

Tesis doctoral

ECOCARDIOGRAFIA DOPPLER Y DOPPLER TISULAR EN RECIEN NACIDO PRETÉRMINO: INFLUENCIA DEL DUCTUS ARTERIOSO Y FORAMEN OVAL EN EL LLENADO VENTRICULAR IZQUIERDO Y SU CORRELACIÓN CON LA EVOLUCIÓN CLÍNICA

Memoria de Tesis Doctoral presentado por **Dimpna Calila Albert Brotons**
para optar a grado de Doctor en Medicina y Cirugía

DIRECTOR TESIS

Salvador Salcedo Abizanda

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA Y
GINECOLOGIA Y DE MEDICINA PREVENTIVA**
Universidad Autónoma de Barcelona



Barcelona 2010



Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

Unitat Docent de l'Institut Català de la Salut

DEPARTAMENTO DE PEDIATRIA, OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA Y DE MEDICINA PREVENTIVA

Don Salvador Salcedo, Profesor de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona, como Director

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “**Ecocardiografía Doppler y Doppler-tisular en Recién nacido pretérminos: Influencia del Ductus y foramen oval permeable en el llenado ventricular izquierdo y su correlación con la evolución clínica**” realizado por Doña Dimpna Calila Albert Brotons, ha sido realizado bajo mi dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral ante el Tribunal correspondiente en la Universidad de Barcelona, lo que firmo para los efectos oportunos en

Barcelona, a 18 de marzo de 2010

Dr. Salvador Salcedo Abizanda

***A Jorge, a mis padres
y a mis hermanos***

Agradecimientos

Quiero expresar mi agradecimiento por sus consejos en la elaboración de la presente tesis al **Dr Salvador Salcedo**, así como por haber asumido su dirección.

Al **Dr Ferran Rosés** por su gran ayuda en el desarrollo de la Tesis y en el tratamiento estadístico de los datos

Agradezco el interés y colaboración en esta Tesis Doctoral al **Dr Josep Girona Comas**.

A la **Dra Carmen Ribes** por su apoyo incondicional en todo momento

A todos los demás miembros de la Unidad de Cardiología pediátrica y Neonatología que han contribuido en la realización de esta Tesis, no sólo médicos, también enfermeras y resto de personal sanitario

Y como no, gracias a quien lo ha podido hacer posible, mi marido **Jorge**... gracias por su paciencia e insistencia

Abreviaturas

Ao	Aorta
AI	Aurícula izquierda
APP	Amenaza de parto prematuro
CA	Conducto arterioso
CIA	Comunicación interauricular
EAP	Edema agudo de pulmón
ECG	Electrocardiograma
ECN	Enterocolitis necrotizante
ECO	Ecocardiografía
EMH	Enfermedad Membrana Hialina
DDVD	Diámetro telediastólico de VD
DDVI	Diámetro telediastólico de VI
DPP	Desprendimiento placenta
DTI	Doppler tisular
FC	Frecuencia cardiaca
FOP	Foramen oval permeable
HIV	Hemorragia intraventricular
HTP	Hipertensión pulmonar
IM	Insuficiencia mitral
IT	Insuficiencia tricuspídea
MAP	Presión media vía aérea
MPI	<i>Myocardial performance index: Tei</i>
NINFc	Nº infecciones nosocomiales
NO	Oxido nítrico
OP	<i>Ostium Primum</i>
OS	<i>Ostium Secundum</i>
PCA	Persistencia del ductus arterioso
PCAs	Ductus significativo
PCP	Presión capilar pulmonar
RCIU	Retraso crecimiento intrauterino
RN	Recién nacido

RPD	Rama pulmonar derecha
RPI	Rama pulmonar izquierda
RPM	Rotura prematura de membranas
TA	Tensión arterial
TAP	Tronco arteria pulmonar
TCI	Tiempo de contracción
TE	Tiempo de eyección
TRI	Tiempo de relajación
VAFO	Ventilación Alta Frecuencia
VD	Ventrículo derecho
VI	Ventrículo izquierdo
VTI	Integral velocidad-tiempo

Sumario

A. RESUMEN TESIS.....	4
1.1. INTRODUCCIÓN	
1.2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	
1.3. OBJETIVOS	
1.4. MATERIAL Y METODOS	
1.4.a. Forma de actuación	
1.4.b. Análisis estadístico	
1.5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	
1.6. CONCLUSIONES	
B. INTRODUCCIÓN.....	7
1. Conducto arterioso en vida fetal.....	11
2. Persistencia del Ductus arterioso en Recién nacidos pretérminos.....	13
2.1 Incidencia	13
2.2 Consideraciones hemodinámicas	13
2.3 Manifestaciones clínicas	15
2.4 Complicaciones relacionadas con el ductus	16
2.5 Manejo terapéutico	17
2.5.a. Tratamiento médico	17
2.5.b. Tratamiento quirúrgico	18
2.5.c. Pauta manejo terapéutico en Hospital Vall d'Hebrón	19
3. Estudio Ecocardiográfico del Ductus arterioso.....	20
3.1 Valoración anatómica	20
3.2 Valoración hemodinámica	20
3.3 Parámetros indicativos de ductus significativo	23
4. Estudio Doppler transmitral y Doppler tisular para valoración llenado ventricular izquierdo.....	26
4.1 Bases Doppler y Doppler tisular	26

4.2 Correlación Doppler y Doppler tisular gasto cardiaco	28
4.3 Cálculo presión capilar pulmonar	32
4.4 Relación ductus y llenado ventricular izquierdo	33
4.5 Doppler tisular en RNP	33
5. Influencia del Foramen oval y Persistencia del Ductus arterioso en Recién nacidos pretérminos.....	34
5.1 Foramen oval: embriología y anatomía	34
5.2 Foramen oval permeable y Ductus arterioso en RNP	35
C. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	37
D. MATERIAL Y MÉTODOS.....	40
1. Diseño	41
2. Población de estudio: Criterios inclusión y exclusión	41
3. Variables estudiadas	42
4. Protocolo de estudio: Forma de actuación y reproducibilidad	44
5. Material utilizado	48
5.1 Ecógrafo Vivid-i (GE)	48
5.2 Revisión estudios y análisis registros: EchoPAC	49
5.3 Programa estadístico	49
6. PROCESO DE DATOS. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	50
E. RESULTADOS.....	52
1. Análisis descriptivo de los datos	53
1.1 Datos generales y obstétricos	53
1.2 Datos relacionados con el Ductus y evolución del grupo total	56
1.3 Datos relacionados con el Foramen oval permeable y Ductus	58
2. Comparación variables según grupos Edad gestacional	59
3. Comparación variables según presencia Ductus significativo	64
4. Resultados descriptivos de datos clínicos, analíticos y Ecocardiográficos, en RNP según Edad gestacional y presencia Ductus arterioso	66

5. Análisis del flujo transmitral por Doppler y Doppler tisular: en presencia de Foramen oval permeable y Ductus significativo	73
5.1 Análisis del flujo transmitral por Doppler	73
5.2 Utilidad del flujo transmitral por Doppler como refuerzo diagnóstico de ductus significativo	75
5.3 Análisis del flujo transmitral y transtricuspídeo por Doppler tisular: Relación E/E'	76
6. Análisis del Tei tisular: en presencia de Foramen oval permeable y Ductus significativo	77
7. Análisis de la presencia de morbilidad y/o mortalidad por Ductus: en presencia de Foramen oval permeable, Ductus y Edad gestacional	79
7.1 Alteración Ecografía cerebral	79
7.2 Morbi-mortalidad	78
8. Estudio de la capacidad predictiva de la Ecocardiografía precoz	82
F. DISCUSIÓN.....	86
1. Análisis de los datos	87
1.1 Morbilidad relacionada con ductus arterioso	87
1.2 Datos clínicos, analíticos y ecocardiográficos	88
1.3 Ductus y flujo transmitral, relación del Foramen oval permeable	89
1.4 Doppler tisular en RNP	90
2. Rentabilidad diagnóstica de la técnica	90
G. CONCLUSIONES	92
H. ANEXO.....	95
Anexos 1: Recogida de datos. Variables estudiadas	
Anexos 1: Hoja de Recogida de datos Ecocardiográficos	
Anexos 3: Protocolo de tratamiento del PCA en Unidad Neonatal Hospital Valle de Hebrón	
BIBLIOGRAFIA.....	101

Resumen Tesis

INTRODUCCIÓN: La persistencia del ductus arterioso (PCA) está asociada a una elevada morbilidad y mortalidad en los recién nacidos prematuros (RNP). Son muchos los RNP en los que durante las primeras horas de vida se detecta la presencia de un conducto arterioso persistente. En ese momento se desconoce cuál provocará patología en las horas o días siguientes, por lo que persiste la controversia sobre la indicación de administrar tratamiento médico para el cierre “profiláctico” precoz. La medición de las presiones de llenado ventricular izquierdo (VI) y la estimación de la presión capilar pulmonar (PCP) por medios no invasivos como el Doppler tisular (DTI) es un tema de actualidad en cardiología pediátrica. La relación E/E' mitral se ha correlacionado con la PCP. El Tei-tisular (expresado como la suma del tiempo de relajación y contracción isovolumétrica dividido por el tiempo de eyección) es un índice de función global y se está utilizando ampliamente en la valoración de diferentes patologías, aunque, hasta el momento, existen pocas referencias de su uso en prematuros. Sabemos que la persistencia de un PCA amplio supone una sobrecarga en el llenado del VI y que la existencia de un Foramen oval permeable (FOP) puede influir en el llenado ventricular.

HIPÓTESIS DE TRABAJO: La existencia de un FOP, en presencia de un ductus amplio, puede disminuir la sobrecarga ventricular izquierda provocada por el hiperaflujo del ductus e influir en la evolución del paciente.

OBJETIVOS: En este estudio intentamos demostrar, por Ecocardiografía (ECO) Doppler y Doppler tisular, cambios en el llenado ventricular izquierdo en RNP con ductus amplio, en relación a la existencia o no de un FOP. Estudiaremos además si existen diferencias según Edad gestacional, entre RNP de < 27 semanas y \geq 27 semanas. Mediremos los valores del DTI y Tei-tisular en RNP con y sin PCA intentando comprobar si existen cambios en el llenado del VI. Finalmente estudiaremos el valor predictivo de la ECO realizada antes de las 24 horas sobre la presencia de Ductus clínicamente significativo en la evolución posterior del paciente.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio longitudinal prospectivo observacional. Se estudiaron todos los RNP < 30 semanas ingresados en nuestra Unidad Neonatal

entre junio 2008 hasta septiembre 2009. Se descartaron los pacientes fallecidos antes de las 36 horas, los RN fruto de embarazos gemelares monocoriales y los RN afectos de cardiopatías congénitas. Se realizó una primera ECO antes de las 24 horas repitiéndola cada 12-24 horas hasta el cierre del PCA. Se consideró PCA significativo (PCAs) el que mostraba un diámetro superior a 1,4mm/kg de peso. Se utilizó el ecógrafo Vivid-i (GE[®]) con el transductor de 10Hz, y se realizó estudio off-line posterior de las imágenes almacenadas. El paquete estadístico utilizado en el estudio fue el SPSS v15.0[®]

RESULTADOS Y DISCUSIÓN: Se incluyeron 72 RNP, con edad gestacional mediana de 27 semanas (rango 24 - 30) y con un peso (media) de 860 g (rango 420 - 1590 g). Se realizaron un total de 180 ECO, la primera entre las 6 - 24 horas de vida postnatal (media 14,5). Se siguió el protocolo de tratamiento de la persistencia del ductus vigente en el servicio de Neonatología del Hospital Universitario Vall d'Hebron (HUVH). Se trataron 36 RNP (29 se cerraron con 1 tanda de tratamiento médico, 2 con 2 tandas y 5 precisaron el cierre quirúrgico).

Se establecieron 2 Grupos: I con los 35 RNP de EG < 27 semanas y II con los 37 RNP de EG ≥ 27 semanas. Se observó mayor incidencia de PCA, mayor relación de PCA con secuelas en el seguimiento y mayor exitus global en el grupo I. La Displasia broncopulmonar guardaba más relación con las infecciones durante el ingreso que con el PCA. La alteración de algunos parámetros clínicos (como frecuencia cardíaca y tensión arterial) eran poco específica de PCAs. Los RNP con PCAs tenían un flujo transmitral mayor, sobre todo si se asociaban a un FOP menor de 2mm. La detección de un flujo transmitral con una onda E transmitral/kg > 0,61 mostraba una especificidad del 87% de tratarse de un PCA significativo (percentil 75%).

Sin embargo la relación E/E' mitral con y sin PCA no mostraba diferencias: mediana de 14,583 (7,3 - 72,5) y de 14,167 (6,1 - 39,2) respectivamente. Tampoco observamos diferencias en el índice Tei-mitral con o sin PCA: 0,4969 (0,37 - 0,70) y 0,5035 (0,35 - 0,83) respectivamente.

A pesar del tratamiento, hasta en un 60% de los RNP del grupo I persistía el PCA a las 100 horas de vida, mientras que en el Grupo II el cierre era del 100% en ese mismo momento. La presencia de un PCA significativo (PCAs: > 1,4mm/kg) en la

primera ECO tenía una sensibilidad del 100% y especificidad del 72% (0 % de falsos negativos, 28 % de falsos positivos) en predecir la presencia de un PCA significativo en los controles siguientes. El estudio de correlación mostraba una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de un PCAs en la 1^a ECO antes de las 24 horas con la existencia de un PCAs en controles posteriores, con un índice de correlación de 0,762 ($p < 0,01$)

CONCLUSIONES: El ductus es un factor de riesgo independiente relacionado con una peor evolución clínica en los RNP. Tener un FOP grande ($> 2\text{mm}$) y ser del grupo de Edad gestacional de ≥ 27 semanas son factores protectores, aunque de manera no significativa.

No existen diferencias en los valores del DTI y Tei-tisular entre los RNP de EG $< 27\text{s}$ y los de EG $\geq 27\text{s}$, ni en los pacientes con/sin PCA. Las medidas de Doppler tisular tienen valores similares entre los grupos comparados y es una técnica con poca reproducibilidad.

De este estudio se deduce que cuando en los RNP < 27 semanas se observe un PCA significativo en la ECO practicada antes de las 24 horas de vida postnatal, se debe iniciar el tratamiento médico para inducir su cierre, sin necesidad de esperar a los siguientes controles.

B. Introducción

Introducción

La persistencia del ductus arterioso (PCA) esta asociada con una elevada morbilidad y mortalidad en recién nacidos prematuros. Esta relacionada con fallo cardiaco, prolongación del tiempo de ventilación mecánica, mayor incidencia de enfermedad pulmonar crónica, hemorragia intracraneal y enterocolitis necrotizante¹⁻⁴. Su incidencia durante los primeros días de vida es muy alta y varía entre el 40 al 60% de los recién nacidos prematuros (RNP) según la población estudiada⁵, siendo todavía controvertida la indicación de tratamiento médico dirigida a conseguir su cierre precoz^{6,7}. Durante los primeros días de vida algunos pacientes experimentarán un cierre espontáneo del PCA y en otros aparecerá patología secundaria al mismo. No existe todavía ningún parámetro diagnóstico único y exclusivo que nos identifique a este último grupo de pacientes y por ello nos permita indicar el tratamiento médico para su cierre antes de que aparezcan los síntomas⁸.

Los síntomas clínicos, el ECG y la radiografía de tórax no son pruebas específicas de la repercusión del PCA⁹. La ecocardiografía (ECO) es la mejor exploración tanto para el diagnóstico como para evaluar su repercusión hemodinámica (cantidad de shunt e impacto sobre la circulación sistémica) y gradación de su gravedad¹⁰. Se emplean múltiples parámetros ecocardiográficos para valorar el tamaño: datos anatómicos de tamaño en relación a peso y/o superficie corporal, relación tamaño del anillo aórtico/ tamaño de la aurícula izquierda superior a 1,4, relación con aorta descendente¹¹⁻¹³. Mediante el estudio con Doppler se intenta valorar la repercusión funcional: flujo vena cava superior, flujo transmitral y robo diastólico en aorta descendente¹⁴⁻¹⁷. A pesar de toda esta información siguen persistiendo la duda sobre cual PCA debemos tratar.

La fisiopatología de un PCA amplio y con repercusión funcional es la de un cortocircuito izquierda-derecha a nivel pulmonar, que se traduce en un incremento de la Presión Arterial Pulmonar - mayor Presión capilar pulmonar -, que unido a la presión oncótica baja y a la mayor permeabilidad capilar propias del recién nacido prematuro, favorece el acúmulo de líquido intersticial pulmonar y el desarrollo de edema agudo pulmonar (EAP). A nivel cardíaco el cortocircuito genera un incremento de la precarga del ventrículo izquierdo (VI) asociado a un descenso en la

post-carga (por la fuga por el PCA), lo que aumenta el volumen latido. Por otro lado al existir un cortocircuito izquierda-derecha entre aorta y pulmonar, se produce un descenso de la presión arterial media aórtica como consecuencia de la menor presión diastólica. El organismo responde mediante mecanismos circulatorios de adaptación como son la redistribución del gasto cardíaco y el aumento de la extracción tisular de oxígeno. La redistribución del gasto cardíaco se manifiesta como vasoconstricción a nivel de los territorios cutáneo, muscular y óseo y, con posterioridad, en los territorios mesentérico y renal, y asocia además un aumento compensador de la extracción tisular de O₂. El fracaso del VI se produce cuando el cortocircuito supera el 50% del gasto del VI aunque se ha visto que la contractilidad del VI no está afectada¹⁸.

En los recién nacidos pretérminos el shunt izquierda derecha a través del PCA genera un incremento de la precarga del VI provocando a su vez una alteración en el llenado diastólico ventricular izquierdo^{3,12}. El Foramen oval permeable (FOP) es una estructura que suele estar presente en todos los RNP. Un FOP pequeño en presencia de un PCA amplio puede aumentar esta alteración en el llenado ventricular izquierdo¹⁹ e influir en la evolución posterior del paciente. Si coincide un ductus amplio con un foramen oval amplio puede aumentar el shunt izquierda-derecha. Por tanto, el tamaño del FOP debe ser analizado ante todo RNP con sospecha de PCA.

La técnica de Doppler en ecocardiografía consiste en la medición de las velocidades de los flujos sanguíneos dentro del corazón utilizando las células sanguíneas como superficie reflectiva del ultrasonido. En la actualidad es imprescindible en la evaluación ecocardiográfica de la función cardiaca. La valoración del flujo transmitral por Doppler sirve para evaluar la función diastólica ventricular en pretérminos y también para estimar la sobrecarga de volumen debido al shunt izquierda derecha a través del ductus. Sin embargo, este parámetro se ve influenciado por la presión en la cámaras cardiacas y por la volemia y no se correlaciona directamente con la presión capilar pulmonar (PCP)²⁰. La técnica de Doppler tisular consiste en modificar los parámetros de las señales Doppler para detectar las bajas velocidades originadas a partir del movimiento de la pared ventricular²¹. Las velocidades pueden ser presentadas en forma de Doppler pulsado, ubicando la muestra en la pared ventricular, donde las señales se inscriben como ondas similares a las de los flujos

sanguíneos. El Doppler tisular es un complemento útil para evaluar la función cardiaca en niños e incluso en neonatos^{22,23}. El llamado índice Tei-tisular, definido como la suma del tiempo de contracción isovolumétrica y el tiempo de relajación isovolumétrica dividido entre el tiempo de eyección, es una valiosa herramienta para el estudio de la función sistólica y diastólica ventricular y es independiente de la geometría y de los cambios de la presión arterial. La medición de las presiones de llenado del VI y la estimación de la PCP se ha intentado estimar mediante Doppler a través del flujo transmitral y el de las venas pulmonares, pero existen variables anatómicas y de llenado del VI que dificultan la obtención de medidas exactas. Sin embargo, en pacientes con función sistólica y diastólica preservada, las velocidades de Doppler transmitral y del Doppler tisular pueden darnos una evaluación exacta de la PCP²⁴.

Basándonos en todo lo expuesto anteriormente, en el presente trabajo se pretende estudiar, aplicando Doppler y Doppler tisular, la influencia del shunt a nivel del PCA en el llenado ventricular izquierdo durante los primeros días de vida en RNP. Además estudiaremos la relación del PCA y el tamaño del FOP con la evolución posterior del propio PCA y del paciente, con idea de poder obtener algún índice ecocardiográfico inicial precoz para la detección de los casos de Ductus con futura repercusión hemodinámica.

1. Conducto arterioso en vida fetal y circulación transicional

El conducto arterioso (CA) en la vida fetal tiene la función de derivar la sangre desde la arteria pulmonar a la aorta descendente. Es una estructura que se desarrolla de la parte distal del 6º arco, y se extiende desde el tronco pulmonar a la aorta descendente a unos 5 – 10 mm de la arteria subclavia izquierda, siendo su tamaño similar al de la aorta descendente. En el feto a término mide alrededor de 10 mm. La estructura de la pared ductal es diferente a la de la pared del tronco pulmonar y de la aorta. La disposición de las fibras en su pared, se cree dispuestas en espiral, hace que la contracción de éstas generen además de estrechamiento, un acortamiento de su estructura²⁵. En la circulación fetal el ventrículo derecho (VD) eyecta alrededor del 45 - 55% del gasto cardiaco y el 80 - 90% de la sangre atraviesa el ductus²⁶. En el feto el intercambio gaseoso se produce en la placenta y no en los pulmones, sólo hay un pequeño paso de sangre a la circulación pulmonar para cubrir sus necesidades metabólicas. El foramen oval dirige la sangre con más contenido de oxígeno, proveniente de la circulación placentaria, a la AI y a través del VI a los troncos supraaórticos y a la circulación cerebral. El resto de la sangre que llega a la AD alcanza el VD y va al pulmón a través de la arteria pulmonar. Dada las elevadas resistencias vasculares a nivel pulmonar sólo un 6-8% del gasto cardiaco del VD pasa por el pulmón, el resto circula a través del conducto arterioso. El ductus arterioso dirige, por tanto, la sangre de la circulación umbilico-placentaria con sangre menos saturada a la aorta descendente del feto y desde allí a la placenta (Figura 1)

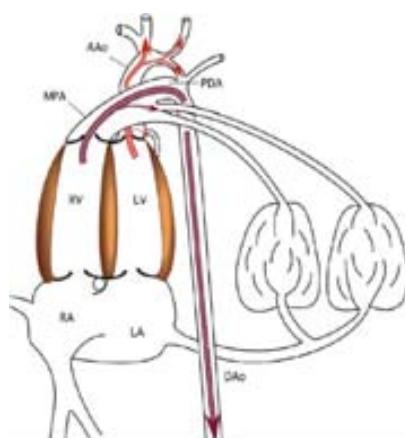


Figura 1: Conducto arterioso en circulación fetal

Durante la vida intrauterina la circulación fetal se caracteriza por unas resistencias sistémicas bajas (debido a la comunicación de las arterias umbilicales con la placenta) y unas resistencias pulmonares elevadas (vasoconstricción pulmonar condicionada por la hipoxia y por la presencia de espacios alveolares llenos de líquido). Aunque están todavía por aclarar los mecanismos que mantienen el CA permeable durante la vida fetal, algunos defienden que permanece abierto por estímulos vasodilatadores activos²⁷. Se cree que la fisiología del cierre está en función del balance entre los mecanismos de vasodilatación (básicamente PGE₂ y NO-like) y de vasoconstricción (fundamentalmente p_aO₂ y el propio tono intrínseco). En el recién nacido a término el CA se cierra pocas horas después del nacimiento (como media al cabo de 12 - 15 horas)²⁵. Tras un parto normal se incrementa la p_aO₂, la concentración de PGE₂ disminuye (la placenta es su principal fuente) y la presión arterial en el ductus cae como resultado del descenso de las resistencias vasculares pulmonares. También contribuye a su cierre el aumento en las resistencias sistémicas (tras desaparecer la conexión entre la aorta y la placenta). Con la primera inspiración tras el nacimiento, los alvéolos se llenan de aire y con ello de oxígeno. El oxígeno, a través de un efecto directo sobre la pared vascular, e indirectamente tras difundir y disolverse en la sangre del capilar pulmonar (aumento progresivo de la presión parcial de oxígeno en sangre arterial, p_aO₂), provoca una notable vasodilatación de las arteriolas pulmonares y con ello disminución de las resistencias vasculares pulmonares.

La cantidad de sangre que circula por el pulmón aumenta exponencialmente y condiciona que la presión en la AI supere la de la AD y con ello se cierre el foramen oval. El aumento de la P_aO₂ condiciona vasoconstricción del CA que, si se mantiene, provoca hipoxia en su capa muscular, lo que inhibe la síntesis de PGE₂ y NO e induce los mecanismos de remodelación anatómica (fibrosis) y su cierre definitivo.

A nivel hemodinámico, coincidiendo con el cierre ductal, la precarga del VI aumenta, y tras la desaparición de la circulación placentaria, con el consiguiente aumento de la tensión arterial sistémica, la postcarga también aumenta. Debido a estos cambios de presión el corazón del recién nacido sufre cambios estructurales, de contractilidad e histológicos, sobre todo durante la primera semana de vida. El miocardio neonatal tiene menos miofibrillas que el del adulto y su contenido reticular sarcoplasmático también es menor, por todo ello es más sensible a los cambios de volumen intracardiaco.

2. Persistencia del Ductus arterioso en Recién nacidos pretérminos

2.1. Incidencia

La persistencia de un ductus amplio en el RNP, más allá del tercer día de vida postnatal, es muy frecuente y es indicativa de una alteración en la adaptación del recién nacido prematuro al medio extrauterino. El PCA permanece abierto en el 33% de los recién nacidos pretérminos de peso inferior a 1500 g. Este porcentaje es mayor en función de la menor madurez, siendo de entre el 40 - 70 % en los casos de peso alrededor de 1000 g y superior al 80 % en menores de 750 g. Si lo referimos a la edad gestacional, se demuestra en el 65 - 80 % de los RNP de EG < 30 semanas que padecen una enfermedad de membrana hialina grave^{28,29}. Esta incidencia ha variado últimamente con el uso antenatal de corticoides, haciendo disminuir el porcentaje de PCA en el RNP³⁰. Recientemente también se ha puesto de manifiesto que el ductus, tras haberse cerrado a los pocos días de vida después del nacimiento, puede reabrirse de nuevo, sobre todo en los RNP de muy bajo peso. La causa por la que la incidencia del ductus es tan elevada en el RNP todavía está sujeta a conjeturas. Entre los mecanismos causales estarían que el PCA en el RNP tiene menor capa muscular, que las cifras bajas de PO₂ en el RNP con enfermedad respiratoria hace que no se cierre la estructura o que los niveles circulantes de PGE₂ están más elevados en los RNP contribuyendo a un cierre más tardío³¹⁻³².

2.2. Consideraciones hemodinámicas

Durante la vida fetal el flujo a través del CA va dirigido desde la arteria pulmonar a la aorta. Si el ductus permanece abierto después del nacimiento las presiones aórtica y pulmonar al inicio están igualadas, por lo que no se establece ningún paso de flujo a su través, y conforme bajan las presiones pulmonares se va estableciendo el shunt izquierda-derecha. En el RNP sometido a ventilación mecánica la caída de la presión pulmonar puede ser mayor que en el RN a término y favorecer que, si el PCA es amplio, el shunt izquierda-derecha sea mayor. Sin embargo, en el RNP con EMH grave puede existir hipoxia, lo que condiciona unas resistencias pulmonares altas (vasoconstricción pulmonar) en algunas zonas del pulmón. El tratamiento con

surfactante reduce la gravedad de la EMH, provocando una disminución de las resistencias vasculares pulmonares lo que incrementa el shunt izquierda-derecha a través del PCA. En ocasiones si la presión pulmonar no cae (patología pulmonar grave), se llega a invertir el shunt a través del ductus (derecha-izquierda), provocando mayor hipoxia. Se cree que en el RNP la capa media de la arteriola pulmonar no tiene tanta capacidad de constrictión como en el recién nacido a término, por lo que esta situación es menos frecuente en los RNP.

El shunt izquierda derecha provocado por un PCA amplio hace que la sangre proveniente de la aorta retorne a la aurícula y ventrículo izquierdos, disminuyendo el flujo sistémico. Para compensar este shunt el VI incrementa su gasto para mantener el mismo flujo (aumento del volumen latido).

La capacidad del VI del RNP de incrementar su volumen latido cuando el ductus es permeable, va a depender de la magnitud del shunt. El fracaso del VI viene condicionado por el hiperaflujo y no por la afectación de la contractilidad, y se produce cuando el cortocircuito supera el 50% del gasto del VI¹⁸. Un shunt muy amplio condiciona un robo del flujo sistémico, lo que se pone de manifiesto como una disminución de la tensión arterial diastólica. El organismo responde mediante mecanismos circulatorios de adaptación como son la redistribución del gasto cardíaco y el aumento de la extracción tisular de oxígeno. La redistribución del gasto cardíaco se manifiesta como vasoconstricción a nivel de los territorios cutáneo, muscular y óseo y, con posterioridad, en los territorios mesentérico y renal, y asocia además un aumento compensador de la extracción tisular de oxígeno.

El aumento de volumen latido del VI provocado por el shunt ductal genera una elevación de la presión diastólica final del VI, aumentando la presión auricular izquierda y la PCP. En los RNP se cree que la permeabilidad de los capilares pulmonares es mayor que en el RN a término, desarrollando edema agudo de pulmón (EAP) más rápidamente.

2.3. Manifestaciones clínicas

Las siguientes manifestaciones clínicas pueden estar presentes:

- Vasoconstricción cutánea.
- Pulsos saltones (*pulso celer*) o incremento de gradiente de presión arterial por disminución de presión arterial diastólica.
- Precordio hiperdinámico.
- Taquicardia.
- Soplo cardiaco infraclavicular
- Intolerancia digestiva.
- Disminución de diuresis.
- Hemorragia pulmonar.

La clínica del PCA varía en función de la edad gestacional, peso del paciente y magnitud del shunt. En pacientes con peso entre 1500 – 1750 g puede haber manifestaciones respiratorias leves que tienden a remitir a los pocos días. Se estima que sólo el 20% de estos pacientes pueden presentar un PCA significativo, que generará un soplo infraclavicular por el paso de sangre durante el ciclo cardíaco (infrecuente en RNP, y en los que suele ser más sistólico que continuo).

En los pacientes de peso entre 1000 – 1500 g las manifestaciones respiratorias serán más significativas, con afectación moderada. Estarán asintomáticos durante los primeros días apareciendo posteriormente la afectación respiratoria (necesidad de mayor requerimiento de asistencia respiratoria con incremento de la F_iO_2 o necesidad de aumentar la presión positiva inspiratoria). En casi un 40% de estos pacientes se presenta un PCA significativo, observándose clínicamente la presencia de un soplo cardiaco y *pulso celer* por la diferencia entre la TA sistólica y diastólica.

En los pacientes con peso inferior a 1000g es frecuente que la afectación respiratoria sea más grave, a pesar del antecedente de tratamiento prenatal con esteroides y de haberse administrado postnatalmente surfactante. En casi el 80 % de estos neonatos el ductus puede permanecer permeable. La primera manifestación del PCA puede ser la necesidad de aumentar la asistencia respiratoria (incremento de la presión positiva continua), aumento de la p_aCO_2 , siendo difícil cuantificar como contribuye el ductus al empeoramiento respiratorio. La

TA diastólica baja, los pulsos amplios y la ausencia de soplo son habituales en este grupo de pacientes.

En resumen, en cuanto a las manifestaciones clínicas del PCA en RNP podemos decir que:

- La presencia de un soplo cardiaco y de un precordio hiperdinámico son signos bastante específicos pero de escasa sensibilidad.
- El deterioro de la patología respiratoria muestra alta sensibilidad pero escasa especificidad.
- La taquicardia es un signo poco fiable en prematuros

2.4. Complicaciones relacionadas con el PCA en el RNP

Muchas de las complicaciones evolutivas que presentan los RNP se han relacionado con la presencia del PCA basándose en estudios comparativos entre RNP con y sin PCA¹⁻⁴.

La disminución del flujo mesentérico por el robo diastólico que produce el ductus esta relacionado con un incremento de la ECN, observándose una menor incidencia de ECN en RNP con ductus cerrado³³.

El aumento de la PCP provocado por el aumento de la presión auricular izquierda genera una mayor incidencia de hemorragia pulmonar. La elevación de la PCP interfiere en la función del surfactante y disminuye la *compliance* pulmonar. Ello condiciona tener que aumentar la presión media que se aplica en la vía aérea y la F_iO₂, conocidos factores en la patogenia de la neumopatía crónica de la prematuridad o displasia broncopulmonar (DBP). Otro mecanismos que puede explicar la mayor incidencia de DBP en RNP con PCA serían las infecciones. Las sepsis nosocomiales están en estrecha relación con la duración del ingreso en la unidad de cuidados intensivos (prolongada por el PCA). Además, en algunas infecciones se produce un aumento de algunas prostaglandinas que pueden contribuir a la reapertura del ductus.

También se ha relacionado el PCA con una mayor incidencia de hemorragia intracraneal y con alteración en el desarrollo neurológico a largo plazo

2.5. Manejo terapéutico

2.5.a. Manejo médico

Inicialmente el tratamiento del PCA en RNP fue similar al de la insuficiencia cardiaca, diuréticos y digoxina, pero la aparición a mediados de los 70 de los inhibidores de la síntesis de prostaglandinas (indometacina primero y posteriormente ibuprofeno) cambió drásticamente la evolución del PCA, con una tasa de cierre superior al 80 %³⁴. Se recomiendan, además, medidas conservadoras como la restricción hídrica y el mantenimiento de un hematocrito elevado (superior a 45%), con el fin de mantener una presión oncótica plasmática alta y así disminuir el riesgo de edema pulmonar⁸. Actualmente no se recomienda el tratamiento con furosemida debido a las alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas que provoca y a su mecanismo de acción a nivel del flujo renal (favorece la producción de prostaglandinas y, por tanto, una disminución de la eficacia de tratamiento médico en el cierre ductal).

La indometacina fue el primer inhibidor de la síntesis de prostaglandinas empleado (antes se usó la aspirina, aunque por poco tiempo), y aún es el más utilizado (por su menor coste). El ibuprofeno, de aparición más reciente, parece que tiene la misma eficacia en la tasa de cierre ductal pero con discreta menor aparición de disfunción renal, la complicación más frecuentemente asociada a la administración de indometacina³⁵⁻³⁸. Se ha relacionado con episodios de hipertensión pulmonar (sobre todo la fórmula con *Trometanol*). La tasa de cierre ductal con tratamiento médico es de 75 – 90 % de los RNP tratados, siendo más eficaz cuando se administra en los primeros días (1 - 4 días). En ocasiones puede reabrirse el ductus al cabo de 2-3 días de su cierre, y en ese caso está indicada una segunda tanda de tratamiento. Algunos autores proponen tratamientos de más larga duración con el fin de evitar la reapertura precoz³⁹⁻⁴⁰. Las dosis de la indometacina varían según peso y edad gestacional. En general se administran 3 dosis a intervalos de 12 - 24 horas, en infusión lenta (entre 30 - 90 minutos), primera dosis entre 0,1-0,2 mg/kg y siguientes entre 0,1-0,25 mg/kg. La disfunción renal y la plaquetopenia inferior a 50.000/mm³, contraindican su administración. Las dosis de ibuprofeno también son 3, separadas 24 horas, primera dosis a 10 mg/kg y las dos restantes a 5mg/kg. Existe un forma para la administración oral pero con menor eficacia que la parenteral.

Dada la alta incidencia del PCA en RNP en los primeros días y su relación con la mala evolución posterior de los pacientes, se ha propuesto el uso de inhibidores de la síntesis de prostaglandinas de manera profiláctica, pero no se ha podido establecer su eficacia real a largo plazo, y debido a que se trata de una medicación no exenta de riesgos, de momento no es una práctica generalizada ni establecida^{41,42}.

Respecto al tratamiento médico existen múltiples incógnitas todavía no resueltas⁴³. Por esta razón que la directiva de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN) decidió analizar la evidencia de la que se disponía y desarrollar un documento de consenso sobre el tema⁴⁴. Entre las cuestiones sin resolver hasta el momento se recogen: ¿en qué momento debemos indicar la realización del estudio ecocardiográfico para la detección del ductus?, ¿cuál es el momento más oportuno para el cierre farmacológico del ductus? ¿Hay que esperar a que aparezcan síntomas? ¿cuál es la estrategia más segura: indometacina, ibuprofeno, cirugía o la simple espera?. Si el PCA está asociado a las complicaciones a largo plazo ¿por qué el cierre profiláctico no reduce la HIV o la DBP?.

A pesar de todo lo que hemos aprendido acerca del ductus tenemos que seguir indagando en el tema y revisando continuamente su enfoque diagnóstico y terapéutico.

2.5.b. Manejo quirúrgico

En la actualidad el procedimiento quirúrgico para el cierre del PCA se realiza, en la mayoría de las ocasiones, en la misma unidad de intensivos neonatal y cursa con pocas complicaciones^{45,46}. Se ha propuesto incluso que, dada la escasa morbilidad⁴⁷ asociada, el cierre quirúrgico sea la primera opción terapéutica e incluso algunos autores defienden el cierre quirúrgico profiláctico³³. Debido al pequeño tamaño del paciente la incisión quirúrgica que se precisa es relativamente grande, por lo que para minimizarla en lugar de cierre con ligadura algunos autores proponen hacerlo con un clip que permite un cierre eficaz⁴⁸ con una incisión más pequeña. Como alternativa a la toracotomía se ha propuesto el cierre por toracoscopia video-asistida⁴⁹ e incluso por cateterismo percutáneo⁵⁰, pero se trata de técnicas no empleadas de manera generalizada.

2.5.c. Pauta del manejo terapéutico del PCA en Hospital Universitario Vall d'Hebrón (Ver Anexos 3)

El protocolo actualizado en junio 2008 (coincidiendo con el inicio del trabajo) establece la realización de estudios ecocardiográficos entre las 24-48 horas de todos los RNP de EG < 27 semanas y entre los RNP de 27-30 semanas según sea su estado clínico. El fármaco de elección es la indometacina (administración de 3 dosis separadas por 12 horas), el empleo de ibuprofeno sólo se establece en casos de insuficiencia renal (sobre todo en menores de 27 semanas o muy bajo peso). El cierre quirúrgico esta indicado en caso de contraindicaciones al tratamiento médico o tras haber administrado una 2^a tanda de tratamiento médico y que no haya resultado eficaz. La cirugía se realiza en la actualidad en la propia Unidad de Intensivos neonatal

-Dosis administración de Indometacina:

Dosis e.v. (mg / kg/						
Tiempo transcurrido tras 1 ^a dosis (Horas)						
Edad de inicio		0	12	24	36	48
<1200g	< 24 horas	0.2		0.1		0.1
	> 48 horas	0.2	0.1		0.1	
>1200g	> 48 horas	0.2	0.2		0.2	

Edad 1 ^a dosis	Dosis (mg/kg)		
	1 ^a	2 ^a	3 ^a
< 48 horas	0.2	0.1	0.1
2-7 días	0.2	0.2	0.2
> 7 días	0.2	0.25	0.25

3. Estudio Ecocardiográfico del Ductus arterioso en RNP

La ECO es la herramienta más eficaz para el diagnóstico del PCA^{51,52}. Los dos objetivos diagnósticos del ECO en la evaluación del ductus son la valoración anatómica y la hemodinámica (repercusión del ductus en el paciente).

3.1. Valoración anatómica del ductus arterioso:

Con la ECO aplicando 2D, color Doppler y Doppler podemos identificar la estructura, asegurar su posición, medir su tamaño (zona más ancha y más estrecha) y además podemos diagnosticar la existencia de otras anomalías cardíacas asociadas.

3.2. Valoración hemodinámica del ductus arterioso:

Con la ECO además podemos estimar el grado de repercusión del PCA en el paciente, asegurar la velocidad y dirección del shunt (por color y Doppler) y estimar el pico de velocidad del flujo a su través. Si el gradiente a través del ductus es elevado es indicativo de aceleración del flujo en su interior, bien porque la estructura es pequeña o por diferencia de presión alta entre el lado aórtico y pulmonar, en estos casos se descarta la existencia de hipertensión pulmonar.

Si el shunt izquierda derecha a través del ductus es elevado (gradiente bajo en su interior), la sangre que va de la aorta a través del ductus y llega finalmente a la AI genera una sobrecarga de volumen sobre las cavidades izquierdas provocando dilatación de AI (aumento de la relación AI/raíz aórtica) y dilatación de VI. Además provoca robo del flujo en la aorta descendente (flujo reverso diastólico en aorta descendente).

En función de la morfología del flujo del Doppler en el PCA se han establecido unos criterios de “Ductus hemodinámicamente significativos” (Ver Figura 2). De los diferentes patrones del shunt del PCA por Doppler, el tipo pulsátil (patrón C, figura 2) es el que se relaciona con ductus amplio^{53,54}.

Durante las primeras horas tras el nacimiento o en situaciones de hipertensión pulmonar, el shunt a nivel del ductus puede ser mínimo o bien invertirse (de derecha

a izquierda, patrón A, figura 2), siendo visible la estructura por Doppler y Doppler-color sin provocar dilatación de cavidades izquierdas ni robo en la aorta descendente. La morfología del flujo por Doppler es en este caso diferente a la que se observa en el shunt del tipo izquierda-derecha (patrón B y C, figura 2) consistente en flujo sólo en diástole (no flujo continuo). Un flujo continuo con gradiente elevado (patrón D, figura 2) es indicativo de un ductus pequeño, en vías de cierre.

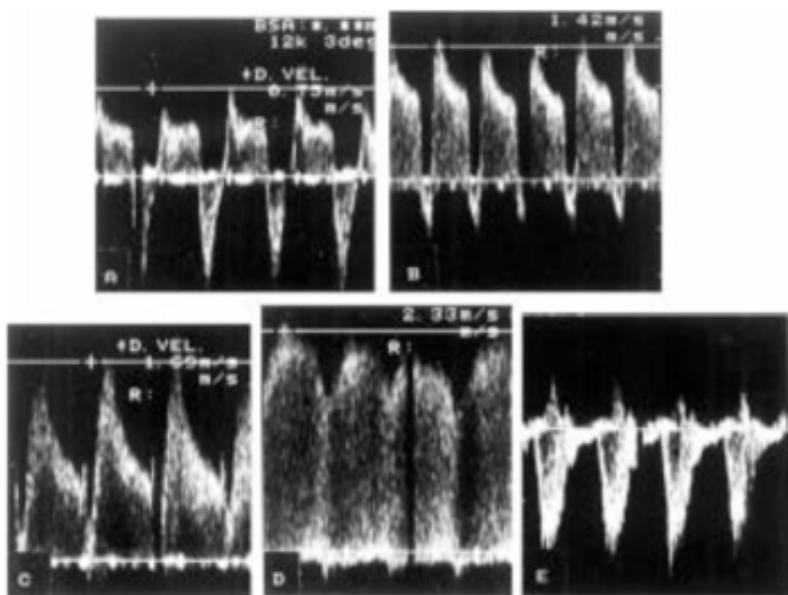


Figura 2: Cuatro patrones de Flujo ductal comparados con el cerrado. A: patrón de hipertensión pulmonar; B: patrón en aumento (growing pattern); C: patrón pulsátil; D: patrón en cierre (closing pattern); E: ductus cerrado.^{53,54}

La demostración anatómica del PCA y su repercusión hemodinámica se realiza desde las diferentes ventanas acústicas ecocardiográficas pero sobre todo empleando los planos paraesternal y supraesternal:

- **Plano paraesternal:** en un plano longitudinal largo observamos el VI, su tamaño y función (en Modo-M, podemos estimar la fracción de eyección y de acortamiento). A nivel de este plano, e igualmente en modo M, también podemos medir la relación entre raíz aórtica y AI mediante un corte practicado a nivel de la raíz aórtica (figura 3)

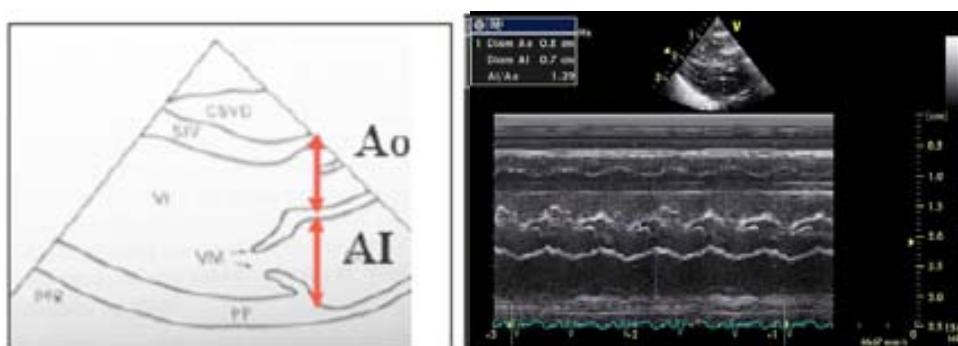


Figura 3: Medición Ratio AI/ Ao, normal entre 1-1,4

Una relación $\text{AI}/\text{Ao} > 1,4$ indica que la AI está dilatada, constituyendo un signo indirecto de hiperaflujo (el ductus genera un shunt izquierda-derecha, un retorno de sangre aumentado a AI y ésta se dilata).

En un plano paraesternal transversal podemos ver la llegada del shunt izquierda-derecha del PCA desde la aorta descendente a la rama pulmonar izquierda y medir la rama pulmonar izquierda. Si el ductus es amplio la velocidad del Doppler a este nivel puede estar acelerada.

- **Plano supraesternal:** es el de elección para visualizar correctamente toda la estructura ductal. Se observa la aorta descendente (verificando arco izquierdo, en raras ocasiones el arco es derecho) y con un ligero movimiento antihorario observamos la rama pulmonar izquierda. Si el ductus está permeable observaremos en longitud toda su estructura, desde la aorta a nivel de la subclavia izquierda, alcanzando la pulmonar en una zona cercana a la rama pulmonar izquierda (Figura 4, A y B). Colocando la muestra Doppler en su interior registraremos el patrón del flujo a su través y la existencia o no de gradiente. Con el Doppler-color vemos la dirección del flujo, si es en rojo indica dirección aorta a pulmonar (izquierda-derecha, Figura 4C), si es en azul indicaría dirección derecha-izquierda (pulmonar a aorta). Si se observa aceleración en su interior (flujos amarillos/verdes) indicaría que el ductus es pequeño.

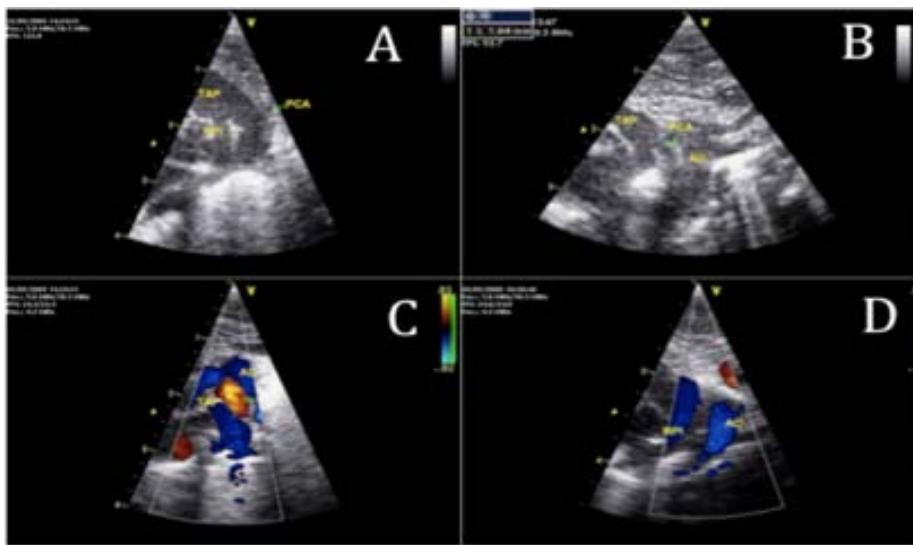


Figura 4: Plano Supraesternal Ecocardiográfico: A: Ductus amplio por ECO2D; B: Ductus pequeño-moderado (1,6mm) por ECO2D; C: Ductus amplio por Doppler color; D: Ductus cerrado. AO: Aorta, RPI: rama pulmonar izquierda; PCA: ductus; TAP: tronco pulmonar

La medición correcta del tamaño del ductus se realiza midiendo su parte interna en ECO bidimensional en milímetros, y dividiéndola por el peso del paciente. También se puede medir la estructura ductal con el Doppler-color, pero esta técnica suele sobreestimar el tamaño.

3.3. Parámetros indicativos de ductus significativo:

Existen numerosos datos ecocardiográficos que se emplean para diagnosticar el PCA hemodinámicamente significativo e indicar el cierre, médico o quirúrgico. No existe ninguno totalmente válido de manera aislada ni suficientemente precoz, dado que el ductus es una estructura existente al nacimiento en todo RNP.

A continuación destacamos los parámetros indicativos de ductus significativo, entre paréntesis se sitúa la sensibilidad y especificidad para detectar el ductus con repercusión hemodinámica:

1. Tamaño del ductus: (medido desde un plano supraesternal y en su zona más estrecha, bordes internos de la estructura ductal)

1.1 Por ECO 2D: Ductus > 1,4 mm/kg (S: 94%, E: 90%)¹⁷

La correlación del ductus con el peso es uno de los datos más importantes y se utiliza en todas las Unidades de Cardiología pediátrica en la actualidad. Cuando el PCA es > 1,4mm/kg de peso tiene una sensibilidad y especificidad muy alta para la detección de un ductus hemodinámicamente significativo.

1.2 Por Doppler Color: Ductus > 1,5 mm (S: 80%, E: 85%).⁵⁵⁻⁵⁷

La medición de la estructura ductal con Doppler color tiene menor sensibilidad y especificidad, aunque en algunos hospitales se emplea.

2. Relación AI/Ao: (medido en el plano longitudinal largo a nivel del anillo aórtico con el modo-M, descrito anteriormente)⁵⁵⁻⁵⁷

Ratio AI/Ao > 1,4. (S: 92%, E: 91%).

3. Patrón de flujo del Ductus: (Doppler pulsado a nivel de la boca pulmonar del Ductus, descrito anteriormente)

- a) patrón de hipertensión arterial pulmonar
- b) patrón en aumento (*growing pattern*): (S: 65%, E: 81%)^{53,54}
- c) pulsátil (*pulsatile pattern*): (S: 93%, E: 100%)^{53,54}
- d) patrón de ductus en cierre (*closing pattern*).

4. Inversión de flujo a aorta descendente: (medido en Ao descendente plano supraesternal)

Valoración cualitativa: No inversión

Dirección no clara

Inversión del flujo diastólico (S: 68%, E: 85%)⁵⁶

La inversión del flujo en aorta descendente es un indicativo del robo provocado por el shunt izquierda-derecha de la circulación sistémica a la pulmonar. Cuanto mayor sea el flujo invertido, más robo existirá. Es indicativo de PCA amplio.

5. Velocidad media del Doppler de la arteria pulmonar izquierda post ductal:

Velocidad Media rama pulmonar izquierda > 0,42 m/s (S: 91%, E: 92%)¹⁷

Por su localización anatómica, el shunt izquierda-derecha provocado por el ductus va dirigido a la rama pulmonar izquierda, provocando una aceleración de la circulación en dicha rama. Un aumento en la velocidad a nivel de la rama pulmonar izquierda es, por tanto, un indicador de ductus amplio.

7. Dilatación cavidades izquierdas: (medido según tablas, con un valor > percentil 95)⁵⁶

La sangre que atraviesa el ductus va al circuito pulmonar y retorna por las venas pulmonares a la AI, generando sobrecarga de AI y VI y finalmente dilatándolas. Es un signo indirecto de ductus amplio.

Aunque existen otros parámetros, como la velocidad pico de la rama pulmonar izquierda y la relación entre el flujo aórtico con el flujo de la vena cava superior, ninguno de ellos establece claramente el momento más idóneo del cierre.

4. Estudio Doppler Transmitral y Doppler tisular para valoración del llenado ventricular izquierdo

4.1. Bases del Doppler y Doppler tisular

A partir de los años 80 se empieza a aplicar el Doppler en cardiología clínica. Es una técnica que consiste en el análisis de las velocidades de los flujos sanguíneos dentro del corazón utilizando las células sanguíneas como superficie reflectiva. A partir de los trabajos de Isaaz²¹ en 1985, en los que se utilizaron las señales de Doppler de baja frecuencia emitidas por la pared ventricular, apareció el Doppler tisular.

La técnica del Doppler tisular (DTI) consiste en modificar los parámetros de las señales Doppler para detectar las bajas velocidades originadas a partir del movimiento de la pared ventricular, eliminando con filtros las señales de alta velocidad provenientes de la circulación sanguínea (la velocidad de la sangre es de aproximadamente 100 cm/seg y la de la pared del corazón ronda los 10 cm/seg)

Las velocidades pueden ser presentadas en forma de Doppler pulsado, ubicando la muestra en la pared ventricular que uno desea investigar (figura 5) y se obtiene una imagen de manera espectral, donde las señales se inscriben como ondas similares a las de los flujos sanguíneos.



Figura 5: Muestras de la posición del Doppler pulsado para valoración del Doppler tisular a nivel anillo mitral, septal y tricuspídeo

Las zonas habitualmente sometidas a estudio son la pared del anillo mitral, el septo y el anillo tricuspídeo. El patrón espectral normal del Doppler tisular (figura 6) está constituido por una onda sistólica que se inscribe en forma positiva denominada "onda S' o Sa", correspondiente a la sístole, una onda que se encuentra en la diástole precoz, de inscripción negativa, que es la onda Ea o E' y otra onda también de tipo negativa y que corresponde a la contracción auricular (en la telediástole) denominada onda Aa o A'.

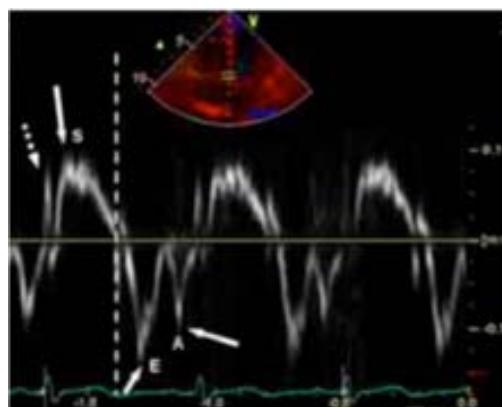


Figura 6: Patrón espectral normal del Doppler tisular pulsado

A su vez entre el final de la onda A' y el inicio de la onda S' tenemos el tiempo de contracción isovolumétrica (TCI, que corresponde al tiempo transcurrido desde el cierre de la válvula mitral/tricuspídea y la apertura de la aórtica/pulmonar). Entre el final de la onda S' y el comienzo de la onda E' se encuentra el tiempo de relajación isovolumétrica (TRI, tiempo desde el cierre de la válvula aórtica/pulmonar y apertura de la válvula mitral/tricuspídea). El tiempo que dura la onda S' corresponde al tiempo de eyección (TE).

Estas ondas corresponden al desplazamiento que hace el corazón coincidiendo con el ciclo cardiaco y provocado por la disposición de las fibras miocárdicas. La contracción del corazón se realiza preponderantemente a partir de la base del mismo, manteniéndose el ápex relativamente fijo y los sentidos en que se realiza son: longitudinal (o acortamiento), radial (o ensanchamiento) y circunferencial (o de rotación); dependiendo todo este mecanismo de la compleja y heterogénea disposición anatómica espacial de las fibras miocárdicas⁵⁸⁻⁶⁰. Las fibras con disposición longitudinal son las de mayor importancia en el acortamiento y relajación del VI. Registrando el movimiento por Doppler tisular a nivel de la pared del anillo

mitral apreciamos, por tanto, el movimiento correspondiente al desplazamiento de la pared desde la base al ápex (acortamiento del corazón) dando la onda S del patrón espectral (onda positiva que se dirige al transductor), correspondiente a la sístole cardiaca.

4.2 Correlación Doppler y Doppler tisular gasto cardiaco:

-Ciclo cardiaco: Sístole y Diástole

La sístole es el periodo del ciclo cardiaco donde se produce la eyeción sanguínea, y la diástole el de llenado ventricular. La valoración de la función cardiaca izquierda por ECO se ha realizado tradicionalmente a través del estudio de la fracción de eyeción y acortamiento (función sistólica izquierda), mediante ecocardiografía en Modo-M, y del flujo transmitral y el de las venas pulmonares por Doppler^{61,62} (valoración diastólica). La aparición del Doppler tisular permite estudiar nuevos parámetros en la valoración de la función cardiaca.

- Función Sistólica

Isaaz²¹ fue el primer autor que publicó mediciones de la motilidad del VI en sujetos normales y en pacientes con enfermedad coronaria, tomando la pared posterior en la vista paraesternal eje corto con Doppler pulsado, y demostró que cuando la "onda S" era menor a 7,5 cm/seg se asociaba a motilidad parietal anormal de la pared posterior (sensibilidad del 83%, especificidad del 100% y exactitud del 95%⁶³). Cuando la pared del ventrículo izquierdo se contrae mal, se detecta una caída en las velocidades de contracción y relajación en el Doppler tisular. Como se dijo previamente las fibras longitudinales son las que más influyen en la contracción, por lo que si determinamos la velocidad con la que se mueve el anillo hacia la punta cardiaca tendremos la función sistólica. Si medimos el DTI del anillo mitral tendremos la función sistólica del VI (e indirectamente la global) y si lo medimos en el anillo tricuspídeo la función sistólica del VD.

- Función Diastólica:

La relajación ventricular en su inicio es un mecanismo activo con consumo energético que en ventrículos con una relajación normal genera un gradiente de presiones que se estima es el responsable de un mecanismo de succión. El ápex ventricular se comporta como una potente fuerza de aspiración durante la diástole

temprana, contribuyendo al proceso de llenado, atrayendo sangre activamente desde los segmentos basales y mediales hacia la región apical.

La ecocardiografía con Doppler ha obtenido en los últimos años la prioridad clínica en la evaluación de la función diastólica⁶⁴⁻⁷⁰. Varios parámetros de la función diastólica pueden ser evaluados con el estudio de los flujos por Doppler: relajación ventricular, rigidez e incluso estimación de las presiones de llenado del VI⁶⁷⁻⁶⁹.

El flujo Doppler transmitral característico (ver patrones de flujo transmitral, figura 7) de disfunción diastólica se manifiesta por una disminución en la velocidad de llenado precoz (E), un aumento del llenado tardío auricular (A), relación E/A inferior a 1, aumento de los tiempos de relajación isovolumétricos (TRI) y de desaceleración de la onda E. Sin embargo el patrón de flujo transmitral se encuentra influenciado por otras variables como las *compliance* ventricular y auricular, la inercia de la válvula mitral y la presión de la aurícula izquierda⁶⁹⁻⁷⁰.

Un incremento de las presiones de llenado acorta el tiempo de relajación, aumenta el gradiente y la velocidad de flujo transmitral precoz y disminuye el tiempo de desaceleración de la onda E. Es el denominado patrón "pseudonormal", que si persiste se transforma en patrón restrictivo.

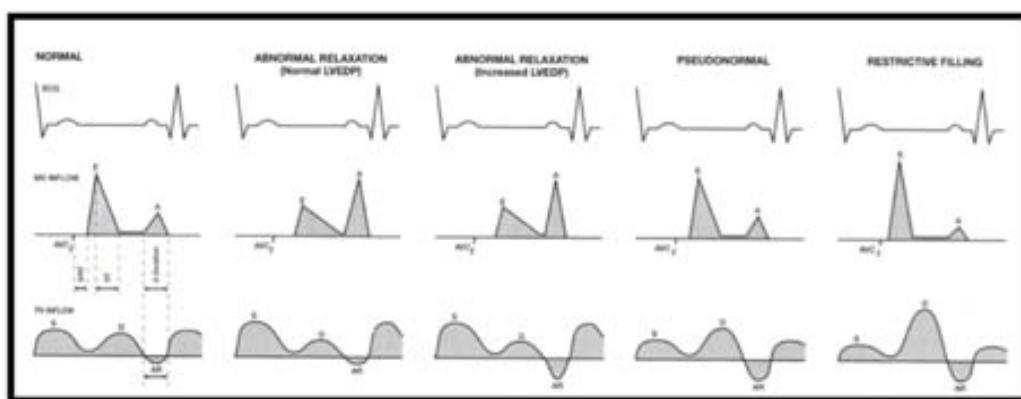


Figura 7: Patrones de Doppler transmitral y venas pulmonares por disfunción diastólica

Debido a las limitaciones de la evaluación del flujo transmitral, se utilizó el análisis de flujo de las venas pulmonares a la llegada a la AI, cuyo patrón de flujo normal consiste en una "onda S" (sistólica) de mayor velocidad, una "onda D" (diastólica) menor, y una onda reversa auricular pequeña que es la "onda A" (correspondiente a la contracción auricular). En pacientes con aumento de las presiones de llenado,

disminución de las *compliance* auricular y ventricular o con insuficiencia mitral severa, el flujo de las venas pulmonares característicamente es con una onda S pequeña, una onda D mayor y una onda auricular A prominente reversa, y ha sido usado para diferenciar los patrones transmitrales normales de los pseudonormales⁷⁴. Sin embargo en niños y RN muchas veces es difícil conseguir un buen registro del flujo de venas pulmonares.

El Doppler tisular demostró ser un método que se encuentra poco influenciado por la precarga y que expresa realmente los fenómenos miocárdicos que ocurren en la diástole. Oki⁷¹ evaluó la relación de los parámetros de valoración del flujo transmitral mediante Doppler tisular y los compararon con la forma invasiva de medir la relajación ventricular (cateterismo del ventrículo izquierdo), encontrando buena correlación. En el estudio de Sohn⁷², que incluyó pacientes con varios grados de disfunción diastólica, se demostró que E' fue el mejor parámetro de discriminación entre normales y pseudonormales cuando se comparó con cualquier otro índice simple, o con el combinado de flujo transmitral y de las venas pulmonares.

En base a estos datos se asume que en el paciente individual, el patrón diagnóstico de disfunción diastólica, estudiada por Doppler tisular, se basa en una disminución de la onda E' (diastólica precoz), un aumento de la onda A' (diastólica tardía o auricular) y una relación E/A inferior a 1. Es un dato que aparece en forma más precoz y es bastante independiente de la precarga comparado con los datos obtenidos en el estudio Doppler cardíaco de los flujos sanguíneos (figura 8).

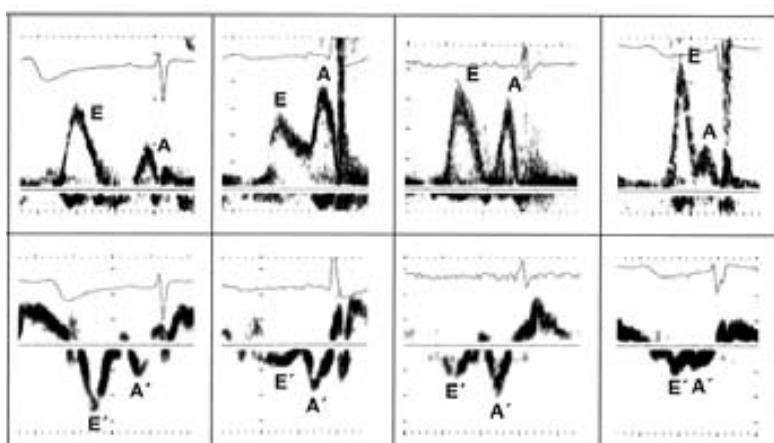


Figura 8: Patrón transmitral por Doppler (superior) y por Doppler tisular (inferior) en la disfunción diastólica (izquierda patrón normal, derecha patrón restrictivo)

- Función Cardiaca global: Índices de Tei

La valoración de la función global se puede realizar con el **MPI** (*Myocardial Performance Index*) o **índice de Tei**⁷⁵⁻⁷⁸. Se trata de un índice que conjuga parámetros de función sistólica y diastólica, dando una idea de la función global del ventrículo. Se define como la suma de TCI y TRI dividido por el TE.

La valoración del Tei por Doppler del VD se realiza a través del estudio del flujo transtricuspídeo y pulmonar. Para la valoración del VI se estudian los flujos transmitral y aórtico, siguiendo la fórmula de la Figura 9:

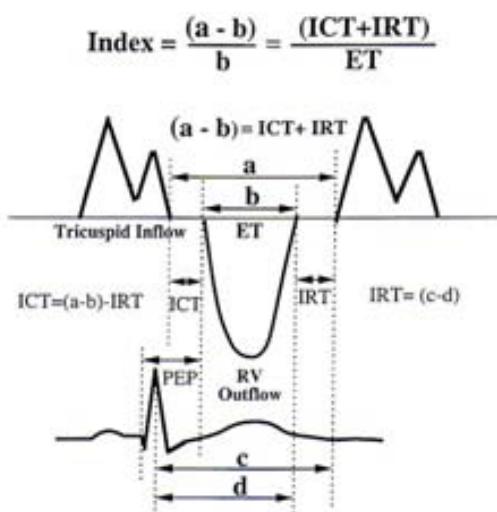


Figura 9: Fórmula del TEI a nivel tricuspideo o mitral: suma del Tiempo de contracción isovolumétrica (ICT) y tiempo de relajación isolumétrica (IRT) dividido por tiempo de eyección (ET)

Teniendo en cuenta que la disfunción sistólica conlleva un aumento del TCI y una disminución del TE y que la disfunción diastólica supone un aumento del TRI, la disfunción ventricular global será mayor cuanto mayor sea el valor del MPI. Los distintos trabajos publicados (en pacientes en ritmo sinusal) ofrecen unas cifras de MPI para el VI de $0,35 \pm 0,03$ y para el VD de $0,28 \pm 0,04$ ⁷⁸. Cuanto más prolongado sea el MPI más anormal será la disfunción ventricular. La principal ventaja de este índice es que no asume formas geométricas de los ventrículos y puede ser usado en niños con cardiopatías congénitas sometidos a cirugía⁷⁹⁻⁸¹. Su desventaja es que no diferencia disfunción sistólica o diastólica. Si es anormal indica que “algo va mal” en la función ventricular y hay que usar otras técnicas para identificar las causas.

Con el Doppler tisular también podemos evaluar el MPI o Tei-tisular. Para la evaluación de la función del VD, se sitúa el volumen de muestra a nivel de la

inserción de la pared lateral del VD, a nivel del anillo tricuspídeo y se registra el desplazamiento del anillo durante el ciclo cardiaco. Para la del VI se sitúa la muestra a nivel de la pared lateral del VI, a nivel del anillo mitral.

La medida del MPI por Doppler tisular presenta como principal ventaja respecto al Doppler pulsado simple, la de disponer de todos los parámetros necesarios para su cálculo en un solo registro. Mediante el DTI del anillo lateral mitral/tricuspídeo se obtienen los intervalos en un solo registro, con una excelente correlación con el método tradicional. Valores prolongados de Tei-tisular son indicativos de disfunción ventricular ya sea izquierda o derecha (figura 10)⁸².

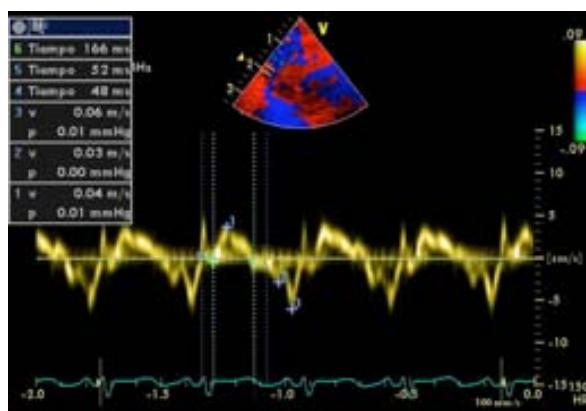


Figura 10: Medición de Tei-tisular del VD: $(48 + 52) / 166 = 0,6 \text{ ms}$

4.3 Cálculo presión capilar pulmonar: Relación E/E'

La medición de las presiones de llenado del VI y la estimación de la presión capilar pulmonar por medios no invasivos es un tema muy actual en cardiología. Para este fin se han utilizado los análisis del flujo transmitral y del flujo de las venas pulmonares, que han demostrado su utilidad en una gran variedad de situaciones clínicas. Sin embargo existen variables anatómicas y de llenado de las cavidades izquierdas que dificultan obtener medidas exactas en determinados pacientes.

Basándose en que la velocidad E' es un índice de la relajación ventricular izquierda parcialmente independiente de la precarga, se han estudiado diferentes índices para el estudio de la PCP⁸³⁻⁸⁷. La relación E/E' mitral (relación de la E del Doppler transmitral con la E' del anillo mitral) es la que más se ha estudiado para correlacionarla con la PCP. Una relación E/E' superior a 10 se relacionó con una presión capilar pulmonar media superior a 15 mmHg (sensibilidad 97%,

especificidad 78%). Ommen⁸⁸ demostró, en un estudio que incluyó 100 pacientes, que la relación E/E' tuvo la mejor correlación con la medición de la presión de fin de diástole del VI en forma invasiva comparada con otras variables Doppler, y no fue influenciada por la función sistólica. Una E/E' < 8 predijo con exactitud una presión diastólica normal, una E/E' > 15 identificó presiones mayores a lo normal. Esta correlación también ha sido corroborada en niños con presión auricular elevada secundaria a la existencia de shunts²⁵.

4.4 Relación ductus y llenado ventricular izquierdo.

El PCA en el recién nacido, como ya hemos citado anteriormente, provoca un shunt. Durante las primeras horas de vida no es detectable por la elevación de las resistencias vasculares pulmonares. Conforme bajan las resistencias va apareciendo el shunt izquierda-derecha, lo que provoca un aumento del flujo pulmonar, aumento del flujo a la AI y del llenado del VI. Por tanto un shunt importante a través del ductus va a provocar un aumento del flujo transmitral.

4.5 Doppler tisular en RNP

En estudios realizados en fetos, en prematuros y en recién nacidos, el Doppler y Doppler tisular reflejan un patrón E/A invertido, como el que vemos en la alteración de la relajación ventricular, con una normalización del patrón a lo largo del primer mes de vida. La contracción auricular (onda A) es fundamental en el llenado ventricular en los fetos⁸⁹. Aunque se han publicado valores normales del patrón de Doppler tisular según las diferentes edades y pesos, todavía no están establecidos valores de normalidad para los prematuros⁹⁰, existiendo únicamente referencias de las dimensiones cardíacas y las velocidades de los flujos intracavitarios^{91,92}.

5: Influencia del Foramen oval permeable y Persistencia del Ductus arterioso en Recién nacidos pretérminos

El foramen oval es una comunicación residual que queda con la superposición del septum primum y septum secundum durante la embriogénesis cardiaca fetal, que habitualmente se cierra de forma espontánea inmediatamente o en los primeros días tras el nacimiento. El foramen oval persiste cuando la fusión de septum primum y septum secundum es inadecuada⁹³.

5.1 Foramen oval: embriología y anatomía

En la formación del corazón durante la gestación, la formación del septum interauricular se inicia entre los días 10 y 11, en los que se forman las cuatro cámaras cardiacas. Durante la vida fetal, el septum interauricular persiste abierto y permite el paso de sangre que proviene de la placenta por la vena cava inferior, que es la sangre fetal más oxigenada, redireccionándola a la aurícula izquierda y permitiendo que alcance luego, a través del VI y los troncos supraaórticos, el cerebro del feto. Primero se forma el septum primum, dejando un agujero anterior e inferior que es el Ostium primum (OP)(Figura 11, A) . Después se producen varias perforaciones póstero-superiores a nivel del septum primum, que finalmente convergen en uno solo que es el Ostium secundum (OS)(Figura 11, C). Sobre la sexta semana de vida del feto, se cierra el OP y aparece el septum secundum, en el lado derecho del septum primum^{94,95}. En la séptima semana de gestación la yuxtaposición de ambos septum permite el flujo unidireccional (derecha-izquierda) que lleva la sangre intrauterina oxigenada de la vena cava inferior y la dirige a través del foramen oval y OS a la AI, formándose el llamado canal del foramen oval (Figura 11, E). Durante el tercer trimestre de la gestación el foramen oval tiene un diámetro aproximado de 6 mm. En los casos de cierre intraútero del foramen oval están descritas alteraciones fetales graves e incluso muerte fetal intrauterina^{96,97}.

Después del parto, con las primeras respiraciones del recién nacido, y tras el cierre del cordón se produce un cambio en la presiones de las cavidades cardíacas que

lleva al colapso del foramen oval, fusionándose los restos del Septum primum y secundum. El foramen oval persiste si esa fusión es inadecuada. En los recién nacidos a término se ha demostrado que el 62% de ellos tienen un FOP a las 60 horas de vida. Entre los 2 y 6 meses hay un 55% de lactantes con FOP permeable^{98,99}, quedando un porcentaje de FOP abierto en la población adulta¹⁰⁰. La incidencia de FOP residual en el prematuro es obviamente más elevada que en niños y adultos¹⁰¹.

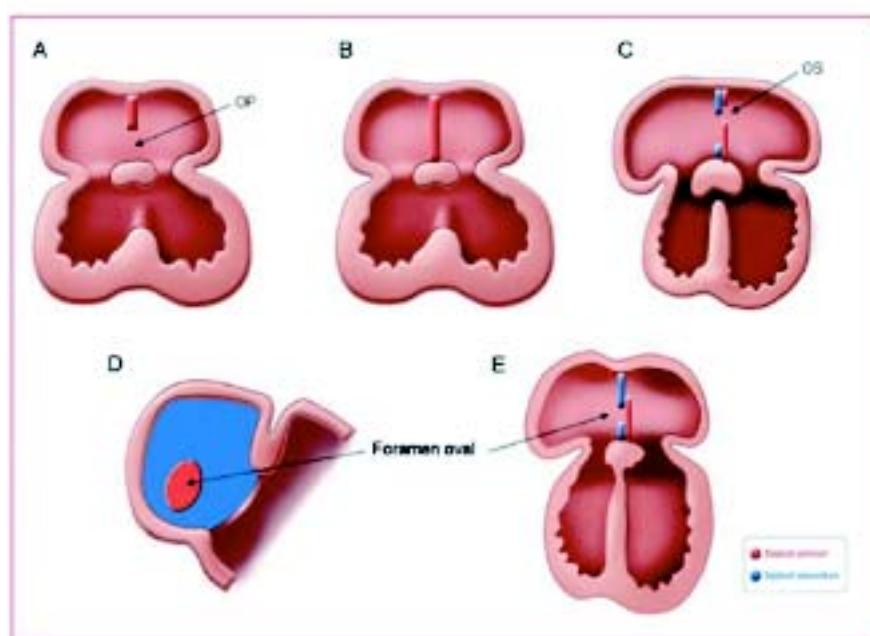


Figura 11: Formación embriológica del foramen oval

Cruz-González I et al. Foramen oval permeable: situación actual
Rev Esp Cardiol 2008;61:738-751

5.2 Foramen oval y ductus arterioso permeable en RNP

En el RNP es infrecuente¹⁰² observar tras el nacimiento un shunt derecha-izquierda a través del FOP. El patrón común del shunt suele ser bidireccional o con predominancia izquierda-derecha. Los factores que influyen en el shunt son múltiples, entre ellos el retorno venoso sistémico y pulmonar (al cabo de unas horas de vida aumenta el retorno pulmonar si el ductus permanece abierto¹⁰³), la función diastólica de los ventrículos, la existencia de una regurgitación tricuspídea y las presiones a la salida de los vasos. La presión arterial pulmonar es uno de los

factores determinantes del shunt a nivel auricular. En los RNP con enfermedad de la membrana hialina la presión pulmonar puede estar elevada. Por la escasa muscularización de la capa media del árbol vascular pulmonar del RNP es rara una elevación por encima de la presión sistémica¹⁰⁴, de ahí que el shunt a nivel del FOP en el RNP suela ser de izquierda a derecha.

Evans¹⁰⁵ comprobó, en un estudio en 51 RNP, que cuando el diámetro del FOP era inferior a 2 mm el Qp/Qs no difería significativamente de cuando no existía FOP, y que para diámetros superiores a 2 mm habría probablemente un impacto en la hemodinámica del paciente porque aumentaba ligeramente el Qp/Qs con ratios de 2:1 independientemente de la existencia o no de ductus. Sin embargo no encontró diferencias en la evolución de sus pacientes, tan sólo un riesgo ligeramente más elevado de enfermedad crónica pulmonar.

Como hemos descrito anteriormente, en los casos de PCA amplio, el retorno de sangre a las venas pulmonares será mayor, aumentando el flujo transmitral. Si el FOP es pequeño ese flujo transmitral estará más elevado y si el FOP es grande el flujo puede dirigirse a la AD y al circuito pulmonar, disminuyendo el flujo transmitral y también el llenado del VI y contribuyendo al aumento del flujo pulmonar.

C. Hipótesis de Trabajo y Objetivos

Hipótesis de trabajo

La persistencia de un ductus en el RNP, sobre todo en los menores de 30 semanas (y especialmente en los de menos de 27 semanas) y el shunt izquierda-derecha que se establece a su través, están relacionados con alteraciones hemodinámicas significativas y con complicaciones en la evolución de estos pacientes. La existencia de un foramen oval, en presencia de un ductus amplio, puede disminuir la sobrecarga ventricular izquierda provocada por el hiperaflujo del ductus e influir en la evolución de los pacientes. En este estudio intentamos demostrar en RNP con ductus amplio, mediante Ecocardiografía Doppler y Doppler tisular, la existencia cambios en el llenado ventricular izquierdo dependiendo de la presencia o no de un foramen oval permeable.

Objetivos

Objetivos generales

- Buscar en RNP, mediante estudio Doppler y Doppler tisular durante los primeros días de vida, parámetros ecocardiográficos que correlacionen el llenado del VI, el tamaño de PCA y el del foramen oval con la evolución clínica posterior del paciente y con la evolución del propio PCA.
- Conocer las posibilidades de estudio por Doppler tisular en los RNP. Realizar estudios de Doppler tisular en RNP y ver patrones de llenado ventricular diastólico global en los RNP más inmaduros (adecuados o no a la edad gestacional).
- Estudiar función global del VI en RNP con y sin PCA, viendo la repercusión de éste sobre el llenado ventricular izquierdo, así como la evolución en los pacientes con tendencia al cierre espontáneo de éste.
- Generar estudios predictivos de cara a realizar aplicaciones teóricas del Doppler y Doppler tisular descritas en este trabajo.

Objetivos concretos

- Establecer si existen variables diferenciadas entre RNP de menos o más de 27 semanas, así como la evolución clínica de los pacientes en ambos grupos y su relación con el ductus.
- Conocer las complicaciones relacionadas con el PCA en nuestros RNP.
- Conocer la relación PCA y FOP en el llenado ventricular en RNP, y buscar parámetros predictivos de la evolución clínica posterior
- Generar variables predictivas dentro del estudio de Ecocardiografía, con Doppler tisular y Doppler en RNP con PCA.
- Estudiar el valor predictivo de la ECO realizada antes de las 24 horas sobre la presencia de Ductus clínicamente significativo en la evolución posterior del paciente.

D. Material y Métodos

Material y Métodos

1. Diseño

Estudio longitudinal prospectivo observacional. El trabajo de campo se realizó durante 15 meses en la Unidad de Cuidados Intensivos del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario Vall d'Hebrón (Universitat Autònoma de Barcelona).

2. Población de estudio

Se estudiaron todos los recién nacidos prematuros de menos de 30 semanas de gestación ingresados en la unidad entre junio de 2008 y septiembre de 2009. Se les realizó estudio seriado de Ecocardiografía: 2D, Doppler y Doppler tisular durante los primeros días de vida, registrando en el momento de cada estudio los datos clínicos del paciente. El número total de casos incluidos fue de 72 RNP de menos de 30 semanas de gestación.

Se realizó seguimiento clínico evolutivo posterior de estos pacientes hasta el alta o fallecimiento. En referencia al PCA se estudió la necesidad o no de ser sometidos tratamiento médico (número de tandas, indometacina o ibuprofeno) y/o a cierre quirúrgico.

Criterios de inclusión y exclusión

Se estudiaron todos los recién nacidos pretérminos con edad gestacional < 30 semanas, se consideran RNP de bajo peso los de menos de 1500gr.

Se descartaron los RNP fallecidos antes de las 36 horas de vida, los procedentes de embarazos múltiples monocoriales (dada las alteraciones hemodinámicas existentes durante la vida intrauterina, sobre todo en los casos con transfusión feto-fetal) así como los afectos de otras cardiopatías congénitas (salvo foramen oval permeable o Comunicación interauricular - CIA).

3. Variables estudiadas

Todo paciente con edad gestacional inferior a 30 semanas (con los criterios de exclusión citados anteriormente) se incluyó en el estudio. En cada caso se realizaron ecocardiografías seriadas, la primera dentro de las primeras 24 horas de vida postnatal, seguida de controles cada 12-24 horas hasta que el PCA estaba cerrado o era hemodinámicamente no significativo. Se consideró PCA cerrado si no se objetivaba la estructura del PCA ni el shunt a su través por Doppler color y ductus hemodinámicamente no significativo aquellos con tamaño estimado inferior a 1,4 mm/kg (según está establecido en la literatura¹⁷).

En el momento de la práctica de cada estudio ecocardiográfico se registraron todas las variables clínicos de la situación del paciente. Respecto a las variables ecocardiográficas se estudiaron: datos anatómicos por Modo M, ECO2D, Doppler (flujo a través del PCA, FOP, transmitral y transtricuspídeo) y Doppler tisular (pulsado en anillo mitral, septo y anillo tricuspídeo o pared lateral VD). Una vez realizados los estudios ecocardiográficos quedaron almacenados en el soporte informático del ecógrafo. Se registraron los valores de los parámetros del estudio en una hoja de datos, siendo además revisados posteriormente off-line.

-Variables registradas en cada paciente (ver Anexos Tabla 1)

1.Datos obstétricos:

- Causa de prematuridad: sospecha de corioamnionitis, rotura prematura de membranas (RPM), amenaza de parto prematuro (APP), desprendimiento de placenta, preclampsia, retraso crecimiento intrauterino (RCIU), gemelaridad, trillizos, otras.

- Fecundación in-vitro (si/no)

- Se registraron datos maternos: nº leucocitos y PCR en analítica previa al parto

- Biopsia placentaria y cultivos (líquido amniótico, placenta) si se realizaron , y su resultado.

- Tipo de parto: vaginal, instrumentalizado o cesárea

- Tocolíticos pre-parto (no, Atosibán®, otros)

- Maduración fetal con corticoides (no, incompleta con 1 dosis o completa con 2 dosis)

- Antibioterapia materna pre-parto: no, incompleta, completa

-Test de Apgar

-Intubación en sala de partos (si/no)

2.Datos Clínicos Generales:

-Sexo, Peso y Talla al nacimiento

-Administración de surfactante (si/no)

-En analítica al ingreso en la Unidad Neonatal: nº leucocitos totales, albúmina y hematocrito inicial.

3.Datos clínicos en el momento de la realización de la ECO:

-Peso y Saturación de hemoglobina

-Tensión arterial: TA sistólica, diastólica y media

-Situación hemodinámica: perfusión de inotrópicos (0, 1, 2...)

-Situación Respiratoria:

 Ventilación mecánica: no, convencional, Alta frecuencia (VAFO)

 Presión media vía aérea (MAP)

 CPAP/PEEP (si/no)

 FiO₂

-Situación renal (oliguria o datos de insuficiencia renal)

-Coagulopatía (si/no)

4.Se efectuó seguimiento del paciente hasta su alta de la Unidad, se registraron las complicaciones siguientes:

-Evolución del PCA: si se trató, cuándo (fecha y hora), tipo de fármaco y nº de dosis, número de tandas de tratamiento médico y si requirió cirugía (fecha).

-Nº total de infecciones con cultivos positivos durante su ingreso.

-Días de ventilación mecánica

-Hemorragia pulmonar (si/no)

-Evolución a Displasia broncopulmonar: definida como dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad postconcepcional y que tenga como mínimo 28 días de vida postnatal.

Se categorizó en leve o grave, leve si el TAC pulmonar era normal o se le daba el alta al paciente sin tratamiento y grave si el TAC pulmonar era anormal con requerimiento de algún tratamiento (oxígeno o diuréticos). En nuestra Unidad se realiza TAC pulmonar en todo paciente con criterios de DBP.

- Hemorragia cerebral: según resultado ecografía cerebral (grado 0 a IV) al alta del paciente
- Leucomalacia periventricular
- Perforación y Enterocolitis necrotizante
- En caso de fallecimiento, fecha y causa del *exitus*

4. Protocolo de estudio: forma de actuación y reproducibilidad

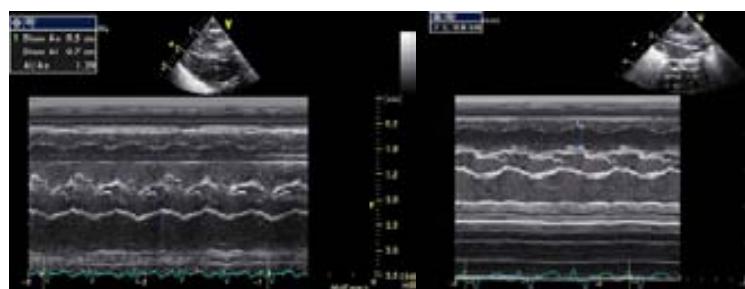
El estudio de la ECO se realizó de manera reglada, con o sin sincronización de ECG, según los planos estándares ecocardiográficos establecidos (longitudinal largo, plano transversal, apical o 4 cámaras, subcostal y plano supraesternal) aplicando Modo-M, ECO2D, Doppler y Doppler tisular, para medición de los siguientes parámetros: (Ver Anexos Tabla 2)

-Modo-M:

1. Plano longitudinal largo a nivel del VI: para la función del VI, medición de la fracción de eyección (%), acortamiento (%) y diámetro telediastólico del VI (DDVI)(mm)



2. Plano longitudinal largo a nivel Ao y Al: se midió en diástole el diámetro de la Ao y de la Al, para la relación Ao/Al. En ese mismo plano se midió el DDVD (en mm)



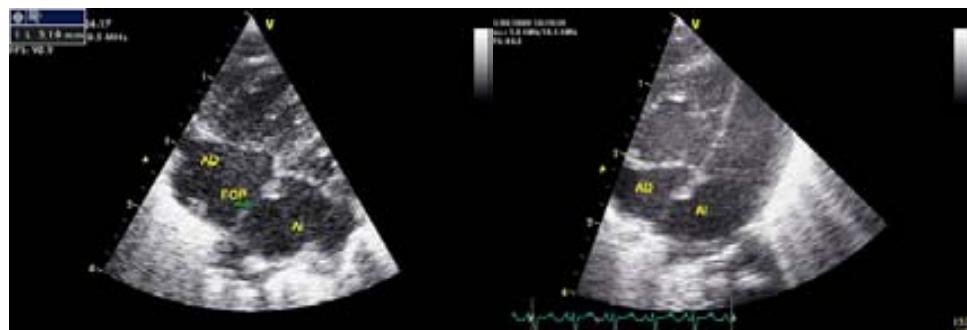
- Modo ECO 2D:

1. Plano transversal corto para medición de rama pulmonar izquierda (bordes internos de la rama izquierda)



(TAP: tronco arteria pulmonar; RPD: rama pulmonar derecha; RPI: rama pulmonar izquierda)

2. Plano subcostal: medición tamaño de FOP



(AD: aurícula derecha; AI: aurícula izquierda)

3. Plano supraesternal:

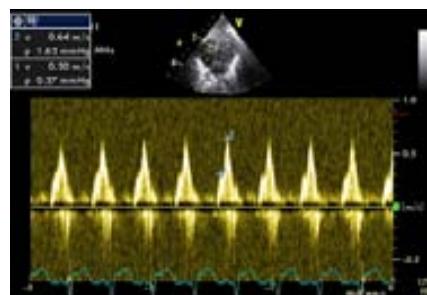
- Medición aorta descendente (por debajo de subclavia izquierda)
- Medición tamaño PCA (en su zona más estrecha)



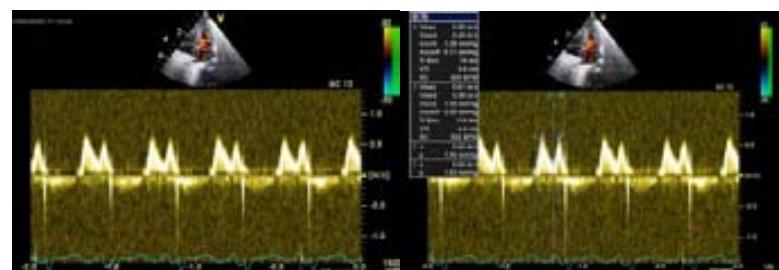
En la primera imagen observamos plano supraesternal con un PCA muy amplio, y en la siguiente PCA de moderado tamaño (entre Ao y RPI)

-Por Doppler y Doppler-color:

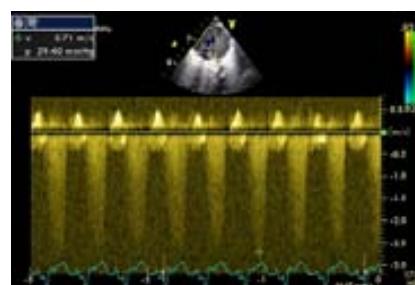
- 1.Flujo transtricuspideo: pico de la onda E (llenado del VD, diástole precoz) y A tricuspídea (contracción auricular, diástole tardía) (en dm/seg)



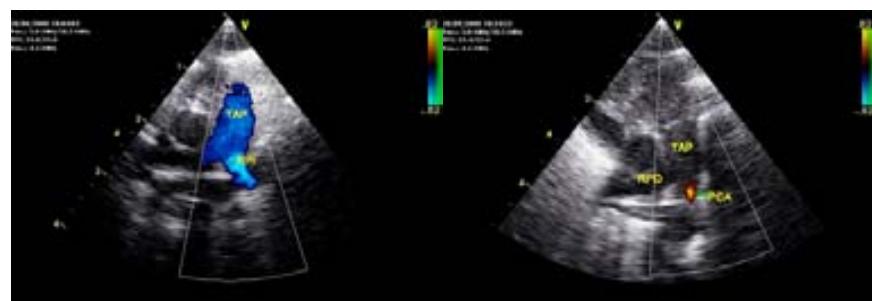
- 2.Flujo transmitral: pico onda E (llenado del VI, diástole precoz) y onda A mitral (contracción auricular, diástole tardía) (en dm/seg), y VTI (área, en cm) de la E y A



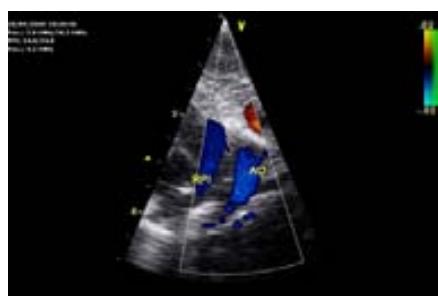
- 3.Si existe IT/ IM se registró el gradiente a su través: (en mmHg)



- 4.Se registró por Doppler color el flujo en tronco pulmonar y si existía PCA o no (flujo en rojo en tronco pulmonar –TAP)



5. Desde plano supraesternal: se registró la dirección del flujo a través del PCA por Doppler color y si existía gradiente a su través



Plano supraesternal con Doppler color, se observa flujo de aorta descendente y rama pulmonar izquierda sin detectarse PCA

6. Flujo en aorta descendente: (VTI o área)

- por debajo de la subclavia izquierda (tras salida del PCA)
- en aorta descendente por debajo del diafragma
- se registró el flujo diastólico o retrógrado de aorta descendente

7. Verificación por Doppler color del shunt a través del FOP



-Por Doppler tisular:

A nivel del anillo mitral, septal y tricuspideo se registró la curva por Doppler tisular para medición: pico sistólico (S'), onda E' y onda A' , tiempo de contracción isovolumétrica (TCI), tiempo de eyección (TE) y tiempo de

relajación isovolumétrica (TRI) para posteriormente realizar los cálculos de Tei-tisular: consistente en $(TCI + TRI)/ TE$; y las relaciones E/E' mitral y E/E' tricuspídea

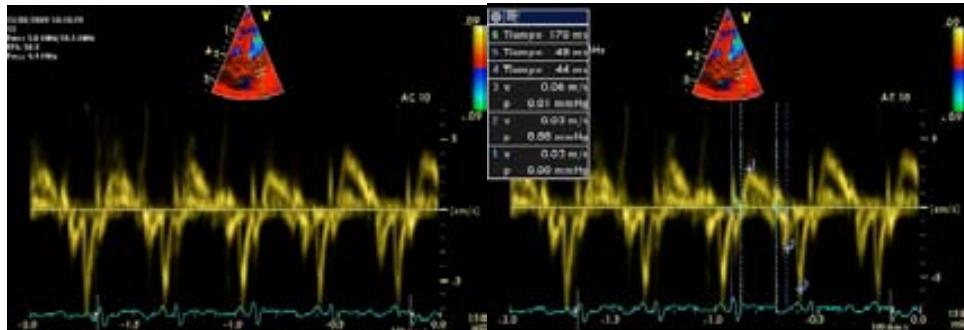


Imagen de Doppler tisular mitral con las mediciones del TCI, TE y TRI

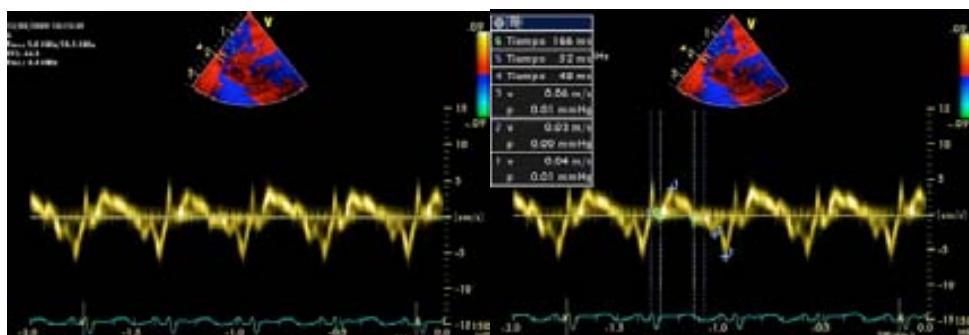


Imagen de Doppler tisular tricuspideo con las mediciones del TCI, TE y TRI

5. Material utilizado

5.1 Ecógrafo Vivid-i (GE)

Se practicó estudio de Ecocardiografía Doppler de Alta Definición Digital, utilizando Transductor Multifrecuencia 10 MHz en Equipo Vivid-I (General Electrics), de acuerdo a protocolo estándar, antes mencionado.



Figura 12: Imagen del transductor 10Mz y Ecógrafo Vivid-i (GE®)

Los estudios ecocardiográficos una vez realizados se registraron en un hoja de recogida de datos, incluyendo en ésta los parámetros antes mencionados (Ver Anexos Tabla 2) y, a su vez, quedaban almacenados en el soporte informático del ecógrafo.

5.2 Revisión estudios y análisis registros ecocardiográficos: EchoPAC

Los estudios almacenados en el ecógrafo se enviaron a través de un soporte digital al EchoPAC, sistema de almacenamiento de GE® con un software con posibilidad de realizar mediciones off-line. Al final del estudio se revisaron cada uno de los pacientes incluidos y se verificaron los valores de la hoja de datos, realizando al menos 3 veces las mediciones para asegurar los resultados registrados, en caso de imágenes no adecuadas (por ejemplo en curvas de Doppler tisular artefactuadas por la VAFO) no se incluyeron los valores.

5.3 Programa estadístico

El paquete estadístico utilizado en toda la memoria ha sido el SPSS v15.0® (Statics Process for Social Sciences Inc, Chicago, IL)

6. Proceso de datos. Análisis estadístico

Los datos del estudio se introdujeron en una base de datos en formato protegido para evitar entradas anómalas (MS Access 2003). Se transfirieron a SPSS 15.0 y el primer paso fue su depuración, se analizaron y se recuperaron todos los datos posibles.

La estadística descriptiva utilizada consistió en facilitar el número de casos y su porcentaje para las variables cualitativas. Se estudiaron los RNP en total y en 2 grupos según edad gestacional: < 27 y \geq 27 semanas. Las variables cuantitativas se describieron mediante la media aritmética y la desviación típica, en el caso de variables cuantitativas asimétricas se utilizó la mediana y rango de valores mínimo y máximo. Las variables cualitativas de 2 categorías se compararon mediante el test de Chi-cuadrado (χ^2). En caso de no cumplir sus normas de aplicación (frecuencia esperada < 5) se usó la prueba de F de Fisher. Se consideró un nivel de significación $p < 0,05$ para todos los tests empleados.

La comparación de variables se ha llevado a cabo dependiendo de las variables implicadas. Se consideró Ductus significativo al $> 1,4$ mm/kg peso y se diferenció foramen oval permeable de < 2 mm (restrictivo) o \geq 2 mm.

El estudio del rendimiento diagnóstico y pronóstico de las variables ecocardiográficas (todos los valores se correlacionaron por peso y superficie corporal) se evaluó mediante las medidas de validez (índices diagnósticos): sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Análisis de datos: comparación de variables

A- Comparación de proporciones en variables independientes en función del Grupo de Edad Gestacional y Desarrollo de Ductus Significativo.

Test utilizado: Comparación de proporciones con Test χ^2 y Test exacto de Fisher en caso de frecuencias esperadas inferiores a 5. Significación ($p < 0.05$)

B- Análisis del flujo Transmitral como indicador de sobrecarga ventricular izquierda, en función de variables Ductus Significativo, Grupo de Edad Gestacional y Foramen oval permeable.

Test utilizado: Regresión Lineal Múltiple con análisis de posibles variables confundidoras o modificadoras de efecto.

C- Análisis de la Presencia de Morbilidad y/o Mortalidad por Ductus (comparando Vivos Normales con Anormales – muertos o con secuelas) al final del estudio en función de la presencia de Foramen Oval Permeable, Ductus Significativo y Grupo de Edad gestacional.

Test Utilizado: Regresión Logística Binaria con análisis de posibles efectos de confusión y modificadores de efecto.

D- Análisis de la Presencia de alteraciones de la Ecografía cerebral al final del estudio en función de la presencia de Foramen Oval Permeable, Ductus y significativo y Grupo Edad gestacional

Test Utilizado: Regresión Logística Binaria con análisis de posibles efectos de confusión y modificadores de efecto.

E- Análisis de ocurrencia de Mortalidad por Ductus al final de seguimiento en función del Grupo de Edad gestacional

Test Utilizado: Análisis de Supervivencia con curvas de Kaplan Meyer.

F- Análisis de ocurrencia de Cierre de Ductus al final de los 4 primeros días de vida en función del Grupo de Edad Gestacional.

Test Utilizado: Análisis de Supervivencia con curvas de Kaplan Meyer.

G- Estudio de la capacidad predictiva la presencia de Ductus en fase precoz sobre la ocurrencia de Ductus Significativo.

Tests Utilizados: Estudio de Índices diagnósticos

I- Utilidad del flujo transmitral como refuerzo diagnóstico de PCA: Análisis mediante Curva ROC de la capacidad global de predicción

E. Resultados

1. Análisis descriptivo de los datos

1.1 Estudio descriptivo poblacional del grupo total: Datos generales y obstétricos

Se estudiaron un total de 72 prematuros ingresados de forma consecutiva en nuestra unidad de Cuidados intensivos neonatales, de edad gestacional < 30 semanas, excluyéndose los afectos de cardiopatía congénitas y los gemelos procedentes de embarazos múltiples monocoriales. Se realizaron un total de 180 ecocardiografías, la primera antes de las 24 horas y la última tras el cierre completo del ductus o tras el diagnóstico de ductus no significativo (< 1,4 mm/kg).

La edad gestacional mediana de la población estudiada fue de 27 semanas (rango 24-30), con un peso de 860 gr (mediana) (rango 420-1590 g). La distribución por sexos fue: masculino 44 casos (61,1%) y femenino 28 (38,9%)

Dentro de las causas de prematuridad (Figura 13 y Tabla 1) destacan la sospecha Corioamnionitis (20,8%), RPM (16,7%), APP (15,3%), preeclampsia (12,5%) y gemelaridad (11,1%) .

Figura 13: Causas de prematuridad

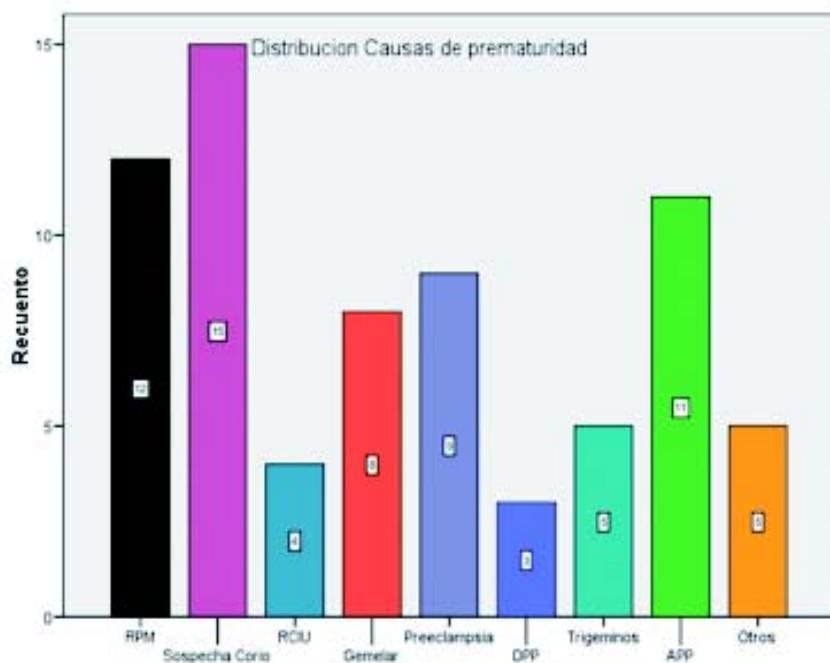


TABLA 1	Nº CASOS	%
RPM	12	16,7
Sospecha Corio	15	20,8
RCIU	4	5,6
Gemelar	8	11,1
Preeclampsia	9	12,5
DPP	3	4,2
Trigéminos	5	6,9
APP	11	15,3
Otros	5	6,9
Total	72	100,0

RPM: rotura prematura de membranas ovulares

RCIU: retraso crecimiento intrauterino

DPP: desprendimiento prematuro de placenta

APP: amenaza de parto prematuro

De los datos obstétricos (Tabla 2) destaca que 17 casos (23,6%) eran producto de reproducción asistida. Sólo en 5 casos (6,9%) no se pudo realizar maduración con corticoides, en 20 (27,8%) la maduración fue incompleta y en 47 (65,3%) la maduración fetal fue completa.

TABLA 2	Datos obstétricos	Nº Casos	%
<i>Cultivo líquido amniótico</i>	24	33,3	
<i>Biopsia placentaria</i>	38	52,8	
<i>Fecundación in vitro</i>	17	23,6	
<i>Tocolíticos</i>	43	59,8	
<i>Atosibán®</i>	30	41,7	
<i>Maduración fetal completa</i>	47	65,3	
<i>Antibióticos maternos</i>	46	63,9	
<i>Cesárea</i>	42	58,3	
Total RNP	72	100%	

La antibioterapia materna se realizó en un número elevado de pacientes, 46 (63,9%). El parto fue eutócico en 30 (41,7%) y se realizó cesárea en 42 casos (58,3%).

En 43 RNP (59,8%) se empleó tratamiento tocolítico, en un porcentaje alto con Atosibán® (30 RNP, 41,7% del total).

En 33 RNP (45,8%) se intubaron y se administró surfactante en Sala de partos. En 15 casos más se administró surfactante de forma precoz al llegar a la Unidad tras el diagnóstico de EMH. En total recibieron tratamiento con surfactante 48 pacientes (66,7%).

1.2 Datos relacionados con el Ductus y evolución del grupo total

De los 72 pacientes estudiados, 36 recibieron tratamiento médico para el cierre del ductus. De ellos 15 fueron tratados con Ibuprofeno y 21 con Indometacina. Seis pacientes precisaron una 2^a tanda de tratamiento (2 Ibuprofeno y 4 Indometacina) sin conseguirse el cierre en 2 (uno había recibido Indometacina y otro Ibuprofeno).

Un total de 5 pacientes (todos menores de 26 semanas de gestación) (6,9% del total) requirieron cierre quirúrgico: 4 tras recibir 2 tandas de tratamiento médico y 1 tras una sola tanda. No hubo ningún caso con cierre quirúrgico sin tratamiento médico previo (Figura 14)

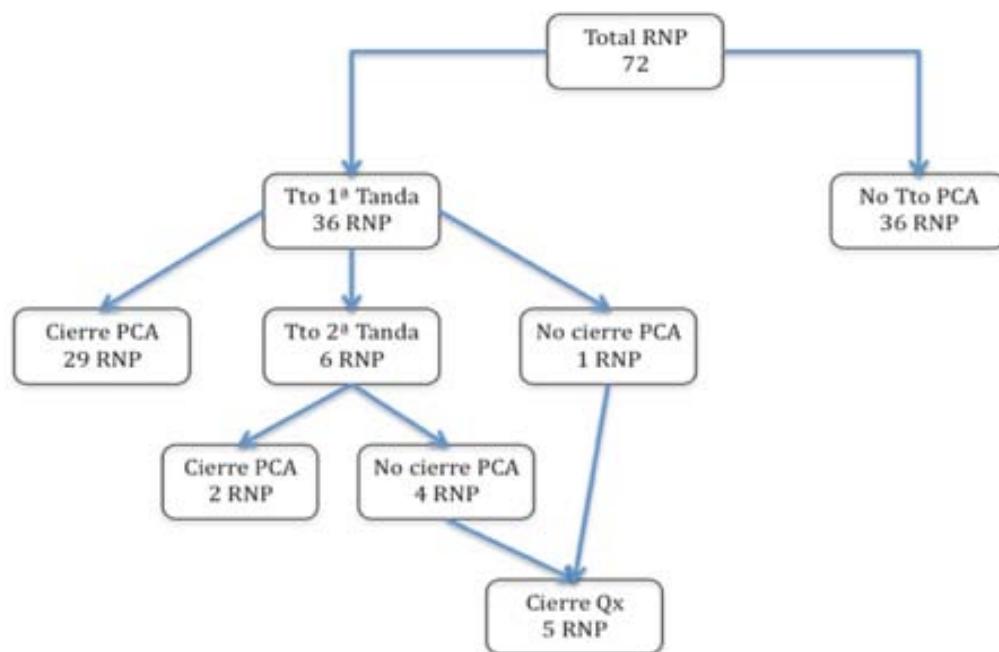


Figura 14: Evolución del tratamiento del Ductus en los RNP
Cierre Qx: cierre quirúrgico

El número de dosis de fármaco administrado en la primera tanda fueron:

- 1 dosis en 5 RNP
- 2 dosis en 3 RNP
- 3 dosis en 28 RNP

En la segunda tanda se administró en 1 caso 2 dosis y en los 5 restantes las 3 dosis del fármaco.

En el seguimiento las complicaciones que presentaron los pacientes fueron:

- Enterocolitis necrotizante 3 RNP (4,3%)
- Hemorragia intraventricular grado III/IV: 13 RNP (18%)

	TABLA 3	HIV en Eco cerebral	Nº Casos	%
No Hemorragia		47	65,3	
Grado 1		5	6,9	
Grado 2		7	9,7	
Grado 3		8	11,1	
Grado 4		5	6,9	
Total		72	100,0	

- Hemorragia pulmonar 9 RNP (12,5%)
- Displasia broncopulmonar: Leve:15 RNP (20,8%); Grave: 9 RNP (12,5%) habiéndose confirmado el diagnóstico por TAC pulmonar en todos los casos
- En referencia a la infección, el proceso inflamatorio perinatal (sospecha de coriamnionitis materna con alteración analítica, cultivos positivos y/o biopsia placentaria), con/sin infección neonatal fue muy frecuente, 56 casos (77,8%), y el número de infecciones nosocomiales evidentemente varió según el tiempo de estancia en la Unidad (Tabla 4).

	TABLA 4	Nº Infecciones nosocomiales	Nº Casos	%
1		30	41,7	
2		13	18,1	
3		4	5,6	
4		2	2,8	
5		4	5,6	
Total		72	100,0	

-Exitus: 16 RNP (22%), en 7 RNP relacionado con el PCA, en el resto por sepsis y shock con fallo multiorgánico en 5, y en los 4 restantes por hemorragia cerebral grave tras decisión médica y familiar (limitación del esfuerzo terapéutico).

-Resumen evolución de los pacientes: (Tabla 5)

El 41,7% de los pacientes fueron dados de alta sin ninguna secuela. En 34,7% de los RNP existía alguna alteración (Vivos Anormales) donde incluimos alteración de la ecografía cerebral o displasia broncopulmonar

TABLA 5

<i>Resumen Evolución</i>	<i>Nº Casos</i>	<i>%</i>
Vivo Normal	30	41,7
Vivo Anormal	25	34,7
Muerto Causa PCA	7	9,7
Missing o Muerto por Otra Causa	10	13,9
Total	72	100,0

1.3 Datos relacionados con el Foramen oval y el Ductus

En un total de 48 RNP el FOP era superior a 2 mm (FOPs20), y de ellos en 21 casos había asociado un PCA amplio, sólo en 8 casos hubo un FOP pequeño asociado a un PCA Significativo.

TABLA 6

	<i>FOP y PCA</i>	<i>Ductus Significativo</i>	<i>Total</i>
<i>FOPs20</i>		<i>Si</i>	<i>No</i>
No		8	16
Sí		21	27
Total		29	43
			72

2. Comparación variables según grupos de Edad Gestacional

Se establecieron 2 Grupos según Edad gestacional:

- Grupo I: < 27 semanas: 35 RNP
- Grupo II: ≥ 27 semanas: 37 RNP

En la distribución entre los grupos < y \geq de 27 semanas la distribución de las causas de prematuridad es similar, salvo la mayor incidencia de los casos de RCIU en ≥ 27 semanas y el Desprendimiento de placenta (DPP) en < 27 semanas

Tabla de contingencia Motivo Parto * Grupo Edad Gestacional

Motivo Parto	RPM	Grupo Edad Gestacional		Total
		< 27 SG	≥ 27 SG	
Sospecha Corio	Recuento	5	7	12
	% de Motivo Parto	41,7%	58,3%	100,0%
RCIU	Recuento	0	4	4
	% de Motivo Parto	,0%	100,0%	100,0%
Gemelar	Recuento	5	3	8
	% de Motivo Parto	62,5%	37,5%	100,0%
Preeclampsia	Recuento	5	4	9
	% de Motivo Parto	55,6%	44,4%	100,0%
DPP	Recuento	3	0	3
	% de Motivo Parto	100,0%	,0%	100,0%
Trigeminos	Recuento	2	3	5
	% de Motivo Parto	40,0%	60,0%	100,0%
APP	Recuento	6	5	11
	% de Motivo Parto	54,5%	45,5%	100,0%
Otros	Recuento	1	4	5
	% de Motivo Parto	20,0%	80,0%	100,0%
Total		35	37	72
		48,6%	51,4%	100,0%

TABLA 7: Distribución causas prematuridad según Grupo Edad gestacional

Se realizó comparación entre ambos grupos para saber si existían diferencias en todas las variables poblacionales y evolutivas de los pacientes. Se aplicó comparación de proporciones con Test X² y Test exacto de Fisher en caso de frecuencias esperadas inferiores a 5. Significación ($p < 0.05$).

No hubo diferencias entre ambos grupos en referencia a su distribución, sexo, reproducción asistida, tipo de parto, antibióticos maternos pre-parto, uso de tocolíticos, cultivo líquido amniótico y biopsia placentaria, corticoides maternos, infección de transmisión vertical, reapertura del ductus, alteraciones en la ecografía cerebral / hemorragia intracraneal ni en la incidencia de displasia broncopulmonar ni enterocolitis necrotizante.

Sin embargo **SÍ** fue estadísticamente significativo:

-Uso de surfactante en < 27 semanas

TABLA 8 Administración surfactante			Grupos EG		Total
			< 27 SG	≥ 27 SG	< 27 SG
SURF	No	Count	7	17	24
		Expected Count	11,7	12,3	24,0
	Sí	Count	28	20	48
		Expected Count	23,3	24,7	48,0
	Total	Count	35	37	72
		Expected Count	35,0	37,0	72,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,449(b)	1	,020		
Continuity Correction(a)	4,344	1	,037		
Likelihood Ratio	5,580	1	,018	,025	,018
Fisher's Exact Test					
Linear-by-Linear Association	5,373	1	,020		
N of Valid Cases	72				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 11,67.

-Mayor incidencia y necesidad de tratamiento de PCA significativo en < 27 semanas:

TABLA 9 PCAs y EG			Grupos EG		Total
			< 27 SG	≥ 27 SG	Total
PCAc	No	Count	9	27	36
		Expected Count	17,3	18,7	36,0
	Sí	Count	26	10	36
		Expected Count	17,7	18,3	36,0
	Total	Count	35	37	72
		Expected Count	35,0	37,0	72,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	27,862(b)	1	,000		
Continuity Correction(a)	25,387	1	,000		
Likelihood Ratio	30,189	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	27,464	1	,000		
N of Valid Cases	72				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16,00.

-Mayor incidencia de cirugía del PCA en < 27 semanas

TABLA 10 Cirugía de PCA			Grupos EG		Total
			< 27 SG	≥ 27 SG	
IQ	No	Count	30	37	67
		Expected Count	32,6	34,4	67,0
	Sí	Count	5	0	5
		Expected Count	2,4	2,6	5,0
	Total	Count	35	37	72
		Expected Count	35,0	37,0	72,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	5,680(b)	1	,017		
Continuity Correction(a)	3,685	1	,055		
Likelihood Ratio	7,609	1	,006		
Fisher's Exact Test				,023	,023
Linear-by-Linear Association	5,601	1	,018		
N of Valid Cases	72				

a Computed only for a 2x2 table

b 2 cells (50,0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 2,43.

-Mayor número de infecciones (NINFc) en < 27 semanas de gestación

TABLA 11 Nº Infecciones y EG		Grupos EG			Total
		< 27 SG	≥ 27 SG		
NINFc	Ninguna	Count	7	12	19
		Expected Count	9,2	9,8	19,0
	1 ó 2 Infecciones	Count	19	24	43
		Expected Count	20,9	22,1	43,0
	> 2 Infecciones	Count	9	1	10
		Expected Count	4,9	5,1	10,0
Total		Count	35	37	72
		Expected Count	35,0	37,0	72,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	8,248(a)	2	,016
Likelihood Ratio	9,220	2	,010
Linear-by-Linear Association	5,755	1	,016
N of Valid Cases	72		

a 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 4,86.

- Mayor número de Vivos normales en ≥ de 27 semanas de gestación, con mayor incidencia de muertos relacionado con PCA en < 27 semanas

TABLA 12 Evolución final y EG		Grupos EG			Total
		< 27 SG	≥ 27 SG		
ESTATF	Vivo Normal	Count	9	21	30
		Expected Count	14,6	15,4	30,0
	Vivo Anormal	Count	14	11	25
		Expected Count	12,2	12,8	25,0
	Muerto Causa PCA	Count	6	1	7
		Expected Count	3,4	3,6	7,0
Muerto por Otra Causa (no PCA)	Count	6	4	10	
	Expected Count	4,9	5,1	10,0	
Total	Count	35	37	72	
	Expected Count	35,0	37,0	72,0	

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	9,083(a)	3	,028
Likelihood Ratio	9,607	3	,022
Linear-by-Linear Association	5,616	1	,018
N of Valid Cases	72		

a 3 cells (37,5%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,40.

-Siendo casi significativa la mayor incidencia de hemorragia pulmonar (p 0,08) y de Exitus en los < 27 semanas (p 0,06)

TABLA 13 Exitus y EG			Grupos EG		Total
			< 27 SG	≥ 27 SG	
EXITUS	No	Count	24	32	56
		Expected Count	27,2	28,8	56,0
		Count	11	5	16
	Sí	Expected Count	7,8	8,2	16,0
		Count	35	37	72
		Expected Count	35,0	37,0	72,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	3,340(b)	1	,068		
Continuity Correction(a)	2,384	1	,123		
Likelihood Ratio	3,397	1	,065		
Fisher's Exact Test				,091	,061
Linear-by-Linear Association	3,293	1	,070		
N of Valid Cases	72				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 7,78.

3. Comparación variables según presencia Ductus significativo

Se realizó comparación entre las variables estudiadas y el desarrollo de PCA. Se entiende por PCAc el diagnosticado por protocolo de nuestro hospital como amplio. Se aplicó comparación de proporciones con Test X² y Test exacto de Fisher en caso de frecuencias esperadas inferiores a 5. Significación (p< 0,05).

Se observó incidencia significativa entre el desarrollo de PCA y el sexo (femenino), edad gestacional (GrEG I: grupo I < 27 semanas), administración de surfactante, alteración de la Ecografía cerebral y hemorragia cerebral, aparición de hemorragia pulmonar, exitus y estado final del paciente tras el seguimiento (más relación PCAc con RNP anormales), siendo casi significativa el desarrollo de DBP (p 0,059). La DBP estaba claramente relacionada más con el número de infecciones nosocomiales (NINFc) que con el PCA.

Relación Variables y Ductus	p
Sexo	0,04
GrEG I	0,00
ECN	1
Perforacion intest.	0,496
Surfactante	0,001
Antibióticos maternos	0,617
ECOCerebral	0,042
Hemorragia pulmonar	0,003
Inf Transmisión Vertical	1
EXITUS	0,014
Tocolíticos	0,11
Corticoides	0,965
HIV	0,048
DBP	0,059
Estado final	0,02
NINFc * DBPc	0,000

Comparación Grupo Edad Gestacional y PCA significativo (PCAc)

TABLA 15 Edad Gestacional y PCA		PCAc		
		No	Sí	Total
GrEG	< 27 SG	Count	5	30
		Expected Count	16,0	19,0
	≥ 27 SG	Count	27	8
		Expected Count	16,0	19,0
	Total	Count	32	38
		Expected Count	32,0	38,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	27,862(b)	1	,000		
Continuity Correction(a)	25,387	1	,000		
Likelihood Ratio	30,189	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
Linear-by-Linear Association	27,464	1	,000		
N of Valid Cases	70				

a Computed only for a 2x2 table

b 0 cells (0%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 16,

Comparación N° Infecciones nosocomiales y desarrollo de DBP

TABLA 16 NºInfecciones y DBP		DBPc		
		No	SI	Total
NINFc	Ninguna	Count	18	1
		Expected Count	12,7	6,3
	1 o 2 Infecciones	Count	30	13
		Expected Count	28,7	14,3
	> 2 Infecciones	Count	0	10
		Expected Count	6,7	3,3
	Total	Count	48	24
		Expected Count	48,0	24,0

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	26,923(a)	2	,000
Likelihood Ratio	31,120	2	,000
Linear-by-Linear Association	22,924	1	,000
N of Valid Cases	72		

a 1 cells (16,7%) have expected count less than 5. The minimum expected count is 3,33.

4. Resultados descriptivos de datos clínicos, analíticos y Ecocardiográficos en RNP según edad gestacional y presencia de ductus

En referencia a los datos clínicos existe una TA sistólica, diastólica y media más elevada en el grupo II (de ≥ 27 semanas), sin cambios en la frecuencia cardiaca.

La existencia de un PCA no afecta ni a la TA ni a la FC. La fracción de eyección y la Relación AI/Ao es similar con o sin PCA, y superior a 1,4 en todos los casos (Tabla 18).

TABLA 17 DATOS CLÍNICOS SEGÚN EG		TAS (MMHG)	TAD (MMHG)	TAM (MMHG)	FC (LPM)
Grupo I (< 27 SG)	Media	55,07	33,75	40,53	156,69
	Desv. típ.	13,076	11,180	12,375	20,929
	Mediana	53,00	33,00	38,00	157,00
	Mínimo	28	14	9	130
	Máximo	88	59	71	185
Grupo II (≥ 27 SG)	Media	60,39	38,21	46,61	157,96
	Desv. típ.	11,386	10,437	10,278	16,201
	Mediana	59,00	37,00	45,50	157,00
	Mínimo	40	21	28	122
	Máximo	88	75	72	202

TABLA 18	DUCTUS SIGNIFICATIVO		TAS (MMHG)	TAD (MMHG)	TAM (MMHG)	FC(LPM)	FE(%)	RA AI/AO
Grupo I (< 27 SG)	No	Media	53,55	34,45	41,36	159,91	68,455	1,432
		Desv. típ.	8,275	8,537	10,452	10,271	9,9334	,2866
		Mediana	52,00	33,00	38,00	156,00	69,000	1,455
		Mínimo	39	25	26	145	54,0	1,0
		Máximo	67	53	58	177	90,0	2,0
	Sí	Media	55,33	33,63	40,39	156,19	64,333	1,579
		Desv. típ.	13,766	11,626	12,744	22,151	10,3288	,3183
		Mediana	53,00	32,50	38,50	157,00	64,000	1,500
		Mínimo	28	14	9	130	37,0	1,0
		Máximo	88	59	71	185	85,0	2,5
Grupo II (≥ 27 SG)	No	Media	60,86	38,79	47,48	156,61	65,944	1,523
		Desv. típ.	11,177	9,717	10,421	15,027	11,0999	,2314
		Mediana	59,00	38,00	47,00	155,50	65,500	1,500
		Mínimo	40	22	28	122	40,0	1,1
		Máximo	86	62	72	197	89,0	2,0
	Sí	Media	62,17	38,78	46,17	158,61	70,682	1,575
		Desv. típ.	11,475	12,530	9,205	17,757	8,2311	,3671
		Mediana	60,50	36,50	45,50	160,50	72,000	1,400
		Mínimo	40	22	31	122	53,0	1,2
		Máximo	88	75	64	185	86,0	2,3

Con referencia a los análisis en el RNP del hematocrito observamos que no hay diferencias en los valores por edad gestacional ni ante la existencia de PCA (Tabla 19 y 20). Sin embargo, los RNP < 27 semanas con y sin PCA tienen unos valores de albúmina más bajos que los del Grupo II, y éstos sólo en presencia de PCA. El recuento leucocitario tiene valores con elevada dispersión.

TABLA 19		Leucocitos RN (1/mm3)	Hematocrito (%)	Albumina (g/L)
< 27 SG	Media	15195,83	42,149	2,6758
	Mediana	10400,00	43,800	2,6600
	Desv. típ.	13365,225	10,1613	,36726
	Mínimo	3500	3,1	1,71
	Máximo	76000	53,9	3,48
≥ 27 SG	Media	12929,06	43,135	2,7980
	Mediana	9300,00	43,800	2,8400
	Desv. típ.	11764,053	9,9963	,54228
	Mínimo	3000	2,8	1,50
	Máximo	71900	61,3	4,20

TABLA 20	Edad Gestacional	Ductus Significativo	Leucocitos RN (1/mm3)	Hematocrito (%)	Albumina (g/L)
< 27 SG	No	Media	14293,75	43,961	2,7550
		Desv. típ.	8379,928	6,6534	,29463
		Mediana	10600,00	45,000	2,7200
		Mínimo	3500	30,0	2,04
		Máximo	28600	53,9	3,20
	Sí	Media	15295,24	41,062	2,6614
		Desv. típ.	15398,465	11,7170	,40473
		Mediana	9800,00	43,100	2,6500
		Mínimo	3500	3,1	1,71
		Máximo	76000	53,9	3,48
≥ 27 SG	No	Media	12855,88	42,009	2,9122
		Desv. típ.	10442,642	9,5590	,46350
		Mediana	9300,00	43,000	2,9200
		Mínimo	3000	2,8	2,01
		Máximo	71900	61,3	4,20
	Sí	Media	12980,00	45,286	2,6126
		Desv. típ.	11844,180	9,8189	,67755
		Mediana	10500,00	47,000	2,6100
		Mínimo	3000	25,3	1,50
		Máximo	71900	61,3	4,20

De los 72 RNP, 50 requirieron ventilación mecánica en relación a aparición de EMH. Los RNP del < 27 semanas precisaron más días de ventilación mecánica y mayor presión media vía aérea (MAP) en el momento del estudio ecocardiográfico independientemente de la presencia o no de PCA, en relación a los RNP ≥ 27 semanas. Con un tiempo total de ventilación mecánica mediana de 2 días (rango 0-49) en todos los RNP (4 días en Grupo I y 1 en Grupo II) (Ver Tablas 21 y 22).

TABLA 21 GRUPOS EG Y VENTILACION MECÁNICA		VENTILACIÓN MECÁNICA (DÍAS)	MAP
Grupo I: < 27 SG	Media	7,69	7,06
	Desv. típ.	11,229	2,446
	Mediana	4,00	7,00
	Mínimo	0	0
	Máximo	49	13
Grupo II: ≥ 27 SG	Media	2,97	4,49
	Desv. típ.	4,768	2,963
	Mediana	1,00	5,00
	Mínimo	0	0
	Máximo	20	10
Total	Media	4,96	5,74
	Desv. típ.	8,444	3,007
	Mediana	2,00	6,00
	Mínimo	0	0
	Máximo	49	13

TABLA 22 GRUPO EG, PCA Y VENTILACIÓN MECÁNICA	DUCTUS SIGNIFICATIVO	VENTILACIÓN MECÁNICA (DÍAS)	MAP
Grupo I < 27 SG	No	Media Desv. típ. Mediana Mínimo Máximo	5,87 8,854 4,00 0 49
	Sí	Media Desv. típ. Mediana Mínimo Máximo	7,15 12,585 4,50 0 49
Grupo II ≥ 27 SG	No	Media Desv. típ. Mediana Mínimo Máximo	3,93 3,454 1,00 0 49
	Sí	Media Desv. típ. Mediana Mínimo Máximo	5,62 6,897 1,00 0 20

Los valores del flujo transmitral y transtricuspideo (Tabla 23) por Doppler, onda E y A, se relacionaron con respecto al peso, independientemente de la edad gestacional. Se observó una elevación importante en los RNP con PCA amplio del flujo transmitral y también un ascenso ligero del flujo transtricuspideo.

La relación E/A tanto mitral como tricuspidia esta invertida, normal en los primeros días de vida en los RN. La relación E/A mitral aumenta en los pacientes con PCA significativos, no así la tricuspidia.

TABLA 23		Ductus Significativo		
		NO	SI	Total
Onda E TM (dm/s)/ Peso(kg)	Media	,4269	,5738	,4971
	Desv. típ.	,15045	,16498	,17349
	Mediana	,3838	,5647	,4806
	Mínimo	,24	,23	,23
	Máximo	,92	,97	,97
Onda A TM (dm/s)/ Peso(kg)	Media	,5570	,6896	,6203
	Desv. típ.	,18980	,19788	,20425
	Mediana	,5455	,6750	,5989
	Mínimo	,30	,30	,30
	Máximo	1,09	1,23	1,23
Onda E TT (dm/s)/ Peso(kg)	Media	,4242	,5334	,4766
	Desv. típ.	,15709	,18283	,17802
	Mediana	,3814	,4945	,4483
	Mínimo	,16	,22	,16
	Máximo	,90	1,10	1,10
Onda A TT (dm/s)/ Peso(kg)	Media	,6084	,7294	,6661
	Desv. típ.	,22286	,22716	,23230
	Mediana	,5761	,7067	,6482
	Mínimo	,25	,29	,25
	Máximo	1,31	1,52	1,52
Ratio E/A Mitral	Media	,7802	,8467	,8119
	Desv. típ.	,14435	,17974	,16514
	Mediana	,7619	,8125	,7955
	Mínimo	,50	,43	,43
	Máximo	1,35	1,57	1,57
Ratio E/A Tricuspídeo	Media	,7139	,7391	,7260
	Desv. típ.	,14296	,14992	,14644
	Mediana	,6931	,7209	,7021
	Mínimo	,45	,45	,45
	Máximo	1,06	1,25	1,25

En la Tabla 24 están reseñados los valores obtenidos en las ecocardiografías de los flujos transmitral y transtricuspideo por Doppler tisular (S', E', A', TCI, TRI y TE mitral

y tricuspidéo); se observa que no existen variaciones significativas según la Edad gestacional. Tampoco existen variaciones del TEI tisular (Tabla 25)

TABLA 24
VALORES DOPPLER TISULAR SEGÚN EDAD GESTACIONAL

	Grupo I (< 27 SG)					Grupo II (≥ 27 SG)				
	Media	Desv. típ.	Mediana	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.	Mediana	Mínimo	Máximo
S' Mitral (mm/s)	28,179	7,6306	27,500	13,0	42,0	26,686	6,2955	26,000	16,0	37,0
E' Mitral (mm/s)	26,536	7,0788	25,500	13,0	46,0	26,029	7,9279	25,000	12,0	48,0
A' Mitral (mm/s)	42,607	13,9187	38,000	26,0	82,0	36,457	11,5996	34,000	18,0	59,0
TCI Mitral (ms)	40,45	9,531	41,50	26	66	36,63	7,752	37,00	23	55
TRI Mitral (ms)	42,95	7,440	43,00	26	61	43,43	8,020	43,00	31	59
TE Mitral (ms)	154,76	13,383	155,00	130	183	157,40	19,022	158,00	120	205
S' Tricuspide (mm/s)	36,852	9,2266	37,000	14,0	55,0	43,371	12,1464	42,000	24,0	71,0
E' Tricuspide (mm/s)	35,889	12,1476	33,000	15,0	65,0	39,171	9,2434	38,000	21,0	58,0
A' Tricuspide (mm/s)	70,778	19,2920	70,000	21,0	109,0	72,857	17,5233	70,000	37,0	111,0
TCI Tricuspide (ms)	36,80	9,670	37,00	20	52	36,53	10,411	35,00	20	59
TRI Tricuspide (ms)	42,80	6,614	43,00	33	52	41,82	10,064	40,00	29	74
TE Tricuspide (ms)	161,00	14,884	162,50	134	192	164,12	16,444	163,00	134	202

TABLA 25

		< 27 SG	≥ 27 SG
Indice TEI Mitral	Media	,5215	,4823
	Mediana	,5286	,4730
	Desv. típ.	,08075	,09165
	Mínimo	,37	,35
	Máximo	,70	,83
Indice TEI Septo	Rango	,33	,48
	Media	,5120	,4801
	Mediana	,4694	,4755
	Desv. típ.	,24849	,10885
	Mínimo	,30	,29
Indice TEI Tricúspide	Máximo	2,13	,79
	Rango	1,83	,50
	Media	,4649	,4736
	Mediana	,4574	,4625
	Desv. típ.	,09642	,08968
	Mínimo	,27	,31
	Máximo	,68	,72
	Rango	,41	,40

Cuando analizamos los valores del Doppler tisular del flujo transmitral y transtricuspídeo según presencia o no de PCAs (Tablas 26 y 27) observamos que hay poca variación en los valores sobre todo en los tiempos (TCI, TRI, TE) mitrales y tricuspídeos.

TABLA 26 <i>Tisular Mitral</i>		<i>Ductus Significativo</i>		
		NO	SI	TOTAL
S' Mitral (mm/s)	Media	27,645	29,012	28,298
	Desv. típ.	7,5910	7,6337	7,6207
	Mediana	25,000	28,000	27,000
	Mínimo	16,0	13,0	13,0
	Máximo	51,0	48,0	51,0
E' Mitral (mm/s)	Media	26,957	27,729	27,326
	Desv. típ.	9,3215	8,8967	9,1036
	Mediana	26,000	27,000	26,000
	Mínimo	12,0	12,0	12,0
	Máximo	54,0	56,0	56,0
A' Mitral (mm/s)	Media	38,538	42,882	40,612
	Desv. típ.	12,1383	14,7272	13,5739
	Mediana	38,000	38,000	38,000
	Mínimo	18,0	18,0	18,0
	Máximo	88,0	82,0	88,0
TCI Mitral (ms)	Media	35,48	37,25	36,44
	Desv. típ.	6,903	7,739	7,390
	Mediana	37,00	37,00	37,00
	Mínimo	22	25	22
	Máximo	55	66	66
TRI Mitral (ms)	Media	41,84	42,57	42,22
	Desv. típ.	7,535	7,237	7,363
	Mediana	40,00	43,00	41,00
	Mínimo	28	26	26
	Máximo	60	61	61
TE Mitral (ms)	Media	152,82	156,73	154,69
	Desv. típ.	17,436	13,711	15,837
	Mediana	152,00	155,00	154,00
	Mínimo	120	130	120
	Máximo	196	205	205

TABLA 27 <i>Tisular Tricuspídeo</i>		<i>Ductus Significativo</i>		
		NO	SI	TOTAL
S' Tricuspídeo (mm/s)	Media	44,098	44,346	44,214
	Desv. típ.	10,6214	12,0355	11,2728
	Mediana	43,000	45,000	44,000
	Mínimo	24,0	14,0	14,0
	Máximo	70,0	71,0	71,0
E' Tricuspídeo (mm/s)	Media	41,717	42,704	42,179
	Desv. típ.	13,4003	13,3477	13,3459
	Mediana	40,000	41,000	40,000
	Mínimo	21,0	15,0	15,0
	Máximo	99,0	79,0	99,0
A' Tricuspídeo (mm/s)	Media	73,891	79,469	76,503
	Desv. típ.	19,9210	20,2133	20,1937
	Mediana	72,000	79,000	76,000
	Mínimo	11,0	21,0	11,0
	Máximo	125,0	140,0	140,0
TCI Tricuspídeo (ms)	Media	33,28	34,19	33,69
	Desv. típ.	8,297	8,311	8,290
	Mediana	33,00	33,00	33,00
	Mínimo	20	20	20
	Máximo	59	52	59
TRI Tricuspídeo (ms)	Media	39,72	41,85	40,68
	Desv. típ.	8,643	8,629	8,675
	Mediana	37,00	41,00	40,00
	Mínimo	22	22	22
	Máximo	63	74	74
TE Tricuspídeo (ms)	Media	160,25	160,68	160,45
	Desv. típ.	14,762	15,616	15,121
	Mediana	160,00	159,00	160,00
	Mínimo	126	129	126
	Máximo	188	202	202

Respecto a la relación E/E' y A/A' mitral y tricuspídea, los pacientes del Grupo II tienen ligero aumento de la relación E/E' mitral (Tabla 28). Cuando comparamos estos parámetros ante la presencia de o no de PCA significativo no encontramos ninguna diferencia (Tabla 29), ni tampoco en los índices de TEI (Tabla 30)

TABLA 28 <i>Relación E/E', A/A' y EG</i>		<i>Grupo Edad Gestacional</i>	
		< 27 SG	≥ 27 SG
Ratio E/E' Mitral	Media	15,552	17,450
	Desv. típ.	6,5743	8,8386
	Mediana	13,810	15,254
	Mínimo	7,2	6,1
	Máximo	49,2	72,5
Ratio E/E' Tricuspídeo	Media	10,025	9,703
	Desv. típ.	2,6983	2,6311
	Mediana	9,701	9,688
	Mínimo	5,1	5,3
	Máximo	16,2	16,7
Ratio A/A' Mitral	Media	12,535	14,429
	Desv. típ.	4,3599	5,1423
	Mediana	12,111	13,523
	Mínimo	5,9	7,6
	Máximo	36,1	38,4
Ratio A/A' Tricuspídeo	Media	7,457	8,434
	Desv. típ.	1,7349	8,4969
	Mediana	7,353	7,096
	Mínimo	4,3	3,9
	Máximo	13,1	63,6

TABLA 29 <i>Relación E/E', A/A' y PCAs</i>		<i>Ductus Significativo</i>	
		<i>NO</i>	<i>SI</i>
Ratio E/E' Mitral	Media	15,812	17,455
	Desv. típ.	6,2363	9,4194
	Mediana	14,167	14,583
	Mínimo	6,1	7,3
	Máximo	39,2	72,5
Ratio E/E' Tricuspídeo	Media	9,921	9,767
	Desv. típ.	2,6874	2,6402
	Mediana	9,796	9,375
	Mínimo	5,1	5,1
	Máximo	16,7	16,2
Ratio A/A' Mitral	Media	13,926	13,197
	Desv. típ.	4,5949	5,1854
	Mediana	13,265	12,545
	Mínimo	6,9	5,9
	Máximo	30,6	38,4
Ratio A/A' Tricuspídeo	Media	8,728	7,147
	Desv. típ.	8,5592	1,6667
	Mediana	7,422	6,941
	Mínimo	4,7	3,9
	Máximo	63,6	13,1

TABLA 30 <i>TEI y PCAs</i>		<i>Ductus Significativo</i>	
		<i>No</i>	<i>Sí</i>
Indice TEI Mitral	Media	,5326	,5143
	Desv. típ.	,13039	,08624
	Mediana	,5035	,4969
	Mínimo	,35	,37
	Máximo	,83	,70
Indice TEI Septo	Media	,4862	,4980
	Desv. típ.	,10156	,10601
	Mediana	,4848	,5077
	Mínimo	,29	,31
	Máximo	,72	,70
Indice TEI Tricúspide	Media	,4960	,4840
	Desv. típ.	,12764	,08068
	Mediana	,4949	,4706
	Mínimo	,30	,32
	Máximo	,80	,64

5. Análisis del flujo transmitral por Doppler y Doppler tisular: en presencia de Foramen oval permeable y Ductus significativo

5.1 Análisis flujo transmitral por Doppler

Se analizó el flujo transmitral por Doppler con la presencia de FOP y PCA

Test utilizado: Regresión Lineal Múltiple con análisis de posibles variables confundidoras o modificadoras de efecto.

La presencia de un PCA Significativo, grupo de Edad gestacional ≥ 27 semanas y FOP menor de 2 mm son factores que se relacionan con un aumento del flujo transmitral (ETM/kg) de manera significativa. Cada uno de estos factores se relacionan independientemente con el aumento del flujo transmitral.

Modelo	Coeficientes ^a							
	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		t	Sig.	Intervalo de confianza para B al 95%	
	B	Error típ.	Beta				Límite inferior	Límite superior
1 (Constante)	,490	,024			20,00	,000	,441	,538
PCAs	,138	,024	,399	5,656	,000	,090	,187	
FOPs20	-,077	,025	-,206	-3,064	,003	-,127	-,028	
GrEG	-,064	,024	-,183	-2,606	,010	-,112	-,015	

a. Variable dependiente: OndaETMKg

Variables excluidas^b

Modelo	Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad	
					Tolerancia	
1 FOPs20_PCAs	-,126 ^a	-1,106	,270	-,084	,333	
GrEG_PCAs	-,019 ^a	-,172	,864	-,013	,371	
GrEG_FOPs20	-,002 ^a	-,023	,982	-,002	,441	

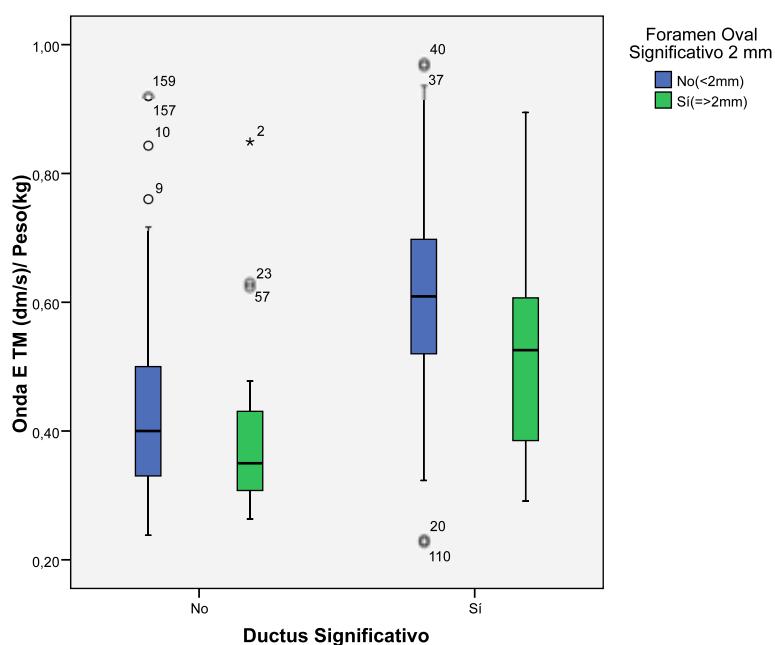
a. Variables predictoras en el modelo: (Constante), GrEG, FOPs20, PCAs

b. Variable dependiente: OndaETMKg

Results

	B	Change (%)	95% CI Lower	95% CI Upper	95% CI Range	Range Diff
GrEG, PCAs, FOPs20	-.064	,0%	-,112	-,015	,096	,000
GrEG	-,100	57,2%	-,150	-,050	,099	,003
GrEG, PCAs	-,057	10,4%	-,106	-,008	,098	,002
GrEG, FOPs20	-,108	69,0%	-,157	-,058	,099	,003

Figura 15: Gráficos de la onda A y E transmitral donde se observa un aumento de ambos parámetros en los casos de Ductus significativos y Foramen oval < 2mm



5.2 Utilidad del Flujo transmitral por Doppler como refuerzo diagnóstico de ductus significativo

Se estimó la utilidad del flujo transmitral (onda E transmitral-TM/ kg peso) como refuerzo de diagnóstico de PCAs, por análisis Curva de ROC de la capacidad global de predicción.

La capacidad global predictiva del modelo es elevada: 76,5%. Si valoramos los diferentes puntos de corte para la asignación de Onda ETM/kg para PCAs se pone de manifiesto que la especificidad al percentil 75 es superior al 87% para un valor Onda ETM/Kg > 0,61. Para un valor de Onda ETM/Kg > 0,745 la especificidad es superior al 94% (Figura 16 y Tabla 31).

Figura 16 : Curva ROC

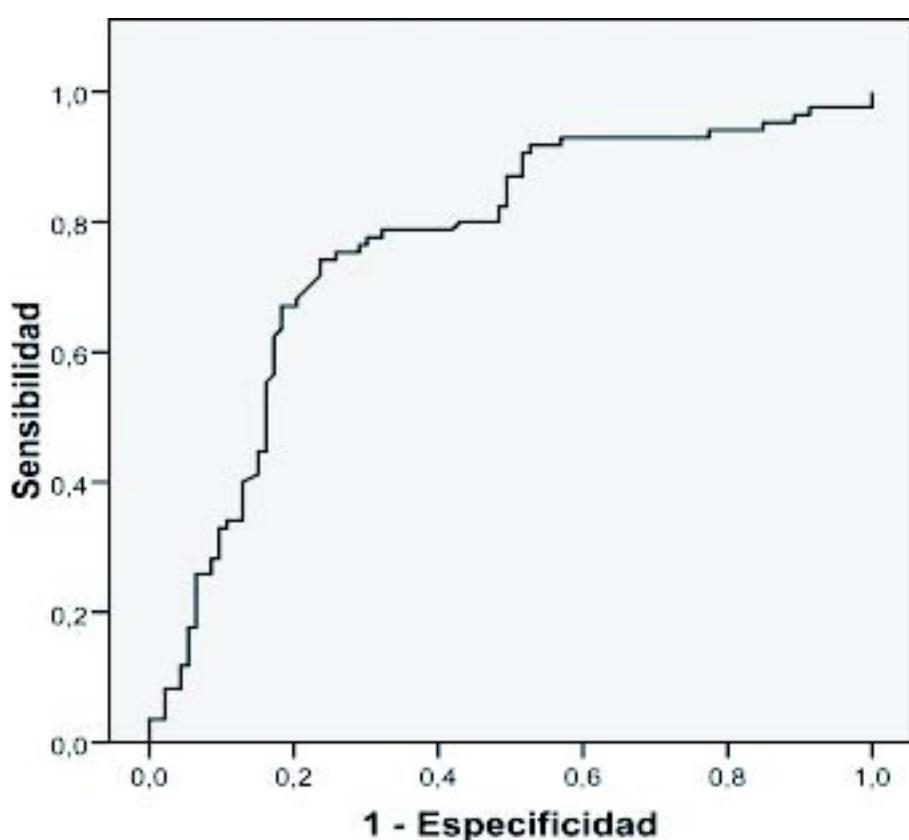


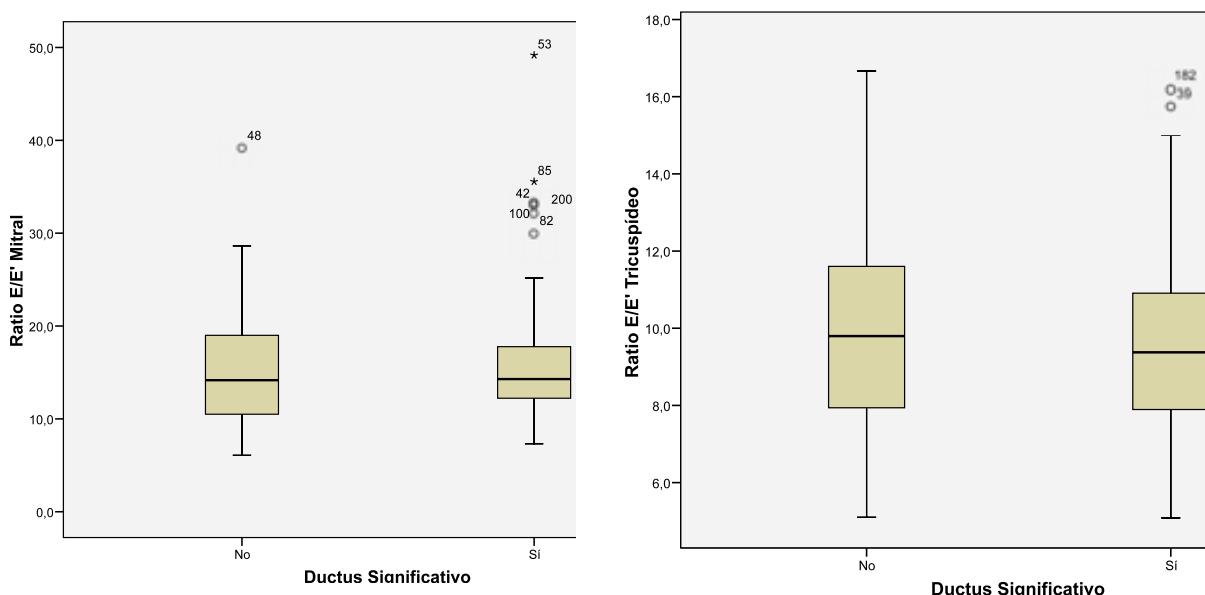
Tabla 31:**Area bajo la curva:** Variables resultado de contraste:: Onda ETM/Kg

Percentil (Cut-off)	Valor Onda E TM/kg	Sensibilidad(%)	Especificidad(%)	VP positivo (P =30%)	VP negativo (P =30%)
P 10	,2996	95,2	13,9	32,2	87,4
P 25	,3445	93,0	41,9	46,7	93,3
P 50	,4806	75,3	73,11	54,55	87,35
P 75	,6119	37,6	87,1	55,6	76,5
P 90	,7456	14,1	94,6	52,9	71,9

Área
,765

5.3 Análisis del flujo transmitral y transtricuspídeo por Doppler tisular: Relación E/E' mitral y tricuspídea

No se observaron cambios en la relación E/E' mitral y tricuspídea ante la presencia de un PCA amplio.

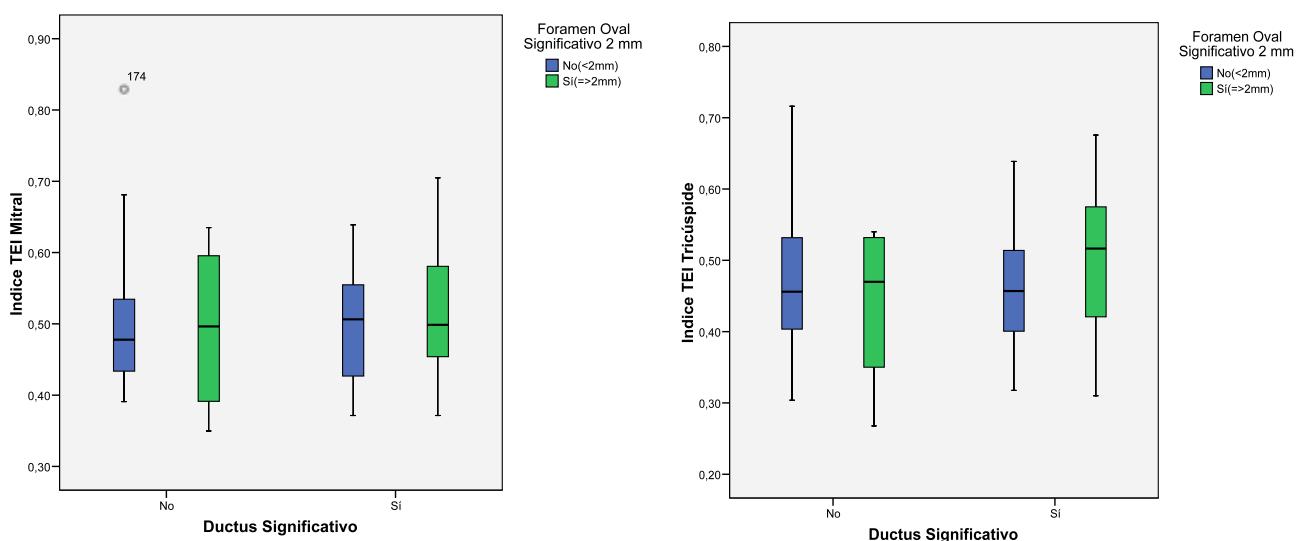
Figura 17: Gráficos de Ratio E/E' mitral y tricuspídeo con y sin PCA

6. Análisis del Tei-tisular: en presencia de Foramen oval permeable y Ductus significativo

En el caso de los valores del Tei-tisular no existe una diferencia significativa entre los diferentes grupos: con/sin PCA, en presencia o no de FOP (Tabla 32). Además las medidas tienen una medida de dispersión elevada, indicación de alta variabilidad de las medidas registradas.

TABLA 32		<i>Foramen Oval Significativo 2 mm</i>			
		No(<2mm)		Sí (>2mm)	
<i>Ductus Significativo</i>		No	Sí	No	Sí
<i>Indice TEI Mitral</i>	Media	,5078	,4988	,4934	,5231
	Desv. típ.	,09262	,07750	,10894	,09176
	Mediana	,4872	,4986	,4963	,5032
	Mínimo	,39	,37	,35	,37
	Máximo	,83	,64	,64	,70
<i>Indice TEI Septo</i>	Media	,5097	,4647	,4605	,5016
	Desv. típ.	,22620	,10071	,10534	,09498
	Mediana	,4848	,4478	,4576	,5194
	Mínimo	,32	,31	,29	,32
	Máximo	2,13	,71	,72	,70
<i>Indice TEI Tricúspide</i>	Media	,4618	,4610	,4536	,4923
	Desv. típ.	,10328	,07893	,09895	,10354
	Mediana	,4560	,4578	,4765	,5165
	Mínimo	,28	,32	,27	,30
	Máximo	,80	,64	,61	,68

Figura 18: Gráficos del TEI tisular mitral y tricuspideo en presencia o no de PCAs y FOP>2mm



No se observaron diferencias significativas del TEI tisular mitral, septal ni tricuspidéo entre los < ó ≥ de 27 semanas (Tabla 25 y Figura 19), ni según la presencia de o no de PCA amplio (sin valoración de FOP) (Tabla 30).

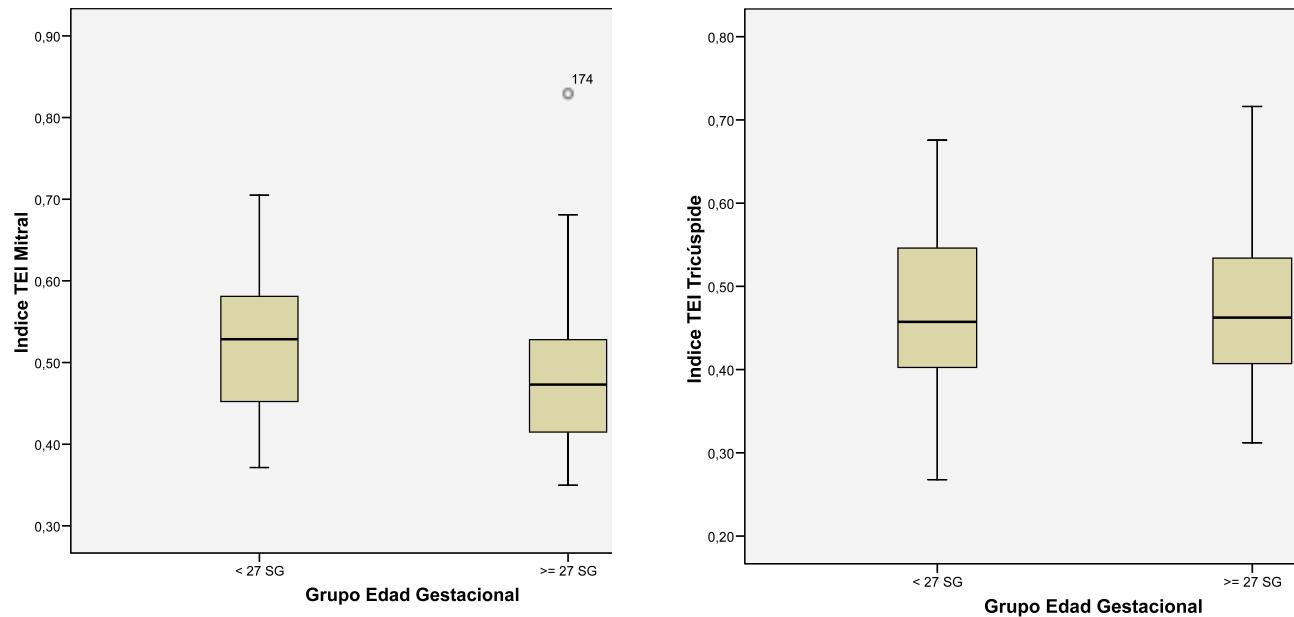


Figura 19: Gráficos TEI mitral y tricuspidéo tisular según edad gestacional

7. Análisis de la presencia de morbilidad y/o mortalidad por Ductus: en presencia de Foramen oval permeable, Ductus y Edad Gestacional

7.1 Alteración Ecografía cerebral

Respecto al análisis de la Presencia de Alteraciones en la Ecografía cerebral al final del estudio en función de la presencia de Foramen Oval Permeable, Ductus Significativo y Grupo de Edad gestacional el Test utilizado fue Regresión Logística Binaria con análisis de posibles efectos de confusión y modificadores de efecto.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a								
FOPc(1)	-,590	,578	1,042	1	,307	,554	,179	1,721
PCAc(1)	2,199	,835	6,931	1	,008	9,014	1,754	46,323
GrEG(1)	-1,302	,778	2,805	1	,094	,272	,059	1,248
Constante	-1,143	,489	5,472	1	,019	,319		

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: FOPc, PCAc, GrEG.

El estudio indica que tener un FOP grande y ser del grupo de ≥ 27 semanas de gestación son factores protectores de Ecografía cerebral alterada (B negativos) pero no de manera significativa probablemente por falta de n . Por otro lado tener un PCA es un factor de riesgo independiente y estadísticamente significativo de presentar una ecografía cerebral alterada con un OR de 9.0.

7.2. Morbi-mortalidad

-Análisis de la Presencia de Morbilidad y/o Mortalidad por Ductus (comparación Vivos Normales con Anormales (Muertos o con secuelas)) al final del estudio en función de la presencia de Foramen Oval Permeable, Ductus Significativo y Grupo de Edad gestacional.

Test Utilizado: Regresión Logística Binaria con análisis de posibles efectos de confusión y modificadores de efecto.

Variables en la ecuación

	B	E.T.	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	I.C. 95,0% para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1	GrEG	-,552	,727	,577	1	,448	,576	,139 2,393
	FOPs20(1)	-,562	,608	,854	1	,355	,570	,173 1,878
	PCAc(1)	1,502	,744	4,071	1	,044	4,490	1,044 19,315
	Constante	-,221	,747	,088	1	,767	,802	

a. Variable(s) introducida(s) en el paso 1: GrEG, FOPs20, PCAc.

Variables que no están en la ecuación

		Puntuación	gl	Sig.
Paso 2 ^a	Variables	FOPs20(1) by PCAc(1)	,182	1 ,670
	Estadísticos globales		,182	,670
Paso 3 ^b	Variables	FOPs20(1) by PCAc(1)	,001	1 ,971
	Estadísticos globales	GrEG by FOPs20(1)	,225	,635
Paso 4 ^c	Variables		,407	2 ,816
	FOPs20(1) by PCAc(1)	,001	1 ,980	
	GrEG by PCAc(1)	,267	1 ,606	
	GrEG by FOPs20(1)	,119	1 ,730	
Estadísticos globales		,670	3 ,880	

a. Variable(s) eliminada(s) en el paso 2: FOPs20 * PCAc .

b. Variable(s) eliminada(s) en el paso 3: GrEG * FOPs20 .

c. Variable(s) eliminada(s) en el paso 4: GrEG * PCAc .

El estudio indica que tener un FOP grande y ser del grupo de ≥ 27 semanas de gestación son factores protectores de RNP anormales (muertos o con secuelas)(B negativos) pero no de manera significativa probablemente por falta de n . Por otro lado tener un PCA es un factor de riesgo independiente y estadísticamente significativo de presentar una secuela o de mortalidad

- Análisis de ocurrencia de mortalidad por Ductus al final del seguimiento en función del Grupo Edad Gestacional

Test Utilizado: Análisis de Supervivencia con curvas de Kaplan Meyer

Los RNP de < 27 semanas tienen una mayor mortalidad por Ductus durante el seguimiento del estudio (Figura 20)

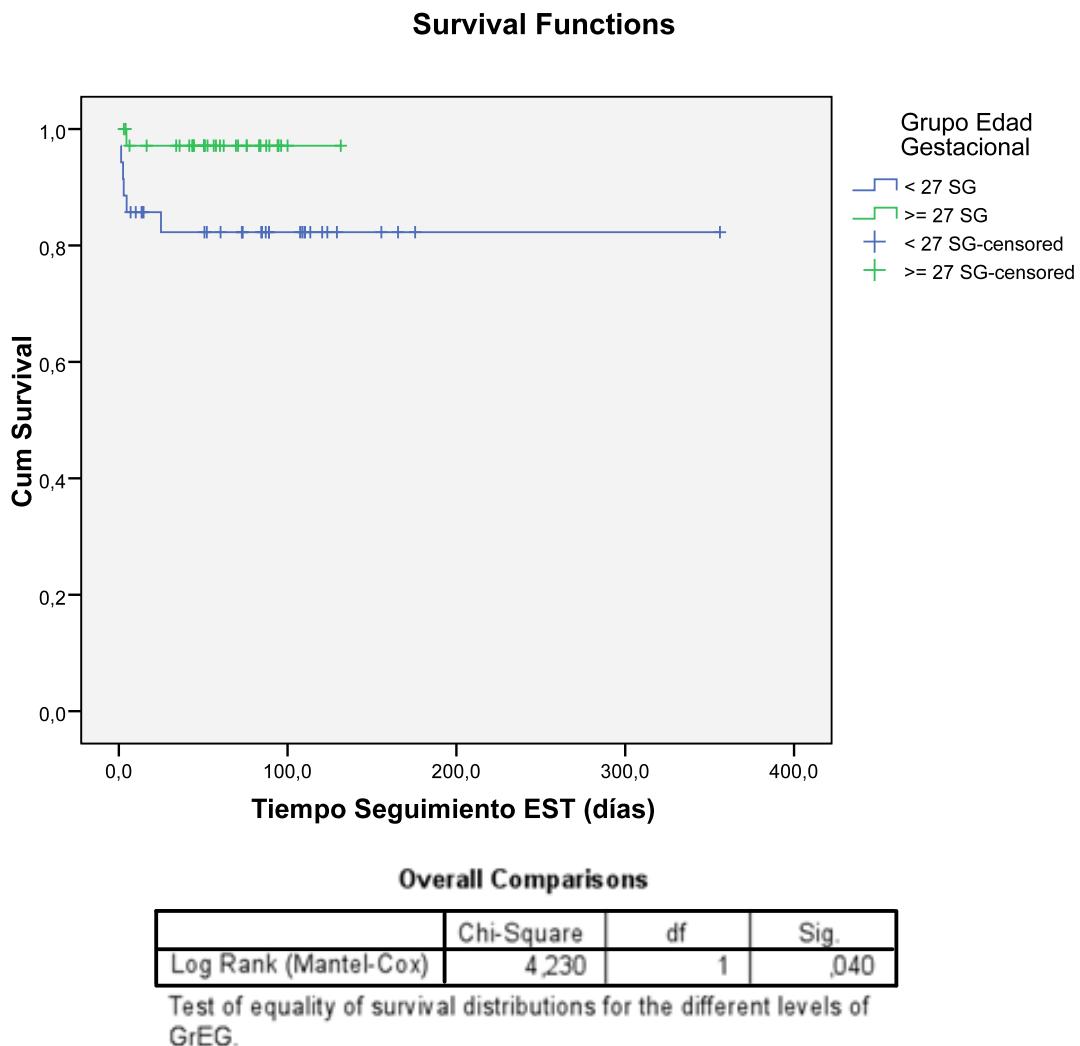


Figura 20: Curva de Kaplan-Meyer: Análisis de seguimiento y supervivencia según Edad gestacional

12.8 Estudio de la capacidad predictiva de la Ecocardiografía precoz

La primera ecocardiografía se realizó entre las 6 y 24 horas de vida (media 14,5 horas) en todos los pacientes, repitiéndose entre las 12 y 24 horas siguientes y sucesivamente, hasta confirmar cierre del PCA o PCA no significativo (< 1,4mm/kg).

En el grupo de los RNP < 27 semanas el tiempo de seguimiento para verificar el cierre del ductus fue mayor que en los de ≥ 27 semanas. En ese 2º grupo el 100% de los RNP tenían un cierre completo del PCA a las 100 horas de vida, mientras que en el grupo de < 27 semanas hasta el 60% persistía el PCA abierto en ese mismo momento (Figuras 21 y 22)

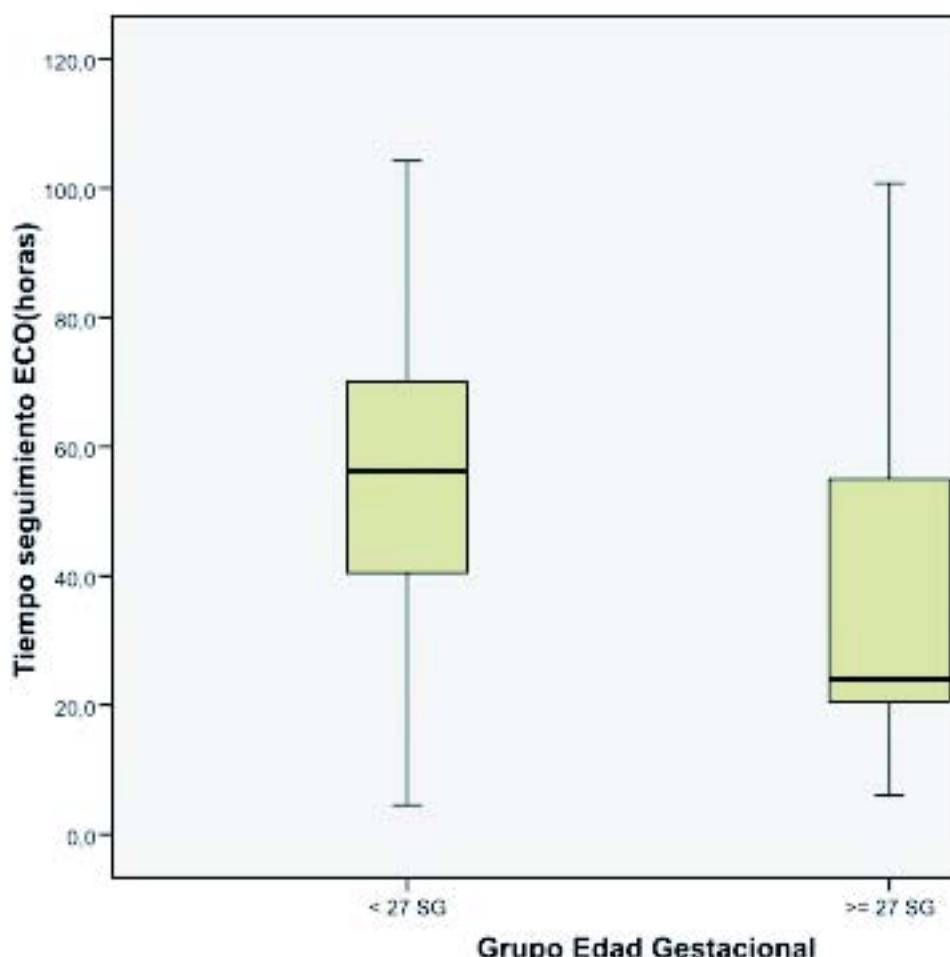
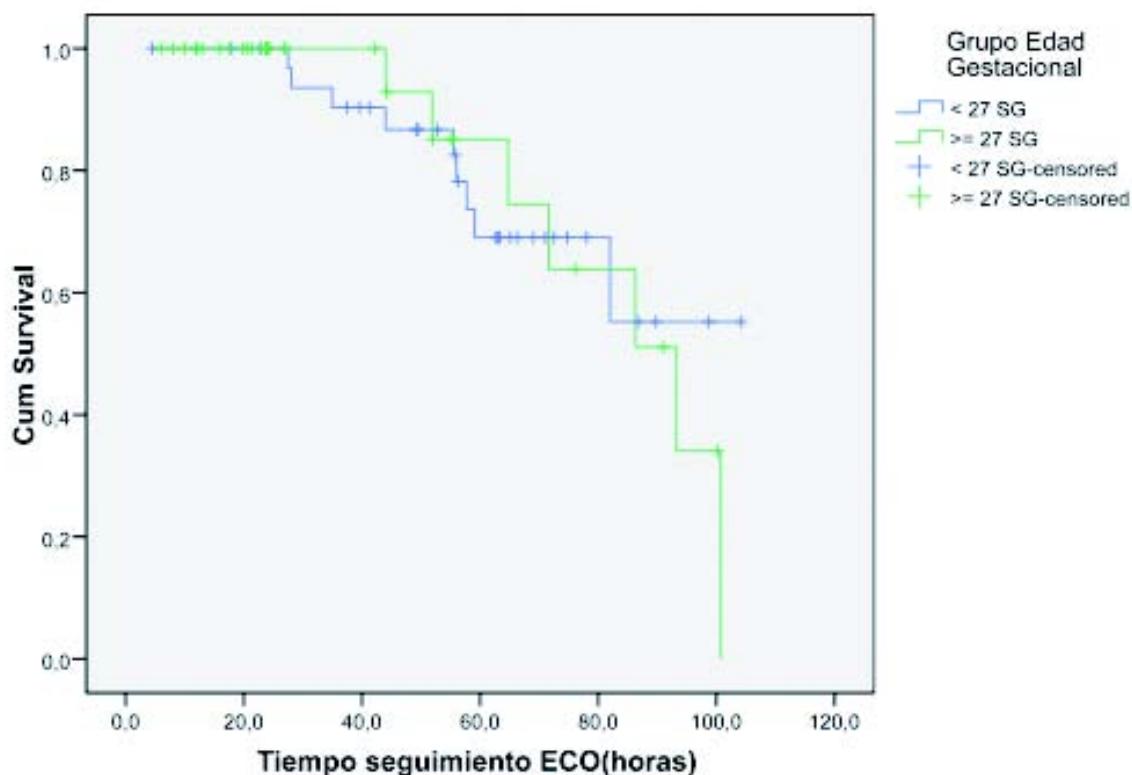


Figura 21: Gráfico de horas de seguimiento en realización de ECOs en < y ≥ 27 semanas.
El Grupo I tiene seguimiento durante más tiempo

Utilizando el análisis con curvas de Kaplan Meyer observamos la probabilidad de la presencia de PCA según las horas de vida y el Grupo gestacional. Se observa como los RNP del Grupo I (< 27 semanas) requieren más tiempo de seguimiento, mientras que en el Grupo II a las 100 horas en todos los pacientes el PCA se ha cerrado

Figura 22: Curvas de Kaplan Meyer de tiempo de seguimiento en horas para la realización de ECOs según grupos de Edad gestacional



Para realizar el estudio de la capacidad predictiva de la presencia de Ductus en fase precoz (PCAs en primera ECO) sobre la ocurrencia de Ductus significativo posterior (PCAc) se utilizaron los siguientes análisis:

1. Estudio de índices diagnósticos
2. Estudios de Correlación

1-Estudio de Indices diagnósticos:

Tabla de contingencia PCAs * PCAc

			PCAc		Total
PCAs	No	Recuento	No	Sí	
		% de PCAs	23	0	23
Sí	Recuento	100,0%	,0%	,0%	100,0%
		% de PCAs	9	38	47
Total	Recuento	19,1%	80,9%	100,0%	
		32	38	70	
		45,7%	54,3%	100,0%	

Sensitivity	100,000%	90,819 to 100,000 (Wilson)
Specificity	71,875%	54,625 to 84,435 (Wilson)
False positive	28,125%	15,565 to 45,375 (Wilson)
False negative	,000%	,000 to 9,181 (Wilson)
Likelihood Ratio:		
Positive	3,556	
Negative	,000	
inverse Negative	.	
<hr/>		
Predictive Values		
(95% Asymptotic Confidence interval)		
Hypothetical Prevalence	Positive	Negative
<hr/>		
40,00%	70,330 (57,668 to 80,486)	100,000 (100,000 to 100,000)
50,00%	78,049 (67,142 to 86,085)	100,000 (100,000 to 100,000)
60,00%	84,211 (75,401 to 90,272)	100,000 (100,000 to 100,000)
70,00%	89,243 (82,663 to 93,521)	100,000 (100,000 to 100,000)
80,00%	93,431 (89,099 to 96,116)	100,000 (100,000 to 100,000)
90,00%	96,970 (94,843 to 98,236)	100,000 (100,000 to 100,000)
<hr/>		

Como vemos tener un PCAs ($> 1,4 \text{ mm/Kg}$) en la primera ECO tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 72% (falsos negativos 0% y positivos del 28%) en seguir teniendo un PCA significativo en los controles siguientes

2. Estudio de Correlación.

Correlaciones

		PCAs	PCA _c
PCAs	Correlación de Pearson	1	,762**
	Sig. (bilateral)		,000
	N	72	70
PCA _c	Correlación de Pearson	,762**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	70	70

**. La correlación es significativa al nivel 0,01

Se observó que tener un Ductus significativo en la primera ecografía ($> 1,4\text{mm/kg}$) antes de las 24 horas, presentaba una correlación con la presencia de PCA Significativo posterior, de forma significativa, con un índice de Correlación de 0,762 (p: 0,01).

F. Discusión

Análisis y Discusión

1. Análisis estadístico de los datos

1.1 Morbilidad y mortalidad relacionada con ductus

La persistencia del PCA se ha relacionado con una mayor morbilidad y mortalidad en los RNP. En este estudio prospectivo corroboramos esta asociación. Encontramos una correlación significativa del ductus con el grado de inmadurez (más incidencia en < 27 semanas de gestación), mayor morbilidad (hemorragia intracraneal, hemorragia pulmonar) y mortalidad, sobre todo en los RNP más pequeños como ya estaba descrito en la literatura¹⁰⁶. En referencia a la enfermedad crónica pulmonar, el uso de corticoides maternos para la maduración fetal ha originado una disminución de la incidencia de la EMH y esto ha condicionado también variaciones en la incidencia de la DBP¹⁰⁷.

El desarrollo de DBP en nuestro estudio, aunque está asociado a la presencia de ductus, está más relacionado con el número de infecciones nosocomiales. El número de infecciones es mayor en los RNP < 27 semanas, probablemente debido a una estancia más prolongada en la UCI neonatal (por su menor edad gestacional), hallazgo referido también por otros autores¹⁰⁸.

La razón por la que el PCA aumenta la mortalidad todavía es desconocida, pero evidentemente puede estar relacionada con la fisiopatología del PCA. El shunt izquierda-derecha generado a su través, cuando es significativo, afecta a la circulación pulmonar y sistémica resultando en una sobrecirculación pulmonar y una disminución de la perfusión sistémica, respectivamente. El flujo pulmonar aumentado puede provocar edema, necesidad de mayor soporte ventilatorio, mal desarrollo de la estructura alveolar y, por último DBP. La disminución de la circulación sistémica, con hipotensión, afecta a la extracción de oxígeno tisular resultando en fallo multiorgánico y lesión tisular¹⁰⁹. Como vemos en nuestro grupo, en los 7 RNP que fallecieron en relación a un PCA, éste condicionó un fallo multiorgánico. Una explicación alternativa sería que el PCA por sí mismo pudiera ser un marcador de enfermedad grave y no la causa, sin embargo, en nuestra serie el PCA significativo se asocia a mayor mortalidad y morbilidad (secuelas) como variable independiente.

Debido a la mortalidad y morbilidad relacionada con el ductus sigue siendo necesario su tratamiento, ya sea médico o quirúrgico, durante los primeros días de vida¹¹⁰. Pero hay que identificar cuál PCA se va a cerrar espontáneamente¹¹¹ y cuál no, pues el tratamiento no está exento de riesgos. Algunos grupos realizan tratamientos profilácticos tratando de manera indiscriminada a todos los RNP, pero en estos trabajos no ha visto disminuido la incidencia de hemorragia intracranal ni de DBP^{6,7}. En nuestra Unidad no se realiza tratamiento profiláctico del ductus, sólo se tratan los ductus que son sintomáticos, de ahí la importancia de obtener parámetros precoces de repercusión hemodinámica.

1.2 Datos clínicos y ecocardiográficos

En la actualidad se sigue buscando un dato clínico y ecocardiográfico precoz que nos identifique el PCA que va a ser sintomático^{112,113}. La TA diastólica baja en el ductus es debida al robo de sangre de la circulación sistémica hacia la circulación pulmonar, y es un dato clínico de repercusión hemodinámica, así como la taquicardia compensadora, provocada para aumentar el volumen latido del VI. Ambos datos (TA diastólica baja y taquicardia) aparecen cuando el ductus es muy amplio y ya ha condicionado daño tisular^{114,115}. La monitorización del BNP (péptido natriurético), hormona segregada cuando el VI se dilata, puede ser un marcador útil del ductus con repercusión hemodinámica¹¹⁶ (en nuestro estudio no se ha evaluado).

En el RNP con ductus amplio no existe una disminución de la contractilidad miocárdica y cuando aparece disfunción sistólica miocárdica debemos pensar en algún otro proceso intercurrente. Si tenemos una disminución de la fracción de eyección del VI provocada por el ductus, ello sería originado también por robo diastólico significativo sobre la circulación sistémica e indicaría un deterioro sistémico muy grave.

En nuestro estudio no existe ningún dato clínico precoz que sugiera la existencia de ductus, la frecuencia cardiaca y tensión arterial (sistólica, diastólica y media) son similares en los pacientes con y sin ductus, probablemente debido al protocolo de la Unidad. En nuestra Unidad el ductus se trata antes que aparezca repercusión clínica grave, pero por lo que deducimos de nuestro estudio, dicho tratamiento no es lo suficientemente precoz.

La respuesta de los tejidos ductales (inmadurez de la musculatura lisa) es mucho más débil en el RNP, lo cual conduce a que si el proceso de adaptación cadiorrespiratorio postnatal no es óptimo (hipoxia, anemia...) el ductus no se cierre. Se ha sugerido que el retraso del cierre del ductus es un hecho invariable en todo RNP inferior a 32 semanas¹¹⁷, sin embargo estudios ecocardiográficos realizados de forma sistemática en RNP de menos de 30 semanas sugieren que en la mayoría de ellos se cierra en el curso de los tres a cuatro primeros días, incluso ante la presencia de patología respiratoria¹¹⁸. Como vemos en nuestra serie algunos pacientes presentan ductus permeables durante bastante tiempo tras el nacimiento (en los < 27 semanas el 60% de los ductus sigue permeable a las 100 horas de vida, a pesar de haber iniciado el tratamiento médico correspondiente, sea ibuprofeno o sea indometacina).

Dentro de los datos ecocardiográficos el tamaño sigue siendo el más importante, un PCA > 1,4 mm/kg es un parámetro que indica ductus significativo¹¹⁹. Algunos grupos consideran la relación AI/Ao como un dato ecocardiográfico de repercusión hemodinámica¹¹, en nuestro estudio este parámetro no tiene un valor significativo. Probablemente existe una variabilidad importante en el registro de los tamaños de AI y de raíz aórtica, de ahí que no nos aporte ninguna información.

1.3 Ductus y flujo transmitral: relación con Foramen oval permeable

El flujo transmitral está aumentado en todos los RNP con PCAs. El PCA provoca un aumento del retorno de la sangre a través de las venas pulmonares a la AI, generando un aumento en el llenado VI.

En el estudio de Pollick¹²⁰, un estudio con cálculo de Qp/Qs por cateterismos en adultos con CIA, se determinó que el shunt a través de un defecto interauricular menor de 2 mm no aumentaba el flujo pulmonar. Se ha considerado 2 mm como límite de FOP pequeño en algunos estudios en RNP¹⁰⁵.

En nuestra serie el aumento del flujo transmitral en los RNP con ductus amplios es mayor con un FOP menor de 2 mm. En los FOP de pequeño tamaño con ductus amplios la membrana de la fosa oval se abomba izquierda-derecha como signo indirecto de presión auricular aumentada. Debido al flujo transmitral aumentado sería

esperable encontrar una aumento de la relación E/E' mitral como indicativo de PCP aumentada, sin embargo esto no se cumple en nuestra serie. Probablemente la *compliance* auricular izquierda del RNP puede compensar esta elevación que supone el aumento de llenado del VI y dados los valores tan bajos del Doppler tisular en el RNP no se observa elevación de la relación E/E'. Si existe un FOP > 2mm parte del flujo va al VD, sin generar sobrecarga de dicho ventrículo (el flujo transtricuspídeo no aumenta ostensiblemente ni aparece hipertensión pulmonar). Se observa en nuestra serie que tener un FOP grande (> 2mm) y ser del grupo de Edad gestacional de ≥ 27 semanas son factores protectores, aunque de manera no significativa, de presentar una peor evolución durante el ingreso (incluido alteración ecográfica cerebral o muerte). Las limitaciones del estudio se deben a que se trata de una serie pequeña.

1.4 Doppler tisular en RNP

Las medidas de Doppler tisular tienen una medida de dispersión (desviación estándar) muy elevada, lo que indica alta variabilidad de las medidas registradas, siendo una técnica con poca reproducibilidad.

En algunas series se ha observado un aumento del tiempo de relajación isovolumétrico en los casos de RNP con shunt amplio, en nuestra serie no hay cambios en los RNP con y sin ductus^{121,122}. En los primeros días de vida los parámetros identificados por Doppler tisular (S', E', A', TCI, TRI, TE mitral y tricuspídeo) varía poco en los < y \geq de 27 semanas, y se ve poco afectado por la existencia de un ductus. No podemos, por tanto, establecer ningún criterio diagnóstico de ductus significativo relacionado con el estudio de Doppler tisular.

2. Rentabilidad diagnóstica de la técnica

La realización del Doppler tisular dentro del estudio ecocardiográfico del ductus en los RNP de nuestra serie no aporta más información de lo que sabemos hasta ahora. Sin embargo, la valoración del flujo transmitral y la asociación con un FOP < o > de 2 mm, nos puede ayudar a identificar los pacientes con ductus con repercusión hemodinámica. Un flujo transmitral con una onda E transmitral/kg de peso a superior a 0,61 tiene una especificidad del 87% para reforzar el diagnóstico. Para un valor de Onda ETM/Kg > 0,745 la especificidad es superior al 94% de que

estemos antes un PCA significativo. Ante un PCA en límites de tamaño, por tanto, podemos valorar el flujo transmitral como dato indirecto de repercusión hemodinámica y catalogar mejor a los ductus como significativos o no. A su vez vemos que los pacientes con FOP pequeño, en presencia de ductus, tienen mayor flujo transmitral, influyendo en la repercusión hemodinámica.

En este estudio puntualizamos algo más el tratamiento médico precoz del cierre del ductus, aunque con sus limitaciones al ser una serie pequeña. Tener un Ductus significativo (PCAs > 1,4 mm/kg) en la primera ecografía, antes de las 24 horas, tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 72% de seguir teniendo un PCA significativo en los controles siguientes. De ahí se puede deducir que en los RNP de < 27 semanas, cuya tasa de cierre del ductus es tan lenta, si se observa un PCAs antes de las 24 horas se debe iniciar el tratamiento médico para su cierre, sin necesidad de esperar al resultado de nuevos controles ecocardiográficos.

G. Conclusiones

Conclusiones en relación a los objetivos planteados en la tesis

1. Los RNP de < 27 semanas de gestación se asocian a mayor necesidad de administración de surfactante, mayor incidencia de ductus y de necesidad de cierre quirúrgico, más secuelas al alta, mayor incidencia de infecciones nosocomiales que los RNP \geq 27 semanas. Sin embargo, no se ha visto relación con el tratamiento tocolítico previo, administración de corticoides maternos o antibioterapia materna previa, Displasia broncopulmonar, alteraciones en la Ecografía cerebral o incidencia de hemorragia cerebral.
2. El ductus tiene mayor incidencia en el sexo femenino, en el grupo de RNP < 27 semanas, y está relacionado con mayor alteración en la ecografía cerebral, mayor incidencia de hemorragia pulmonar y fallecimiento.
3. El desarrollo de Displasia broncopulmonar está más relacionado con el número de infecciones nosocomiales durante el ingreso de los pacientes que con el ductus en sí.
4. En nuestra serie no existe ningún dato clínico precoz que sugiera la existencia de ductus. La frecuencia cardiaca y tensión arterial (sistólica, diastólica y media) es similar en los pacientes con/sin ductus
5. El dato ecocardiográfico ratio aurícula izquierda/ aorta es un dato poco específico de ductus significativo.
6. La persistencia del ductus arterioso provoca un aumento del flujo transmitral y este flujo es mayor si existe además un Foramen oval permeable de pequeño tamaño (< 2 mm). Un flujo transmitral con una onda E transmitral/kg de peso $>$ 0,61 tiene una especificidad del 87% de que estemos ante un PCA significativo. Ante un PCA de tamaño límite (se considera significativo PCA $>$ 1,4 mm/kg) la medición del flujo transmitral nos puede ayudar a incluirlo como significativo o no.
7. El ductus es un factor de riesgo independiente para presentar una Ecografía cerebral alterada. Tener un FOP grande ($>$ 2mm) y ser del grupo de Edad

gestacional de \geq 27 semanas son factores protectores, aunque de manera no significativa.

8. El ductus es un factor de riesgo independiente para presentar una peor evolución durante el ingreso (incluido muerte). Tener un FOP pequeño ($< 2\text{mm}$) y ser del grupo de Edad gestacional de < 27 semanas son también factores de riesgo, aunque de manera no significativa.

9. No existen diferencias en los valores del Doppler tisular entre los RNP $<$ y \geq de 27 semanas, ni en los pacientes con y sin ductus. Las medidas de Doppler tisular tienen valores similares entre los grupos comparados y es una técnica con poca reproducibilidad.

10. Los RNP de < 27 semanas tienen una tasa elevada de cierre muy lento del ductus, estando en un 60 % de los casos todavía abierto a las 100 horas de vida.

11. Tener un Ductus significativo (PCAs $> 1,4 \text{ mm/kg}$) en la primera ecografía, antes de las 24 horas, tiene una sensibilidad del 100% y especificidad del 72% en seguir teniendo un PCA significativo en los controles siguientes (PCAc). De ahí se puede deducir que en los RNP de < 27 semanas, cuya tasa de cierre lento del ductus es tan elevada, si se observa un PCAs antes de las 24 horas se debe iniciar el tratamiento médico para su cierre, sin necesidad de esperar nuevos controles ecocardiográficos.

12. En este estudio insistimos en la necesidad de un tratamiento médico precoz del ductus, aunque con las limitaciones inherentes a ser una serie pequeña.

H. Anexos

Anexos 1: Recogida Datos: Variables estudiadas

1.Datos de filiación:

- Sexo
- Edad gestacional
- Fecha de nacimiento/ Hora de nacimiento

2.Datos obstétricos

- Motivo prematuridad (Bolsa rota, sospecha infección, RCIU, gemelaridad...)
- Biopsia placentaria y cultivos
- Leucocitos maternos y PCR (analítica pre-parto)
- Tipo parto: cesárea, vaginal eutóxico, instrumentalizado
- Fecundación in Vitro: Si/No
- Tocolíticos empleados (no, Atosibán otros)
- Antibióticos maternos(Si/No)

2.Datos clínicos generales:

- Test de Apgar
- Peso al nacimiento
- Talla
- Intubación sala de partos (Si/No)
- Surfactante: si/no
- Albúmina, nº leucocitos y Hto al ingreso
- Eco cerebral: si/ no (hallazgos patológicos: grado hemorragia)

3.Datos clínicos en el momento de la Ecocardiografía:

Datos clínicos:

- Fecha / Hora realización ECO
- Peso
- SatHb
- Tensión arterial en el momento de la exploración (sistólica, diastólica y media)
- Ventilación mecánica: si/no (Convencional/ Alta frecuencia)
- Presión media vía aérea (MAP)
- CPAP: si/no
- FiO2 en el momento de la ECO
- Tratamiento indometacina/ ibuprofeno
- Datos insuficiencia renal: anuria: si/no
- Coagulopatía: si/no
- Soporte inotrópico: nº drogas

4.Datos ecocardiográficos:

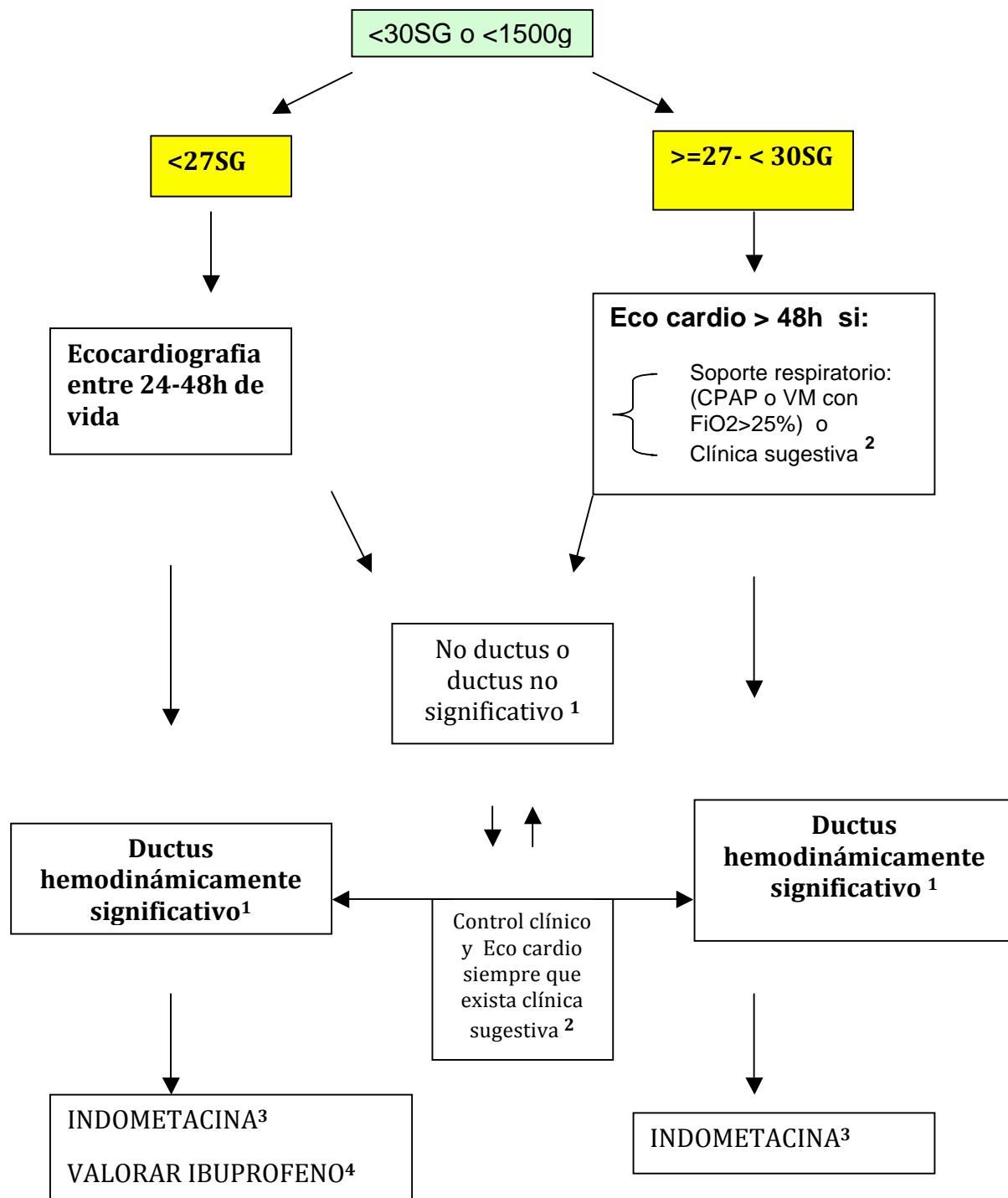
1. Datos anatómicos: -Raíz aórtica, AI, rama pulmonar izquierda, tamaño foramen oval, tamaño

PCA, aorta descendente, DDVD, DSVI (en mm)
2. Datos Doppler Pulsado: Flujo transmitral y transtricuspídeo: onda E/ A, gradiente a través IT, gradiente a través de FOP y PCA, y si existe a través de IM, flujo robo aorta descendente
3. Datos Doppler tisular:
A nivel de anillo mitral, septal y transtricuspídeo:
Pico sistólico
Onda E' y onda A'
Tiempo contracción isovolumétrica ventricular (TCI)
Tiempo eyección (TE)
Tiempo relajación isovolumétrica ventricular (TRI)
Relación E/E' en mitral y tricúspide
4.Datos seguimiento:
-Tiempo estancia en UCI neonatal
-Días ventilación mecánica en relación a EMH
-Tiempo total de hospitalización
-Evolución Ductus:
Tratamiento médico: Ibuprofeno si/no
Indometacina si/ no
Nº dosis fármaco
Fecha y hora tto
2ªTanda de tto: si/no
Fecha y nºdosis
Cirugía: si/no Fecha
-Complicaciones:
Hemorragia cerebral: Eco cerebral (Grado de HIV 0-4)
Hemorragia pulmonar (Si/No)
Displasia broncopulmonar (No, leve, grave)
TAC pulmonar (no/ normal/ anormal)
Perforación intestinal/ Enterocolitis necrotizante
Infección de transmisión vertical (Si/No)
Número total de infecciones nosocomiales
-Exitus:
Fecha
Causa muerte

Anexos 2: Hoja de Recogida de Datos clínicos y de Ecocardiográficos

RECOGIDA DATOS ECO Y DUCTUS EN PREMATUROS		
NºH: Fecha ECO:	Nombre Hora:	
Datos clínicos y ecocardiográficos:		
Peso: SatHb TA sistólica TA diastólica TA media FC VM MAP CPAP FiO2 IRA Cr Coag. NDI (nºdrogas) FE F.acort	AoA AE BPE FOP PCA AoD DDVI DDVD Onda E-M Onda A-M Mitral E-VTI Mitral A-VTI Onda E-T Onda A-T Grad. IT Grad. FOP Grad.PCA Grad.IM VTI-Ao Asc sub VTI-Ao Desc A VTI-Ao Desc R	DTI Mitral S' E' A' TCI TRI TE Septal S' E' A' TCI TRI TE Tricúspide S' E' A' TCI TRI TE

3. Protocolo de tratamiento del PCA en Hospital Vall d'Hebrón (HUVH)



1. DUCTUS HEMODINÁMICAMENTE SIGNIFICATIVO:

- Tamaño del ductus en 2D: >1.4 mm/kg (S 94% y E 90%)
- Ratio LA/Ao > 1.4 (S 92% y E 91%)
- Valoración por cardiología: 1.- Dilatación cavidades izquierdas; 2.- Patrón del flujo del ductus pulsátil (S 93 % y E 100%); 3.- Inversión del flujo diastólico en Ao descendente (S 68% y E 85%)

2. CLÍNICA SUGESTIVA:

- **Empeoramiento respiratorio:** aumento requerimientos FiO₂, dificultad en el destete respiratorio, etc.
- **Soplo sugestivo**
- **Signos clínicos de shunt izquierda-derecha:** diferencial de tensiones sistodiastólicas, pulsos saltos, acidosis metabólica, cardiomegalia, hepatomegalia, Edema pulmonar o Hemorragia pulmonar, latido hiperdinámico

3. CIRUGÍA:

En caso de contraindicación al tratamiento⁵ o fracaso tras la administración de 2 tandas del fármaco, con persistencia de ductus hemodinámicamente significativo y asistencia respiratoria. Si no precisa ventilación mecánica se revalorará el caso tras 24-48h de tratamiento médico .

4. IBUPROFENO:

Se valorará la utilización en aquellos pacientes con alto riesgo de disfunción renal o perforación intestinal, sin existir contraindicaciones claras para el tratamiento:

- Tratamiento muy precoz < 24-48h
- Administración de corticoides post-natales
- RCIU severo (< p3) con Doppler patológico
- Creatinina > 1.2 mg/dl

5. CONTRAINDICACIONES AL TRATAMIENTO CON INDOMETACINA:

- Creatinina > 1.7 mg/dl
- Oligo-anuria (diuresis < 1 cc/Kg/h)
- Sangrado activo gastrointestinal o renal
- Plaquetas < 50.000/mm³ (sin sangrado activo)
- ENC precoz (mejor cierre quirúrgico que farmacológico)

Bibliografia

1. Bomelburg T, Jorch G. Abnormal blood flow patterns in renal arteries of small preterm infants with patent ductus arteriosus detected by Doppler ultrasonography. *Eur J Pediatr* 1989;148:660-664.
2. Kluckow M, Evans N: Ductal shunting, high pulmonary blood flow and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000;137:68-72.
3. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr* 1994;125:270-277.
4. Limperopoulos C, Benson CB, Bassan H, Disalvo DN, Kinnamon DD, Moore M et al. Cerebellar haemorrhage in the preterm infant: ultrasonographic findings and risk factors. *Pediatrics* 2005;116:717-724.
5. Ellison RC, Peckham GJ, Lang P et al. Evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1983; 71:364-372.
6. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C et al. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular haemorrhage among preterm infants: a multicenter randomized study. *Pediatrics* 2005;115:1529-1535.
7. Hammerman C, Kaplan M. *Primum non nocere*: prophylactic versus curative ibuprofen. *Lancet* 2004;364:1920-1922.
8. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenberghe MR, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92:244-247.
9. Evans N. Diagnosis of patent ductus in the preterm newborn *Arch Dis Child* 1993;68:58-61.
10. Kupferschmid C, Lan D, Pohlandt F. Sensitivity, specificity and predictive value of clinical findings, m-mode echocardiography and continuous-wave Doppler sonography in the diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr* 1988;147:279-282.
11. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child* 1994;70:112-117.
12. Evans N, Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting. *J Pediatr* 1994;125:778-785.
13. Suzmura H, Nitta A, Tanaka O. Diastolic flow velocity of left pulmonary artery of

- patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int* 2001;43:146-151.
14. Kuckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;82:182-187.
15. Groves AM, Kuschel CA, Knigt DB, Skinner JR. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants?. *Pediatr Res* 2008;63:89-94.
16. 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*. 2007;93:206-212.
17. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:19-22.
18. Barlow AJ, Ward C, Webber SA, Sinclair BG, Potts JE, Sandor GG. Myocardial contractility in premature neonates with and without patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol* 2004;25:102-107.
19. Tamura M, Harada K, Takahashi Y, Ito T, Toyono M, Ishida A, Takada G. Changes in left ventricle diastolic filling patterns before and after the closure of the Ductus Arteriosus in very-low-birth weight infants. *Tohoku J Exp Med* 1997;182:337-346.
20. 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;76:91-100.
21. Isaaz K, Cloez JL, Ethenot G, Danchin N, Pernot C. Análisis de la motilidad del ventrículo izquierdo por técnica de Doppler pulsado: aplicación en la determinación de la función miocárdica. *Ultrasonidos* 1985;IV:3:150
22. Mori K, Nakagawa R, Nii M, Edagawa T, Takehara Y, Inoue M, Kuroda Y. Pulsed wave Doppler tissue echocardiography assessment of the long axis function of the right and left ventricles during the early neonatal period. *Heart* 2004;90:175-180.
23. Abd El Rahman MY, Hui W, Dsebissowa F, Schubert S, Hübler M, Hetzer R, Lange PE, Abdul-Khaliq H. Comparison of the tissue Doppler-derived left ventricular Tei index to that obtained by pulsed Doppler in patients with congenital and acquired heart disease. *Pediatr Cardiol* 2005;26:391-395.
24. Harada K, Tamura M, Yasouka K, Toyono M. A comparison of tissue Doppler

- imaging and velocities of transmitral flow in children with elevated left ventricular preload. *Cardiol Young* 2001;11:261-268.
25. Rudolph AM. The ductus arteriosus and persistent patency of the ductus arteriosus. *Congenital Diseases of the Heart, clinical-physiological considerations*. 2009, 3Ed. Wiley-Blackwell.
26. Mielke G, Benda N. Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation* 2001;103:1662-1668.
27. Oberhansli-Wess I, Heymann MA, Rusdolph Am, Melmon KL, The pattern and mechanisms of response of the ductus arteriosus and umbilical artery to oxygen. *Pediatr Res* 1972;6:693-700
28. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol*. 2006;26 Suppl 1:S14-8; discussion S22-23.
29. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114:1873-1882
30. Kesiak M, Nowiczewski M, Gulczynska E, Kasprzak E, Binikowska J, Gadzinowski J. Can we expect decreasing the incidence of patent ductus arteriosus (PDA) in the population of premature neonates who had received antenatal steroid therapy? *Ginekol Pol*. 2005;76:812-818.
31. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate*. 2006;89:330-335.
32. Clyman RI, Brett C, Mauray F. Circulating prostaglandina E2 concentrations and incidence of patent ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatrics* 1980;66:725-729.
33. Mosalli R, Alfafeh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;23:CD006181.
34. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med* 1976;295:530-533.
35. McCuin D, Seidner S, Chang LY, Nahid W, Waleh N, Ikegami M, Petersshack J et al. Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: Physiologic, histologic and biochemical effects on premature lungs. *Pediatrics* 2008;121:945-956.
36. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, Langhendries JP. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of

- patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000;343:674-681.
37. Thomas RL, Paker GC, Van Overmeire B, Aranda J. A meta-analysis of ibuprofeno versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005;164:135-140.
38. Ohlsson A, Walia R, Sha S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;19:CD003481.
39. 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* 2001;138:205-211.
40. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;18:CD003480.
41. Mahony L, Carnero V, Brett C, Heymann MA, Clyman RI. Prophylactic indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in very-low-weight infants. *N Engl J Med* 1982;306:510.
42. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 2003;88:F464-F466.
43. Bancalari E. Ductus arterioso permeable. *An Pediatr (Barc)* 2008;69:397-399.
44. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C et al, en representación del Primer Grupo de Consenso Clínico SIBEN. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérminos. *An Pediatr (Barc)* 2008;69:454-481.
45. Perez CA, Bustorff-Silva JM, Villasenor E, Fonkalsrud EW, Arkinson JB. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: Is it safe? *Am Surg* 1998;64:1007-1009.
46. Kuster A, Jouvet P, Bonnet D, Flandin C, LenclenR, Hubert R et al. Feasibility of surgery for patent ductus arteriosus of premature babies in neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr Surg* 2003;13:294-297.
47. Malviya M, Ohlsoon A, Sha S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(3):CD003951.
48. Mandhan PL, Samarakkody U, Brown S, Kukkady A, Maoate K, Blakelock R et al.

- Comparison of suture ligation and clip application for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:672-674.
49. Hines MH, Raines KH, Payne RM, Covitz W, Cnota JF, Smith TE et al. Video-assisted ductal ligation in premature infants. *Ann Thorac Surg* 2003;76:1417-1420.
50. Roberts P, Adwani S, Archer N, Wilson N. Catheter closure of the arterial duct in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(4):F248-250.
51. Silverman NH, Lewis AB, Heymann MA, Rudolph AM. Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infants. *Circulation* 1974;50:821-825.
52. Lai W, Mertens L, Cohen MS, Geva T. Abnormalities of the ductus arteriosus and pulmonary arteries. *Echocardiography in Pediatric and Congenital Heart Disease: from fetus to adult*. 2009, 1stEd Wiley-Blackwell.
53. Su BH, Watanabe T, Shinizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed* 1997;77:36-40.
54. Su BH, Peng CT, Tsai CH. Echocardiographic flow pattern of patent ductus arteriosus: a guide to indomethacin treatment in premature infants. *Arch Dis Child Neonatal Ed*. 1999;81:197-200.
55. O'Rourke DJ, El-Khuffash A, Moody C, Walsh K, Molloy EJ. Patent ductus arteriosus evaluation by serial echocardiography in preterm infants. *Acta Paediatrica* 2008;97:574-578
56. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;127:774-779.
57. Shimada S, Kasai T, Hoshi A, Murata A, Chida S. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int* 2003;45:255-262.
58. Sengupta PP, Korinek J, Belohlavek M, Narula J, Vannan MA, Jahangir A, Khandheria BK. Left ventricular form and function revisited: basic science for cardiac imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1988-2001.
59. Sengupta PP, Krishnamoorthy VK, Korinek J, Narula J, Vannan MA, Lester SJ et al. Left ventricular form and function revisited: applied translational science to

- cardiovascular ultrasound imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:539-551.
60. Sengupta PP. Exploring left ventricular isovolumic shortening and stretch mechanics: "The heart has its reasons...". *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:212-215.
61. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, De Maria A, Devereux R, Feigenbaum H, Gutgesell H, Reichek N, Sahn D et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on standards, subcommittee on quantification of two-dimensional echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr*. 1989;2:358-367.
62. García MJ, Thomas JD, Klein AL. New Doppler echocardiographic applications for the study of diastolic function. *J. Am. Coll Cardiol.* 1998;32:865-875
63. Isaaz K, Thompson A, Ethevenot G, Cloez J, Bremilla B, Pernot C. Doppler echocardiographic measurement of low velocity motion of the left ventricular posterior wall. *Am. J. Cardiol.* 1989; 64:66-75.
64. Appleton CP, Hatle L, Popp RL. Relation of transmural flow velocity patterns to left ventricular diastolic function: new insights from a combined hemodynamic and Doppler echocardiographic study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988;12:426-440.
65. Brig. RJ, Williams A, Labovitz AJ. Effect of aging on left ventricular diastolic filling in normal subjects. *Am J. Cardiol* 1987;59:971-974.
66. Ishida Y, Meisner JS, Tsujioka K, et al. Left ventricular filling dynamics: influence of left ventricular relaxation and left atrial pressure. *Circulation* 1986;74:187-196.
67. Thomas JD, Weyman AE. Echo-doppler evaluation of left ventricular diastolic function: physics and physiology. *Circulation* 1991;84:977-999.
68. Keren G, Meisner JS, Sherez J, Yellin EL, Laniado S. Interrelationship of mid-diastolic mitral valve motion, pulmonary venous flow, and transmural flow. *Circulation* 1986;74:36-44.
69. Basnight MA, Gonzalez MS, Kershnerovich SC, Appleton CP. Pulmonary venous flow velocity: relation to hemodynamics mitral flow velocity and left atrial volume, and ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr* 1991;4:547-558.
70. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta stone. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:8-18.

71. Oki T, Tabata T, Yamada H, et al. Clinical application of pulsed Doppler tissue imaging for assessing abnormal left ventricular relaxation. *Am J Cardiol.* 1997;79:921-928.
72. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, et al. Assessment of mitral annulus velocity by Doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:474-480.
73. Farías CA, Rodríguez L, Sun JP, García MJ, Thomas JD. Assessment of diastolic dysfunction by conventional Doppler and Doppler tissue imaging. *Circulation* 1997;96:I -343.
74. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J. Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-1696.
75. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler index combining systolic and diastolic myocardial performance: clinical value in cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:658-664.
76. Tei C, Ling LH, Hodge DO, Bailey KR, Oh JK, Rodeheffer RJ, Tajik AJ, Seward JB. New index of combined systolic and diastolic myocardial performance: a simple and reproducible measure of cardiac function – a study in normals and dilated cardiomyopathy. *J Cardiol* 1995;26:357-366.
77. Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Talik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. *J Am Soc Echocardiog* 1997;10:169-178.
78. Tei C, Dujardin KS, Hodge DO, Bailey KR, McGoon MD, Tajik AJ, Seward SB. Doppler echocardiographic index for assessment of global right ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 1996;6:838-47.
79. Eidem BW, O'Leary PW, Tei C, Seward JB. Usefulness of the myocardial performance index for assessing right ventricular function in congenital heart disease. *Am J Cardiol* 2000;86:654-658.
80. Eidem BW, Tei C, O'Leary PW, Cetta F, Seward JB. Nongeometric quantitative assessment of right and left ventricular function: myocardial performance index in normal children and patients with Ebstein anomaly. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11:849-856.
81. Add El Rahman MY, Abdul-Khaliq H, Vogel M, Alexi-Meskischvili V, Gutberlet M, Hetzer R, Lange PE. Value of the new Doppler-derived myocardial performance

- index for the evaluation of right and left ventricular function following repair of tetralogy of fallot. *Pediatr Cardiol* 2002;23:502-507.
82. Wei Cui. Systolic and diastolic time intervals measured from Doppler tissue Imaging: normal values and z-score tables and effects of age, heart rate and body surface area. *J Am Echocardiogr* 2008; 21: 361-370
83. Vanoverschelde JLJ, Robert AR, Gerbaux A, Michel X, Hanet C, Wijns W. Noninvasive estimation of pulmonary arterial wedge pressure with Doppler transmural flow velocity pattern in patients with known heart disease. *Am J Cardiol*. 1995;75:383-389.
84. Nagueh SF, Kopelen HA, Zoghbi WA. Feasibility and accuracy of Doppler echocardiographic estimation of pulmonary artery occlusive pressure in the intensive care unit. *Am J Cardiol*. 1995;75:1256-1262.
85. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: A noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1527-1533.
86. Nagueh SF, Mikati I, Kopelen HA, Middleton KJ, Quinones MA, Zoghbi WA. Doppler estimation of left ventricular filling pressure in sinus tachycardia. A new application of tissue Doppler imaging. *Circulation* 1998;98:1644-1650.
87. Firstenberg MS, Levine BD, García MJ, Greenberg NL, et al. Relationship of echocardiographic indices to pulmonary capillary wedge pressures in healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1664-1669.
88. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures. *Circulation* 2000;102:1788-1794.
89. Pacileo G, Paladini D, Russo MG, Picasane C, Santoro G, Calabò R. Echocardiographic assessment of ventricular filling pressure during the second and third trimesters of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:128-132.
90. Mori K, Nakagawa R, Nii M, Edagawa T, Takehara Y, Inoue M, Kuroda. Pulsed wave Doppler tissue echocardiography assessment of the long axis function of the right and left ventricles during the early neonatal period. *Heart* 2004;90:175-180.
91. Skelton R, Gill AB, Parsons JM. Reference ranges for cardiac dimensions and blood flow velocity in preterm infants. *Heart* 1998;80:281-285.

92. Zecca E, Romagnoli C, Vento G, De Carolis MP, De Rosa G, Tortorolo G. Left ventricle dimensions in preterm infants during the first month of life. *Eur J Pediatr* 2001;160:227-230.
93. Kapadia SR. Patent Foramen Ovale closure: Historical perspective. *Cardiol Clin* 2005;23:73-83.
94. Anderson RH, Webb S, Brown NA. Clinical anatomy of the atrial septum with reference to its developmental components. *Clin Anat* 1999;12:362-374.
95. Anderson RH, Brown NA, Webb S. Development and structure of the atrial septum. *Heart* 2002;88:104-110.
96. Zimmer LP, Dillenburg RF, Dornelles AP, Andrade A, Zielinsky P. Prenatal restriction of the foramen ovale. *Arq Bras Cardiol* 1997;68:285-288.
97. Coulson CC, Kuller JA. Nonimmune hydrops fetalis secondary to premature closure of the foramen oval. *Am J Perinatol* 1994;11:439-440.
98. Hiraishi S, Agata Y, Saito K, Oguchi K, Misawa H, Fujino N, Horiguchi Y et al. Interatrial shunt flow profiles in newborns infants: a colour flow and pulsed Doppler echocardiographic study. *Br Heart J* 1991;65:41-45.
99. Connuck D, Sun JP, Super DM, Kirchner HL, Fradley LG, Harcar-Sevcik RA, Salvator A et al. Incidence of patent ductus arteriosus and patent foramen ovale in normal infants. *Am J Cardiol* 2002;89:244-247.
100. Hagen PT, Scholz DG, Edwards WD. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59:17-20.
101. Ghiglia S, Fesslovà V. Patency of foramen ovale in fullterm and preterm neonates. A follow-up study. *Pediatr Med Chir* 2008;30:192-196.
102. Evans NJ, Archer LN. Doppler assessment of pulmonary artery pressure and extrapulmonary shunting in the acute phase of hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 1991;66:6-11.
103. Giliberti P, De Leonibus C, Giordano L, Giliberti P. The physiopathology of the patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:6-9.
104. Skinner JR, Boys RJ, Hunter S, Hey EN. Pulmonary and systemic arterial pressure in hyaline membrane disease. *Arch Dis Child* 1992;67:366-373.
105. Evans N, Iyer P. Incompetence of the foramen ovale in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr* 1994;125:786-792.

106. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, Sekar K. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009;123:e138-144.
107. Manktelow B, Lal Mk, Field D, Sinha S. Antenatal corticosteroids and neonatal outcomes according to gestational age: a cohort study. *Arch Dis Child Neonatal* 2010;95:F95-98.
108. Pérez Pérez G, Navarro Merino M. Bronchopulmonary dysplasia and prematurity. Short-and long-term respiratory changes. *An Pediatr (Barc)* 2010;72:79e1-79e16.
109. Chiruvalu A, Jaleel MA. Pathophysiology of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Hum Cev* 2009;85:143-146.
110. Noori S, Seri I. Treatment of the patent ductus arteriosus: when, how and for how long?. *Pediatrics* 2009;155:774-776.
111. Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Neonatal Ed* 2009;94:F48-50.
112. Kwinta P, Rudzinski A, Kruckek P, Kordon Z, Pietrzyk JJ. Can early echocardiographic findings predict patent ductus arteriosus?. *Neonatology* 2009;95:141-148.
113. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus?. *Eur J Pediatr* 2009;168:907-914.
114. Chiruvolu A, Punjwani P, Ramaciotti C. Clinical and echocardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Hum Dev* 2009;85:147-149.
115. Sarkar S, Dechert R, Schumacher RE, Donn SM. Is refractory in preterm infants a manifestation of early ductal shunting? *J Perinatol* 2007;27:353-358.
116. Czernik C, Lemmer J, Metze B, Koehne PS, Mueller C, Obladen M. B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants < 28 weeks. *Pediatr Res* 2008;64:286-290.
117. Rigby ML, Pickering D, Wilkinso A. Cross sectional echocardiography in determining persistent patency of the ductus arteriosus in premature infants. *Arch Dis Child* 1984;59:341-345.

118. Reller MD, Colasurdo MA, Rice MJ, McDonald RW. The timing of spontaneous closure of the ductus arteriosus in infants with respiratory distress syndrome. *Am J Cardiol* 1990;66:75-78.
119. Tshuppert S, Doell C, Arlettaz-Mieth R, Baenzinger O, Rousson V, Balmer C, Pretes R et al. The effect of ductal diameter on surgical and medical closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates: size matters. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2008;135:78-82.
120. Pollick C, Sullivan H, Cujec B, Wilansky S. Doppler colour flow imaging assessment of shunt size in atrial septal defect. *Circulation* 1988;78:522-528.
121. Schmitz L, Stiller B, Koehne P, Koch H, Lange PE. Doppler echocardiographic investigation of left ventricular diastolic function in preterm infants with and without a patent ductus arteriosus. *Klin Padiatr* 2004;216:36-40.
122. Schmitz L, Stiller B, Pees C, Koch H, Xanthopoulos A, Lange P. Doppler-derived parameters of diastolic left ventricular function in preterm infants with a birth weight < 1500g: reference values and differences to term infants. *Early Hum Dev* 2004;76:101-114.