

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA
FACULTAD DE MEDICINA
TESIS DOCTORAL



Título: Métodos diagnósticos del ductus arterioso persistente en recién nacidos pretérmino.

Autor: Yunior Dueñas Disotuar

Director: Dr. Jose Ramón Castro Conde

Año: 2019

Yunior Dueñas Disotuar

1

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Yunior Dueñas Disotuar

2

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Prof. Dr. JOSE RAMÓN CASTRO CONDE, profesor titular de
Pediatria de la Facultad de Medicina de la Universidad de La Laguna.

Certifica:

Que Don Yunior Dueñas Disotuar, licenciado en
Medicina, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de investigación
titulado “Métodos diagnósticos del ductus arterioso persistente en
recién nacidos pretérmino”, y que este cumple las condiciones
necesarias para ser presentado como Tesis Doctoral.

En La Laguna, a 10 de junio de 2019

Fdo. Prof. Dr. Jose Ramón Castro Conde

Yunior Dueñas Disotuar

3

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Agradecimientos

Hay momentos en la vida en la que pensamos que el cielo esta a nuestras manos y que podremos alcanzarlo, momentos en los que consideras que tus metas son accesibles si te esfuerzas lo suficiente. Mientras pasan los días conoces personas que te ayudan a cumplir esos sueños, y encuentras en tu familia el apoyo para esos momentos en los que vez que algún sueño momentáneamente se aleja. Esta investigación era uno de los pasos que debía dar para alcanzar uno de mis sueños y sin el apoyo de mi esposa, mis padres y hermana no hubiese sido posible.

Quiero agradecer también especialmente al personal de neonatología del Hospital Virgen del Rocío y del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias. A la Dra. Begoña Manso García porque apoyo esta idea con la que queríamos mejorar la calidad de la asistencia sanitaria a los niños, en especial a esos pequeños recién nacidos en su etapa mas critica como son los primeros días de su vida.

Agradecerle a mi director de tesis el Dr. Ramón Castro Conde por la paciencia y las horas de dedicación a este proyecto. Por guiarme en cada paso de este trabajo, por aportar su experiencia y sabiduría para que hoy podamos aportar conocimientos que tal vez en un futuro ayuden a mejorar la calidad de vida de los recién nacidos prematuros.

Yunior Dueñas Disotuar

4

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Yunior Dueñas Disotuar

5

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

ÍNDICE:

1. <u>Justificación.</u>	8
2. <u>Fisiopatología.</u>	8
2.1. Oxigenación fetal.	9
2.2. Transición de la vida fetal a la extrauterina.	10
2.3. Cierre del Ductus.	12
3. <u>Diagnóstico.</u>	14
3.1. Pruebas de Imagen.	14
3.2. Péptidos Natriuréticos.	19
3.2.1. ANP plasmático.	19
3.2.2. BNP plasmático.	21
3.2.3. Variabilidad.	21
3.2.4. Coste-Beneficio de los péptidos natriuréticos.	25
4. <u>Tratamiento.</u>	26
4.1. Inhibidores de la Ciclooxygenasa (COX).	27
4.1.1. Ibuprofeno.	27
4.1.2. Indometacina.	27
4.1.3. Paracetamol.	28
4.1.4. Cierre quirúrgico.	29
5. <u>Pronóstico.</u>	30
6. <u>Hipótesis de trabajo.</u>	30
7. <u>Objetivos y finalidad del estudio.</u>	30
7.1. Objetivo principal.	31
7.2. Objetivos secundarios.	31
8. <u>Metodología del estudio.</u>	31
8.1. Diseño del estudio.	31
8.2. Sujetos del estudio.	31
8.3. Criterios inclusión.	31
8.4. Criterios de exclusión.	32
8.5. Criterios de repercusión hemodinámica.	32
8.6. Criterios previstos para la retirada de los sujetos del estudio.	32
8.7. Variables del estudio (principal y secundarias).	32
9. <u>Recogida de datos.</u>	33
9.1. Recogida y manejo de muestras.	33
9.2. Método estadístico.	34
9.2.1. Poblaciones para el análisis.	34
9.2.2. Pruebas estadísticas.	34
10. <u>Plan de trabajo.</u>	35
11. <u>Aspectos éticos.</u>	35
12. <u>Resultados.</u>	36
13. <u>Discusión.</u>	65
14. <u>Limitaciones.</u>	70
15. <u>Conclusiones.</u>	70
16. <u>Anexos.</u>	71
17. <u>Bibliografía</u>	88

Yunior Dueñas Disotuar

6

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Yunior Dueñas Disotuar

7

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

1. JUSTIFICACIÓN

El ductus arterioso o conducto arterioso de Botalli deriva de la porción dorsal del sexto arco aórtico y conecta el tronco de la arteria pulmonar con la aorta descendente, distal al origen de la arteria subclavia izquierda. En el recién nacido a término tiene el mismo tamaño que la aorta descendente. Su función es la de mezclar la sangre que viene del ventrículo derecho con la aorta y evitar así que un exceso de sangre vaya a unos pulmones inmaduros.

Su estructura microscópica difiere de los vasos que conecta, aunque el grosor de la pared es similar: la capa media de la aorta está compuesta por fibras elásticas ordenadas en capas circunferenciales, mientras que el ductus arterioso tiene tejido mucoide en la media, fibras elásticas entre la media y la íntima y músculo liso ordenado en capas espirales en ambas direcciones. La íntima es una capa más gruesa y contiene mayor sustancia mucoide ⁽¹⁾.

El ductus arterioso permeable (DAP) en niños prematuros puede tener consecuencias clínicas significativas cuando la resistencia vascular pulmonar disminuye continuamente durante los primeros días y semanas de nacimiento ^(2, 3).

Esto lleva al aumento del shunt de izquierda a derecha a través del DAP, con aumento el flujo sanguíneo pulmonar que resulta en edema pulmonar y aumento de la precarga cardíaca.

El DAP se ha asociado con diversas enfermedades en los recién nacidos prematuros, incluyendo la displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante y la retinopatía de la prematuridad. Sin embargo, no está claro si el mantener una actitud conservadora o la intervención farmacológica o quirúrgica para el cierre del DAPs (Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo) representa un mayor beneficio para los pacientes ^(4, 5).

La prevalencia de ductus arterioso persistente en los recién nacidos prematuros varía según la referencia bibliográfica, pero se estima que este está presente en el 45% de los recién nacidos con peso al nacer inferior a 1750 gr y en alrededor del 80% de los recién nacidos con un peso inferior a 1200 gr.

Se puede encontrar un ductus arterioso persistente acompañado de insuficiencia cardíaca congestiva en el 15% de los recién nacidos con un peso al nacer inferior a 1750 gr y en el 40-50% de los que tienen un peso al nacer inferior a 1500 gr ⁽⁶⁾.

2. FISIOPATOLOGÍA

La transición desde la vida fetal a la extrauterina depende varios cambios fisiológicos que se producen al nacer. En casi todos los recién nacidos, estos cambios se completan con éxito en el parto sin requerir ninguna asistencia especial. Sin embargo, alrededor del 10% de los bebés necesitarán alguna intervención, y menos del 1% requerirá medidas de resucitación exhaustivas al nacer ⁽⁷⁾.

Yunior Dueñas Disotuar

8

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Desde la placenta, la sangre oxigenada fluye a través de la vena umbilical y se divide al entrar en el abdomen del feto. La mayoría fluye a través del ductus venoso hacia la vena cava inferior y luego hacia la aurícula derecha; mientras que la sangre restante es dirigida hacia el hígado. Gran parte de la sangre del ductus venoso ingresa a la aurícula derecha, siendo posteriormente desviada en gran medida a través del foramen oval al lado izquierdo del corazón y posteriormente a la aorta ⁽⁷⁾.

La baja resistencia vascular de la placenta y la alta resistencia vascular de los pulmones fetales llenos de líquido dan lugar a cortocircuitos de derecha a izquierda característicos de la circulación fetal.

Dadas las elevadas presiones pulmonares y la baja presión sistémica en el feto se producen dos cortocircuitos que son:

- Foramen ovale: la sangre es derivada de la aurícula derecha a la izquierda
- Ductus arterioso: la sangre es derivada de la arteria pulmonar a la aorta

Durante la vida fetal el flujo a través del ductus arterioso va dirigido desde la arteria pulmonar a la aorta, teniendo en cuenta que hacia la sexta semana de gestación el ductus desvía la mayoría del gasto cardíaco del ventrículo derecho. Si se conoce que el ventrículo derecho bombea cerca de 2/3 del gasto cardíaco total y dado que el flujo pulmonar es solo del 6-8%, el ductus debe transportar cerca del 60 % del volumen de sangre/minuto expulsado por el corazón.

2.1 Oxigenación fetal: La presión de oxígeno intrauterino es baja en comparación con la observada en la vida extrauterina. La mayor concentración de oxígeno en la sangre fetal se encuentra en la vena umbilical con una PO₂ de 55 ± 7 mmHg ⁽⁸⁾. La saturación de oxígeno disminuye cuando se mezcla con la sangre venosa, por lo que la sangre que regresa a la placenta tendrá una PO₂ de 15 a 25 mmHg.

A pesar de la baja presión de oxígeno en el feto, existe una oxigenación tisular adecuada debido a los siguientes factores ⁽⁹⁾:

- Hemoglobina fetal: la hemoglobina fetal aumenta la afinidad con el oxígeno en comparación con la hemoglobina adulta, lo que facilita el transporte de oxígeno a través de la placenta. La alta afinidad de la hemoglobina fetal puede ocasionar hasta un 80 por ciento de saturación, un nivel que promueve el transporte de oxígeno suficiente a través de la placenta para satisfacer las necesidades metabólicas del feto.
- Disminución del consumo de oxígeno fetal: la vida intrauterina en comparación con la vida extrauterina requiere menos oxígeno porque el metabolismo fetal y el consumo de oxígeno disminuyen:

Yunior Dueñas Disotuar

9

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

- El feto no necesita mantener la termorregulación porque la madre mantiene el ambiente térmico.
- En el feto, muchas funciones fisiológicas se reducen, incluyendo el esfuerzo respiratorio, la digestión y absorción gastrointestinal y la reabsorción tubular renal (debido a la baja tasa de filtración glomerular). Estos cambios reducen el consumo de oxígeno en el tejido fetal ⁽⁴⁾.

Flujo sanguíneo diferencial: en el feto, el flujo sanguíneo está estructurado de modo que los órganos vitales (por ejemplo, el hígado, el corazón y el cerebro) reciben sangre con un grado relativamente alto de concentración de oxígeno.

- Hígado: el hígado recibe sangre directamente de la vena umbilical sin mezclarse con sangre fetal desoxigenada.

- Cerebro y corazón: la sangre que fluye por las arterias coronarias y carótidas tiene un alto grado de concentración de oxígeno porque la sangre oxigenada de la vena umbilical fluye hacia la aurícula derecha (a través del conducto venoso y la vena cava inferior) y se deriva a través del foramen oval al lado izquierdo del corazón y la aorta. Esta derivación se logra a través de velocidades diferenciales de las corrientes sanguíneas venosas entrantes y la dirección de la sangre oxigenada al foramen oval. Esto reduce la mezcla de sangre oxigenada con sangre desoxigenada que ingresa a la aurícula derecha desde la vena cava superior. La sangre desoxigenada se dirige hacia el ventrículo derecho y se deriva a través del ductus arterioso hacia la aorta, pero distal al origen de las arterias carótida y coronaria ⁽⁴⁾.

La baja tensión de oxígeno fetal mantiene la arquitectura de la circulación fetal al causar constricción pulmonar vascular, que mantiene la resistencia vascular pulmonar a un nivel alto, promoviendo así la derivación de derecha a izquierda a través del foramen oval y el conducto arterioso ⁽⁴⁾.

2.2 Transición de la vida fetal a la extrauterina: para que los cambios fisiológicos que conllevan el nacimiento tengan lugar con éxito, una vez se pinza el cordón umbilical, el recién nacido debe realizar rápidamente determinados cambios fisiológicos en la función cardiopulmonar. Dicha transición se caracteriza por:

- Reabsorción del líquido alveolar
- Expansión pulmonar
- Cambios circulatorios con aumentos en la perfusión pulmonar y la presión sistémica, y cierre de los cortocircuitos de derecha a izquierda de la circulación fetal.

Yunior Dueñas Disotuar

10

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Reabsorción de líquido alveolar: varios mecanismos contribuyen al aclaramiento del líquido alveolar, incluido el trabajo de parto, las respiraciones iniciales y la compresión torácica.

- Trabajo de parto: los estudios en modelos de corderos han ayudado a dilucidar una mejor comprensión de la regulación del fluido alveolar ⁽¹⁰⁾. Durante la última etapa de la gestación, en respuesta al aumento de las concentraciones de catecolaminas y otras hormonas, el epitelio pulmonar pasa de la secreción activa de cloruro y líquido a los espacios de aire, para la reabsorción activa de sodio y líquido ^(11, 12, 13). El aumento de la presión de oxígeno en el nacimiento aumenta la capacidad del epitelio para transportar sodio y aumenta la expresión génica del canal de sodio epitelial, promoviendo una mayor reabsorción del líquido alveolar ⁽¹²⁾.
- Respiraciones iniciales: las respiraciones efectivas iniciales del recién nacido generan altas presiones transpulmonares: las presiones esofágicas medias de -52 cm H₂O durante la inspiración y 71 cm H₂O durante la espiración se han medido en recién nacidos a término ⁽¹⁴⁾. La presión hidrostática negativa inicial impulsa el fluido alveolar desde los espacios de aire hacia el intersticio y posteriormente a la vasculatura pulmonar.
- Compresiones torácicas: aunque una vez se pensó que era el mecanismo principal para el aclaramiento alveolar, la presión sobre la pared torácica del bebé durante el parto probablemente sea solo un factor secundario en la eliminación del líquido alveolar ⁽⁹⁾.

Expansión pulmonar: con la primera respiración efectiva, el movimiento del aire comienza cuando cae la presión intratorácica, comenzando a presiones inferiores a -5 cm H₂O. El aumento de la presión inspiratoria expande los espacios alveolares y establece la capacidad residual funcional (CRF) ⁽¹⁴⁾. La expansión del pulmón también estimula la liberación de surfactante, lo que reduce la tensión superficial alveolar, aumenta la compliancia y estabiliza la CRF.

Cambios circulatorios: con el pinzamiento del cordón umbilical, la placenta con baja resistencia vascular es eliminada de la circulación neonatal, lo que provoca un aumento de la presión sanguínea sistémica neonatal. Al mismo tiempo, la expansión pulmonar reduce la resistencia vascular pulmonar y la presión de la arteria pulmonar.

Estos dos cambios disminuyen el cortocircuito fetal de derecha a izquierda en el ductus arterioso, lo que resulta en un aumento del shunt de izquierda a derecha en el ductus arterioso ⁽¹⁵⁾. Estos dos cambios también resultan en un aumento del flujo sanguíneo a través de las arterias pulmonares y los pulmones. Este cambio en el shunt de izquierda a derecha después del parto produce un aumento en el volumen sistólico ventricular, que se asocia con un aumento en la saturación de oxígeno cerebral ⁽¹⁶⁾. Con el aumento de la perfusión y expansión pulmonar, se incrementa la saturación de la oxigenación neonatal, lo que estimula el cierre del ductus arterioso.

Yunior Dueñas Disotuar

11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Además, el aumento del flujo sanguíneo arterial pulmonar aumenta el retorno venoso pulmonar a la aurícula izquierda y la presión auricular izquierda. A medida que aumenta la presión auricular izquierda y disminuye la presión auricular derecha, el shunt de derecha a izquierda a través del foramen oval disminuye. El cierre del foramen oval ocurre cuando la presión auricular izquierda excede la presión auricular derecha.

Complicaciones: aunque la mayoría de los recién nacidos no presentan complicaciones durante la transición entre la vida intrauterina y la vida extrauterina, alrededor del 10% tendrá alguna dificultad y requerirá maniobras de resucitación al nacer.

Los siguientes factores de riesgo están asociados con una mayor probabilidad de tener complicaciones y de requerir reanimación ^(7, 149):

- ✓ Factores maternos: edad materna avanzada, diabetes mellitus o hipertensión materna, abuso de sustancias de la madre o antecedentes de muerte fetal intrauterina o muerte neonatal temprana.
- ✓ Factores fetales: prematuridad, postérmino, anomalías congénitas o gestación múltiple.
- ✓ Factores relacionados con la gestación: anomalías placentarias (p. Ej., Placenta previa) o oligohidramnios o polihidramnios.
- ✓ Factores intrapartos: presentación transversa o presentación de nalgas, corioamnionitis, meconio, asfixia prenatal con alteraciones del ritmo cardiaco fetal, administración materna de un narcótico dentro de las cuatro horas previas al parto o instrumentación del mismo (p. Ej. fórceps, ventosa o cesárea)
- ✓ Escaso esfuerzo respiratorio.
- ✓ Obstrucción de las vías aéreas.
- ✓ Alteración de la función pulmonar
- ✓ Hipertensión pulmonar persistente
- ✓ Cardiopatías congénitas.

2.3 Cierre del Ductus:

Inmediatamente después del nacimiento, la contracción y la migración celular del músculo liso de la capa media de la pared del ductus arterioso produce el acortamiento, el aumento de espesor de la pared, y la protrusión en el lumen de la íntima engrosada (cojines o montículos de la íntima), dando como resultado el cierre funcional del ductus ⁽¹⁾.

Esto ocurre comúnmente en las primeras 12 horas después del nacimiento en los recién nacidos a término ⁽¹⁷⁾. La segunda etapa generalmente se completa hacia la 2ª a 3ª semanas en los lactantes humanos, producida por repliegue del endotelio, la interrupción y la fragmentación de la lámina elástica interna, la proliferación de las capas subintimales, y la hemorragia y necrosis en la región subintimal.

Los montículos se hipertrofian progresivamente, con la formación de tejido conectivo y la sustitución de las fibras musculares por fibrosis de las mismas hasta llegar al sellado permanente de la luz para producir el ligamento arterioso ⁽¹⁸⁾.

Yunior Dueñas Disotuar

12

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Los mecanismos exactos responsables del cierre postnatal inicial del conducto arterioso no se conocen completamente. Aunque se ha observado que entre los factores que influyen en el cierre del ductus está la presión de oxígeno entre otros.

Durante la vida fetal, la presión parcial de oxígeno (pO₂) a la que el conducto arterioso está expuesto normalmente es de 18 a 28 mm Hg ⁽¹⁹⁾. Un aumento en la pO₂, como ocurre con la ventilación después del nacimiento, conlleva una contracción en la musculatura del conducto arterioso en los fetos maduros de los animales.

Sin embargo, aproximadamente sobre la semana 21 de gestación (aproximadamente = 150 días), aunque la musculatura del conducto arterioso presenta la capacidad de contracción, el conducto arterioso no se contrae por el aumento de oxígeno incluso en condiciones de altas concentraciones de O₂. Con el avance de la gestación, la capacidad de contracción en respuesta al aumento de pO₂ es mayor y el nivel de pO₂ requerido para iniciar una respuesta disminuye ^(20, 21).

Otros factores, tales como la liberación de sustancias vasoactivas (por ejemplo, acetilcolina, bradiquinina, o catecolaminas endógenas), pueden contribuir al cierre postnatal del conducto arterioso en condiciones fisiológicas ^(19, 20, 22, 23).

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 RNPT sometido a ventilación mecánica la caída de la presión pulmonar puede ser mayor que en el RN a término y favorecer que, si el DAP es amplio, el shunt izquierda-derecha sea mayor. Sin embargo, en el RNPT con enfermedad de membrana hialina (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 DAP. 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 RNPT la capa media de la arteriola pulmonar no tiene tanta capacidad de constricción como en el recién nacido a término, por lo que esta situación es menos frecuente en los RNPT ⁽²³⁾.

La fisiopatología de un DAP 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) ⁽²³⁾.

A nivel cardíaco el cortocircuito genera un incremento de la precarga del ventrículo izquierdo (VI) asociado a un descenso en la postcarga (por la fuga por el DAP), lo que aumenta el volumen latido. Por otro lado, al existir un cortocircuito izquierda-derecha entre aorta y

Yunior Dueñas Disotuar

13

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

pulmonar, se produce un descenso de la presión arterial media aórtica como consecuencia de la menor presión diastólica ⁽²⁴⁾.

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 afectada ⁽²⁴⁾.

El shunt izquierda derecha provocado por un DAP 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 RNPT 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 VI ⁽²⁴⁾.

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 presión capilar pulmonar. En los RNPT 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.

3. DIAGNOSTICO

3.1 Pruebas de Imagen.

Aunque la ecocardiografía es la prueba de oro para el diagnóstico, no siempre está fácilmente disponible en las unidades de cuidados intensivos ⁽²⁵⁾. Esta constituye la herramienta más eficaz para el diagnóstico del DAP, siendo sus objetivos la caracterización anatómica y cuantificar la repercusión hemodinámica del mismo en la circulación neonatal.

Definir el grado de repercusión que podría tener la persistencia del ductus en los neonatos por un solo test diagnóstico, resulta complejo debido a la variabilidad que puede haber entre un paciente y otro e inclusive en un mismo paciente en dependencia del estado clínico del mismo. Esto ha llevado que durante varios años se hayan estudiado varios parámetros que ayuden de una manera más fiable en el diagnóstico y elección del tratamiento adecuado para los neonatos con ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica.

Mediante la ecografía 2D, con la ayuda del Doppler y el Doppler color podemos identificar adecuadamente una estructura, determinar su tamaño y posición, las alteraciones anatómicas de las estructuras analizadas y las variaciones de la normalidad ^(26, 27).

Aunque actualmente no existen parámetros estándares que identifiquen un aumento del flujo pulmonar, sin embargo, el tamaño del corazón izquierdo y el flujo son útiles determinantes sustitutos de la magnitud del flujo y su impacto. El impacto del aumento de la precarga del ventrículo izquierdo

Yunior Dueñas Disotuar

14

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.

Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

en la contractilidad miocárdica también puede dar una idea de la magnitud del flujo transductal. Teniendo en cuenta que estas medidas sólo son útiles en ausencia de defectos cardíacos congénitos.

La cuantificación del flujo venoso pulmonar puede proporcionar una mejor medida de hiperflujo pulmonar. Sin embargo, la estimación precisa de flujo es un reto debido a la tortuosidad de las venas y variabilidad de flujo entre las venas. En estudios previos ⁽²⁸⁾ se ha encontrado que la medición del flujo Doppler transmitral es un marcador útil de la presión aurícula izquierda/ volumen auricular. En los bebés prematuros, el flujo pasivo transmitral (onda E) es menor que el flujo activo (onda A) que resulta en una relación $E / A < 1,0$. Esto relaciona la inmadurez de un miocardio prematuro, lo que conduce a una alteración de la complianza junto a un rendimiento diastólico patológico ^(29,30), lo que limita el flujo pasivo. A diferencia de los recién nacido a término, donde la fase de flujo pasiva tiene un carácter dominante y la relación $E/A > 1,0$.

En los recién nacidos con un DAPhs, se ha identificado un aumento del flujo transmitral pasivo debido al aumento de presión de la aurícula izquierda, conduciendo a una pseudonormalización de la relación $E/A > 1,0$ asemejándose al patrón neonatal ⁽³⁰⁾. El trazado de la onda vuelve al patrón típico del prematuro tras la ligadura del DAP. El tiempo de relajación isovolumétrica refleja el tiempo entre el cierre de la válvula mitral y la apertura de la válvula aórtica y disminuye en los recién nacidos con un DAPhs ⁽³¹⁾. Otros efectos potenciales de la sobrecarga de volumen del corazón izquierdo incluyen regurgitación de la válvula mitral y el adelgazamiento del tabique interauricular que conduce a aumento en el tamaño del defecto septal auricular.

En aquellas situaciones en las que 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) ⁽³¹⁾.

La magnitud de flujo transductal entre la aorta descendente y la arteria pulmonar depende de la diferencia entre la resistencia vascular sistémica y pulmonar. Los efectos fisiológicos incluyen el aumento de flujo sanguíneo pulmonar durante la sístole y la inversión de flujo aórtico normal durante la diástole (robo ductal), que también contribuye a un aumento del flujo sanguíneo pulmonar.

En los bebés con peso extremadamente bajo al nacer, las presiones sistólica y diastólica caen debido a la incapacidad del miocardio inmaduro para aumentar el gasto cardíaco. El efecto combinado de baja presión diastólica y el robo ductal, es hipoperfusión regional de los principales vasos sistémicos incluyendo las arterias cerebrales, esplánicas, y renales. El flujo sanguíneo cerebral diastólico ausente o retrógrado está presente en muchos bebés que requieren la ligadura del conducto, pero casi nunca se produce en ausencia de un ductus patológico debido a la autorregulación vascular cerebral ⁽³²⁾. Las consecuencias clínicas de la hipoperfusión sistémica incluyendo insuficiencia renal aguda, isquemia intestinal y lesiones hipóxico-isquémica intracraneal son morbilidades comúnmente visto en los recién nacidos con un DAPhs ^(33,34).

El cierre del conducto lleva a la normalización del flujo diastólico ^(30,35). Serwar et al. demostraron una relación lineal entre el flujo aórtico anterógrado y el tamaño del shunt transductal según lo determinado por la angiografía con radionúclidos ⁽³⁶⁾. La cantidad de flujo diastólico retrógrado puede ser mayor del 50% del flujo aórtico total en los recién nacidos con un gran DAPhs.

Importancia del Op/Os en la significación o no de un ductus en los prematuros:

La relación entre el índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar izquierda (Qp) y la de la

Yunior Dueñas Disotuar

15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.

Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

aorta descendente (Qs) es un sustituto adicional del robo ductal, que puede predecir la significación hemodinámica. El índice de pulsatilidad (IP) se calcula según la siguiente fórmula [PI = velocidad pico sistólica (SysV max) - velocidad diastólica pico (Días V max) / SysV max]. Una correlación negativa significativa fue identificada entre el índice Qp / Qs y el índice de pulsatilidad de la arteria mesentérica superior, después de controlar la relación con el tamaño ductal ($r = -0,476$, $p < 0,008$). Concluyendo que el índice de Qp / Qs es útil como un indicador de robo ductal^(28, 37). Existe evidencia reciente de que un gran shunt de la circulación sistémica a la pulmonar puede dar lugar a importantes reducciones en la perfusión corporal inferior, con preservación de la parte superior del cuerpo según las estimaciones del flujo de la vena cava superior (VCS)^(38, 39).

La proporción de flujo de la arteria celíaca/fracción de eyección ventricular izquierda (LVO) es un marcador adicional de hipoperfusión sistémica y puede facilitar el control de la respuesta a la terapia⁽⁴⁰⁾. Aunque el fenómeno "robo ductal" está presente en los recién nacidos con un DAPhs y se resuelve después del cierre ductal, la relación exacta con la morbilidad neonatal no ha sido bien establecida. Hay, sin embargo, informes anecdóticos de resolución de compromiso de los órganos diana (por ejemplo, insuficiencia renal aguda) después de la intervención quirúrgica⁽⁴¹⁾. Sin embargo, la relación de este hallazgo biológico es importante para los resultados clínicos y requiere una cuidadosa delimitación.

Entre los parámetros ecocardiográficos relacionados con las alteraciones hemodinámicas inducidas por un DAP patológico, encontramos que según el parámetro que estemos midiendo observaremos:

1. Relacionados con el tamaño del ductus:

1.1 Mediante la ecografía 2D: Ductus > 1,4 mm/kg (S: 94%, E: 90%)⁽⁴²⁾. La correlación del ductus con el peso es uno de los datos más importantes y se estima que cuando el DAP 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%)⁽⁴³⁻⁴⁵⁾. 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)⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ Ratio AI/Ao > 1,4. (S: 92%, E: 91%).

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

a) patrón de hipertensión arterial pulmonar

b) patrón en aumento (growing pattern): (S: 65%, E: 81%)⁽⁴⁶⁾.

c) pulsátil (pulsatile pattern): (S: 93%, E: 100%)⁽⁴⁶⁾.

d) patrón de ductus en cierre (closing pattern).

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

Valoración cualitativa:

Inversión del flujo diastólico (S: 68%, E: 85%)⁽⁴⁴⁾.

Yunior Dueñas Disotuar

16

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.**

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 DAP amplio.

5. *Velocidad media del Doppler de la arteria pulmonar izquierda post ductal:*
 Velocidad media de la rama pulmonar izquierda > 0,42 m/s (S: 91%, E: 92%) ⁽⁴²⁾.

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.

6. *Dilatación cavidades izquierdas:* (medido según tablas, con un valor > percentil 95) ⁽⁴⁴⁾.

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.

Se considera DAP hemodinámicamente significativo (DAPhs) cuando se demuestra en el Ecocardiograma Doppler que existe un cortocircuito de izquierda a derecha importante a través del DAP, gasto ventricular derecho disminuido en las primeras 24 h o signos de magnitud importante ^(28, 39), y se cumplan las características ecocardiográficas mencionadas a continuación entre los criterios de inclusión de los pacientes. En base a la clínica estudios previos han clasificado a los ductus en varias categorías ^(28, 39):

Tabla 1

Sin repercusión o repercusión ligera	Repercusión moderada	Repercusión grave
Asintomático o: IO <6 si VM	IO 7-14 Episodios de desaturación, bradicardia o apneas frecuentes (1/hora)	IO >15 Altos requerimientos de VM (PMAP >12) o VAFO
PMAP <8 si VM o CPAPn	Aumentos de los requerimientos de VM (PMAP 9-12)	Hemorragia pulmonar grave o sangrado recurrente
Episodios de desaturación, bradicardia o apneas ocasionales (<6/día)	Imposibilidad de alimentación por distensión abdominal o vómitos	Cuadro compatible con NEC <IIa

Yunior Dueñas Disotuar

17

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.**

Intolerancia alimentaria (restos >20%)	Oliguria	Fallo renal agudo
Evidencia radiológica de aumento vascular pulmonar	Cardiomegalia radiológica o edema pulmonar	Inestabilidad hemodinámica con >1 droga cardiópata
	Acidosis metabólica leve (pH 7.1-7.25 y/o EB -7 a -12)	Acidosis metabólica moderada grave (pH <7.1 o EB >-12)
IO: índice de oxigenación, VM ventilación mecánica, NEC enterocolitis necrotizante, VAFO ventilación de alta frecuencia,		

En los casos en que exista clínica se confirmara la presencia o ausencia de ductus arterioso mediante ecocardiografía, en los casos en los que se objetivo un ductus se clasificó la repercusión de este en base a los siguientes criterios:

Tabla 2

Parámetro Ecocardiográfico	No DAP	DAP leve	DAP moderado	DAP grave	Modalidad o posición del transductor.
Características del ductus					
Diámetro transductal (mm)	0	<1.5	1.5-3	>3	Modo 2D, Paraesternal eje corto
Gradiente transductal (cm/s)	0	>2	1.5-2	<1.5	DP en la arteria pulmonar, distal al ductus.
Flujo diastólico anterogrado de la arteria pulmonar (cm/s)	0	<30	30-50	>50	Doppler pulsado en la arteria pulmonar izquierda.
Sobrecarga izquierda					
Relación aurícula izquierda/aorta	1.13±0.23	<1.4:1	1.4±1.6:1	>1.6:1	Modo Paraesternal M, eje largo

Yunior Dueñas Disotuar

18

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Relación ventrículo izquierdo/aorta	1.86±0.29	-	2.15±0.39	2.27±0.37	Modo M, eje largo
Relación Onda E/A	<1	<1	1-1.5	>1.5	Doppler transmitral
TRI (ms)	>55	46-54	36-45	<35	DP entre la válvula mitral y aortica
IFEVI	0.34±0.09	-	0.26±0.03	0.24±0.07	Modo M en la válvula aortica.
Hipoperfusión sistémica					
Flujo diastólico retrogrado (%)	10	<30	30-50	>50	DC en la aorta descendente.
Volumen sistólico aórtico (ml/kg)	≤2.25			≥2.34	DP en el tracto de salida del VI.
Eyección del VI (ml/kg/min)	190-310			Inversi	DP en el tracto de salida del VI.
TRI tiempo de relajación isovolumétrica, IFEVI índice fracción de eyección del ventrículo izquierdo, DP Doppler pulsado, DC Doppler continuo, VI ventrículo izquierdo.					

3.2 Péptidos Natriuréticos:

Los péptidos natriuréticos ejercen su acción regulando las reservas de agua y sal en nuestro organismo. Influyendo a su vez sobre la estructura y función del miocardio. Existen varias familias de péptidos natriuréticos: los péptidos atriales (ANP, por sus siglas en inglés, atrial natriuretic peptide) y los ventriculares, de tipo B (BNP, por sus siglas en inglés, B-type natriuretic peptide), también CNP (por sus siglas en inglés, C-type natriuretic peptide) y urodilatina.

3.2.1 ANP: se libera principalmente de las aurículas en respuesta a la expansión de volumen, que se detecta como un aumento en el tamaño de la aurícula. La liberación de ANP aumenta en IC. Los niveles plasmáticos de ANP aumentan de forma precoz en el curso de la enfermedad y se han usado como un marcador para el diagnóstico de disfunción ventricular izquierda asintomática. En los casos de insuficiencia cardíaca crónica, también se puede ver el reclutamiento de las células ventriculares para secretar ANP y BNP, un péptido análogo, en respuesta a las altas presiones de llenado ventricular ^(47, 48).

Estas relaciones han permitido que la concentración plasmática de estos péptidos,

Yunior Dueñas Disotuar

19

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

particularmente BNP, se use para detectar IC y para predecir el resultado y quizás guiar la terapia en pacientes con enfermedad establecida. Si bien los niveles de péptido natriurético en plasma son biomarcadores útiles de la gravedad de la enfermedad, también hay evidencia de que los péptidos natriuréticos, y en particular el BNP, juegan un importante papel beneficioso en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca ^(47, 48).

Los péptidos natriuréticos ejercen una amplia gama de efectos celulares y sistémicos que, en general, se oponen a los de los efectos adversos del sistema nervioso simpático y del sistema renina-angiotensina-aldosterona. Por ejemplo, se oponen a la vasoconstricción, promueven la excreción de sal y agua y protegen a los órganos diana de los efectos adversos de la noradrenalina y la angiotensina. El fármaco de combinación sacubitril-valsartan ejerce efectos de resultado superiores a los IECA. Dado que una acción principal del sacubitril es la inhibición de la degradación de péptidos natriuréticos, los beneficios clínicos de este fármaco han llevado a la tesis de que el beneficio incremental se debe a la elevación de los niveles de péptido natriurético más allá de los que ya están presentes en la insuficiencia cardíaca ⁽⁴⁸⁾.

El ANP es una hormona que se libera a nivel de las células de las aurículas cardíacas, y en algunos casos a nivel de las células de los ventrículos en respuesta a la expansión de volumen y al aumento del estrés de la pared de las aurículas. Este circula por nuestro torrente sanguíneo como un polipéptido de 28 aminoácidos ⁽⁴⁹⁾. El BNP es una hormona natriurética que inicialmente se identificó a nivel cerebral, pero es liberada principalmente a nivel de los ventrículos cardíacos. La escisión de la prohormona proBNP da origen a un BNP activo que es una molécula de 32 aminoácidos, y al pro-BNP N-terminal (NT-proBNP) que es biológicamente inerte, estando constituido por 76 aminoácidos.

En cuanto ANP, BNP y Urodilatina tienen propiedades natriuréticas, CNP actúa a nivel vascular ejerciendo otras funciones distintas. Todos ellos, sin embargo, tienen en común un anillo de 17 aminoácidos unido mediante 2 cisteínas. La liberación tanto del ANP como del BNP en los pacientes con insuficiencia cardíaca se debe al aumento de las presiones de llenado ventricular lo que conlleva un reclutamiento de las células ventriculares para la liberación de estos péptidos ⁽⁵⁰⁾. El BNP se sintetiza como prohormona, que es escindida por una proteasa dando lugar a un fragmento amino-terminal (NT-proBNP) y a una molécula peptídica madura que se corresponde con la hormona biológicamente activa.

Características del ANP vs BNP

ANP

- Se encuentra principalmente en la aurícula.
- Existe un pool de ANP almacenado en gránulos en los cardiomiocitos.
- Liberado a la sangre en respuesta a un aumento del volumen sanguíneo, que provoca un incremento de la tensión sobre la pared miocárdica y dilatación.

Yunior Dueñas Disotuar

20

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

BNP

- Se encuentra principalmente en los ventrículos. Todo el BNP hallado en la sangre es de origen cardíaco.
- Rápida síntesis y liberación por dilatación del miocardio, que es considerable en la disfunción ventricular izquierda (DVI)
- El proBNP estimula la natriuresis y la diuresis, actúa como vasodilatador y antagonista del sistema renina-angiotensina-aldosterona ⁽⁴⁸⁾.

En la insuficiencia cardíaca, se libera en las aurículas el ANP y en mucha mayor medida el BNP y NT-proBNP desde los ventrículos, lo que provoca un mayor gradiente de concentración de este último entre el corazón normal y el afectado. Por este motivo, los péptidos de la serie B (incluido NT-proBNP) poseen una mejor sensibilidad clínica que los de la serie A (NT-proANP). Por sus características fisiológicas y fisiopatológicas, los péptidos natriuréticos de la serie B (NT-proBNP/BNP) poseen una mejor sensibilidad clínica que los de la serie A (NT-proANP) y son los más utilizados en la clínica ^(51, 52, 53). El NT-proBNP tiene una vida media plasmática más prolongada que el BNP (aproximadamente de 25 a 70 frente a 20 minutos) ⁽⁵⁴⁾.

3.2.2 BNP plasmático: actualmente en el mercado existe una gran variedad de inmunoensayos para la cuantificación del BNP en plasma. Estos incluyen test de diagnóstico portátil que están disponibles para su cuantificación en los puntos de salud de 1er y 2do nivel que no disponen de laboratorio central, así como test para análisis en los laboratorios centrales de hospitales que ofrecen una mayor precisión en comparación con los test rápidos. Estos test están homologados a un valor de 100 ng/ml, pero por encima o por debajo de este nivel, las correlaciones no son tan fuertes ⁽⁵⁵⁻⁵⁹⁾.

Las concentraciones plasmáticas de BNP se pueden expresar en diferentes unidades: pmol/L, ng/L o pg/mL. Los test rápidos actualmente disponibles en el mercado expresan los resultados en pg/ml; cuyos rangos son de 5 a 1300 pg/ml o de 1,4 a 376 pmol/l ^(57, 59).

3.2.3 Variabilidad

En los casos de determinaciones seriadas de los péptidos natriuréticos se debe tener en cuenta el factor de la variabilidad cuando se interpretan los resultados del BNP o NT-proBNP. La variación biológica intraindividual, así como la variación del test analítico contribuyen a la variación total ⁽⁶⁰⁾.

Los test manuales y los test rápidos tienen una mayor variabilidad que aquellos analizados en los laboratorios centrales ⁽⁶¹⁾. La variabilidad total determina la variación porcentual (el valor de cambio relativo o VCR) necesario para demostrar una diferencia significativa en los resultados a lo largo del tiempo. En un estudio realizado en 2003 se demostró que los factores genéticos pueden influir en una variabilidad de hasta el 40% del valor del BNP plasmático en sujetos normales ⁽⁶²⁾. Observándose una variabilidad similar con el NT-proBNP ⁽⁶³⁾.

Yunior Dueñas Disotuar

21

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.**

En una revisión de estudios de la variabilidad del BNP y NT-proBNP, se requirió una disminución media del BNP del 25% para que se considerara como un cambio significativo en los valores de un día a el siguiente, mientras que se requirió una disminución media del BNP del 72% para que se considerara como un cambio significativo de una semana a la siguiente ⁽⁶¹⁾. La variabilidad para la prueba de NT-proBNP fue menor, por lo que los VCR fueron más bajos: se requirió una disminución del 11% para un cambio significativo dentro del día y se requirió una disminución del 47% para un cambio significativo de una semana a la siguiente.

Otro parámetro para tener en cuenta es que los anticuerpos utilizados en los test para la cuantificación plasmática de BNP pueden variar dependiendo de cuál sea el que se use, así como, la edad, el sexo y el índice de masa corporal. Los valores normales tienden a aumentar con la edad y a ser más altos en las mujeres que en los hombres ⁽⁶⁴⁾.

Tabla 3

Desencadenantes de elevación del BNP y del NT-proBNP
Cardiacas:
Insuficiencia cardíaca con disminución de la fracción de eyección
Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada
Insuficiencia ventricular derecha
Enfermedad cardíaca valvular
Enfermedades del miocardio (hipertrofia ventricular izquierda, miocarditis)
Enfermedad de la arteria coronaria
Trauma miocárdico (contusión, cirugía cardíaca, cardioversión)
Arritmias (fibrilación auricular)
Enfermedad pericárdica (asociada con niveles normales o elevados)
Patología pulmonar
Embolia pulmonar aguda (ver insuficiencia ventricular derecha arriba)
Hipertensión pulmonar
Apnea obstructiva del sueño
Infeción
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
Trastornos neurológicos
Accidente cerebrovascular isquémico
Ictus hemorrágico
Enfermedad grave
Septicemia
Quemaduras
Sobrecarga circulatoria asociada a la transfusión
Toxinas
Quimioterapia contra el cáncer
Picaduras de serpiente
Otras
Insuficiencia renal

Yunior Dueñas Disotuar

22

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Anemia
Cirrosis
Hiperaldosteronismo
Hipertensión

En los pacientes con insuficiencia cardíaca, el aumento de la secreción de ANP y BNP puede contrarrestar parcialmente los efectos de la norepinefrina, la endotelina y la angiotensina II, limitando así el grado de vasoconstricción y la retención de sodio ^(65, 66).

El BNP plasmático y los niveles del fragmento N-terminal del péptido natriurético auricular (N-proANP) son predictores del desarrollo de insuficiencia cardíaca (IC), así como de otros eventos cardiovasculares, en pacientes asintomáticos sin IC. Esto fue demostrado en una evaluación prospectiva de 3.346 participantes (edad media de 59 años) en el estudio Framingham. A los cinco años, 119 pacientes murieron (3,6 por ciento) y 79 tuvieron un primer evento cardiovascular: (infarto de miocardio (IM), insuficiencia coronaria, muerte por enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, o accidente cerebrovascular; que representó el 2,4 por ciento). Los niveles plasmáticos basales de BNP y N-proANP por encima del percentil 80 se asociaron con un aumento significativo en el desarrollo posterior de la IC (razón de riesgo ajustada (HR) 3,07 y 5,02), así como un incremento menos pronunciado en todas las causas de mortalidad, fibrilación auricular, y el accidente cerebrovascular o un ataque isquémico transitorio ⁽⁶⁶⁾.

La capacidad del NT-proBNP para predecir eventos cardiovasculares fue evaluada en un estudio poblacional de 626 adultos mayores ⁽⁶⁷⁾. Las personas con niveles de NT-proBNP por encima del percentil 80 (más de 655 pg / ml), tenían en un plazo de cinco años de seguimiento, un aumento significativo de la mortalidad en comparación con aquellos con valores más bajos (HR ajustado para la mortalidad total de 1,96 y 1,82 después del ajuste para la disfunción ventricular izquierda en comparación con los valores más bajos y un aumento en la mortalidad no ajustada absoluta de 24,5%). Entre los 537 participantes sin antecedentes de enfermedad cardiovascular, aquellos con NT-proBNP por encima del percentil 80 tenían un riesgo significativamente mayor de un primer evento cardiovascular mayor (odds ratio 3,24).

En sujetos sanos, las concentraciones en plasma de BNP y NT-proBNP son similares (aproximadamente 10 pmol / L). Sin embargo, en los pacientes con disfunción del VI, los niveles de NT-proBNP en plasma se elevan más que el incremento que se produce en el BNP. Las escalas de medición varían entre los ensayos de BNP, mientras que los ensayos con NT-proBNP están estandarizados, por lo que no hay un factor de conversión sencillo para comparar los niveles de BNP y NT-proBNP. Se estima que un nivel de NT-proBNP > 900 pg / ml proporciona una precisión más o menos equivalente a un nivel de BNP > 100 pg / ml, para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca ⁽⁶¹⁾.

La medición en plasma de NT-proBNP presenta un problema adicional, ya que el NT-proBNP se elimina por el riñón y su concentración en plasma se eleva en los casos de insuficiencia renal. Actualmente no hay datos suficientes para establecer puntos de corte

Yunior Dueñas Disotuar

23

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

claros para el NT-proBNP en este entorno. En una revisión de 599 pacientes adultos, con una creatinina sérica ≤ 2.5 mg / dl (221 mmol / L) que acudieron al servicio de urgencias por disnea, los valores de corte para aquellos pacientes con una tasa estimada de filtración glomerular (TFG) de ≥ 60 ml / min por 1,73 m² eran > 450 pg / ml en los de menos de 50 años y > 900 pg / ml en los pacientes de edad avanzada. En cambio, el valor de corte fue de 1.200 pg / ml en los pacientes con una TFG < 60 ml / min por 1,73 m² (33). Con estos valores, la sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la IC fueron del 85% y el 88% para los que tienen una TFG ≥ 60 ml / min por 1,73 m² y 89% y 72% en aquellos pacientes con filtrado glomerular < 60 ml / min por 1,73 m² (67).

Sin embargo, el papel de BNP y proBNP es incierto en los niños debido a la diferencia en la insuficiencia ventricular y la morfología entre el adulto y enfermedades cardíacas pediátricas. Los niveles de BNP y NT-proBNP son más altos al nacimiento y disminuyen rápidamente durante los primeros días de vida (68), sin embargo, no existen estándares pediátricos normativos, debido a la variación de los niveles, según el método de análisis y la edad (69)

Los niveles más elevados de BNP han demostrado ser útiles:

- Para correlacionar la presencia y la importancia del shunt a través de un conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros (70).
- Para discriminar el origen cardiovascular, en sus presentaciones graves, de aquellas causas no cardíacas, en los recién nacidos con dificultad respiratoria ingresados en una unidad de cuidados intensivos (71).
- Para discriminar los niños con insuficiencia cardíaca, de los pacientes con enfermedad pulmonar primaria, que presentan dificultad respiratoria (72).
- Para discriminar los niños con y sin enfermedad cardiovascular significativa (73).
- Para discriminar el grado de gravedad en los niños con enfermedad cardíaca recién diagnosticada (74).

Además, otros estudios en niños con insuficiencia cardíaca han demostrado:

- En los niños con disfunción ventricular por afectación de la bomba, los niveles de BNP y NT-proBNP se correlaciona negativamente con la fracción de eyección y positivamente con clasificación de Ross modificada (75, 76).
- Los niveles de BNP y NT-proBNP son más altos en los niños con insuficiencia cardíaca de diagnóstico reciente, en comparación con los niños con insuficiencia cardíaca compensada, o aquellos con exacerbaciones agudas de la insuficiencia cardíaca crónica (77).
- La elevación del BNP en niños con disfunción sistólica de forma crónica del ventrículo izquierdo, se ha asociado con peores resultados en el seguimiento (47, 78).
- La disminución de los niveles de BNP, se asoció con una mejoría en la clase de la insuficiencia cardíaca y la función ventricular izquierda (79).
- En los niños que han sido sometidos a cirugía paliativa por ventrículo único, el BNP es predictivo de insuficiencia cardíaca (por ejemplo, disfunción ventricular) independientemente de la etapa de tratamiento paliativo (80, 81).
- Los niveles de BNP podría desempeñar un papel como marcador de toxicidad cardíaca, inducida por antraciclina (82, 83, 84).

Yunior Dueñas Disotuar

24

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Basándose en estos estudios realizados previamente en lactantes y niños se ha propuesto el papel potencial de BNP y NT-proBNP para la detección de la enfermedad cardiovascular pediátrica. Y conociendo que el NT-proBNP presentan una sensibilidad del 90% y una especificidad del 84% para la detección de la repercusión hemodinámica del ductus, pudiendo utilizarse la medida de este parámetro bioquímico para disminuir la necesidad de una ecocardiografía para confirmar la evolución del ductus, teniendo en cuenta que los valores de NT-proBNP no disminuyen en casos de persistencia o empeoramiento clínico.

Las dificultades para establecer un punto de corte son que, en los primeros días de vida, hay una rápida liberación de NT-proBNP, lo que sugiere que la hormona activa BNP ayuda a aliviar la carga ventricular después del nacimiento y también sirve para apoyar el corazón al disminuir la precarga después del parto ⁽⁶⁸⁾. Los niveles de los péptidos natriuréticos disminuyen en consecuencia, a medida que los riñones recién nacidos maduran, la resistencia vascular sistémica disminuye y las presiones pulmonares disminuyen ^(85, 86). El corazón del recién nacido también tiene una mayor concentración de agua y un mayor porcentaje de colágeno, lo que da lugar a un ventrículo descompensado, lo que hace que el ventrículo izquierdo tenga que aumentar la contractilidad para asegurar la perfusión sistémica.

3.2.4 Coste-Beneficio de los péptidos natriuréticos

Los estudios que evalúan el impacto en la calidad asistencial en salud y la utilización de los servicios de salud mediante la medición de BNP para la evaluación de la disnea han informado resultados conflictivos que pueden deberse a diferencias en las poblaciones de estudio, los pacientes y/o sistemas de salud.

- En un ensayo suizo, 452 pacientes adultos que acudieron a un servicio de urgencias con disnea aguda fueron asignados aleatoriamente a una estrategia de diagnóstico con o sin el uso de la medición del BNP en plasma ⁽⁸⁷⁾. Se encontró que menos pacientes en el grupo BNP fueron hospitalizados en comparación con el grupo control (75% frente a 85%) o ingresados en la unidad de cuidados intensivos (15% frente a 24%). La media de estancia hospitalaria fue significativamente más corta en el grupo BNP (8 versus 11 días) y el costo del tratamiento fue significativamente menor (\$ 5410 versus \$ 7264). Ambas mejoras clínicas y costos de tratamiento más bajos todavía estaban presentes en el seguimiento a 180 días ⁽⁸⁸⁾.
- En otro ensayo australiano, 612 pacientes adultos que presentaban disnea aguda fueron asignados aleatoriamente para someterse a la determinación del BNP o no ⁽⁸⁹⁾. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo con determinación del BNP y el grupo control en la tasa de hospitalización (86 versus 87%) o la duración de la estancia (4.4 versus 5 días) o el manejo en el departamento de urgencias.
- El uso de NT-proBNP para el diagnóstico diferencial de la disnea en urgencias conlleva un ahorro de costos y mejora los resultados clínicos. Este beneficio potencial se evaluó en el estudio IMPROVE-CHF de 500 pacientes adultos que acudieron a los servicios de urgencias con disnea y que se asignaron aleatoriamente a la atención habitual sola o con la inclusión de

Yunior Dueñas Disotuar

25

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

determinación de NT-proBNP⁽⁹⁰⁾. El añadir el NT-proBNP como herramienta diagnóstica al juicio clínico mejoró la precisión del diagnóstico, redujo la duración de las visitas al departamento de urgencias (5,6 frente a 6,3 horas), el número de pacientes rehospitalizados durante 60 días (13 frente al 20%) y los costes médicos directos en las visitas al departamento de urgencias, hospitalizaciones y servicios ambulatorios posteriores (US \$ 5180 versus \$ 6129 por paciente).

- Ante la limitación de recursos en las unidades de neonatología y la necesidad del sistema sanitario de disminuir el uso de recursos, el NT-proBNP representa una herramienta de gran valor, teniendo en cuenta que la determinación del mismo es 10 veces más económico que la realización de una ecocardiografía⁽⁹¹⁾.

4. TRATAMIENTO

Los recién nacidos prematuros con shunt de izquierda a derecha moderado o severo tienen una mayor tasa de mortalidad que aquellos sin un DAP. Así mismo tienen un mayor riesgo de edema pulmonar, hemorragia y displasia broncopulmonar, tanto como una disminución de la perfusión y el aporte de oxígeno a los órganos. Como resultado, el manejo de los recién nacidos prematuros con DAP clínicamente significativos se ha centrado en el cierre del DAP y la prevención.⁽⁹²⁾

Las bases para el tratamiento médico o quirúrgico están fundamentadas en estudios realizados durante los 80 y los 90 que demostraban que el DAP en los recién nacidos menores de 1500gr estaba asociado con edema pulmonar, displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante. Como resultado de estas investigaciones muchos de los recién nacidos prematuros menores de 28 semanas de edad gestacional han recibido tratamiento médico o quirúrgico para el cierre del DAP.

Los defensores del screening rutinario sugieren que la detección temprana del DAP y su tratamiento, disminuye las comorbilidades⁽⁹³⁾. Resultados que han sido apoyados por el estudio EPIPAGE 2, un estudio de cohortes prospectivas nacional francés, de recién nacidos prematuros entre las 24 y 28 semanas de gestación, que encontró que el screening por DAP antes del tercer día de vida versus no realizar ningún screening estaba asociado con disminución de la mortalidad intrahospitalaria (14,2 versus 18.5 %) Y disminución del riesgo de hemorragia pulmonar (5,7 versus 8.4%)⁽⁹⁴⁾.

Dos metaanálisis confirman que el tratamiento profiláctico con Indometacina o Ibuprofeno antes de las 24 horas de vida no influye en la mortalidad, incidencia de displasia broncopulmonar o alteraciones del desarrollo neuropsicológico a los 36 meses^(95,96).

En un estudio previo se vio que el tratamiento médico profiláctico en las primeras 24 h de vida da mejores resultados en el cierre ductal en comparación con el tratamiento pasadas las 24 horas. En 257 niños nacidos entre las 24 y las 27 semanas, el cierre del DAP se observó en el 97 % de los niños tratados antes de las 15 h de vida y en el 51 % de los niños tratados por un DAPh en el día 3 de la vida⁽⁹⁷⁾.

El manejo del ductus arterioso persistente en los prematuros tiene tres vías:

1. Manejo conservador.
2. Cierre farmacológico con inhibidores de la COX como la indometacina o el

Yunior Dueñas Disotuar

26

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

- ibuprofeno.
3. Cierre quirúrgico.

Manejo conservador

Todos los neonatos con DAP deberían recibir las siguientes medidas de soporte para el manejo del ductus:

Temperatura y oxigenación adecuada para minimizar las demandas de la función del ventrículo izquierdo.

El uso de una presión inspiratoria positiva (PEEP) que mejore el intercambio gaseoso en los neonatos con compromiso respiratorio.

Mantener un hematocrito entre 35 y 40%.

Evitar el uso de diuréticos de asa (Furosemida) Durante las dos primeras semanas de vida.

La administración de líquidos excesiva (mayor de 170 ml/kg/día) está asociada con un incremento en la incidencia de DAP ⁽⁹⁸⁾. La restricción de líquidos a 110-130 ml/kg parece ser prudente y limitar el edema pulmonar en los recién nacidos con DAPs, especialmente en aquellos con enfermedad pulmonar severa.

4.1 Inhibidores de la Ciclooxygenasa (COX):

La prostaglandina E2 (PGE2) es un vasodilatador que promueve la permeabilidad del conducto. Se ha establecido claramente en ensayos aleatorizados que los inhibidores de la ciclooxygenasa (COX), el ibuprofeno y la indometacina, son efectivos en el cierre farmacológico del DAP en recién nacidos prematuros ⁽⁹⁹⁻¹⁰⁴⁾. El ibuprofeno es fármaco preferido ya que está asociado con un menor riesgo de enterocolitis necrotizante e insuficiencia renal transitoria ⁽¹⁰⁵⁾.

4.1.1 Ibuprofeno

En dos revisiones sistemáticas de ensayos clínicos randomizado, el ibuprofeno fue tan efectivo como la indometacina en el cierre del DAP Y se asoció con un menor riesgo de enterocolitis necrotizante, insuficiencia renal transitoria y menor duración del tiempo de ventilación mecánica ^(104, 106).

En una revisión sistemática se observó que la administración de ibuprofeno oral es igual de efectiva que la administración intravenosa. ⁽¹⁰⁶⁾.

4.1.2 Indometacina

En varios estudios tanto observacionales como ensayos randomizados se ha demostrado que la indometacina aumenta la tasa de cierre del DAP tras las primeras 24 horas de su administración ^(99, 100). El grado de constricción ductal y los efectos adversos de la indometacina no se han correlacionado estrechamente con los niveles en el plasma ⁽¹⁰⁷⁾.

Yunior Dueñas Disotuar

27

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Las dosis recomendadas según la edad son:

1. Neonatos con menos de 48 horas de vida 0,1mg/Kg por dosis.
2. Neonatos con edad entre 48 horas y 7 días de vida 0.2 mg/Kg por dosis.
3. Neonatos con más de 7 días de vida 0.25 mg/kg por dosis.

Debido que el efecto supresor sobre las prostaglandinas de la indometacina es transitorio, la duración del tratamiento es en cierta forma controvertida.

Sin embargo, una revisión sistemática de cinco ensayos clínicos controlados randomizados mostraron que el uso prolongado (4 o más dosis) comparado con el ciclo corto (tres o menos dosis) no hallaron diferencias estadísticamente significativas en el cierre del DAP, reapertura del DAP o cierre quirúrgico ⁽¹⁰⁸⁾.

La indometacina reduce el flujo sanguíneo cerebral, gastrointestinal y renal. Como resultado de esto los efectos adversos asociados incluyen mayor riesgo de sangrado, insuficiencia renal y enterocolitis necrotizante ⁽¹⁰⁹⁾.

Las contraindicaciones para el uso de los COX son:

1. Sospecha o presencia de sepsis que no ha sido tratada.
2. Sangrado activo, especialmente aquellos de hemorragia intracerebral o gastrointestinal.
3. Trombocitopenia o defectos de la coagulación.
4. Enterocolitis necrotizante o sospecha de esta.
5. Deterioro de la función renal.

El uso de varios ciclos de tratamiento se ha relacionado con escasa respuesta y cierre del DAP. A pesar de la escasa bibliografía se ha sugerido que un segundo ciclo de inhibidores de la COX está asociado con una tasa de respuesta del 40% para aquellos pacientes en los que hubo un fallo para el cierre del DAP tras un ciclo inicial de inhibidores de la COX ⁽¹¹⁰⁻¹¹²⁾.

Basados en estos datos la administración de un segundo ciclo de inhibidores de la COX es razonable en aquellos neonatos que fallan a un primer ciclo de tratamiento. Sin embargo, si no se produce respuesta a un segundo ciclo de tratamiento, una respuesta positiva a ciclos adicionales es poco probable ⁽⁹²⁾.

4.1.3 Paracetamol

Tanto los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa (COX) (ibuprofeno e indometacina) como el paracetamol inhiben la prostaglandina sintetasa, que tiene dos sitios catalíticos ⁽¹¹³⁾. La enzima COX es inhibida por los inhibidores de la COX, mientras que el paracetamol parece afectar al segmento de la peroxidasa. Existen datos limitados sobre el uso de paracetamol (paracetamol) para inducir el cierre del conducto arterioso (DA). En revisiones de la literatura, se ha informado que tanto las preparaciones orales como las intravenosas (IV) de paracetamol dan como resultado el cierre de DAP ^(105, 114, 115).

Yunior Dueñas Disotuar

28

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

En los estudios incluidos, el paracetamol se administró como una dosis diaria de 60 mg / kg durante un período de dos a siete días. Sin embargo, esta dosis es considerablemente más alta que las dosis recomendadas para el control del dolor y la fiebre en recién nacidos, y sigue habiendo preocupaciones con respecto a la hepatotoxicidad en el uso de este medicamento, así como el efecto a largo plazo sobre el neurodesarrollo. Además, la calidad de los estudios incluidos se consideró de pobre a moderada ⁽¹⁰⁵⁾.

Estudios posteriores han publicado resultados contradictorios:

- En un ensayo de 300 recién nacidos prematuros (edad gestacional <28 semanas) diagnosticados con DAP hemodinámicamente significativo, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a paracetamol IV (15 mg / kg cada seis horas durante tres días), ibuprofeno IV (5 mg / kg por día durante dos días), e indometacina IV (0,2 mg / kg cada 12 horas para tres dosis) ⁽¹¹⁶⁾. No hubo diferencia entre el grupo con respecto al cierre de DAP. Sin embargo, hubo más efectos adversos en los grupos de ibuprofeno e indometacina en comparación con el paracetamol, incluidas las elevaciones de la creatinina sérica y el nitrógeno ureico en sangre (BUN), y la reducción en el recuento de plaquetas y la producción de orina. Una limitación de este estudio fue que los proveedores de atención no estaban cegados.
- En un informe de observación que utilizó la misma dosis (15 mg / kg cada seis horas) durante un período de tres a siete días, el paracetamol no fue eficaz para el cierre del DAP después del fracaso del tratamiento con ibuprofeno ⁽¹¹⁷⁾.
- En el segundo estudio observacional, la administración intravenosa de paracetamol fue efectiva ya que tanto la terapia de primera línea, utilizada cuando el ibuprofeno estaba contraindicado, como la terapia de rescate, cuando el ibuprofeno falló ⁽¹¹⁶⁾.

Se necesitan datos adicionales concluyentes para demostrar la eficacia del cierre de PDA y la seguridad de este medicamento en el recién nacido prematuro antes de recomendar el uso habitual de paracetamol para el cierre de PDA.

Alimentación durante el tratamiento.

El aspecto de alimentar a los neonatos durante el período en que están recibiendo tratamiento con inhibidores de la COX siempre ha sido controvertido, debido a los efectos secundarios asociados tanto a la indometacina como al ibuprofeno. Sin embargo, varios estudios han demostrado que la alimentación durante el período de tratamiento con inhibidores de la COX es seguro ^(118, 119).

4.1.4 Cierre Quirúrgico

El cierre quirúrgico debe llevarse a cabo en aquellos pacientes que persisten sintomáticos tras uno o dos ciclos de tratamiento con inhibidores de la COX o en aquellos casos en los que los

Yunior Dueñas Disotuar

29

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

inhibidores de la COX están contraindicados. Aunque el tratamiento farmacológico sigue siendo el tratamiento de primera elección debido a que el cierre quirúrgico está asociado con fluctuaciones de la presión arterial, compromiso respiratorio, sepsis, hemorragia intraventricular, quilotórax, parálisis del nervio laríngeo recurrente, displasia broncopulmonar y muerte. También se ha sugerido que el cierre quirúrgico podría contribuir a la lesión cerebral, debido al compromiso intraoperatorio del flujo cerebral y su correspondiente oxigenación ^(40, 120-122).

5. PRONÓSTICO.

En el estudio de Rolland et al, se observó un cierre espontáneo del DAP en el 73 % de los bebés nacidos antes de las 28 semanas y una tasa de cierre espontánea del 9 %, definido como cierre de conducto arterioso antes de 72h de la vida ⁽¹²³⁾. Narayanan et al encontraron una tasa de cierre ductal espontánea de 27 % en el día 4 en 143 niños nacidos entre las 24 y 27 semanas. Describiendo también una tasa variable de cierre de ductus espontánea según la edad gestacional al nacer con una tasa del 31 % entre los niños nacidos entre 26 y 27 semanas y del 21% entre los nacidos entre las 24 y 25 semanas ⁽⁹⁷⁾.

En un estudio previo observaron que el 86 % de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer con un DAP en el momento del alta, se producía el cierre espontáneo del DAP en un promedio de 51 días ⁽¹²⁴⁾.

La tasa de mortalidad se encuentra incrementada en los neonatos con DAP, especialmente en RNPT < 28 semanas de edad gestacional. Éstos altos índices de mortalidad mejoran con el cierre del DAP. Los neonatos con un DAP tienen cuatro veces más riesgo de muerte comparados con aquellos que no. No se ha encontrado diferencia en las tasas de mortalidad entre los grupos de neonatos que han tenido un cierre farmacológico del ductus, comparado con aquellos que no han tenido un ductus significativo ⁽⁹²⁾.

6. HIPOTESIS DEL TRABAJO.

Los niños que tienen DAP presentan niveles elevados de NT-proBNP. Niveles elevados diferencian aquellos pacientes con DAP y repercusión hemodinámica de aquellos que no tienen repercusión hemodinámica. Los niveles de NT-proBNP ayudan a identificar otros factores de riesgo del RNPT.

7. OBJETIVOS Y FINALIDAD DEL ESTUDIO

Los objetivos de este estudio son correlacionar los parámetros ecocardiográficos evaluados habitualmente en los recién nacidos prematuros como parte del screening neonatal en los recién nacidos menores de 32 semanas de EG o con PN < 1500 gr con parámetros bioquímicos utilizados en identificar a neonatos con ductus arterioso persistente.

Yunior Dueñas Disotuar

30

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

7.1 Objetivo principal

Determinar que valores de NT-proBNP podrían ser significativos para indicar intervención farmacológica y/o quirúrgica, o actitud expectante.

7.2 Objetivos secundarios

1. Buscar en los RNPT, mediante estudio ecocardiográfico durante los primeros 2-3 días de vida, los parámetros ecocardiográficos relacionados con la persistencia del ductus arterioso.
2. Determinar de forma seriada valores plasmáticos de NT-proBNP, con obtención de un punto de corte y utilizarlos como herramienta diagnóstica de DAP y el momento de intervención si se precisase.
3. Estudiar en que día el NT-proBNP es más sensible y específico para el diagnóstico de DAP con repercusión hemodinámica de forma precoz.
4. Determinar valores plasmáticos de NT-proBNP en los recién nacidos prematuros y correlacionar sus niveles con el pronóstico y/o morbilidades específicas.

8. METODOLOGÍA DEL ESTUDIO

8.1 Diseño del estudio

Estudio de Cohortes Observacional. Siendo la cohorte de control los prematuros <32 semanas sin ductus arterioso persistente.

8.2 Sujetos del estudio

La muestra del estudio incluyó un total de 72 recién nacidos prematuros ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias y del Hospital Virgen del Rocío en el periodo de tiempo transcurrido entre el 01 de marzo de 2015 y el 31 de mayo de 2016. Todos ellos tenían factores de riesgo para el desarrollo de un DAP, y se les había solicitado evaluación por Cardiología Pediátrica como parte del screening neonatal durante el periodo de estudio previamente descrito.

8.3 Criterios inclusión

Tras la obtención del consentimiento informado de los padres por escrito, se incluyeron todos los recién nacidos prematuros con los siguientes criterios para ser sometidos a screening neonatal mediante ecocardiografía

- ⊙ ≤ de 32 semanas de edad gestacional
- ⊙ ≤ 1500 g de peso al nacimiento.

Se realizó el screening neonatal para el ductus mediante ecocardiografía a las 48-72 horas de vida. Se realizaba antes de las 48 horas sólo en caso de signos compatibles con ductus arterioso. A todos los niños de ambos grupos de estudio a los que, por otros motivos, se les realizó una extracción sanguínea en los días de vida 1, 2, 7, 14 y 28, se almacenó 0,5-1ml de sangre en el Biobanco del Hospital Universitario de Canarias, para su posterior análisis y

Yunior Dueñas Disotuar

31

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

determinación de NT-proBNP.

Los signos de sospecha de presencia del ductus arterioso fueron: Taquicardia, soplo sistólico continuo, pulsos saltones, precordio hiperdinámico, empeoramiento del estado respiratorio con taquipnea, apnea o dependencia de VM o VNI con imposibilidad de disminuir las necesidades de soporte ventilatorio y/o de oxígeno hipotensión diastólica o el aumento de la presión diferencial > 25-30 mmHg.

8.4 Criterios de exclusión

Se excluyeron los recién nacidos que presentaron:

- ⊙ Malformaciones cardíacas congénitas.
Fallecimiento en el primer mes de vida por motivo cardiológico no justificable. Criterios de asfisia perinatal

8.5 Criterios de repercusión hemodinámica

El diagnóstico de repercusión hemodinámica del ductus se realizó en base a la clínica del paciente utilizando los datos incluidos en la tabla 1, y posteriormente se confirmó mediante las siguientes variables ecocardiográficas: Diámetro transductal (mm), Gradiente transductal (cm/s), Relación aurícula izquierda/aorta, relación ventrículo izquierdo/aorta, Relación Onda E/A, Flujo diastólico retrogrado, patrón flujo del DAP, índice pulsatilidad de la arteria mesentérica, robo diastólico en la aorta descendente. Se tuvieron en cuenta especialmente los datos de sobrecarga izquierda como son la relación aurícula izquierda/aorta mediante Modo M, en el eje paraesternal largo y la relación entre el índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar izquierda (Qp) a la de la aorta descendente (Qs) que se calcula según la siguiente fórmula [PI = velocidad pico sistólica (SysV max) - velocidad diastólica pico (DiasV max) / SysV max].

Se intentaron obtener todas estas variables en los registros ecocardiográficos de los pacientes, siempre y cuando la condición clínica y la técnica ecocardiográfica nos lo permitiera.

8.6 Criterios previstos para la retirada de los sujetos del estudio

A los pacientes excluidos del estudio, se les entregó un documento informativo de las razones de su exclusión (malformaciones cardíacas congénitas, neonatos que murieron en el primer mes de vida por patología cardíaca o encontrarse fuera del periodo de screening) y cuál será el tratamiento de los datos suyos recogidos hasta el momento de su exclusión del estudio.

En caso de que alguno de los pacientes no pueda ser incluido en el estudio no se realizó reemplazo de este.

8.7 Variables del estudio (principal y secundarias)

En el momento de la práctica de cada estudio ecocardiográfico (la primera entre las 48-72 horas de vida postnatal, seguida de controles seriados) se registraron todas las variables clínicas del paciente. Respecto a las variables ecocardiográficas se estudiaron: datos

Yunior Dueñas Disotuar

32

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

anatómicos por Modo M, ECO2D, Doppler (flujo a través del PCA, transmitral y transtricuspidé, y datos de sobrecarga pulmonar e hipoperfusión sistémica. Relevantes fueron los datos de sobrecarga izquierda: relación aurícula izquierda/aorta mediante Modo M en el eje paraesternal largo y la relación entre el índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar izquierda (Qp) y la de la aorta descendente (Qs) [PI = velocidad pico sistólica (SysV max) - velocidad diastólica pico (DiasV max) / SysV max]. Los estudios ecocardiográficos se almacenaron en el soporte informático del ecógrafo. Se registraron los valores de los parámetros del estudio en una hoja Excel de datos, y fueron revisados posteriormente off-line.

La ecocardiografía neonatal fue realizada por el investigador principal y por un cardiólogo pediátrico experto. Sin que al momento de realizar la ecocardiografía se tuviese conocimiento del valor del NT-proBNP. (La función de supervisión la realizó el adjunto perteneciente al servicio de cardiología pediátrica del Hospital Virgen del Rocío). Ver anexo 1.

Adicionalmente se registraron las variables clínicas asociadas a cada paciente y los antecedentes perinatales detalladas en el anexo 2.

9. RECOGIDA DE DATOS

A cada paciente se le asignó un código. La lista que estableció la asociación entre código y número de historia clínica está custodiada por el investigador principal/colaborador y en ningún caso será cedida a terceros, a excepción de las personas que se mencionan en el consentimiento como, miembros de comité Ético de Investigación clínica, inspectores de la administración Sanitaria o auditores internos.

Los datos se obtuvieron de la evaluación realizada a los pacientes y fueron recogidos en la historia clínica que es el documento fuente del estudio.

9.1 Recogida y manejo de muestras

Se procedió a almacenar las muestras extraídas siempre y cuando coincidieran con los días de vida (DV) 0, 2, 4, 7, 14 y 28. Entendiéndose por día 0 el comprendido entre las 0-24 horas de vida. Las muestras (1 ml) se centrifugaron a 3500 rpm durante 5 min. Una vez centrifugada, se almacenó el suero en tubos Eppendorf a -80°C hasta que se realizó la determinación de las concentraciones de NT-proBNP, usando la técnica de inmunoensayo de tipo sándwich por electroquimioluminiscencia disponible comercialmente (proBNP II; Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania) en un analizador Cobas e 611 (Roche Diagnostics).

El rango de medición de NT-proBNP en el suero o plasma, según ha informado el fabricante, era 5 a 35 000 pg ml⁻¹, con un coeficiente de variación total del 1,6 al 4,6%. En los casos en los que las muestras presentaron un valor por encima del rango de medición se reevaluó de nuevo después de la dilución con el diluyente asignado por el fabricante.

Yunior Dueñas Disotuar

33

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Todos los resultados de NT-proBNP fueron almacenados por el laboratorio hasta el cierre del periodo de recolección de muestras previamente descrito, siendo analizados a la finalización del periodo de investigación.

Factores de conversión:
 $\text{pmol/L} \times 8.457 = \text{pg/mL}$
 $\text{pg/mL} \times 0.118 = \text{pmol/L}$

Tras la verificación de los criterios de selección del paciente, los datos se recogieron por el investigador consultando la historia clínica de los prematuros que ingresaron en el servicio de cuidados intensivos neonatales, Los datos fueron registrados mediante un cuaderno de recogida de datos (CRD). La base de datos incluyó rangos y reglas de coherencia interna, para garantizar un control de calidad de los datos.

9.2 Método Estadístico

9.2.1 Poblaciones para el análisis

Los grupos para el análisis estadístico se realizaron según las variables del protocolo de estudio.

9.2.2 Pruebas estadísticas

En el presente estudio no se realizaron análisis intermedios. El análisis final se llevó a cabo mediante el programa estadístico SPSS v17.0 y 18.0 (SPSS Inc Copr, Chicago, IL, USA), de licencia compartida por una de las instituciones educativas canarias y asesorado por la unidad de investigación del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

Los resultados se expresaron mediante medias y desviaciones estándar (DS) para las variables cuantitativas con distribución normal, y en aquellos casos que no mostraban una distribución normal se utilizaron los rangos intercuartílicos y medianas.

En los casos que la distribución de las variables cuantitativas no estaba ajustada a la distribución normal, las comparaciones entre dos grupos independientes se realizaron mediante el test de Mann-Whitney. Y las pruebas de Wilcoxon y Friedman se emplearon para comparar los datos obtenidos entre dos o más grupos con medidas repetidas.

El test de Fisher y X² se utilizó para comparar las variables categóricas, mientras que la t de student se usó para comparar las variables continuas. El análisis de Kaplan-Meier fue el empleado para comparar la relación tiempo evento.

Por último, Se utilizó el análisis de la curva ROC, usando el Índice Youden como criterio de clasificación, para la obtención de los puntos de corte de máxima verosimilitud de los valores obtenidos en la variable NT-proBNT entre ambos grupos, y en diferentes días de la toma de la muestra sanguínea, para poder discriminar entre prematuros con DA y sin DA. Se presentan para todos los parámetros analizados: el área bajo a curva (AUC) y los resultados para el punto de corte seleccionado (expresados con sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, y ratios de probabilidad). La significancia estadística que

Yunior Dueñas Disotuar

34

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

se previa tener como predeterminada era ≤ 0.05 .

10. PLAN DE TRABAJO

Calendario:

Fecha inicio del estudio: 01 de marzo de 2015

Duración del período de reclutamiento: se realizó el reclutamiento de los pacientes durante un periodo de 15 meses.

Duración del período de seguimiento: el periodo mínimo de seguimiento de los pacientes fue de 28 días.

Fecha de finalización: 31 de mayo de 2016

11 ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se realizó en conformidad con los principios de la Declaración de Helsinki adoptados por la Asamblea Médica Mundial, en Brasil 2013 y las Leyes y Reglamentos vigentes en Europa y España.

El paciente debió otorgar su consentimiento antes de ser admitido en el estudio clínico. El médico le explicó la naturaleza, propósitos y posibles consecuencias del estudio, de una manera comprensible al paciente. La información proporcionada por el médico quedó también registrada.

El sujeto del estudio otorgó su consentimiento, firmando el modelo correspondiente que también llevó la firma del investigador. En el anexo 5 se adjunta una copia del modelo de consentimiento informado. El investigador no inició ninguna investigación correspondiente al estudio hasta que se obtuvo el consentimiento del paciente.

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos de los pacientes participantes en el estudio, sólo tendrán acceso a los mismos el investigador y su equipo de colaboradores, el representante del promotor que realizará las tareas de monitorización, el auditor en caso de que el estudio se sometiese a una auditoría, el CEIC y las Autoridades Sanitarias.

El tratamiento de los datos de carácter personal requeridos en este estudio se rige por la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/1999.

Yunior Dueñas Disotuar

35

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

12 RESULTADOS

Datos Perinatales

Se solicitó el consentimiento informado a 72 familiares en las primeras 24 horas de nacido. Un bebe fue excluido del estudio al fallecer antes de que se pudiera obtener el consentimiento para su inclusión, ni recogerse muestras para su análisis, ni tampoco se realizara una valoración ecocardiográfica.

Se analizaron los datos de 71 neonatos prematuros, de ellos 22 nacieron e ingresaron en la unidad de neonatos del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, y 49 nacieron e ingresaron en la unidad de neonatos del Hospital Virgen del Rocio. El diagrama de flujo de los niños de nuestro estudio esta representado en la figura 1 y el de la obtención de muestras en la figura 2.

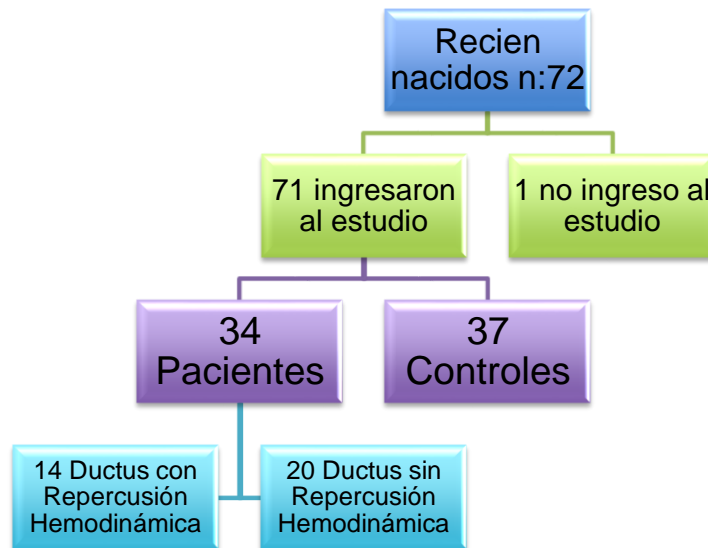


Figura 1. Inclusión de los casos en el estudio.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

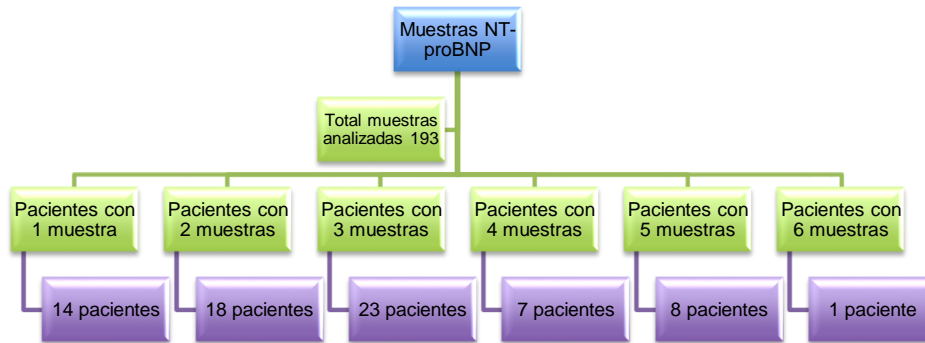


Figura 2. Muestras de NT-proBNP analizadas por paciente

Los principales datos perinatales se muestran en la tabla 4, encontrando una asociación entre la presencia de DAP con la presencia de menor edad gestacional, menor longitud y menor peso al nacimiento.

Yunior Dueñas Disotuar

37

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Tabla 4: En la siguiente tabla se representan los resultados de las variables relacionadas con la antropometría y el pronóstico del recién nacido separandolos por pacientes con Ductus y pacientes sin Ductus.

Estadística Descriptiva

Variable	DUCTUS		NO DUCTUS		P value
	N	Media y DS	N	Media y DS	
EG (Semanas)	34	27,1 ± 2,23	37	30,5 ± 1,59	0,001
Longitud (cm)	29	35,21 ± 4	33	39,56 ± 2,04	0,001
Peso nacimiento (Kg)	34	0,95 ± 0,36	37	1,37 ± 0,26	0,001
Peso día 4	18	0,92 ± 0,3	9	1,11 ± 0,32	0,19
Peso día 7	18	0,98 ± 0,27	14	1,22 ± 0,3	0,025
Peso día 14	15	1,05 ± 0,26	9	1,33 ± 0,33	0,035
Peso día 28	16	1,38 ± 0,34	8	2,06 ± 0,47	0,004
APGAR 5	28	7 ± 2	35	8 ± 2	0,025
Sexo Varón	19		19		0,72
Sexo Mujer	15		18		

Yunior Dueñas Disotuar

38

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Tabla 5. En la siguiente tabla se representan las necesidades de parámetros respiratorios en los pacientes de nuestro estudio separándolos entre los pacientes con ductus y aquellos que no tenían ductus.

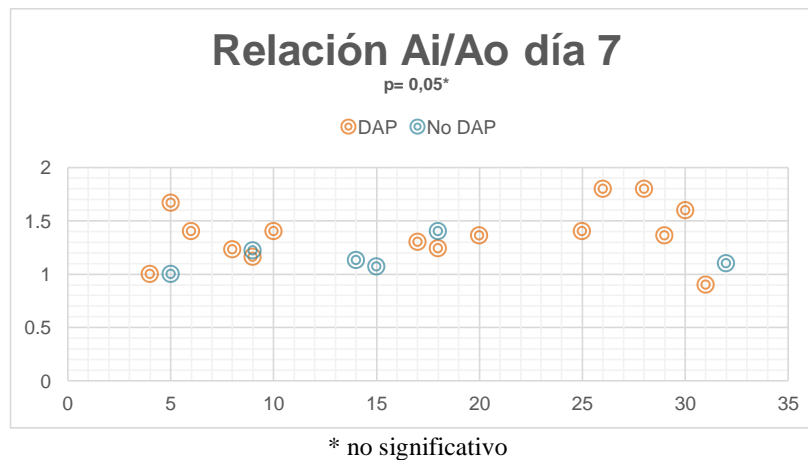
Variable	DUCTUS		NO DUCTUS		P value
	N	Media y DS	N	Media y DS	
PMAP día 7	13	9 ± 1,01	2	5 ± 0,21	0,019
PMAP día 28	8	8 ± 1,49	-	-	0,001
FiO2 basal	23	31 ± 13	18	21 ± 0,94	0,001
FiO2 día 7	19	29 ± 9,09	14	21 ± 0,83	0,002
FiO2 día 14	16	29 ± 7,1	9	23 ± 4,01	0,01

Entre los parámetros respiratorios analizados por grupos (Ductus vs no ductus) se observó que la PMAP necesaria fue mayor en los días 7 y 28 en los pacientes con DAP. Así como una mayor necesidad de FiO2 en los días 7 y 14.

Datos Ecocardiográficos

Los resultados de las variables ecocardiográficas analizadas están expuestos en la Figura 3.

Figura 3. Gráfico de puntos de dispersión que muestra la correlación estadísticamente significativa mediante la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, entre los el índice aurícula izquierda/aorta en el día 7 de vida en los grupos de análisis: pacientes con ductus arterioso persistente y aquellos que no tuvieron un ductus arterioso persistente.



la relación aurícula izquierda/aorta Ai/Ao >1,4 en el día 7 tenía una sensibilidad del 91% (P=0.055), la media del índice Ai/Ao en los pacientes afectados de DAP fue de 1,4 mientras que en los pacientes que sin DAP era de 1,15. aunque se observó que los niños con DAP con respecto a los que no, tenían mayores índices Ai/Ao en el resto de los días evaluados no se logró ninguna diferencia estadística. Los resultados descriptivos del ductus obtenidos mediante ecocardiografía están expuestos a continuación en las tablas 6-15.

Yunior Dueñas Disotuar

39

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Tabla 6. Resultados descriptivos del patrón de flujo del ductus arterioso persistente-

Patrón de Flujo		Ductus Si	
		N	%
Basal	Pulsátil	12	75
	Closing	3	19
	Bidireccional	1	6
Día 4	Pulsátil	9	60
	Closing	5	33
	Bidireccional	1	7
Día 7	Pulsátil	8	67
	Closing	3	25
	Bidireccional	1	8
Día 14	Pulsátil		
	Closing	7	100
	Bidireccional		
Día 28	Pulsátil	5	71
	Closing	2	29
	Bidireccional		

Tabla 7. Resultados descriptivos del patrón de flujo en los pacientes con ductus arterioso persistente con y sin repercusión hemodinámica respectivamente.

	Patrón Flujo DAP					
	Repercusión Si			Repercusión No		
	Pulsátil	Closing	Bidireccional	Pulsátil	Closing	Bidireccional
Basal	5 (63%)	2 (25%)	1 (12%)	7 (88%)	1 (12%)	
Día 4	6 (67%)	2 (22%)	1 (11%)	3 (50%)	3 (50%)	
Día 7	4 (67%)	2 (33%)		4 (66%)	1 (17%)	1 (17%)
Día 14	4(100%)			3 (100%)		
Día 28	3 (75%)	1 (25%)		2 (67%)	1 (33%)	

Yunior Dueñas Disotuar

40

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Tabla 8. Resultados descriptivos del índice de pulsatilidad de la rama pulmonar izquierda-de los pacientes con y sin ductus arterioso persistente respectivamente.

Índice Pulsatilidad RPI		Ductus Si		Ductus No		P *
		N	%	N	%	
Basal	Normal	5	56	4	44	0,162
	Disminuido	4	100	-		
	Aumentado	2	100	-		
Día 4	Normal	6	55	5	45	0,177
	Disminuido	6	100	-	-	
	Aumentado	1	100	-	-	
Día 7	Normal	4	40	6	60	0,007
	Disminuido	8	100	-		
	Aumentado	4	100	-		
Día 14	Normal	6	67	3	33	0,287
	Disminuido	5	100	-		
	Aumentado	1	100	-		
Día 28	Normal	8	57	6	43	0,276
	Disminuido	3	100	-		
	Aumentado	1	100	-		

Tabla 9. Resultados descriptivos del índice de pulsatilidad de la rama pulmonar izquierda separando los grupos en pacientes con ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica y pacientes con ductus arterioso persistente sin repercusión hemodinámica.

Índice pulsatilidad RPI						
	Repercusión Si			Repercusión No		
	Normal	Disminuido	Aumentado	Normal	Disminuido	Aumentado
Basal	1 (17%)	4 (66%)	1 (17%)	4 (80%)		1 (20%)
Día 4	2 (25%)	5 (62%)	1 (13%)	4 (80%)	1 (20%)	
Día 7	2 (25%)	5 (62%)	1 (13%)	2 (24%)	3 (38%)	3 (38%)
Día 14	3 (50%)	3 (50%)		3 (50%)	2 (33%)	1 (17%)
Día 28	3 (50%)	3 (50%)		5 (83%)		1 (17%)

Yunior Dueñas Disotuar

41

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Tabla 10. Resultados descriptivos del flujo transmitral. Dentro de los pacientes con ductus arterioso persistente y aquellos pacientes que no tuvieron un ductus arterioso persistente.

Flujo Mitral		Ductus Si		Ductus No		P
		N	%	N	%	
Basal	E > A	2	67	1	33	0,84
	E < A	8	80	2	20	
	E = A	5	83	1	17	
Día 4	E > A	1	50	1	50	0,669
	E < A	8	80	2	20	
	E = A	5	71	2	29	
Día 7	E > A	1	50	1	50	0,418
	E < A	12	67	6	33	
	E = A	3	100			
Día 14	E > A					0,99
	E < A	8	80	2	20	
	E = A	4	80	1	20	
Día 28	E > A	4	80	1	20	0,698
	E < A	6	60	4	40	
	E = A	3	75	1	25	

Tabla 11. Resultados descriptivos del flujo transmitral analizando las ondas de llenado ventricular separando los grupos en pacientes con ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica y pacientes con ductus arterioso persistente sin repercusión hemodinámica.

	Índice E/A					
	Repercusión Si			Repercusión No		
	E>A	EA	E<A	E=A
Basal	1 (11%)	3 (33%)	5 (56%)	1 (25%)	3 (75%)	
Día 4	1 (11%)	3 (33%)	5 (56%)		4 (100%)	
Día 7	1 (12%)	4 (50%)	3 (38%)		5 (100%)	
Día 14		4 (67%)	2 (33%)		2 (50%)	2 (50%)
Día 28	2 (33%)	3 (50%)	1 (17%)	2 (33%)	3 (50%)	1 (17%)

Yunior Dueñas Disotuar

42

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Tabla 12. Resultados descriptivos del flujo en la arteria mesentérica y ver como se ve alterada por la presencia del ductus. Dentro de los pacientes con ductus arterioso persistente y aquellos pacientes que no tuvieron un ductus arterioso persistente.

Índice Pulsatilidad Arteria Mesentérica		Ductus Si		Ductus No		P
		N	%	N	%	
Basal	Normal	11	79	3	21	0,31
	Disminuido					
	Aumentado	4	100			
Día 4	Normal	7	58	5	42	0,266
	Disminuido	1	100			
	Aumentado	5	100			
Día 7	Normal	8	57	6	43	0,095
	Disminuido	3	100			
	Aumentado	5	100			
Día 14	Normal	7	70	3	30	0,137
	Disminuido					
	Aumentado	6	100			
Día 28	Normal	8	57	6	43	0,276
	Disminuido	1	100			
	Aumentado	3	100			

Al comparar los grupos de pacientes con DAP y aquellos que no tenían DAP se pudo observar que este fue con mayor frecuencia patológico en los pacientes con DAP a diferencia de los pacientes que no tenían.

Tabla 13. Resultados descriptivos del flujo en la arteria mesentérica y ver como se ve alterada por la presencia del ductus, separando los grupos en pacientes con ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica y pacientes con ductus arterioso persistente sin repercusión hemodinámica.

	Índice Pulsatilidad A. Mesentérica					
	Repercusión Si			Repercusión No		
	Normal	Disminuido	Aumentado	Normal	Disminuido	Aumentado
Basal	4 (50%)		4 (50%)	7 (100%)		
Día 4	3 (38%)	1 (13%)	4 (50%)	4 (80%)		1 (20%)
Día 7	4 (50%)	1 (13%)	3 (38%)	4 (50%)	2 (25%)	2 (25%)

Yunior Dueñas Disotuar

43

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Día 14	3 (50%)		3 (50%)	4 (57%)		3 (43%)
Día 28	3 (50%)		3 (50%)	5 (83%)	1 (17%)	

Tabla 14. Resultados descriptivos del flujo en la arteria abdominal dentro de los pacientes con ductus arterioso persistente y aquellos pacientes que no tuvieron un ductus arterioso persistente.

Robo Diastólico		Ductus Si		Ductus No		P
		N	%	N	%	
Basal	Si	7	100			0,01
	No	18	40	27	60	
Día 4	Si	5	100			0,097
	No	13	62	8	38	
Día 7	Si	5	100			0,05
	No	12	52	11	48	
Día 14	Si	5	100			0,04
	No	8	50	8	50	
Día 28	Si	3	100			0,149
	No	9	56	7	44	

Tabla 15. Resultados descriptivos del flujo en la arteria abdominal separando los grupos en pacientes con ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica y pacientes con ductus arterioso persistente sin repercusión hemodinámica.

Robo diastólico	Basal	Día 4	Día 7	Día 14	Día 28
Repercusión Si	6 (60%)	4 (44%)	4 (50%)	3 (50%)	2 (33%)
Repercusión No		1 (11%)	1 (11%)	2 (29%)	1 (17%)

Yunior Dueñas Disotuar

44

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Resultados NT-proBNP

Los niveles plasmáticos de **NT-proBNP (pg/ml)** obtenidos en los diferentes días de la extracción de la muestra sanguínea que se muestran a continuación en diagramas de caja, barras de error, y gráficas de puntos y líneas. En ellas se muestran los resultados comparativos entre ambos grupos de estudio (Ductus vs No Ductus).

Nuestros hallazgos muestran unos niveles plasmáticos de NT-proBNP significativamente más altos en el grupo de niños con DAP con respecto aquellos sin DAP en los días 1,4,7,14 y 28

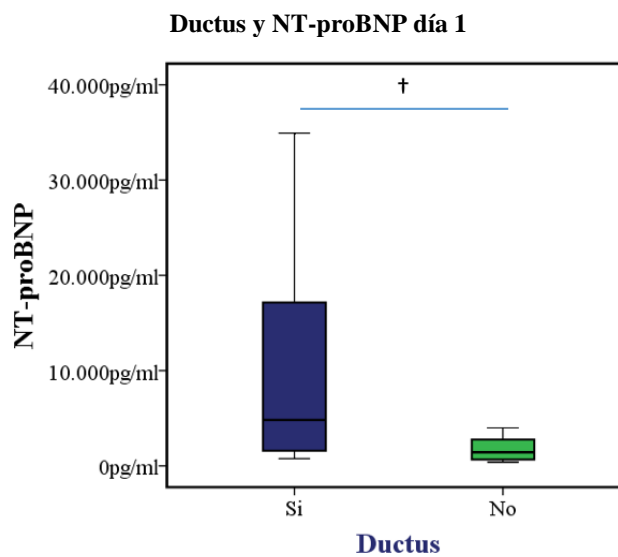


Figura 4: Valores del NT-proBNP (pg/ml) en el día 1 en ambos grupos de pacientes.

* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P < 0.001$.

Yunior Dueñas Disotuar

45

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Ductus y NT-proBNP día 4

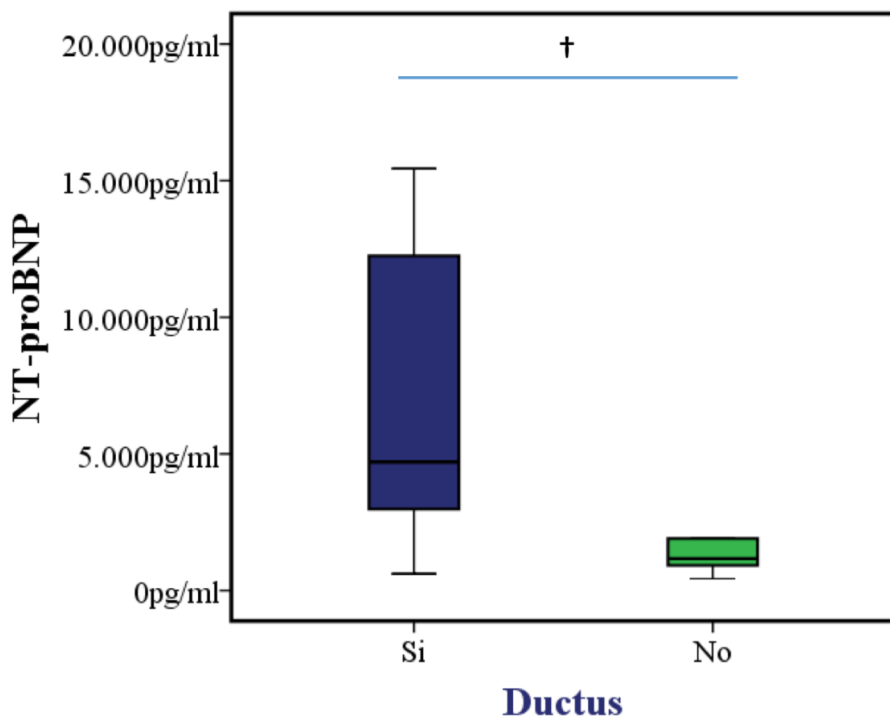


Figura 5: Valores del NT-proBNP (pg/ml) en el día 4 en ambos grupos de pacientes.

* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P < 0.001$.

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Ductus y NT-proBNP día 7

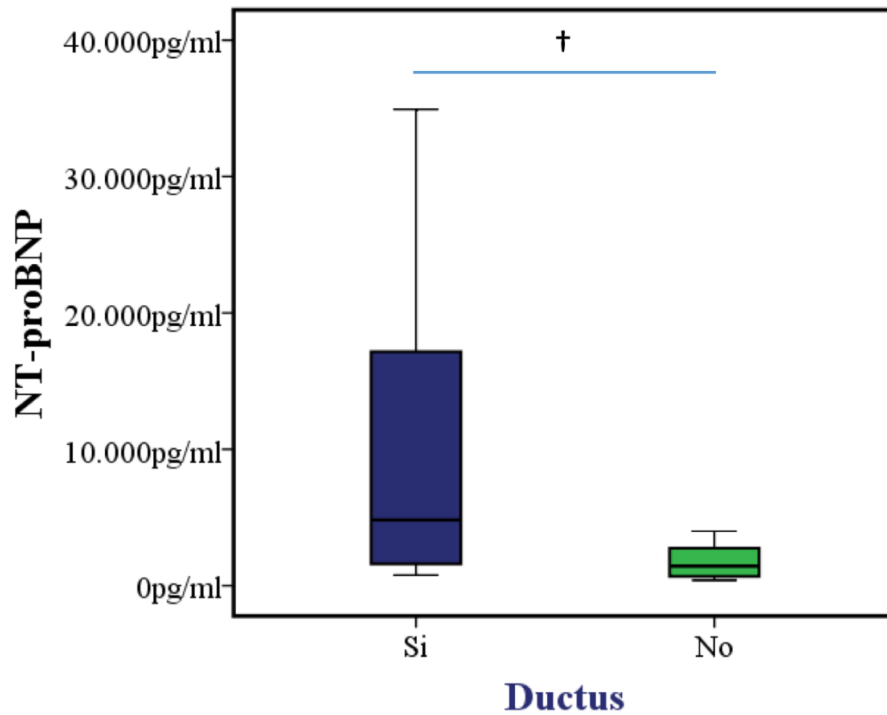


Figura 6: Valores del NT-proBNP (pg/ml) en el día 7 en ambos grupos de pacientes.

* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P < 0.001$.

Yunior Dueñas Disotuar

47

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Ductus y NT-proBNP día 14

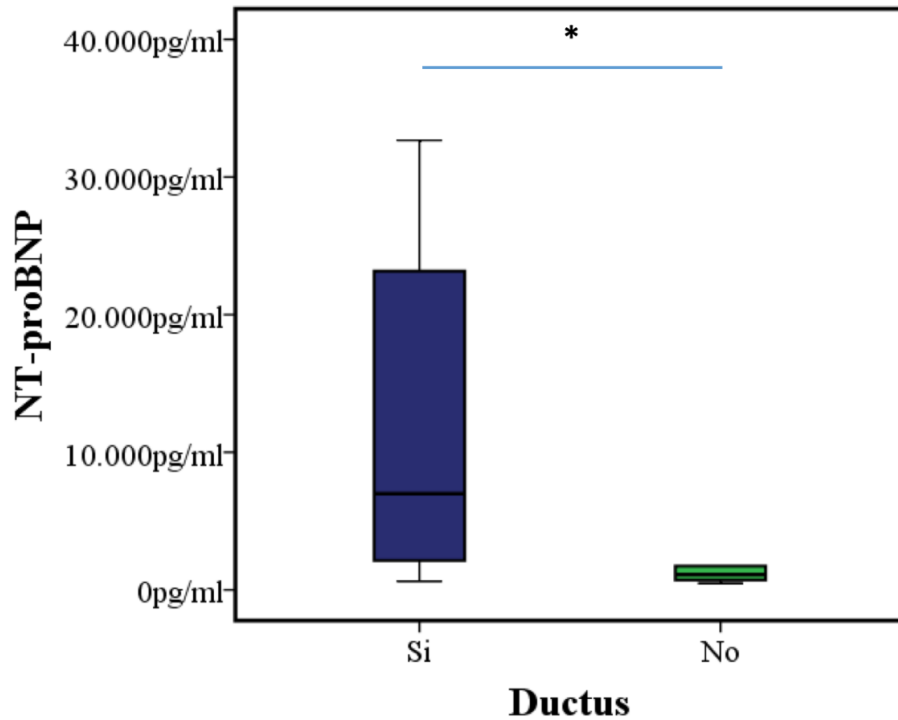


Figura 7: Valores del NT-proBNP (pg/ml) en el día 14 en ambos grupos de pacientes.

* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P < 0.001$.

Yunior Dueñas Disotuar

48

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Ductus y NT-proBNP

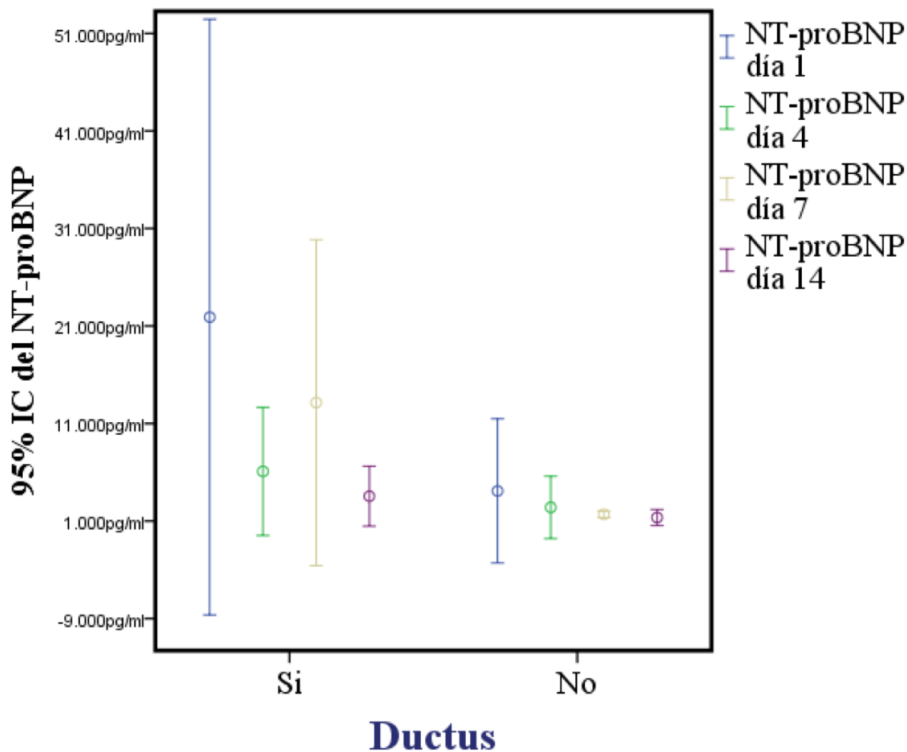


Figura 8. Barras de error mostrando Valores del NT-proBNP (pg/ml) en los días de analizados con un IC del 95%, separándolos por pacientes con Ductus y pacientes sin Ductus.

Yunior Dueñas Disotuar

49

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

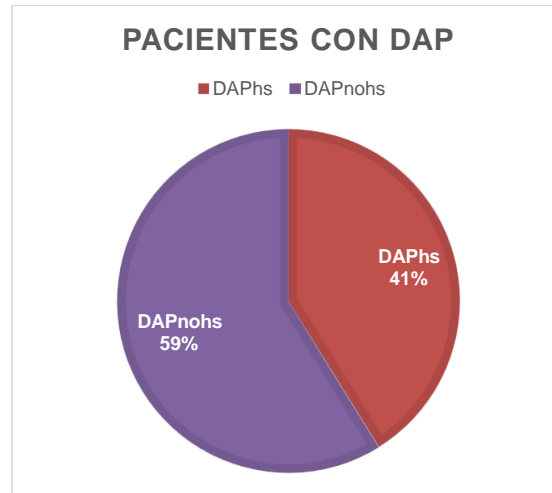
José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

NT-proBNP en pacientes con DAP

Figura 9. Los pacientes con ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica y aquellos que tuvieron un ductus arterioso persistente sin repercusión hemodinámica.



Dentro de los pacientes con DAP al separarlos por grupos, vimos que el 41% de la muestra analizada tuvo un ductus con repercusión hemodinámica (DAPhs), y el 59% de la muestra presentó un ductus sin repercusión hemodinámica (DAPnohs).

En las siguientes paginas, se exponen los resultados de los valores del NT-proBNP mediante gráficos de puntos de dispersión en los diferentes días analizados entre los grupos de pacientes con ductus y repercusión hemodinámica (grupo 1) y los pacientes con ductus sin repercusión hemodinámica (grupo 2). Expresando los valores de **NT-proBNP** en **pg/ml**.

Yunior Dueñas Disotuar

50

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

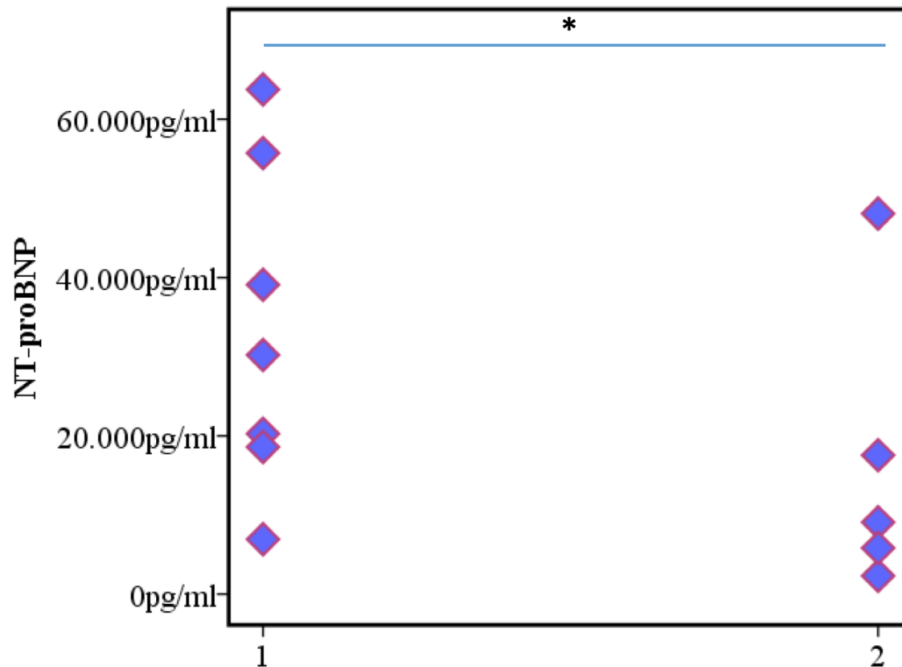
Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Repercusión hemodinámica y NT-proBNP día 1



R. Hemodinámica

Figura 10. Valores del NT-proBNP (pg/ml) en el día 1 en la población de análisis separándolos por pacientes con ductus y repercusión hemodinámica (grupo 1) y los pacientes con ductus sin repercusión hemodinámica (grupo 2).

* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P < 0.001$.

En el día 1 los valores medio del NT-proBNP en los pacientes con ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAPhs) la media fue de 33511 pg/mL con una DS de 20630, mientras que en los pacientes con (DAPnohs) fue de 14243 pg/mL con una DS de 14387.

Yunior Dueñas Disotuar

51

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

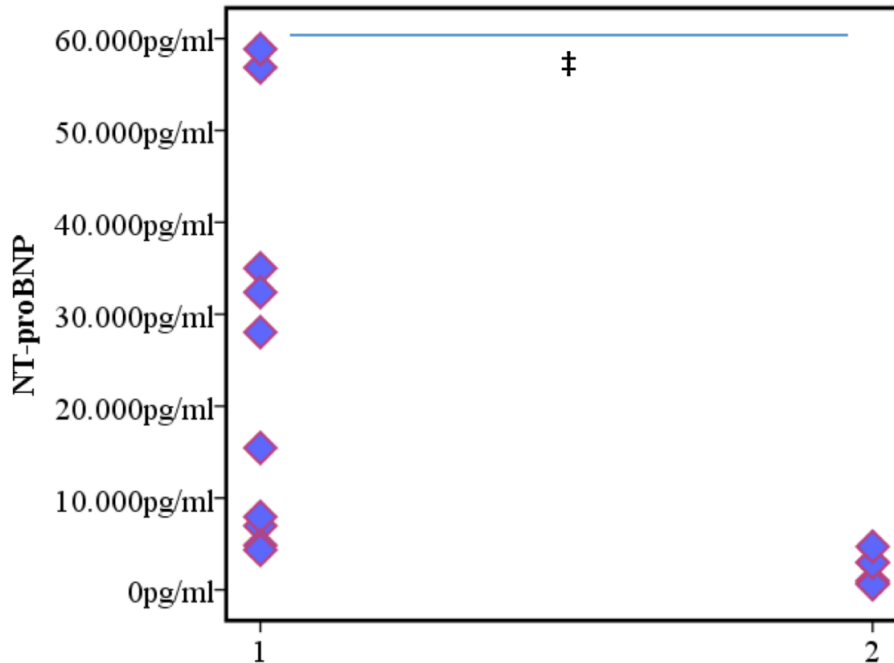
Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Repercusión hemodinámica y NT-proBNP día 4



R. Hemodinámica

Figura 11. Valores del NT-proBNP (pg/ml) en el día 4 en la población de análisis separándolos por pacientes con ductus y repercusión hemodinámica (grupo 1) y los pacientes con ductus sin repercusión hemodinámica (grupo 2).

* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P < 0.001$.

Si tenemos en cuenta que el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad se corresponde con el del día 4, es interesante tener en cuenta que la media del NT-proBNP en los pacientes con ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAPhs) fue de 25072 pg/mL con una DS de 20722, mientras que en los pacientes con (DAPnohs) fue de 3425 pg/mL con una DS de 2757.

Yunior Dueñas Disotuar

52

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

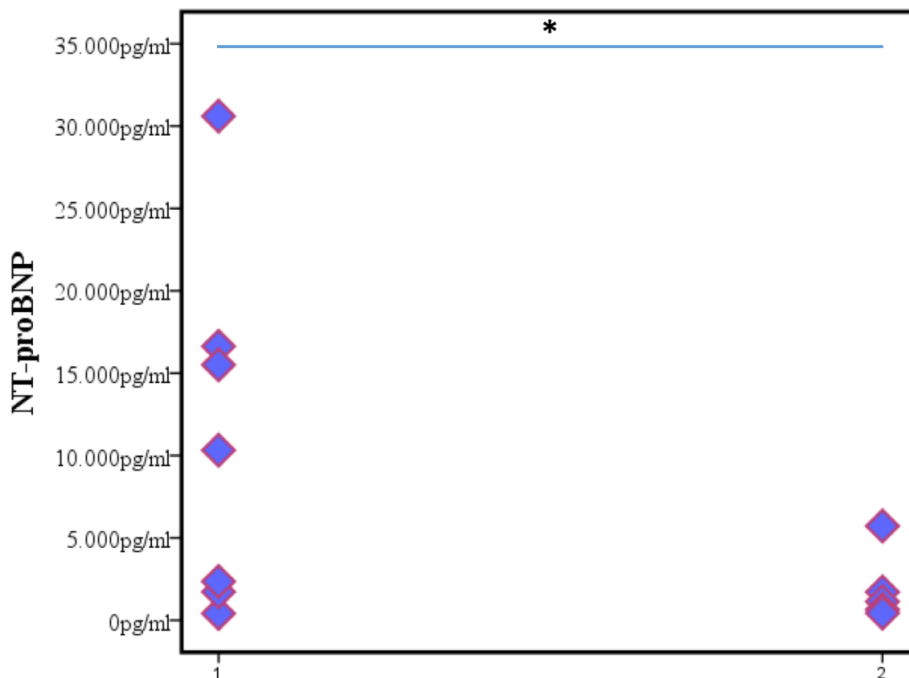
Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Repercusión hemodinámica y NT-proBNP día 28



R. Hemodinámica

Figura 12. Valores del NT-proBNP (pg/ml) en el día 28 en la población de análisis separándolos por pacientes con ductus y repercusión hemodinámica (grupo 1) y los pacientes con ductus sin repercusión hemodinámica (grupo 2).

* $P < 0.05$; † $P < 0.01$; ‡ $P < 0.001$.

En el día 28 la media del NT-proBNP en los pacientes con ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAPhs) la media fue de 11080 pg/mL con una DS de 10874, mientras que en los pacientes con (DAPnohs) fue de 1986 pg/mL con una DS de 2054.

Algo a recordar con respecto a esto es que si bien las desviaciones estándar nos ayudan a ver cuales son las medidas de dispersión de nuestros datos con respecto al valor promedio o en otras palabras la variación esperada con respecto a la media aritmética. Pero la desviación estándar se ve afectada por los valores extremos de la muestra.

Yunior Dueñas Disotuar

53

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Repercusión hemodinámica y NT-proBNP

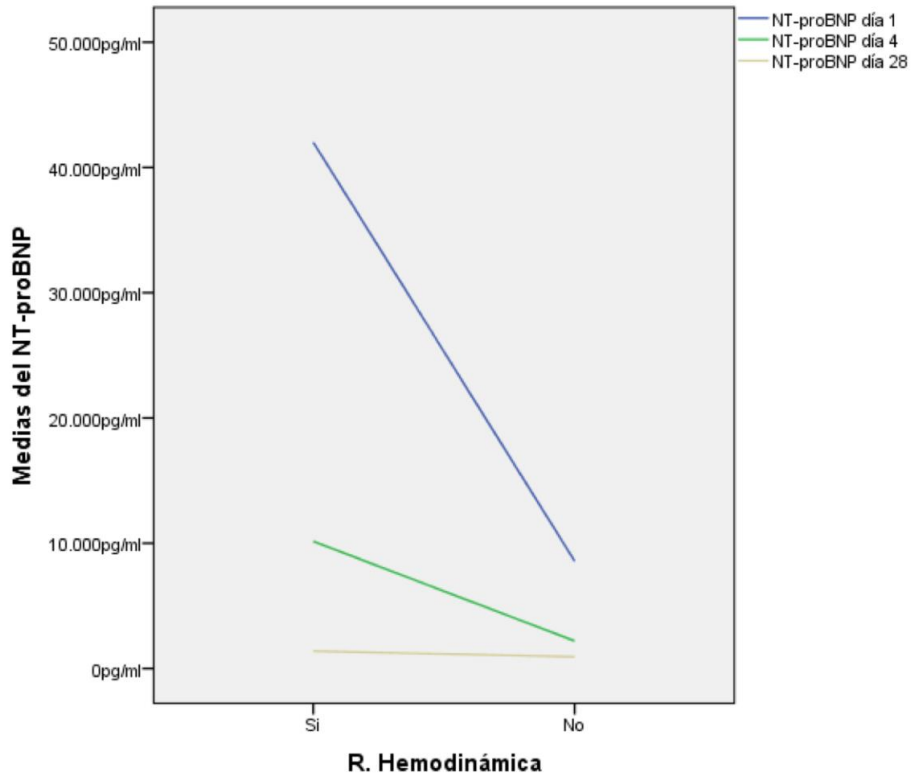


Figura 13. Valores del NT-proBNP (pg/ml) expresados en medias en los días de analizados en la población de análisis separándolos por pacientes con ductus y repercusión hemodinámica (grupo 1) y los pacientes con ductus sin repercusión hemodinámica (grupo 2).

Yunior Dueñas Disotuar

54

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

NT-proBNP y la presencia de comorbilidades.

En las tablas 16, y 17 se muestran las complicaciones asociadas a la presencia de DAP y a la repercusión hemodinámica del ductus respectivamente.

Tabla 16. Principales complicaciones encontradas en ambos grupos de estudio (ductus vs no ductus) en números absolutos, porcentaje, y significación estadística

Complicaciones		Ductus Si		Ductus No		P
		N	%	N	%	
HIV 3-4	Si	16	89	2	11	<0,001
	No	18	35	34	65	
Enterocolitis	Si	10	83	2	17	0,01
	No	24	41	34	59	
Broncodisplasia	Si	9	75	3	25	0,04
	No	25	43	33	57	
Exitus	Si	11	100			0,001
	No	23	40	35	60	

Tabla 17. Resultados descriptivos con el porcentaje que representan estos pacientes dentro del subtotal y la relación entre las diferentes comorbilidades. Pacientes con ductus arterioso persistente y repercusión hemodinámica y pacientes con ductus arterioso persistente sin repercusión hemodinámica.

	Total de pacientes	HIV G 3-4	E. Necrotizante	Broncodisplasia	Sepsis	Exitus
Repercusión Si	14	10 (71%)	5 (36%)	4 (29%)	7 (50%)	5 (36%)
Repercusión No	20	6 (30%)	5 (25%)	5 (25%)	7 (35%)	6 (30%)

Yunior Dueñas Disotuar

55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

En las tablas 18-24 se muestran los niveles plasmáticos de BNP obtenidos por grupos de estudio asociados a las principales cobomorbidades neonatales, incluyendo el exitus

Tabla 18. Resultados descriptivos de la relación del NT-proBNP entre los grupos de estudio. Dentro de los pacientes sin ductus arterioso persistente (Grupo I), aquellos pacientes con ductus arterioso persistente (Grupo II) y los pacientes con ductus arterioso persistente y repercusión hemodinámica (Grupo III). Cuyos valores de NT-proBNP está expresado en medias y desviaciones estándar.

	Grupo I	Grupo II	Grupo III	P entre grupo I-II	P entre grupo II-III	P entre grupo I-III
24-48 horas	3229pg/ml (2398)	14243pg/ml (14387)	33511pg/ml (20630)	0,001	0,028	0,001
4° día	2661pg/ml (4227)	3425pg/ml (2758)	25072pg/ml (20723)	0,003	0,001	0,001
7° día	4301pg/ml (10909)	8790pg/ml (12464)	18000pg/ml (20460)	0,002	0,093	0,001
14 ° día	2271pg/ml (2993)	4122pg/ml (3927)	21457pg/ml (21994)	0,02	0,114	0,008
28° día	1360pg/ml (348)	1986pg/ml (2054)	11080pg/ml (10874)	0,374	0,05	0,04

Como vemos en la tabla se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los valores medios de NT-proBNP en cada uno de los tres grupos con asociación entre enterocolitis necrotizante y niveles elevados de NT-proBNP; así como entre hemorragia intraventricular grave y niveles elevados de NT-proBNP. Siendo los valores de NT-proBNP mas elevados en los niños con DAP que fallecieron.

Hemorragia intraventricular y NT-proBNP

Tabla 19. Resultados descriptivos de la relación del NT-proBNP y la hemorragia intraventricular entre los diferentes grupos de estudio. Pacientes con ductus arterioso persistente y pacientes sin ductus arterioso persistente. Cuyos valores de NT-proBNP está expresado en medias y desviaciones estándar, en los diferentes días en los que se obtuvo la muestra.

Yunior Dueñas Disotuar

56

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

	<i>Ductus Si</i>						<i>Ductus No</i>					
	HIV grado 3-4 Si			HIV grado 3-4 No			HIV grado 3-4 Si			HIV grado 3-4 No		
	N	Media	DS	N	Media	DS	N	Valor		N	Media	DS
<i>NT-proBNP día 0</i>				4	12782	21480	1	2556*		12	4090	2339
<i>NT-proBNP día 1</i>	8	28689	22698	11	15999	14559				11	3230	2398
<i>NT-proBNP día 2</i>				4	9401	16072	1	37356*		11	3733	5671
<i>NT-proBNP día 4</i>	9	23712	21991	14	5846	8714	1	1722*		17	2716	4351
<i>NT-proBNP día 7</i>	9	19828	20836	13	8233	12080				16	4301	10909
<i>NT-proBNP día 14</i>	8	23819	21974	7	3900	6095				10	2271	2993
<i>NT-proBNP día 28</i>	9	8496	10332	8	2620	3543	1	1110*		7	1396	360

*= representa el valor obtenido en la muestra analizada, no representa la media al proceder de un solo paciente.

Si analizamos la tabla 19 podemos observar que la HIV grado 3-4 solo se presentó en 1 caso de los pacientes que no tenían ductus, afectando principalmente a aquellos pacientes afectados de DAP, objetivándose que existe asociación entre hemorragia intraventricular grave y niveles elevados de NT-proBNP especialmente entre los pacientes sin DAP y los pacientes con DAPs en los días 1° (p=0,007), 4°(p=0,003), 7° (p=0,001) y 14°(p=0,001).

Como se puede observar los niveles de NT-proBNP en los pacientes afectados de DAP y que tuvieron HIV fueron como mínimo 8 veces superiores que en aquellos no afectados de DAP y que si tuvieron HIV.

Enterocolitis necrotizante y NT-proBNP

Tabla 20. Resultados descriptivos con la significación estadística de la relación del NT-proBNP y la enterocolitis necrotizante entre los diferentes grupos de estudio. Pacientes con ductus arterioso persistente y pacientes sin ductus arterioso persistente. Cuyos valores de NT-proBNP está expresado en medias y desviaciones estándar, en los diferentes días en los que se obtuvo la muestra.

	<i>Ductus Si</i>						<i>Ductus No</i>					
	E. necrotizante Si			E. necrotizante No			E. necrotizante Si			E. necrotizante No		
	N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS
<i>NT-proBNP día 0</i>	1	44965*		3	2054	1254	2	3521	1004	11	4054	2467
<i>NT-proBNP día 1</i>	5	29794	22304	14	18324	17536				11	3230	2398
<i>NT-proBNP día 2</i>	1	33506*		3	1367	352	2	1645	767	10	7512	12018
<i>NT-proBNP día 4</i>	7	17560	20291	16	10771	16145	2	2392,5	2843	16	2627	4439
<i>NT-proBNP día 7</i>	8	16758	16597	14	10815	17168	1	44965*		15	1591	1236
<i>NT-proBNP día 14</i>	5	23808	28465	10	9881	11261	1	10143*		9	1396	1213
<i>NT-proBNP día 28</i>	6	11343	10721	11	2669	4705				8	1361	348

Yunior Dueñas Disotuar

57

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

*= representa el valor obtenido en la muestra analizada, no representa la media al proceder de un solo paciente.

Entre los pacientes con DAP (grupo II y III) se encontró asociación entre enterocolitis necrotizante y niveles elevados de NT-proBNP en los días 1°(p=0,042), 7°(p=0,002), 14°(p=0,014) y 28°(p=0,025).

Tabla 21. Valores de probabilidad, al comparar los niveles de NT-proBNP en niños con y sin enterocolitis.

	NT-proBNP día 0	NT-proBNP día 1	NT-proBNP día 2	NT-proBNP día 4	NT-proBNP día 7	NT-proBNP día 14	NT-proBNP día 28
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	0,24	0,042	0,61	0,08	0,002	0,014	0,03

Broncodisplasia y NT-proBNP

Tabla 22. Resultados descriptivos con la significación estadística de la relación del NT-proBNP y la broncodisplasia entre los diferentes grupos de estudio. Pacientes con ductus arterioso persistente y pacientes sin ductus arterioso persistente. Cuyos valores de NT-proBNP está expresado en medias y desviaciones estándar, en los diferentes días en los que se obtuvo la muestra.

	<i>Ductus Si</i>						<i>Ductus No</i>					
	Broncodisplasia Si			Broncodisplasia No			Broncodisplasia Si			Broncodisplasia No		
	N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS
NT-proBNP día 0	1	44965*		3	2054	1254				13	3972	2279
NT-proBNP día 1	4	27643	25056	15	19662	17703	1	7500*		10	2803	2039
NT-proBNP día 2	1	33506*		3	1367	352				12	6534	11111
NT-proBNP día 4	5	7425	5423	18	14340	19251	1	3867*		17	2590	4347
NT-proBNP día 7	7	9001	6142	15	14831	19912	2	1374	670	14	4720	11652
NT-proBNP día 14	6	17150	26013	9	12773	14038	3	817	395	7	2894	3446
NT-proBNP día 28	6	8711	11264	11	4105	6093	1	1378*		7	1358	376

*= representa el valor obtenido en la muestra analizada, no representa la media al proceder de un solo paciente.

Yunior Dueñas Disotuar

58

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Tabla 23. Valores de probabilidad, al comparar los niveles de NT-proBNP en niños con y sin displasia broncopulmonar.

	NT-proBNP día 0	NT-proBNP día 1	NT-proBNP día 2	NT-proBNP día 4	NT-proBNP día 7	NT-proBNP día 14	NT-proBNP día 28
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	0,12	0,12	0,25	0,25	0,29	0,76	0,10

Exitus y NT-proBNP

Tabla 24. Resultados descriptivos con la significación estadística de la relación del NT-proBNP y el exitus entre los diferentes grupos de estudio. Pacientes con ductus arterioso persistente y pacientes sin ductus arterioso persistente. Cuyos valores de NT-proBNP está expresado en medias y desviaciones estándar, en los diferentes días en los que se obtuvo la muestra.

	<i>Ductus Si</i>						<i>Ductus No</i>					
	Exitus Si		Exitus No				Exitus Si		Exitus No			
	N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS
<i>NT-proBNP día 0</i>				4	12782	21480				13	3972	2279
<i>NT-proBNP día 1</i>	7	19151	13749	12	22620	21919	4	3095	2955	7	3307	2280
<i>NT-proBNP día 2</i>				4	9401	16072	1	4030*		11	6762	11624
<i>NT-proBNP día 4</i>	7	18991	26592	16	10145	11492	6	5261	6739	12	1361	1205
<i>NT-proBNP día 7</i>	11	22359	19554	11	3593	4231	4	1913	1302	12	5098	12612
<i>NT-proBNP día 14</i>	10	20688	20752	5	2194	1815	4	1955	1686	6	2481	3780
<i>NT-proBNP día 28</i>	10	8280	9722	7	2090	3645	4	1364	404	4	1357	346

*= representa el valor obtenido en la muestra analizada, no representa la media al proceder de un solo paciente.

En nuestra investigación los pacientes con DAP que fallecieron presentaban valores de NT-proBNP elevados en los días 1° y 4°.

La actitud médico-quirúrgica tomada con los pacientes afectados de DAP está expuesta en la tabla 25.

Tabla 25. Resultados descriptivos de la actitud médica quirúrgica llevada a cabo en los niños afectados de DAP con y sin repercusión hemodinámica.

Tipo Cierre DAP	Repercusión Si	Repercusión No
Ibuprofeno	2 (67%)	1 (33%)
Paracetamol		
Cateterismo		
Quirúrgico	2 (100%)	
Fallece antes	4 (44%)	5 (56%)

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

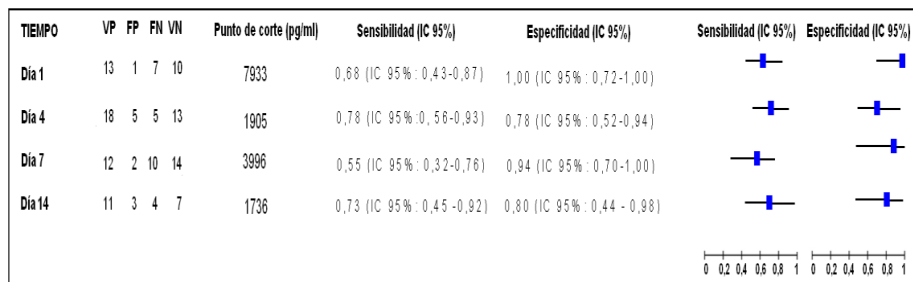
Indometacina	2 (50%)	2 (50%)
Espontaneo	3 (23%)	10 (77%)
Alta sin cierre		1 (100%)

En la tabla 25 podemos ver que de los pacientes a los que hubo que operarles para cerrar el DAP pertenecían al grupo de pacientes con DAP con repercusión hemodinámica, a diferencia de aquellos que no tuvieron repercusión en los que no fue necesaria la intervención quirúrgica para el cierre de este. A su vez que el cierre espontaneo del DAP fue mas frecuente dentro de la población sin repercusión hemodinámica (77%), pudiendo darse el alta sin previamente asegurar el cierre del DAP solo en 1 de los pacientes y pertenecía al grupo de los DAP sin repercusión hemodinámica.

Valores de Punto de Corte del NT-proBNP

El objetivo nuclear del presente trabajo de investigación fue encontrar un punto de corte para el diagnóstico de DAP en situaciones clínicas carentes de un diagnóstico ecocardiográfico. En la tabla 26 y en las figuras 15 -18 se presentan los puntos de corte de mayor verisimilitud para discriminar todos los grupos de estudio en los diferentes días de la obtención de la muestra sanguínea expresados en sensibilidad, especificidad, y valores predictivos positivo y negativos.

Figura 14. Puntos de corte del NT-proBNP en los diferentes días analizados, la tasa de verdaderos positivos, falsos positivos, falsos negativos y verdaderos negativos, con la sensibilidad y especificidad del punto de corte y sus intervalos de confianza.



Yunior Dueñas Disotuar

60

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Punto de corte del NT-proBNP día 1

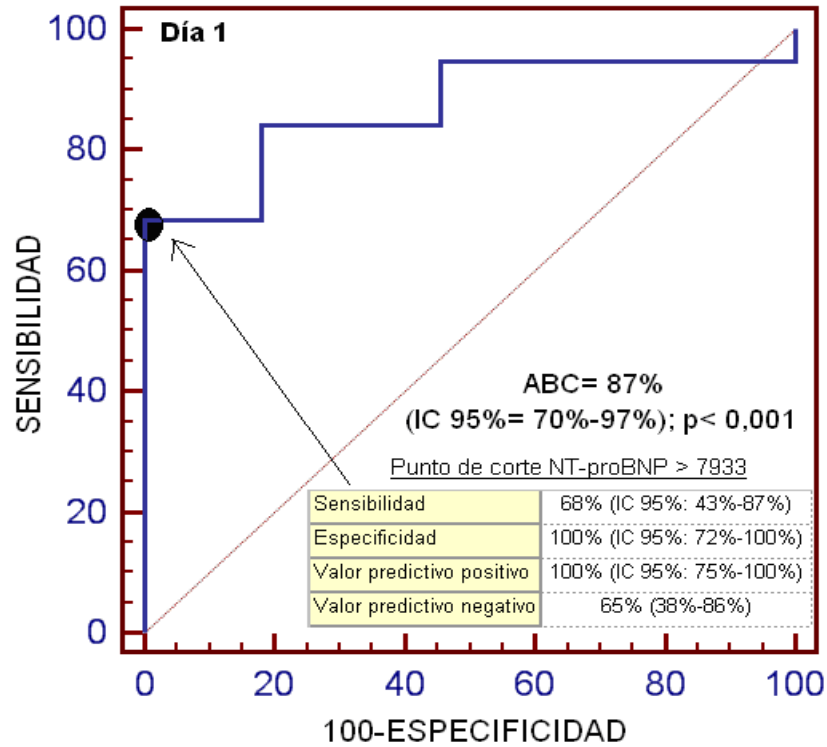


Figura 15. Curva ROC en la que se expresa el área bajo la curva del punto de corte del NT-proBNP para el día 1 (7933 pg/ml), con sensibilidad, especificidad, intervalo de confianza del 95% y significación estadística $p < 0,001$.

Yunior Dueñas Disotuar

61

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Punto de corte del NT-proBNP día 4

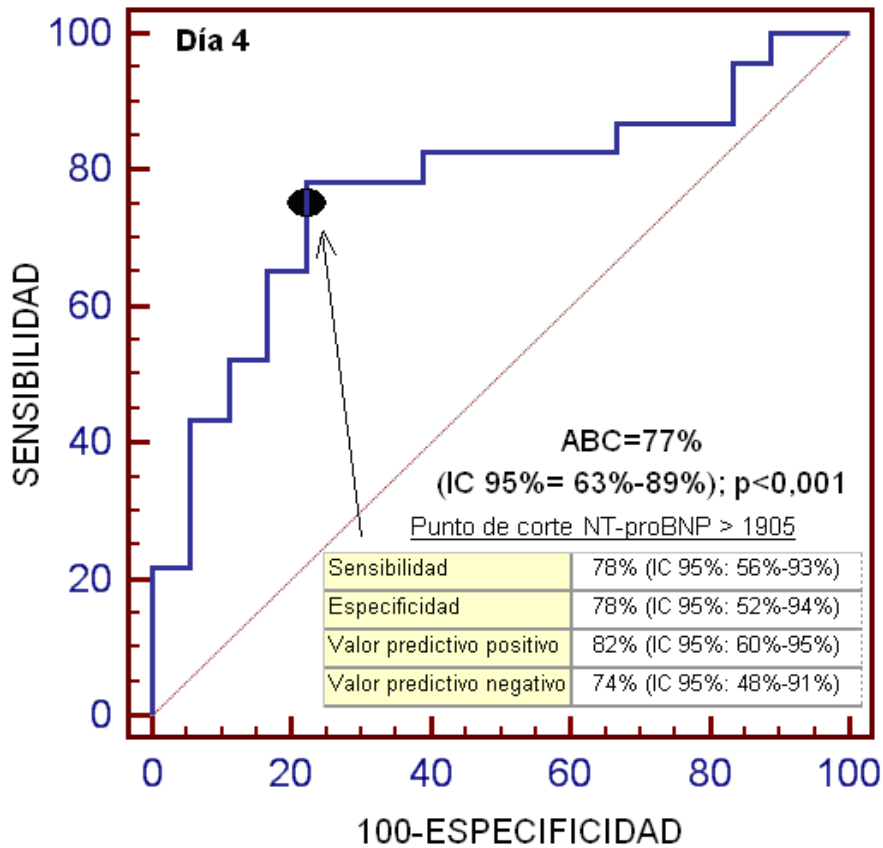


Figura 16. Curva ROC en la que se expresa el área bajo la curva del punto de corte del NT-proBNP para el día 4 (1905 pg/ml), con sensibilidad, especificidad, intervalo de confianza del 95% y significación estadística $p < 0,001$

El punto de corte del NT-proBNP del día 4 (figura 16) es el que nos demuestra con mayor significación estadística la utilidad del NT-proBNP para discriminar entre el paciente con DAP y no DAP, y también para predecir si ese DAP va a tener repercusión hemodinámica.

Yunior Dueñas Disotuar

62

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Punto de corte del NT-proBNP día 7

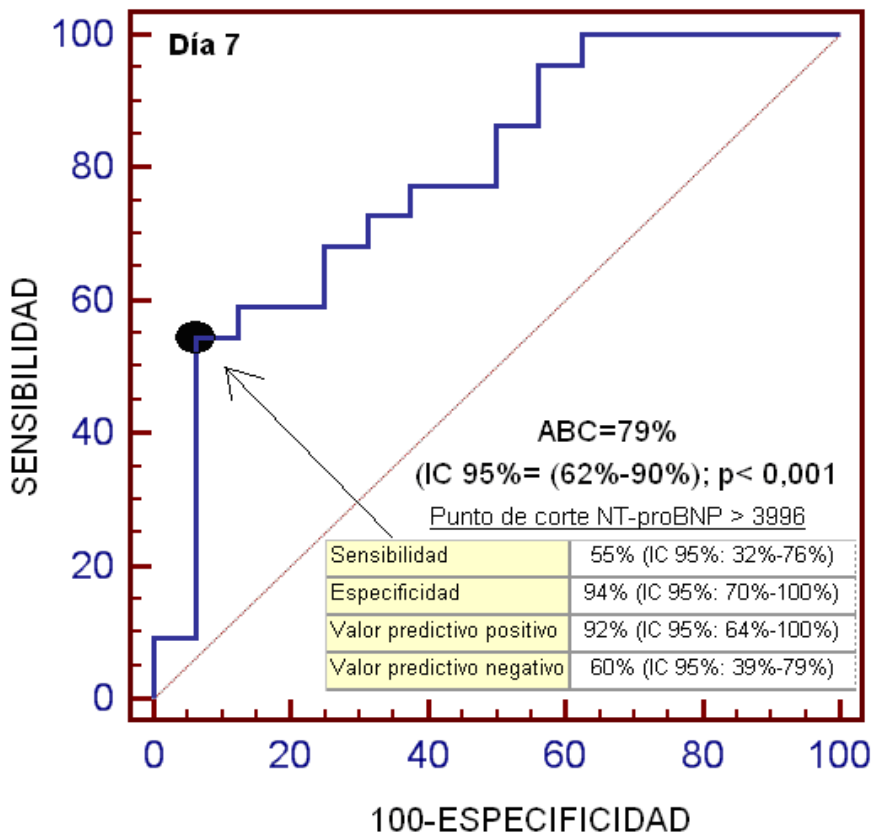


Figura 17: Curva ROC en la que se expresa el área bajo la curva del punto de corte del NT-proBNP para el día 7 (3996 pg/ml), con sensibilidad, especificidad, intervalo de confianza del 95% y significación estadística $p < 0,001$.

Con el punto de corte del NT-proBNP del día 7 pudimos ver que sería útil en la toma de decisiones sobre nuestra actuación en el paciente con DAP ya que nos podría predecir si el paciente que tiene DAP podría tener una HIV grado 3A-B $p=0,01$.

Yunior Dueñas Disotuar

63

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Punto de corte del NT-proBNP día 14

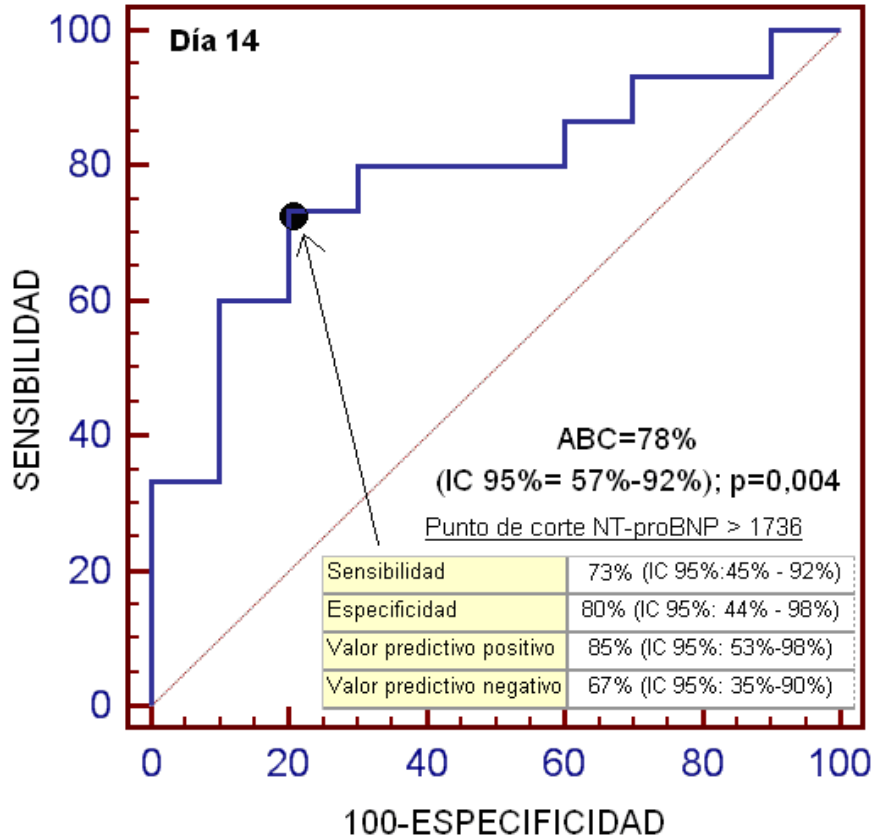


Figura 18: Curva ROC en la que se expresa el área bajo la curva del punto de corte del NT-proBNP para el día 14 (1736 pg/ml), con sensibilidad, especificidad, intervalo de confianza del 95% y significación estadística $p < 0,001$.

En la figura 18 vemos el punto de corte del NT-proBNP del día 14 que nos podría servir juntamente con el punto de corte del día 7 para discriminar del paciente con DAP que va a tener una HIV grado 3A-B del que no, con una $p = 0,026$.

Yunior Dueñas Disotuar

64

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

13. DISCUSIÓN

Estudiamos la utilidad de los diferentes métodos diagnósticos del ductus arterioso en los recién nacidos prematuros, planteándose la posibilidad de encontrar un método diagnóstico que fuese útil en aquellas unidades que no disponen de un cardiólogo pediátrico y que ayudará a la toma de decisiones basándose en la prueba de oro que es la ecocardiografía y utilizando otras herramientas complementarias centrándonos en la utilidad del NT-proBNP y su asociación con el DAP. En estudios previos se ha probado que el NT-proBNP sirve como herramienta diagnóstica de la insuficiencia cardiaca en los pacientes adultos.

Nuestros resultados demuestran que el NT-proBNP sirve como herramienta diagnóstica del DAP en los pacientes prematuros <32 semanas. A su vez pudimos demostrar que el NT-proBNP puede ser utilizado como herramienta con valor pronóstico dentro de los pacientes que tienen ductus dado que ayuda a determinar las probabilidades de presentar determinadas comorbilidades asociadas a la presencia del DAP y la prematuridad.

NT-proBNP en pacientes con DAP

En acorde con nuestra hipótesis, el punto principal de nuestra investigación era comprobar si los valores sanguíneos del NT-proBNP podría ser utilizado como herramienta diagnóstica del DAP y a su vez que ayudara a identificar aquellos con DAP y repercusión hemodinámica.

Estudios recientes han demostrado que las concentraciones en sangre de los péptidos natriuréticos secretados por el corazón son útiles en el diagnóstico de un DAP con repercusión hemodinámica (DAPhs) ⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾. Los niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral (BNP) y su precursor N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP), son marcadores altamente sensibles para ayudar a un médico previamente provisto de la información clínica y ecocardiográfica sobre si tratar una DAP y también puede ser útil para guiar la terapia farmacológica ⁽¹²⁸⁻¹³³⁾. La mayoría de los estudios sobre el papel potencial que juegan en el diagnóstico los péptidos natriuréticos en DAP se han realizado en las muestras de plasma al igual que nuestro estudio.

El-Khuffash reportó un nivel significativamente elevado de NT-proBNP a las 48 h, pero no a las 12 h de edad en recién nacidos prematuros con DAPhs y un rápido descenso después del cierre con éxito del DAP en nuestro estudio pudimos demostrar que los niveles de NT-proBNP en el día 1 eran significativos pudiendo establecerse el punto de corte en (7933 pg/ml) ⁽¹³³⁾. Las determinaciones de forma seriada de los niveles de NT-proBNP en los DV (días de vida) 1, 3, 5 y 10 de 49 neonatos con <34 semanas de gestación y encontró que los niveles plasmáticos de NT-proBNP en los días 3 y 5, fueron significativamente mayores en los lactantes con DAPhs en comparación con los controles, pero no demostró esta elevación en el día 1 o 10 ⁽¹³¹⁾, nuestro estudio por otra parte tuvo como objetivo la obtención de la muestra en el día 4 llegando a establecerse el punto de corte del NT-proBNP como herramienta diagnóstica del DAP en dicho día en (1905 pg/ml). En otro estudio se demostró que los niveles plasmáticos de NT-proBNP en el 2 DV de los bebés prematuros con DAPhs fueron significativamente más altos que los de los lactantes sin DAPhs, y que los niveles disminuyeron rápidamente dentro de las siguientes 24 a 48 h en aquellos niños que respondieron a la terapia con indometacina o ibuprofeno, mientras que los niveles se

Yunior Dueñas Disotuar

65

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

mantuvieron igual o disminuyeron ligeramente en aquellos que no respondieron ⁽¹²⁹⁾. También se investigaron los niveles plasmáticos de NT-proBNP en la primera semana de vida en 100 recién nacidos prematuros (media de gestación $28,8 \pm 2,9$ semanas, peso medio al nacer $1,224 \pm 512$ g) y se encontró que las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP alcanzaron su punto máximo en el 2 y 3 DV, y luego disminuyó en la primera semana, pero se mantuvo más alta en los bebés prematuros cuyos DAP requirieron tratamiento ⁽¹²⁸⁾, resultados que concuerdan con los valores obtenidos en nuestro estudio ya que se observa que los puntos de corte disminuyen a medida que aumentan los días de vida de los recién nacidos.

Junto con estos estudios, que encontraron niveles plasmáticos elevados de NT-proBNP en DAPhs en los primeros días de vida ⁽¹²⁹⁻¹³¹⁾, se estableció una asociación entre los ratios de NT-proBNP / creatinina urinaria elevados a la edad de 2 y 14 días, y DAPhs. Estos dos puntos de corte pueden ser útiles para guiar las decisiones de tratamiento e intervención en los casos de DAP dado que el momento óptimo para la intervención del DAPhs (" de forma temprana o tardía ") sigue siendo un problema sin resolver ⁽¹³⁴⁻¹³⁹⁾.

Si tenemos en cuenta que el punto de corte de nuestro estudio con mayor sensibilidad y especificidad se corresponde con el del día 4, valor que no se había podido establecer en estudios previos. Podría ser una aportación a tener en cuenta que la media del NT-proBNP en los pacientes con ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAPhs), fue casi 8 veces superior en comparación con aquellos pacientes con (DAPnohs) en acuerdo con investigaciones previas. Mientras que en el día 28 la media del NT-proBNP en los pacientes con ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAPhs) fue 5 veces superior a los pacientes con (DAPnohs).

Punto de Corte del NT-proBNP

A pesar de que en varios estudios se ha intentado determinar valores de NT-proBNP útiles para establecer un punto de corte para el diagnóstico del DAP, no ha habido acuerdo en el día con mayor sensibilidad y especificidad como son el caso de El-Khuffash y Farombi-Oghuvbu ^(131, 133). Para poder ver si es posible utilizar los valores de NT-proBNP para el diagnóstico y seguimiento de DAP en los prematuros, requiere conocimiento de los rangos de referencia para la primera semana de vida de los que se disponen en la actualidad. La utilidad de los valores de NT-proBNP dependen del momento de la prueba (horas de vida) y del test de laboratorio elegido que en nuestro caso fue el de Roche porque es el más referido en la bibliografía.

También se debe tener en cuenta que los cambios más significativos en la amplitud del NT-proBNP ocurren en las primeras 48 horas de vida y disminuyen después de 1 semana después del parto. El aumento y la disminución de los valores de los péptidos natriuréticos se correlacionan con la pérdida de peso perinatal del 10% -15% esperada en la primera semana de vida. Hasta la fecha, ningún estudio ha mostrado una diferencia significativa en los niveles de NT-proBNP entre sexos en el período neonatal.

Yunior Dueñas Disotuar

66

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Los rangos del NT-proBNP utilizados en la actualidad son los publicados por Johns M.C et al ⁽¹⁴⁰⁾. Con la limitación de que fueron obtenidos en pacientes desde recién nacidos hasta los 17 años. Recientemente se publicó el estudio Rodríguez et al ⁽¹⁴¹⁾ con una población semejante a la de nuestro estudio, en el que se encontró un punto de corte de 5099pg/ml en la determinación realizada entre el 2º y 3er día de vida. Los motivos por los que este punto de corte es más elevado acercándose al punto de corte del primer día demostrado por nuestra investigación, es que la determinación fue realizada en las primeras 48-96 horas.

En nuestro estudio logramos demostrar que el punto de corte de mayor sensibilidad y especificidad para poder saber si un recién nacido prematuro va a tener un DAP es el valor obtenido en el día 4 de vida, siendo a su vez dicho valor útil para conocer las probabilidades de que ese paciente aparte de tener un DAP este mismo pueda llegar a darle repercusión hemodinámica a lo largo de periodo neonatal. Aportamos también puntos de corte para los días 1, 7 y 14 con lo que no solo podríamos tomar decisiones en base a un día sino hacer un seguimiento analítico. Por lo que tomaríamos la mejor decisión en esas unidades neonatales en las que el cardiólogo pediátrico no este presente las 24 horas ni los fines de semana.

A su vez demostramos que los puntos de corte de los días 7 y 14 nos ayudan en la toma de decisiones ya que la presencia de dichos puntos de corte en los pacientes con DAP aumentan la probabilidad de desarrollar una HÍV grado 3A-B. Valores que no habían sido referidos previamente por otros estudios ni se había podido establecer el aumento de riesgo de comorbilidades en los prematuros con DAP.

Otros hallazgos

Entre los parámetros respiratorios analizados, se midieron la presión media de la vía aérea como principal determinante del volumen pulmonar que afecta la oxigenación del recién nacido, midiéndolo conjuntamente con la FIO₂. Dentro de los grupos encontramos asociación entre la presencia de DAP y la necesidad de mayor soporte respiratorio en el 7º y 28º día. A su vez el otro parámetro analizado que eran las necesidades de FIO₂ encontramos que los pacientes con DAP precisaron mayor FIO₂ en los días 7 y 14 coincidiendo con los hallazgos clínicos referidos previamente por ⁽²⁸⁾.

Un parámetro ecocardiográfico al que se le ha prestado atención en varios estudios es el índice diámetro del ductus en relación al peso del paciente ⁽⁴²⁾, ya que no tendrá la misma repercusión un ductus de 2mm de diámetro en un paciente de 900gr que el mismo ductus en un paciente de 1500 gr. En relación a esto como en la figura 23 se puede observar que los pacientes con DAP tienen un índice del diámetro del DAP/peso menor que aquellos con DAP y repercusión hemodinámica.

Otro parámetro analizado fue el índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar izquierda que se vio alterado sólo en aquellos pacientes con ductus, siendo un parámetro ecocardiográfico con gran capacidad de discriminación entre los pacientes con ductus de aquellos que no tenían ductus. Datos que va acorde con otros estudios realizados ⁽¹⁴²⁾. En todos los pacientes con DAP el flujo pasivo transmitral (onda E) fue menor que el flujo activo (onda A) en todos los días de estudio ecocardiográfico coincidiendo con los estudios previamente publicados.

Yunior Dueñas Disotuar

67

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Analizando aquellos pacientes separados por grupos entre los pacientes con DAP con y sin repercusión hemodinámica, viéndose la similitud al patrón neonatal con pseudo normalización de la relación E/A >1,0 e igualdad de los flujos pasivos y activos transmitrales en contraste con los pacientes con DAP sin repercusión en donde lo más frecuente fue el patrón con predominio de flujo activo.

Al comparar los grupos de pacientes con DAP y aquellos que no tenían DAP se pudo observar que el índice de pulsatilidad de la arteria mesentérica fue con mayor frecuencia patológico en los pacientes con DAP a diferencia de los pacientes que no tenían DAP en los que en todos los casos el índice de pulsatilidad de la arteria mesentérica fue normal en todos los días analizados mediante ecocardiografía en el estudio ⁽¹⁴²⁾.

NT-proBNP y comorbilidades

Hemorragia intraventricular y NT-proBNP

Con relación a la hemorragia intraventricular en los prematuros, vemos que la incidencia de esta es de alrededor del 15-20% de los prematuros. Dado que el DAP ocasiona alteraciones en el flujo sistémico y a nivel cerebral produce un incremento del flujo sanguíneo lo que facilitaría la aparición de HIV ⁽¹⁴³⁾. Como vimos en los resultados la HIV solo se presentó en 1 caso de los pacientes que no tenían ductus, afectando principalmente a aquellos pacientes afectados de DAP y como mencionamos previamente existe asociación entre hemorragia intraventricular grave y niveles elevados de NT-proBNP especialmente entre los pacientes con DAPs. Una duda razonable que nos puede surgir y que nos la planteamos durante el estudio es que si dichas comorbilidades son las que elevan los valores de NT-proBNP, pero al estar en la cadena causal no se puede considerar la HIV como variable confusora de la relación entre Ductus y los niveles de NT-proBNP. Un dato que no se ha mencionado en estudios previos es que el NT-proBNP podría ayudarnos a predecir la futura presencia de esta comorbilidad en aquellos con DAP como se puede ver en la figura 17 y 18.

Enterocolitis necrotizante y NT-proBNP

La enterocolitis necrotizante es la emergencia gastrointestinal mas frecuente y mas seria que afecta a los recién nacidos. Cuya morbi-mortalidad sigue siendo alta con el paso de los años. La incidencia de la enterocolitis necrotizante se estima que en la mayoría de los hospitales es de 1-5%, subiendo hasta el 5-10% en los casos de niños con bajo peso. Al ser de origen multifactorial, resulta difícil establecer que el ductus por sí mismo sea un factor causal de la enterocolitis. El ductus y la enterocolitis están relacionadas con la inmadurez de los órganos, siendo que el tener un menor peso se asocia con mayor probabilidad de presentar ductus y dentro de los ductus a presentar una complicación hemodinámica inducida por el mismo DAP. A su vez se observó relación entre la enterocolitis y los niños con menor peso, presentan mayor probabilidad de presentarla, presentando niveles aumentados de NT-proBNP.

Si recordamos que entre los pacientes con DAP (grupo II y III) se encontró asociación entre enterocolitis necrotizante y niveles elevados de NT-proBNP, es razonable pensar que el NT-

Yunior Dueñas Disotuar

68

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

proBNP pueda usarse también como herramienta diagnóstica de las probabilidades de presentar enterocolitis en aquellos pacientes con DAP.

Ahora bien, saber si la enterocolitis es la que hace aumentar los niveles de NT-proBNP y no el ductus, no lo podemos poner a prueba en este estudio porque el número de casos no permiten análisis multivariados fiables. Por lo que sería recomendable en un futuro plantear estudios con este fin exclusivamente.

Broncodisplasia y NT-proBNP

La broncodisplasia afecta al 30-50% de los prematuros de muy bajo peso <1000gr o < 28 semanas de gestación. Se ha estudiado previamente si el tratamiento profiláctico del DAP puede disminuir la frecuencia de la broncodisplasia, pero no se ha logrado demostrar que el tratamiento profiláctico del DAP disminuya su frecuencia. Pero un cierre tardío o la persistencia del ductus se ha visto relacionado con aumento del riesgo de desarrollar broncodisplasia. Siendo la broncodisplasia una de las complicaciones que acompañan con frecuencia al ductus ^(144, 145).

Aunque no pudimos demostrar estadísticamente que el NT-proBNP nos sea útil para saber que pacientes tenían mayor probabilidad de desarrollar broncodisplasia si tenían DAP, si pudimos observar que los valores de media estaban persistentemente elevados en aquellos pacientes que tenían DAP y que posteriormente desarrollaban broncodisplasia.

La broncodisplasia tras el análisis estadístico no se asoció con que ejerza un efecto confusor sobre el NT-proBNP, por tanto, no se la puede considerar, en el presente estudio, como candidata a confusora.

Exitus y NT-proBNP

El exitus es ese desenlace por el que luchamos en todas las unidades neonatales para evitar que se produzca. La mortalidad se ha visto que aumenta en los lactantes con un DAP, especialmente en recién nacidos prematuros extremos con una edad gestacional de 28 semanas o menos ⁽¹⁴⁶⁾.

La tasa de mortalidad puede verse disminuida en aquellos casos en los que se logra el cierre del DAP, permaneciendo elevada en aquellos en los que el cierre no es efectivo. En un estudio retrospectivo de 252 bebés nacidos < 28 semanas de gestación, los resultados de supervivencia se compararon entre aquellos que nunca tuvieron un DAPs, los prematuros cuyo DAPs se había cerrado con éxito médicamente y los que tenían un DAPs en los que el cierre de este fue fallido ⁽¹⁴⁷⁾. Los RNPT con DAP tuvieron un riesgo de muerte cuatro veces mayor en comparación con los que nunca tuvieron un DAPs. No hubo diferencias en la tasa de mortalidad entre el grupo de niños que tuvieron un cierre médico exitoso de su DAP y aquellos que nunca tuvieron un DAPs.

En otra revisión retrospectiva, 41 neonatos de muy bajo peso al nacer con DAP con terapia fallida al tratamiento con indometacina y que no se realizó ligadura quirúrgica del DAP, tuvieron un riesgo ocho veces mayor de muerte en comparación con 260 niños con DAP

Yunior Dueñas Disotuar

69

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

cerrado, después del ajuste de los posibles factores de confusión que incluyeron factores perinatales, nivel de madurez y gravedad de la enfermedad ⁽¹⁴⁸⁾.

En relación con el exitus, también se descartó que esta actuara como variable confusora, dado que el exitus es el efecto del ductus y/o de las complicaciones.

14. LIMITACIONES.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones: 1) Tamaño muestral limitado a pesar de tratarse de un estudio multicéntrico, pero esto es algo frecuente cuando estudiamos esta patología ya que la población de estudio es reducida y cada día en las unidades neonatales se intenta reducir los factores de riesgo prevenibles para disminuir la prevalencia del DAP. Se trata de una población de estudio muy específica, que se presta a ocasionar muchos valores perdidos durante el periodo de estudio debido a los rigurosos criterios de inclusión y exclusión, así como de razones éticas y 2) Múltiples factores confundentes asociados en este grupo de edad gestacional, como podrían ser las patologías asociadas (Pulmonares, infecciosas, hemodinámicas, etc) podrían influir en los valores obtenidos en las muestras sanguíneas de NT-proBNP.

15. CONCLUSIONES:

1. El NT-proBNP puede ser utilizado como herramienta diagnóstica y estratificadora de riesgo, pues sus niveles séricos se correlacionan con la repercusión hemodinámica del ductus y la morbi-mortalidad asociada.
2. Un nivel plasmático elevado de NT-proBNP pg/ml en el 4º día de vida postnatal sugiere la presencia de un DAP con repercusión hemodinámica
3. Determinaciones séricas del NT-proBNP en el día 7, y 14 de la vida extrauterina superiores a los rangos establecidos, nos alertan de la presencia de un DAP que se asocia con complicaciones importantes, fundamentalmente HIV grado 3A-B

Yunior Dueñas Disotuar

70

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

16. ANEXOS

ANEXO 1: Instrucciones seguidas a la realización de la ecocardiografía.

Parámetros	Plano ecocardiográfico	Momento del ciclo cardíaco	Notas
Diámetro ductal	Paraesternal izquierdo alto o supraesternal eje corto	Sístole	En su zona más estrecha.
Velocidad ductal	Paraesternal izquierdo alto o supraesternal eje corto	Sístole y diástole	Mediante doppler pulsado en la zona proximal a la pulmonar.
Flujo TSVI	Apical 5 cámaras o Paraesternal eje largo	Doppler Pulsado en el tracto de salida del VI.	
Flujo mesentérico	Subcostal eje corto	Diástole	
Flujo transmitral	Apical 4 cámaras	Velocidad pico de la onda E/ Velocidad pico de la onda A	
Flujo transtricuspidéico	Apical 4 cámaras	Velocidad pico de la onda E/ Velocidad pico de la onda A	
DdVI	Paraesternal eje largo en modo M	Final de la diástole	
FOP tamaño	Subcostal eje longitudinal o eje de cavas		
FOP velocidad	Subcostal eje longitudinal o eje de cavas	Doppler color	
Flujo RPI	Paraesternal izquierdo alto o supraesternal eje corto	Sístole	
Velocidad media del flujo en la arteria pulmonar izquierda	Doppler pulsado en la arteria pulmonar izquierda.	Diástole	

Yunior Dueñas Disotuar

71

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Parámetros	Plano ecocardiográfico	Momento del ciclo cardíaco	Notas
Diámetro de la arteria pulmonar izquierda	Paraesternal transversal eje corto		Se miden los bordes internos de la rama pulmonar izquierda, justo en su origen
Relación Ai/Ao	Modo M, Paraesternal eje largo	A nivel del anillo aórtico en Modo M	

Figura 19.
Ductus arterioso

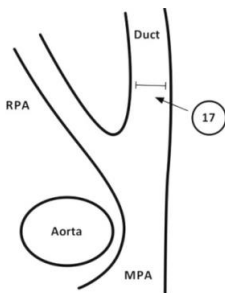


Figura 20.
Flujo transmitral y transtricuspidео

Pulsed Wave

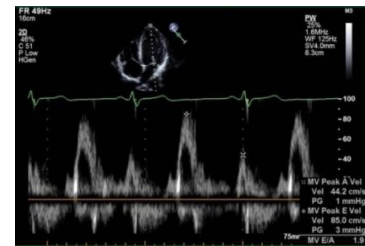
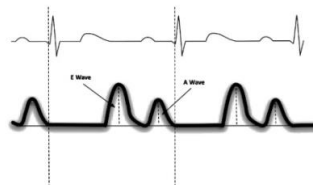


Figura 21.
Diámetro diastólico del Ventriculo Izquierdo

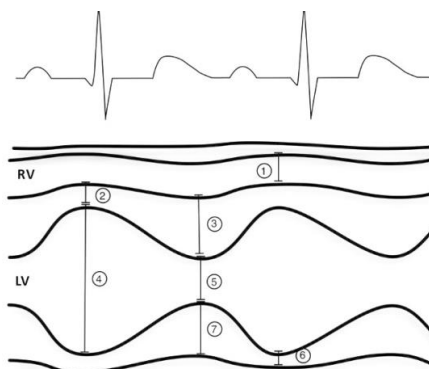
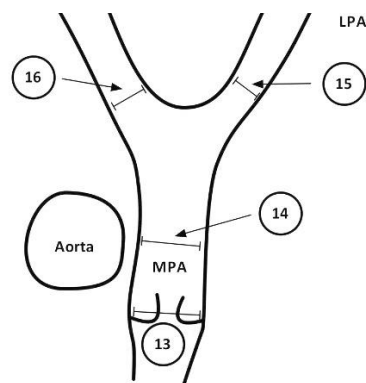


Figura 22.
Flujo y diámetro de la Arteria Pulmonar izquierda



Yunior Dueñas Disotuar

72

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

ANEXO 2: Variables registradas en cada paciente:

1. Obstétricas:

- ⊗ Causa de prematuridad: sospecha de corioamnionitis, rotura prematura de membranas (RPM), amenaza de parto prematuro (APP), desprendimiento de placenta, preeclampsia, 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 preparto (no, Atosiban®, otros)
- ⊗ Maduración fetal con corticoides (no, incompleta con 1 dosis o completa con 2 dosis)
- ⊗ Antibioterapia materna preparto: no, incompleta, completa
- ⊗ Test de Apgar
- ⊗ Intubación en sala de partos (si/no)

2. Clínicas 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)
- ⊗ Valores de NT-proBNP en los días 0, 2, 7, 14 y 28 de vida.

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

- ⊗ Evolución del DAP: 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

Yunior Dueñas Disotuar

73

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

- ⊗ 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.
- ⊗ 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.

Datos ecocardiográficos registrados durante el examen médico:

5. Características del ductus:

- ⊗ Diámetro transductal (mm) mediante Modo 2D, Paraesternal eje corto
- ⊗ Gradiente transductal (cm/s) mediante Doppler Pulsado en la arteria pulmonar, distal al ductus.
- ⊗ Flujo diastólico anterógrado de la arteria pulmonar (cm/s) mediante Doppler pulsado en la arteria pulmonar izquierda.

6. Datos de sobrecarga izquierda:

- ⊗ Relación aurícula izquierda/aorta mediante Modo M, Paraesternal eje largo
- ⊗ Relación ventrículo izquierdo/aorta mediante Modo M, Paraesternal eje largo
- ⊗ Relación Onda E/A mediante Doppler transmitral
- ⊗ TRI (tiempo de relajación isovolumétrica) (ms) mediante Doppler Pulsado entre la válvula mitral y aortica
- ⊗ IFEVI (índice fracción de eyección del ventrículo izquierdo) mediante Modo M en la válvula aortica.

7. Datos de hipoperfusión sistémica:

- ⊗ Flujo diastólico retrogrado (%) mediante Doppler continuo en la aorta descendente.
- ⊗ Volumen sistólico aórtico (ml/kg) mediante Doppler Pulsado en el tracto de salida del VI (ventrículo izquierdo).
- ⊗ Eyección del VI (ventrículo izquierdo) (ml/kg/min) mediante Doppler Pulsado en el tracto de salida del VI.

Yunior Dueñas Disotuar

74

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

ANEXO 3:

VARIABLES NOMINALES MUESTRA TOTAL DUCTUS SI/NO

Sexo	Ductus Si		Ductus No		P
	N	%	N	%	
Hombre	19	50	19	50	0,72
Mujer	15	46	18	54	

Drogas Vasoactivas		Ductus Si		Ductus No		P
		N	%	N	%	
Basal	Si	7	100			0,01
	No	18	45	22	55	
Día 4	Si	6	86	1	14	0,382
	No	14	64	8	36	
Día 7	Si	7	100			0,01
	No	11	44	14	56	
Día 14	Si	6	100			0,05
	No	10	53	9	47	
Día 28	Si	2	100			0,99
	No	15	65	8	35	

ATB		Ductus Si		Ductus No		P
		N	%	N	%	
Basal	Si	21	54	18	46	0,149
	No	4	31	9	69	
Día 4	Si	14	74	5	26	0,337
	No	5	56	4	44	
Día 7	Si	8	80	2	20	0,088
	No	10	48	11	52	
Día 14	Si	12	86	2	14	0,01
	No	4	36	7	64	
Día 28	Si	7	100			0,05
	No	10	56	8	44	

Parto Multiple		Ductus Si		Ductus No		P
		N	%	N	%	
Si		8	40	12	60	0,597
No		25	50	25	50	

Modalidad Soporte Respiratorio		Ductus Si		Ductus No		P
		N	%	N	%	
Basal	Nada	3	21	11	79	0,001
	O.A.F			2	100	
	CPAP	7	70	3	30	
	BiPAP	2	100			

Yunior Dueñas Disotuar

75

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

	AC/VG	7	100			
	VAFO	4	100			
Día 4	Nada	3	33	6	67	0,03
	O.A.F					
	CPAP	3	75	1	25	
	BiPAP					
	AC/VG	7	88	1	12	
	VAFO	4	100			
Día 7	Nada	6	33	12	67	0,01
	O.A.F					
	CPAP	1	50	1	50	
	BiPAP					
	AC/VG	9	90	1	10	
	VAFO	3	100			
Día 14	Nada	2	25	6	75	0,02
	O.A.F					
	CPAP	3	75	1	25	
	BiPAP					
	AC/VG	8	89	1	11	
	VAFO	2	100			
Día 28	Nada	7	70	3	30	0,41
	O.A.F					
	CPAP	4	100			
	BiPAP					
	AC/VG	3	100			
	VAFO	1	100			

Parto	Ductus Si		Ductus No		P
	N	%	N	%	
Eutócico	19	63	11	37	0,063
Cesárea	15	38	25	62	
Fórceps	34	48	37	52	

Maduración Pulmonar	Ductus Si		Ductus No		P
	N	%	N	%	
Completa	15	40	22	60	0,071
Incompleta	4	33	8	67	
Ninguna	9	75	3	25	

Ictericia	Ductus Si		Ductus No		P
	N	%	N	%	
Si	19	39	30	61	0,03
No	13	68	6	32	

Yunior Dueñas Disotuar

76

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

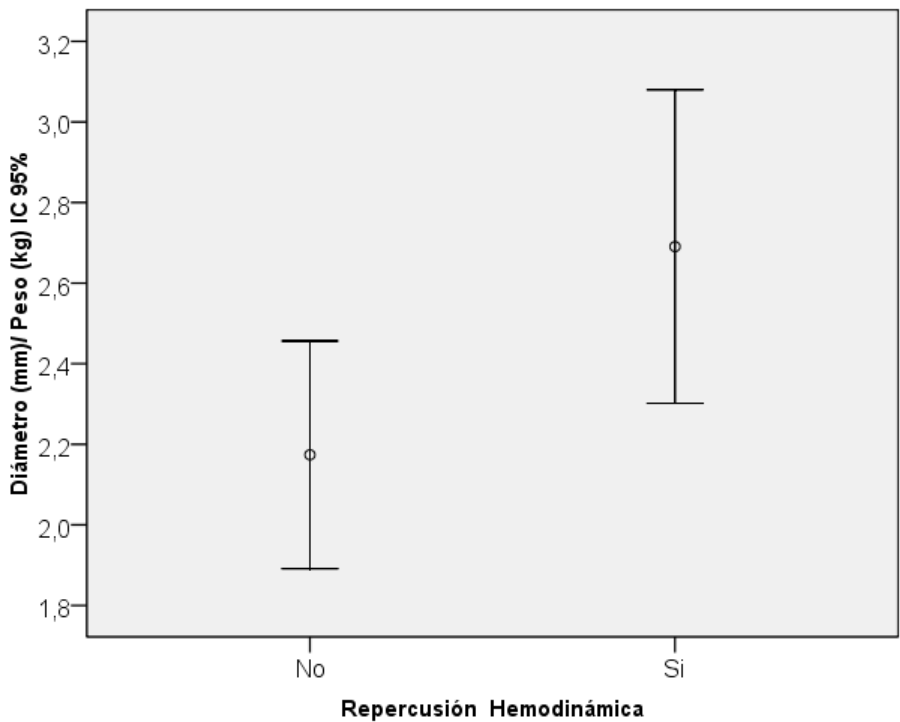
José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Sepsis	Ductus Si		Ductus No		P
	N	%	N	%	
Si	14	64	8	36	0,088
No	20	42	28	58	

Figura 23.



Yunior Dueñas Disotuar

77

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

**MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.**

CONTAJES SI NO Y SEGÚN VARIABLES NOMINALES MUESTRA DUCTUS.

Parto	Repercusión Si	Repercusión No
Eutócico	8 (57%)	11 (55%)
Cesárea	6 (43%)	9 (45%)

Maduración Pulmonar	Repercusión Si	Repercusión No
Completa	7 (58%)	8 (50%)
Incompleta		4 (25%)
Ninguna	5 (42%)	4 (25%)

Sexo	Repercusión Si	Repercusión No
Masculino	8 (57%)	11 (55%)
Femenino	6 (43%)	9 (45%)

Drogas Vasoactivas	Basal	Día 4	Día 7	Día 14	Día 28
Repercusión Si	3 (30%)	5 (50%)	4 (50%)	4 (50%)	
Repercusión No	4 (27%)	1 (10%)	3 (30%)	2 (25%)	2 (18%)

ATB	Basal	Día 4	Día 7	Día 14	Día 28
Repercusión Si	9 (90%)	7 (70%)	2 (25%)	6 (75%)	3 (50%)
Repercusión No	12 (80%)	7 (78%)	6 (60%)	6 (75%)	4 (36%)

Corioamnionitis	
Repercusión Si	4 (29%)
Repercusión No	12 (60%)

Modalidad Soporte Respiratorio DAPhs	Basal	Día 4	Día 7	Día 14	Día 28
Nada		1 (11%)		1 (17%)	
O.A.F					
CPAP	2 (20%)		1 (14%)	3 (50%)	2 (20%)
BiPAP					
AC/VG	4 (40%)	5 (56%)	6 (86%)	2 (33%)	4 (40%)

Yunior Dueñas Disotuar

78

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
 RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

VAFO	4 (40%)	3 (33%)			4 (40%)
-------------	---------	---------	--	--	---------

Modalidad Soporte Respiratorio DAPnohs	Basal	Día 4	Día 7	Día 14	Día 28
Nada	3 (24%)	3 (43%)	5 (50%)	2 (25%)	6 (67%)
O.A.F					
CPAP	4 (31%)	1 (14%)	1 (10%)	2 (25%)	1 (11%)
BiPAP	2 (15%)				
AC/VG	2 (15%)	3 (43%)	4 (40%)	2 (25%)	1 (11%)
VAFO	2 (15%)			2 (25%)	1 (11%)

Ictericia	
Repercusión Si	8 (62%)
Repercusión No	11 (58%)

Descriptiva de la relación del Ductus y el NT-proBNP y las comorbilidades del DAP

	<i>Ductus Si</i>						<i>Ductus No</i>					
	Sepsis Precoz Si			Sepsis Precoz No			Sepsis Precoz Si			Sepsis Precoz No		
	N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS	N	Media	DS
<i>NT-proBNP día 0</i>				4	12782	21479				13	3972,08	2279,42
<i>NT-proBNP día 1</i>	7	19151,29	13749,21	12	22620	21918	4	3095,25	2954,84	7	3306,57	2279,83
<i>NT-proBNP día 2</i>				4	9401,4	16072,3	1	4030		11	6762,08	11623,52
<i>NT-proBNP día 4</i>	7	18991	26591,67	16	10144,5	11492,14	6	5261	6738,93	12	1361,13	1205,4
<i>NT-proBNP día 7</i>	11	22358,91	19553,88	11	3593,2	4230,95	4	1912,5	1301,94	12	5097,75	12611,77
<i>NT-proBNP día 14</i>	10	20688,2	20751,52	5	2194	1815,3	4	1954,75	1685,49	6	2481,33	3779,95
<i>NT-proBNP día 28</i>	10	8279,6	9721,63	7	2089,86	3645,3	4	1364,25	403,7	4	1357	346,26

Yunior Dueñas Disotuar

79

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

ANEXO 4: Esquema de actuación en los RNPT:

Con los resultados clínicos y ecocardiográficos, clasificaremos el DA desde el punto de vista práctico en 3 tipos.

1. Ausencia de DA:

Si no existen datos de la presencia del DA y no existe cardiopatía estructural, el paciente es dado de alta por la Unidad de Cardiología Pediátrica y no se programan nuevos controles salvo que se solicite nuevamente.

2. DA sin repercusión o con repercusión ligera:

Si se confirma la presencia de DA, sin repercusión o con repercusión ligera, clínica y ecocardiográfica: Control clínico frecuente (al menos cada 24 horas) por parte de neonatología, y ecocardiográfico en 48 horas.

Iniciar tratamiento farmacológico con factores de riesgo de persistencia del DA o su repercusión hemodinámica: 1) dificultad respiratoria, 2) CIR y/o con PN <1000 gr, 3) sepsis neonatal tardía, 4) tratamiento con surfactante (precocidad en los síntomas de sobrecarga I-D), 5) No tratamiento prenatal con corticoides o sulfato de magnesio.

3. DA con repercusión moderada o grave:

- Medidas generales:

Alimentación: Todo recién nacido prematuro que presenta un DA con repercusión hemodinámica debe reducirse la nutrición enteral a una alimentación trófica hasta 24-48 horas posteriores a la terminación del tratamiento farmacológico.

Líquidos: En general, en el RNPT más inmaduro se recomienda un inicio de líquidos intravenosos de entre 60 ml/kg/día para un peso de 1000-1500 gr, a 80 ml/kg/día para un peso inferior a 1000gr. No sobrepasar los 140 ml/kg/día antes del 5º día. Se realiza un balance estricto de líquidos para permitir una pérdida aproximada del 2% del peso diario (15% en los primeros 5-7 días). En caso de diagnosticar un DA hemodinámicamente significativo, en general se recomienda reducir los aportes en 20/ml/kg/día, siempre con balance estricto, para evitar el exceso hídrico y el aumento de peso.

Tratamiento farmacológico del ductus arterioso:

Ibuprofeno	Dosis (mg/kg/día)
1º día	10
2º día	5
3º día	5

Yunior Dueñas Disotuar

80

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Tras la tercera dosis de ibuprofeno se debe realizar control clínico y ecocardiográfico por Cardiología Pediátrica, y según los resultados de la valoración nos podemos encontrar con las siguientes situaciones:

Ausencia de DA: Si el tratamiento ha sido efectivo y el DA se ha cerrado, el paciente es dado de alta por la Unidad de Cardiología Pediátrica y no se programan nuevos controles salvo que se solicite nuevamente.

DA sin repercusión o con repercusión ligera: El DA se ha reducido de tamaño o ha reducido su repercusión. No se administrarán nuevas dosis de Ibuprofeno. Vigilancia clínica y ecocardiográfica periódica.

DA con repercusión moderada o grave: Si el DA permanece con repercusión moderada o grave, se intentará una segunda tanda de Ibuprofeno, tras 48 horas de la última dosis administrada. Si tras el segundo ciclo de tratamiento con ibuprofeno persiste el DA con repercusión moderada o grave se procede a programar la intervención quirúrgica para ligadura del DA.

Yunior Dueñas Disotuar

81

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

ANEXO 5

HOJA DE INFORMACIÓN AL REPRESENTANTE LEGAL/PADRES

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio observacional de los métodos diagnósticos en recién nacidos pretérmino con ductus arterioso persistente.

INVESTIGADOR PRINCIPAL:

Yunior Dueñas Disotuar
Servicio de Pediatría del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.
Email: yduedis@gobiernodecanarias.org

CENTRO: Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

INTRODUCCION

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica correspondiente. Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

Objetivos:

Los objetivos de este estudio serán analizar aquellos parámetros ecocardiográficos evaluados habitualmente en los recién nacidos prematuros como parte del screening neonatal en los recién nacidos menores de 32 semanas o menores de 1500 gr.

Metodología:

Recogida de datos: A cada paciente se le asignará por el protocolo un código. La lista que establecerá la asociación entre código y número de historia clínica, será custodiada por el investigador principal y en ningún caso será cedida a terceros, a excepción de las personas que se mencionan en el consentimiento como, miembros de comité Ético de Investigación clínica, inspectores de la administración Sanitaria o auditores internos. Se espera recopilar una muestra de mínimo 40 pacientes durante la duración del estudio.

¿Riesgos y Beneficios?

La participación en este estudio no conlleva riesgos ni beneficios adicionales.

¿Qué es la persistencia del conducto arterioso?

Tras el nacimiento, la placenta se retira y los pulmones de su bebé ahora deben proporcionar oxígeno a su cuerpo. A medida que su bebé toma la primera respiración, los vasos sanguíneos de los pulmones se abren y la sangre comienza a fluir a través de ellos para recoger oxígeno. En este punto, el conducto arterioso ya no es necesario que ejerza su función permitiendo pasar por alto la circulación en los

Yunior Dueñas Disotuar

82

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

pulmones. En circunstancias normales, dentro de los primeros días después del nacimiento, se cierra el conducto arterioso y la sangre ya no pasa a través de él. El conducto arterioso es una conexión normal que todos los bebés presentan durante su etapa fetal.

En algunos bebés, sin embargo, el conducto arterioso permanece abierto (permeable) y la condición ahora se conoce como el ductus arterioso permeable. El ductus arterioso permeable se presenta dos veces en las niñas que en los varones.

¿Qué causa el ductus arterioso permeable?

Normalmente, un conducto arterioso persistente se cierra poco después del nacimiento. En algunos niños, el conducto arterioso persistente no se cierra. Aunque no se conocen las razones exactas por las que esto ocurre en algunos bebés y en otros no. Es más común en los bebés nacidos prematuramente. El ductus arterioso permeable también puede ocurrir en combinación con otros defectos cardíacos.

¿Por qué es el conducto arterioso persistente una preocupación?

Cuando el conducto arterioso permanece abierto, la sangre rica en oxígeno pasa desde la aorta a la arteria pulmonar, ocasionando que los vasos sanguíneos de los pulmones tengan que manejar una mayor cantidad de sangre de lo normal.

Esta sangre extra hace que aumente la presión en los vasos sanguíneos de los pulmones. Cuanto mayor sea el conducto arterioso persistente y el volumen de sangre que va a los pulmones más alta es la presión a la que los pulmones tienen que hacer frente. Los niños pueden tener dificultad para respirar debido a este exceso de flujo sanguíneo a los pulmones a alta presión. Ellos pueden necesitar estar conectado a un respirador, sobre todo si son prematuros.

A menudo, el conducto arterioso persistente puede ser "silencioso", que es, sin causar síntomas. Esto es especialmente cierto en los bebés más grandes (más allá de los primeros meses de vida) con ductus arterioso permeable.

¿Cómo se diagnostica el ductus arterioso permeable?

En nuestro hospital todos los niños nacidos prematuramente, se les realiza un screening diagnóstico para determinar si presentan o no un ductus arterioso persistente. Dicho screening consiste en realizar una ecocardiografía que es un procedimiento que evalúa la estructura y la función del corazón utilizando ondas sonoras que se registran en un sensor electrónico que produce una imagen en movimiento del corazón y las válvulas del corazón. Una ecocardiografía puede mostrar el patrón del flujo sanguíneo a través del conducto arterioso persistente, y determinar el tamaño de la abertura es, así como la cantidad de sangre que está pasando a través de él. Siendo la forma más común que un ductus arterioso permeable se diagnostica.

¿Qué pruebas se le realizarán a su hijo/a al formar parte de nuestro estudio?

El aceptar participar en nuestro estudio no implica realizarle ninguna prueba invasiva adicional a su hijo/a. Se le realizará la ecocardiografía como parte del screening diagnóstico que se le realiza a todos los recién nacidos prematuramente con edad gestacional menor a 32 semanas o menor de 1500gr de peso.

En caso de que a su hijo/a se le extraiga sangre por otros motivos se almacenará una muestra pequeña de esa sangre extraída siempre y cuando coincidan con los días de vida (DV) 0, 2, 7, 14 y 28, para su posterior análisis y determinaciones bioquímicas y ver su relación con la persistencia del ductus arterioso.

Yunior Dueñas Disotuar

83

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.

Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

En caso de que su hijo/a una vez realizado el screening neonatal para la detección precoz de ductus arterioso persistente, no se le detectara la presencia del mismo, no será necesario la realización de nuevas ecocardiografías complementarias.

Criterios para exclusión del estudio:

Las razones de exclusión del estudio podrán ser malformaciones cardíacas congénitas, neonatos que mueran en el primer mes de vida o encontrarse fuera del periodo de screening, los datos suyos recogidos hasta el momento de su exclusión del estudio se almacenarán hasta la finalización y presentación del estudio.

CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su médico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se transmitirán a terceros los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el investigador, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

INFORMACIÓN ADICIONAL

Tal y como exige la ley, para participar deberá firmar y fechar el documento de consentimiento informado.

El investigador principal de este estudio en este centro es el Dr. Yunior Dueñas Disotuar. Si durante la realización de este estudio le surge alguna cuestión relacionada con el puede consultar con el Dr. Yunior Dueñas Disotuar del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario de Canarias, en su teléfono móvil: xxxx, o email: yduedis@gobiernodecanarias.org.

Yunior Dueñas Disotuar

84

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio: Estudio observacional de los métodos diagnósticos en recién nacidos pretérmino con ductus arterioso persistente.

Yo, _____ (nombre y apellidos)
en calidad de _____ (relación con el participante)
de _____ (nombre del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: _____ (nombre del investigador)

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio

1. Cuando quiera.
2. Sin tener que dar explicaciones.
3. Sin que ello repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se me ha dado toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar.

Y presto mi conformidad con que _____
(Nombre del participante) participe en éste estudio.

Firma del Representante legal:

Nombre:

Fecha:

Email:

Firma del investigador:

Nombre: Yunior Dueñas Disotuar

Fecha:

Yunior Dueñas Disotuar

85

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13



Servicio
Canario de la Salud

HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

BiobHUC

TE EN



CONSENTIMIENTO INFORMADO BIOBANCO HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS

DONANTE:

CÓDIGO/S MUESTRA/S:

ACERCA DE LA DONACIÓN VOLUNTARIA DE MUESTRAS BIOLÓGICAS CODIFICADAS PARA INVESTIGACIÓN

1.- IDENTIFICACIÓN Y DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO

El procedimiento que se le propone consiste en donar voluntariamente muestra/s biológica/s que serán utilizadas para los fines del estudio titulado:

"Estudio observacional de los métodos diagnósticos en recién nacidos pretérmino con ductus arterioso persistente"

Las muestras biológicas y la información asociada a las mismas se custodiarán en el Biobanco del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

Estas muestras serán codificadas, esto es, serán custodiadas con un código interno que no permite por sí mismo identificarle. El personal adscrito al Biobanco organizará la recepción de la muestra, procesamiento y registro en una aplicación informática.

La información asociada a las muestras será almacenada en un fichero informático como registro codificado, esto es, con código interno que no permitirá por sí mismo identificarle. Este fichero está dado de alta en la Agencia Española de Protección de Datos, cumpliendo así con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal.

Las muestras biológicas se podrán compartir con otros Centros o Biobancos que persigan fines de investigación similares dentro de colaboraciones establecidas, ya sean individuales o en Redes de Investigación. No podrá ser utilizada para otros estudios no relacionados sin autorización expresa del paciente. Nunca se compartirá la información asociada a la muestra ya que su único objetivo es relacionar dicha muestra a su Proyecto de Investigación.

Usted podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y objeción, así como obtener información sobre el uso de sus muestras y datos asociados, que le otorgan el Título III de la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal, dirigiéndose a:

Titular del Biobanco: Servicio Canario de Salud

Dirección postal: Ofra s/n, 38320 La Cuesta (La Laguna)

Teléfono: 922 67 97 27 Correo electrónico: biobhuc@gmail.com

Si en un futuro usted quisiera anular su consentimiento, sus muestras biológicas serían destruidas y los datos asociados a las mismas serían retirados del biobanco. También podría solicitar la anonimización de las muestras, en cuyo caso se eliminaría cualquier relación entre sus datos personales (que revelan su identidad) y sus muestras biológicas y datos asociados. Los efectos de esta cancelación o anonimización no se podrían extender a la investigación que ya se hubiera llevado a cabo.

Si deseara anular su consentimiento, deberá solicitarlo por escrito al Titular del Biobanco, en la dirección anteriormente indicada.

2.- OBJETIVO

El Hospital Universitario de Canarias dispone de un biobanco donde se depositará sus muestras, constituido con la finalidad de recoger y almacenar muestras biológicas humanas para realizar proyectos de investigación biomédica. La información que se derive del análisis es confidencial, y no podrá ser utilizada con otros fines diferentes a los de investigación.

3.- BENEFICIOS ESPERADOS

Yunior Dueñas Disotuar

86

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.

Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

Por las características de este estudio no se espera un resultado inesperado que pueda repercutir sobre su esperanza y calidad de vida, o la de sus familiares. En caso de que ocurriera en un futuro, le notificaríamos tal posibilidad para que usted decida si desea recibir o no la información. Es conveniente por tanto, que usted transmita esta posibilidad a sus familiares antes de participar en el estudio.

En caso necesario, usted y eventualmente sus familiares, recibirán consejo genético por un profesional.

No percibirá ninguna compensación económica o de otro tipo por las muestras donadas y éstas no tendrán valor comercial: bajo ningún concepto y en ningún momento las muestras serán motivo de lucro directo o transacción comercial, bien sea por la venta del material o de los derechos para realizar estudios sobre los mismos.

4.- CONSECUENCIAS PREVISIBLES DE SU NO REALIZACIÓN

La decisión de donar sus muestras es totalmente voluntaria, pudiendo negarse a donarlas, sin tener que dar ninguna explicación y sin que ello tenga ninguna repercusión en la atención médica que recibe en el Centro.

5.- DECLARACIONES Y FIRMAS

Declaración del representante legal/padres:

D./Dña _____

De _____ años de edad, DNI _____, con domicilio en _____

en calidad de representante (en caso de minoría legal o incapacidad)
del paciente _____.

DECLARO

Que he sido informado por el profesional abajo firmante:

-Sobre las ventajas e inconvenientes de este procedimiento.

-Sobre el lugar de obtención, almacenamiento y el proceso que sufrirán los datos personales y las muestras.

-Que mis muestras y datos personales serán codificados.

-Que he comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

CONSENTO LIBRE Y VOLUNTARIAMENTE

-Que el Complejo Hospitalario Universitario de Canarias u otros centros de investigación, públicos o privados, utilicen las muestras codificadas para investigaciones biomédicas según lo especificado.

Fdo.: D./Dña _____

En San Cristobal de la Laguna a _____ de _____ de 20 _____.

Declaración del responsable de informar al donante:

He informado debidamente al representante legal del donante

Fdo.: D Yunior Dueñas Disotuar NIE: Y1191470S _____

En San Cristobal de Laguna, a _____ de _____ de 20 _____.

Yunior Dueñas Disotuar

87

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.

Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

17. Bibliografía

1. Grittenberger-de-Groot AC, Strengers JL, Mentink M. Histologic studies in normal and persistent ductus arteriosus in the dog. *J Am Coll Cardio.* 1985; 6: 394-404.
2. Hamrick SE, H. G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics.* 2010; 1020-1030.
3. Bancalari E, C. N. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate.* 2005; 192-201.
4. Chiruvolu A, J. M. Pathophysiology of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Hum Dev.* 2009; 143-146.
5. Koch J, H. G. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics.* 2006; 1113-1121.
6. Park, M. K. *Cardiología Pediátrica 6ta Edición.* Barcelona: Elsevier. 2015; 168-174
7. Wyckoff MH, Aziz K, Escobedo MB, et al. American Heart Association Guidelines Update for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation.* 2015; 132: S543.
8. Soothill PW, Nicolaides KH, Rodeck CH, Gamsu H. Blood gases and acid-base status of the human second-trimester fetus. *Obstet Gynecol.* 1986; 68:173.
9. Goldsmith JP. Delivery room resuscitation of the newborn. In: Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant, 9th ed, Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (Eds). Elsevier Mosby. St. Louis. 2011; Vol 1, p.449.
10. Olver RE, Walters DV, M Wilson S. Developmental regulation of lung liquid transport. *Annu Rev Physiol.* 2004; 66:77.
11. Bland RD, Nielson DW. Developmental changes in lung epithelial ion transport and liquid movement. *Annu Rev Physiol.* 1992; 54:373.
12. O'Brodovich HM. Immature epithelial Na⁺ channel expression is one of the pathogenetic mechanisms leading to human neonatal respiratory distress syndrome. *Proc Assoc Am Physicians.* 1996; 108:345.
13. Wilson SM, Olver RE, Walters DV. Developmental regulation of luminal lung fluid and electrolyte transport. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007; 159:247.
14. Vyas H, Field D, Milner AD, Hopkin IE. Determinants of the first inspiratory volume and functional residual capacity at birth. *Pediatr Pulmonol.* 1986; 2:189.
15. Van Vonderen JJ, te Pas AB, Kolster-Bijdevaate C, et al. Non-invasive measurements of ductus arteriosus flow directly after birth. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* Ed 2014; 99: F408.
16. Noori S, Wlodaver A, Gottipati V, et al. Transitional changes in cardiac and cerebral hemodynamics in term neonates at birth. *J Pediatr.* 2012; 160:943.
17. Rudolph AM, D. J. Studies on the circulation in the neonatal period. The circulation in the respiratory distress syndrome. *Pediatrics.* 1961; 27:551-566.
18. Fay FS, Cooke PH. Guinea pig ductus arteriosus. II. Irreversible closure after birth. *Am J Physiol.* 1972; 222: 841-849.
19. Heymann MA, R. A. Control of the ductus arteriosus. *Physiol Rev.* 1975; 55: 62-78.

Yunior Dueñas Disotuar

88

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

20. McMurphy DM, H. M. Developmental changes in constriction of the ductus arteriosus: responses to oxygen and vasoactive substances in the isolated ductus arteriosus of the fetal lamb. *Pediatr Res.* 1972; 6: 231–238.
21. Clyman, R. Developmental physiology of the ductus arteriosus. In: Long W, ed. *Fetal and Neonatal Cardiology.* Philadelphia, PA: WB Saunders, 1990; 64–75.
22. Clyman, R. Ontogeny of the ductus arteriosus response to prostaglandins and inhibitors of their synthesis. *Semin Perinatol.* 1980; 4:115–124.
23. Clyman, R. Ductus arteriosus: Current theories of prenatal and postnatal regulation. *Semin Perinatol.* 1987; 11: 64–71.
24. Barlow AJ, W. C. Myocardial contractility in premature neonates with and without patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol.* 2004; 25:102-107.
25. Kwinta P, R. A. ¿Can early echocardiographic findings predict patent ductus arteriosus? *Neonatology.* 2009; 141-148.
26. Roberts P, A. S. Catheter closure of the arterial duct in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood. Fetal and Neonatal Edition* 2007; 248-250.
27. Su B, W. T. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 1997; 36-40.
28. Sehgal, A., & McNamara, P. J. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus. *European Journal of Pediatrics.* 2009; 168, 8:907-914.
29. Kozak-Barany A, J. E. Impaired left ventricular diastolic function in newborn infants of mothers with pregestational or gestational diabetes with good glycemic control. *Early Hum Dev.* 2004; 77(1–2):13–22.
30. Sehgal A, M. P. Coronary artery hypo-perfusion is associated with impaired diastolic dysfunction in preterm infants after patent ductus arteriosus (PDA) ligation. *E-PAS.* 2007; 5896.15.
31. Schmitz L, S. B. Diastolic left ventricular function in preterm infants with a patent ductus arteriosus: a serial Doppler echocardiography study. *Early Hum Dev.* 2004; 76(2): 91–100.
32. Kupfershmid C, L. D. 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 Pedi.* 1988; 147: 279-282.
33. Cherif A, J. S. Oral ibuprofen in early curative closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Am J Perinatol.* 2007; 24(6):339–345.
34. Teixeira LS, M. P. Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* 2006; 95:394–403.
35. Lundell BP, S. S. Ductus closure in preterm infants. Effects on cerebral hemodynamics. *Acta Paediatr Scand Suppl.* 1986; 329: 140–147.
36. Serwar GA, A. B. Continuous wave Doppler ultrasonographic quantitation of patent ductus arteriosus flow. *J Pediatr.* 1982; 100: 297–299.

Yunior Dueñas Disotuar

89

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

37. Freeman-Ladd M, C. J. The hemodynamic effects of neonatal patent ductus arteriosus shunting on superior mesenteric artery blood flow. *J Perinatol.* 2005; 25(7): 459–462.
38. Groves AM, K. C. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? *Pediatr Res.* 2008; 63(1): 89–94.
39. McNamara PJ, S. A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2007; 92:6 F424-F427.
40. El-Khuffash AF, Jain A, McNamara PJ. Ligation of the patent ductus arteriosus in preterm infants: understanding the physiology. *J Pediatr.* 2013; 162:1100.
41. Sehgal A, M. P. Does point-of-care functional echocardiography enhance cardiovascular care in the NICU? *J Perinatol.* 2008; 28(11): 729–735.
42. El Hajjar M, V. G. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2005; 90: 19-22.
43. O'Rourke DJ, E.-K. A. Patent ductus arteriosus evaluation by serial echocardiography in preterm infants. *Acta Paediatric.* 2008; 97: 574-578.
44. Kluckow, M., & Evans, N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1995; 127:774-779.
45. Shimada S, K. T. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int.* 2003; 45: 255-262.
46. Su BH, P. C. Echocardiographic flow pattern of patent ductus arteriosus: a guide to indomethacin treatment in premature infants. *Arch Dis Child Neonatal.* 1999; 81: 197-200.
47. Price JF, T. A. B-type natriuretic peptide predicts adverse cardiovascular events in pediatric outpatients with chronic left ventricular systolic dysfunction. *Circulation.* 2006; 114: 1063.
48. Colucci W. Pathophysiology of heart failure: Neurohumoral adaptations. Post TW, ed. UpToDate. Gottlieb, S: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on February 13, 2018.)
49. Iwanaga Y, Nishi I, Furuichi S, et al. B-type natriuretic peptide strongly reflects diastolic wall stress in patients with chronic heart failure: comparison between systolic and diastolic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:742.
50. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology.* 1993; 132:1961.
51. Cohn et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1984; 311:819-23.
52. Swedberg et al. Consensus Trial Group. *Circulation.* 1990; 82:1730-6.
53. Van Kimmenade et al, *Clinical Chem.* 2012; 58: 127-38.
54. Mair J. Biochemistry of B-type natriuretic peptide--where are we now? *Clin Chem Lab Med.* 2008; 46:1507.

Yunior Dueñas Disotuar

90

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

55. Maisel A, Mueller C, Adams K Jr, et al. State of the art: using natriuretic peptide levels in clinical practice. *Eur J Heart Fail.* 2008; 10:824.
56. Clerico A, Del Ry S, Giannessi D. Measurement of cardiac natriuretic hormones (atrial natriuretic peptide, brain natriuretic peptide, and related peptides) in clinical practice: the need for a new generation of immunoassay methods. *Clin Chem.* 2000; 46:1529.
57. Tjeerdsma G, de Boer RA, Boomsma F, et al. Rapid bedside measurement of brain natriuretic peptide in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.* 2002; 86:143.
58. Wiecek SJ, Wu AH, Christenson R, et al. A rapid B-type natriuretic peptide assay accurately diagnoses left ventricular dysfunction and heart failure: a multicenter evaluation. *Am Heart J.* 2002; 144:834.
59. Product information available at www.biosite.com/products/triage.aspx (Accessed 3/7/05).
60. Clerico A, Carlo Zucchelli G, Pilo A, et al. Clinical relevance of biological variation: the lesson of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP assay. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44:366.
61. Wu AH. Serial testing of B-type natriuretic peptide and NTpro-BNP for monitoring therapy of heart failure: the role of biologic variation in the interpretation of results. *Am Heart J.* 2006; 152:828.
62. Wang TJ, Larson MG, Levy D, et al. Heritability and genetic linkage of plasma natriuretic peptide levels. *Circulation.* 2003; 108:13.
63. Raymond I, Groenning BA, Hildebrandt PR, et al. The influence of age, sex and other variables on the plasma level of N-terminal pro brain natriuretic peptide in a large sample of the general population. *Heart.* 2003; 89:745.
64. Redfield MM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, et al. Plasma brain natriuretic peptide concentration: impact of age and gender. *J Am Coll Cardiol.* 2002; 40:976.
65. Elsner D, Müntze A, Kromer EP, Riegger GA. Effectiveness of endopeptidase inhibition (candoxatril) in congestive heart failure. *Am J Cardiol.* 1992; 70:494.
66. Wilkins MR, Unwin RJ, Kenny AJ. Endopeptidase-24.11 and its inhibitors: potential therapeutic agents for edematous disorders and hypertension. *Kidney Int.* 1993; 43:273.
67. Kistorp C, R. I. N-terminal pro-brain natriuretic peptide, C-reactive protein, and urinary albumin levels as predictors of mortality and cardiovascular events in older adults. *JAMA.* 2005; 293: 1609.
68. Mir TS, Laux R, Hellwege HH, Liedke B, Heinze C, von Buelow H, Laer S, Weil J. Plasma concentrations of aminoterminal pro atrial natriuretic peptide and aminoterminal pro brain natriuretic peptide in healthy neonates: marked and rapid increase after birth. *Pediatrics.* 2003; 112: 896–899.
69. Hsu DT, P. G. Heart failure in children: part II: diagnosis, treatment, and future directions. *Circ Heart Fail.* 2009; 2: 490.

Yunior Dueñas Disotuar

91

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

70. Holmstrom H, H. C. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2001; 90: 184-191.
71. Ko HK, L. J. Utility of the rapid B-type natriuretic peptide assay for detection of cardiovascular problems in newborn infants with respiratory difficulties. *Neonatology.* 2008; 94: 16.
72. Koulouri S, A. R. Utility of B-type natriuretic peptide in differentiating congestive heart failure from lung disease in pediatric patients with respiratory distress. *Pediatr Cardiol.* 2004; 25: 341.
73. Law YM, E. J. Comparison of plasma B-type natriuretic peptide levels in single ventricle patients with systemic ventricle heart failure versus isolated cavopulmonary failure. *Am J Cardiol.* 2006; 98: 520.
74. Maher KO, R. H. B-type natriuretic peptide in the emergency diagnosis of critical heart disease in children. *Pediatrics.* 2008; 121: e1484.
75. Sugimoto M, M. H. The role of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of congestive heart failure in children. - Correlation with the heart failure score and comparison with B-type natriuretic peptide. *Circ J.* 2010; 74: 998.
76. Mangat J, C. C. The clinical utility of brain natriuretic peptide in paediatric left ventricular failure. *Eur J Heart Fail.* 2009; 11: 48.
77. Fried I, B.-O. B. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in acute versus chronic left ventricular dysfunction. *J Pediatr.* 2006; 149: 28.
78. Auerbach SR, R. M. BNP levels predict outcome in pediatric heart failure patients: post hoc analysis of the Pediatric Carvedilol Trial. *Circ Heart Fail.* 2010; 3: 606.
79. Nasser N, P. Z. NT-proBNP as a marker for persistent cardiac disease in children with history of dilated cardiomyopathy and myocarditis. *Pediatr Cardiol.* 2006; 27: 87.
80. Law YM, H. A. Accuracy of plasma B-type natriuretic peptide to diagnose significant cardiovascular disease in children: the Better Not Pout Children! Study. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1467.
81. Lowenthal A, C. B. Usefulness of B-type natriuretic peptide and N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as biomarkers for heart failure in young children with single ventricle congenital heart disease. *Am J Cardiol.* 2012; 109: 866.
82. Hayakawa H, K. Y. Plasma levels of natriuretic peptides in relation to doxorubicin-induced cardiotoxicity and cardiac function in children with cancer. *Med Pediatr Oncol.* 2001; 37: 4.
83. Pinarli FG, O. A. Late cardiac evaluation of children with solid tumors after anthracycline chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer.* 2005; 44: 370.
84. Aggarwal S, P. M. B-type natriuretic peptide as a marker for cardiac dysfunction in anthracycline-treated children. *Pediatr Blood Cancer.* 2007; 49: 812.
85. Albers S, Mir TS, Haddad M, Laer S. N-Terminal pro-brain natriuretic peptide: normal ranges in the pediatric population including method comparison and interlaboratory variability. *Clin Chem Lab Med.* 2006; 44:80 – 85.

Yunior Dueñas Disotuar

92

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

86. Hammerer-Lercher A, Mair J, Tews G, Puschendorf B, Sommer R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide concentrations are markedly higher in the umbilical cord blood of newborns than in their mothers. *Clin Chem.* 2005; 51:913–915.
87. Mueller C, Scholer A, Laule-Kilian K, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the evaluation and management of acute dyspnea. *N Engl J Med.* 2004; 350:647.
88. Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, et al. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med.* 2006; 166:1081.
89. Schneider HG, Lam L, Lokuge A, et al. B-type natriuretic peptide testing, clinical outcomes, and health services use in emergency department patients with dyspnea: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009; 150:365.
90. Moe GW, Howlett J, Januzzi JL, et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing improves the management of patients with suspected acute heart failure: primary results of the Canadian prospective randomized multicenter IMPROVE-CHF study. *Circulation.* 2007; 115:3103.
91. Madhulika Kulkarni, G. G. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics.* 2015; 510-525.
92. Philips III, JB. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. In: UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. (Accessed on January 26, 2016).
93. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F99.
94. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, et al. Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants. *JAMA.* 2015; 313:2441.
95. Fowlie PW, Davis PG, Mc Guire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD000174
96. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;7: CD004213.
97. Narayanan M, Cooper B, Weiss H, et al. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr.* 2000; 136:330–7.
98. Stephens BE, Gargus RA, Walden RV, et al. Fluid regimens in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2008; 28:123.
99. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, et al. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med.* 1976; 295:526.
100. Heymann MA, R. A. Control of the ductus arteriosus. *Physiol Rev.* 1975; 55: 62–78.
101. Jones LJ, Craven PD, Attia J, et al. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011; 96: F45.

Yunior Dueñas Disotuar

93

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344

Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

102. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, et al. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr.* 1983; 102:895.
103. Bagnoli F, Rossetti A, Messina G, et al. Treatment of patent ductus arteriosus (PDA) using ibuprofen: renal side-effects in VLBW and ELBW newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26:423.
104. Neumann R, Schulzke SM, Bühner C. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology.* 2012; 102:9.
105. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; CD010061.
106. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2:CD003481.
107. Gal P, Ransom JL, Weaver RL, et al. Indomethacin pharmacokinetics in neonates: the value of volume of distribution as a marker of permanent patent ductus arteriosus closure. *Ther Drug Monit.* 1991; 13:42.
108. 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; CD003480.
109. Davis JM, Hendricks-Munoz KD, Hagberg D, Manning JA. The effects of indomethacin on renal function and intracranial hemorrhage in infants with patent ductus arteriosus. *Dev Pharmacol Ther.* 1990; 14:15.
110. Richards J, Johnson A, Fox G, Campbell M. A second course of ibuprofen is effective in the closure of a clinically significant PDA in ELBW infants. *Pediatrics.* 2009; 124:e287.
111. Keller RL, Clyman RI. Persistent Doppler flow predicts lack of response to multiple courses of indomethacin in premature infants with recurrent patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 2003; 112:583.
112. Van der Lugt NM, Lopriore E, Bökenkamp R, et al. Repeated courses of ibuprofen are effective in closure of a patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 2012; 171:1673.
113. Dang D, Wang D, Zhang C, et al. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2013; 8: e77888.
114. Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Arch Dis Child.* 2013; 98:462.
115. Terrin G, Conte F, Oncel MY, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2016; 101: F127.
116. El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr.* 2017; 176:233.

Yunior Dueñas Disotuar

94

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

117. Roofthoof DW, van Beynum IM, de Klerk JC, et al. Limited effects of intravenous paracetamol on patent ductus arteriosus in very low birth weight infants with contraindications for ibuprofen or after ibuprofen failure. *Eur J Pediatr.* 2015; 174:1433.
118. Bellander M, Ley D, Polberger S, Hellström-Westas L. Tolerance to early human milk feeding is not compromised by indomethacin in preterm infants with persistent ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* 2003; 92:1074.
119. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, et al. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2013; 163:406.
120. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000; 343:728.
121. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, et al. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2009; 154:873.
122. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr.* 2012; 161:689.
123. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, et al. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2015; 100: F55–F58.
124. Herrman K, Bose C, Lewis K, et al. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009; 94: F48–50.
125. Puddy VF, A. C. Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Clin Sci (Lond).* 2002; 103: 75-77.
126. Sanjeev S, P. M. Role of plasma B-type natriuretic peptide in screening for hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Perinatol.* 2005; 709-713.
127. Flynn PA, d. G. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr.* 2005; 38-42.
128. Ramakrishnan S, H. Y. Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2009; 1254–1259.
129. Nuntnarumit P, K. A. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol.* 2009; 137-142.
130. Czernik C, L. J. B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants <28 weeks. *Pediatr Res.* 2008; 286-290.
131. Farombi-Oghuvbu I, M. T. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2008; 257-260.
132. Hsu JH, Y. S. B-type natriuretic peptide predicts responses to indomethacin in premature neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2010; 79-84.

Yunior Dueñas Disotuar

95

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

- 133.El-Khuffash AF, A. M. N-terminal pro-B-type natriurético peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2007; 92: 421-422.
- 134.Gournay V, R. J. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2004; 364: 1939-1944.
- 135.Schmidt B, D. P. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. N Engl J Med. 2001; 344: 1966-1972.
- 136.Madan JC, K. D. Patent ductus arteriosus therapy: impact on neonatal and 18-month outcome. Pediatrics. 2009; 123: 674-681.
- 137.Bose CL, L. M. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. Arch Dis Child Fetal Neonatal. 2007; 92: 498-502.
- 138.Laughon MM, S. M. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? Curr Opin Pediatr. 2004; 16: 146-151.
- 139.Van Overmeire B, V. d. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr. 2001; 138: 205-211.
- 140.Johns M.C., Stephenson C. Amino-Terminal Pro-B-Type Natriuretic Peptide Testing in Neonatal and Pediatric Patients American Journal of Cardiology. 2008; 101 (3 SUPPL.), pp. S76-S81.
- 141.Rodríguez et al. Early NT-proBNP levels as a screening tool for the detection of hemodynamically significant patent ductus arteriosus during the first week of life in very low birth weight infants. J Perinatol. 2018; 38(7):881-888.
- 142.Romaine A. Echocardiographic evaluation of patent ductus arteriosus in preterm infants. Front Pediatr. 2017; 5:147 10.3389/fped.2017.00147
- 143.Tejera Ramírez C, Suárez Cabrera P, Antúnez Jiménez M, Falcón González H. Ductus arterioso persistente en el prematuro. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Cardiología Pediátrica. Cap33. Citado en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/36.pdf>.
- 144.Khoshnood Shariati M, Karimi Z, Rezaiejad M, Basiri A, Torkestani F, Saleh Gargari S. Perinatal complications associated with preterm deliveries at 24 to 33 weeks and 6 days gestation (2011- 2012): A hospital-based retrospective study. Iran J Reprod Med. 2015; (11):697-702.
- 145.De La Torre CA, Miguel M, Martínez L, Aguilar R, Barrena S, Lassaletta L, Tovar JA. El riesgo de enterocolitis necrosante en recién nacidos con cardiopatía congénita. Cir Pediatr. 2010; 23: 103-106
- 146.Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2013; 98: F505.
- 147.Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, et al. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005; 90: F235.

Yunior Dueñas Disotuar

96

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN
RECIÉN NACIDOS PRETÉRMINO.

- 148.Noori S, McCoy M, Friedlich P, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics*. 2009; 123: e138.
- 149.AAP American Academy of Pediatrics. Overview and principles of resuscitation. In: *Textbook of Neonatal Resuscitation*, 5th ed, Kattwinkel J (Ed), American Academy of Pediatrics, 2006.

Yunior Dueñas Disotuar

97

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1956344 Código de verificación: Tu/JaXrg

Firmado por: YUNIOR DUEÑAS DISOTUAR
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 24/06/2019 11:16:16

José Ramón Castro Conde
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

24/06/2019 13:22:13