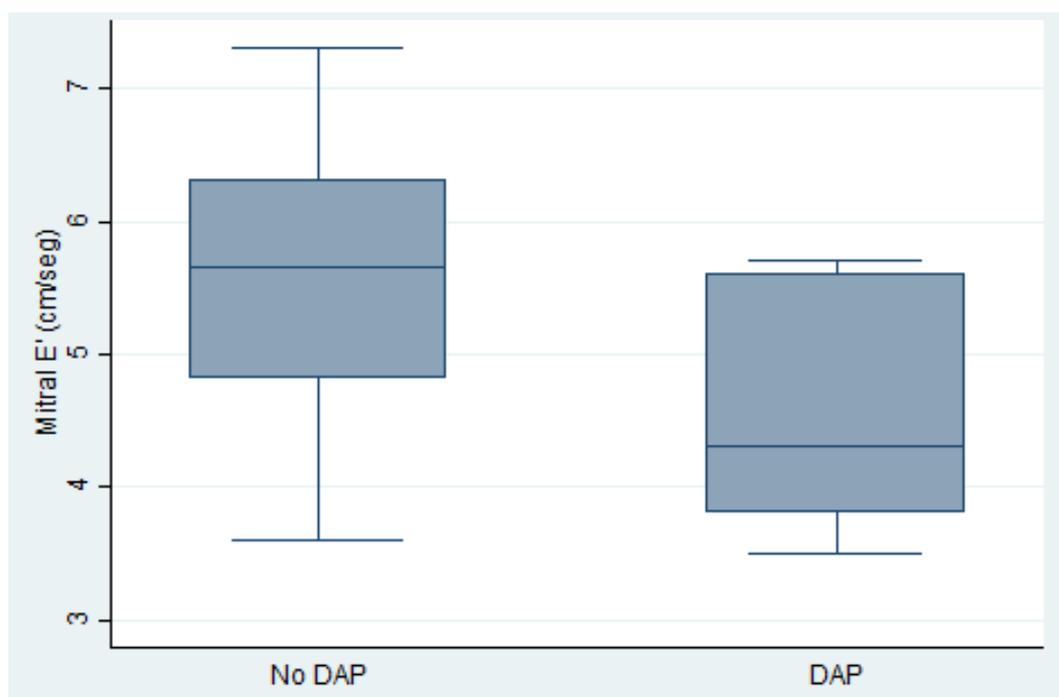


Figura 52. Diferencias de la onda E´ mitral a los 28 días de vida en función de la presencia de DAP. Significación estadística  $p=0,02$ .

36 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL CORREGIDA

	NO DAP (n=21)	DAP (n=3)	TOTAL (n=24)	P
S' Mitral	6,06 ±0,97	5,18 ±0,77	5,93 ±0,98	0,13
E' Mitral	6,83 ±2,09	4,81 ±1,01	6,54 ±2,09	0,07
A' Mitral	10,62 ±2,23	7,49 ±0,42	10,17 ±2,35	0,02
MPI-DTI	0,49 ±0,15	0,67 ±0,47	0,52 ±0,21	0,91
FA	36,11 ±4,84	42,85 ±8,41	36,75 ±5,36	0,18

Tabla 29. Parámetros derivados del DTI a las 36 semanas de edad corregida en RNPT con y sin DAP.

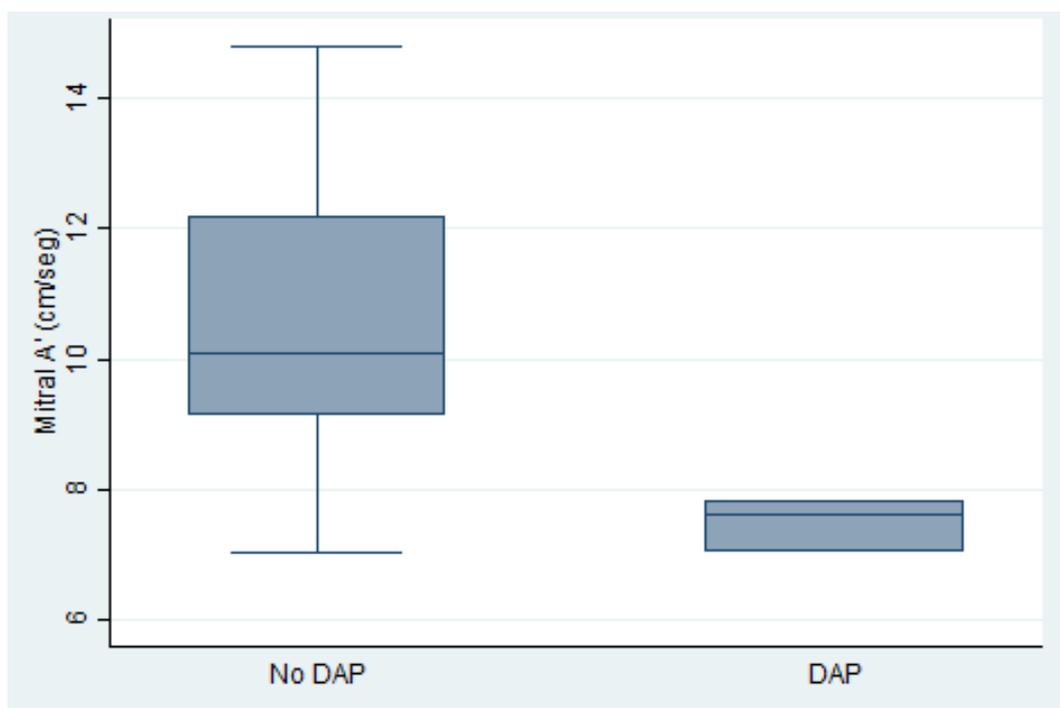


Figura 53. Diferencias de la onda A' mitral a las 36 semanas de edad corregida en función de la presencia de DAP.

Significación estadística  $p=0,02$ .

Tras comprobar la importancia de la función diastólica, más concretamente la onda A' mitral, examinamos la correlación existente con la duración del DAP.

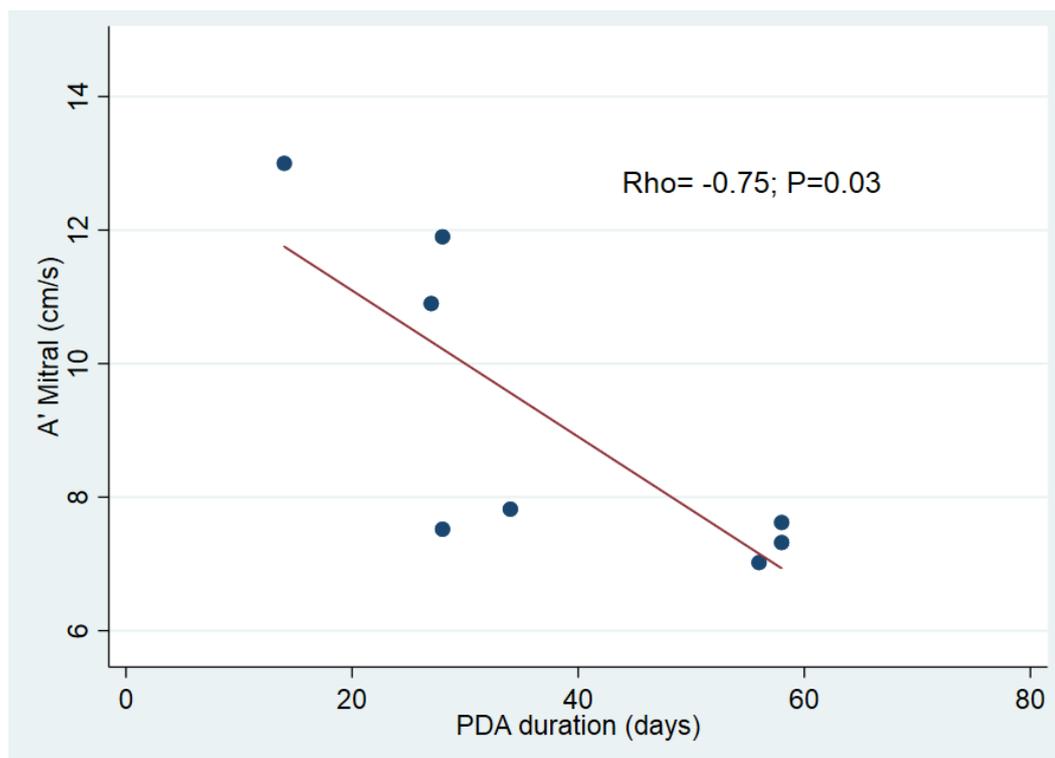


Figura 54. Correlación entre la onda A' mitral a las 36 semanas de edad corregida y la duración del DAP en días.

Puesto que encontramos correlación entre la duración del DAP y la onda A' mitral a las 36 semanas de EG corregida, quisimos comprobar si ocurría lo mismo con el diámetro ductal. En este caso, no encontramos correlación ni con el diámetro en un momento puntual ( $Rho\ 0,5$ ;  $p = 0,66$ ) ni con el diámetro máximo del DA ( $Rho\ 0,05$ ;  $p = 0,83$ ).

Así mismo, examinamos modelos predictores de la onda A' mitral a las 36 semanas de EG corregida incluyendo tanto variables perinatales como variables de duración y magnitud del DAP.

VARIABLES	MODELO 1		MODELO 2		MODELO 3	
	Coef	P	Coef	P	Coef	P
EG	-0,66	0,008	-1,38	0,049	-1,22	0,029
PRN	0,006	0,000				
Duración DAP	-0,09	0,000	-0,13	0,014	-0,12	0,004
Diámetro máximo DAP	-0,32	0,30	0,32	0,55		
Días ventilación mecánica	0,03	0,000				

Figura 55. Modelos predictivos de onda A' mitral a las 36 semanas de edad corregida.

3.4.5.2 Magnitud

Tras verificar la correlación existente entre duración del DAP y la función miocárdica valorada por DTI, hicimos lo propio con la magnitud del DA.

MAGNITUD	DTI	COEFICIENTE	P
DIÁMETRO	S´ MITRAL		0,36
	E´ MITRAL		0,61
	A´ MITRAL	0,21	0,02
GRADIENTE MÁXIMO	S´ MITRAL		0,86
	E´ MITRAL		0,97
	A´ MITRAL		0,51
VELOCIDAD DIASTOLICA RPI	S´ MITRAL	0,23	0,03
	E´ MITRAL		0,54
	A´ MITRAL		0,06
RELACIÓN AI/AO	S´ MITRAL		0,23
	E´ MITRAL		0,43
	A´ MITRAL		0,58

Figura 56. Correlación entre los parámetros ecocardiográficos definitorios de la magnitud del DAP y los derivados del DTI. RPI: rama pulmonar izquierda.

Tras comprobar cómo la función miocárdica se afecta con la persistencia del DA en el tiempo, sin tener en cuenta la magnitud del mismo, valoramos la existencia de correlación entre ambas variables. Como muestra la figura 57 no encontramos correlación entre el diámetro ductal y la duración del mismo (Rho= 0,08, p= 0,43). Por el contrario, sí que encontramos correlación entre la duración del DA y la edad gestacional (Rho= -0,33, p= 0,00), peso al nacimiento (Rho= -0,53, p= 0,00) y PEG (Rho= 0,16, p= 0,03).

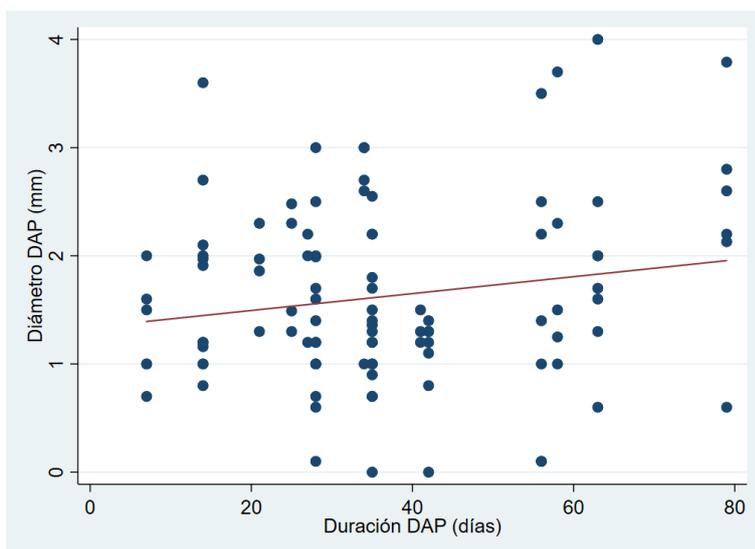


Figura 57. Correlación entre el diámetro y la duración ductal. DAP: ductus arterioso persistente.

### 3.5 COMORBILIDADES

En relación a las comorbilidades asociadas al DAP, tradicionalmente han sido tenidos en cuenta parámetros de magnitud. Hemos comprobado como la duración del DAP afecta a la función miocárdica del VI a largo plazo. Quisimos examinar si la duración del DAP se asocia también a otras comorbilidades relacionadas con la presencia de DAP.

#### 3.5.1 Displasia broncopulmonar

VARIABLES	MODELO 1		MODELO 2		MODELO 3	
	Coef	P	Coef	P	Coef	P
Duración DAP	0,04	0,00	0,02	0,17	0,004	0,03
EG			-1,8	0,00		
Días de VM					0,005	0,00

Figura 58. Modelos predictores de displasia broncopulmonar/exitus. VM: ventilación mecánica.

El modelo 1 tiene los siguientes índices de precisión y validez diagnóstica:

PUNTO DE CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	AREA BAJO LA CURVA
<b>41,5 DÍAS</b>	42%	100%	0,71

VARIABLES	MODELO 1		MODELO 2		MODELO 3		MODELO 4		MODELO 5	
	Coef	P								
Duración DAP	0,01	0,00	0,007	0,00	0,005	0,00	0,009	0,00	0,007	0,00
EG			-0,05	0,00	-0,04	0,02	-0,03	0,18	0,001	0,96
Diámetro DAP					0,11	0,01			0,06	0,12
Diámetro máximo							0,17	0,00		
Días de VM									0,006	0,00

Figura 59. Modelos predictores de displasia broncopulmonar. VM: ventilación mecánica.

El modelo 1 tiene los siguientes índices de precisión y validez diagnóstica:

PUNTO DE CORTE	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	AREA BAJO LA CURVA
<b>31 DÍAS</b>	69%	55%	0,62

### 3.5.2 Otras comorbilidades

COMORBILIDAD	COEFICIENTE	P
HEMORRAGIA PULMONAR	10,87	0,16
HIV GRAVE	0,29	0,96
ECN	4,78	0,34
ROP	21,90	0,00

Figura 60. Correlación entre la duración del DAP y distintas comorbilidades asociadas a DAP.

### 3.6 BIOMARCADORES: NT-PROBNP

La valoración ecocardiográfica de la función miocárdica fue complementada con el análisis de un biomarcador cardíaco, el NT-proBNP, con la extracción de un total de 139 muestras.

En primer lugar, analizamos los niveles plasmáticos de NT-proBNP en nuestra cohorte en base a la edad gestacional al nacimiento (fig. 61), corregida (fig. 62) y postnatal durante los primeros 28 días de vida (fig. 63).

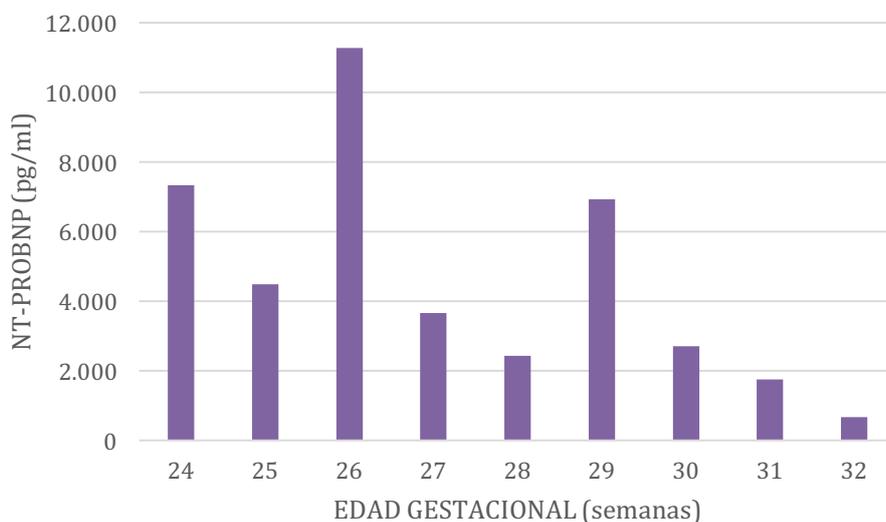


Figura 61. Niveles de NT-proBNP expresados en pg/ml en función de la edad gestacional al nacimiento.

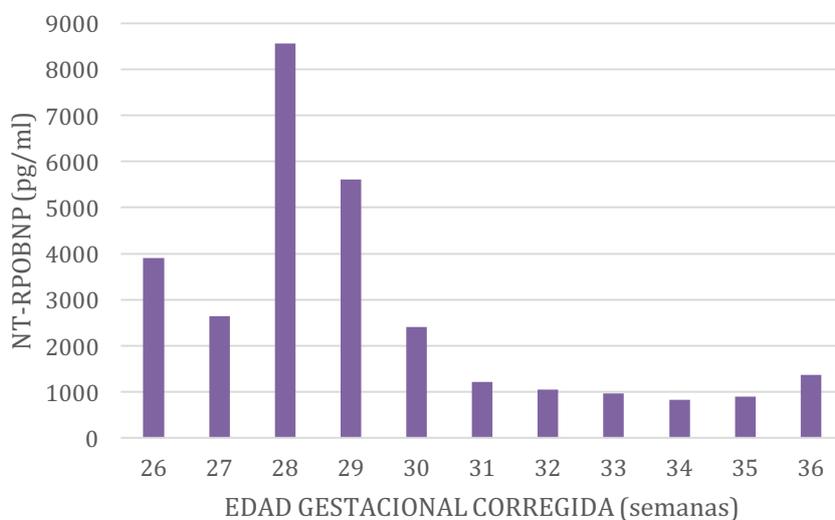


Figura 62. Niveles de NT-proBNP expresados en pg/ml en función de la edad gestacional corregida.

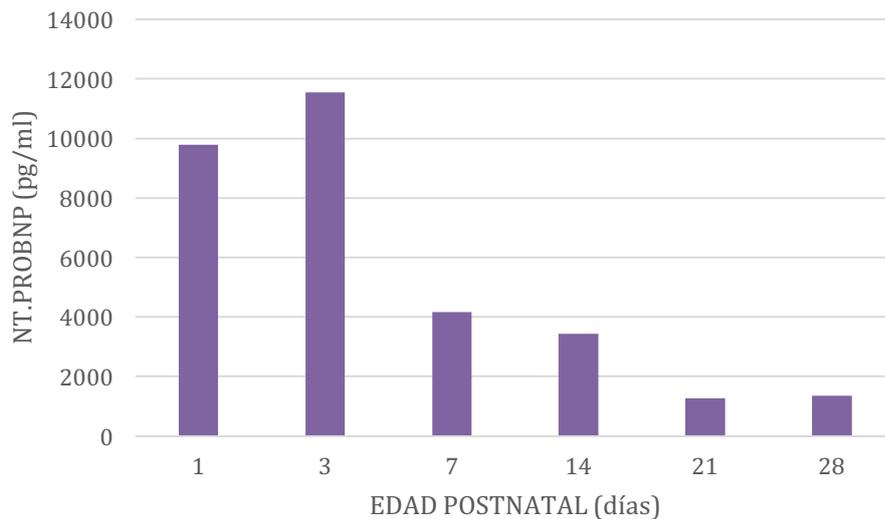


Figura 63. Evolución postnatal de los niveles plasmáticos de NT-proBNP en nuestra cohorte de estudio durante los primeros 28 días de vida.

Previo a comprobar la influencia del DAP en los niveles plasmáticos de NT-proBNP se quiso comprobar la influencia de distintos factores perinatales en los niveles a las 24 horas de vida (tabla 30).

VARIABLE AGRUPADA	GRUPOS	NT-PROBNP (pg/ml)	
		MEDIANA	P
Sexo	Masculino	1.574	0,30
	Femenino	1.435	
Corioamnionitis	No	1.442,5	0,31
	Sí	1.904,5	
Corticoides prenatales	Ninguno	1.687,1	0,45
	Parcial	4.921,5	
	Completo	6.761,5	
Tipo de parto	Vaginal	1.296,7	0,27
	Cesárea	4.901	
Membrana hialina	No	1.300	0,19
	Sí	5.591	

Tabla 30. Influencia de factores perinatales en los niveles plasmáticos de NT-proBNP a las 24 horas de vida.

### 3.6.1 NT-proBNP en RNPT con y sin DAP

Posteriormente estratificamos los valores de NT-proBNP en función de la presencia de DAP. Al analizar dichos niveles encontramos diferencias entre ambos grupos analizados en todos los momentos, salvo a las 24 horas y 28 días de vida. Los niveles son siempre más elevados en el grupo con DAP.

MOMENTO	NO DAP	DAP	P
1 DÍA	7.174,87 ( $\pm$ 5.505,25)	8.306,71 ( $\pm$ 6.858,10)	0,49
3 DÍAS	3.200,72 ( $\pm$ 2.042,26)	18.600,6 ( $\pm$ 2.2081,21)	0,01
7 DÍAS	1.982,17 ( $\pm$ 2.081,65)	21.114 ( $\pm$ 23.867,97)	0,00
14 DÍAS	1.442,27 ( $\pm$ 819,04)	7.500,44 ( $\pm$ 12.248,06)	0,05
21 DÍAS	873,31 ( $\pm$ 537,24)	7.608,5 ( $\pm$ 4.567,20)	0,02
28 DÍAS	685,52 ( $\pm$ 502,07)	2.042,05 ( $\pm$ 2.626,63)	0,22

Tabla 31. Valores de NT-proBNP en pg/ml expresados como media y desviación estándar en función de la presencia de DAP en los primeros 28 días de vida. DAP: ductus arterioso persistente.

Con la representación gráfica de la evolución temporal del NT-proBNP en ambos grupos se observa un descenso fisiológico en los niveles de dicho biomarcador en el grupo de pacientes sin DAP, que difiere de la evolución ascendente que acontece en los pacientes con DAP.

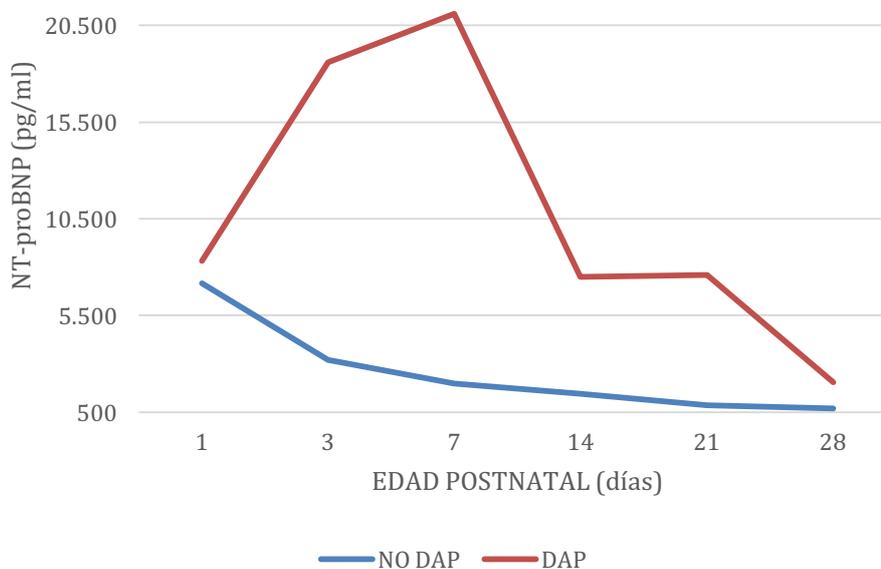


Figura 64. Evolución postnatal de los niveles plasmáticos de NT-proBNP en función de la presencia de DAP. DAP: ductus arterioso persistente.

Tras comprobar el comportamiento de los niveles plasmáticos del NT-proBNP en los pacientes con DAP, analizamos la correlación de los mismos con los distintos parámetros ecocardiográficos definitorios de DAP.

Con el **diámetro** ductal, no encontramos correlación con los niveles de NT-proBNP ( $Rho=0,28$ ,  $p=0,069$ ) (fig. 65).

- Cuando analizamos la correlación en cada momento, observamos una fuerte correlación con el diámetro ductal a la semana de vida ( $Rho=0,97$ ,  $p=0,00$ ).
- Cuando desglosamos en base al tamaño, observamos que con un diámetro  $\geq 1,5$  mm existe correlación ( $Rho=0,62$ ,  $p=0,01$ ), que además se mantiene al analizar el diámetro  $>1$  mm ( $Rho=0,61$ ,  $p=0,00$ ) (fig. 66).

Con la **velocidad diástolica en RPI**, no encontramos correlación con los niveles de NT-proBNP ( $Rho=0,25$ ,  $p=0,17$ ).

- No encontramos correlación en las primeras 24 horas de vida ( $Rho=0,12$ ,  $p=0,72$ ).
- Encontramos correlación a las 72 horas y a la semana de vida ( $Rho=0,72$ ,  $p=0,01$ ) (fig. 67).

No hemos encontrado correlación entre los niveles de NT-proBNP y el resto de parámetros definitorios de DAP (**relación  $A1/Ao$  ni gradiente máximo**).

No encontramos correlación entre los niveles de NT-proBNP y la FA.

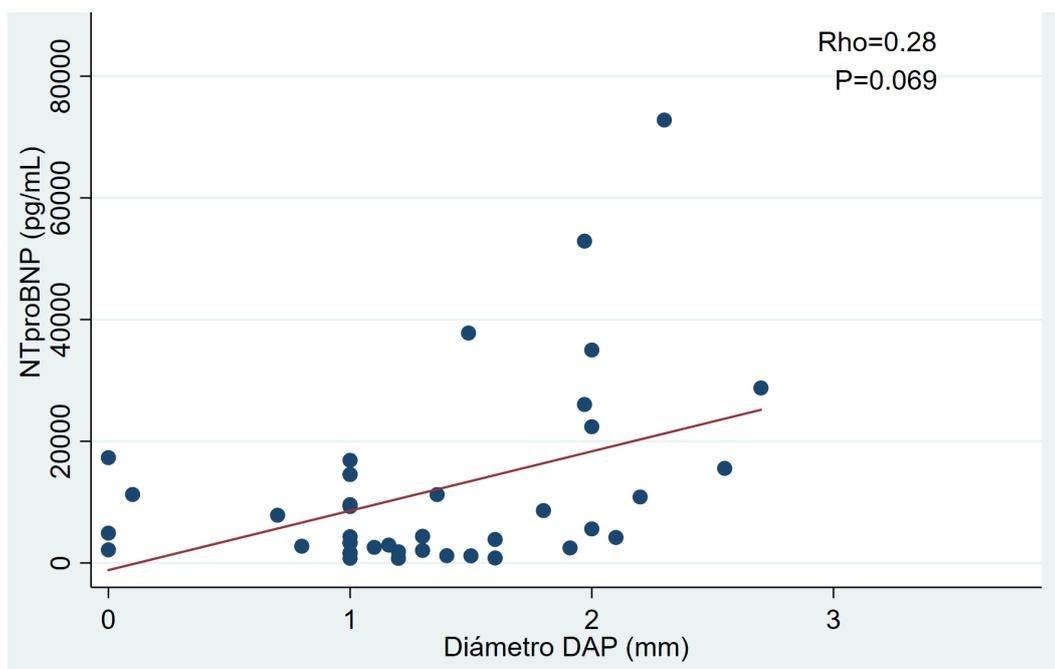


Figura 65. Correlación entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y el diámetro ductal.

DAP: ductus arterioso persistente.

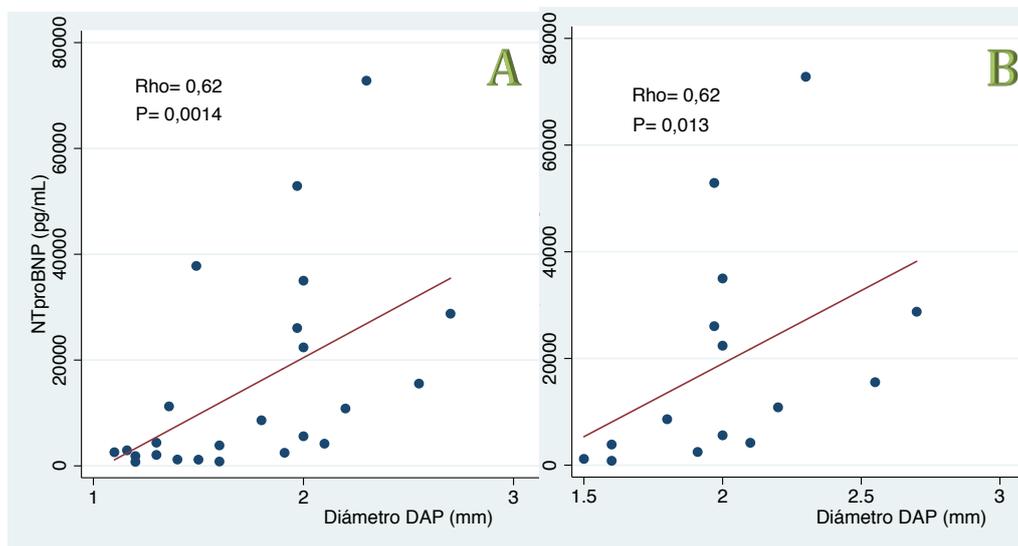


Figura 66. A) Correlación entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y el diámetro ductal cuando este es > 1 mm. B) Correlación entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y el diámetro ductal ≥ 1,5 mm. DAP: ductus arterioso persistente.

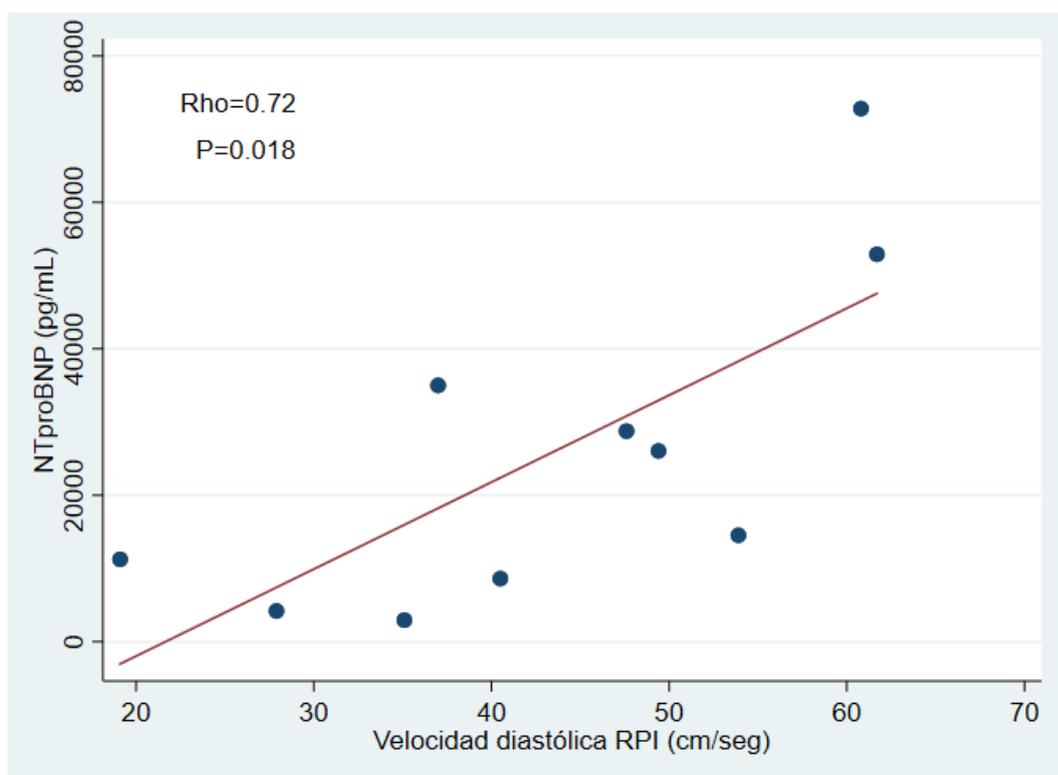


Figura 67. Correlación entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y la velocidad diastólica en RPI. RPI: rama pulmonar izquierda.

Así mismo, probamos el valor predictivo de los niveles de NT-proBNP para el diagnóstico ecocardiográfico de DAP a las 72 horas y a la semana de vida.

- La diferencia en las medianas de los niveles de NT-proBNP a las 72 h de vida en el grupo de DAP (n = 10; 9.929 pg/ml [4.189–28.760]) versus el grupo sin DAP (n = 11; 2.726 pg/ml [1.327-5.299]) fue estadísticamente significativo ( $p = 0,01$ ).
- Del mismo modo, encontramos diferencias estadísticamente significativas a la semana de vida (n = 5; 11.239 pg/ml [2.935–26.048]) vs (n = 25; 1.465 pg/ml [858–1.974]) ( $p = 0,00$ ).

Los índices de precisión diagnóstica y el área bajo la curva basada en la distribución global del NT-proBNP y los valores de corte óptimos estimados a las 72 horas y 7 días de vida se muestran en la tabla 32.

	VPP	VPN	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	ABC (IC 95%)
<b>3 DIAS</b>	87,50%	76,92%	70,00%	90,91%	0,81 (0,59 – 1,00)
<b>7 DIAS</b>	100%	92,59%	60,00%	100%	0,95 (0,87- 1,00)
	PUNTO DE CORTE (pg/ml)		SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	ABC (IC 95%)
<b>3 DIAS</b>	3.943		80,00%	86,00%	0,83
<b>7 DIAS</b>	1.515		82,00%	82,00%	0,82

Tabla 32. Índices de precisión diagnóstica y área bajo la curva basada en la distribución global del NT-proBNP y valores de corte óptimos estimados a las 72 horas y 7 días de vida.

VPP: valor predictivo positivo. VPN: valor predictivo negativo. ABC: área bajo la curva.

### 3.6.2 NT-proBNP y DTI

Al igual que con los parámetros definitorios de DAP, exploramos la correlación entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y los parámetros ecocardiográficos derivados del DTI.

Encontramos una correlación negativa entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y las velocidades diastólicas: A´ mitral (Rho = - 0,15,  $p = 0,04$ ), E´ mitral (Rho = - 0,17,  $p = 0,02$ ).

En el análisis por subgrupos, esta correlación fue más fuerte en aquellos RNPT sin DAP: A´ mitral (Rho = - 0,35,  $p = 0,02$ ), E´ mitral (Rho = - 0,43,  $p = 0,00$ ).

No encontramos correlación entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y velocidad sistólica (S´ mitral).

La correlación entre los niveles de NT-proBNP y la velocidad A´ mitral se representan en la figura 68.

Al analizar exclusivamente las primeras 24 horas de vida, los niveles de NT-proBNP están fuertemente correlacionados con las velocidades A' y E' mitral en pacientes sin DAP ( $Rho = -0,75$ ,  $p = 0,04$ ), mientras que no están relacionados en pacientes con DAP, como también se muestra en la figura 68.

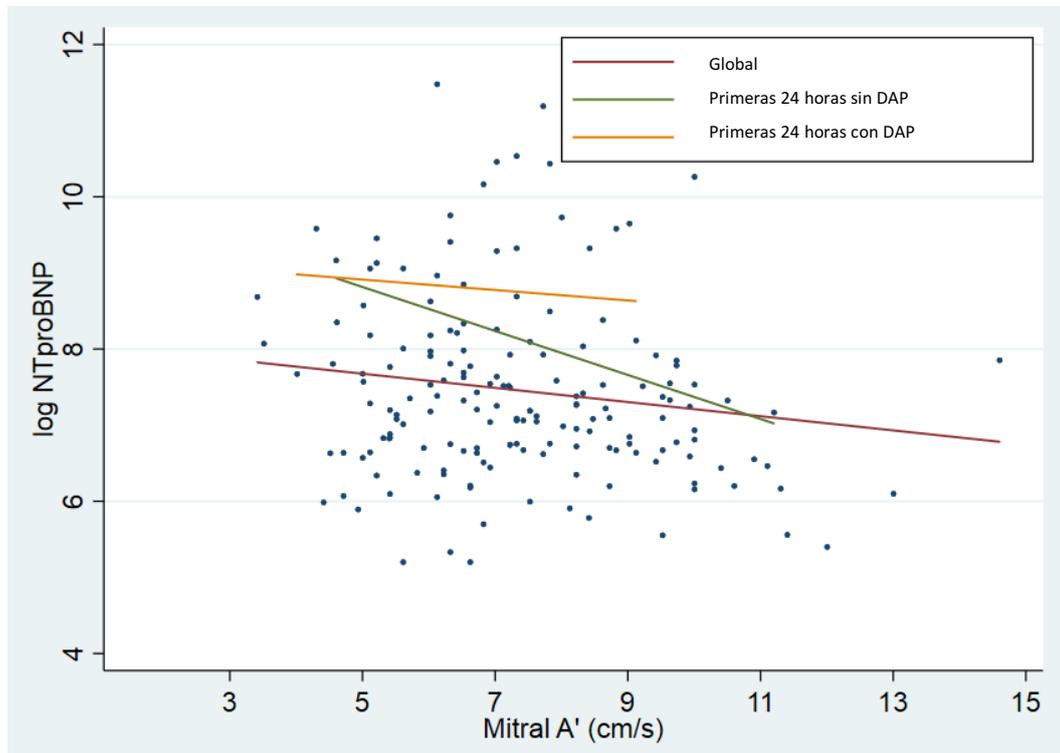


Figura 68. Correlación entre el NT-proBNP y la velocidad A' mitral tanto global como en las primeras 24 horas de vida en pacientes con y sin DAP.

---

## **4. *DISCUSIÓN***

---

Hemos analizado la función miocárdica del VI en 101 RNPT MBP desde el nacimiento hasta las 36 semanas de edad corregida, aplicando como modalidad ecocardiográfica el DTI.

Nuestro objetivo principal ha sido evaluar cómo madura la función miocárdica tras el nacimiento en esta población, así como el impacto de la presencia de un DAP tanto en términos de magnitud como de duración.

Nuestras evaluaciones se han centrado en el VI por ser el afectado fundamentalmente ante los cambios en la circulación sistémica. Con esta finalidad, las medidas han sido realizadas en la pared libre del VI y no se han realizado medidas en la pared septal por ser influenciada por ambos ventrículos.

## 4.1 REPRODUCTIBILIDAD DE LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA MEDIANTE DTI

Para el análisis de la función miocárdica se utilizó como modalidad ecocardiográfica el DTI, con el fin de obtener información más precoz, precisa y diferenciada de la función sistólica y diastólica.

A pesar del aumento del uso del DTI, son pocos los estudios de su reproductibilidad en RN, especialmente entre RNPT MBP. De hecho, no existen estudios que analicen la variabilidad intra e interobservador en la misma ecocardiografía ni la reproductibilidad en la adquisición de las imágenes entre distintos operadores. La mayoría de los estudios neonatales han evaluado la repetitividad del DTI mediante la evaluación repetida de los picos de velocidad y los intervalos de tiempo utilizando la misma curva espectral (185).

Puesto que la comprensión de la variabilidad debería ser un prerrequisito para la validación de un test, particularmente cuando la medida va a ser usada para la evaluación seriada o para tomar decisiones clínicas (402), lo primero que llevamos a cabo fue el análisis de la reproductibilidad del DTI. Para ello, determinamos la variabilidad intra e interobservador tanto en el análisis de las medidas como en la obtención de las imágenes ecocardiográficas.

Hemos encontrado muy buena concordancia intra e inter-observador tanto para el DTI como para parámetros convencionales como la FA. Coincidiendo con otros autores (403) en nuestra cohorte la concordancia intra e inter-observador en la evaluación de la velocidad S' mitral fue excelente. Las velocidades pico medidas por DTI fueron altamente reproducibles, mientras que el MPI-DTI fue más variable, con una concordancia intra-operador de normal a buena. La existencia de resultados del MPI-DTI más variables que los de las velocidades DTI, podría ser consecuencia de la mayor dificultad en definir los tiempos "a" y "b" y, en consecuencia, el resultado final de la ecuación  $(a - b) / b$ . Este hecho ya ha sido reseñado con anterioridad, si bien en RNT (65).

La reproductibilidad del DTI ha sido explorada tanto en RNT (233) como en RNPT MBP (244), obteniéndose resultados de concordancia intraobservador excelente, con resultados comparables a los nuestros.

Del mismo modo analizamos la concordancia en la adquisición de las imágenes o intraoperador, cuya utilidad reside en la obtención de imágenes comparables que ayuden en la toma de decisiones clínicas. Se ha estudiado esta concordancia entre operadores en experimentación (402) y en adultos (404,405), pero no en el desempeño de ecocardiogramas en RNPT MBP. Ellos obtienen una mejor reproductibilidad que las de nuestro estudio, probablemente debido a la mayor dificultad de adquirir imágenes en el RNPT MBP, que tienen estructuras más pequeñas y frecuencias cardíacas más altas. En general, hay una mayor variabilidad cuando se analiza la concordancia entre operadores con respecto a la concordancia entre observadores. Esto puede ser consecuencia de la variabilidad biológica entre dos ecografías así como por la variabilidad en la

---

adquisición de imágenes, lo que enfatiza la necesidad de una adecuada formación del operador, siendo imprescindible seguir las recomendaciones establecidas.

Fueron cuatro los métodos elegidos para investigar la reproducibilidad desde perspectivas diferentes y complementarias:

- Coeficiente de correlación intraclase (ICC). Fácil de interpretar, pero influenciado por la varianza de la variable. Así, el ICC es mayor cuando la varianza es mayor y viceversa, lo que resulta en un ICC con reproducibilidad falsamente “pobre” cuando la varianza de la población de estudio es pequeña.
- El cálculo de los límites del acuerdo a través del análisis de Bland-Altman (BA). No está influenciado por la varianza, pero su interpretación puede ser más compleja y no permite comparar diferentes variables ya que se expresa en las unidades específicas de las medidas evaluadas.
- Coeficiente de variación (COV). En este caso su expresión como porcentaje, independiente de las unidades, permite comparaciones entre diferentes variables.
- Índice kappa ajustado por prevalencia y sesgo (PABAK). Al categorizar cada uno de los valores como normal o patológico (basados en los datos de normalidad de la literatura) permite determinar la relevancia clínica. En nuestro estudio encontramos una concordancia sustancial para la variabilidad interobservador y moderada para la intraoperador, sin poder hacer comparaciones ya que no hemos encontrado otras referencias en la literatura.

En definitiva, encontramos que marcadores de función miocárdica derivados del DTI son aplicables en RNPT MBP y podría valorarse su inclusión en los protocolos de ecocardiografía neonatal dirigida realizada por neonatólogos, siempre que se posea el entrenamiento adecuado y se sigan las recomendaciones.

## 4.2 EVOLUCIÓN DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA DESDE EL NACIMIENTO HASTA LAS 36 SEMANAS DE EDAD CORREGIDA

Ante la escasez de estudios longitudinales sobre la maduración de la función cardíaca en RNPT MBP más allá del período neonatal temprano (406), nuestro primer objetivo fue examinar la evolución de la función miocárdica del VI en RNPT MBP desde el nacimiento hasta las 36 semanas de EG corregida. Para ello realizamos determinaciones seriadas de parámetros ecocardiográficos derivados del DTI, valorando la función sistólica, diastólica y global del VI. Elegimos tres puntos de tiempo en la primera semana de edad para capturar los cambios fisiológicos que ocurren durante el período de transición.

Al estudiar a todos los RNPT en una edad cronológica y corregida común hemos podido determinar el impacto de ambas en la función cardíaca.

En nuestra población hemos observado cómo, con el avance de la edad postnatal tras el nacimiento, existe una mejoría de la función miocárdica del VI que se refleja en el progresivo descenso del MPI-DTI y aumento de todas las velocidades examinadas ( $S'$ ,  $E'$  y  $A'$  mitrales). Este aumento progresivo de las velocidades sería consecuencia de la caída de la postcarga tras el periodo transicional durante la primera semana de vida y continuaría conforme madura el miocardio. Estos hallazgos sugieren que el desarrollo de la estructura y función del miocardio continúa tras el parto prematuro, como también refleja un reciente estudio en el que la función global del VI en RNPT fue mejor que la de RNT en el primer mes de vida, consecuencia de una vida extrauterina más larga que permitiría la adaptación hemodinámica (407). Bokiniec no encontró diferencias en la función miocárdica al comparar el MPI-DTI de RNT con RNPT a las 40 semanas de EG corregida (408). Por el contrario, Breatnach (239) comprobó que aunque los RNPT a las 36 semanas de EG corregida tenían mediciones de DTI más altas en comparación con los controles a término, estos últimos presentaban una relación  $E'/A'$  más alta sugiriendo una mejor función diastólica.

Murase en su estudio de evaluación ecocardiográfica seriada del MPI-Doppler pulsado en RNPT MBP observó, al igual que en nuestra serie, una caída progresiva conforme avanzaba la edad postnatal, lo que traduce una mejoría de la función miocárdica (409). Igualmente encuentra un aumento gradual durante la primera semana de vida de las velocidades  $S'$  y  $A'$  mitrales (237). Otros autores (236,239) demuestran el mismo aumento gradual de las mediciones funcionales con el aumento de la edad. James también mostró aumento de las velocidades DTI en las primeras 48 horas de vida, sin cambios en la FA ni FE, lo que demuestra la superioridad del DTI frente a las modalidades ecocardiográficas convencionales en la detección de cambios durante el periodo transicional (214).

Existen estudios que muestran un declinar transitorio de las velocidades miocárdicas durante las primeras horas de vida. Lee (235) demostró una significativa disminución en las velocidades sistólicas y diastólicas del VI de las 5 a las 12 horas de vida con un aumento no significativo de estas velocidades a las 24 horas de vida. Este autor no midió cambios en la función más allá de las 24 horas y, atribuyó la disminución de las velocidades en las primeras 12 horas, a una respuesta transitoria del miocardio inmaduro frente al

aumento postnatal de la postcarga. También Murase había mostrado esta disminución de las velocidades a las 3-12 horas de vida (237).

En lo que respecta a las diferencias entre la función sistólica y diastólica, en nuestra cohorte las valoramos de forma conjunta pudiendo observar cómo, aunque se produce una maduración postnatal en ambas como se ha mencionado, el crecimiento de las velocidades DTI tiene un efecto predominante en la función diastólica (ondas E' y A'), hecho que ya había sido reseñado por Breatnach (239).

#### 4.2.1 Evolución de la función miocárdica en función de la edad gestacional al nacimiento

Tras comprobar la influencia de la edad postnatal en el desarrollo de la función miocárdica, quisimos comprobar si la EG al nacimiento también influía en dicho desarrollo. Para ello realizamos una subdivisión de nuestra población en 2 grupos en función de la EG al nacimiento: grupo 1  $\leq 28$  SG y grupo 2  $> 28$  SG.

Al hacerlo observamos cómo, aunque en ambos grupos se producía una mejoría progresiva de la función miocárdica, ésta era más lenta y atenuada en aquel grupo de menor EG al nacimiento. Negrine (219) también encuentra menores velocidades a menor edad gestacional, sin bien sólo realiza determinaciones el primer día de vida. Di María (236) mostró un aumento progresivo del ratio E'/A' en función de la EG al nacimiento, pero a las 36 SG las velocidades diastólicas fueron independientes de la EG al nacimiento. En nuestra cohorte, la relación E'/A' fue menor en el grupo de menor EG al nacimiento.

Murase no encontró diferencias en el MPI-Doppler pulsado en distintas edades gestacionales (23-25, 26-27, 28-29 y 30-33 SG) (409). Tampoco en las velocidades durante la primera semana de vida, salvo para la onda E' cuyos valores fueron menores a menor EG, coincidiendo con Negrine y sugiriendo que la función diastólica del VI podrían estar condicionada por la EG (237).

En comparaciones con RNT, estos mostraron mayores velocidades miocárdicas que en RNPT en determinaciones realizadas a los 3-4 días de vida (230).

#### 4.2.2 Evolución de la función miocárdica en pequeños para la edad gestacional (PEG)

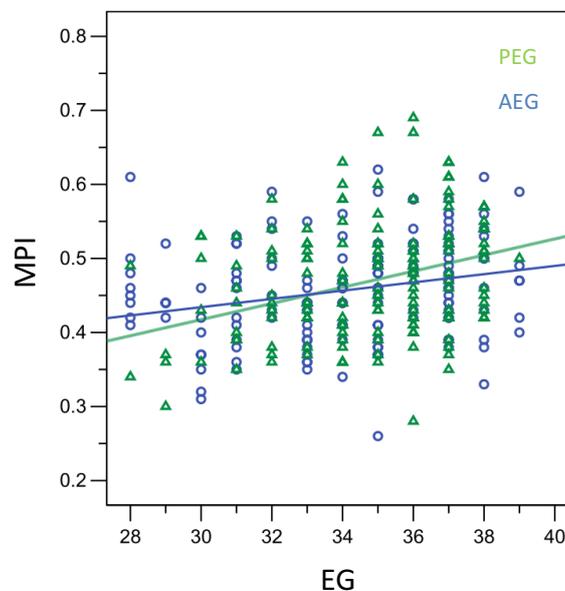
Durante el análisis de los resultados se realizaron estudios en subpoblaciones de interés. La población de RNPT PEG tiene unas características particulares que la han convertido en objeto de múltiples estudios como consecuencia del aumento de complicaciones perinatales y comorbilidades a largo plazo. En cuanto a la función cardíaca, las características antropométricas reducidas de los PEG puedan afectar a la regulación de la proliferación, apoptosis y diferenciación final de las células cardíacas (410). Estudios en roedores han comprobado una reducción en el número de cardiomiocitos de esta subpoblación (411), mientras que en humanos el seguimiento de niños con antecedentes de PEG hasta los 5 años de vida han permitido observar cambios cardíacos y vasculares primarios que podrían explicar la mayor predisposición a enfermedad cardiovascular en la vida adulta (412).

Faienza (410) estudió RNT PEG a los 10 años de edad y mostró un aumento del MPI-DTI y de la relación E'/A' en niños PEG en comparación con los AEG. Estos hallazgos indican un patrón de llenado diastólico más favorable, pero también una función miocárdica global deteriorada según el MPI.

Sin embargo, en lo que respecta al periodo neonatal existe más incertidumbre con resultados discordantes.

En RNT se han encontrado alteraciones en las funciones sistólica y diastólica, con un retraso en la maduración miocárdica en RNT PEG que continua durante los primeros 3-6 meses de edad (413-415). En la mayoría de los estudios mencionados las diferencias son reconocidas por DTI, pero no se encontraron diferencias en la FA o FE. Por el contrario, en estudios realizados en la periodo neonatal inmediato en RNPT no se han encontrado estas diferencias en las medidas DTI entre PEG y AEG (416). Nosotros tampoco hemos encontrado diferencias entre PEG y AEG en las velocidades miocárdicas ni en el MPI-DTI en los primeros días de vida. Sin embargo, los estudios a más largo plazo destacarían la importancia del seguimiento en esta población de riesgo.

En estudios fetales los PEG muestran un MPI que aumenta significativamente conforme avanza la gestación en comparación con los fetos AEG (417). Es decir, antes de las 32 SG el MPI es mayor en AEG que en PEG, lo que podría explicar porque las diferencias las vemos en estudios de RNT y no en RNPT (fig. 69). Esto pondría de manifiesto la necesidad de tiempo para que se afecte la función miocárdica, como comprobaremos más adelante con la duración del DAP.



**Figura 69.** Líneas de regresión y medias del MPI en fetos de AEG y PEG en función de la edad gestacional. MPI: índice de rendimiento miocárdico. EG: edad gestacional.

Modificado con permiso de: Chawengsettakul, S., Russameecharoen, K. and Wanitpongpan, P. Fetal cardiac function in SGA fetuses. *J Obstet Gynaecol Res*, 41: 222-228 (2015). doi:10.1111/jog.12508.

A continuación, se muestran los artículos existentes sobre DTI en población de RNPT.

AUTOR	AÑO	POBLACIÓN	MEDICIONES	FUNCIÓN MIOCÁRDICA
<b>Murase (237)</b>	2.013	101 < 1.500 gr	DTI 3, 12, 24, 36, 48, 72 y 96	Disminución velocidades 3-12h
			h y 5-7 ddv	Aumento velocidades
<b>James (214)</b>	2.014	54 < 29SG	DTI 1 y 2 ddv	Aumento velocidades
				Descenso MPI
<b>Lee (235)</b>	2.014	65 < 31SG	DTI 5,12 y 24h	Disminución velocidades
				Aumento velocidades
<b>Di Maria (236)</b>	2.015	277 < 34SG	DTI 7 ddv y 36SG	Descenso MPI
				Aumento velocidades
<b>Breatnach (239)</b>	2.017	139 < 29SG	DTI 6-12h, 36-48h,	Aumento velocidades
			5-7 ddv, 36SG	Descenso MPI
<b>Zafra-Rodríguez</b>	2.018	101 < 32SG	DTI 24h, 72h, semanal, 36SG	Aumento velocidades
				Descenso MPI

Tabla 33. Estudios de DTI en RNPT.

h: horas de vida. ddv: días de vida. SG: semanas de gestación. DTI: doppler tisular. MPI: índice de rendimiento miocárdico.

### 4.3 INFLUENCIA DEL DUCTUS ARTERIOSO EN LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA

Las alteraciones en la función miocárdica pueden afectar a la morbilidad y mortalidad neonatal, sin embargo existe información limitada sobre cómo diferentes afecciones cardiopulmonares asociadas a la prematuridad, entre ellas el DAP, influyen en dicha función cardíaca a lo largo del tiempo (66,406). Por otro lado, la mayoría de mediciones ecocardiográficas del DAP proporcionan información sobre su efecto en las circulaciones pulmonar y sistémica, pero no sobre su efecto en el miocardio. Los signos y síntomas del DAP no solo dependen de la magnitud de la derivación, sino de las presiones a ambos lados y la capacidad del miocardio para adaptarse a la sobrecarga de volumen. Esto puede explicar por qué los signos y síntomas varían en pacientes con un tamaño similar de DA (33).

Tras explorar con el DTI la evolución natural de la función miocárdica tras el nacimiento prematuro, hemos explorado como se afecta en presencia de un DAP, tanto en términos de magnitud como de duración.

Nuestra primera observación en RNPT con DAP fue que la función miocárdica en estos pacientes (tanto sistólica como diastólica) no seguía la evolución de mejoría progresiva observada en la población general. Los primeros días de vida encontramos en los pacientes con DAP mayores velocidades ( $E'$ ,  $A'$  y  $S'$ ) y menor MPI-DTI que en los pacientes sin DAP. Esta diferencia fue significativa para la onda  $S'$  mitral en las primeras 24 horas de vida. Esto podría ser consecuencia de una mayor velocidad de contracción muscular en condiciones de carga aumentada, como indica la ley de Frank Starling (418). Hsiao y colaboradores (419) ya compararon la sobrecarga de presión frente a la sobrecarga de volumen, encontrando un aumento compensatorio de las velocidades miocárdicas sistólicas para superar la sobrecarga de volumen del miocardio.

Por el contrario, a medida que avanza la edad postnatal, mientras en los pacientes sin DAP la función miocárdica continúa mejorando, en los pacientes con DAP encontramos una peor función miocárdica como reflejan la caída en todas las velocidades y el aumento del MPI-DTI. Esto puede ser consecuencia de la fatiga de un miocardio inmaduro sometido a una sobrecarga crónica de volumen como consecuencia del DAP.

Breatnach y colaboradores (239) obtienen mayores velocidades  $E'$  mitral y menor MPI-DTI en los pacientes con DAP a los 5-7 días de vida. Nosotros coincidimos con estos hallazgos, pero al realizar mediciones más allá de la semana de vida, hemos comprobado cómo a partir de los 7 días de vida estas velocidades mitrales en pacientes con DAP empiezan a declinar, mientras en pacientes sin DAP continúan con la maduración y mejoría progresiva. Este autor encontró diferencias en las velocidades miocárdicas de pacientes con DAPHS incluso cuando se controlaba la edad gestacional, lo que sugiere que el DAPHS tienen una influencia directa en el rendimiento del miocardio.

Lee (235) también observa mayores velocidades en DAPHS, pero sólo analiza las primeras 24 horas de vida. Nosotros también encontramos mayores velocidades en los pacientes con DAP el primer día de vida, pero el seguimiento y las ecocardiografías seriadas nos ha permitido comprobar que esto no se mantiene en el tiempo, posiblemente como consecuencia del agotamiento del miocardio inmaduro.

Parikh (221) encuentra menores velocidades y mayor MPI-DTI a los 3 días de vida, pero sólo en pacientes con DAPHS. En pacientes con DAP no significativo encontraron por el contrario velocidades más altas y un MPI-DTI significativamente más bajo en comparación con los RNPT sin DAP, lo cual coincide con nuestros resultados. Puesto que nuestro propósito era conocer que ocurría en el miocardio ante la presencia de un DA, independientemente del tamaño, y dado que no existe una definición unánime de DAPHS, no hemos realizado dicha subdivisión. Di María (236) también encontró una disminución en las velocidades en los pacientes con DAP moderado-grande. Sin embargo, puesto que los RNPT más inmaduros presentaban menores velocidades miocárdicas, comparó las velocidades en subgrupos de EG y no encontró diferencias. Estas determinaciones fueron realizadas exclusivamente a los 7 días de vida.

Murase (409) no encuentra diferencias en el MPI en pacientes con y sin DAP en las primeras 96 horas de vida si bien utiliza el Doppler pulsado. Nosotros sí que encontramos menor MPI-DTI en pacientes con DAP en las primeras 24 horas de vida, lo que parece incidir en la mayor sensibilidad del DTI para detectar cambios durante el periodo neonatal frente a las modalidades convencionales.

A continuación, se muestran los artículos existentes sobre DTI en población de RNPT con DAP.

AUTOR	AÑO	POBLACION	MEDICIONES	DEFINICIÓN DAP	FUNCIÓN MIOCÁRDICA
<b>Breatnach</b> (239)	2.017	139 < 29SG	DTI 5-7 ddv	DAP > 1,5 mm, flujo reverso en Ao descendente y patrón no restrictivo	Mayores velocidades Menor MPI
<b>Di Maria</b> (236)	2.015	72 < 30SG	DTI 7 ddv	DAP moderado-grande	No diferencias
<b>Parikh</b> (221)	2.015	72 <30SG	DTI 3 ddv	DAP ≥ 2,5 mm y AI/Ao ≥ 1,5 frente DAP <2,5 mm o AI/Ao <1,5 y no DAP	Menores velocidades Mayor MPI
<b>Lee</b> (235)	2.014	65 < 31SG	DTI 5,12 y 24h	Flujo ductal amplio que alcanza la válvula pulmonar	Mayores velocidades a las 5h
<b>Zafra-Rodríguez</b>	2.018	101 < 32SG	DTI 1 y 3 ddv, semanal, 36SG	Presencia de DAP	Menores velocidades diastólicas Mayor MPI

Tabla 34. Estudios de DTI en RNPT con DAP.

SG: semanas de gestación. ddv: días de vida. DTI: doppler tisular. MPI: índice de rendimiento miocárdico.

DAPHS: ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo.

### 4.3.1 Disfunción miocárdica diastólica

A pesar de las consecuencias hemodinámicas que supone la disfunción diastólica, los esfuerzos se han centrado en la valoración de la función miocárdica sistólica. No es hasta los últimos años que ha crecido el interés por la valoración de la función diastólica, habiéndose sugerido que su afectación podría preceder a la de la función sistólica (396), abriendo por tanto, la oportunidad de una terapéutica más precoz (420). Además, como ya hemos mencionado, la alta presencia de fibras de colágeno no contráctiles y no compliantes en el miocardio prematuro lo predisponen a padecer disfunción diastólica, por lo que será fundamental su valoración en esta población de riesgo (32).

La importancia de la función diastólica, además de ocupar la mayor parte del ciclo cardíaco (420), reside en que es la principal determinante del llenado del VI y, en consecuencia, del volumen sistólico (421). El problema fundamental reside en que, a diferencia de los adultos en los que existen recomendaciones para la evaluación de la función diastólica (422), en neonatos y sobre todo en RNPT, faltan parámetros de referencia.

En adultos, hace años que se reconoce que pacientes con FE normal pueden mostrar un deterioro marcado en la función diastólica, reconociéndose la existencia de disfunción diastólica aislada como factor de riesgo independiente de desarrollo de fallo cardíaco y muerte (423–425). En este sentido, la disfunción diastólica ha sido asociada con mortalidad en shock séptico (426,427), infarto cerebral (428), postoperatorio de cirugía cardiovascular (429) e incluso en pacientes con función sistólica conservada (430). También ha sido asociada con fracaso en el destete de ventilación mecánica (431–433) y propuesta como predictor de todas las causas de mortalidad independiente de la presencia de clínica (423). En lo que respecta a adultos con antecedentes de prematuridad, se han observado alteraciones de la función diastólica al compararlos con adultos nacidos a término (63).

En población pediátrica, una mayor disfunción diastólica en pacientes con Kawasaki se ha relacionado con resistencia al tratamiento con inmunoglobulinas (434). La importancia de la función diastólica del VI también ha sido puesta de manifiesto en niños con HTP (435,436) y con miocardiopatía dilatada en los que se ha asociado con una menor supervivencia (437).

En neonatos se ha observado como los pacientes con sepsis presentan disfunción diastólica de VI al compararse con controles sanos (438). Recientemente, se ha destacada la importancia del uso del DTI para detectar la disfunción diastólica de VI en los RN con asfixia perinatal (439).

En lo referente a la población de RNPT, Hirose (64) demostró poca diferencia en la función sistólica pero diferencias significativas en la función diastólica del VI en RNPT clínicamente estables en comparación con los RNT a los 28 días de edad postnatal, sugiriendo un retraso en la maduración postnatal. Breatnach mostró mayores medidas de DTI en los prematuros a las 36SG en comparación con los RNT, sin embargo, los RNT presentaban mayor ratio  $E'/A'$  sugiriendo una mejor función diastólica (239). Este autor reconoce como la complianza del VI mejora conforme avanza la EG como muestra el incremento de ratio  $E'/A'$ , pero a las 36SG los menores valores frente a los RNT sugieren una disfunción diastólica residual. No está claro si estas

diferencias en la función diastólica alguna vez se resuelven o persisten y contribuyen a las anomalías miocárdicas funcionales y estructurales observadas en adultos (63). En dos estudios recientes en humanos, la función miocárdica diastólica alterada se mostró solo semanas después del parto prematuro, pero el seguimiento terminó antes o a una edad equivalente al término (64,236).

La necesidad de inotrópicos durante la primera semana de vida también ha sido relacionada con disfunción diastólica al observarse menores velocidades de las ondas E' y A'. Si bien estas diferencias podrían corresponderse a una menor EG, peso y mayor enfermedad de los RNPT que precisaban inotrópicos, cuando estos fármacos eran suspendidos las diferencias en las medidas de las velocidades entre el grupo de referencia y el grupo con necesidad de inotrópicos desaparecían (239).

Recientemente Bussmann y colaboradores (440) han puesto de manifiesto la importancia de la disfunción diastólica durante las primeras 12 horas de vida al asociarse con la necesidad de ventilación mecánica invasiva. Además, los RNPT que desarrollaron una hemorragia pulmonar en la primera semana de vida tenían una onda E' más baja en el primer día en comparación con los que no desarrollaron hemorragia pulmonar. Igualmente, en RNPT con DBP no se han encontrado diferencias en la función sistólica, sin embargo, sí que presentan una peor función diastólica que aquellos sin DBP (441).

Otros autores (440,442) han mostrado como la función diastólica desempeña un papel clave en la evolución de la enfermedad pulmonar crónica en el contexto de DAPHS. De hecho, en pacientes con DAP ha sido mostrada una relación entre una menor onda A' mitral a las 48 horas de vida y el desarrollo de DBP (149).

Vista la importancia de la función diastólica, analizamos la información obtenida en este sentido mediante la aplicación del DTI.

En nuestra población la aplicación de DTI en los RNPT MBP con DAP nos ha permitido observar como a largo plazo se afecta de manera negativa la función diastólica, como se refleja en una menor velocidad de la onda E' a los 28 días de vida y una menor velocidad de la onda A' a las 36 SG corregida. Esta información no se ponía de manifiesto al aplicar los métodos convencionales, como la FA, donde no hemos encontrado diferencias entre los grupos con y sin DAP. No hemos encontrado otros estudios de RNPT con DAP que valoren la influencia en la función miocárdica tan a largo plazo como el nuestro.

A la vista de los resultados, la investigación futura debería centrarse ahora en terapias dirigidas a mejorar la función diastólica en esta población, en un intento de disminuir la morbilidad y mejorar los resultados a corto y largo plazo. Algunos autores proponen que agentes como la milrinona, e incluso el levosimendan, con sus efectos vasodilatadores podrían reducir el aumento de presión de llenado del VI (440,443,444).

### 4.3.2 DAP: magnitud Vs duración

Ya hemos mencionado como uno de los grandes desafíos a los que nos enfrentamos en los pacientes con DAP surge de la propia definición de DAPHS, habiendo sido empleadas una variedad de definiciones que incorporan variables clínicas y ecocardiográficas.

A pesar de la heterogeneidad en las definiciones de DAPHS, todas tienen en común la integración de parámetros referentes a la magnitud del DAP en el momento de la medición, sin tener en cuenta ni incorporar alguno que haga referencia a la duración de dicho DA. Algunas revisiones sistemáticas han puesto de manifiesto cómo morbilidades tardías (ej. DBP), no así las agudas, no aumentan si la exposición al DAP es corta (132,133,326). Con exposiciones más prolongadas la existencia de diversos factores de confusión ha dificultado la extracción de conclusiones (445).

Recientemente algunos autores han explorado la relación existente entre la duración del DAP y el desarrollo de DBP. Mirza (446) en un análisis retrospectivo en RNPT <29SG encuentra una mayor incidencia de muerte o DBP conforme aumenta la duración del DAPHS. También encontró mayor incidencia de HIV, LPV y ECN. Se excluyeron los pacientes con un DAP insignificante (score <3) y la duración del DAP fue dividida en 3 subgrupos (<7 días, 7-14 días y >14 días). Clyman (447) analiza una población de RNPT <28SG observando que, la incidencia de DBP o muerte no aumenta hasta que la exposición a un DAP moderado-grande es de al menos 7-14 días o de 14-27 días para DBP sola. Ellos no encuentran diferencias en los DAP pequeños que permanecen abiertos, sin embargo, la incidencia de DBP/muerte es del 16% para DAP moderado-grande con una duración menor a 7 días frente al 24% aún con un DAP pequeño.

Schena (157) también en un estudio retrospectivo en RNPT <28SG, no encuentra correlación entre la presencia de un DAP pequeño no significativo y el desarrollo de DBP, pero solo cuando excluye aquellos RNPT que en algún momento han presentado un DAPHS. Además, la diferencia media entre los grupos en tiempo de exposición al DAP fue inferior a 6 días por lo que es posible que una exposición más prolongada al DA pueda afectar la morbilidad a largo plazo.

En un reciente artículo comparando la indometacina profiláctica frente al uso de indometacina en DAP moderado-grande más allá de los 7 días de vida, se observó como este último grupo está expuesto a un DAP moderado-grande durante un tiempo significativamente mayor (14 Vs 2 días), siendo la incidencia de DBP menor en el grupo de menor exposición al DAP (182).

Nosotros hemos querido dar un paso más. Una de nuestras hipótesis era que la duración del DAP, independientemente de su significación hemodinámica, podía asociarse con un mayor riesgo de comorbilidades.

En primer lugar, pudimos comprobar como no existía relación entre el tamaño del DA y su duración, pudiendo encontrar DA grandes que se cerraban en pocos días y algunos pequeños pero que se perpetuaban en el tiempo pudiendo permanecer abiertos al alta hospitalaria.

Frente a los anteriores autores, nosotros incluimos todos los DAP independientemente del tamaño, comprobando como en nuestra cohorte incluso los DA pequeños pero que se mantenían abiertos durante semanas se asociaban con mayor riesgo de DBP. Así mismo, hemos determinado qué duración de exposición a cualquier DAP puede ser necesaria para ver un aumento de comorbilidades, obteniendo como punto de corte 31 días. Esto nos hace plantearnos si también existe una duración crítica de exposición a una DAP pequeño que se asocie a comorbilidades, en este caso mayor que la planteada por otros autores para los DAP moderado-grandes (31 Vs 14 días).

Incorporamos además de las comorbilidades asociadas tradicionalmente al DAP, la valoración de la función miocárdica mediante DTI. Los efectos de la duración del DAP en la función del VI, independientemente del tamaño, han sido analizados en el apartado anterior, observando su repercusión sobre la función diastólica.

## 4.4 BIOMARCADORES CARDIACOS: NT-PROBNP

Para el análisis de la función miocárdica, hemos completado la información proporcionada por las ecocardiografías con la determinación de biomarcadores cardíacos. En nuestro estudio hemos realizado determinaciones seriadas de NT-proBNP coincidentes con la realización de las ecocardiografías. Se ha decidido utilizar el NT-proBNP en lugar del BNP por la mayor estabilidad y vida media. Además, se ha demostrado que ambos son igualmente útiles en la valoración del DAP tras medirlos simultáneamente en una cohorte de RNPT (448).

Los niveles plasmáticos de NT-proBNP son más altos en los primeros 3 días de vida y declinan progresivamente a partir de entonces, tanto en RN sanos como en RNPT (255,449,450). Nuestros resultados confirman dichos hallazgos. Los cambios circulatorios acontecidos tras el nacimiento, con aumento del volumen ventricular y la postcarga del VI, serían los responsables de dicha elevación inicial de los niveles de NT-proBNP (255).

### 4.4.1 DAP

La presencia de un DAP induce cambios en la función cardíaca que pueden ser valorados, no sólo por ecocardiografía sino también con la determinación de los niveles plasmáticos de NT-proBNP.

Al explorar como es la evolución de los niveles plasmáticos de NT-proBNP en base a la presencia de DAP, hemos podido observar como en las primeras 24 horas de vida no son discriminatorios, encontrando niveles inicialmente altos también en los pacientes sin DAP. Esta falta de diferencia en las primeras horas de vida ya ha sido observada en otros estudios (272,274), e incluso para el NT-proBNP urinario (275). Esto sugiere la existencia de otros factores independientes del DAP que eleven los niveles de dicho biomarcador.

En nuestro conocimiento, no existen estudios que midan los niveles de NT-proBNP en pacientes sin DAP. Nuestros resultados muestran niveles elevados en las primeras 24 horas de vida, una caída después de las 72 horas y estabilización en niveles bajos desde los 21 días de vida. Tauber (451) describe la misma evolución para el BNP, aunque realiza seguimiento hasta los 15 días de vida y ecocardiografía sólo a los 5 días, desconociendo si a los 10 y 15 días existe DAP.

Después de las 72 horas de vida sí que encontramos diferencias en función de la presencia de DAP, con un descenso fisiológico de los niveles en pacientes sin DAP mientras los niveles continúan elevados en los pacientes con DAP. Por ello, como otros autores (272,274,286), creemos que la precisión diagnóstica de los niveles de NT-proBNP para la detección de DAP mejora a partir de las 72 horas. Letshwiti (452) también encuentra mayores niveles de NT-proBNP en RNPT con DAP a los 7 y 14 días de vida, mientras que a los 21 días de vida solo encuentran diferencias para aquellos con DAP > 2 mm.

A los 28 días de vida ya no encontramos diferencias entre los pacientes con y sin DAP. Harris (264), aunque clasifica los pacientes en función de la significación hemodinámica del DAP, también muestra niveles mayores de NT-proBNP en los RNPT con DAPHS a los 3 y 10 días pero no encuentra diferencias a los 28 días,

igual que en nuestra cohorte. Esto ha sido descrito por otros autores (450) quienes han verificado como los RNPT MBP tienden a normalizar su estado cardiovascular en estudios realizados a los 28 días de vida, sin conocer cuando tiene lugar. Las determinaciones seriadas semanales nos han permitido observar como desde los 7-14 días de vida comienza una fuerte caída en los niveles de NT-proBNP, aunque aún son más altos que en pacientes sin DAP hasta los 28 días de edad. Incluso con la determinación del NT-proBNP urinario, a los 28 días de vida no se encuentran diferencias entre los RNPT con y sin DAPHS (453).

Coincidiendo con Occhipinti (203) y Hammerman (454), la disminución a lo largo del tiempo de los niveles de NT-proBNP en pacientes en los que el DA permanece abierto sugiere que estos niveles no se pueden usar clínicamente para predecir la respuesta ductal terapéutica. La disminución de los niveles de BNP detectó el 82% de los DAP que disminuyeron de magnitud y, los aumentos en la concentración de BNP, solo detectó el 59% de los DAP que aumentaron de magnitud durante el mismo intervalo (455).

### 4.4.2 Valores de corte

El punto de corte de los niveles de NT-proBNP para la detección de DAP varía entre los distintos estudios (tabla 35). Aunque todos los estudios utilizaron la ecocardiografía como el gold estándar para el diagnóstico de DAP, los criterios ecocardiográficos para definir DAPHS no fueron unánimes. Las poblaciones incluidas también mostraron diferentes EG y cronológicas y diferentes criterios de inclusión y exclusión. Así mismo fueron utilizados distintos kits para la determinación de los niveles de NT-proBNP. Todo ello está dificultando la posibilidad de generalizar los resultados (248).

Con este panorama analizamos los puntos de corte definitorios de DAP en nuestra cohorte a los 3 y 7 días de vida. Pudimos comprobar como estos fueron más bajos que los descritos en la literatura, posiblemente en relación con la inclusión de todos los DAP presentes y no sólo los DAPHS.

Con toda esta heterogeneidad existente, son las tendencias y la monitorización seriada las que proporcionarían la mayor utilidad clínica, más que los valores absolutos en un momento concreto. En cualquier caso, los niveles de NT-proBNP no deberían utilizarse de forma aislada en la toma de decisiones, sino como información complementaria a la proporcionada por la clínica y la ecocardiografía.

### 4.4.3 Factores que afectan a los niveles de NT-proBNP

Al analizar la influencia de distintos factores perinatales en los niveles de NT-proBNP en las primeras 24 horas de vida, no hemos encontrado correlación con ninguno de ellos. Otros autores han llegado a la misma conclusión (286,456,457).

No hemos encontrado tampoco correlación entre el peso o la EG al nacimiento con los valores de NT-proBNP. Otros autores también encontraron que la EG tiene un efecto mínimo en los niveles de NT-proBNP una vez que se tiene en cuenta el DAP (264).

En cuanto a la EG corregida y los días de vida sí que encontramos correlación con los niveles de NT-proBNP comprobando que los niveles declinan con el aumento de la edad cronológica, coincidiendo con lo descrito en la literatura (264,449).

#### 4.4.4 Parámetros ecocardiográficos definitorios de DAP

Al analizar la correlación existente entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP y distintos parámetros ecocardiográficos definitorios de DAP (diámetro ductal, relación AI/Ao, velocidad diastólica en RPI y gradiente máximo), comprobamos como no existe correlación durante las primeras 72 horas de vida. Otros autores también han mostrado que la asociación entre los valores de NT-proBNP y los parámetros ecocardiográficos varía en función de la edad postnatal, siendo baja durante los primeros días de vida (272,286). Esto también ha sido comprobado para el BNP (458,459).

Esta relativa falta de correlación durante los primeros días de vida puede atribuirse al hecho de que la persistencia de RVP alta durante los primeros días hace que, aunque el diámetro del DA sea grande, se evite el flujo a través del mismo hacia la circulación pulmonar y, por lo tanto, tenga una menor influencia en los niveles de NT-proBNP (460). Así mismo, hemos comprobado como los niveles de NT-proBNP son altos en las primeras 24h también en pacientes sin DAP por la influencia de otros factores como la disfunción diastólica, como veremos al analizar la correlación con el DTI.

Por el contrario, encontramos una fuerte correlación positiva a la semana de vida con dos de los parámetros analizados: diámetro ductal y velocidad diastólica en RPI. Nuestra correlación fue pobre frente a la reportada en otros estudios (256,458,459), posiblemente porque hemos incluidos todos los RNPT con DAP, independientemente de la repercusión hemodinámica o la necesidad de tratamiento. De hecho, en nuestra serie solo un 3,96% necesito tratamiento médico y ningún paciente necesitó tratamiento quirúrgico. En este sentido, cuando analizamos solos aquellos DAP moderado-grande pudimos observar una mejor correlación. Letshwiti (452) encuentra una buena correlación entre los niveles de NT-proBNP y el diámetro ductal durante las primeras 3 semanas de vida. Es posible que nuestra falta de correlación más allá de la primera semana se deba a una falta de potencia a consecuencia de la disminución del tamaño muestral en el grupo de pacientes con DAP conforme avanza la edad postnatal.

Jeong y colaboradores (460) evalúan retrospectivamente esta correlación en RNPT menores de 36 SG con distrés respiratorio conectados a ventilación mecánica durante los primeros 14 días de vida. Ellos encuentran correlación con todos los parámetros ecocardiográficos analizados, si bien en su serie hasta el 54,8% necesitaron tratamiento médico del DAP y un 21,4% tratamiento quirúrgico. Como ocurre en nuestra serie, dicha correlación no comienza hasta pasadas las primeras 72 horas, aunque nosotros encontramos una correlación más fuerte con el diámetro ductal y la velocidad diastólica en RPI.

Khan (250) utiliza los niveles urinarios de NT-proBNP, apoyados en estudios en adultos en los que se demuestra una fuerte correlación entre los niveles urinarios y plasmáticos, comprobando como los niveles urinarios de NT-proBNP son mayores en aquellos prematuros con un DAP moderado-grande. También

encuentran una correlación positiva entre dichos niveles y el diámetro ductal durante la primera semana de vida. No encuentran correlación con la relación AI/Ao ni con la velocidad del flujo ductal.

En cuanto a la relación AI/Ao, dado que el tamaño de la AI es dependiente del grado de hidratación así como de la presencia de comunicación interauricular, algunos autores (458) encuentran una pobre correlación con los niveles de BNP mientras otros encuentran una fuerte correlación (461). Nosotros no encontramos correlación al analizar dicho parámetro coincidiendo con Letshwiti (452). Este autor justifica esta ausencia de correlación al manejo conservador del DAP con restricción hídrica, ya que como mencionábamos, este parámetro es dependiente del estado de hidratación del paciente.

### 4.4.5 Parámetros ecocardiográficos de DTI

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos derivados del DTI, no ha sido explorada aún su correlación con los niveles de NT-proBNP.

En nuestra cohorte observamos la existencia de una correlación negativa sólo con los parámetros de función miocárdica diastólica. Es por ello que pensamos que la incorporación de la cuantificación de los niveles de NT-proBNP podría constituir una herramienta útil y de fácil acceso para la identificación de disfunción diastólica en RNPT MBP.

Cuando analizamos independientemente las primeras 24 horas de vida, observamos que esta correlación negativa con la función diastólica (ondas E' y A') era muy fuerte en pacientes sin DAP. Tanto en la bibliografía (255,449,450) como en nuestra cohorte se ha observado como los niveles de NT-proBNP son altos en las primeras horas de vida, para después declinar con el tiempo. Al analizar la correlación con el DTI y hacer la división en subgrupos en base a la presencia de DAP hemos observado cómo, una de las posibles causas de estos elevados niveles iniciales, puede ser la disfunción miocárdica diastólica. Este hecho abriría la puerta al establecimiento de puntos de corte de NT-proBNP en las primeras horas tras el nacimiento, a partir de los cuales los pacientes pudiesen beneficiarse de tratamientos que mejoren la función diastólica.

Otros autores (450) no han encontrado relación entre los niveles de BNP y la función ventricular, si bien ellos no utilizaron el DTI que puede proporcionar información más precisa. Sin embargo, en adultos si se ha demostrado la contribución de la función diastólica de VI en los niveles plasmáticos de BNP, así como, la utilidad de éste en el diagnóstico del fallo cardíaco diastólico (462). Con el análisis del miocardio humano se ha observado que mientras la contracción isométrica no tiene ninguna influencia en la expresión de BNP, el estiramiento diastólico aumenta la expresión génica de BNP dependiente del tiempo (463). Esto implica que el estiramiento diastólico (precarga más que postcarga) parece ser el factor mecánico responsable de la inducción de expresión de BNP, aumentando los niveles como un reflejo de la tensión de la pared del VI al final de la diástole (462).

ESTUDIO	AÑO	CRITERIOS INCLUSIÓN	PUNTO DE CORTE	DESCRIPCIÓN DAP	ABC
Rodríguez-Blanco (137)	2018	EG ≤ 32SG	5.099 pg/mL (48-96 horas)	Moderado-grave según score de estratificación que no incluye el tamaño del DA	0,94
Harris (264)	2018	EG < 30SG	2.427 pg/mL (3 días)	Diámetro ductal ≥ 1,5 mm y flujo pulsátil + 1 característica adicional de DAP	0,98
Occhipinti (203)	2014	EG < 32SG	9.854 pg/mL (24 horas)	Ratio diámetro ductal/peso > 1,4, relación AI/Ao > 1,4 y patrón de flujo pulsátil	0,86
Letshwiti (452)	2014	PRN < 1.500 gr	3.587 pg/mL (7 días)	Diámetro ductal > 2 mm	0,93
Cambonie (464)	2012	EG < 32SG Ventilados	8.500 pg/mL (24-72 horas)	DAP por ecocardiografía y ≥ 2 características adicionales de DAP	0,87
Letzner (465)	2012	EG < 32SG	10.253 pg/mL (2-3 días)	Diámetro ductal ≥ 1,5 mm, relación AI/Ao ≥ 1,5 y flujo retrógrado en aorta descendente	0,64
Buddhe (466)	2012	PRN < 1.500 gr	5.900 pg/mL (3-5 días)	Diámetro ductal > 1 mm y ≥ 2 características adicionales de DAP	0,98
Martinovic (286)	2011	EG < 32SG y PRN < 1.500 gr	10.000 pg/mL (2 días)	Ratio diámetro ductal/peso > 1,4 y relación AI/Ao > 1,4	0,92
			5.000 pg/mL (4 días)		0,98
Zafra-Rodríguez (467)	2019	EG ≤ 32SG y PRN ≤ 15.00 gr	3.943 pg/mL (3 días)	Presencia de DAP	0,83
			1.515 pg/mL (7 días)		0,82

Tabla 35. Características de los estudios que evalúan el NT-proBNP en RNPT con DAP.

ABC: área bajo la curva.

### 4.5 TRATAMIENTO

Otro punto controvertido alrededor de la figura del DAP gira en torno al manejo apropiado del mismo, existiendo gran variabilidad en lo que a estrategias terapéuticas se refiere. La decisión de tratar está probable influenciada por factores como la EG, el estado clínico del RN (incluida la necesidad de ventilación mecánica) o las contraindicaciones relativas al tratamiento (264), y no sólo por la presencia de unas características ecocardiográficas determinadas. Además, a pesar de las consecuencias reconocidas a corto plazo, el pronóstico a largo plazo no mejora con el tratamiento del DAP, lo que unido a la alta tasa de cierre espontáneo, por no mencionar los efectos secundarios de la medicación, genera mayor controversia sobre los beneficios del tratamiento (299). Con este contexto, actualmente se encuentra en marcha un ensayo clínico con la intención de identificar aquellos prematuros con más probabilidades de daño asociado al DAP (468).

En nuestra cohorte la decisión de tratar fue individualizada en cada paciente, basada en la repercusión clínica del DAP y no solo en la severidad del cortocircuito según las medidas ecocardiográficas. Debemos puntualizar que en nuestra unidad es utilizada la indometacina para la profilaxis de la HIV en todos los RNPT  $\leq 1.000$  gramos y/o  $\leq 28$  SG, durante los 3 primeros días de vida. Esta práctica, unida al manejo conservador del DAP, pueden explicar la baja incidencia de tratamiento médico y la ausencia de tratamiento quirúrgico del DA presente en nuestra cohorte. A pesar de ello, no hemos encontrado un aumento de comorbilidades asociadas al DAP siendo nuestros resultados comparables a los resultados de la Vermont Oxford Network (VON) y de la SEN.

## 4.6 LIMITACIONES Y FORTALEZAS

Una de las principales fortalezas de nuestro estudio ha sido tanto el diseño prospectivo como las múltiples determinaciones prolongadas en el tiempo (hasta las 36 semanas de EG corregida). Esto nos ha permitido observar de manera más detallada como es el desarrollo de la función miocárdica tras un parto prematuro. A pesar de la existencia de algunos valores de referencia de medidas derivadas del DTI, estas son fundamentalmente del periodo transicional. Son pocos los estudios que presenten datos a las 36 semanas de EG corregida en RNPT MBP y, los que existen, lo hacen de manera puntual (236). La mayoría de estudios prospectivos existentes tienen limitaciones asociadas al pequeño tamaño muestral, medidas en un solo punto o muy precoces en el tiempo, así como, cortas exposiciones al DAP (468).

La verificación previa de la reproductibilidad del DTI en RNPT MBP ha dado consistencia a la veracidad de los datos derivados de su aplicación en esta población particular.

El manejo conservador de los pacientes con DAP nos ha permitido, en cierto modo, observar la evolución “natural” de esta entidad, frente a la mayoría de estudios donde existe una tendencia al tratamiento precoz y agresivo, ofreciendo por tanto una perspectiva diferente (468).

En cuanto a las mediciones del NT-proBNP, también se realizaron determinaciones seriadas combinadas con la ecocardiografía y en varios intervalos de tiempo consiguiendo un buen reclutamiento con una cohorte final de buen tamaño. Además, los investigadores fueron cegados en todo momento a sus valores por lo que, los niveles de NT-proBNP no influyeron en la toma de decisiones clínicas.

En cuanto a las limitaciones, a pesar de un tamaño muestral global nada despreciable, en el grupo de DAP este se ve mermado como consecuencia de la evolución natural hacia el cierre espontáneo.

En el análisis de la reproductibilidad se incluyeron pacientes de diferentes EG y postmenstrual, lo cual puede afectar los resultados obtenidos por COV. La categorización de las variables continuas para el cálculo del índice PABAK dependen sobre los valores de normalidad seleccionados en la literatura, que puede no coincidir con los valores de normalidad en nuestra población; por lo que los resultados deben ser interpretados con cautela. En nuestro estudio, no se evaluó la reproductibilidad del ecocardiograma en RNPT MBP inestables. Por lo tanto, nuestros resultados no pueden ser generalizados a esta población, donde se encuentran las dificultades técnicas por comorbilidad respiratoria y la peor tolerancia del paciente a la evaluación pudiendo tener consecuencias sobre los resultados.

Aunque hemos seleccionado parámetros ecocardiográficos de función miocárdica como la FA en modo M, no se incluyeron otras variables ecocardiográficas como la FE o la valoración mediante el método Simpson. En lo referente a las medidas ecocardiograficas definitorias de DAP, no fue posible la evaluación de todos los parámetros ecocardiográficos usados para cuantificar las consecuencias hemodinámicas del DAP, como el flujo diastólico reverso en aorta descendente y arteria mesentérica, por su escaso tamaño muestral.

Algunos de los pacientes de nuestra cohorte requirieron apoyo respiratorio o hemodinámico, por lo que no podemos descartar algún impacto de éstos en la función miocárdica; sin embargo, la evaluación longitudinal con ecocardiografías repetidas nos ha permitido evaluar a estos pacientes de manera consistente.

En el caso de los resultados relativos al NT-proBNP no se analizaron otros factores que contribuyen a la elevación de los niveles de este biomarcador.

## 4.7 RELEVANCIA Y APLICABILIDAD DE LOS RESULTADOS

Considerando el creciente número de individuos que sobreviven al parto prematuro y las posibles consecuencias de la aparición temprana de una función cardíaca reducida, el problema puede crecer con el tiempo (49). Esto puede explicar el aumento observado recientemente de insuficiencia cardíaca en niños y adolescentes nacidos prematuramente (49,53). Algunos autores han comprobado la presencia del aumento de la masa ventricular en pacientes prematuros ya desde los 3 meses de vida, acompañado de una disminución del volumen sistólico y la función diastólica del VI. El período postnatal parece constituir un período crítico de desarrollo cardíaco y puede ofrecer una ventana de intervenciones para prevenir las consecuencias cardiovasculares a largo plazo del parto prematuro (56). Con todo lo expuesto apreciamos como los RNPT constituyen una población en la que el riesgo cardiovascular, tradicionalmente olvidado, constituye un punto emergente.

Además, la gravedad de los cambios cardiovasculares en la edad adulta es proporcional al grado de prematuridad y podrían modificarse por exposiciones durante el período de desarrollo temprano, entre ellas, la presencia de un DAP. El estrés miocárdico secundario a la exposición prolongada al DAP como hemos mostrado con la disminución de la función diastólica, no puede sino empeorar dicho riesgo cardiovascular ya existente en esta población, pudiendo predisponer a una mayor vulnerabilidad cardíaca a largo plazo. A día de hoy se desconocen los efectos que el DAP puede tener sobre la remodelación ventricular.

En la población de exprematuros, la menor longitud del VI es la característica anatómica más importante, observándose una correlación entre dicha longitud y la respuesta sistólica al ejercicio (63,71). Se ha mostrado que la alimentación exclusiva con leche materna se relaciona con una mayor longitud del VI y una estructura y función cardíaca normalizadas en la edad adulta (469). Estos y otros hallazgos podrían ayudar al desarrollo de futuras intervenciones. En este sentido, desconocemos si una menor duración del DAP también contribuirían a un mejor desarrollo cardíaco minimizando el riesgo cardiovascular en la vida adulta. Se especula que las alteraciones de la función cardíaca en prematuros pueden ser una consecuencia de la combinación de la interrupción del desarrollo cardíaco normal y la exposición postnatal a cambios circulatorios (49), como los que pueden acontecer ante la presencia de un DAP.

La morbilidad cardiovascular neonatal, como por ejemplo el DAP, puede formar parte de la vía causal de las alteraciones en el desarrollo de la estructura y función cardíacas. Diversos estudios en la infancia no pudieron demostrar una asociación entre el DAP y los efectos duraderos sobre la estructura y función cardíacas (61,66,214). El problema reside de nuevo en la definición de DAPHS, que para Mohlkert es aquel que necesita tratamiento durante el periodo neonatal. Un estudio de imagen cardíaca en RNPT encontró que el DAP se asoció con un aumento significativo de los volúmenes diastólicos finales y una mayor masa ventricular izquierda (470). Sin embargo, no está claro en qué medida se revierten dichos cambios después del cierre ductal (49).

En definitiva, la pregunta es si es posible intervenir para mejorar el desarrollo miocárdico y proteger contra este riesgo posterior de enfermedad cardiovascular. Los estudios futuros deberían evaluar el posible papel que la disfunción miocárdica diastólica puede tener en esta población de riesgo, ya que podría ser útil en la evaluación de los posibles efectos cardiovasculares del DAP a largo plazo.

---

## ***5. CONCLUSIONES***

---



- Los nuevos marcadores de función miocárdica derivados del DTI son aplicables entre los RNPT MBP de diferentes edades gestacionales, siendo factible su incorporación a la práctica clínica habitual.
- El DTI es más sensible que la ecocardiografía convencional para la detección de la disfunción miocárdica en RNPT MBP, proporcionando información más precisa y precoz que por otro lado puede estar pasando desapercibida.
- Los índices de función miocárdica derivados del DTI varían con la EG al nacimiento y con la maduración postnatal en RNPT MBP.
- Tras el nacimiento los RNPT MBP presentan una mejoría de la función miocárdica del VI que se refleja en el progresivo descenso del MPI-DTI y aumento de todas las velocidades DTI.
- La exposición prolongada del miocardio al DAP afecta de forma negativa a la función miocárdica diastólica del VI.
- La incorporación de estos marcadores ecocardiográficos que miden la función diastólica del VI, podrían ayudar a una mejor caracterización de la naturaleza patológica del DAP y abrir la puerta a nuevas modalidades terapéuticas, pudiendo mejorar el pronóstico a corto y largo plazo en esta población de riesgo.



---

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

---

1. WHO. WHO: recommended definitions, terminology and format for statistical tables related to the perinatal period and use of a new certificate for cause of perinatal deaths. Modifications recommended by FIGO as amended October 14, 1976. *Acta Obs Gynecol Scand.* 1977;56(3):247-53.
2. Lawn JE, Kinney M V, Belizan JM, Mason EM, McDougall L, Larson J, et al. Born too soon: accelerating actions for prevention and care of 15 million newborns born too soon. *Reprod Heal.* 2013;10 Suppl 1:S6.
3. Blencowe H, Cousens S, Chou D, Oestergaard M, Say L, Moller AB, et al. Born too soon: the global epidemiology of 15 million preterm births. *Reprod Heal.* 2013;10 Suppl 1:S2.
4. Hamilton BE, Martin JA, Osterman MJ. Births: Preliminary Data for 2015. *Natl Vital Stat Rep.* 2016;65(3):1-15.
5. Blencowe H, Cousens S, Oestergaard MZ, Chou D, Moller AB, Narwal R, et al. National, regional, and worldwide estimates of preterm birth rates in the year 2010 with time trends since 1990 for selected countries: a systematic analysis and implications. *Lancet.* 2012/06/12. 2012;379(9832):2162-72.
6. SEN1500. Análisis de resultados de los datos de morbimortalidad de 2014. informe anual SEN1500; 2014.
7. Matthews TJ, MacDorman MF, Thoma ME. Infant Mortality Statistics From the 2013 Period Linked Birth/Infant Death Data Set. *Natl Vital Stat Rep.* 2015;64(9):1-30.
8. Liu L, Oza S, Hogan D, Perin J, Rudan I, Lawn JE, et al. Global, regional, and national causes of child mortality in 2000-13, with projections to inform post-2015 priorities: an updated systematic analysis. *Lancet.* 2014/10/05. 2015;385(9966):430-40.
9. March of Dimes Save the Children, World Health Organization TP for MN& CH. Born Too Soon: The Global Action Report on Preterm Birth. Geneva : Howson, C.P., Kinney, M.V., & Lawn, J.L. WHO: Geneva.; 2012.
10. Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett CM, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. *Anesth Analg.* 2015;120(6):1337-51.
11. Leijser LM, de Vries LS. Preterm brain injury: Germinal matrix–intraventricular hemorrhage and post-hemorrhagic ventricular dilatation. En: *Handbook of clinical neurology.* 2019. p. 173-99.
12. Evans N, Gournay V, Cabanas F, Kluckow M, Leone T, Groves A, et al. Point-of-care ultrasound in the neonatal intensive care unit: international perspectives. *Semin Fetal Neonatal Med.* febrero de 2011;16(1):61-8.
13. Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus. *Neoreviews.* 2 de julio de 2018;19(7):e394-402.
14. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation.* 2006/10/25. 24 de octubre de 2006;114(17):1873-82.
15. Morton SU, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol.* 2016;43(3):395-407.
16. Gill AW. Postnatal cardiovascular adaptation. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* marzo de 2019;104(2):F220-4.
17. Kiserud T. Physiology of the fetal circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* diciembre de 2005;10(6):493-503.
18. Baschat AA, Gembruch U, Harman CR. The sequence of changes in Doppler and biophysical parameters as severe fetal growth restriction worsens. *Ultrasound Obstet Gynecol.* diciembre de 2001;18(6):571-7.
19. Deshpande P, Baczynski M, McNamara PJ, Jain A. Patent ductus arteriosus: The physiology of transition. *Semin Fetal Neonatal Med.* 5 de mayo de 2018;
20. Prsa M, Sun L, van Amerom J, Yoo S-J, Grosse-Wortmann L, Jaeggi E, et al. Reference ranges of blood flow in the major vessels of the normal human fetal circulation at term by phase-contrast magnetic resonance imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* julio de 2014;7(4):663-70.
21. Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015/04/30. 2015;20(4):210-6.
22. Swanson JR, Sinkin RA. Transition from fetus to newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2015/04/04. 2015;62(2):329-43.
23. Ishida H, Kawazu Y, Kayatani F, Inamura N. Prognostic factors of premature closure of the ductus arteriosus in utero: a systematic literature review. *Cardiol Young.* 2016/06/21. 2016;1-5.

24. Evans K. Cardiovascular Transition of the Extremely Premature Infant and Challenges to Maintain Hemodynamic Stability. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2016;30(1):68-72.
25. Marty M, Lui F. Embryology, Fetal Circulation. *StatPearls.* 2018.
26. Van Laere D, Voeten M, O' Toole JM, Dempsey E. Monitoring Circulation During Transition in Extreme Low Gestational Age Newborns: What's on the Horizon? *Front Pediatr.* 26 de marzo de 2018;6:74.
27. Saugstad OD. Oxygen saturations immediately after birth. *J Pediatr.* 1 de mayo de 2006;148(5):569-70.
28. Wu TW, Azhibekov T, Seri I. Transitional Hemodynamics in Preterm Neonates: Clinical Relevance. *Pediatr Neonatol.* 2016;57(1):7-18.
29. Kondo M, Itoh S, Kunikata T, Kusaka T, Ozaki T, Isobe K, et al. Time of closure of ductus venosus in term and preterm neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* julio de 2001;85(1):F57-9.
30. Coceani F, Olley PM. The control of cardiovascular shunts in the fetal and perinatal period. *Can J Physiol Pharmacol.* agosto de 1988;66(8):1129-34.
31. Fugelseth D, Lindemann R, Liestøl K, Kiserud T, Langslet A. Postnatal closure of ductus venosus in preterm infants < or = 32 weeks. An ultrasonographic study. *Early Hum Dev.* diciembre de 1998;53(2):163-9.
32. El-Khuffash A, McNamara PJ. Hemodynamic Assessment and Monitoring of Premature Infants. *Clin Perinatol.* junio de 2017;44(2):377-93.
33. Singh Y, Tissot C. Echocardiographic Evaluation of Transitional Circulation for the Neonatologists. *Front Pediatr.* 15 de mayo de 2018;6:140.
34. Hooper SB, Binder-Heschl C, Polglase GR, Gill AW, Kluckow M, Wallace EM, et al. The timing of umbilical cord clamping at birth: physiological considerations. *Matern Heal Neonatol Perinatol.* 13 de diciembre de 2016;2(1):4.
35. Hooper SB, Te Pas AB, Lang J, van Vonderen JJ, Roehr CC, Kluckow M, et al. Cardiovascular transition at birth: a physiological sequence. *Pediatr Res.* 2015/02/12. 2015;77(5):608-14.
36. Bhatt S, Alison BJ, Wallace EM, Crossley KJ, Gill AW, Kluckow M, et al. Delaying cord clamping until ventilation onset improves cardiovascular function at birth in preterm lambs. *J Physiol.* 15 de abril de 2013;591(8):2113-26.
37. Patural H, Barthelemy JC, Pichot V, Mazzocchi C, Teyssier G, Damon G, et al. Birth prematurity determines prolonged autonomic nervous system immaturity. *Clin Auton Res.* diciembre de 2004;14(6):391-5.
38. Kluckow M. The Pathophysiology of Low Systemic Blood Flow in the Preterm Infant. *Front Pediatr.* 16 de febrero de 2018;6:29.
39. Fajardo MF, Claire N, Swaminathan S, Sattar S, Vasquez A, D'Ugard C, et al. Effect of positive end-expiratory pressure on ductal shunting and systemic blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Neonatology.* 2014;105(1):9-13.
40. Sommers R, Stonestreet BS, Oh W, Laptook A, Yanowitz TD, Raker C, et al. Hemodynamic effects of delayed cord clamping in premature infants. *Pediatrics.* marzo de 2012;129(3):e667-72.
41. Yigit B, Tutsak E, Yildirim C, Hutchon D, Pekkan K. Transitional fetal hemodynamics and gas exchange in premature postpartum adaptation: immediate vs. delayed cord clamping. *Matern Heal Neonatol Perinatol.* 2019;5.
42. Patel S, Clark EAS, Rodriguez CE, Metz TD, Abbaszadeh M, Yoder BA. Effect of umbilical cord milking on morbidity and survival in extremely low gestational age neonates. *Am J Obstet Gynecol.* 1 de noviembre de 2014;211(5):519.e1-519.e7.
43. Rowland DG, Gutgesell HP. Noninvasive assessment of myocardial contractility, preload, and afterload in healthy newborn infants. *Am J Cardiol.* 15 de abril de 1995;75(12):818-21.
44. Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol.* abril de 2016;40(3):174-88.
45. Mahony L. Calcium homeostasis and control of contractility in the developing heart. *Semin Perinatol.* diciembre de 1996;20(6):510-9.
46. Noori S, Seri I. Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev.* 1 de mayo de 2005;81(5):399-404.

47. Kim MY, Finch AM, Lumbers ER, Boyce AC, Gibson KJ, Eiby YA, et al. Expression of adrenoceptor subtypes in preterm piglet heart is different to term heart. *PLoS One*. 2014;9(3):e92167.
48. Golombek SG, Fariña D, Sola A, Baquero H, Cabañas F, Dominguez F, et al. Temas de actualidad / Current topics Segundo Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología: manejo hemodinámico del recién nacido 1. Vol. 29, *Rev Panam Salud Publica*.
49. Carr H, Cnattingius S, Granath F, Ludvigsson JF, Edstedt Bonamy A-K. Preterm Birth and Risk of Heart Failure Up to Early Adulthood. *J Am Coll Cardiol*. mayo de 2017;69(21):2634-42.
50. Larsson SC, Drca N, Jensen-Urstad M, Wolk A. Incidence of atrial fibrillation in relation to birth weight and preterm birth. *Int J Cardiol*. 15 de enero de 2015;178:149-52.
51. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Risk of hypertension among young adults who were born preterm: a Swedish national study of 636,000 births. *Am J Epidemiol*. 1 de abril de 2011;173(7):797-803.
52. Huttenbach Y, Ostrowski ML, Thaller D, Kim H-S. Cell proliferation in the growing human heart: MIB-1 immunostaining in preterm and term infants at autopsy. *Cardiovasc Pathol*. 1 de mayo de 2001;10(3):119-23.
53. Bensley JG, Moore L, De Matteo R, Harding R, Black MJ. Impact of preterm birth on the developing myocardium of the neonate. *Pediatr Res*. abril de 2018;83(4):880-8.
54. Li F, Wang X, Capasso JM, Gerdes AM. Rapid transition of cardiac myocytes from hyperplasia to hypertrophy during postnatal development. *J Mol Cell Cardiol*. agosto de 1996;28(8):1737-46.
55. Bensley JG, Stacy VK, De Matteo R, Harding R, Black MJ. Cardiac remodelling as a result of pre-term birth: implications for future cardiovascular disease. *Eur Heart J*. agosto de 2010;31(16):2058-66.
56. Aye CYL, Lewandowski AJ, Lamata P, Upton R, Davis E, Ohuma EO, et al. Disproportionate cardiac hypertrophy during early postnatal development in infants born preterm. *Nat Publ Gr*. 2017;82.
57. Mollova M, Bersell K, Walsh S, Savla J, Das LT, Park S-Y, et al. Cardiomyocyte proliferation contributes to heart growth in young humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 22 de enero de 2013;110(4):1446-51.
58. Burchert H, Lewandowski AJ. Preterm Birth Is a Novel, Independent Risk Factor for Altered Cardiac Remodeling and Early Heart Failure: Is it Time for a New Cardiomyopathy? *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2019;21(2).
59. Anderson PAW. The heart and development. *Semin Perinatol*. 1 de diciembre de 1996;20(6):482-509.
60. Cox DJ, Bai W, Price AN, Edwards AD, Rueckert D, Groves AM. Ventricular remodeling in preterm infants: computational cardiac magnetic resonance atlas shows significant early remodeling of the left ventricle. *Pediatr Res*. 19 de mayo de 2019;85(6):807-15.
61. Mohlkert L-A, Hallberg J, Broberg O, Rydberg A, Halvorsen CP, Liuba P, et al. The Preterm Heart in Childhood: Left Ventricular Structure, Geometry, and Function Assessed by Echocardiography in 6-Year-Old Survivors of Periviable Births. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2).
62. Choudhry S, Salter A, Cunningham TW, Levy PT, Hackett BP, Singh GK, et al. Risk factors and prognostic significance of altered left ventricular geometry in preterm infants. *J Perinatol*. 6 de mayo de 2018;38(5):543-9.
63. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. Preterm heart in adult life: cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation*. 15 de enero de 2013;127(2):197-206.
64. Hirose A, Khoo NS, Aziz K, Al-Rajaa N, van den Boom J, Savard W, et al. Evolution of Left Ventricular Function in the Preterm Infant. *J Am Soc Echocardiogr*. marzo de 2015;28(3):302-8.
65. Saleemi MSH, El-Khuffash A, Franklin O, Corcoran JD. Serial changes in myocardial function in preterm infants over a four week period: the effect of gestational age at birth. *Early Hum Dev*. 2014;90(7):349-52.
66. Schubert U, Müller M, Abdul-Khaliq H, Norman M. Preterm Birth Is Associated with Altered Myocardial Function in Infancy. *J Am Soc Echocardiogr*. julio de 2016;29(7):670-8.
67. Lewandowski AJ, Augustine D, Lamata P, Davis EF, Lazdam M, Francis J, et al. Preterm heart in adult life: Cardiovascular magnetic resonance reveals distinct differences in left ventricular mass, geometry, and function. *Circulation*. 15 de enero de 2013;127(2):197-206.
68. Leeson P, Lewandowski AJ. A New Risk Factor for Early Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. mayo de 2017;69(21):2643-5.

69. Clemm HH, Vollaeter M, Røksund OD, Markestad T, Halvorsen T. Adolescents who were born extremely preterm demonstrate modest decreases in exercise capacity. *Acta Paediatr.* noviembre de 2015;104(11):1174-81.
70. Ueda P, Cnattingius S, Stephansson O, Ingelsson E, Ludvigsson JF, Bonamy A-KE. Cerebrovascular and ischemic heart disease in young adults born preterm: a population-based Swedish cohort study. *Eur J Epidemiol.* 1 de abril de 2014;29(4):253-60.
71. Huckstep OJ, Williamson W, Telles F, Burchert H, Bertagnolli M, Herdman C, et al. Physiological Stress Elicits Impaired Left Ventricular Function in Preterm-Born Adults. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:1347-56.
72. Schubert U, Müller M, Edstedt Bonamy A-K, Abdul-Khaliq H, Norman M. Aortic growth arrest after preterm birth: a lasting structural change of the vascular tree. *J Dev Orig Health Dis.* 1 de agosto de 2011;2(4):218-25.
73. de Jong F, Monuteaux MC, van Elburg RM, Gillman MW, Belfort MB. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertens (Dallas, Tex 1979).* febrero de 2012;59(2):226-34.
74. Norman M. Preterm birth--an emerging risk factor for adult hypertension? *Semin Perinatol.* junio de 2010;34(3):183-7.
75. Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. *Health Technol Assess.* 2003;7(31):1-94.
76. Nuyt AM, Alexander BT. Developmental programming and hypertension. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* marzo de 2009;18(2):144-52.
77. Kajantie E, Strang-Karlsson S, Hovi P, Wehkalampi K, Lahti J, Kaseva N, et al. Insulin sensitivity and secretory response in adults born preterm: the Helsinki Study of Very Low Birth Weight Adults. *J Clin Endocrinol Metab.* enero de 2015;100(1):244-50.
78. Tinnion R, Gillone J, Cheetham T, Embleton N. Preterm birth and subsequent insulin sensitivity: a systematic review. *Arch Dis Child.* 1 de abril de 2014;99(4):362-8.
79. Thomas EL, Parkinson JR, Hyde MJ, Yap IKS, Holmes E, Doré CJ, et al. Aberrant Adiposity and Ectopic Lipid Deposition Characterize the Adult Phenotype of the Preterm Infant. *Pediatr Res.* noviembre de 2011;70(5):507-12.
80. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol.* 2006/04/21. 2006;26 Suppl 1:S14-8-3.
81. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabanas F, Fajardo C, et al. [First SIBEN clinical consensus: diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns]. *An Pediatr.* 2009/01/09. 2008;69(5):454-81.
82. Yokoyama U. Prostaglandin E-mediated molecular mechanisms driving remodeling of the ductus arteriosus. *Pediatr Int.* octubre de 2015;57(5):820-7.
83. Toda T, Tsuda N, Takagi T, Nishimori I, Leszczynski D, Kummerow F. Ultrastructure of developing human ductus arteriosus. *J Anat.* agosto de 1980;131(Pt 1):25-37.
84. Slomp J, Gittenberger-de Groot AC, Koteliensky VE, Glukhova MA, Bogers AJ, Poelmann RE. Cytokeratin expression in human arteries pertinent to intimal thickening formation in the ductus arteriosus. *Differentiation.* agosto de 1997;61(5):305-11.
85. Slomp J, Gittenberger-de Groot AC, Glukhova MA, Conny van Munsteren J, Kockx MM, Schwartz SM, et al. Differentiation, dedifferentiation, and apoptosis of smooth muscle cells during the development of the human ductus arteriosus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* mayo de 1997;17(5):1003-9.
86. Bökenkamp R, DeRuiter MC, van Munsteren C, Gittenberger-de Groot AC. Insights into the Pathogenesis and Genetic Background of Patency of the Ductus Arteriosus. *Neonatology.* junio de 2010;98(1):6-17.
87. Gittenberger-de Groot AC, Slomp J, DeRuiter MC, Poelmann RE. Smooth Muscle Cell Differentiation during Early Development and during Intimal Thickening Formation in the Ductus Arteriosus. *Vasc Smooth Muscle Cell.* 1 de enero de 1995;17-36.
88. Bergwerff M, DeRuiter MC, Gittenberger-de Groot AC. Comparative anatomy and ontogeny of the ductus arteriosus, a vascular outsider. *Anat Embryol (Berl).* diciembre de 1999;200(6):559-71.
89. Gittenberger-de Groot AC, van Ertbruggen I, Moulart AJ, Harinck E. The ductus arteriosus in the preterm infant: histologic and clinical observations. *J Pediatr.* enero de 1980;96(1):88-93.
90. Clyman RI. Mechanisms Regulating the Ductus Arteriosus. *Neonatology.* 2006;89(4):330-5.

91. Kajino H, Goldbarg S, Roman C, Liu BM, Mauray F, Chen YQ, et al. Vasa Vasorum Hypoperfusion Is Responsible for Medial Hypoxia and Anatomic Remodeling in the Newborn Lamb Ductus Arteriosus. *Pediatr Res.* febrero de 2002;51(2):228-35.
92. Clyman RI, Waleh N, Black SM, Riemer RK, Mauray F, Chen YQ. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. *Pediatr Res.* mayo de 1998;43(5):633-44.
93. Bökenkamp R, Raz V, Venema A, DeRuiter MC, van Munsteren C, Olive M, et al. Differential temporal and spatial progerin expression during closure of the ductus arteriosus in neonates. Morty RE, editor. *PLoS One.* 6 de septiembre de 2011;6(9):e23975.
94. Yokoyama U, Minamisawa S, Ishikawa Y. Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *J Smooth Muscle Res.* 2010;46(2):77-87.
95. Smith GC. The pharmacology of the ductus arteriosus. *Pharmacol Rev.* marzo de 1998;50(1):35-58.
96. Sakuma T, Akaike T, Minamisawa S. Prostaglandin E2 Receptor EP4 Inhibition Contracts Rat Ductus Arteriosus. *Circ J.* 25 de diciembre de 2018;83(1):209-16.
97. Hung Y-C, Yeh J-L, Hsu J-H. Molecular Mechanisms for Regulating Postnatal Ductus Arteriosus Closure. *Int J Mol Sci.* 25 de junio de 2018;19(7):1861.
98. Costa M, Barogi S, Socci ND, Angeloni D, Maffei M, Baragatti B, et al. Gene expression in ductus arteriosus and aorta: comparison of birth and oxygen effects. *Physiol Genomics.* 13 de abril de 2006;25(2):250-62.
99. Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for Ductus Arteriosus Closure. *Semin Perinatol.* abril de 2012;36(2):92-7.
100. Michelakis E, Rebeyka I, Bateson J, Olley P, Puttagunta L, Archer S. Voltage-gated potassium channels in human ductus arteriosus. *Lancet.* 8 de julio de 2000;356(9224):134-7.
101. Hong Z, Hong F, Olschewski A, Cabrera JA, Varghese A, Nelson DP, et al. Role of store-operated calcium channels and calcium sensitization in normoxic contraction of the ductus arteriosus. *Circulation.* 26 de septiembre de 2006;114(13):1372-9.
102. Thébaud B, Wu X-C, Kajimoto H, Bonnet S, Hashimoto K, Michelakis ED, et al. Developmental absence of the O<sub>2</sub> sensitivity of L-type calcium channels in preterm ductus arteriosus smooth muscle cells impairs O<sub>2</sub> constriction contributing to patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* febrero de 2008;63(2):176-81.
103. Akaike T, Jin M-H, Yokoyama U, Izumi-Nakaseko H, Jiao Q, Iwasaki S, et al. T-type Ca<sup>2+</sup> Channels Promote Oxygenation-induced Closure of the Rat Ductus Arteriosus Not Only by Vasoconstriction but Also by Neointima Formation. *J Biol Chem.* 4 de septiembre de 2009;284(36):24025-34.
104. Keck M, Resnik E, Linden B, Anderson F, Sukovich DJ, Herron J, et al. Oxygen increases ductus arteriosus smooth muscle cytosolic calcium via release of calcium from inositol triphosphate-sensitive stores. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* mayo de 2005;288(5):L917-23.
105. Coceani F, Kelsey L, Seidlitz E. Evidence for an effector role of endothelin in closure of the ductus arteriosus at birth. *Can J Physiol Pharmacol.* julio de 1992;70(7):1061-4.
106. Coceani F, Kelsey L. Endothelin-1 release from lamb ductus arteriosus: relevance to postnatal closure of the vessel. *Can J Physiol Pharmacol.* febrero de 1991;69(2):218-21.
107. Kajimoto H, Hashimoto K, Bonnet SN, Haromy A, Harry G, Moudgil R, et al. Oxygen activates the Rho/Rho-kinase pathway and induces RhoB and ROCK-1 expression in human and rabbit ductus arteriosus by increasing mitochondria-derived reactive oxygen species: a newly recognized mechanism for sustaining ductal constriction. *Circulation.* 3 de abril de 2007;115(13):1777-88.
108. Weir EK, Obrezhtchikova M, Vargese A, Cabrera JA, Peterson DA, Hong Z. Mechanisms of oxygen sensing: a key to therapy of pulmonary hypertension and patent ductus arteriosus. *Br J Pharmacol.* octubre de 2008;155(3):300-7.
109. Bouayad A, Kajino H, Waleh N, Fouron J-C, Andelfinger G, Varma DR, et al. Characterization of PGE<sub>2</sub> receptors in fetal and newborn lamb ductus arteriosus. *Am J Physiol Circ Physiol.* 1 de mayo de 2001;280(5):H2342-9.
110. Slomp J, van Munsteren JC, Poelmann RE, de Reeder EG, Bogers AJC, Gittenberger-de Groot AC. Formation of intimal cushions in the ductus arteriosus as a model for vascular intimal thickening. An immunohistochemical study of changes in extracellular matrix components. *Atherosclerosis.* marzo de 1992;93(1-2):25-39.

111. Tananari Y, Maeno Y, Takagishi T, Sasaguri Y, Morimatsu M, Kato H. Role of apoptosis in the closure of neonatal ductus arteriosus. *Jpn Circ J.* septiembre de 2000;64(9):684-8.
112. Waleh N, Seidner S, McCurnin D, Yoder B, Liu BM, Roman C, et al. The role of monocyte-derived cells and inflammation in baboon ductus arteriosus remodeling. *Pediatr Res.* febrero de 2005;57(2):254-62.
113. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med.* 6 de enero de 2010;16(1):75-82.
114. Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong-Junina F. Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore Med J.* septiembre de 2006;47(9):763-8.
115. Fabre JE, Nguyen M, Athirakul K, Coggins K, McNeish JD, Austin S, et al. Activation of the murine EP3 receptor for PGE2 inhibits cAMP production and promotes platelet aggregation. *J Clin Invest.* marzo de 2001;107(5):603-10.
116. Radomski MW, Moncada S. The Biological and Pharmacological Role of Nitric Oxide in Platelet Function. En: *Advances in experimental medicine and biology.* 1993. p. 251-64.
117. Bökenkamp R, van Bremp R, van Munsteren JC, van den Wijngaert I, de Hoogt R, Finos L, et al. Dlx1 and Rgs5 in the ductus arteriosus: vessel-specific genes identified by transcriptional profiling of laser-capture microdissected endothelial and smooth muscle cells. Kalinichenko V V., editor. *PLoS One.* 28 de enero de 2014;9(1):e86892.
118. Qiu M, Bulfone A, Ghattas I, Meneses JJ, Christensen L, Sharpe PT, et al. Role of the Dlx homeobox genes in proximodistal patterning of the branchial arches: mutations of Dlx-1, Dlx-2, and Dlx-1 and -2 alter morphogenesis of proximal skeletal and soft tissue structures derived from the first and second arches. *Dev Biol.* 15 de mayo de 1997;185(2):165-84.
119. Kanazawa Y, Makino M, Morishima Y, Yamada K, Nabeshima T, Shirasaki Y. Degradation of PEP-19, a calmodulin-binding protein, by calpain is implicated in neuronal cell death induced by intracellular Ca<sup>2+</sup> overload. *Neuroscience.* 23 de junio de 2008;154(2):473-81.
120. Bergwerff M, DeRuiter MC, Poelmann RE, Gittenberger-de Groot AC. Onset of elastogenesis and downregulation of smooth muscle actin as distinguishing phenomena in artery differentiation in the chick embryo. *Anat Embryol (Berl).* diciembre de 1996;194(6):545-57.
121. Wu Y, Moser M, Bautch VL, Patterson C. HoxB5 is an upstream transcriptional switch for differentiation of the vascular endothelium from precursor cells. *Mol Cell Biol.* agosto de 2003;23(16):5680-91.
122. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics.* 2010/04/28. 2010;125(5):1020-30.
123. Liu H, Manganiello V, Waleh N, Clyman RI. Expression, activity, and function of phosphodiesterases in the mature and immature ductus arteriosus. *Pediatr Res.* noviembre de 2008;64(5):477-81.
124. Thébaud B, Michelakis ED, Wu X-C, Moudgil R, Kuzyk M, Dyck JRB, et al. Oxygen-sensitive Kv channel gene transfer confers oxygen responsiveness to preterm rabbit and remodeled human ductus arteriosus: implications for infants with patent ductus arteriosus. *Circulation.* 14 de septiembre de 2004;110(11):1372-9.
125. Watterberg KL, Scott SM, Backstrom C, Gifford KL, Cook KL, Wright L. Links between early adrenal function and respiratory outcome in preterm infants: airway inflammation and patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 1 de febrero de 2000;105(2):320-4.
126. Kulkarni VV, Dutta S, Sundaram V, Saini SS. Preterm Thrombocytopenia and Delay of Ductus Arteriosus Closure. *Pediatrics.* 1 de octubre de 2016;138(4):e20161627.
127. Dani C, Poggi C, Fontanelli G. Relationship between platelet count and volume and spontaneous and pharmacological closure of ductus arteriosus in preterm infants. *Am J Perinatol.* 23 de mayo de 2013;30(5):359-64.
128. Alyamac Dizdar E, Ozdemir R, Nur Sari F, Yurttutan S, Gokmen T, Erdeve O, et al. Low platelet count is associated with ductus arteriosus patency in preterm newborns. *Early Hum Dev.* 1 de octubre de 2012;88(10):813-6.
129. Sallmon H, Weber SC, Hüning B, Stein A, Horn PA, Metze BC, et al. Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 1 de septiembre de 2012;130(3):e623-30.

130. Dagle JM, Lepp NT, Cooper ME, Schaa KL, Kelsey KJP, Orr KL, et al. Determination of Genetic Predisposition to Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 1 de abril de 2009;123(4):1116-23.
131. Bhandari V, Zhou G, Bizzarro MJ, Buhimschi C, Hussain N, Gruen JR, et al. Genetic contribution to patent ductus arteriosus in the premature newborn. *Pediatrics*. febrero de 2009;123(2):669-73.
132. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 7 de julio de 2010;(7):CD000174.
133. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 21 de junio de 2019;6:CD004213.
134. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006/04/06. 2006;117(4):1113-21.
135. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Infants  $\leq$ 1500 g. *Pediatrics*. agosto de 2017;140(2):e20164258.
136. Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr*. 2012;101(3):247-51.
137. Rodriguez-Blanco S, Oulego-Eroz I, Gautreaux-Minaya S, Perez-Muñuzuri A, Couce-Pico ML. Early NT-proBNP levels as a screening tool for the detection of hemodynamically significant patent ductus arteriosus during the first week of life in very low birth weight infants. *J Perinatol*. 22 de julio de 2018;38(7):881-8.
138. Visconti LF, Morhy SS, Deutsch AD, Tavares GMP, Wilberg TJM, Rossi F de S. Clinical and echocardiographic characteristics associated with the evolution of the ductus arteriosus in the neonate with birth weight lower than 1,500g. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013;11(3):317-23.
139. Smith A, McNamara PJ, EL-Khuffash AF. Non-pharmacological management of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med*. agosto de 2018;23(4):245-9.
140. Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis*. 12 de diciembre de 2018;14(1):chd.12727.
141. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. marzo de 2014;99(2):F99-104.
142. Perez KM, Laughon MM. What is new for patent ductus arteriosus management in premature infants in 2015? *Curr Opin Pediatr*. 2015/02/18. 2015;27(2):158-64.
143. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007/10/24. 2007;92(6):F424-7.
144. Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr*. 2015;169(9):863-72.
145. Lee JA. Practice for Preterm Patent Ductus Arteriosus; Focusing on the Hemodynamic Significance and the Impact on the Neonatal Outcomes. *Korean J Pediatr*. 8 de abril de 2019;
146. Evans N. Diagnosis of the Preterm Patent Ductus Arteriosus: Clinical Signs, Biomarkers, or Ultrasound? *Semin Perinatol*. abril de 2012;36(2):114-22.
147. Fink D, El-Khuffash A, McNamara PJ, Nitzan I, Hammerman C. Tale of Two Patent Ductus Arteriosus Severity Scores: Similarities and Differences. *Am J Perinatol*. 2018;35(1).
148. Sehgal A, Paul E, Menahem S. Functional echocardiography in staging for ductal disease severity. *Eur J Pediatr*. 11 de febrero de 2013;172(2):179-84.
149. El-Khuffash AF, James AT, David Corcoran J, Dicker P, Franklin O, Elsayed YN, et al. A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge. *J Pediatr*. diciembre de 2015;167(6):1354-1361.e2.
150. Bancalari E. Patent Ductus Arteriosus and Short- and Long-Term Respiratory Outcomes. *Am J Perinatol*. 7 de septiembre de 2016;33(11):1055-7.
151. Willis KA, Weems MF. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Congenit Heart Dis*. enero de 2019;14(1):27-32.
152. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*. julio de 2000;137(1):68-72.
153. Clyman RI. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin Perinatol*. junio de 2018;42(4):235-42.

154. Su B-H, Lin H-Y, Huang F-K, Tsai M-L, Huang Y-T. Circulatory Management Focusing on Preventing Intraventricular Hemorrhage and Pulmonary Hemorrhage in Preterm Infants. *Pediatr Neonatol*. diciembre de 2016;57(6):453-62.
155. Elsayed YN, Fraser D. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants, Part 1: Understanding the Pathophysiologic Link Between the Patent Ductus Arteriosus and Clinical Complications. *Neonatal Netw*. 1 de septiembre de 2017;36(5):265-72.
156. El-Khuffash AF, Jain A, McNamara PJ. Ligation of the Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: Understanding the Physiology. *J Pediatr*. junio de 2013;162(6):1100-6.
157. Schena F, Francescato G, Cappelleri A, Piccioli I, Mayer A, Mosca F, et al. Association between Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus and Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr*. 1 de junio de 2015;166(6):1488-92.
158. Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Effects on Neonatal Outcomes. *J Pediatr*. 7 de abril de 2017;
159. Chock V, Goel V, Palma J, Luh T, Wang N, Gaskari S, et al. Changing Management of the Patent Ductus Arteriosus: Effect on Neonatal Outcomes and Resource Utilization. *Am J Perinatol*. 4 de abril de 2017;
160. Lokku A, Mirea L, Lee SK, Shah PS, Canadian Neonatal Network. Trends and Outcomes of Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants in Canada. *Am J Perinatol*. 20 de septiembre de 2017;34(5):441-50.
161. Bixler GM, Powers GC, Clark RH, Walker MW, Tolia VN. Changes in the Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus from 2006 to 2015 in United States Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr*. octubre de 2017;189:105-12.
162. Härkin P, Marttila R, Pokka T, Saarela T, Hallman M. Morbidities associated with patent ductus arteriosus in preterm infants. Nationwide cohort study. *J Matern Neonatal Med*. 2 de octubre de 2018;31(19):2576-83.
163. Sung SI, Chang YS, Chun JY, Yoon SA, Yoo HS, Ahn SY, et al. Mandatory Closure Versus Nonintervention for Patent Ductus Arteriosus in Very Preterm Infants. *J Pediatr*. octubre de 2016;177:66-71.e1.
164. Dix L, Molenschot M, Breur J, de Vries W, Vijlbrief D, Groenendaal F, et al. Cerebral oxygenation and echocardiographic parameters in preterm neonates with a patent ductus arteriosus: an observational study. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. noviembre de 2016;101(6):F520-6.
165. Weir FJ, Ohlsson A, Myhr TL, Fong K, Ryan ML. A patent ductus arteriosus is associated with reduced middle cerebral artery blood flow velocity. *Eur J Pediatr*. 5 de junio de 1999;158(6):484-7.
166. Lemmers PMA, Toet MC, van Bel F, Baan J, Ruys JH. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics*. 1 de enero de 2008;121(1):142-7.
167. Poon WB, Tagamolila V. Cerebral perfusion and assessing hemodynamic significance for patent ductus arteriosus using near infrared red spectroscopy in very low birth weight infants. *J Matern Neonatal Med*. 22 de julio de 2019;1-6.
168. Chock VY, Rose LA, Mante J V., Pun R. Near-infrared spectroscopy for detection of a significant patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 7 de noviembre de 2016;80(5):675-80.
169. Ledo A, Aguar M, Núñez-Ramiro A, Saéñz P, Vento M. Abdominal Near-Infrared Spectroscopy Detects Low Mesenteric Perfusion Early in Preterm Infants with Hemodynamic Significant Ductus Arteriosus. *Neonatology*. 2017;112(3):238-45.
170. El-Khuffash A, Higgins M, Walsh K, Molloy EJ. Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants. *Neonatology*. 2008;93(3):206-12.
171. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. febrero de 2005;40(2):184-8.
172. van der Laan ME, Roofthoof MTR, Fries MWA, Berger RMF, Schat TE, van Zoonen AGJF, et al. A Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus Does Not Affect Cerebral or Renal Tissue Oxygenation in Preterm Infants. *Neonatology*. 2016;110(2):141-7.

173. Velazquez DM, Reidy KJ, Sharma M, Kim M, Vega M, Havranek T. The effect of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on acute kidney injury and systemic hypertension in extremely low gestational age newborns. *J Matern Neonatal Med.* 2 de octubre de 2019;32(19):3209-14.
174. Silverman NH, Lewis AB, Heymann MA, Rudolph AM. Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infants. *Circulation.* 1974/10/01. 1974;50(4):821-5.
175. Philip R, Towbin JA, Sathanandam S, Goldberg J, Yohannan T, Swaminathan N, et al. Effect of patent ductus arteriosus on the heart in preterm infants. *Congenit Heart Dis.* enero de 2019;14(1):33-6.
176. de Waal K, Phad N, Collins N, Boyle A. Cardiac remodeling in preterm infants with prolonged exposure to a patent ductus arteriosus. *Congenit Heart Dis.* 22 de febrero de 2017;
177. Sehgal A, McNamara PJ. The ductus arteriosus: a refined approach! *Semin Perinatol.* 2012/03/15. 2012;36(2):105-13.
178. van Laere D, van Overmeire B, Gupta S, El-Khuffash A, Savoia M, McNamara PJ, et al. Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2018;84(Suppl 1):46-56.
179. Gournay V. The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011/11/29. 2011;104(11):578-85.
180. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health.* octubre de 1994;30(5):406-11.
181. McGrath RL, McGuinness GA, Way GL, Wolfe RR, Nora JJ, Simmons MA. The silent ductus arteriosus. *J Pediatr.* julio de 1978;93(1):110-3.
182. Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* octubre de 1995;149(10):1136-41.
183. Kindler A, Seipolt B, Heilmann A, Range U, Rüdiger M, Hofmann SR. Development of a Diagnostic Clinical Score for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus. *Front Pediatr.* 22 de diciembre de 2017;5:280.
184. Evangelista A, Flachskampf F, Lancellotti P, Badano L, Aguilar R, Monaghan M, et al. European Association of Echocardiography recommendations for standardization of performance, digital storage and reporting of echocardiographic studies. *Eur J Echocardiogr.* 19 de julio de 2008;9(4):438-48.
185. Nestaas E, Schubert U, de Boode WP, El-Khuffash A, European Special Interest Group «Neonatologist Performed Echocardiography» (NPE). Tissue Doppler velocity imaging and event timings in neonates: a guide to image acquisition, measurement, interpretation, and reference values. *Pediatr Res.* 2 de julio de 2018;84(Suppl 1):18-29.
186. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010/07/22. mayo de 2011;16(1):50-60.
187. Singh Y. Current clinical practice in neonatologist-performed echocardiography in the UK. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 8 de febrero de 2019;fetalneonatal-2018-316348.
188. Gautheyrou L, Durand S, Jourdes E, De Jonckheere J, Combes C, Cambonie G. Facilitated tucking during early neonatologist-performed echocardiography in very preterm neonates. *Acta Paediatr.* diciembre de 2018;107(12):2079-85.
189. Browning Carmo K, Lutz T, Greenhalgh M, Berry A, Kluckow M, Evans N. Feasibility and utility of portable ultrasound during retrieval of sick preterm infants. *Acta Paediatr.* agosto de 2017;106(8):1296-301.
190. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Cardiorespiratory stability during echocardiography in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1 de enero de 2005;90(1):86-7.
191. Noori S, Seri I. Does targeted neonatal echocardiography affect hemodynamics and cerebral oxygenation in extremely preterm infants? *J Perinatol.* 17 de noviembre de 2014;34(11):847-9.
192. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010/07/22. 2011;16(1):50-60.
193. Finan E, Sehgal A, Khuffash A El, McNamara PJ. Targeted neonatal echocardiography services: need for standardized training and quality assurance. *J Ultrasound Med.* octubre de 2014;33(10):1833-41.
194. de Boode WP, Singh Y, Gupta S, Austin T, Bohlin K, Dempsey E, et al. Recommendations for neonatologist performed echocardiography in Europe: Consensus Statement endorsed by European

- Society for Paediatric Research (ESPR) and European Society for Neonatology (ESN). *Pediatr Res.* 8 de octubre de 2016;80(4):465-71.
195. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, et al. Targeted neonatal echocardiography in the neonatal intensive care unit: practice guidelines and recommendations for training. *Eur J Echocardiogr.* 2011/10/15. 2011;12(10):715-36.
  196. Dempsey EM, El-Khuffash AF. Objective cardiovascular assessment in the neonatal intensive care unit. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 10 de noviembre de 2017;fetalneonatal-2017-313837.
  197. Nick Evans David Osborn , Martin Kluckow GM. Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. Vol. 5. *NeoReviews NV* - 3; 2004.
  198. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1995/11/01. 1995;127(5):774-9.
  199. El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005/08/23. septiembre de 2005;90(5):F419-22.
  200. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997/07/01. 1997;77(1):F36-40.
  201. Su BH, Peng CT, Tsai CH. Echocardiographic flow pattern of patent ductus arteriosus: a guide to indomethacin treatment in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* noviembre de 1999;81(3):F197-200.
  202. Condò M, Evans N, Bellù R, Kluckow M. Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1 de enero de 2012;97(1):F35-8.
  203. Occhipinti F, De Carolis MP, De Rosa G, Bersani I, Lacerenza S, Cota F, et al. Correlation analysis between echocardiographic flow pattern and N-terminal-pro-brain natriuretic peptide for early targeted treatment of patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 3 de noviembre de 2014;27(17):1800-4.
  204. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1994/03/01. 1994;70(2):F112-7.
  205. Khositseth A, Nuntnarumit P, Chongkongkiat P. Echocardiographic parameters of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Indian Pediatr.* octubre de 2011;48(10):773-8.
  206. Suzumura H, Nitta A, Tanaka G, Arisaka O. Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int.* 2001/04/04. 2001;43(2):146-51.
  207. Walther FJ, Kim DH, Ebrahimi M, Siassi B. Pulsed Doppler measurement of left ventricular output as early predictor of symptomatic patent ductus arteriosus in very preterm infants. *Biol Neonate.* 1989;56(3):121-8.
  208. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Echocardiographic assessment of blood flow volume in the superior vena cava and descending aorta in the newborn infant. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1 de enero de 2008;93(1):F24-8.
  209. Kluckow M, Evans N, Evans D. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow.
  210. Harada K, Shiota T, Takahashi Y, Tamura M, Toyono M, Takada G. Doppler echocardiographic evaluation of left ventricular output and left ventricular diastolic filling changes in the first day of life. *Pediatr Res.* abril de 1994;35(4 Pt 1):506-9.
  211. Schmitz L, Stiller B, Koch H, Koehne P, Lange P. Diastolic left ventricular function in preterm infants with a patent ductus arteriosus: a serial Doppler echocardiography study. *Early Hum Dev.* 2004;76(2):91-100.
  212. Lee LA, Kimball TR, Daniels SR, Khoury P, Meyer RA. Left ventricular mechanics in the preterm infant and their effect on the measurement of cardiac performance. *J Pediatr.* 1992/01/01. 1992;120(1):114-9.
  213. El-Saiedi S, AbdelMassih AF, Sedky Y, Malash A, Hussain N, Alfons M, et al. Development of tissue Doppler-derived predictors of hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the ability to incorporate it in targeted neonatal echocardiography protocol. *J Saudi Hear Assoc.* 2019;31(2):69-74.

214. James AT, Corcoran JD, Jain A, McNamara PJ, Mertens L, Franklin O, et al. Assessment of myocardial performance in preterm infants less than 29 weeks gestation during the transitional period. *Early Hum Dev.* 2014;90(12):829-35.
215. Isaaq K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez JL, Brembilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am J Cardiol.* 1989/07/01. 1989;64(1):66-75.
216. Garcia MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1998/10/13. 1998;32(4):865-75.
217. Kadappu KK, Thomas L. Tissue Doppler imaging in echocardiography: value and limitations. *Hear Lung Circ.* 2014/12/04. 2015;24(3):224-33.
218. Isaaq K, Munoz del Romeral L, Lee E, Schiller NB. Quantitation of the motion of the cardiac base in normal subjects by Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1993/03/01. 1993;6(2):166-76.
219. Negrine RJ, Chikermane A, Wright JG, Ewer AK. Assessment of myocardial function in neonates using tissue Doppler imaging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2010/11/03. 2012;97(4):F304-6.
220. Pellett AAA, Tolar WGG, Merwin DGG, Kerut EKK. The Tei index: methodology and disease state values. *Echocardiography.* octubre de 2004;21(7):669-72.
221. Parikh R., Negrine R. CA, Rasiah S. EA. Assessment of myocardial function in preterm infants with patent ductus arteriosus using tissue Doppler imaging. *Cardiol Young.* enero de 2015;25(1):70-5.
222. El-Khuffash AF, Jain A, Weisz D, Mertens L, McNamara PJ. Assessment and treatment of post patent ductus arteriosus ligation syndrome. *J Pediatr.* 2014/05/13. 2014;165(1):46-52.e1.
223. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997/08/01. 1997;30(2):474-80.
224. Mori K, Hayabuchi Y, Kuroda Y, Nii M, Manabe T. Left ventricular wall motion velocities in healthy children measured by pulsed wave Doppler tissue echocardiography: normal values and relation to age and heart rate. *J Am Soc Echocardiogr.* 2000;13(11):1002-11.
225. Sohn DW, Kim YJ, Kim HC, Chun HG, Park YB, Choi YS. Evaluation of left ventricular diastolic function when mitral E and A waves are completely fused: role of assessing mitral annulus velocity. *J Am Soc Echocardiogr.* 1999;12(3):203-8.
226. Alp H, Karaarslan S, Baysal T, Cimen D, Ors R, Oran B. Normal values of left and right ventricular function measured by M-mode, pulsed doppler and Doppler tissue imaging in healthy term neonates during a 1-year period. *Early Hum Dev.* 2012/07/19. 2012;88(11):853-9.
227. Eriksen BH, Nestaas E, Hole T, Liestol K, Støylen A, Fugelseth D, et al. Myocardial function in term and preterm infants. Influence of heart size, gestational age and postnatal maturation. *Early Hum Dev.* 2014/05/06. 2014;90(7):359-64.
228. Joshi S, Edwards JM, Wilson DG, Wong JK, Kotecha S, Fraser AG. Reproducibility of myocardial velocity and deformation imaging in term and preterm infants. *Eur J Echocardiogr.* enero de 2010;11(1):44-50.
229. Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Gamillscheg A, Pichler G, Avian A, et al. Right ventricular performance in preterm and term neonates: Reference values of the tricuspid annular peak systolic velocity measured by tissue doppler imaging. *Neonatology.* 2013;103(4):281-6.
230. Ciccone MM, Scicchitano P, Zito A, Gesualdo M, Sassara M, Calderoni G, et al. Different functional cardiac characteristics observed in term/preterm neonates by echocardiography and tissue doppler imaging. *Early Hum Dev.* agosto de 2011;87(8):555-8.
231. Ekici F, Atalay S, Ozcelik N, Uçar T, Yılmaz E, Tutar E. Myocardial Tissue Velocities in Neonates. *Echocardiography.* enero de 2007;24(1):61-7.
232. Iwashima S, Sekii K, Ishikawa T, Itou H. Serial change in myocardial tissue Doppler imaging from fetus to neonate. *Early Hum Dev.* septiembre de 2013;89(9):687-92.
233. Jain A, Mohamed A, El-Khuffash AF, Connelly KAA, Dallaire F, Jankov RPP, et al. A comprehensive echocardiographic protocol for assessing neonatal right ventricular dimensions and function in the transitional period: normative data and z scores. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014/09/28. diciembre de 2014;27(12):1293-304.
234. Eriksen BH, Nestaas E, Hole T, Liestøl K, Støylen A, Fugelseth D. Myocardial function in premature infants: a longitudinal observational study. *BMJ Open.* 25 de marzo de 2013;3(3).

235. Lee A, Nestaas E, Liestol K, Brunvand L, Lindemann R, Fugelseth D. Tissue Doppler imaging in very preterm infants during the first 24 h of life: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013/09/21. 2014;99(1):F64-9.
236. Di Maria M V., Younoszai AK, Sontag MK, Miller JI, Poindexter BB, Ingram DA, et al. Maturational Changes in Diastolic Longitudinal Myocardial Velocity in Preterm Infants. *J Am Soc Echocardiogr.* septiembre de 2015;28(9):1045-52.
237. Murase M, Morisawa T, Ishida A. Serial assessment of left-ventricular function using tissue Doppler imaging in premature infants within 7 days of life. *Pediatr Cardiol.* 2013/03/12. 2013;34(6):1491-8.
238. Murase M, Morisawa T, Ishida A. Serial assessment of right ventricular function using tissue Doppler imaging in preterm infants within 7 days of life. *Early Hum Dev.* 2015/01/27. 2015;91(2):125-30.
239. Breatnach CR, El-Khuffash AF, James A, McCallion N, Franklin O. Serial measures of cardiac performance using tissue Doppler imaging velocity in preterm infants < 29 weeks gestations. *Early Hum Dev.* 4 de mayo de 2017;108:33-9.
240. Abdel-Hady HE, Matter MK, El-Arman MM. Myocardial dysfunction in neonatal sepsis: a tissue Doppler imaging study. *Pediatr Crit Care Med.* mayo de 2012;13(3):318-23.
241. Yates AR, Welty SE, Gest AL, Cua CL. Myocardial Tissue Doppler Changes in Patients with Bronchopulmonary Dysplasia. *J Pediatr.* junio de 2008;152(6):766-770.e1.
242. Sehgal A, Malikiwi A, Paul E, Tan K, Menahem S. Right Ventricular Function in Infants with Bronchopulmonary Dysplasia: Association with Respiratory Sequelae. *Neonatology.* 18 de febrero de 2016;109(4):289-96.
243. Yajamanyam PK, Negrine RJS, Rasiah SV, Zamora J, Ewer AK. Assessment of myocardial function in preterm infants with chronic lung disease using tissue Doppler imaging. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* noviembre de 2016;101(6):F527-32.
244. El-Khuffash AF, Jain A, Dragulescu A, Mcnamara PJ, Mertens L. Acute changes in myocardial systolic function in preterm infants undergoing patent ductus arteriosus ligation: A tissue doppler and myocardial deformation study. *J Am Soc Echocardiogr.* octubre de 2012;25(20):1058-67.
245. Breatnach CR, Levy PT, James AT, Franklin O, El-Khuffash AF. Novel Echocardiography Methods in the Functional Assessment of the Newborn Heart. *Neonatology.* 2016/06/12. 2016;110(4):248-60.
246. Levin ER, Gardner DG, Samson WK. Natriuretic Peptides. *N Engl J Med.* 30 de julio de 1998;339(5):321-8.
247. de Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT, Sonnenberg H. A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci.* 5 de enero de 1981;28(1):89-94.
248. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeflang M, Pammi M. Diagnosing Significant PDA Using Natriuretic Peptides in Preterm Neonates: A Systematic Review. *Pediatrics.* 1 de febrero de 2015;135(2):e510-25.
249. Pascual-Figal DA, Casademont J, Lobos JM, Piñera P, Bayés-Genis A, Ordóñez-Llanos J, et al. Documento de consenso y recomendaciones sobre el uso de los péptidos natriuréticos en la práctica clínica. *Rev Clínica Española.* agosto de 2016;216(6):313-22.
250. Khan SS, Sithisarn T, Bada HS, Vranicar M, Westgate PM, Hanna M. Urinary NT-proBNP levels and echocardiographic parameters for patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 14 de diciembre de 2017;37(12):1319-24.
251. Daniels LB, Maisel AS. Natriuretic Peptides. *J Am Coll Cardiol.* diciembre de 2007;50(25):2357-68.
252. Weisz DE, McNamara PJ, El-Khuffash A. Cardiac biomarkers and haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Early Hum Dev.* febrero de 2017;105:41-7.
253. Hunt PJ, Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Doughty RN, Espiner EA. Immunoreactive amino-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-PROBNP): a new marker of cardiac impairment. *Clin Endocrinol (Oxf).* septiembre de 1997;47(3):287-96.
254. Bar-Oz B, Lev-Sagie A, Arad I, Salpeter L, Nir A. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations in mothers just before delivery, in cord blood, and in newborns. *Clin Chem.* 1 de mayo de 2005;51(5):926-7.
255. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C, von Buelow H, et al. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics.* octubre de 2003;112(4):896-9.

256. El-Khuffash A, Molloy EJ. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* julio de 2007;92(4):F320-4.
257. Nakao K, Ogawa Y, Suga S, Imura H. Molecular biology and biochemistry of the natriuretic peptide system. II: Natriuretic peptide receptors. *J Hypertens.* octubre de 1992;10(10):1111-4.
258. Reynolds EW, Ellington JG, Vranicar M, Bada HS. Brain-Type Natriuretic Peptide in the Diagnosis and Management of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pediatrics.* 1 de noviembre de 2004;114(5):1297-304.
259. Zhu R, Nie Z. A Clinical Study of the N-Terminal pro-Brain Natriuretic Peptide in Myocardial Injury after Neonatal Asphyxia. *Pediatr Neonatol.* abril de 2016;57(2):133-9.
260. Brueckmann M, Huhle G, Lang S, Haase KK, Bertsch T, Weiß C, et al. Prognostic Value of Plasma N-Terminal Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patients With Severe Sepsis. *Circulation.* 26 de julio de 2005;112(4):527-34.
261. Roch A, Allardet-Servent J, Michelet P, Oddoze C, Forel J-M, Barrau K, et al. NH2 terminal pro-brain natriuretic peptide plasma level as an early marker of prognosis and cardiac dysfunction in septic shock patients. *Crit Care Med.* mayo de 2005;33(5):1001-7.
262. Steurer MA, Moon-Grady AJ, Fineman JR, Sun CE, Lusk LA, Wai KC, et al. B-type natriuretic peptide: prognostic marker in congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Res.* 4 de diciembre de 2014;76(6):549-54.
263. Baptista MJ, Rocha G, Clemente F, Azevedo LF, Tibboel D, Leite-Moreira AF, et al. N-terminal-pro-B type natriuretic peptide as a useful tool to evaluate pulmonary hypertension and cardiac function in CDH infants. *Neonatology.* 2008;94(1):22-30.
264. Harris SL, More K, Dixon B, Troughton R, Pemberton C, Horwood J, et al. Factors affecting N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in preterm infants and use in determination of haemodynamic significance of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 19 de abril de 2018;177(4):521-32.
265. Sellmer A, Hjortdal VE, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Bech BH, et al. N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide as a Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Very Preterm Neonates: A Cohort Study. Passino C, editor. *PLoS One.* 9 de octubre de 2015;10(10):e0140079.
266. Montaner A, Pinillos R, Galve Z, Boix H, de la cuesta C, Jimenez L, et al. Brain Natriuretic Propeptide as an Early Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in the Preterm Newborn. *Klin Pädiatrie.* 17 de julio de 2017;229(4):223-8.
267. Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P, Lubián-López S, Benavente-Fernández I. NTproBNP is a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr.* 28 de mayo de 2019;178(5):755-61.
268. Montgomery AM, Bazy-Asaad A, Asnes JD, Bizzarro MJ, Ehrenkranz RA, Weismann CG. Biochemical Screening for Pulmonary Hypertension in Preterm Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *Neonatology.* 2016;109(3):190-4.
269. Dasgupta S, Aly AM, Malloy MH, Okorodudu AO, Jain SK. NTproBNP as a surrogate biomarker for early screening of pulmonary hypertension in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Perinatol.* 6 de septiembre de 2018;38(9):1252-7.
270. Cuna A, Kandasamy J, Sims B. B-type natriuretic peptide and mortality in extremely low birth weight infants with pulmonary hypertension: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr.* 11 de marzo de 2014;14(1):68.
271. Czernik C, Metze B, Müller C, Müller B, Bühner C. Urinary N-terminal B-type natriuretic peptide predicts severe retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 8 de septiembre de 2011;128(3):e545-9.
272. El-Khuffash AF, Amoroso M, Culliton M, Molloy EJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1 de septiembre de 2007;92(5):F421-2.
273. El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, Davis PG, Molloy EJ. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1 de agosto de 2008;93(6):F407-12.
274. Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD, Guerin H, Corcoran JD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 3 de abril de 2007;93(4):F257-60.

275. Tosse V, Pillekamp F, Verde P, Hadzik B, Sabir H, Mayatepek E, et al. Urinary NT-proBNP, NGAL, and H-FABP may predict hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology*. 2012;101(4):260-6.
276. NG LL, GEERANAVAR S, JENNINGS SC, LOKE I, O'BRIEN RJ. Diagnosis of heart failure using urinary natriuretic peptides. *Clin Sci*. 1 de febrero de 2004;106(2):129-33.
277. Cortés R, Portolés M, Salvador A, Bertomeu V, de Burgos FG, Martínez-Dolz L, et al. Diagnostic and prognostic value of urine NT-proBNP levels in heart failure patients. *Eur J Heart Fail*. octubre de 2006;8(6):621-7.
278. Kurihara N, Miwa M, Matsuzaki Y, Hokuto I, Kikuchi H, Katano S, et al. Usefulness of measurement of urinary N-terminal pro-brain natriuretic peptide in neonatal period. *Pediatr Int*. agosto de 2011;53(4):608-608.
279. El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, Molloy EJ. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1 de marzo de 2011;96(2):F133-7.
280. Bagnoli F, Rossetti A, Casucci M, Mori A. Aminoterminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) in the therapy of patent ductus arteriosus. *Minerva Pediatr*. junio de 2010;62(3 Suppl 1):67-70.
281. Nuntnarumit P, Chongkongkiat P, Khositseth A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide: a guide for early targeted indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm Infants. *Acta Paediatr*. septiembre de 2011;100(9):1217-21.
282. Czernik C, Metze B, Müller C, Bühner C. Urinary NT-proBNP and ductal closure in preterm infants. *J Perinatol*. 28 de marzo de 2013;33(3):212-7.
283. Ding Y-J, Han B, Yang B, Zhu M. NT-proBNP plays an important role in the effect of ibuprofen on preterm infants with patent ductus arteriosus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2014;18(18):2596-8.
284. Attridge JT, Kaufman DA, Lim DS. B-type natriuretic peptide concentrations to guide treatment of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 19 de septiembre de 2008;94(3):F178-82.
285. Nuntnarumit P, Khositseth A, Thanomsingh P. N-terminal probrain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol*. 20 de febrero de 2009;29(2):137-42.
286. Martinovici D, Vanden Eijnden S, Unger P, Najem B, Gulbis B, Maréchal Y. Early NT-proBNP is able to predict spontaneous closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates, but not the need of its treatment. *Pediatr Cardiol*. 9 de octubre de 2011;32(7):953-7.
287. Prescott S, Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care*. febrero de 2016;17(1):10-8.
288. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007/10/24. 2007;92(6):F498-502.
289. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent Ductus Arteriosus: Are Current Neonatal Treatment Options Better or Worse Than No Treatment at All? *Semin Perinatol*. abril de 2012;36(2):123-9.
290. Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *J Perinatol*. 29 de octubre de 2010;30(S1):S31-7.
291. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol*. 25 de abril de 2010;30(4):241-52.
292. Benitz WE. Learning to live with patency of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol*. 30 de abril de 2011;31 Suppl 1(S1):S42-8.
293. Edstedt Bonamy A-K, Gudmundsdottir A, Maier RF, Toome L, Zeitlin J, Bonet M, et al. Patent Ductus Arteriosus Treatment in Very Preterm Infants: A European Population-Based Cohort Study (EPICE) on Variation and Outcomes. *Neonatology*. 26 de enero de 2017;111(4):367-75.
294. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol*. 10 de noviembre de 2008;25(10):661-6.
295. Letshwiti JB, Semberova J, Pichova K, Dempsey EM, Franklin OM, Miletin J. A conservative treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. enero de 2017;104:45-9.
296. Ngo S, Profit J, Gould JB, Lee HC. Trends in Patent Ductus Arteriosus Diagnosis and Management for Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. abril de 2017;139(4).

297. Kaempf JW, Wu YX, Kaempf AJ, Kaempf AM, Wang L, Grunkemeier G. What happens when the patent ductus arteriosus is treated less aggressively in very low birth weight infants? *J Perinatol.* 4 de mayo de 2012;32(5):344-8.
298. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh M-R, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 24 de enero de 2007;92(4):F244-7.
299. Benitz WE, Committee on Fetus and Newborn AA of P. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* enero de 2016;137(1):e20153730.
300. Johnston PG, Gillam-Krakauer M, Fuller MP, Reese J. Evidence-based use of indomethacin and ibuprofen in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol.* marzo de 2012;39(1):111-36.
301. Lemmers PMA, Benders MJNL, DAscenzo R, Zethof J, Alderliesten T, Kersbergen KJ, et al. Patent Ductus Arteriosus and Brain Volume. *Pediatrics.* 1 de abril de 2016;137(4):e20153090-e20153090.
302. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 4 de diciembre de 2014;(12):CD000503.
303. Pacifici G, Pacifici, Maria G. Clinical Pharmacology of Furosemide in Neonates: A Review. *Pharmaceuticals.* 5 de septiembre de 2013;6(9):1094-129.
304. Toyoshima K, Momma K, Nakanishi T. In Vivo Dilatation of the Ductus Arteriosus Induced by Furosemide in the Rat. *Pediatr Res.* 1 de febrero de 2010;67(2):173-6.
305. Sulyok E, Varga F, Nemeth M, Tenyi I, Csaba IF, Ertl T, et al. Furosemide-induced Alterations in the Electrolyte Status, the Function of Renin-Angiotensin-Aldosterone System, and the Urinary Excretion of Prostaglandins in Newborn Infants. *Pediatr Res.* mayo de 1980;14(5):765-8.
306. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med.* 31 de marzo de 1983;308(13):743-8.
307. Lee BS, Byun SY, Chung ML, Chang JY, Kim HY, Kim EA-R, et al. Effect of furosemide on ductal closure and renal function in indomethacin-treated preterm infants during the early neonatal period. *Neonatology.* 2010;98(2):191-9.
308. Brion LP, Campbell DE. Furosemide in indomethacin-treated infants--systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 20 de abril de 1999;13(3):212-8.
309. Brion LP, Campbell D. Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus. *Cochrane Database Syst Rev.* 23 de julio de 2001;(3):CD001148.
310. Thompson EJ, Greenberg RG, Kumar K, Laughon M, Smith PB, Clark RH, et al. Association between Furosemide Exposure and Patent Ductus Arteriosus in Hospitalized Infants of Very Low Birth Weight. *J Pediatr.* agosto de 2018;199:231-6.
311. 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;319(12):1221-38.
312. Ferguson JM. Pharmacotherapy for patent ductus arteriosus closure. *Congenit Heart Dis.* 11 de diciembre de 2018;14(1):chd.12715.
313. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Premature Infant. *N Engl J Med.* 2 de septiembre de 1976;295(10):526-9.
314. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the Ductus Arteriosus in Premature Infants by Inhibition of Prostaglandin Synthesis. *N Engl J Med.* 2 de septiembre de 1976;295(10):530-3.
315. Yang C-Z, Lee J. Factors affecting successful closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus with indomethacin in extremely low birth weight infants. *World J Pediatr.* 16 de mayo de 2008;4(2):91-6.
316. Kluckow M, Lemmers P. Hemodynamic assessment of the patent ductus arteriosus: Beyond ultrasound. *Semin Fetal Neonatal Med.* agosto de 2018;23(4):239-44.
317. Vane JR, Botting RM. Mechanism of Action of Anti-Inflammatory Drugs. En: *Advances in experimental medicine and biology.* 1997. p. 131-8.
318. Edwards AD, Wyatt JS, Richardson C, Potter A, Cope M, Delpy DT, et al. Effects of indomethacin on cerebral haemodynamics in very preterm infants. *Lancet (London, England).* 23 de junio de 1990;335(8704):1491-5.

319. Ohlsson A, Bottu J, Govan J, Ryan ML, Fong K, Myhr T. Effect of indomethacin on cerebral blood flow velocities in very low birth weight neonates with a patent ductus arteriosus. *Dev Pharmacol Ther.* 1993;20(1-2):100-6.
320. Seyberth HW, Rascher W, Hackenthal R, Wille L. Effect of prolonged indomethacin therapy on renal function and selected vasoactive hormones in very-low-birth-weight infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* diciembre de 1983;103(6):979-84.
321. Wolf WM, Snover DC, Leonard AS. Localized intestinal perforation following intravenous indomethacin in premature infants. *J Pediatr Surg.* abril de 1989;24(4):409-10.
322. Attridge JT, Clark R, Walker MW, Gordon P V. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (1) SIP is associated with early indomethacin exposure. *J Perinatol.* 1 de febrero de 2006;26(2):93-9.
323. 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.* 28 de junio de 2001;344(26):1966-72.
324. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. *Lancet (London, England).* 22 de julio de 1995;346(8969):255.
325. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* enero de 2000;47(1):36-42.
326. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 de septiembre de 2018;9:CD003481.
327. Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkinstian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* 1 de enero de 2011;96(1):F45-52.
328. Gournay V, Roze J, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet J, et al. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 27 de noviembre de 2004;364(9449):1939-44.
329. Tatli MM, Kumral A, Duman N, Demir K, Gurcu O, Ozkan H. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* julio de 2004;93(7):999-1001.
330. Van Overmeire B, Touw D, Schepens PJ, Kearns GL, van den Anker JN. Ibuprofen pharmacokinetics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Clin Pharmacol Ther.* octubre de 2001;70(4):336-43.
331. Desfrere L, Zohar S, Morville P, Brunhes A, Chevret S, Pons G, et al. Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method. *J Clin Pharm Ther.* abril de 2005;30(2):121-32.
332. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics.* 1 de diciembre de 2011;128(6):e1618-21.
333. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 de abril de 2018;4:CD010061.
334. Viberg H, Eriksson P, Gordh T, Fredriksson A. Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *Toxicol Sci.* marzo de 2014;138(1):139-47.
335. Bauer AZ, Kriebel D. Prenatal and perinatal analgesic exposure and autism: an ecological link. *Environ Health.* 9 de mayo de 2013;12:41.
336. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, García-Esteban R, Galán IR, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol.* 28 de junio de 2016;45(6):dyw115.
337. Bauer AZ, Kriebel D, Herbert MR, Bornehag C-G, Swan SH. Prenatal paracetamol exposure and child neurodevelopment: A review. *Horm Behav.* mayo de 2018;101:125-47.
338. Oncel M, Eras Z, Uras N, Canpolat F, Erdeve O, Oguz S. Neurodevelopmental Outcomes of Preterm Infants Treated with Oral Paracetamol Versus Ibuprofen for Patent Ductus Arteriosus. *Am J Perinatol.* 10 de octubre de 2017;34(12):1185-9.

339. El-Khuffash A, Jain A, Corcoran D, Shah PS, Hooper CW, Brown N, et al. Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *Pediatr Res.* septiembre de 2014;76(3):238-44.
340. Pacifici GM. Clinical pharmacology of ibuprofen in preterm infants: A meta-analysis of published data. *Med Express.* 2014;1(2):55-61.
341. Barzilay B, Youngster I, Batash D, Keidar R, Baram S, Goldman M, et al. Pharmacokinetics of oral ibuprofen for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed.* marzo de 2012;97(2):F116-9.
342. Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* septiembre de 2014;99(5):F431-6.
343. Reese J, Shelton EL, Slaughter JC, McNamara PJ. Prophylactic Indomethacin Revisited. *J Pediatr.* julio de 2017;186:11-14.e1.
344. Jensen EA, Dysart KC, Gantz MG, Carper B, Higgins RD, Keszler M, et al. Association between Use of Prophylactic Indomethacin and the Risk for Bronchopulmonary Dysplasia in Extremely Preterm Infants. *J Pediatr.* julio de 2017;186:34-40.e2.
345. Hammerman C, Kaplan M. Primum non nocere: prophylactic versus curative ibuprofen. *Lancet (London, England).* noviembre de 2004;364(9449):1920-2.
346. Härkin P, Härmä A, Aikio O, Valkama M, Leskinen M, Saarela T, et al. Paracetamol Accelerates Closure of the Ductus Arteriosus after Premature Birth: A Randomized Trial. *J Pediatr.* octubre de 2016;177:72-77.e2.
347. Akbari Asbagh P, Zarkesh MR, Nili F, Nayeri FS, Tofighi Naeem A. Prophylactic treatment with oral paracetamol for patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized clinical trial. *Tehran Univ Med J TUMS Publ.* 2015;73(2):86-92.
348. O'Rourke D, EL-Khuffash A, Moody C, Walsh K, Molloy E. Patent ductus arteriosus evaluation by serial echocardiography in preterm infants. *Acta Paediatr.* mayo de 2008;97(5):574-8.
349. Wyllie JP, Gupta S. Prophylactic and early targeted treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med.* agosto de 2018;23(4):250-4.
350. Rozé J-C, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, et al. Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants. *Jama.* 23 de junio de 2015;313(24):2441-8.
351. Carmo KB, Evans N, Paradisis M. Duration of indomethacin treatment of the preterm patent ductus arteriosus as directed by echocardiography. *J Pediatr.* diciembre de 2009;155(6):819-822.e1.
352. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: Should we treat it? *J Paediatr Child Health.* septiembre de 2012;48(9):753-8.
353. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* febrero de 2001;138(2):205-11.
354. Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: Factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr.* marzo de 2000;136(3):330-7.
355. EL-Khuffash A, James AT, Cleary A, Semberova J, Franklin O, Miletin J. Late medical therapy of patent ductus arteriosus using intravenous paracetamol. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1 de mayo de 2015;100(3):F253-6.
356. Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 28 de marzo de 2013;(3):CD003951.
357. Mandhan P, Brown S, Kukkady A, Samarakkody U. Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Low Birth Weight Infants. *Congenit Heart Dis.* enero de 2009;4(1):34-7.
358. Lehenbauer DG, Fraser CD, Crawford TC, Hibino N, Aucott S, Grimm JC, et al. Surgical Closure of Patent Ductus Arteriosus in Premature Neonates Weighing Less Than 1,000 grams: Contemporary Outcomes. *World J Pediatr Congenit Heart Surg.* 26 de julio de 2018;9(4):419-23.
359. Pamukcu O, Tuncay A, Narin N, Baykan A, Korkmaz L, Argun M, et al. Patent Ductus Arteriosus closure in preterms less than 2kg: Surgery versus transcatheter. *Int J Cardiol.* 1 de enero de 2018;250:110-5.

360. McNamara PJ, Stewart L, Shivananda SP, Stephens D, Sehgal A. Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic performance in premature infants weighing less than 1000 g. *J Thorac Cardiovasc Surg.* julio de 2010;140(1):150-7.
361. Harting MT, Blakely ML, Cox CS, Lantin-Hermoso R, Andrassy RJ, Lally KP. Acute hemodynamic decompensation following patent ductus arteriosus ligation in premature infants. *J Invest Surg.* 9 de enero de 2008;21(3):133-8.
362. Zahn EM, Peck D, Phillips A, Nevin P, Basaker K, Simmons C, et al. Transcatheter Closure of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Premature Newborns: Early Results and Midterm Follow-Up. *JACC Cardiovasc Interv.* 12 de diciembre de 2016;9(23):2429-37.
363. Waleh N, McCurnin DC, Yoder BA, Shaul PW, Clyman RI. Patent ductus arteriosus ligation alters pulmonary gene expression in preterm baboons. *Pediatr Res.* marzo de 2011;69(3):212-6.
364. Benjamin JR, Smith PB, Cotten CM, Jaggars J, Goldstein RF, Malcolm WF. Long-term morbidities associated with vocal cord paralysis after surgical closure of a patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 17 de junio de 2010;30(6):408-13.
365. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A, et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr.* marzo de 2007;150(3):229-34, 234.e1.
366. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, Ohlsson A, Allen AC, Aziz K, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr.* octubre de 2012;161(4):689-94.e1.
367. Madan JC, Kendrick D, Hagadorn JI, Frantz ID, National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. *Pediatrics.* 1 de febrero de 2009;123(2):674-81.
368. Schneuer FJ, Bentley JP, Davidson AJ, Holland AJ, Badawi N, Martin AJ, et al. The impact of general anesthesia on child development and school performance: a population-based study. *Pediatr Anesth.* junio de 2018;28(6):528-36.
369. Janz-Robinson EM, Badawi N, Walker K, Bajuk B, Abdel-Latif ME, Bowen J, et al. Neurodevelopmental Outcomes of Premature Infants Treated for Patent Ductus Arteriosus: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr.* noviembre de 2015;167(5):1025-1032.e3.
370. Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah PS. PDA Ligation and Health Outcomes: A Meta-analysis. *Pediatrics.* 1 de abril de 2014;133(4):e1024-46.
371. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent Ductus Arteriosus and Its Treatment as Risk Factors for Neonatal and Neurodevelopmental Morbidity. *Pediatrics.* junio de 2007;119(6):1165-74.
372. Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, Jang M, Ly L, Church PT, et al. Association of Patent Ductus Arteriosus Ligation With Death or Neurodevelopmental Impairment Among Extremely Preterm Infants. *JAMA Pediatr.* 2017;171(5):443-9.
373. Porstmann W, Wierny L, Warnke H. Closure of persistent ductus arteriosus without thoracotomy. *Ger Med Mon.* junio de 1967;12(6):259-61.
374. Dimas VV, Takao C, Ing FF, Mattamal R, Nugent AW, Grifka RG, et al. Outcomes of Transcatheter Occlusion of Patent Ductus Arteriosus in Infants Weighing  $\leq 6$  kg. *JACC Cardiovasc Interv.* diciembre de 2010;3(12):1295-9.
375. Sathanandam S, Justino H, Waller BR, Radtke W, Qureshi AM. Initial clinical experience with the Medtronic Micro Vascular Plug<sup>TM</sup> in transcatheter occlusion of PDAs in extremely premature infants. *Catheter Cardiovasc Interv.* mayo de 2017;89(6):1051-8.
376. Narin N, Pamukcu O, Baykan A, Sunkak S, Ulgey A, Uzum K. Percutaneous PDA Closure in Extremely Low Birth Weight Babies. *J Interv Cardiol.* diciembre de 2016;29(6):654-60.
377. Rodríguez Ogando A, Ballesteros Tejerizo F, Blanco Bravo D, Sánchez Luna M, Zunzunegui Martínez JL. Transcatheter Occlusion of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants Weighing Less Than 2 kg With the Amplatzer Duct Occluder II Additional Sizes Device. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* octubre de 2018;71(10):865-6.
378. Morville P, Akhavi A. Transcatheter closure of hemodynamic significant patent ductus arteriosus in 32 premature infants by amplatzer ductal occluder additional size-ADOIIAS. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1 de octubre de 2017;90(4):612-7.

379. Backes CH, Giesinger RE, Rivera BK, Berman DP, Smith C V., Cua CL, et al. Percutaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Very Low Weight Infants: Considerations Following US Food and Drug Administration Approval of a Novel Device. *J Pediatr.* 26 de junio de 2019;
380. Mitchell CC, Rivera BK, Cooper JN, Smith C V., Berman DP, Slaughter JL, et al. Percutaneous closure of the patent ductus arteriosus: opportunities moving forward. *Congenit Heart Dis.* enero de 2019;14(1):95-9.
381. Lam JY, Lopushinsky SR, Ma IWY, Dicke F, Brindle ME. Treatment Options for Pediatric Patent Ductus Arteriosus. *Chest.* septiembre de 2015;148(3):784-93.
382. Rodríguez Ogando A, Planelles Asensio I, de la Blanca ARS, Ballesteros Tejerizo F, Sánchez Luna M, Gil Jaurena JM, et al. Surgical Ligation Versus Percutaneous Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Low-Weight Preterm Infants: Which are the Real Benefits of the Percutaneous Approach? *Pediatr Cardiol.* 8 de febrero de 2018;39(2):398-410.
383. Chen Z, Wu L, Luo Y, Lin C, Peng Y, Zhen X, et al. Comparison of long-term clinical outcome between transcatheter Amplatzer occlusion and surgical closure of isolated patent ductus arteriosus. *Chin Med J (Engl).* 20 de mayo de 2009;122(10):1123-7.
384. Abu Hazeem AA, Gillespie MJ, Thun H, Munson D, Schwartz MC, Dori Y, et al. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in small infants with significant lung disease may offer faster recovery of respiratory function when compared to surgical ligation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 1 de octubre de 2013;82(4):526-33.
385. Kim HS, Schechter MA, Manning PB, Eghtesady P, Balzer DT, Shahanavaz S, et al. Surgical Versus Percutaneous Closure of PDA in Preterm Infants: Procedural Charges and Outcomes. *J Surg Res.* 30 de noviembre de 2019;243:41-6.
386. Ballard JLL, Khoury JCC, Wedig K, Wang L, Eilers-Walsman BLL, Lipp R. New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. *J Pediatr.* septiembre de 1991;119(3):417-23.
387. Richardson DK, Corcoran JD, Escobar GJ, Lee SK. SNAP-II and SNAPPE-II: Simplified newborn illness severity and mortality risk scores. *J Pediatr.* 2001;138(1):92-100.
388. Cockburn F. The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of neonatal intensive care units. *The International Neonatal Network. Lancet.* 1993;342(8865):193-8.
389. de Vries LS, Eken P, Dubowitz LM. The spectrum of leukomalacia using cranial ultrasound. *Behav Brain Res.* 1992;49(1):1-6.
390. Prematurity IC for the C of R of. *The International Classification of Retinopathy of Prematurity revisited. Arch Ophthalmol.* 2005;123(7):991-9.
391. Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation.* 1978;58(6):1072-83.
392. Nagasawa H. Novel regression equations of left ventricular dimensions in infants less than 1 year of age and premature neonates obtained from echocardiographic examination. *Cardiol Young.* 2010;20(5):526-31.
393. Lopez L, Colan SDD, Frommelt PCC, Ensing GJJ, Kendall K, Younoszai AKK, et al. Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(5):465-7.
394. Lai WW, Geva T, Shirali GS, Frommelt PC, Humes RA, Brook MM, et al. Guidelines and standards for performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Task Force of the Pediatric Council of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19(12):1413-30.
395. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet (London, England).* febrero de 1986;1(8476):307-10.
396. Murase M. Assessing ventricular function in preterm infants using tissue Doppler imaging. *Expert Rev Med Devices.* 2 de abril de 2016;13(4):325-38.
397. Kozák-Bárány A, Jokinen E, Saraste M, Tuominen J, Välimäki I. Development of left ventricular systolic and diastolic function in preterm infants during the first month of life: A prospective follow-up study. *J Pediatr.* octubre de 2001;139(4):539-45.

398. Byrt T, Bishop J, Carlin JB. Bias, prevalence and kappa. *J Clin Epidemiol.* mayo de 1993;46(5):423-9.
399. Chen G, Faris P, Hemmelgarn B, Walker RL, Quan H. Measuring agreement of administrative data with chart data using prevalence unadjusted and adjusted kappa. *BMC Med Res Methodol.* 21 de enero de 2009;9(1):5.
400. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics.* marzo de 1977;33(1):159-74.
401. Quinones MA, Otto CM, Stoddard M, Waggoner A, Zoghbi WA. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2002/02/12. 2002;15(2):167-84.
402. Schwarzwald CC, Schober KE, Bonagura JD. Methods and Reliability of Tissue Doppler Imaging for Assessment of Left Ventricular Radial Wall Motion in Horses. *J Vet Intern Med.* mayo de 2009;23(3):643-52.
403. Saleemi MS, Bruton K, El-Khuffash A, Kirkham C, Franklin O, Corcoran JD. Myocardial assessment using tissue doppler imaging in preterm very low-birth weight infants before and after red blood cell transfusion. *J Perinatol.* 25 de septiembre de 2013;33(9):681-6.
404. Saul T, Avitabile NC, Berkowitz R, Siadecki SD, Rose G, Toomarian M, et al. The Inter-rater Reliability of Echocardiographic Diastolic Function Evaluation Among Emergency Physician Sonographers. *J Emerg Med.* octubre de 2016;51(4):411-7.
405. Vinereanu D, Khokhar A, Fraser AG. Reproducibility of pulsed wave tissue Doppler echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* junio de 1999;12(6):492-9.
406. Levy PT, El-Khuffash A, Patel MD, Breatnach CR, James AT, Sanchez AA, et al. Maturational Patterns of Systolic Ventricular Deformation Mechanics by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography in Preterm Infants over the First Year of Age. *J Am Soc Echocardiogr.* 19 de abril de 2017;
407. Bokiniec R, Własienko P, Szymkiewicz-Dangel J, Borszewska-Kornacka MK. Echocardiographic analysis of left ventricular function in term and preterm neonates at week 40 of postconceptional life. *Kardiol Pol.* 27 de febrero de 2019;77(4):445-50.
408. Bokiniec R, Własienko P, Borszewska-Kornacka MK, Madajczak D, Szymkiewicz-Dangel J. Myocardial performance index (Tei index) in term and preterm neonates during the neonatal period. *Kardiol Pol.* 25 de abril de 2016;74(9):1002-9.
409. Murase M, Ishida A, Morisawa T. Left and right ventricular myocardial performance index (Tei index) in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Cardiol.* 30 de octubre de 2009;30(7):928-35.
410. Faienza MF, Brunetti G, Delvecchio M, Zito A, De Palma F, Cortese F, et al. Vascular Function and Myocardial Performance Indices in Children Born Small for Gestational Age. *Circ J.* 2016;80(4):958-63.
411. Corstius HB, Zimanyi MA, Maka N, Herath T, Thomas W, van der Laarse A, et al. Effect of Intrauterine Growth Restriction on the Number of Cardiomyocytes in Rat Hearts. *Pediatr Res.* junio de 2005;57(6):796-800.
412. Crispi F, Bijmens B, Figueras F, Bartrons J, Eixarch E, Le Noble F, et al. Fetal Growth Restriction Results in Remodeled and Less Efficient Hearts in Children. *Circulation.* 8 de junio de 2010;121(22):2427-36.
413. Sehgal A, Doctor T, Menahem S. Cardiac function and arterial biophysical properties in small for gestational age infants: postnatal manifestations of fetal programming. *J Pediatr.* noviembre de 2013;163(5):1296-300.
414. Gürses D, Seyhan B. Evaluation of cardiac systolic and diastolic functions in small for gestational age babies during the first months of life: a prospective follow-up study. *Cardiol Young.* 12 de agosto de 2013;23(4):597-605.
415. Altın H, Karaarslan S, Karataş Z, Alp H, Şap F, Baysal T. Evaluation of cardiac functions in term small for gestational age newborns with mild growth retardation: a serial conventional and tissue Doppler imaging echocardiographic study. *Early Hum Dev.* septiembre de 2012;88(9):757-64.
416. Miyamoto K, Tsuboi T, Kokubu A, Suzumura H, Arisaka O. Assessment of contractility and myocardial function in small and appropriate for gestational age premature neonates using the stress-velocity relationship and tissue Doppler imaging immediately after birth. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 1 de enero de 2013;26(9-10):999-1003.

417. Chawengsettakul S, Russameecharoen K, Wanitpongpan P. Fetal cardiac function measured by myocardial performance index of small-for-gestational age fetuses. *J Obstet Gynaecol Res.* febrero de 2015;41(2):222-8.
418. Mangano DT, Van Dyke DC, Ellis RJ. The effect of increasing preload on ventricular output and ejection in man. Limitations of the Frank-Starling Mechanism. *Circulation.* septiembre de 1980;62(3):535-41.
419. Hsiao SH, Wang WC, Yang SH, Lee CY, Chang SM, Lin SK, et al. Myocardial Tissue Doppler-Based Indexes to Distinguish Right Ventricular Volume Overload from Right Ventricular Pressure Overload. *Am J Cardiol.* 2008;
420. de Waal K, Costley N, Phad N, Crendal E. Left Ventricular Diastolic Dysfunction and Diastolic Heart Failure in Preterm Infants. *Pediatr Cardiol.* diciembre de 2019;40(8):1709-15.
421. Vignon P, Allot V, Lesage J, Martailié J-F, Aldigier J-C, François B, et al. Diagnosis of left ventricular diastolic dysfunction in the setting of acute changes in loading conditions. *Crit Care.* 2007;11(2):R43.
422. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2016;17(12):1321-60.
423. Redfield MM, Jacobsen SJ, Burnett, Jr JC, Mahoney DW, Bailey KR, Rodeheffer RJ. Burden of Systolic and Diastolic Ventricular Dysfunction in the Community. *JAMA.* 8 de enero de 2003;289(2):194.
424. H D. Left ventricular diastolic function and dysfunction: Central role of echocardiography. - PubMed - NCBI. 2016;
425. Zile MR, Gaasch WH, Carroll JD, Feldman MD, Aurigemma GP, Schaer GL, et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure? *Circulation.* 14 de agosto de 2001;104(7):779-82.
426. Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, Landesberg G, Benedetto U, Foex P, et al. Diastolic dysfunction and mortality in septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 24 de junio de 2015;41(6):1004-13.
427. Sanfilippo F, Corredor C, Arcadipane A, Landesberg G, Vieillard-Baron A, Cecconi M, et al. Tissue Doppler assessment of diastolic function and relationship with mortality in critically ill septic patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* octubre de 2017;119(4):583-94.
428. Olsen FJ, Jørgensen PG, Møgelvang R, Jensen JS, Fritz-Hansen T, Bech J, et al. Diastolic myocardial dysfunction by tissue Doppler imaging predicts mortality in patients with cerebral infarction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 21 de octubre de 2015;31(7):1413-22.
429. Kaw R, Hernandez A V., Pasupuleti V, Deshpande A, Nagarajan V, Bueno H, et al. Effect of diastolic dysfunction on postoperative outcomes after cardiovascular surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* octubre de 2016;152(4):1142-53.
430. Aljaroudi W, Alraies MC, Halley C, Rodriguez L, Grimm RA, Thomas JD, et al. Impact of progression of diastolic dysfunction on mortality in patients with normal ejection fraction. *Circulation.* 14 de febrero de 2012;125(6):782-8.
431. Konomi I, Tasoulis A, Kaltsi I, Karatzanos E, Vasileiadis I, Temperikidis P, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction—An Independent Risk Factor for Weaning Failure from Mechanical Ventilation. *Anaesth Intensive Care.* 22 de julio de 2016;44(4):466-73.
432. Papanikolaou J, Makris D, Saranteas T, Karakitsos D, Zintzaras E, Karabinis A, et al. New insights into weaning from mechanical ventilation: left ventricular diastolic dysfunction is a key player. *Intensive Care Med.* 6 de diciembre de 2011;37(12):1976-85.
433. de Meirelles Almeida CA, Nedel WL, Morais VD, Boniatti MM, de Almeida-Filho OC. Diastolic dysfunction as a predictor of weaning failure: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care.* agosto de 2016;34:135-41.
434. Phadke D, Patel SS, Dominguez SR, Heizer H, Anderson MS, Glode MP, et al. Tissue Doppler Imaging as a Predictor of Immunoglobulin Resistance in Kawasaki Disease. *Pediatr Cardiol.* diciembre de 2015;36(8):1618-23.
435. Hansmann G. Left Ventricular Diastolic Dysfunction in Pediatric Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9(9).

436. Burkett DA, Slorach C, Patel SS, Redington AN, Ivy DD, Mertens L, et al. Impact of Pulmonary Hemodynamics and Ventricular Interdependence on Left Ventricular Diastolic Function in Children With Pulmonary Hypertension. *Circ Cardiovasc Imaging*. septiembre de 2016;9(9).
437. Friedberg MK, Roche SL, Mohammed AF, Balasingam M, Atenafu EG, Kantor PF. Left ventricular diastolic mechanical dyssynchrony and associated clinical outcomes in children with dilated cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. julio de 2008;1(1):50-7.
438. Fahmey SS, Hodeib M, Refaat K, Mohammed W. Evaluation of myocardial function in neonatal sepsis using tissue Doppler imaging. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 5 de marzo de 2019;1-5.
439. Sobeih AA, El-Baz MS, El-Shemy DM, Abu El-Hamed WA. Tissue Doppler imaging versus conventional echocardiography in assessment of cardiac diastolic function in full term neonates with perinatal asphyxia. *J Matern Neonatal Med*. 6 de enero de 2020;1-6.
440. Bussmann N, Breatnach C, Levy PT, McCallion N, Franklin O, EL-Khuffash A. Early diastolic dysfunction and respiratory morbidity in premature infants: an observational study. *J Perinatol*. 11 de junio de 2018;
441. Bokiniec R, Własienko P, Borszewska-Kornacka M, Szymkiewicz-Dangel J. Evaluation of left ventricular function in preterm infants with bronchopulmonary dysplasia using various echocardiographic techniques. *Echocardiography*. abril de 2017;34(4):567-76.
442. Breatnach CR, Franklin O, James AT, McCallion N, El-Khuffash AF. The impact of a hyperdynamic left ventricle on right ventricular function measurements in preterm infants with a patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 23 de febrero de 2017;fetalneonatal-2016-311189.
443. Paradisis M, Jiang X, McLachlan AJ, Evans N, Kluckow M, Osborn D. Population pharmacokinetics and dosing regimen design of milrinone in preterm infants. *Arch Dis Child - Fetal Neonatal Ed*. 1 de mayo de 2007;92(3):F204-9.
444. Paize F, Makwana N, Baines PB, Sarginson R, Kitchener DJ, Michaels H, et al. Diastolic dysfunction and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med*. agosto de 2013;39(8):1501-2.
445. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdevé O, Bulbul A, Håkansson S, et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr*. 2019;205:41-48.e6.
446. Mirza H, Garcia J, McKinley G, Hubbard L, Sensing W, Schneider J, et al. Duration of significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia in extremely preterm infants. *J Perinatol*. 25 de septiembre de 2019;
447. Clyman RI, Hills NK, Liebowitz M, Johng S. Relationship between Duration of Infant Exposure to a Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus Shunt and the Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia or Death Before 36 Weeks. *Am J Perinatol*. 10 de octubre de 2019;
448. König K, Guy KJ, Drew SM, Barfield CP. B-type and N-terminal pro-B-type natriuretic peptides are equally useful in assessing patent ductus arteriosus in very preterm infants. *Acta Paediatr*. abril de 2015;104(4):e139-42.
449. da Graca RL, Hassinger DC, Flynn PA, Sison CP, Nesin M, Auld PAM. Longitudinal Changes of Brain-Type Natriuretic Peptide in Preterm Neonates. *Pediatrics*. 1 de junio de 2006;117(6):2183-9.
450. Mannarino S, Garofoli F, Mongini E, Cerbo RM, Codazzi AC, Tzialla C, et al. BNP concentrations and cardiovascular adaptation in preterm and fullterm newborn infants. *Early Hum Dev*. mayo de 2010;86(5):295-8.
451. Tauber KA, Doyle R, Granina E, Munshi U. B-type natriuretic peptide levels normalise in preterm infants without a patent ductus arteriosus by the fifth postnatal day. *Acta Paediatr*. agosto de 2016;105(8):e352-5.
452. Letshwiti JB, Sirc J, O'Kelly R, Miletin J. Serial N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement as a predictor of significant patent ductus arteriosus in preterm infants beyond the first week of life. *Eur J Pediatr*. 5 de noviembre de 2014;173(11):1491-6.
453. Celik IH, Erdevé O, Demirel G, Canpolat FE, Dilmen U. Elevated urinary NT-proBNP after pharmacological closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Early Hum Dev*. marzo de 2013;89(3):187-9.

454. Hammerman C, Shchors I, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, Nir A. N-terminal-Pro-B-Type Natriuretic Peptide in Premature Patent Ductus Arteriosus: A Physiologic Biomarker, But Is It a Clinical Tool? *Pediatr Cardiol.* 27 de enero de 2010;31(1):62-5.
455. Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol.* 8 de diciembre de 2010;30(12):780-5.
456. El-Khuffash A, Molloy E. The Use of N-Terminal-Pro-BNP in Preterm Infants. *Int J Pediatr.* 2009;2009:175216.
457. EL-Khuffash A, Davis PG, Walsh K, Molloy EJ. Cardiac troponin T and N-terminal-pro-B type natriuretic peptide reflect myocardial function in preterm infants. *J Perinatol.* 6 de julio de 2008;28(7):482-6.
458. Flynn PA, da Graca RL, Auld PAM, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr.* julio de 2005;147(1):38-42.
459. Lee JH, Shin JH, Park KH, Rhie YJ, Park MS, Choi BM. Can Early B-Type Natriuretic Peptide Assays Predict Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Birth Weight Infants? *Neonatology.* 2013;103(2):118-22.
460. Jeong HA, Shin J, Kim E, Lee EH, Choi BM, Son CS, et al. Correlation of B-type natriuretic peptide levels and echocardiographic parameters in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Korean J Pediatr.* abril de 2016;59(4):183.
461. Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, et al. Utility of Rapid B-Type Natriuretic Peptide Assay for Diagnosis of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 1 de marzo de 2005;115(3):e255-61.
462. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, Noguchi T, Sase K, Kihara Y, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 21 de febrero de 2006;47(4):742-8.
463. Wiese S, Breyer T, Dragu A, Wakili R, Burkard T, Schmidt-Schweda S, et al. Gene expression of brain natriuretic peptide in isolated atrial and ventricular human myocardium: influence of angiotensin II and diastolic fiber length. *Circulation.* 19 de diciembre de 2000;102(25):3074-9.
464. Cambonie G, Dupuy A-M, Combes C, Vincenti M, Mesnage R, Cristol J-P. Can a clinical decision rule help ductus arteriosus management in preterm neonates? *Acta Paediatr.* mayo de 2012;101(5):e213-8.
465. Letzner J, Berger F, Schwabe S, Benzing J, Morgenthaler NG, Bucher HU, et al. Plasma C-terminal pro-endothelin-1 and the natriuretic pro-peptides NT-proBNP and MR-proANP in very preterm infants with patent ductus arteriosus. *Neonatology.* 2012;101(2):116-24.
466. Buddhe S, Dhuper S, Kim R, Weichbrod L, Mahdi E, Shah N, et al. NT-proBNP Levels Improve the Ability of Predicting a Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Very Low-Birth-Weight Infants. *J Clin Neonatol.* abril de 2012;1(2):82-6.
467. Zafra-Rodríguez P, Méndez-Abad P, Lubián-López SP, Benavente-Fernández I. NT-proBNP as an Early Marker of Diastolic Ventricular Dysfunction in Very-Low-Birth-Weight Infants. *Pediatr Cardiol.* 7 de junio de 2019;
468. Slaughter JL, Cua CL, Notestine JL, Rivera BK, Marzec L, Hade EM, et al. Early prediction of spontaneous Patent Ductus Arteriosus (PDA) closure and PDA-associated outcomes: a prospective cohort investigation. *BMC Pediatr.* 13 de septiembre de 2019;19(1):333.
469. Lewandowski AJ, Lamata P, Francis JM, Piechnik SK, Ferreira VM, Boardman H, et al. Breast Milk Consumption in Preterm Neonates and Cardiac Shape in Adulthood. *Pediatrics.* 2016;138(1).
470. Broadhouse KM, Finnemore AE, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Edwards AD, et al. Cardiovascular magnetic resonance of cardiac function and myocardial mass in preterm infants: a preliminary study of the impact of patent ductus arteriosus. *J Cardiovasc Magn Reson.* 23 de julio de 2014;16(1):54.



---

## **7. ANEXOS**

---



## 7.1 CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO



Servicio Andaluz de Salud  
**CONSEJERÍA DE SALUD**

### CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

D. Fernando Forja Pajares, Director Gerente del Hospital Universitario Puerta del Mar de Cádiz, vista la aprobación del Comité de Ética de la Investigación,

### CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el Dr. Simón Lubian López para que sea realizado en este Centro el estudio de investigación del cual es investigadora principal D.ª Pamela Zafra Rodríguez y titulado: **Influencia de la magnitud y duración del ductos arterioso en la función miocárdica en recién nacidos prematuros de muy bajo peso valorada mediante ecocardiografía doppler tisular.**

Que acepta la realización de dicho estudio en el Hospital Universitario Puerta del Mar

Lo que firma en Cádiz, a 23 de mayo de 2017

**HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR**

Avenida Ana de Viya, 21 - 11009 Cádiz  
Teléfono 956 00 21 00 [www.hupm.com](http://www.hupm.com)

## 7.2 CERTIFICADO DEL COMITÉ DE ÉTICA



Servicio Andaluz de Salud  
CONSEJERÍA DE SALUD

**D. ª MÓNICA SALDAÑA VALDERAS COMO SECRETARIA DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DE CÁDIZ**

### HACE CONSTAR

Que en su reunión de fecha 17 de mayo de 2017 se ha revisado el estudio de investigación promovido por el Dr. Simón Lubian López del cual es investigadora principal D. ª Pamela Zafra Rodríguez y titulado: **Influencia de la magnitud y duración del ductos arterioso en la función miocárdica en recién nacidos prematuros de muy bajo peso valorada mediante ecocardiografía doppler tisular.**

Y hace constar que el citado proyecto es viable.

Que presenta suficiente rigor metodológico.

Que la evaluación de costes económicos es correcta.

Que con respecto a su vertiente ética el proyecto cumple los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio.

Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado en el siguiente centro y por el siguiente investigador principal:

Centro	Investigador	Servicio
Hospital Universitario Puerta del Mar	D. ª Pamela Zafra Rodríguez	Pediatría

Y para que así conste, firmo la presente en Cádiz a 23 de mayo de 2017



HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DEL MAR

Avenida Ana de Viya, 21 - 11009 Cádiz  
Teléfono 956 00 21 00 [www.hupm.com](http://www.hupm.com)

### 7.3 HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### **INFLUENCIA DE LA MAGNITUD Y DURACIÓN DEL DUCTUS ARTERIOSO EN LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO VALORADA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER TISULAR CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE**

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

#### **Importancia:**

El ductus arterioso persistente está asociado con un aumento de las complicaciones en los recién nacidos prematuros. “Ductus arterioso” es el nombre del vaso que transporta la sangre entre la aorta y la arteria pulmonar en el feto. En los neonatos el ductus arterioso normalmente se cierra poco después del nacimiento. En los pacientes prematuros, sin embargo, el mecanismo de cierre no funciona y la conexión permanece abierta (ductus arterioso persistente). Si el ductus no se cierra, la sangre pasará de la aorta a la arteria pulmonar y, a continuación, a los pulmones. Esto provocará que el corazón y los pulmones tengan que realizar más trabajo dando lugar, entre otros, a insuficiencia respiratoria, insuficiencia cardíaca o dificultades a la hora de comer.

Con la ecografía es relativamente sencillo diagnosticarlo, pero se desconoce cuáles serán los ductus que provoquen las complicaciones descritas. Aún se necesitan más estudios para conocer qué recién nacidos prematuros tienen más riesgos de desarrollarlas y necesitarán tratamiento.

Con el presente estudio se pretende aplicar las nuevas técnicas de ecocardiografía para conocer más sobre esta enfermedad, permitiéndonos mejorar su manejo y que nuestros prematuros tengan menos complicaciones y mejor evolución.

#### **Naturaleza:**

El estudio consistirá en la realización de ecocardiografías seriadas desde el nacimiento a las 36 semanas de edad corregida (los días 1, 3 y 7 de vida y semanalmente hasta cumplir las 36 semanas de edad corregida), para la adquisición de nuevos parámetros ecocardiográficos, además de las determinaciones estándares.

No está prevista ninguna intervención que no esté contemplada en la atención sanitaria habitual para el diagnóstico o seguimiento de recién nacidos prematuros.

Se registrarán en una base de datos, y de forma anónima, los datos del paciente extraídos de la historia clínica, hallazgos ecocardiográficos y resultados bioquímicos para su posterior análisis. No está prevista la conservación de muestra biológica alguna.

#### **Implicaciones para el donante/paciente:**

- La donación/participación es totalmente voluntaria.
- El donante/paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos de carácter personal obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La donación/información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

**Riesgos de la investigación para el donante/paciente:**

Se ha comprobado que la realización de ecocardiografías a recién nacidos prematuros es segura y que no tiene ningún perjuicio en la evolución a corto o largo plazo del niño. Esta prueba complementaria se realiza de forma rutinaria en la unidad para el seguimiento de estos niños y en nuestro caso solo se adquirirían algunas imágenes y datos adicionales. En todo caso, sólo se realizarán si las condiciones de estabilidad clínica del paciente lo permiten.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de la Unidad de Neonatología del Hospital Puerta del Mar en el teléfono: 956002349 o en el correo electrónico: [neohump@gmail.com](mailto:neohump@gmail.com).

### CONSENTIMIENTO INFORMADO – CONSENTIMIENTO POR ESCRITO DEL PACIENTE

INFLUENCIA DE LA MAGNITUD Y DURACIÓN DEL DUCTUS ARTERIOSO EN LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO VALORADA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER TISULAR

Yo (Nombre y apellidos) \_\_\_\_\_ en calidad de  
\_\_\_\_\_ (relación con el participante) de  
\_\_\_\_\_ (nombre del participante en el estudio)

- He leído el documento informativo que acompaña a este consentimiento
- He podido hacer preguntas sobre el estudio INFLUENCIA DE LA MAGNITUD Y DURACIÓN DEL DUCTUS ARTERIOSO EN LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO VALORADA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER TISULAR
- He recibido suficiente información sobre el estudio INFLUENCIA DE LA MAGNITUD Y DURACIÓN DEL DUCTUS ARTERIOSO EN LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA EN RECIÉN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO VALORADA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA DOPPLER TISULAR. He hablado con el profesional sanitario informador:  
\_\_\_\_\_

- Comprendo que la participación es voluntaria.
- Se me ha informado que todos los datos obtenidos en este estudio serán confidenciales y se tratarán conforme establece la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- Se me ha informado de que la donación/información obtenida sólo se utilizará para los fines específicos del estudio.
- Deseo ser informado/a de los datos genéticos y otros de carácter personal que se obtengan en el curso de la investigación, incluidos los descubrimientos inesperados que se puedan producir, siempre que esta información sea necesaria para evitar un grave perjuicio para la salud.

Sí                      No

- Comprendo que puede retirarse del estudio:
  - Cuando quiera
  - Sin tener que dar explicaciones
  - Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Y presto mi conformidad con que \_\_\_\_\_ (nombre del participante en el estudio) participe en este estudio.

Firma del representante

Firma del profesional  
sanitario informador

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_

Nombre y apellidos: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

## 7.4 PERCENTILES DE DOPPLER TISULAR EN FUNCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL CORREGIDA

### ▪ FRACCION DE ACORTAMIENTO

EGC	p3	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p97
25	33,40	33,40	33,40	33,40	33,40	33,40	33,40	33,40	33,40
26	37,40	37,40	37,40	37,40	37,40	37,40	37,40	37,40	37,40
27	19,20	19,20	19,20	21,30	33,70	40,80	52,80	52,80	52,80
28	23,10	23,10	24,94	34,60	37,50	44,80	50,48	51,10	51,10
29	23,80	23,84	25,00	31,80	34,60	41,25	48,66	54,37	55,00
30	21,99	23,59	26,64	29,80	35,50	40,50	45,88	52,54	55,12
31	24,24	25,72	26,65	33,48	35,40	39,08	43,68	44,98	46,08
32	22,99	27,86	28,74	32,10	35,70	40,75	46,42	52,85	53,74
33	26,68	27,20	28,91	30,83	33,05	39,20	44,23	47,92	51,47
34	22,40	24,32	30,24	33,10	38,20	41,80	45,20	48,28	49,80
35	23,00	23,04	23,78	30,53	35,65	38,73	42,81	43,76	43,80
36	32,00	32,00	32,00	32,40	34,40	39,73	44,64	45,00	45,00

Tabla 36. Percentiles de fracción de acortamiento en función de la edad gestacional corregida.

### ▪ SÍMITRAL

EGC	p3	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p97
25	5,11	5,11	5,11	5,11	5,11	5,11	5,11	5,11	5,11
26	3,91	3,91	3,91	3,91	3,91	3,91	3,91	3,91	3,91
27	4,41	4,41	4,41	4,66	5,00	5,41	6,62	6,62	6,62
28	4,41	4,41	4,41	4,56	5,06	5,77	6,92	7,22	7,22
29	4,11	4,13	4,35	4,86	5,51	6,02	6,50	6,70	6,72
30	3,51	3,69	3,93	4,61	5,11	5,61	6,30	6,98	7,22
31	3,43	3,51	3,81	4,61	5,31	5,92	6,42	6,52	6,76
32	3,63	3,71	4,40	5,09	5,51	6,12	6,63	6,82	6,82
33	4,41	4,41	4,47	5,01	5,31	6,02	6,54	6,92	6,92
34	3,81	4,05	4,57	4,91	5,61	6,42	6,94	7,50	7,82
35	4,51	4,55	5,22	5,41	5,96	6,70	7,65	7,82	7,82
36	4,31	4,31	4,37	4,89	6,02	7,00	7,56	7,62	7,62

Tabla 37. Percentiles de Símitral en función de la edad gestacional corregida.

▪ **E´MITRAL**

EGC	p3	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p97
25	4,31	4,31	4,31	4,31	4,31	4,31	4,31	4,31	4,31
26	3,91	3,91	3,91	3,91	3,91	3,91	3,91	3,91	3,91
27	3,31	3,31	3,31	4,08	4,46	5,33	6,92	6,92	6,92
28	3,51	3,51	3,59	4,21	5,51	6,12	6,34	6,42	6,42
29	3,31	3,41	3,85	4,01	4,71	5,21	6,06	6,54	6,62
30	3,21	3,21	3,51	3,71	4,36	5,21	5,74	6,33	8,32
31	3,24	3,31	3,33	3,66	4,61	5,31	6,83	6,92	7,66
32	3,35	3,51	4,00	4,71	5,21	6,22	7,42	8,82	8,82
33	3,03	3,18	3,93	4,64	5,31	5,98	7,51	8,70	11,05
34	3,71	3,83	4,41	4,91	5,71	6,42	7,74	9,09	9,93
35	3,11	3,11	3,71	5,11	5,71	6,42	6,62	6,73	6,73
36	3,61	3,61	3,88	5,09	6,67	9,30	11,00	11,00	11,00

Tabla 38. Percentiles de E´ mitral en función de la edad gestacional corregida.

▪ **A´MITRAL**

EGC	p3	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p97
25	9,38	9,38	9,38	9,38	9,38	9,38	9,38	9,38	9,38
26	9,22	9,22	9,22	9,22	9,22	9,22	9,22	9,22	9,22
27	4,71	4,71	4,71	5,10	6,02	7,70	8,82	8,82	8,82
28	4,30	4,30	4,54	5,51	7,32	7,92	8,32	8,32	8,32
29	3,41	3,57	4,29	5,31	6,62	8,02	9,34	10,04	10,20
30	3,69	4,21	4,66	6,12	6,82	7,90	8,93	9,54	10,11
31	4,41	4,47	5,01	5,51	6,05	7,77	9,12	9,93	10,89
32	2,07	4,91	5,21	5,92	7,22	8,71	9,93	10,10	10,42
33	4,13	4,28	5,02	6,17	7,67	8,87	9,76	10,39	12,66
34	4,00	4,36	5,31	6,72	8,12	9,52	11,36	12,56	13,20
35	6,62	6,62	6,82	7,72	8,22	10,30	10,60	10,70	10,70
36	7,02	7,02	7,02	8,56	10,70	12,90	14,74	14,80	14,80

Tabla 39. Percentiles de A´ mitral en función de la edad gestacional corregida.

▪ **MPI-TDI VI**

EGC	p3	p5	p10	p25	p50	p75	p90	p95	p97
25	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49	0,49
26	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80	0,80
27	0,45	0,45	0,45	0,45	0,57	0,64	0,79	0,79	0,79
28	0,34	0,34	0,36	0,40	0,50	0,66	0,86	0,86	0,86
29	0,30	0,32	0,42	0,50	0,60	0,63	0,86	0,92	0,94
30	0,33	0,33	0,41	0,54	0,68	0,76	0,87	0,97	1,09
31	0,26	0,28	0,33	0,46	0,60	0,73	0,89	0,99	1,07
32	0,32	0,34	0,39	0,45	0,56	0,67	0,81	1,00	1,27
33	0,26	0,30	0,34	0,40	0,54	0,67	0,75	0,87	0,90
34	0,29	0,29	0,30	0,39	0,53	0,60	0,77	0,79	0,79
35	0,32	0,32	0,34	0,43	0,50	0,60	0,80	0,87	0,87
36	0,20	0,20	0,24	0,38	0,43	0,51	0,61	0,62	0,62

Tabla 40. Percentiles de MPI-TDI VI en función de la edad gestacional corregida.

## 7.5 SNAPPE-II

VARIABLE		PUNTUACIÓN
TENSIÓN ARTERIAL MEDIA	< 20 mmHg	0
	20-29 mmHg	9
	> 20 mmHg	19
TEMPERATURA MÍNIMA	> 35.5 °C	0
	35.5 °C	8
	< 35 °C	15
PO2/FiO2	1,0-2,49	5
	0,3-0,99	16
	<0,3	18
PH SÉRICO MÍNIMO	>7.19	0
	7,10-7,19	7
	<7,10	16
CONVULSIONES	No	0
	Sí	19
DIURESIS	>1 cc/kg/h	0
	0,1-0,9cc/kg/h	5
	<0,1cc/kg/h	18
PESO AL NACIMIENTO	>999 gr	0
	750-999g	10
	<750g	17
PEQUEÑO PARA LA EDAD GESTACIONAL (P<3)	No	0
	Si	12
APGAR A LOS 5 MINUTOS	> 6	0
	< 7	18

Tabla 41. SNAPPE-II.

## 7.6 CRIB

VARIABLES		PUNTUACIÓN
PESO AL NACER	> 1350 gr	0
	851-1350 gr	1
	701-850 gr	4
	< 700 gr	7
EDAD GESTACIONAL	> 24 SG	0
	< 24 SG	1
MALFORMACIONES CONGÉNITAS	Ninguna	0
	Sin riesgo de vida agudo	1
	Con riesgo de vida agudo	3
MÁXIMO EXCESO DE BASE	> -7	0
	-7 a -9.9	1
	-10 a -14.9	2
	< -15	3
FIO2 MÍNIMA A LAS 12 HORAS	< 0.4	0
	0.41-0.60	2
	0.61-0.9	3
	0.9-1	4
FIO2 MÁXIMA EN LAS PRIMERAS 12 HORAS	< 0.4	0
	0.41-0.8	1
	0.81-0.9	3
	0.91-1	5

Tabla 42. CRIB.

## 7.7 CORIOAMNIONITIS

Criterios menores:

- Taquicardia materna (>100 latidos por minuto, lpm)
- Taquicardia fetal (>160 lpm)
- Leucocitosis materna (>15000 leucocitos/mm<sup>3</sup>)
- Irritabilidad uterina (definida como dolor a la palpación abdominal y/o dinámica uterina)
- Leucorrea vaginal maloliente

En el caso de que no se cumplan los criterios clínicos, leucocitosis con desviación a la izquierda, >15000 leucocitos, > 5% de PMN y PCR >20 mg/l.

## 7.8 HEMORRAGIA INTRAVENTRICULAR/ INFARTO HEMORRÁGICO PARENQUIMATOSO

DIAGNÓSTICO	CLASIFICACIÓN DE PAPILE	CLASIFICACIÓN DE DE VRIES
Hemorragia subependimaria o matriz germinal ( $\leq 10\%$ )	Grado I	Leve (grado 1)
HIV sin dilatación ventricular (10 - 50%)	Grado II	Moderada (grado 2)
HIV con dilatación ventricular (>50%)	Grado III	Grave (grado 3)
Infarto hemorrágico periventricular	Grado IV	Lesión hiperecogénica intraparenquimatosa

**Tabla 43. Tabla con las clasificaciones de Papile y De Vries para la hemorragia intraventricular.**

## 7.9 LEUCOMALACIA PERIVENTRICULAR. CLASIFICACIÓN DE DE VRIES

GRADO I	Ecodensidades periventriculares transitorias (presentes más allá de 7 días)
GRADO II	Quistes localizados en el ángulo externo del ventrículo lateral
GRADO III	Quistes extensos en la sustancia blanca periventricular fronto-parietal y/o occipital (leucomalacia periventricular quística)
GRADO IV	Quistes extensos en la sustancia blanca subcortical (leucomalacia subcortical quística)

Tabla 44. Clasificación de De Vries para la leucomalacia periventricular.

## 7.10 RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL REVISADA.

ESTADIO 1	Línea de demarcación
ESTADIO 2	Cresta monticular
ESTADIO 3	Proliferación fibrovascular o neovascularización hacia el espacio vitreo
ESTADIO 4	Desprendimiento parcial de la retina
ESTADIO 5	Desprendimiento total de la retina

Tabla 45. Clasificación internacional de la retinopatía del prematuro.

---

## 7.11 SEPSIS

- CRITERIOS A (todos):
  - El médico a cargo comienza con la terapia antimicrobiana adecuada contra la sepsis al menos durante 5 días
  - No existe ninguna prueba de agente casual
  - No existe ninguna infección evidente en otro lugar
  
- CRITERIOS B (al menos dos, sin otra causa aparente):
  - Fiebre ( $>38^{\circ}\text{C}$ ) o inestabilidad de la temperatura o hipotermia ( $<35^{\circ}$ )
  - Taquicardia ( $>200\text{rpm}$ ) o bradicardia aumentadas o de nueva aparición ( $<80\text{rpm}$ )
  - Relleno capilar menor de 2 segundos
  - Apneas aumentadas o de nueva aparición
  - Acidosis metabólica indeterminada ( $\text{EB} < -10$ )
  - Hiperglucemia de nueva aparición ( $>140\text{mg/dl}$ )
  - Otros signos de sepsis: coloración de piel, signos de laboratorio, mayor necesidad de oxígeno o intubación, estado general inestable, apatía.

## 7.12 COMUNICACIONES Y ARTÍCULOS RELACIONADOS CON LA TESIS



### CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité del XXVI Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal  
VI Congreso de Enfermería Neonatal,

Certifica que los autores:

P. Zafra Rodríguez, P. Méndez Abad, I. Benavente Fernández, S.P. Lubián López

Han presentado el trabajo aceptado como Comunicación numerario opción a premio  
titulado:

**INFLUENCIA DEL DUCTUS EN LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA DE RECIÉN NACIDOS  
PREMATUROS DE MUY BAJO PESO VALORADA MEDIANTE ECOCARDIOGRAFÍA  
DOPPLER TISULAR**

En el XXVI Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal – VI Congreso de Enfermería  
Neonatal,  
Celebrado en Zaragoza del 27 al 29 de septiembre de 2017

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE

Segundo Rite Gracia  
Presidente del Comité Organizador SENEo

Mª Pilar Samper Villagrasa  
Presidente del Comité Científico SENEo



## CERTIFICATE OF PARTICIPATION

Zafra P., Méndez P., Benavente I., Lubián S.P.

have participated with the Moderated Poster

### EVOLUTION OF NT-PROBNP IN THE FIRST 28 DAYS OF LIFE IN VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANTS

in the **53 Annual Meeting of the Association for European Paediatric  
and Congenital Cardiology**, which was held in FIBES (Seville, Spain)  
from the 15<sup>th</sup> of May to the 18<sup>th</sup> of May of 2019.

A handwritten signature in black ink, which appears to read "Dimpna C. Albert". The signature is written in a cursive style and is enclosed within a thin, hand-drawn oval border.

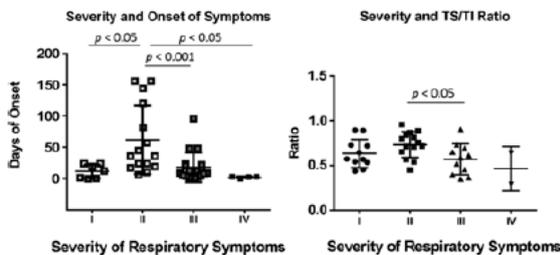
**Dr. Dimpna C. Albert**  
Chairman of the Local Organising  
Committee

and/or esophageal symptoms during infancy and childhood. Variable degree of respiratory symptoms has been attributed to the tightness of the ring, but the relationship between the two has not been established. We tested whether the degree of tracheal obstruction correlates with the severity of respiratory symptoms in patients with vascular ring.

**Methods:** We retrospectively reviewed 61 patients with isolated vascular ring who underwent surgical repair and studied their clinical presentation and the anatomical size of trachea at the time of diagnosis. The respiratory symptoms were classified as I) no symptoms (n = 19), II) mild symptoms (cough, snoring, loud breathing, or stridor; n = 21), III) moderate symptoms with respiratory functional abnormalities (increased work of breathing or recurrent respiratory infection; n = 17), and IV) life threatening conditions (cyanosis, apnea, or cardiopulmonary arrest; n = 4). The airway diameter was measured by either CT or MRI. Tracheal narrowing was assessed by the ratio of the narrowest tracheal diameter (TS) to the narrowest diameter at the thoracic inlet (TI).

**Results:** The onset of symptoms was earlier (median of 11.5 weeks) in IV compared to 9 months and 3 years in group III and II, respectively (both  $p < 0.05$ ). Among symptomatic groups, there was weak positive correlation between the severity of symptoms and the degree of tracheal stenosis. Post-operative hospital days tended to be longer in patients with severe symptoms (II:  $3.3 \pm 1.2$  days, III:  $6.3 \pm 5.8$  days, and IV:  $8.0 \pm 2.0$  days). Group I showed the widest variation of the all groups.

**Conclusions:** Although the degree of tracheal narrowing did not correlate with either onset or severity of symptoms, patients with severe respiratory symptoms tended to become symptomatic earlier. There may be other factors contributing to the severity of respiratory symptoms.



**MP2-12 Myofiber organization in the failing systemic right ventricle of congenital heart diseases**

Campanale C.M. (1), Scherrer B. (2), Afacan O. (2), Majeed A. (2), Warfield S. (2), Sanders S.P. (2)  
 Ospedale Pediatrico "Bambino Gesù" Roma, Italy (1); Boston Children's Hospital (2).

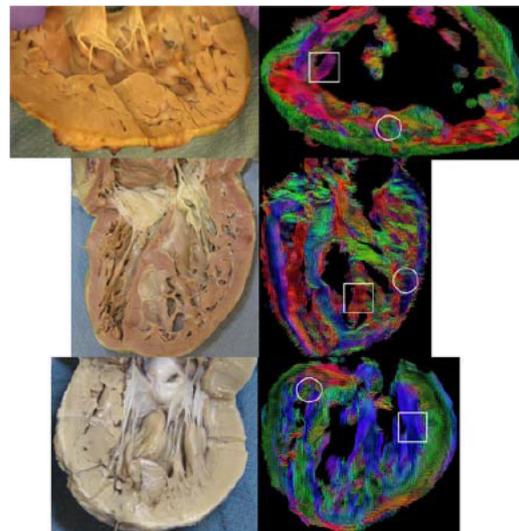
**Basis:** Heart failure and arrhythmia are common complications in patients with a systemic right ventricle. Magnetic resonance imaging (MRI) studies have shown microstructural alterations in left ventricular myocardium of hearts affected by genetic and acquired cardiac diseases. In this work, we tested the hypothesis that myofiber architecture is abnormal in the systemic RV of explanted, failing hearts affected by congenital diseases.

**Methods:** We used diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DW-MRI) (3T Siemens Skyra) to examine 3 failing hearts explanted at transplantation from young patients (5-19 years) with a systemic right ventricle and a pulmonary left ventricle (1 case).

DW MRI was acquired with a pulsed gradient spin echo sequence, single shot EPI readout and  $1.5 \times 1.5 \times 1.5$ mm spatial resolution. Our gradient scheme contained 4  $b=0$ s/mm<sup>2</sup> images and 3 shells ( $b=1000, 1500, 2000$ s/mm<sup>2</sup>) of 30 gradients each. Nine averages were acquired with both AP and PA phase encoding directions. Diffusion compartment imaging was computed to separate the free diffusive component representing free water from an anisotropic component characterizing the orientation and diffusion characteristics of myofibers. The orientation of each anisotropic compartment was displayed in glyph format and used for qualitative description of myofibers and for construction of tractograms. Blocks of ventricular myocardium were removed for comparison with diffusion imaging.

**Results:** The hypertrophied systemic RV has an endocardial layer, comprising about 2/3 of the wall thickness, composed of hypertrophied trabeculae and an epicardial layer of circumferential myofibers somewhat like normal (Fig). Smaller trabeculae are organized with parallel fibers while larger, composite bundles show myofiber disarray, largely between component trabeculae. The apical whorl is disrupted and we observed myocardial whorls or vortices and abrupt fiber tract interruptions in multiple regions away from the apex. Histological exam of tissue blocks removed after imaging confirmed the diffusion imaging findings.

**Conclusion:** Myofiber organization is abnormal in the failing systemic right ventricle and might be an important substrate for heart failure and arrhythmia. It is unclear if the abnormal myofiber organization is due to hemodynamic factors or intrinsic developmental problems.

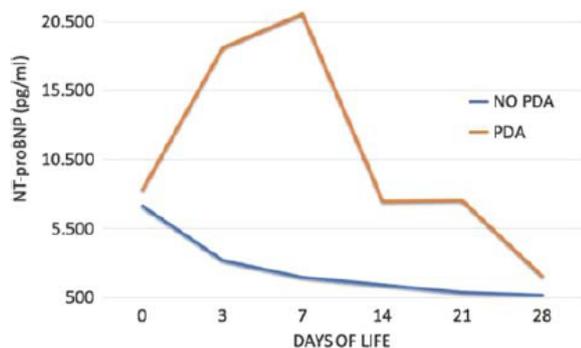


HLHS (top), CTGA (middle) and DIRV (bottom). Small trabeculae with coherent fibers (boxes) and vortices (circles). Note marked disarray between trabeculae.

**MP3-1 Evolution of NT-proBNP in the first 28 days of life in very low birth weight infants**

Zafra P., Méndez P., Benavente I., Lubián S.P.  
 HU Puerta del Mar, Cádiz, Spain

**Objectives:** To examine the evolution of plasmatic levels of N-terminal cerebral natriuretic propeptide (NT-proBNP) in the first 28 days of life of very low birth weight infants (VLBW) both in the presence and absence of ductus arteriosus



**Methods:** Prospective study including VLBWI with birth weight  $\leq$  1500 grams and / or  $\leq$  32 weeks of gestational age (GA) admitted to the Neonatal Intensive Care Unit from 2015 to 2017. Weekly echocardiograms and biochemical determination of plasma NT-proBNP (pg/ml) were made during the first 28 days of life. NT-proBNP levels were longitudinally analyzed and correlated to echocardiographic parameters accounting for the presence of patent ductus arteriosus (PDA).

**Results:** We included 101 preterm with a mean GA of 28.85 weeks ( $\pm$  1.85 SD) and mean birth weight of 1152 grams ( $\pm$ 247.4 SD). A total of 139 NT-proBNP determinations were performed.

In the first 24 hours there is no difference in the plasmatic level of NT-proBNP in those patients who present with PDA 5,246 ng/dL (1,574 - 22,390) compared to those with no PDA 6,437 ng/dL (1,300 -14,444) ( $p = 0.49$ ).

At 3, 7, 14 and 21 days of life patients with PDA had higher NT- proBNP values compared to those with no PDA. NT-proBNP plasmatic levels follow a different evolution in both groups: those VLBWI with PDA were found to have a progressive increase in NT-proBNP levels with a maximum peak at 7 days of life while in those with no PDA NT- proBNP levels decrease progressively with a nadir at 28 days of age (685.52 ng/dL). At 28 days of age we found no difference between both groups.

**Conclusions:** NT-proBNP levels in the first day of life and at 28 days of life cannot be considered a marker of PDA in VLBWI. At 7 days of life NT-proBNP levels

NT-proBNP levels differed the most in both groups. Importantly, in VLBWI with PDA, NT-proBNP levels also decrease over time.

### MP3-2

#### Parameters of myocardial deformation in single ventricle patients after Fontan palliation – assessment by feature tracking cardiovascular magnetic resonance

Callegari A. (1), Marcora S. (2), Burkhardt B. (1), Voutat M. (1), Kellenberger C. J. (1), Geiger J. (1), Valsangiacomo Büchel E. (1) (1) University Children's Hospital, Paediatric Heart Centre, Department of Surgery, Zurich, Switzerland; (2) Azienda Ospedaliera Papa Giovanni XXIII, Bergamo, Italy

**Introduction:** Reliable quantification of cardiac function in single ventricle (SV) patients after Fontan palliation is challenged by complex cardiac anatomy and restricted acoustic windows. Feature-tracking (FT) cardiac magnetic resonance (CMR) is increasingly used in congenital heart disease. We sought to test the correlation between FT and conventional CMR-parameters, clinical parameters and biomarkers.

**Methods:** Myocardial deformation was retrospectively analyzed on cine-SSFP images in 40 consecutive patients (25 males) with SV

physiology,  $11\pm 6$  years after Fontan completion. Endocardial mid circumferential strain (mid-CS) and global longitudinal strain (GLS) were measured by FT (Qstrain, Medis Version 3.3) in short-axis and horizontal-long-axis, respectively. Image temporal resolution was  $<25$  msec.

**Results:** A dominant right ventricle (RV) was present in 16 (40%) patients, Fontan completion was performed at  $3.2\pm 1.5$  years with a total cavopulmonary connection in 37 (93%) (18 fenestrated). Hospitalization length was  $23\pm 10$  days, 16 patients experienced complications. Age at CMR was  $15\pm 7$  years, weight  $51\pm 22$  kg. Mean EDV was  $89\pm 33$  ml/m<sup>2</sup>, ESV  $41\pm 18$  ml/m<sup>2</sup>, EF  $53\pm 8\%$ . At time of CMR, echocardiography showed a decreased ventricular function in 6 (15%) patients and significant atrioventricular valve regurgitation in 3 (7%). NYHA Class was I in 17 (43%), 11 (2.5%) received cardiac medication, and 8 (2%) had an arrhythmia. Median NT-proBNP was 206 (123-660) ng/ml, VO<sub>2</sub>max  $28\pm 10$  ml/kg.

Left ventricle (LV)-mid-CS was higher than RV-mid-CS ( $-24.9\pm 4.1\%$  vs.  $-20.7\pm 3.7\%$ ;  $p=0.004$ ). LV-GLS was lower than RV-GLS ( $-15.6\pm 4\%$  vs.  $-19.9\pm 6.8\%$ ;  $p=0.05$ ). Total Mid-GCS correlated positively with larger EDV ( $p=0.006$ ), smaller ESV ( $p=0.001$ ) and EF ( $p=0.01$ ). Total GLS correlated positively with EF ( $p=0.003$ ) but not with ventricular volumes. Patients with echocardiographically decreased ventricular function had lower mid-GCS ( $p=0.03$ ). No correlation was found between strain values and presence of fenestration, postoperative complications, atrioventricular regurgitation, NYHA class, arrhythmia, age at Fontan, hospitalization length, age, body size, interval since Fontan, NT-proBNP, and VO<sub>2</sub>max.

**Conclusions:** Myocardial deformation can be assessed with CMR-FT in patients after Fontan palliation. Systemic RV and LV have significantly different strain patterns. Mid-GCS shows a relevant correlation with ventricular volumes and ejection fraction, while GLS correlates only with ejection fraction. No correlation was observed between myocardial deformation and clinical parameters or biomarkers.

### MP3-3

#### Very low progression rate of ascending aorta dilatation in children with isolated bicuspid aortic valve

Blais S. (1), Meloche-Dumas L. (2), Dallaire F. (1), Fournier A. (3), Dahdah N. (3)

Division of pediatric and fetal cardiology, Department of pediatrics, Centre de Recherche du Centre Hospitalier de Universitaire de Sherbrooke and University of Sherbrooke, Sherbrooke, Canada (1), Department of general surgery, Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montreal, Canada (2), Division of pediatric cardiology, Department of pediatrics, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montreal, Canada (3)

**Introduction:** Bicuspid aortic valve (BAV) is the most common congenital heart disease. Children with BAV have an increased risk of developing aortic valvar disease and progressive ascending aorta dilatation. Studies have linked aortic dilatation to the severity of valvar disease and authors have hypothesized that dilatation is caused by increased shear stress on the aortic wall. Some studies have also reported distinct dilatation patterns according to the type of leaflet fusion. However, we are still unable to predict which children with BAV will present a significantly dilated ascending aorta when entering adulthood.

**Objectives:** We sought to determine longitudinal risk factors of progressive ascending aorta dilatation in children with BAV and to evaluate the risk of dilatation in patients with isolated BAV (without significant stenosis or regurgitation).



## CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité del XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal  
VII Congreso de Enfermería Neonatal,

Certifica que los autores:

PAMELA ZAFRA RODRIGUEZ, PAULA MENDEZ ABAD, SIMON LUBIAN LOPEZ,  
ISABEL BENAVENTE FERNANDEZ

han presentado el trabajo aceptado como Comunicación oral titulado:

**PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL N-TERMINAL Y DOPPLER TISULAR EN  
PREMATUROS DE MUY BAJO PESO**

En el XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal – VII Congreso de  
Enfermería Neonatal,  
Celebrado en Madrid del 2 al 4 de octubre de 2019

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE

Manuel Sánchez Luna  
Presidente del Comité Organizador SENeo

Isabel Izquierdo Macián  
Presidente del Comité Científico SENeo



## CERTIFICADO DE PRESENTACIÓN

El Comité del XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal  
VII Congreso de Enfermería Neonatal,

Certifica que los autores:

Paula Méndez Abad, Pamela Zafra Rodriguez, Simón Lubián López, Isabel Benavente Fernandez

han presentado el trabajo aceptado como Comunicación póster titulado:

### EVOLUCIÓN POSTNATAL DE LA FUNCIÓN MIOCÁRDICA DE RECIEN NACIDOS PREMATUROS DE MUY BAJO PESO

En el XXVII Congreso de Neonatología y Medicina Perinatal – VII Congreso de  
Enfermería Neonatal,  
Celebrado en Madrid del 2 al 4 de octubre de 2019

DOCUMENTO FIRMADO DIGITALMENTE

Manuel Sánchez Luna  
Presidente del Comité Organizador SENeo

Isabel Izquierdo Macián  
Presidente del Comité Científico SENeo



# Reproducibility of the assessment of myocardial function through tissue Doppler imaging in very low birth weight infants

Paula Méndez-Abad MD | Pamela Zafra-Rodríguez MD |  
Simón Lubián-López MD, PhD | Isabel Benavente-Fernández MD, PhD

Department of Neonatology, Puerta del Mar University Hospital, Cádiz, Spain

Correspondence  
Paula Méndez-Abad, Department of Neonatology, Puerta del Mar University Hospital, Avenida Ana de Viya 21, 11009 Cádiz, Spain.  
Email: pmendezab@gmail.com

## Abstracts

**Objectives:** This study aims to analyze the variability between two trained neonatologists when performing consecutive echocardiograms using tissue Doppler imaging (TDI) and conventional methods in very low birth weight infant (VLBWI).

**Methods:** Two serial echocardiograms were performed in 30 VLBWI infants. The echocardiographic parameters analyzed were tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE), A', E', and S' waves, and myocardial performance index acquired by TDI (MPI-TDI) of both ventricles and shortening fraction (SF). The intra-observer and inter-observer agreements and the intra-operator agreement were analyzed using quantitative and qualitative statistical methods.

**Results:** The intra-observer agreement was very good, TAPSE, and TDI-derived parameters had an intra-class correlation (ICC) > 0.8. TDI-derived velocities had a coefficient of variation (COV) < 11%, while MPI-TDI had a COV between 20%–28%. The inter-observer agreement was excellent. There was greater variability when analyzing intra-operator agreement, with the least variable parameter being TAPSE. According to PABAK, the variability presented moderately substantial agreement.

**Conclusions:** Tricuspid annular plane systolic excursion is very reproducible between observers and operators. Measurements of TDI wave velocities are more reproducible than MPI-TDI. TDI is sufficiently reproducible in the VLBWI if adequate training is performed, and guidelines are followed to obtain standardized echocardiographic images.

## KEYWORDS

Doppler tissue imaging, observer variation, reproducibility of results, very low birth weight infants

## 1 | INTRODUCTION

Echocardiography has been incorporated in neonatology units as an additional tool in the haemodynamic assessment of newborns. In recent years, the interest in applying new echocardiographic techniques, such as tissue Doppler imaging (TDI), to the study of the heart of the very low birth weight infant (VLBWI) has grown.<sup>1</sup>

Tissue Doppler imaging uses Doppler to study myocardial movement and can detect myocardial dysfunction in adults and children earlier than conventional echocardiography.<sup>2–4</sup> TDI might be able to provide more precise information on the myocardial function of the VLBWI.<sup>2,3</sup> Values of normality have been described for children and healthy newborns,<sup>5</sup> and studies in VLBWI have defined normal values according to gestational age (GA) and postmenstrual age (PMA),<sup>6,7</sup>



# NTproBNP is a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants

Paula Méndez-Abad<sup>1</sup> · Pamela Zafra-Rodríguez<sup>1</sup> · Simón Lubián-López<sup>1</sup> · Isabel Benavente-Fernández<sup>1</sup>Received: 4 October 2018 / Revised: 11 February 2019 / Accepted: 12 February 2019  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2019

## Abstract

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a severe complication of prematurity that impacts survival and neurodevelopment. Currently, no early marker exists which could help clinicians identify which preterm infants will develop BPD. Given the evidence that NTproBNP is elevated in children with BPD, we hypothesized that it could be used as an early marker of BPD development. We conducted a prospective cohort study including very low birth weight infants (VLBWI) admitted to our NICU between January 2015 and January 2017 in which we determined serial NTproBNP levels on days 1 and 3 and then weekly, until 49 days of life. A total of 101 patients were recruited (mean birth weight 1152 g (SD 247.5), mean gestational age 28.9 weeks (SD 1.9)). NTproBNP levels differed among infants who did and did not develop BPD from 14 to 35 days of life with the greatest difference on day 14 of life (non-BPD group ( $n = 86$ ): 1155 (IQR 852–1908) pg/mL, BPD ( $n = 15$ ): 9707 (IQR 3212–29,560) pg/mL;  $p = 0.0003$ ). The presence of HsPDA did not account for higher levels of NTproBNP at day 14 ( $p = 0.165$ ). We calculated an optimal cutoff point of 2264 pg/mL at 14 days of life (sensitivity 100%, specificity 86% and AUC 0.93).

**Conclusions:** NTproBNP at 14 days of life could be used as an early marker of later BPD development in VLBWI.

## What is Known:

• Children with BPD have elevated NTproBNP levels, which are related to the severity of BPD and the development of pulmonary hypertension.

## What is New:

- NTproBNP at 14 days of life is higher in those who later develop BPD, regardless of the presence of hemodynamically significant patent ductus arteriosus.
- A calculated cutoff point of 2264 pg/mL of NTproBNP at 14 days has a sensitivity of 100% and specificity of 86% in the prediction of BPD.

**Keywords** Bronchopulmonary dysplasia · Pro-brain natriuretic peptide · Preterm infant · Biomarkers

## Abbreviations

AUC Area under the curve  
BNP Brain natriuretic peptide

BPD Bronchopulmonary dysplasia  
CRIB Clinical risk index for babies  
EDTA Ethylenediaminetetraacetic acid  
GA Gestational age  
HsPDA Hemodynamically significant patent ductus arteriosus  
IQR Interquartile range  
NEC Necrotizing enterocolitis  
NPV Negative predictive value  
NTproBNP N-terminal pro-brain natriuretic peptide  
PDA Patent ductus arteriosus  
PH Pulmonary hypertension  
PMA Postmenstrual age  
PPV Positive predictive value  
ROC Receiver operator curve  
ROP Retinopathy of prematurity  
SD Standard deviation  
Se Sensitivity

Communicated by Patrick Van Reempts

✉ Paula Méndez-Abad  
pmendezab@gmail.com

Pamela Zafra-Rodríguez  
pamesev@hotmail.com

Simón Lubián-López  
slubian@yahoo.es

Isabel Benavente-Fernández  
isabenavente@gmail.com

<sup>1</sup> Department of Neonatology, Puerta del Mar University Hospital, Avenida Ana de Viya 21, 11009 Cádiz, Spain



## NT-proBNP as an Early Marker of Diastolic Ventricular Dysfunction in Very-Low-Birth-Weight Infants

Pamela Zafra-Rodríguez<sup>1</sup> · Paula Méndez-Abad<sup>1</sup> · Simón P. Lubián-López<sup>1</sup> · Isabel Benavente-Fernández<sup>1</sup>Received: 20 March 2019 / Accepted: 22 May 2019  
© Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature 2019

### Abstract

The objective is to examine the correlation between plasma levels of N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) and tissue Doppler imaging (TDI) echocardiographic parameters in the first 28 days of life in very-low-birth-weight infants (VLBWI). VLBWI admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) at Hospital Puerta del Mar, Spain, from January 2015 to January 2017 were prospectively enrolled. Weekly determination of plasma NT-proBNP (pg/mL), and echocardiograms were done during the first 28 days of life. 101 preterm infants with a mean GA of 28.85 weeks ( $\pm 1.85$  SD) and mean birth weight of 1152 g ( $\pm 247.4$  SD) were included. A total of 483 echocardiograms and 139 NT-proBNP determinations were performed. We found a negative correlation between plasma NT-proBNP levels and diastolic velocities: mitral A' ( $\rho = -0.15$ ,  $p = 0.04$ ), mitral E' ( $\rho = -0.17$ ,  $p = 0.02$ ), tricuspid A' ( $\rho = -0.20$ ,  $p = 0.006$ ), tricuspid E' ( $\rho = -0.24$ ,  $p = 0.0009$ ). In the first 24 h of life, NT-proBNP levels were strongly correlated with mitral A' and E' velocities in patients with no patent ductus arteriosus (PDA) ( $\rho = -0.75$ ,  $p = 0.04$ ). In preterm patients, elevated NT-proBNP levels are related to worse diastolic myocardial function. In the first 24 h, this correlation is much stronger in the absence of PDA.

**Keywords** Biomarkers · NT-proBNP · Patent ductus arteriosus · Preterm infants · Tissue Doppler

### Abbreviations

BNP	B-type natriuretic peptide
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
LV	Left ventricle
MPI	Myocardial performance index
NICU	Neonatal Intensive Care Unit
NT-proBNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
PDA	Patent ductus arteriosus
SD	Standard deviation
SF	Shortening fraction
TDI	Tissue Doppler imaging
VLBWI	Very-low-birth-weight infants

### Introduction

The myocardium of very-low-birth-weight infants (VLBWI) has fewer contractile elements, more water content and an immature sarcoplasmic reticulum [1], limiting its ability to adequately respond to the challenges of postnatal transition and extrauterine life [2, 3].

Previous studies have suggested that circulatory disorders occurring in the early neonatal period may be related to serious complications, such as intraventricular hemorrhage, periventricular leukomalacia, neonatal death and neurodevelopmental deficits [4–8].

Systolic myocardial function has been the main focus of study over the past decades, yet in recent years, an increasing body of research suggests that diastolic dysfunction may precede systolic dysfunction [4]. Moreover, diastolic function plays a key role in the evolution of chronic lung disease in the presence of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus (PDA) [9, 10]. Recent studies suggest that left ventricle diastolic function during the first day of life is also related to respiratory morbidity [10].

While echocardiography is a useful tool for the assessment of the cardiovascular status of VLBWI [3], conventional modes have limitations when evaluating diastolic

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00246-019-02125-z>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

✉ Pamela Zafra-Rodríguez  
pamesev@hotmail.com

<sup>1</sup> Department of Neonatology, “Puerta del Mar” University Hospital, Avda. Ana de Viya, 21, 11009 Cadiz, Spain



# Myocardial Function Maturation in Very-Low-Birth-Weight Infants and Development of Bronchopulmonary Dysplasia

Paula Méndez-Abad<sup>1,2\*</sup>, Pamela Zafra-Rodríguez<sup>1,2</sup>, Simón Lubián-López<sup>1,2</sup> and Isabel Benavente-Fernández<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Department of Neonatology, Puerta del Mar University Hospital, Cádiz, Spain, <sup>2</sup> Department of Pediatrics, Institute for Research and Innovation in Biomedical Sciences (INIBICA), Cádiz, Spain

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Bernhard Resch,  
Medical University of Graz, Austria

### Reviewed by:

Erich Sorantin,  
Medical University of Graz, Austria  
Martin Koestenberger,  
Medical University of Graz, Austria  
Maximo Vento,  
University and Polytechnic Hospital of  
La Fe, Spain

### \*Correspondence:

Paula Méndez-Abad  
pmendezab@gmail.com

### Specialty section:

This article was submitted to  
Neonatology,  
a section of the journal  
Frontiers in Pediatrics

Received: 16 August 2019

Accepted: 19 December 2019

Published: 17 January 2020

### Citation:

Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P,  
Lubián-López S and  
Benavente-Fernández I (2020)  
Myocardial Function Maturation in  
Very-Low-Birth-Weight Infants and  
Development of Bronchopulmonary  
Dysplasia. *Front. Pediatr.* 7:556.  
doi: 10.3389/fped.2019.00556

**Background:** Myocardial function in very-low-birth-weight infants (VLBWIs) develops during early postnatal life, but different patterns of temporal evolution that might be related to the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) are not completely understood.

**Methods:** A prospective cohort study including VLBWIs admitted to our NICU from January 2015 to 2017 was conducted. Plasma N-terminal pro B type natriuretic peptide (NTproBNP) levels were measured, and echocardiograms were performed at 24 and 72 h of life and weekly thereafter until 36 weeks of postmenstrual age (PMA). We measured the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) by M-mode; the lateral tricuspid E', A', and S' waves; and the myocardial performance index (MPI) by tissue doppler imaging (TDI). The subjects were divided into non-BPD and BPD groups.

**Results:** We included 101 VLBWIs. The TAPSE and E', A', and S' waves increased while MPI-TDI decreased over time. Birth gestational age (GA) and postnatal PMA impacted these parameters, which evolved differently in those who developed BPD compared to those in the non-BPD group. The NTproBNP levels at 14 days of life and different echocardiographic parameters were associated with the development of BPD in different multivariate models.

**Conclusion:** TAPSE and TDI values depend on GA and PMA and follow a different temporal evolution that is related to the later development of BPD. Combined biochemical and echocardiographic biomarkers can help identify which VLBWIs are at higher risk of developing BPD.

**Keywords:** bronchopulmonary dysplasia, preterm infants, myocardial function, N-terminal pro B type natriuretic peptide, tissue doppler imaging, targeted neonatal echocardiography, biomarkers, tricuspid annular plane systolic excursion



