



Hallazgos ecocardiográficos en recién nacidos pretérmino con conducto arterioso permeable a la altura de Bogotá, durante los años 2016 a 2018.

Carlos Andrés Sánchez Pinzón

Universidad Nacional De Colombia
Facultad de Medicina
Especialización en Neonatología
Bogotá-Colombia.
2019.

**Hallazgos ecocardiográficos en recién nacidos
pretérmino con conducto arterioso permeable a la
altura de Bogotá, durante los años 2016 a 2018.**

Carlos Andrés Sánchez Pinzón

Proyecto para aportar al título de especialista en:

Neonatología.

Director:

Gabriel Díaz Góngora. MD.

Cardiólogo Pediatra. Profesor Titular del Dpto.

de Pediatría Univ. Nacional

Universidad Nacional De Colombia

Facultad de Medicina

Especialización en Neonatología.

Bogotá-Colombia.

2019.

Codirectora

Alicia Márquez. MD.

Cardióloga Pediatra.

Asesor Metodológico

Juan David Vega Padilla

Médico Fundación Universitaria Juan N Corpas

Especialista en Epidemiología Universidad de Boyacá

Docente Universidad de Boyacá – Grupo de investigación HYGEA

IV Hallazgos ecocardiográficos en recién nacidos pretérmino con conducto arterioso permeable a la altura de Bogotá, durante los años 2016 a 2018.

Agradecimientos

Quiero agradecer a la Universidad Nacional de Colombia, y cada uno de los tutores que me acompañaron en el proceso de culminar este trabajo de investigación, por el tiempo dedicado y por las cosas aprendidas.

Resumen

Objetivo: Describir los hallazgos ecocardiográficos en recién nacidos pretérmino con conducto arterioso permeable en una clínica a la altura de Bogotá durante los años 2016 a 2018.

Pacientes y métodos: Estudio observacional, analítico, de corte transversal, llevado a cabo en una clínica a la altura de Bogotá. Se revisaron los registros clínicos y ecocardiográficos de una muestra de 139 neonatos proveniente de una población de 536 neonatos pretérmino.

Resultados: El sexo masculino fue más frecuente con 56,1 %, una mediana de edad gestacional de 33 semanas (RIQ 3 semanas), mediana de peso al nacer de 1880 gr (RIQ 700 gr) y nacidos por cesárea en el 93,5%. El 28,1% presentó CAP persistente en el primer ecocardiograma el cual se realizó a una media de 3,6 días. El patrón de flujo más observado fue el de ductus en cierre con 76,9%. El factor de riesgo para la necesidad de cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico) después del análisis multivariado fue la relación del diámetro ventrículo izquierdo/peso mayor a 1 (OR 108 IC 95% 6,6; 177 valor p 0,001) y como factores protectores que indicarían el cierre espontáneo se identificó patrón de ductus en cierre (OR 0,0009 IC 95% 0,000; 0,025 valor p 0,006) y una edad gestacional mayor a 30 semanas (OR 0,020 IC 95% 0,001; 0,457 valor p 0,014).

Palabras clave: (Conducto arterioso permeable, ecocardiograma, recién nacidos prematuros)

Abstract

Objective: To describe the echocardiographic findings in preterm infants with patent ductus arteriosus in a clinic at the height of Bogotá during the years 2016 to 2018.

Patients and methods: An observational, analytical, cross-sectional study, carried out in a clinic at the height of Bogotá, the clinical and echocardiographic records of a sample of 139 infants from a population of 536 preterm infants were reviewed.

Results: Male sex was more frequent with 56.1%, a median gestational age of 33 weeks (IQR 3 weeks), median birth weight of 1880 grams (IQR 700 grams) and born by caesarean section in 93.5%. 28.1% presented persistent PDA in the first echocardiogram which was performed at an average of 3.6 days. The most observed flow pattern was that of ductus at closure with 76.9%. The risk factor for therapeutic closure (pharmacological or surgical) after multivariate analysis was the ratio of left ventricle diameter/weight greater than 1 (OR 108 95% CI 6.6; 177 p-value 0.001) and protective factors indicating spontaneous closure were identified as ductus pattern at closure (OR 0.0009 95% CI 0.000; 0.025 p-value 0.006) and gestational age greater than 30 weeks (OR 0.020 95% CI 0.001; 0.457 p-value 0.014).

Keyword: (Patent ductus arteriosus, echocardiography, preterm infants)

Contenido

	Pág.
Resumen	V
1. Introducción.....	9
2. Planteamiento del problema.....	10
3. Justificación.	12
4. Objetivos.....	13
4.1 Objetivo General	13
4.2 Objetivos Específicos	13
5. Antecedentes y/o estado del arte.....	14
6. Marco teórico.....	24
7. Consideraciones éticas.....	29
8. Cronograma.....	30
9. Recursos materiales.	31
10. Marco metodológico.....	32
11. Resultados.....	39
12. Discusión.	54
13. Conclusiones.....	56
14. Bibliografía.....	57

1. Introducción

En la mayoría de los recién nacidos a término el cierre funcional del Conducto Arterioso (CA) ocurre entre las 24 y las 72 horas de edad, permitiendo la formación del ligamento arterioso (1). El conducto arterioso permeable (CAP) es más frecuente en los recién nacidos pretérmino, y en aquellos casos en los que se presenta repercusión hemodinámica se puede observar una mayor morbilidad y mortalidad (2, 3, 4, 5,6). Los signos clínicos del CAP: Pulsos hiperdinámicos, hiperactividad cardíaca, taquicardia y dificultad respiratoria deben hacer sospechar la presencia de ductus con repercusión y en ese momento, así sea antes de 3 días de edad debe solicitarse el ecocardiograma que es la principal herramienta para confirmar el diagnóstico, valorar la repercusión y tomar decisiones. Es conocido además que los neonatos nacidos a grandes alturas tienen una mayor frecuencia de cierre tardío del CA, pero son pocos los estudios que se han realizado de forma específica a la altura de Bogotá (7, 8, 9, 10), debido a esto se ha propuesto en esta investigación realizar una descripción de los hallazgos ecocardiográficos de neonatos prematuros a la altura de Bogotá durante un periodo de 3 años, y además determinar los factores ecocardiográficos que podrían influenciar en la toma de decisiones como predictores de la necesidad de tratamiento o del cierre espontáneo.

2. Planteamiento del problema.

En la mayoría de los recién nacidos a término el cierre funcional del Conducto Arterioso (CA) ocurre entre las 24 y las 72 horas de edad; la isquemia y la necrosis de la íntima son el resultado de la continua e intensa constricción de la pared muscular con lo cual el CA evoluciona hacia la formación del ligamento arterioso (1). En prematuros, sin embargo, el cierre se retrasa, permaneciendo abierto a los 4 días de vida en aproximadamente el 10% de los nacidos entre 30 y 37 semanas de gestación, 80% de los nacidos entre 25 y 28 semanas de gestación y 90% de los nacidos a las 24 semanas de gestación; para el día 7 después del nacimiento, esas tasas disminuyen aproximadamente al 2%, 65% y 87% respectivamente (2). En los recién nacidos pretérmino se utiliza el término CAP y a su vez este puede ser o no significativo desde el punto de vista hemodinámico. En general un CAP es hemodinámicamente significativo cuando encontramos evidencia ecocardiográfica y/o clínica de hipoperfusión sistémica y sobre-circulación pulmonar (3). El CAP en recién nacidos prematuros es un dilema para la medicina neonatal, así como un factor de morbilidad y de mortalidad cuando es hemodinámicamente significativo, puesto que la sobrecarga vascular pulmonar inducida por el cortocircuito de izquierda-derecha favorece al edema pulmonar y la hemorragia pulmonar (4). El CAP es una de las principales causas de morbilidad encontradas en recién nacidos prematuros, especialmente en los nacidos por debajo de la semana 28 de gestación o con un peso menor a 1000gr; su incidencia oscila entre el 15% y el 37% de los recién nacidos con menos de 1750 gramos, siendo muy alta en comparación con la reportada en los recién nacido a término la cual es de 2 por cada 1000 nacimientos (5).

Los recién nacidos pretérmino con un CAP grande desarrollan insuficiencia cardíaca por sobrecirculación pulmonar en las primeras semanas de vida; manifestándose con taquipnea, taquicardia y mala alimentación; los hallazgos

físicos incluyen un precordio hiperactivo, presión de pulso amplia y hepatomegalia. Los recién nacidos prematuros con un CAP grande con frecuencia tienen dificultad respiratoria y requieren intubación y ventilación (6). Gran parte de la controversia en torno al CAP en el pretérmino se ha centrado en cuándo y cómo tratar, pero hay una controversia más fundamental que está y se refiere a la forma en que diagnosticamos el problema como patológico; es decir, cuándo existe repercusión hemodinámica (7). Los signos clínicos del CAP tienen una baja sensibilidad y suelen ser inespecíficos, es por esto que se ha optado por la ecocardiografía doppler como el método diagnóstico de elección; la medición del diámetro del CA ($> 1,4$ mm/Kg) y la presencia de patrones de flujo tipo pulsátil y en “aumento o crescendo” se han asociado a un CAP hemodinámicamente significativo (8, 9).

Se sabe que los pacientes con CA presentan cierre espontáneo entre las 24 a 72 horas a nivel del mar pero en niños nacidos en mayores alturas este tiempo es mayor. En Bogotá a una altura de 2640 metros sobre el nivel del mar el CAP ha sido poco estudiado y solo una investigación demostró que más del 65% del cierre del CA en recién nacidos a término se presentó entre las 72 horas del nacimiento (10).

3. Justificación.

Los recién nacidos pretérmino tienen un riesgo mayor de desarrollar CAP y como se habló anteriormente pueden cursar con mayor morbilidad y mortalidad; en la actualidad se han buscado predictores tempranos antes de la aparición de los síntomas y signos clínicos, esto para mejorar el pronóstico y la evolución de la enfermedad, es entonces donde el ecocardiograma doppler toma un papel trascendental (8,9). El resultado del estudio ecocardiográfico puede ayudar a definir la necesidad de intervención médica, sea por medio del tratamiento farmacológico (por ejemplo el uso de ibuprofeno) o el cierre quirúrgico. Se sabe además que la hipoxia producida por grandes alturas puede ser un factor desfavorable para el cierre espontaneo del CA (10). Una razón para iniciar este proceso de investigación es que abarca un campo innovador en el estudio del CAP porque en Colombia a la altura de Bogotá no se han realizado investigaciones que permitan describir el patrón del flujo a través del ductus en recién nacidos pretérmino y mucho menos describir las características ecocardiográficas que puedan asociarse al CAP o al cierre espontaneo del mismo. Es debido a todo esto que se plantea este estudio observacional analítico como una aproximación inicial al estudio del flujo del ductus y también a las posibles asociaciones que puedan definir un pronóstico y la necesidad de intervención médica. Se espera que además de explorar este tipo de características, se pueda con estos datos hacer un aporte al conocimiento de esta patología en la población local, para no tener que extrapolar los datos de estudios internacionales a nuestra comunidad, los cuales están hechos a nivel del mar o a bajas alturas SNM.

4. Objetivos.

4.1 Objetivo General

- Describir los hallazgos ecocardiográficos en recién nacidos pretérmino con conducto arterioso permeable en una clínica a la altura de Bogotá durante los años 2016 a 2018.

4.2 Objetivos Específicos

- Identificar las características clínicas de los recién nacidos pretérmino con conducto arterioso permeable.
- Determinar la frecuencia de cierre del conducto arterioso a las 72 horas del nacimiento en neonatos pretérmino.
- Describir el patrón del flujo a través del ductus por medio de la ecocardiografía doppler.
- Definir los factores ecocardiográficos asociados a la necesidad de cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico) en recién nacidos pretérmino con conducto arterioso permeable.

5. Antecedentes y/o estado del arte.

El presente estado del arte pretende describir los estudios nacionales e internacionales que se relacionan con el tema de investigación a tratar. La búsqueda se realizó con los términos Mesh: “Ductus Arteriosus “And “ Infant Premature” and “Echocardiography Doppler Color” en las bases de datos PUBMED, Scopus, Google Académico y Sciencedirect

Prevalencia de las cardiopatías congénitas en un hospital de la ciudad de Manizales, Colombia, años 2000 y 2008 (11).

Johana c. A Costa Et al.

2009

Colombia

Estudio de Corte transversal

Este estudio mostró que las cardiopatías congénitas de mayor prevaecía fueron comunicación interauricular 48.6% y comunicación interventricular (46.7%), y en el género femenino 51.4%. La prevalencia del CAP fue de 27,6%.

Diclofenaco comparado con ibuprofeno para el cierre de ductus arteriosus persistente, en recién nacidos prematuros (12).

Leydy Pineda Et al

2016

Colombia

Retrospectivo

Fueron evaluados 103 pacientes, el diagnóstico de CAP se realizó con ecocardiograma transtorácico, el 66.6 % de los pacientes presentó cierre farmacológico con Diclofenaco y 69 % con Ibuprofeno. La mortalidad fue de 17.6 % con Diclofenaco y 11.5 % con ibuprofeno; en ambos casos asociadas a la prematurez.

Cierre del ductus arterioso en recién nacidos de la Clínica Humanitaria en la ciudad de Cuenca a la altura de 2550 metros sobre el nivel del mar (m/s.n.m.) Y factores asociados (13)

Ruilova Castillo Et al

2016

Ecuador

Observacional Analítico

Los prematuros presentaron una tasa de cierre fisiológico hasta las 72 horas de 76.5 % y los nacidos a término de 94%. Se encontró que la exposición prenatal a corticoides benefició el cierre de conducto arterioso, y retrasaron el cierre: infecciones maternas, sepsis neonatal, fototerapia, distres respiratorio, cromosomopatía, aminoglucósidos.

Manejo del paciente pretérmino con ductus arterioso persistente (14)

Héctor Romero Et al

2014

Bogotá

Revisión

Ecocardiograma: constituye la prueba de oro para el diagnóstico y evaluación del CAP. Los parámetros que se valoran con el ecocardiograma son el diámetro interno del ductus, dirección del flujo a través de este, función ventricular, relación estimada del flujo pulmonar a flujo de sangre sistémica (Qp:Qs), relación aurícula izquierda (AI:Ao) y la presión aórtica. Se debe realizar entre 24 y 72 horas, con el fin de predecir el curso clínico de la patología e identificar el DAP-RH antes de que presente síntomas

Incidencia de cardiopatías congénitas en los neonatos nacidos en el Hospital Materno Perinatal Mónica Pretelini, durante el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2010 (15).

Elia Santiago Et al

2012

México

Cohorte Retrospectiva

La incidencia de cardiopatías congénitas en el período estudiado fue de 7.58 x 1000 nacidos vivos. Las entidades más frecuentes fueron la combinación de persistencia de conducto y comunicación interauricular (28.15%), en los pacientes a término la cardiopatía más frecuente fue la comunicación interauricular. En los pacientes pretérmino la entidad más frecuente fue la combinación de comunicación interauricular y conducto arterioso permeable. La mortalidad asociada a los pacientes cardiopatas fue del 11.6%, además se realizó un estudio de supervivencia en donde encontramos que la probabilidad de sobrevivida a los 567 días de seguimiento fue de 85%.

La hipoxia de las grandes alturas como factor protector del desarrollo de hipertensión arterial pulmonar severa en niños con persistencia del conducto arterioso (16)

Pinto Mera Et al

2014

Ecuador

Casos y Controles

Se trabajó con 16 pacientes procedentes de las grandes alturas y 42 pacientes procedentes por debajo de las grandes alturas. Resultados y conclusiones: para los pacientes procedentes por debajo de las grandes alturas presentan un riesgo de casi 2 veces de presentar hipertensión pulmonar severa vs los habitantes de las grandes alturas. En los pacientes procedentes de las grandes alturas el diámetro del conducto arterioso es un factor que no se asocia con la hipertensión pulmonar severa.

Diferencias regionales en cardiopatías congénitas (17)

Alberto García Et al

Colombia

2017

Observacional de corte transversal.

Se analizaron datos de 5.900 sujetos, estudiados con historia clínica y ecocardiograma. Se detectaron 3.309 (56,1%) casos de cardiopatía congénita, 54,3% correspondientes al género masculino. En el ámbito nacional, las cardiopatías más frecuentes en orden de frecuencia fueron: comunicación interventricular, obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, comunicación interauricular, conducto arterioso persistente y obstrucción del tracto de salida del ventrículo izquierdo. Se encontró diferencia estadísticamente significativa en la comparación de la distribución de las cardiopatías congénitas más frecuentes ($p < 0,0001$), como también diferencias al comparar la distribución de estas cinco cardiopatías entre las regiones, de la siguiente manera: entre la región Caribe y Andina ($p < 0,0001$), Caribe y Pacífico ($p < 0,0001$), Caribe y Orinoquia ($p = 0,0024$), Andina y Pacífico ($p = 0,0015$), Andina y Orinoquia ($p = 0,0068$), Pacífico y Orinoquia ($p = 0,0001$).

A preliminary study of the application of the transductal velocity ratio for assessing persistent ductus arteriosus (18)

M W Davies Et al

Australia

2000

Prospectivo

La velocidad del flujo transductal como medida del grado de constricción de un CAP está asociado con un CAP hemodinámicamente significativo

Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods (8)

Manuela Condò Et al

Australia

2015

Prospectivo

El diámetro varió ampliamente dentro de cada grupo pero se asoció significativamente con el patrón de flujo: El diámetro medio fue mayor en el grupo de hipertensión pulmonar (PH) (2,6 mm), y se redujo progresivamente a través de los grupos clasificados como patrones crecientes y pulsátiles. Conclusión El diámetro del conducto y los patrones de flujo son significativamente asociados.

A Right-to-Left or Bidirectional Ductal Shunt in Preterm Neonates: Grave Implication? (19)

Roopali Bapat Et al

Estados Unidos

2011

Casos y Controles Retrospectivo

Se describió la historia natural de un shunt de derecha a izquierda o bidireccional (RL / BD) vs izquierda a derecha en CAP. Se determinó que los RL/BD tenían mayor necesidad de surfactante, y mayor mortalidad.

Early predictive echocardiographic features of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm VLBW infants (20)

Tugcin Bora Polat Et al

Turquía

2016

Prospectivo

Cincuenta y ocho pacientes se inscribieron. El CA permaneció abierto en 42 recién nacidos prematuros (72,4%) y fue hemodinámicamente significativo en 36 (62%) al final de las 72 h de edad postnatal. Los recién nacidos prematuros con CAP hemodinámicamente significativo tenían una longitud ductal más corta desde la inserción aórtica a la pulmonar y desde la constricción ductal hasta la inserción pulmonar en el examen inicial.

Early signs that predict later haemodynamically significant patent ductus arteriosus (21)

Defne Engür Et al

Turquía

2015

Prospectivo

El índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar izquierda (≤ 0.71 , la relación del ventrículo izquierdo con el índice de la raíz aórtica (> 2.2) y el diámetro del ducto en relación al peso corporal (> 1.07 mm/kg); son complementos útiles que ofrecen una perspectiva más amplia para predecir la permeabilidad ductal.

Interparametric Correlation Between Echocardiographic Markers in Preterm Infants With Patent Ductus Arteriosus (22)

Arvind Sehgal Samuel Menahem

Australia

2013

Retrospectivo

Este estudio mostró una fuerte correlación entre el diámetro ductal y los marcadores de sobrecirculación pulmonar.

Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant (23)

Audrey Rolland Et al

Francia

2014

Cohorte Retrospectiva

En general, un cierre espontáneo del ductus arterioso se observó en 59 de los 91 infantes. Un CAP se cierra espontáneamente en al menos el 73% de los neonatos nacidos antes de las 28 semanas.

Peak systolic to end diastolic flow velocity ratio is associated with ductal patency in infants below 32 weeks of gestation (24)

A Smith Et al

Irlanda

2014

Cohorte Prospectiva

Para neonatos menores de 32 semanas de gestación la relación entre la velocidad sistólica máxima y la velocidad de flujo diastólico final > 2 dentro de las

48 h de nacimiento se asoció con un gran CAP persistente al mes de edad.

Role of echocardiography on the evaluation of patent ductus arteriosus in newborns (25)

María Cristina Tavera Et al

Italia

2009

Revisión

Patrón de hipertensión pulmonar: este perfil es caracterizado por un cortocircuito bidireccional, con una derivación de derecha a izquierda en la sístole temprana seguida de una derivación de izquierda a derecha a lo largo de la diástole. Este patrón se ve en la vida postnatal temprana en la presencia de alta resistencia vascular pulmonar.

Patrón de crecimiento: una derivación bidireccional, pero el shunt de derecha a izquierda disminuye y se observa un cortocircuito de izquierda a derecha. Este patrón representa un creciente shunt de izquierda a derecha a través de un ductus grande que acompaña una caída en la resistencia pulmonar.

Patrón pulsátil: no se observa derivación de derecha a izquierda en este perfil, y un desvío de izquierda a derecha mayor se muestra por un flujo pulsátil de velocidad máxima de aproximadamente 1.5 m / s;

Patrón de cierre: la principal diferencia entre este patrón y el patrón pulsátil es que el patrón de cierre no muestra el ritmo de cambio pulsátil, sino más bien flujo continuo de izquierda a derecha con una velocidad máxima de aproximadamente 2 m / s.

Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers (26)

M El Hajjar Et al

Francia

2005

Estudio Prospectivo

Este estudio indica que la relación LA / Ao, el diámetro CA y la velocidad de flujo diastólica media y final de la arteria pulmonar izquierda son marcadores precisos de CAP

Clinical and echocardiographic characteristics associated with the evolution of the ductus arteriosus in the neonate with birth weight lower than 1,500g (27)

Luiza Fortunato Visconti Et al

Brasil

2013

Estudio Retrospectivo

En los 119 recién nacidos, la incidencia de CAP fue del 61.3%; 56 recibieron tratamiento (46 farmacológicos y 10 tratamientos quirúrgicos), 11 tenían cierre espontáneo, 4 murieron y 2 fueron dados de alta. Se observó una mayor incidencia de corioamnionitis, uso de surfactante, menor peso y edad gestacional, sepsis, soplo cardíaco, uso de soporte ventilatorio y peores índices de oxigenación en los neonatos que reciben tratamiento. El grupo con cierre espontáneo tenía un diámetro del ductus arterioso menor, una relación inferior ductus arterioso / peso, y mayor velocidad de flujo transductal.

Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation (28)

Martin Kluckow

Australia

1995

Observacional

Se desarrolló un PDA significativo en 42 lactantes (36%). El diámetro ductal fue el marcador ecocardiográfico más preciso en la predicción de significativos posteriores PDA. Con un diámetro ductal de 1.5 mm o más, hubo 34 verdaderos positivos, 11 resultados falsos positivos, 63 verdaderos negativos y 8 falsos negativos, dando un resultado de razón de verosimilitud positiva de 5.5 y una razón de verosimilitud negativa de 0.22 para la predicción del desarrollo de un PDA que requiere tratamiento. La sensibilidad fue del 81% y la especificidad fue del 85%.

Echocardiography as a guide for patent ductus arteriosus ibuprofen treatment and efficacy prediction (29)

Roxane Desandes

Francia

2012

Prospectivo

La ecocardiografía puede ser una herramienta útil para ayudar al manejo del ductus arterioso permeable. Un uso combinado del diámetro ductal y los criterios de velocidad máxima de la derivación ductal de izquierda-derecha permiten una predicción más precisa de la respuesta de los lactantes con CAP al tratamiento con ibuprofeno.

6. Marco teórico.

El ductus arterioso se origina del sexto arco aórtico izquierdo y conecta la arteria pulmonar izquierda proximal con la porción distal del cayado aórtico. Es fundamental en la vida intrauterina y, habitualmente, cierra en forma fisiológica entre las primeras 24 y 72 horas después del nacimiento. Su cierre completo ocurre dentro de las 2-3 primeras semanas de vida para formar el ligamento arterioso. El CAP representa entre 5 y 10% de las cardiopatías congénitas en la población pediátrica, tiene predominancia en el sexo femenino (30) y se ha asociado a prematuridad (31) y rubéola materna (32). Tiene indicación de cierre (quirúrgico o por cateterismo intervencionista) en aquellos casos que existe repercusión hemodinámica, manifestada clínicamente y ecocardiográficamente por dilatación de cavidades izquierdas (33).

Epidemiología

En recién nacidos pretérmino la incidencia del CAP depende de la edad gestacional y de la condición respiratoria después del nacimiento; se espera que 1 de cada 3 recién nacidos prematuros con un peso al nacer de 501 a 1500 g presenten un CAP; además se ha descrito que el 55% de los bebés que pesan <1000 g tiene un CAP sintomático que necesita tratamiento médico (34). La incidencia de CAP en los recién nacidos prematuros es mucho mayor que la descrita en los recién nacidos a término, con reportes que van desde el 20% al 60%. El CAP está presente en el 80% de los recién nacidos que pesan menos de 1.200 g en comparación con el 40% de aquellos que pesan menos de 2.000 g al nacer (35).

Manifestaciones Clínicas

La presentación clínica en el recién nacido pretérmino depende del tamaño del CAP, de la magnitud del shunt, de la edad gestacional, de la resistencia vascular

pulmonar y de la aplicación del surfactante pulmonar (36). En los recién nacidos pretérmino con cuadro de alteración respiratoria prolongada y mayor demanda de oxígeno se debe siempre considerar la presencia de un CAP (37). Otros hallazgos clínicos más tardíos son la aparición de un soplo sistólico o continuo en el borde esternal izquierdo, taquicardia persistente, pulsos hiperdinámicos e hiperactividad cardíaca, precordio hiperactivo, pulsos saltones, edema pulmonar y en mayor o menor grado otros síntomas de insuficiencia cardíaca como taquicardia, edemas, hepatomegalia (38). Siempre debe sospecharse en todo pretérmino con membrana hialina que viene mejorando con el tratamiento correspondiente y la mejoría se detiene o el paciente se deteriora.

Factores relacionados con el DAP

Además de la edad gestacional y la presencia de SDR existen otros factores que pueden afectar al cierre del CA como es la administración prenatal de esteroides que parece tener un factor protector (39). En cuanto al sulfato de magnesio, existen estudios recientes en los que se ha asociado con un mayor riesgo de CAP siendo su efecto dosis dependiente (40). La administración excesiva de líquidos se ha relacionado ampliamente como factor predisponente con evidencias de que cuando la administración de líquidos parenterales supera una media de 169cc/k/día (± 20) desde el tercer día de vida, existe más posibilidad de CAP que cuando se sigue un régimen más restringido de líquidos (41) y por último, se ha relacionado la protección del tórax cuando el niño está recibiendo fototerapia con la reducción de la incidencia de ductus (42,43)

Fisiopatología del DAP

En la circulación intrauterina la permeabilidad del CA es muy importante porque debido a la no expansión pulmonar y a la resistencia vascular pulmonar aumentada, solo el 7 % del flujo sanguíneo se direcciona a la circulación pulmonar y lo demás es redirigido a la circulación sistémica por medio del CA (44). En los recién nacido

prematuros el CA a menudo no se contrae en los días posteriores al nacimiento; incluso en los que logran la constricción el conducto con frecuencia no puede desarrollar el nivel de isquemia hipóxica profunda necesaria para causar la remodelación de la arteria y se sabe que varios vasodilatadores endógenos fabricados dentro de la pared del ductus (p. Ej., PG y óxido nítrico) inhiben el cierre de este. En los recién nacidos prematuros el CA es más sensible a los efectos de las PG y del óxido nítrico (45). El impacto hemodinámico del CAP depende de la magnitud del shunt de izquierda a derecha, el cual está determinado por el tamaño del ductus y la relación entre la resistencia vascular sistémica, la resistencia vascular pulmonar y el rendimiento del ventrículo izquierdo. El shunt de izquierda a derecha a través de CA da como resultado una sobrecirculación pulmonar y una sobrecarga ventricular izquierda que si supera el 50% puede ocasionar falla ventricular (46).

Hallazgos ecocardiográficos claves en el DAP

La ecocardiografía es la herramienta más eficaz para el diagnóstico del CAP, los dos objetivos diagnósticos en la evaluación del ductus son la valoración anatómica y la valoración de la repercusión hemodinámica sobre el paciente; además, nos permite valorar la velocidad y dirección del shunt (por color y Doppler) y estimar el pico de velocidad del flujo a su través. Si el gradiente a través del ductus es elevado es indicativo de aceleración del flujo en su interior, por diferencia de presión alta entre el lado aórtico y pulmonar, en estos casos se descarta la existencia de hipertensión pulmonar. Si el shunt izquierda derecha a través del ductus es elevado (gradiente bajo en su interior), la sangre que va de la aorta a través del ductus y llega finalmente a la AI genera una sobrecarga de volumen sobre las cavidades izquierdas provocando dilatación de AI (aumento de la relación AI/raíz aórtica) y dilatación de VI (9).

Parámetros indicativos de ductus significativo: Existen numerosos datos ecocardiográficos que se emplean para diagnosticar el CAP hemodinámicamente significativo e indicar el cierre, médico o quirúrgico. No existe ningún método totalmente válido de manera aislada ni suficientemente precoz, dado que el ductus es una estructura existente al nacimiento en todo RNP. A continuación destacamos los parámetros indicativos de ductus significativo; entre paréntesis se sitúa la sensibilidad (S) y especificidad (E) para detectar el ductus con repercusión hemodinámica:

- Tamaño del ductus: (medido desde un plano subclavicular y en su zona más estrecha, bordes internos de la estructura ductal)
 - Por ECO 2D: Ductus > 1,4 mm/kg (S: 94%, E: 90%) (47)
 - Por Doppler Color: Ductus > 1,5 mm (S: 80%, E: 85%) (48).
- Relación AI/Ao: (medido en el plano longitudinal largo (Eje Largo) a nivel del anillo aórtico con el modo M) Ratio AI/Ao > 1,3. (S: 92%, E: 91%) (28).
- Patrón de flujo del Ductus: (Doppler pulsado a nivel de la boca pulmonar del Ductus, descrito anteriormente)
 - a) patrón de hipertensión arterial pulmonar
 - b) patrón en aumento (growing pattern): (S: 65%, E: 81%)
 - c) pulsátil (pulsatile pattern):(S: 93%, E: 100%)
 - d) patrón de ductus en cierre (closing pattern) (49).
- Inversión de flujo a aorta descendente: (medido en Ao descendente plano supraesternal)
- Valoración cualitativa: No inversión, Dirección no clara, Inversión del flujo diastólico (S: 68%, E: 85%)

Dilatación cavidades izquierdas: (medido según tablas, con un valor > percentil 95)
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 (9).

Efecto de la altitud en el DA

La presión barométrica se define como la presión ejercida por una columna de aire sobre cualquier elemento situado sobre la superficie terrestre; esta presión es de 760 mm de Hg a nivel del mar y va disminuyendo a medida que se asciende sobre este, lo cual se relaciona también con disminución de la presión de oxígeno alveolar y arterial, se reducen la saturación de oxígeno y también la presión parcial de oxígeno. Al disminuir la PO_2 a medida que se asciende en la altura, hay menos oxígeno disponible para saturar la sangre, y esta menor cantidad de oxígeno aunque su concentración sea la misma, es lo que se conoce como hipoxia hipobárica que influye de manera notoria en el comportamiento hemodinámico del habitante de la altura (50). El cierre del CA constituye un aspecto hemodinámico muy importante en el recién nacido; por ello, durante muchos años se ha estudiado el proceso normal de su cierre, que está íntimamente ligado al aumento de la pO_2 postnatal y que puede ser influenciado por la altura y los cambios en la presión barométrica, es así que estudios realizados a grandes alturas demuestran que el CA se demora más tiempo en cerrarse si se comparan neonatos nacidos a la altura del mar vs a grandes alturas (10).

7. Consideraciones éticas.

La presente investigación se clasifica de acuerdo con la Declaración Internacional de Helsinki, el informe Belmont y la Resolución Colombiana 008430 de 1993 del Ministerio De Salud; Título II, Artículo 11, como una investigación sin riesgo, por tratarse de un estudio basado en datos obtenidos de registros documentales retrospectivos, en los que no se realiza ningún tipo de intervención, ni modificación en los participantes del estudio.

8. Cronograma.

El presente cronograma de investigación describe las fechas relevantes en las cuales se realizara el proyecto, desde la elaboración del anteproyecto hasta la presentación del informe final.

Tabla 1. Cronograma.

Descripción actividad durante el año 2018	Inicio	Final
Elaboración de Anteproyecto y aprobación por el comité de Ética e Investigación	Mes 1	Mes 12
Descripción actividad durante el año 2019		
Recolección de datos	Mes 1	Mes 6
Análisis de resultados	Mes 7	Mes 9
Redacción y presentación de informe final	Mes 10	Mes 11

9. Recursos materiales.

La tabla 2 describe un esquema de los recursos materiales necesarios para implementar el trabajo de investigación.

Tabla 2. Recursos materiales.

Rubros	Justificación	Fuentes	Total
Personal	Investigador 1	3000000	12.000.000
	Asesor Temático 1	3000000	
	Asesor Temático 2	3000000	
	Asesor Metodológico 1	3000000	
Equipos	Dos Computadores	1500000	4.000.000
		1500000	
Software	SPSS Versión 21 y Excel 2010	430000	830.000
		400000	
Materiales	Papelería (una resma de papel, dos lápices, dos esferos, dos borradores, etc)	100000	100.000
Salidas de campo	Transporte	180000	180.000
Material bibliográfico	Bases de datos Universidad Nacional y otras obtenidas	3000000	3.000.000
Total			20.110.000

10. Marco metodológico.

Tipo de estudio: Observacional, analítico, de corte transversal

Cálculo del tamaño de la muestra: El cálculo del tamaño de la muestra se realiza sobre una población de 534 neonatos prematuros en el programa estadístico Epidat versión 4.1 con los siguientes parámetros; una prevalencia conocida de 27,6% según el estudio de Acosta, una confianza al 95% y una precisión del 6 %, ajustado a una pérdida máxima del 10% para un total de 153, la selección de los pacientes

Selección de la muestra: Se realiza un muestreo probabilístico aleatorio simple.

Criterios de inclusión:

- Pretérmino (< 37 semanas)
- Atendido en la clínica de la mujer
- Diagnóstico de DAP
- Pacientes atendidos entre el primero de enero del año 2016 y el treinta y uno de mayo del año 2018

Criterios de exclusión

- Cardiopatía congénita asociada
- Malformación anatómica del tórax
- Cromosomopatías
- Malformaciones congénitas
- Datos clínicos y/o de ecocardiogramas incompletos

Proceso para la recolección de los datos:

Se seleccionarán los pacientes inscritos en la base de datos de cardiología pediátrica del hospital por medio de un muestreo aleatorio simple según el tamaño calculado de la muestra, posteriormente se realizará la recolección tomando como registro principal las historias clínicas para crear una base de datos en Excel la cual está ajustada según el cuadro de operacionalización de las variables.

Tabla 3. Cuadro de operacionalización de las variables.

Variable	Definición operacional	Naturaleza y Escala	Categoría
Sexo	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 Femenino 1 Masculino
Edad gestacional al nacimiento	Dato registrado en la historia clínica	Cuantitativa, Razón, Continua	Semanas
Peso al nacer	Dato registrado en la historia clínica	Cuantitativa, Razón, Continua	Peso en gramos
Vía del parto	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 Cesárea 1 Vaginal
APGAR al minuto	Dato registrado en la historia clínica	Cuantitativa, Razón, discreta	Puntuación de APGAR
APGAR a los 5 minutos	Dato registrado en la historia clínica	Cuantitativa, Razón, discreta	Puntuación de APGAR
Soplo cardiaco	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si
Enfermedad de membrana hialina	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si

Sepsis neonatal	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si
Restricción Hídrica	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si
Tratamiento con furosemida	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si
Tratamiento con corticoide prenatal	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si
Hora de realización del ecocardiograma con respecto al nacimiento	Dato registrado en la historia clínica	Cuantitativa, Razón, Discreta	Horas
Cantidad de ecocardiogramas realizados	Dato registrado en la historia clínica	Cuantitativa, Razón, Discreta	Numero de ecocardiogramas (1, 2,3...)
Tamaño del ductus	Dato registrado en la historia clínica	Cuantitativa, Razón, Continua	Milímetros
Velocidad del flujo a través del ductus	Dato registrado en la historia clínica	Cuantitativa, Razón, Continua	Milímetros x segundo
Relación diámetro	Dato registrado en la historia clínica	Cuantitativa, Razón, Continua	Índice (1, 1,2, 1,3....)

ventricular izquierdo/peso			
Relación Aurícula izquierda/Aorta	Dato registrado en la historia clínica	Cuantitativa, Razón, Continua	Índice (1, 1,2, 1,3....)
Tamaño del ventrículo izquierdo	Dato registrado en la historia clínica	Cuantitativa, Razón, Continua	Milímetros
Tamaño de la aurícula izquierda	Dato registrado en la historia clínica	Cuantitativa, Razón, Continua	Milímetros
Patrón de hipertensión arterial	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si
Patrón en aumento (growing pattern):	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si
Pulsátil (pulsatile pattern):	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si
Patrón de ductus en cierre (closing pattern).	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si
Dirección del Corto-Circuito	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Policotómica	0 Sin Corto-Circuito

			1 De izquierda a derecha 2 De derecha a izquierda 3 Bidireccional
Cierre espontaneo	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si
Cierre farmacológico	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si
Cierre quirúrgico	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si
Mortalidad	Dato registrado en la historia clínica	Cualitativa, Nominal, Dicotómica	0 No 1 Si

Técnica para la evaluación de resultados

Plan de análisis:

La base de datos será registrada en Excel versión 2013 y se analizará en el paquete estadístico SPSS versión 21.

Para el análisis univariado en las variables cualitativas se utilizarán frecuencias absolutas y relativas.

Para las variables cuantitativas se determinará la curva de distribución normal por medio del método estadístico de Kolmogorov Smirnov, entendiéndose que un valor p igual o mayor a 0,05 sigue la distribución normal.

Según la distribución de la variable se usará media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil.

En el análisis bivariado en las variables cualitativas se utilizará según el caso test de Fisher o la prueba Chi Cuadrado de Pearson y en las variables cuantitativas se realizará para la diferencia de medias la T de student o la U de Mann Whitney según la distribución de la variable. Se obtendrá en el análisis bivariado el OR crudo entendiéndose que un valor de OR mayor a 1 es un factor de riesgo, un valor menor a 1 un factor protector y un valor que cruce el 1 en su intervalo de confianza al 95% no tendrá asociación.

En el análisis bivariado para el control de la confusión se utiliza un modelo de regresión logística binaria con el método introducir añadiendo a este las variable ecocardiográficas y clínicas que presentaron significancia en el análisis bivariado

Sesgos

Selección: Son errores sistemáticos que se introducen durante la selección o el seguimiento de la población en estudio y que propician una conclusión equivocada sobre la hipótesis en evaluación. Los sesgos de selección pueden ocurrir en cualquier estudio epidemiológico, sin embargo, ocurren con mayor frecuencia en estudios retrospectivos y, en particular, en estudios transversales o de encuesta. Para controlar este sesgo la selección se realizará por medio de un muestreo aleatorio simple.

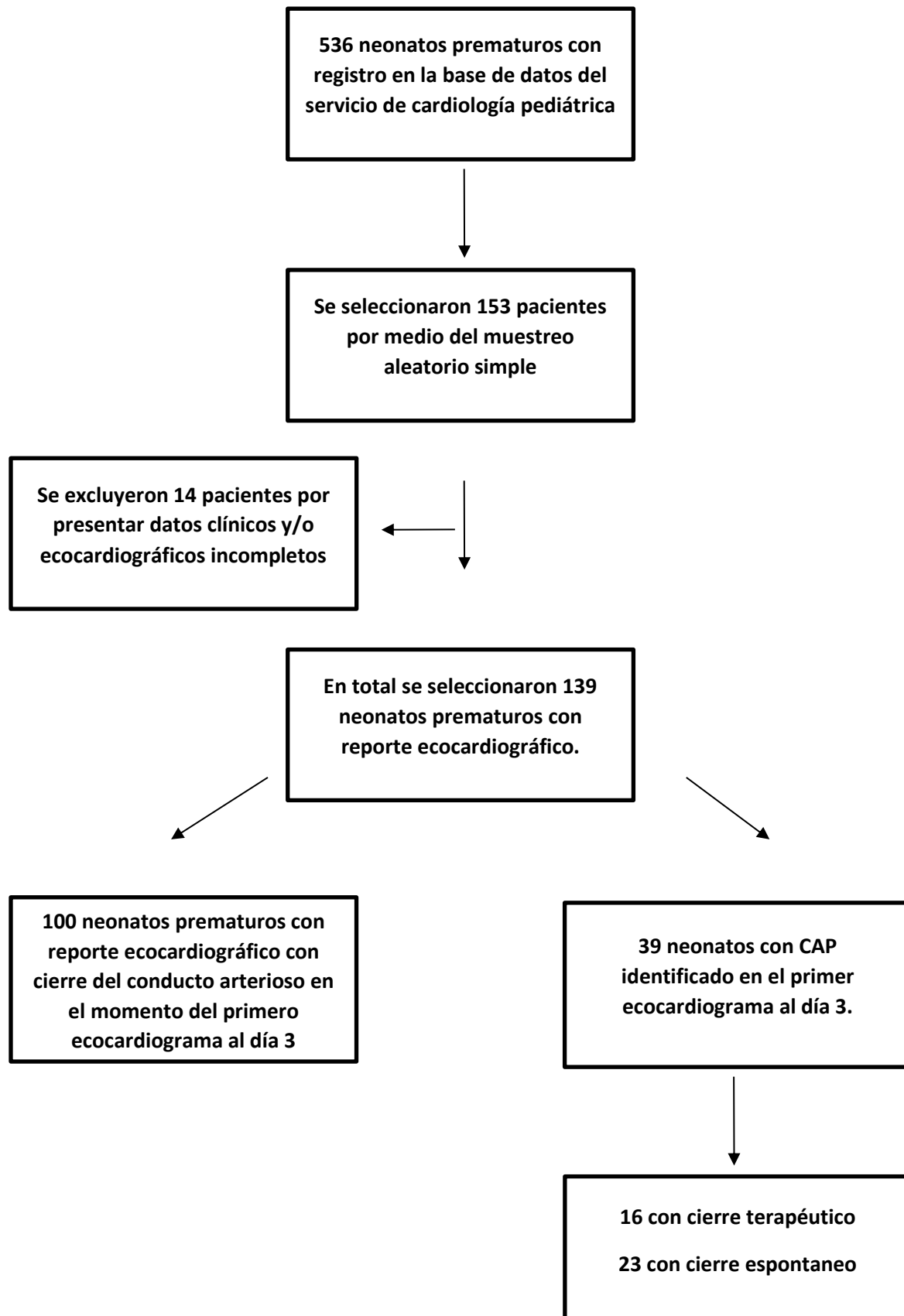
Sesgo de medición: El sesgo de información se refiere a los errores que se introducen durante la medición de la exposición, de los eventos u otras covariables en la población en estudio, que se presentan de manera diferencial entre los grupos

que se comparan, y que ocasionan una conclusión errónea respecto de la hipótesis que se investiga.

Sesgo de confusión: Existe sesgo de confusión cuando observamos una asociación no causal entre la exposición y el evento en estudio o cuando no observamos una asociación real entre la exposición y el evento en estudio por la acción de una tercera variable que no es controlada, para controlar este sesgo se realizará desde el análisis de los datos por medio de métodos multivariados

11. Resultados

Se realizó un estudio observacional, analítico, de corte transversal que incluyó a neonatos prematuros, con diagnóstico de CAP, entre enero del año 2016 a mayo de 2018, que fueron atendidos en la clínica de la mujer. Se excluyeron neonatos con cardiopatía congénita asociada, malformación anatómica del tórax, cromosopatías, malformaciones congénitas y datos incompletos en los registros clínicos y/o del ecocardiograma. El cálculo del tamaño de la muestra se realiza sobre una población de 534 neonatos prematuros en el programa estadístico Epidat versión 4.1 con los siguientes parámetros; una prevalencia conocida de 27,6% según el estudio de Acosta, una confianza al 95% y una precisión del 6 %, ajustado a una pérdida máxima del 10% para un total de 153. La selección de los pacientes fue realizada por un muestreo probabilístico aleatorio simple por medio del Software Epidat. Se realizó la búsqueda de los registros de historias clínicas y también dos cardiólogos pediatras realizaron la revisión de cada uno de los registros ecocardiográficos para la extracción de variables de forma directa a una matriz de Excel.

Flujograma 1. Forma de obtención de la muestra.

Variables sociodemográficas y clínicas en el total de la muestra:

En total ingresaron al estudio 139 neonatos prematuros con reporte de ecocardiograma transtorácico, en su mayoría pertenecientes al sexo masculino con 56,1 %, mediana de edad gestacional de 33 semanas (RIQ 3 semanas), mediana de peso al nacer de 1880 gr (RIQ 700 gr), nacidos por cesárea en el 93,5%, con una media de Apgar al minuto de 8 (RIQ 2) y a los 5 minutos de 9 (RIQ 1). La mayoría de la muestra corresponde al año 2017 con 43,2%.

Tabla 4. Variables sociodemográficas y clínicas en el total de la muestra.

Variable	Resultado (139)
Edad gestacional al nacimiento	Mediana: 33 semanas Percentil 25: 32 semanas Percentil 75: 35 semanas RIQ: 3 semanas Mínima: 25 semanas Máxima: 36,6 semana
Sexo	Masculino: 56,1%(78) Femenino: 43,9%(61)
Peso al nacer	Mediana: 1880 gr Percentil 25: 1500 gr Percentil 75: 2200 gr RIQ: 700 gr Mínima: 540 gr Máxima: 2960 gr
Vía del parto	Vaginal: 6,5%(9) Cesárea: 93,5%(130)
Apgar al minuto	Mediana: 8 Percentil 25: 7

	Percentil 75: 9 RIQ: 2 Mínima: 2 Máxima: 9
Apgar a los 5 minutos	Mediana: 9 Percentil 25: 9 Percentil 75: 10 RIQ: 1 Mínima: 4 Máxima: 10
Año de presentación	2016:32,4%(45) 2017: 43,2%(60) 2018: 24,5%(34)

Variables sociodemográficas y clínicas en pacientes con CAP:

El 28,1% de los 139 neonatos presentó CAP, los demás tenían el CA cerrado en el momento de la realización del primer ecocardiograma. En el grupo con CAP la media de edad gestacional al nacimiento fue de 31,3 semanas (DE 3,1 semanas), en su mayoría de sexo masculino con 51,3%, media de peso al nacer de 1504 gr (DE 509 gr), la vía del parto más común fue la cesárea con 97,4%, la mediana de Apgar al minuto de 8 (RIQ 1) y a los 5 minutos de 9 (RIQ 2), la mayoría de los casos se presentaron en el año 2016 con 38,5%.

Tabla 5. Variables sociodemográficas y clínicas en pacientes con ductus arterioso permeable persistente.

Variable	Resultado (39)
Edad gestacional al nacimiento	Media: 31,3 semanas DE: 3,1 semanas Mínima: 25 semanas Máxima: 36,6 semanas
Sexo	Masculino: 51,3% (20) Femenino: 48,7%(19)
Peso al nacer	Media: 1504 gr DE: 509 gr Mínima: 540 gr Máxima: 2370 gr
Vía del parto	Vaginal: 2,6% (1) Cesárea: 97,4%(38)
Apgar al minuto	Mediana: 8 Percentil 25: 7 Percentil 75: 8 RIQ: 1 Mínima: 2 Máxima: 9
Apgar a los 5 minutos	Mediana: 9 Percentil 25: 8 Percentil 75: 10 RIQ: 2 Mínima: 4

	Máxima: 10
Año de presentación	2016: 38,5%(15) 2017: 25,6%(10) 2018: 35,9%(14)

Descripción de variables clínicas en pacientes prematuros con análisis en el total de la muestra y en el subgrupo de neonatos con conducto arterioso permeable:

La tabla describe las variables clínicas en el total de la muestra y en el grupo con CAP, se observa de forma más frecuente a la hiperdinamia, soplo cardiaco, enfermedad de membrana hialina, restricción hídrica, necesidad de uso de furosemida y de corticoide prenatal en el subgrupo de conducto arterioso permeable en comparación con el total de la muestra.

Tabla 6. Descripción de variables clínicas en pacientes prematuros con análisis en el total de la muestra y en el subgrupo de neonatos con conducto arterioso permeable.

Variable clínica	Total de la muestra (139)	Grupo con conducto arterioso permeable. (39)
Taquicardia	0,7% (1)	2,6%(1)
Hiperdinamia	11,5% (16)	41% (16)
Pulsos saltones	0,7% (1)	2,6%(1)
Soplo cardiaco	9,3% (13)	33,3%(13)
Enfermedad de membrana hialina	37,4%(52)	56,4% (22)
Sepsis neonatal	12,2%(17)	23,1%(9)

Restricción hídrica	1,4%(2)	5,1%(2)
Uso de furosemida	0,7% (1)	2,6%(1)
Tratamiento con corticoide prenatal	72,7%(101)	79,5%(31)

Comparación de las variables sexo, edad gestacional, peso al nacer y de todas las variables ecocardiográficas en el grupo con CAP vs el grupo con cierre del CA en el primer ecocardiograma:

Las mediciones con respecto a las características del patrón de flujo, velocidad del flujo y tamaño del ductus no son valorables en el grupo sin CAP, sin embargo; sí se observa diferencia estadística entre variables medidas de forma similar en ambos grupos como: En el grupo con CAP una mayor relación del diámetro del ventrículo izquierdo/peso, una mayor relación aurícula izquierda/aorta y un menor tamaño del ventrículo izquierdo; no se presentan diferencias en el tamaño de la aurícula izquierda. La media de días en el momento del primer ecocardiograma es menor en el grupo con CAP y la media de peso también es menor en este grupo.

Tabla 7. Comparación de todas las variables ecocardiográficas en el grupo con CAP vs el grupo con cierre del CA en el primer ecocardiograma.

Variable	Grupo con CAP (39)	Grupo sin CAP (100)	Valor p
Relación del diámetro ventricular izquierdo/peso	1,08 (DE 0,36)	0,80 (DE 0,18)	0,000
Relación aurícula izquierda/aorta	1,1 (DE 0,18)	1,03 (DE 0,15)	0,000

Tamaño de la aurícula izquierda	0,89 (DE 0,14)	0,88 (DE 0,13)	0,878
--	----------------	----------------	-------

Repercusión hemodinámica, dirección del cortocircuito y patrones ecocardiográficos:

En el grupo de 39 pacientes con CAP persistente el 25,6% presentó ductus con repercusión hemodinámica; con respecto a los cuatro patrones ecocardiográficos de ductus se observó cómo los más frecuentes al ductus en cierre con 76,9% y al patrón pulsátil con 15,4%. La dirección más común del cortocircuito fue de izquierda a derecha con 97,4%.

Tabla 8. Repercusión hemodinámica, dirección del cortocircuito y patrones ecocardiográficos.

Variable	Resultado (39)
Patrón de hipertensión pulmonar	7,7%(3)
Patrón en aumento	0%(0)
Patrón pulsátil	15,4%(6)
Patrón de ductus en cierre	76,9%(30)
Dirección del cortocircuito	
• Izquierda a derecha	97,5%(38)
• Bidireccional	2,5%(1)
Ductus con repercusión hemodinámica	25,6%(10)

Análisis bivariado:

Antes de realizar el análisis de los factores que se asocian a la necesidad de cierre terapéutico o al cierre espontáneo del CAP se debe realizar una curva ROC para establecer los puntos de corte de las variables de tipo numérico que permitan categorizar estas variables de la mejor forma y con su mayor rendimiento diagnóstico. La tabla 9 representa los valores de sensibilidad y especificidad según el punto de corte seleccionado.

Figura 1. Curva ROC para tamaño del ductus/peso al nacer, velocidad del flujo a través del ductus y relación del tamaño del ventrículo izquierdo/peso.

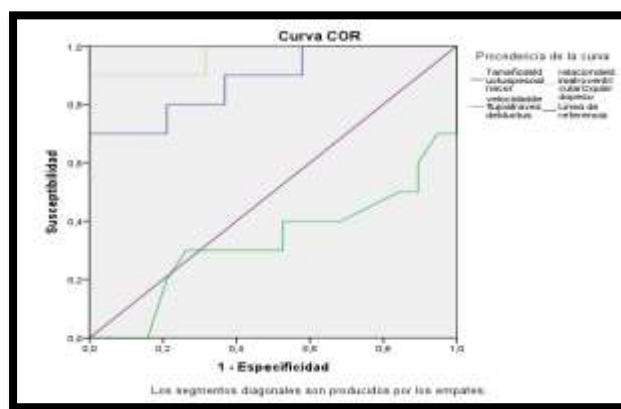
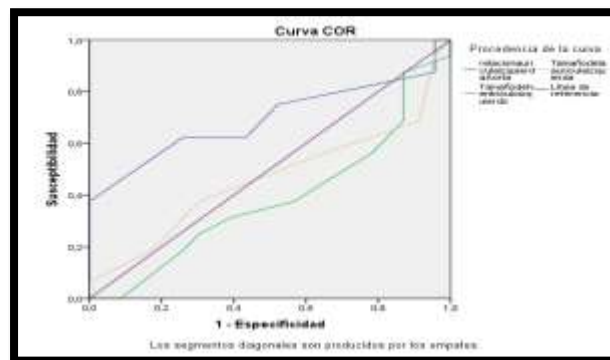


Figura 2. Curva ROC relación aurícula izquierda/aorta, tamaño del ventrículo izquierdo y tamaño de la aurícula izquierda.



La tabla representa los puntos de corte seleccionados para categorizar las variables numéricas, se observa como mejores variables numéricas a la relación diámetro ventricular izquierdo/peso y tamaño del ductus/peso al nacer.

Tabla 9. Punto de corte de la variables ecocardiográficas numéricas según la curva ROC.

Punto de corte de la variable ecocardiográfica numérica según la curva ROC	Sensibilidad	Especificidad
Tamaño del ductus de 1,4 mm	81%	57%
Relación tamaño del ductus/peso al nacer de 0,87	93%	70%
Velocidad del flujo a través del ductus mayor a 2	40%	32%
Relación diámetro ventricular izquierdo/peso mayor a 1 mm	93%	92%
Relación aurícula izquierda/aorta mayor a 1	75%	48%

Tamaño del ventrículo izquierdo mayor a 1,3 mm	56%	22%
Tamaño de la auricular izquierda mayor a 0,8 mm	56%	35%

Factores de riesgo y factores protectores para cierre terapéutico en neonatos prematuros con CAP:

Las variables que se asocian como factores de riesgo para la necesidad de cierre farmacológico en conducto arterioso permeable son en orden de importancia: relación del diámetro del ventrículo izquierdo/peso mayor a 1, relación del tamaño del ductus/peso mayor a 0,87, enfermedad de membrana hialina, patrón ecocardiográfico de ductus pulsátil y los factores que son protectores para cierre terapéutico (que presentaran cierre espontaneo) son edad gestacional mayor a 30 semanas, peso al nacer mayor a 1450 gr, velocidad del flujo mayor a 2 y patrón de ductus en cierre.

Tabla 10. Factores de riesgo y factores protectores para cierre terapéutico en neonatos prematuros con conducto arterioso permeable.

Variable	Grupo de cierre terapéutico (16)	Grupo de cierre espontaneo (23)	OR.	IC 95%	Valor p
Sexo Femenino	9	10	0,59	0,1;2,1	0,433
Edad gestacional	6	22	0,02	0,003;0,257	0,000

mayor a 30 semanas.					
Peso mayor a 1450 gr	3	20	0,03	0,006;0,198	0,000
RCIU	5	8	0,85	0,21;3,32	0,818
Parto vaginal	0	1	0,57	0,44;0,75	0,398
Enfermedad de membrana hialina	14	8	13,1	2,3;72,7	0,001
Sepsis neonatal	5	4	2,1	0,4;9,7	0,312
Restricción hídrica	1	1	1,4	0,08;25,3	0,791
Uso de furosemida	1	0	0,39	0,26;0,58	0,225
Corticoide prenatal	14	17	2,47	0,42;14,2	0,301
Tamaño del ductus mayor a 1 mm	13	12	3,97	0,888;17,77	0,063
Relación tamaño del ductus/peso mayor a 0,87	15	7	34,2	3,7;312,7	0,000
Velocidad del flujo mayor a 2	5	16	0,199	0,05;0,79	0,018
Relación diámetro del	15	2	157,5	13;190	0,000

ventrículo izquierdo/peso mayor a 1					
Relación auricular izquierda/Aorta mayor a 1	12	12	2,75	0,68;11,1	0,150
Tamaño del ventrículo izquierdo mayor a 13 mm	9	18	0,35	0,08;1,44	0,143
Tamaño de la aurícula izquierda mayor a 0,8	9	15	0,68	0,18;2,53	0,571
Patrón en aumento	0	0	----	----	----
Patrón pulsátil	5	1	10	1,03;96,3	0,022
Patrón de ductus en cierre	8	22	0,045	0,005;0,423	0.001
Patrón de hipertensión pulmonar	0	3	----	----	0.061

Análisis multivariado:**Factores de riesgo:**

Se utiliza un modelo de regresión logística binaria con el método estadístico de Wald por pasos hacia atrás, se excluyen del modelo sucesivamente el patrón pulsátil, enfermedad de membrana hialina y relación del tamaño del ductus/peso, es seleccionado por el modelo la relación diámetro del ventrículo izquierdo/peso mayor a 1 (Ver tabla 11).

Factores protectores:

Se utiliza un modelo de regresión logística binaria con el método estadístico de Wald por pasos hacia atrás, se excluyen del modelo sucesivamente velocidad del flujo mayor a 2 y peso mayor a 1450 gr. Son seleccionados por el modelo como factores protectores la edad gestacional mayor a 30 semanas y el patrón de ductus en cierre (Ver tabla 11).

Tabla 11. Resultados definitivos del análisis multivariado con regresión logística binaria por medio del método estadístico de Wald pasos hacia atrás.

Variable	OR - Expo (B)	IC 95%	Valor p
Relación del diámetro del ventrículo izquierdo/peso	108	6,6;177	0,001
Edad gestacional mayor a 30 semanas	0,020	0,001;0,457	0,014
Patrón de ductus en cierre	0,009	0,000;0251	0,006

Tipo de tratamiento recibido en los pacientes con CAP y mortalidad:

En los 39 pacientes con CAP; 35,9 % (14 pacientes) recibieron tratamiento farmacológico, 5,1 % (2 pacientes) requirieron cierre quirúrgico, no se presentó ningún cierre por cateterismo. Se presentó una mortalidad de 5,1% (2 pacientes) pero ninguna de estas muertes fue atribuida al CAP

12. Discusión.

Un estudio en Colombia realizado por Acosta et al observó una prevalencia de CAP del 27,6% (11), datos que son acordes a los resultados aquí publicados donde se encontró una prevalencia de CAP del 28,1%, otra publicación realizada en Ecuador por Centro et al identificó una tasa de cierre a las 72 horas de 76,5% en los recién nacidos pretérmino (12) y otro estudio realizado en Francia por Aude et al definió una tasa de cierre del 73% en neonatos pretérmino (23), lo cual concuerda con nuestros resultados donde se observó que la tasa de cierre en neonatos pretérmino al tercer día fue de 71,9%. Con respecto a la asociación de factores que favorezcan al cierre espontaneo del ductus el estudio de Wang et al realizado en población asiática identificó que una mayor edad gestacional y peso al nacer era más frecuente en el grupo de cierre espontaneo del ductus; estos registros son similares a los resultados de nuestra investigación donde se observó después del análisis multivariante que la edad gestacional mayor a 30 semanas es un factor protector que favorece al cierre espontaneo, con respecto al patrón de flujo del CAP en el estudio de Wang et al se identificó que el patrón de cierre se presentaba con mayor frecuencia en el grupo de cierre espontaneo (51). Nosotros también identificamos esa asociación, establecimos después de la regresión logística binaria que el patrón de ductus en cierre es un factor protector que favorece al cierre espontaneo. En esta investigación se identificó como factor de riesgo para la necesidad de cierre terapéutico (farmacológico o quirúrgico) a la relación del diámetro del ventrículo izquierdo/peso mayor a 1, lo cual no concuerda con los resultados del estudio de Condó et al realizado en población australiana, el cual concluyó que las asociaciones estaban relacionadas con el diámetro del ductus y con los patrones de flujo (8). Otros estudio que difiere de nuestros resultados es el de Engur et al quien definió al índice de pulsatilidad de la arteria pulmonar izquierda, la relación del ventrículo izquierdo con el índice de la raíz aórtica mayor a 2,2, y el diámetro del ductus en relación al peso corporal mayor a 1,07 como factores predisponentes a CAP (52). Este estudio presenta una validez interna adecuada, porque la muestra es representativa en tamaño y en modo de selección, los datos publicados son acordes a la literatura nacional e internacional, lo cual también confiere un grado de validez externa

importante. Sería prudente replicar este estudio de forma prospectiva para evitar los sesgos inherentes de los estudios retrospectivos.

13. Conclusiones.

1. Al realizar en el día 3 el primer ecocardiograma en neonatos pretérmino se observó el cierre del ductus en el 71,9%.
2. El 28,1 % presentó CAP en el ecocardiograma al día 3.
3. En los neonatos pretérmino con CAP este se cerró de forma espontánea en el 59%.
4. El 41 % de los neonatos pretérmino con CAP requirió de tratamiento (farmacológico o quirúrgico).
5. En la descripción de los patrones de flujo ductal se identificó al ductus en cierre con 76,9% y al patrón pulsátil con 15,4% como los más frecuentes.
6. El hallazgo ecocardiográfico: diámetro del ventrículo izquierdo/peso mayor a 1 es factor de riesgo para cierre terapéutico del CAP.
7. La edad gestacional mayor a 30 semanas y el patrón de ductus en cierre son factores protectores que favorecen al cierre espontaneo del CAP.

14. Bibliografía.

1. Evans, Nick. Preterm patent ductus arteriosus: a continuing conundrum for the neonatologist?. En *Semin Fetal Neonatal Med.* Elsevier, 2015. p. 272-277.
2. Benitz, William E., et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*, 2015, p. peds. 2015-3730.
3. Weisz, Dany E.; Mcnamara, Patrick J.; El-Khuffash, Afif. Cardiac biomarkers and haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Early Hum. Dev.*, 2017, vol. 105, p. 41-47.
4. Morville, P. Conducto arterioso persistente en el recién nacido prematuro. *EMC-Pediatría*, 2018, vol. 53, no 1, p. 1-8
5. Sasi, Arun; Deorari, Ashok. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Indian pediatrics*, 2011, vol. 48, no 4, p. 301-308.
6. Russell, Hyde M.; Backer, Carl L. Pediatric thoracic problems: patent ductus arteriosus, vascular rings, congenital tracheal stenosis, and pectus deformities. *Surg Clin.* 2010, vol. 90, no 5, p. 1091-1113.
7. Evans, Nick. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound?. En *Semin Perinatol.* Elsevier, 2012. p. 114-122.
8. Condò, Manuela, et al. Echocardiographic assessment of ductal significance: retrospective comparison of two methods. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012, vol. 97, no 1, p. F35-F38.
9. Dimpna C. Albert. *Cardiología Pediátrica. Area del Cor.* Hospital Valle de Hebrón Valoración Ductus Arterioso En Prematuros (Rnp) E Hipertensión Pulmonar Neonatal. Disponible en:

10. Molano, Suárez, et al. Evolución del ductus arteriosus en recién nacidos a término sanos a la altura de Bogotá (2.640 metros sobre el nivel del mar–m/snm) valorados con estudio eco cardiográfico/Evolution of the Ductus arteriosus in healthy term infants at the height of Bogota (2640 meters above sea level m/snm) assessed with echocardiography. Tesis Doctoral. Universidad Nacional de Colombia.
11. Acosta, J. C., et al. Prevalencia de las cardiopatías congénitas en un hospital de la ciudad de Manizales, Colombia, años 2000 y 2008. Arch Med [Internet]. 2009 [citado 13 enero 2012]; 9 (2): 99-109.
12. Tiria, Pulzara, et al. Diclofenaco comparado con ibuprofeno para el cierre de Ductus arterioso persistente, en recién nacidos prematuros. Tesis Doctoral. Universidad del Rosario. 2016. Disponible en: <http://repository.urosario.edu.co/bitstream/handle/10336/12221/Diclofenaco%20comparado%20con%20ibuprofeno%20para%20el%20cierre%20de%20ductus%20arterioso%20persistente%2C%20en%20reci%C3%A9n%20nacidos%20prematuros.%20%281%29%20%285%29.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
13. Centeno, Paucar; Madhelayne, Miriam. Cierre del ductus arterioso en recién nacidos de la Clínica Humanitaria en la ciudad de Cuenca a la altura de 2550 metros sobre el nivel del mar (m/snm) Y factores asociados. 2016. Tesis de Maestría. Universidad del Azuay. Disponible en: <http://dspace.uazuay.edu.ec/bitstream/datos/5458/1/11799.pdf>
14. Romero, Héctor; Peña, Jana Pamela. Manejo del paciente pretérmino con ductus arterioso persistente. Repert Med Cir, 2014, vol. 23, no 3, p. 168-176.
15. Santiago Alcántara, Elia. Incidencia de Cardiopatías Congénitas en los Neonatos nacidos en el Hospital Materno Perinatal Monica Pretelini, durante el periodo de enero de 2009 a diciembre de 2010. 2013. Disponible en:

-
16. Pinto Mera, Andrés Esteban. La hipoxia de las grandes alturas como factor protector del desarrollo de hipertensión arterial pulmonar severa en niños con persistencia del conducto arterioso. 2014. Tesis de Licenciatura. Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/bitstream/handle/22000/7379/11.27.000830.pdf?sequence=4>
 17. García, Alberto, et al. Diferencias regionales en cardiopatías congénitas. *Revista Colombiana De Cardiología*, 2017, vol. 24, no 2, p. 161-168.
 18. Davies, M. W.; Betheras, F. R.; SWAMINATHAN, M. A preliminary study of the application of the transductal velocity ratio for assessing persistent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2000, vol. 82, no 3, p. F195-F199.
 19. Bapat, Roopali; Aggarwal, Sanjeev; NATARAJAN, Girija. A right-to-left or bidirectional ductal shunt in preterm neonates: grave implication?. *Am J Perinatol*, 2011, vol. 28, no 09, p. 709-714.
 20. Polat, Tugcin Bora; Celik, Istemi Han; ERDEVE, Omer. Early predictive echocardiographic features of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm VLBW infants. *Pediatr Int*, 2016, vol. 58, no 7, p. 589-594.
 21. Engür, Defne; Deveci, Murat; Türkmen, Münevver K. Early signs that predict later haemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Cardiol Young*, 2016, vol. 26, no 3, p. 439-445.
 22. Sehgal, Arvind; Menahem, Samuel. Interparametric correlation between echocardiographic markers in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol*, 2013, vol. 34, no 5, p. 1212-1217.

23. Rolland, Audrey, et al. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015, vol. 100, no 1, p. F55-F58.
24. Smith, A., et al. Peak systolic to end diastolic flow velocity ratio is associated with ductal patency in infants below 32 weeks of gestation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2015, vol. 100, no 2, p. F132-F136.
25. Tavera, Maria Cristina, et al. Role of echocardiography on the evaluation of patent ductus arteriosus in newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2009, vol. 22, no sup3, p. 10-13.
26. El Hajjar, M., et al. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2005, vol. 90, no 5, p. F419-F422.
27. Visconti, Luiza Fortunato, et al. Clinical and echocardiographic characteristics associated with the evolution of the ductus arteriosus in the neonate with birth weight lower than 1,500 g. *Einstein (Sao Paulo)*, 2013, vol. 11, no 3, p. 317-323.
28. Kluckow, Martin; Evans, Nick. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr*, 1995, vol. 127, no 5, p. 774-779.
29. Desandes, Roxane, et al. Echocardiography as a guide for patent ductus arteriosus ibuprofen treatment and efficacy prediction. *Pediatr Crit Care Med*, 2012, vol. 13, no 3, p. 324-327.
30. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006; 114:1873-1882.
31. Isidre, Ruben Arturo Silvero; Weiberlen, ML Oreggioni; Ihara, PK Mir. Relación entre la edad gestacional en recién nacidos con menos de 1500g y ductus arterioso persistente. En *Anales de la Facultad de Ciencias Médicas*. 2014. p. 39-48.

-
32. Medina, María Juliana. Descripción del caso presentado en el número anterior. *Arch Argent Pediatr*, 2011, vol. 109, no 6, p. 545-547.
 33. Baraona, Fernando; Bastías, Viviana; González, Rodrigo. Qué hacer frente a un Ductus Arterioso Persistente clínicamente silente. *Rev Chil Cardiol*, 2013, vol. 32, no 2, p. 152-156.
 34. Al Nemri, Abdulrahman MH. Patent ductus arteriosus in preterm infant: Basic pathology and when to treat. *Sudan J Paediatr*, 2014, vol. 14, no 1, p. 25.
 35. Dice, James E.; Bhatia, Jatinder. Patent ductus arteriosus: an overview. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2007, vol. 12, no 3, p. 138-146.
 36. Huhta JC. Patent ductus arteriosus in the preterm neonate. In Long WA. *Fetal and Neonatal Cardiology*. Philadelphia, WB Saunders; 1990. p.389–400.
 37. Capuruço, Carolina; Mota, Cleonice. Patência do canal arterial no recém-nascido prematuro: revisão do diagnóstico e tratamento. *Nascer e Crescer*, 2014, vol. 23, no 4, p. 201-206.
 38. Riverola, A.; Iriundo, M. Persistencia del ductus arterioso en el recién nacido pretérmino. *Sección Neonatología*, 1999.
 39. Kabra NS, Schmidt B, Roberts R et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr* 2007; 150: 229-34
 40. Del Moral T, González Quintero VH, Claire N, Vanburskirk S, Bancalari E. Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2007; 27: 154-157.

41. Stephens BE, Gargus RA, Walden RV et al. Fluid regimen in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2008; 28: 123-128.
42. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Perinatol* 2003;8: 425- 432.
43. González, M^a Dolores Ruiz, et al. Ductus arterioso persistente. *Protocolos Diagnóstico Terapeúticos de la AEP: Neonatología*, 2008, p. 353-361.
44. Anilkumar, Mehra. Patent ductus arteriosus. *Cardiology clinics*, 2013, vol. 31, no 3, p. 417-430.
45. Hermes-Desantis, e. R.; Clyman, R. I. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol*, 2006, vol. 26, no S1, p. S14.
46. Gournay, Véronique. The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch Cardiovasc Dis*, 2011, vol. 104, no 11, p. 578-585.
47. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:19-22.
48. O'Rourke DJ, El-Khuffash A, Moody C, Walsh K, Molloy EJ. Patent ductus arteriosus evaluation by serial echocardiography in preterm infants. *Acta Paediatr* 2008;97:574-578
49. Su BH, Watanabe T, Shinizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Fetal Neonatal Ed*

50. Díaz, Gabriel F. Hipertensión pulmonar a moderada altura en niños. *Revista Colombiana de Cardiología*, 2012, vol. 19, no 4, p. 199-207.
51. Wang, Chen-Hong, et al. Factors influencing the prognosis of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Zhongguo dang dai er ke za zhi= Chinese journal of contemporary pediatrics*, 2016, vol. 18, no 8, p. 688-693.
52. Engür, Defne; Deveci, Murat; Türkmen, Münevver K. Early signs that predict later haemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Cardiol Young*, 2016, vol. 26, no 3, p. 439-445.