



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Relación entre el índice de perfusión y la presencia
de ductus arterioso persistente en el prematuro.*

AUTOR/A Elena Gil Sarrión

DIRECTOR/ES Vicente María Bosch Giménez
Francisco José Canals Candela

2025



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

Escuela
de Doctorado

TESIS DOCTORAL

*Relación entre el índice de perfusión y la presencia
de ductus arterioso persistente en el prematuro.*

AUTOR/A Elena Gil Sarrión

DIRECTOR/ES Vicente María Bosch Giménez
Francisco José Canals Candela

2025



UNIVERSIDAD
DE MURCIA

DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR/A

Aprobado por la Comisión General de Doctorado el 19 de octubre de 2022.

Yo, D. Elena Gil Sarrión, habiendo cursado el Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud de la Escuela Internacional de Doctorado de la Universidad de Murcia (EIDUM), como autor/a de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a titulada:

Relación entre el índice de perfusión y la presencia de ductus arterioso persistente en el prematuro.

y dirigida por:

D.: Vicente María Bosch Giménez
D.: Francisco José Canals Candela
D.:

DECLARO QUE:

La tesis es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, de acuerdo con el ordenamiento jurídico vigente, en particular, la Ley de Propiedad Intelectual (R.D. legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), en particular, las disposiciones referidas al derecho de cita, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Del mismo modo, asumo ante la Universidad cualquier responsabilidad que pudiera derivarse de la autoría o falta de originalidad del contenido de la tesis presentada, en caso de plagio, de conformidad con el ordenamiento jurídico vigente.

Murcia, a 10 de julio de 2025.

(firma)

Información básica sobre protección de sus datos personales aportados:	
Responsable	Universidad de Murcia. Avenida teniente Flomesta, 5. Edificio de la Convalecencia. 30003; Murcia. Delegado de Protección de Datos: dpd@um.es
Legitimación	La Universidad de Murcia se encuentra legitimada para el tratamiento de sus datos por ser necesario para el cumplimiento de una obligación legal aplicable al responsable del tratamiento. art. 6.1.c) del Reglamento General de Protección de Datos
Finalidad	Gestionar su declaración de autoría y originalidad
Destinatarios	No se prevén comunicaciones de datos
Derechos	Los interesados pueden ejercer sus derechos de acceso, rectificación, cancelación, oposición, limitación del tratamiento, olvido y portabilidad a través del procedimiento establecido a tal efecto en el Registro Electrónico o mediante la presentación de la correspondiente solicitud en las Oficinas de Asistencia en Materia de Registro de la Universidad de Murcia

Esta DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD debe ser insertada en la quinta hoja, después de la portada de la tesis presentada para la obtención del título de Doctor/a.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

OMS: Organización Mundial de la Salud

RNP: Recién nacido pretérmino

SatO₂: Saturación de oxígeno

CO₂: Dióxido de carbono

PaO₂: Presión arterial de oxígeno

DAP: Ductus arterioso persistente

DA: Ductus arterioso

HPPRN: Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido

NO: Óxido nítrico

PGE₂: Prostaglandinas E₂

COX: Ciclooxygenasa

GMPc: Guanosín Monofosfato Cíclico

AMPc: Adenosín Monofosfato Cíclico

APGAR 1: Test de Apgar al minuto de vida

APGAR 5: Test de Apgar a los cinco minutos de vida

POX: Peroxidasa

PG₂: Prostaglandinas 2

PGH₂: Prostaglandinas H₂

DAPHS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo

DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo

AI: Diámetro de la aurícula izquierdo

RAo: Diámetro de la raíz aórtica

AAo: Tamaño de anillo aórtico

APu: Tamaño del anillo pulmonar

AI/Rao: Ratio entre aurícula izquierda y raíz aórtica

FE: Fracción de eyección

FA: Fracción de acortamiento

E/A: Ratio de la onda E y la onda A

TP: Tronco pulmonar

RPI: Rama pulmonar izquierda

VVPP: Venas pulmonares

TnT: Troponinas cardíacas T
PNA: Péptido natriurético auricular
PNC: Péptido natriurético cerebral
NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide
RR: Riesgo relativo
IC: Intervalo de confianza
OR: Odds ratio
RIQ: Rango intercuartílico
IP: Índice de perfusión
 Δ IP: Incremento de la diferencia de IP pre y postductal
S: Sensibilidad
E: Especificidad
VPP: Valor predictivo positivo
VPN: Valor predictivo negativo
Ddv: Días de vida
Sdv: Semanas de vida
FC: Frecuencia cardíaca
TA: Tensión arterial
OAF: Oxigenoterapia de alto flujo
CPAP: Continuous positive airway pressure
BIPAP: Bilevel positive airway pressure
VMI: Ventilación mecánica invasiva
HGUE: Hospital General Universitario de Elche
MSD: Miembro superior derecho
MII: Miembro inferior izquierdo
Gl: Grados de libertad
VM: Ventilación mecánica
TAS: Tensión arterial sistólica
TAD: Tensión arterial diastólica
ASI: Agrupación Sanitaria Interdepartamental

ÍNDICE

RESUMEN	19
INTRODUCCIÓN:.....	22
1. PREMATURIDAD:	22
2. DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE:	26
3. ÍNDICE DE PERFUSIÓN:	48
JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.	54
1. JUSTIFICACIÓN	54
2. HIPÓTESIS:	54
3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:	55
SUJETOS Y MÉTODOS:	56
1. DISEÑO DEL ESTUDIO	56
2. POBLACIÓN DE ESTUDIO	56
3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN	56
4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	56
5. TAMAÑO MUESTRAL.....	56
6. METODOLOGÍA	57
6.1 Variables:	57
• Variables epidemiológicas, prenatales y perinatales.	57
• Variables de monitorización.....	58
• Variables ecocardiográficas.....	60
• Variable de repercusión hemodinámica del ductus:	63
• Variables relacionadas con el tratamiento.....	64
6.2 Análisis estadístico:.....	65
7. ASPECTO ÉTICOS	66
RESULTADOS:	67
1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA	67
2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.....	69

2.1 Descripción básica de la totalidad de la muestra.	69
2.2 Descripción de variables de monitorización y ecocardiográficas en función del momento del estudio.	70
• Primer día de vida.	70
• Tercer día de vida.	73
• Segunda semana de vida.	76
2.3 Estudio descriptivo de ductus arterioso hemodinámicamente significativo.	79
3. ESTADÍSTICA ANALÍTICA DE LOS ÍNDICES DE PERFUSIÓN EN EL TOTAL DE LA MUESTRA.	80
3.1 Comportamiento y variaciones del índice de perfusión en cada momento del estudio.	80
• Variación en el tiempo del índice de perfusión en miembro superior derecho en la población total.	80
• Variación en el tiempo del índice de perfusión en miembro inferior izquierdo en la población total.	82
• Variación en el tiempo del ΔIP en la población total del estudio.	84
3.2 Correlación entre el incremento del índice de perfusión con variables antropométricas.	87
3.3 Correlación entre los índices de perfusión y las variables ecocardiográficas en cada momento del estudio.	87
• Correlación entre los índices de perfusión y la ecocardiografía en el primer día de vida.	88
• Correlación entre los índices de perfusión y las variables ecocardiográficas en el tercer día de vida del total de la muestra.	89
• Correlación entre los índices de perfusión y ecocardiografía en la segunda semana de vida.	92
4. ESTADÍSTICA ANALÍTICA DEL DUCTUS ARTERIOSO Y SU RELACIÓN CON LAS MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS.	94
4.1 Comparación de las características generales en pacientes con DAPHS frente a pacientes sin DAPHS.	94
4.2 Comparación de los datos ecocardiográficos obtenidos en el primer día de vida, tercer día de vida y en la segunda semana de vida en pacientes con DAPHS frente a los pacientes sin DAPHS.	97
• Primer día de vida.	97
• Tercer día de vida.	99
• Segunda semana de vida.	102
5. RELACIÓN DE LOS ÍNDICES DE PERFUSIÓN CON LOS PACIENTES CON DAPHS Y SIN DAPHS. ...	104
5.1 Variación en el tiempo del índice de perfusión en miembro superior derecho en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS a lo largo del estudio.	104
5.2 Variación a lo largo del tiempo del índice de perfusión en miembro inferior izquierdo en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS.	106
5.3 Variación a lo largo del tiempo del ΔIP haciendo distinción en los pacientes con DAPHS y no DAPHS. ...	109
5.4 Comparación de los índices de perfusión en pacientes con DAPHS frente a pacientes sin DAPHS.	110

5.5 Correlación de los índices de perfusión y las variables ecocardiográficas en el tercer día de vida con distinción en pacientes con DAPHS y no DAPHS.	113
6. CURVAS ROC	116
7. TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO	119
<i>DISCUSIÓN:</i>	<i>120</i>
1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO	121
2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS	124
<i>CONCLUSIONES:</i>	<i>133</i>
<i>BIBLIOGRAFÍA:</i>	<i>134</i>
<i>ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (REPRESENTANTE).....</i>	<i>146</i>
<i>ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO.</i>	<i>147</i>
<i>ANEXO III: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.</i>	<i>148</i>
<i>ANEXO IV: INFORME FAVORABLE DE COMITÉ DE ÉTICA.</i>	<i>149</i>

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables epidemiológicas, prenatales y perinatales.	58
Tabla 2. Variables de monitorización.	59
Tabla 3. Variables ecocardiográficas.	60
Tabla 4. Variable de repercusión hemodinámica del ductus arterioso.	64
Tabla 5. Variables relacionadas con el tratamiento.	64
Tabla 6. Descripción básica de la muestra: variables somatométricas y perinatales.	69
Tabla 7. Índice de perfusión en el primer día de vida.	72
Tabla 8. Variables ecocardiográficas en el primer día de vida.	72
Tabla 9. Índice de perfusión del tercer día de vida.	74
Tabla 10. Variables ecocardiográficas del ductus arterioso en el tercer día de vida.	75
Tabla 11. Índice de perfusión en la segunda semana de vida.	77
Tabla 12. Variables ecocardiográficas del ductus arterioso en la segunda semana de vida.	78
Tabla 13. Descripción de las variables analizadas en el ANOVA de muestras repetidas de IP de miembro superior derecho a lo largo del estudio (n=96).	81
Tabla 14. Test de ANOVA de muestra repetidas de índice de perfusión en miembro superior derecho. Contrastes multivariados.	81
Tabla 15. Prueba del contraste intrasujetos del índice de perfusión medido en miembro superior derecho a lo largo del estudio.	81
Tabla 16. Test de Bonferroni. Comparación por pares del índice de perfusión en miembro superior derecho entre los tres momentos del estudio	81
Tabla 17. Descripción de las variables analizadas en el ANOVA de muestras repetidas de IP de miembro inferior izquierdo a lo largo del estudio (n=96).	83
Tabla 18. Test de ANOVA de muestra repetidas de índice de perfusión en miembro inferior izquierdo. Contrastes multivariados.	83
Tabla 19. Prueba del contraste intrasujetos del índice de perfusión medido en miembro inferior izquierdo a lo largo del estudio.	83
Tabla 20. Test de Bonferroni. Comparación por pares del índice de perfusión en miembro inferior izquierdo entre los tres momentos del estudio.	83
Tabla 21. Descripción de las variables analizadas en el ANOVA de muestras repetidas de Δ IP a lo largo del estudio (n=96).	85

Tabla 22. Test de ANOVA de muestra repetidas de Δ IP. Contrastes multivariados.	85
Tabla 23. Prueba del contraste intrasujetos del Δ IP a lo largo del estudio.	85
Tabla 24. Correlación de Pearson entre la edad gestacional, peso al nacimiento y z-score del peso al nacimiento con los índices de perfusión en los tres momentos del estudio.	87
Tabla 25. Correlación de Pearson entre los índices de perfusión y los parámetros ecocardiográficos en el primer día de vida en el total de la población.	88
Tabla 26. Correlación de Pearson entre los índices de perfusión y los parámetros ecocardiográficos en el tercer día de vida en el total de la población.	90
Tabla 27. Correlación de Pearson entre los índices de perfusión y los parámetros ecocardiográficos en la segunda semana de vida en el total de la población.	92
Tabla 28. Comparación de variables cualitativas epidemiológicas, prenatales y perinatales en pacientes con DAPHS (n=24) y sin DAPHS (n=72).	95
Tabla 29. Relación entre variables cuantitativas epidemiológicas, somatométricas y de monitorización en pacientes con DAPHS frente no DAPHS.	96
Tabla 30. Comparación de los datos ecocardiográficos en el primer día de vida de los pacientes que posteriormente presentarán un DAPHS frente a los que no presentaban DAPHS.	98
Tabla 31. Comparación de los datos ecocardiográficos en el tercer día de vida de los pacientes que presentaban un DAPHS frente a los que no presentaban DAPHS.	100
Tabla 32. Comparación de los datos ecocardiográficos en la segunda semana de vida de los pacientes que presentaron DAPHS frente a los que no presentaban DAPHS.	102
Tabla 33. Comparación de los índices de perfusión medidos en miembro superior derecho en los pacientes con DAPHS (n=24) en los tres momentos del estudio. Test Friedman de muestras repetidas.	104
Tabla 34. Comparación los índices de perfusión medidos en miembro superior derecho en los pacientes sin DAPHS (n=72) en los tres momentos del estudio. Test Friedman de muestras repetidas.	105
Tabla 35. Test de Wilcoxon entre IP de MSD en pacientes sin DAPHS (n=72).	105
Tabla 36. Comparación de los índices de perfusión medidos en miembro superior derecho en los pacientes con DAPHS (n=24) en los tres momentos del estudio. Test de Friedman de muestras repetidas.	107
Tabla 37. Tabla de Wilcoxon entre IP de MII en pacientes con DAPHS (n=24).	107

Tabla 38. Comparación los índices de perfusión medidos en miembro inferior izquierdo en los pacientes sin DAPHS (n=72) en los tres momentos del estudio. Test Friedman de muestras repetidas.....	107
Tabla 39. Tabla de Wilcoxon entre IP de MII en pacientes sin DAPHS (n=72).	108
Tabla 40. Comparación de Δ IP en los pacientes afectos de DAPHS (n=24) en los tres momentos del estudio.....	109
Tabla 41. Comparación de Δ IP en los pacientes sin DAPHS (n=72) en los tres momentos del estudio.	109
Tabla 42. Comparación de los índices de perfusión en miembro superior derecho y miembro inferior izquierdo primer día de vida, tercer día de vida y segunda semana de vida en pacientes con DAPHS frente a no DAPHS.	110
Tabla 43. Comparación de la diferencia de IP (Δ IP) en el primer día de vida, en el tercer día de vida y en la segunda semana de vida en pacientes con DAPHS frente a pacientes sin DAPHS.	111
Tabla 44. Correlación de Spearman entre los índices de perfusión y los parámetros ecocardiográficos obtenido en el tercer día de vida haciendo distinción en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS.	114
Tabla 45. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, área bajo la curva e índice kappa de distintos puntos de corte de IP en MSD, MII y Δ IP.....	118

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Comparación de la circulación sanguínea fetal y del recién nacido.	25
Figura 2. Relación de la circulación fetal con la circulación materna.	25
Figura 3. Flujo sanguíneo en tronco braquiocefálico en paciente sin DAP y con DAP.	35
Figura 4. Determinantes de la repercusión hemodinámica del ductus.	36
Figura 5. Plano de tres vasos.	37
Figura 6. Plano de tres vasos tráquea de una ecocardiografía normal.	37
Figura 7. Plano ductal.	38
Figura 8. Patrones de flujo ductal medidos con Doppler pulsado.	39
Figura 9. Sistema de clasificación de <i>Krichenko</i> del ductus.	40
Figura 10. Diagrama de flujo de selección de la muestra.	68
Figura 11. Diagrama de barras de edad gestacional en semanas completas del total de la muestra.	70
Figura 12. Diagrama de barras de soporte respiratorio 1ddv.	71
Figura 13. Gráfico circular de necesidades de FiO ₂ el 1ddv.	71
Figura 14. Diagrama de barras de soporte respiratorio 3er ddv.	74
Figura 15. Gráfico circular de necesidades de FiO ₂ el 3er ddv.	74
Figura 16. Diagrama de barras de soporte respiratorio 2ª semana de vida.	76
Figura 17. Gráfico circular de necesidades de FiO ₂ en la 2ª semana de vida.	77
Figura 18. Gráfico circular de los DAPHS frente a los no DAPHS en nuestra población.	79
Figura 19. Diagrama de cajas de las medias de IP generales medidas en miembro superior derecho (MSD) en los tres momentos del estudio.	82
Figura 20. Diagrama de cajas de las medias de IP generales medidas en miembro inferior izquierdo (MII) en los tres momentos del estudio.	84
Figura 21. Diagrama de cajas de las Δ IP generales en los tres momentos del estudio.	86
Figura 22. Gráfico de líneas sobre la tendencia del índice de perfusión y su variación en el tiempo.	86
Figura 23. Recta de regresión entre el Δ IP y diámetro del ductus arterioso medidas ambas en el tercer día de vida.	91
Figura 24. Diagrama de cajas de las medias de IP medidas en miembro superior derecho (MSD) en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS.	106

Figura 25. Diagrama de cajas de las medias de IP medidas en miembro inferior izquierdo (MII) en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS.	108
Figura 26. Diagrama de cajas de ΔIP en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS en los tres momentos del estudio.	110
Figura 27. Diagrama de cajas de los incrementos de IP (ΔIP) en el primer día de vida en DAPHS y no DAPHS.	112
Figura 28. Diagrama de cajas de los incrementos de IP (ΔIP) en el tercer día de vida en DAPHS y no DAPHS.	112
Figura 29. Diagrama de cajas de los incrementos de IP (ΔIP) en la segunda semana de vida en DAPHS y no DAPHS.	113
Figura 30. Curva ROC del índice de perfusión medido en miembro superior derecho en el tercer día de vida.	116
Figura 31. Curva ROC del índice de perfusión medido en miembro inferior izquierdo en el tercer día de vida.	117
Figura 32. Curva ROC del incremento de IP (ΔIP) en el tercer día de vida.	117
Figura 33. Diagrama de barras sobre la estrategia de tratamiento utilizada en nuestros pacientes.	119

RESUMEN**TÍTULO:** “RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE PERFUSIÓN Y LA PRESENCIA DE DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN EL PREMATURO”

INTRODUCCIÓN: El ductus arterioso es una estructura fetal cuya persistencia en recién nacidos se asocia con un aumento de la morbimortalidad causado fundamentalmente por un hiperaflujo pulmonar y una hipoperfusión sistémica, especialmente en <28 semanas de gestación o peso <1000g. El diagnóstico se realiza mediante ecocardiografía, sin embargo, no siempre está disponible. La hipótesis de nuestro estudio fue que la presencia de ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica altera la perfusión de los tejidos periféricos de la circulación postductal, observándose un cambio en el índice de perfusión. El objetivo de nuestro estudio consiste en comprobar la relación entre parámetros de la monitorización habitual como el índice de perfusión y los DAPHS (Ductus Arterioso Persistente Hemodinámicamente Significativo).

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, analítico y prospectivo en neonatos menores de 34 semanas de gestación nacidos en el Hospital General de Elche realizado durante 26 meses. Se excluyeron los pacientes que presentaron una cardiopatía mayor, malformación congénita, depresión perinatal severa o hipertensión pulmonar persistente, así como, la imposibilidad para la realización de ecocardiografía o la revocación de consentimiento informado. Tras la exploración física, se realizan las mediciones del IP (Índice de Perfusión) preductales y postductales pudiendo obtener el Δ IP (diferencia del índice de perfusión preductal y el postductal) junto a la ecocardiografía el 1er, 3er día y 2º semana de vida.

RESULTADOS: Se estudiaron 96 neonatos: 24 presentaban DAPHS frente a 72 sin DAPHS. Encontramos diferencias de Δ IP en DAPHS (Mediana:0,54 p25: 0,13 y p75: 0,97) frente a no DAPHS (Mediana: 0,18 p25: 0,06 y p75: 0,47) estadísticamente significativas ($p=,013$). El punto de corte de Δ IP con mayor concordancia en pacientes con DAPHS fue de 0,28 en el tercer día de vida ($Kappa$ 0.25). Este punto de corte presentó una sensibilidad del 71%, una especificidad del 63% y un valor predictivo negativo del 86%, siendo el valor predictivo positivo menor. El índice de perfusión menor se obtuvo el primer día de vida. Se obtuvieron valores de referencia de índices de perfusión en una población española en menores de 34 semanas. Objetivamos diferencias

significativas en varios parámetros ecocardiográficos en pacientes con DAPHS en el tercer día de vida, resaltando el patrón pulsátil del ductus ($p < .001$) y el flujo en aorta descendente ($p < .001$).

CONCLUSIONES: Nuestro estudio establece una relación estadísticamente significativa entre el Δ IP y el DAPHS. Se plantean valores de referencia del índice de perfusión en una población española.

PALABRAS CLAVE: *Ductus arterioso persistente, índice de perfusión, prematuro, ecocardiografía, robo ductal.*

ABSTRACT:

INTRODUCTION: The ductus arteriosus is a fetal structure whose persistence in newborns is associated with increased morbidity and mortality, primarily due to pulmonary overcirculation and systemic hypoperfusion, especially in infants born at <28 weeks of gestation or with a birth weight <1000 g. Diagnosis is made by echocardiography; however, this tool is not always available. Our study hypothesized that the presence of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus (hsPDA) alters perfusion in peripheral tissues of the postductal circulation, which could be observed as a change in the perfusion index. The aim of our study was to assess the relationship between routinely monitored parameters, such as the perfusion index, and the presence of hsPDA.

MATERIALS AND METHODS: This was an observational, analytical, and prospective study conducted on neonates born at less than 34 weeks of gestation at the General Hospital of Elche over a 26-month period. Patients with major congenital heart disease, congenital malformations, severe perinatal depression, or persistent pulmonary hypertension were excluded, as well as those for whom echocardiography could not be performed or informed consent was withdrawn. Following physical examination, preductal and postductal perfusion index (PI) measurements were taken to calculate Δ PI (the difference between preductal and postductal perfusion index), along with echocardiography on the 1st, 3rd day, and during the 2nd week of life.

RESULTS: A total of 96 neonates were studied: 24 with hsPDA and 72 without. Statistically significant differences were found in Δ PI in the hsPDA group (Median: 0.54, p25: 0.13, p75: 0.97) compared to the non-hsPDA group (Median: 0.18, p25: 0.06, p75: 0.47) ($p = 0.013$). The

Δ PI cutoff point with the highest concordance in hsPDA patients was 0.28 on the third day of life (Kappa = 0.25). This cutoff point showed a sensitivity of 71%, a specificity of 63%, and a negative predictive value of 86%, with a lower positive predictive value. The lowest perfusion index was recorded on the first day of life. Reference values for perfusion indices were established for a Spanish population of infants under 34 weeks. Significant differences were observed in several echocardiographic parameters in patients with hsPDA on the third day of life, particularly in ductal pulsatile pattern ($p < 0.001$) and descending aortic flow ($p < 0.001$).

CONCLUSIONS: Our study establishes a statistically significant relationship between Δ PI and hsPDA. Reference values for the perfusion index are proposed for a Spanish population.

KEYWORDS: *Patent ductus arteriosus, perfusion index, premature, echocardiography, ductal steal.*

INTRODUCCIÓN:

1. PREMATURIDAD:

○ Importancia de la prematuridad:

La prematuridad es un problema latente y de gran importancia en la actualidad al tratarse de uno de los principales factores de riesgo de mortalidad neonatal. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define parto pretérmino como aquel que tiene lugar antes de las 37 semanas de gestación (1,2).

La prevalencia mundial estimada de prematuros es de 9,9% de los recién nacidos vivos en 2020, lo que supone en torno a 13,4 millones de nacidos vivos prematuros anualmente (1). En España cada año nacen en torno a 30000 prematuros (2).

El recién nacido pretérmino presenta una elevada morbilidad a largo plazo y una mortalidad perinatal no despreciable. De acuerdo con la alta tasa de supervivencia observada en la actualidad, existe un importante riesgo de complicaciones respiratorias, neurológicas, hemodinámicas, gastrointestinales, así como, infecciosas durante sus estancias hospitalarias. Las morbilidades en periodo neonatal asociadas al RNP son el síndrome de distrés respiratorio y la displasia broncopulmonar, la hemorragia cerebral, la enterocolitis necrosante, la persistencia del conducto arterioso y la sepsis que en función de la edad gestacional y los factores de riesgo de cada paciente será más significativa una u otra (3).

○ Límite de viabilidad:

En los países desarrollados, en las últimas décadas, se ha observado un aumento de la supervivencia de los recién nacidos pretérminos extremos. Esto es debido, fundamentalmente, a los avances en las tecnologías de la ventilación y alimentación, gracias a la generalización del uso de corticoesteroides prenatales y de la administración de surfactante en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales que han permitido reducir dicha morbimortalidad.

Por ello, para los pediatras continúa siendo un desafío determinar si es óptimo reanimar o suspender los cuidados intensivos a prematuros extremos surgiendo así el concepto de límite de viabilidad o mejor llamado, intervalo de viabilidad puesto que no es únicamente la edad

gestacional la que nos lleva a tomar una decisión existiendo factores morfológicos, sociales o materiales que contribuyen a ello (2,4,5).

Las últimas recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología vigentes en nuestro entorno sobre el límite de viabilidad son:

En menores de 23 semanas de gestación recomiendan aplicar medidas de confort y no reanimar. Entra la semana 23 y 23 y 6 días de gestación debemos individualizar y tomar una decisión consensuada con los padres; teniendo en cuenta factores como la datación correcta de la gestación, la existencia de maduración pulmonar previa, la necesidad de traslado a otros centros, la sospecha de infección materna, entre otros. Por último, en mayores de 24 semanas de gestación se recomienda reanimación activa (6).

A pesar de las recomendaciones propias de cada país o sociedad es el neonatólogo el que debe de valorar el riesgo de someter a estos recién nacidos a procedimientos dolorosos y una supervivencia con secuelas graves, siendo de vital importancia una buena colaboración entre el profesional y los padres para la toma decisiones (7).

○ **Fisiología de la circulación fetal, transición y adaptación de la vida extrauterina:**

Gracias al desarrollo de sofisticadas técnicas de imagen como es la ecocardiografía y resonancia magnética fetal se ha podido estudiar la circulación fetal en humanos de forma exhaustiva (8).

La circulación fetal está perfectamente diseñada para asegurar el aporte de nutrientes, la eliminación de detritos e intercambio gaseoso entre el feto y la madre a través de la placenta. Esta supone en torno al 40-50% del gasto cardiaco total fetal (9). Dicha circulación está constituida por dos circuitos en paralelo: el circuito pulmonar de alta resistencia y el circuito sistémico de baja resistencia. La sangre oxigenada y desoxigenada se mezclan gracias a 3 conductos propios de la vida fetal: foramen oval, ductus venoso y ductus arterioso (9).

La vena umbilical es la encargada de aportar sangre depurada y oxigenada al feto, con una saturación de oxígeno (SatO₂) de la hemoglobina fetal en torno al 70-80% (10). Ésta conecta con el ductus venoso evitando la circulación portal, llegando a la vena cava inferior y posteriormente, a la aurícula derecha. Una parte de la sangre oxigenada pasa a través del foramen oval de la aurícula derecha a la aurícula izquierda, de ahí al ventrículo izquierdo y seguidamente a la aorta para llevar

la sangre oxigenada (con saturación en torno a un 65%) al miocardio, al cerebro y a la parte alta del cuerpo. La parte restante pasa de aurícula derecha a ventrículo derecho que junto con la sangre desoxigenada que llega de las venas cavas pasa a la arteria pulmonar y a través del ductus arterioso a la aorta descendente donde se une con el remanente de sangre oxigenada procedente del ventrículo izquierdo. Esto es debido a las altas presiones pulmonares que causan que la dirección del flujo sea de derecha a izquierda. En la circulación fetal, la gran mayoría del flujo pulmonar pasa a través del ductus arterioso que es de similar tamaño a la aorta descendente y al tronco pulmonar. A continuación, tras llegar la sangre a todos los órganos del cuerpo retorna a través de las arterias umbilicales a la placenta con una saturación de oxígeno del 35% para oxigenarse y depurarse de nuevo (9,10).

Al nacimiento y tras el clampaje del cordón umbilical ocurren tres hechos que favorecen la transición de la circulación fetal a la circulación infantil con su adaptación a la vida extrauterina: pérdida de la placenta como circuito de baja resistencia, el inicio de la respiración del recién nacido y pérdida de las prostaglandinas procedentes de la placenta (9).

El clampaje de los vasos umbilicales provoca un aumento brusco de la presión en el circuito placentario que provoca el cierre del conducto venoso y una disminución del flujo sanguíneo a través de la vena cava inferior. A su vez, el acúmulo de dióxido de carbono (CO_2), estimula el centro respiratorio y junto al aumento de la presión arterial de oxígeno del bebé (PaO_2), que es un potente vasodilatador pulmonar, provocan un descenso en las presiones pulmonares y un aumento de la presión sistémica (9).

La caída de la presión en la aurícula derecha y el aumento progresivo de la presión en la aurícula izquierda debido a la instauración del circuito pulmonar que lleva la sangre a través de las venas pulmonares ocasiona el cierre funcional del foramen oval (9).

Por otro lado, la pérdida de prostaglandinas procedentes de la placenta que tienen efecto vasodilatador, el aumento del flujo sanguíneo hacia circuito pulmonar, el incremento del oxígeno en sangre con su efecto vasoconstrictor y el aumento del pH sanguíneo favorecen la constricción ductal que suele ocurrir en los primeros días de vida en los recién nacidos a término (8,9,11).

El cierre funcional de todos los *shunts* precede al cierre anatómico puesto que el acúmulo de fibrina y otros productos celulares tarda más en cerrar por completo dichas comunicaciones fetales. En ocasiones, por cambios hemodinámicos como una infección en el recién nacido o una

sobrecarga de volumen podría provocar la reapertura de dichas estructuras cuando ya existe un cierre funcional (9).

Gracias a todos estos cambios de presiones y flujos la circulación fetal en paralelo se transforma en una circulación infantil en serie con dos circuitos bien definidos: el sistémico y el pulmonar, tal y como se puede observar en la figura 1 (8,9). En la figura 2 podemos observar la relación de la circulación fetal con la madre.

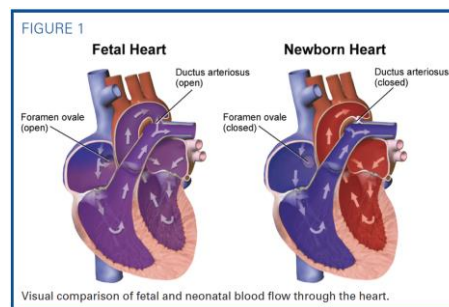


Figura 1. Comparación de la circulación sanguínea fetal y del recién nacido.
Imagen extraída de artículo de Conrad et all. (9).

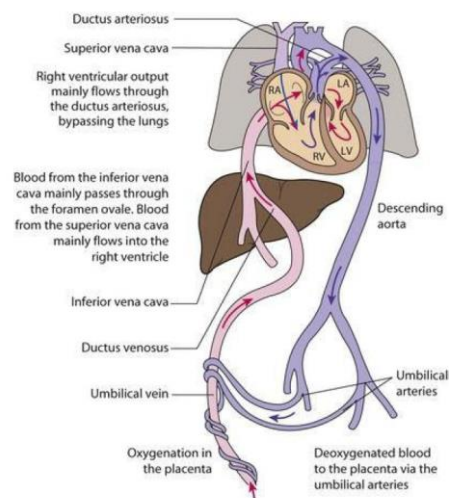


Figura 2. Relación de la circulación fetal con la circulación materna.
Imagen extraída del libro *Illustrated textbook of Pediatrics* (12).

2. DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE:

○ **Definición:**

El ductus arterioso es una estructura necesaria en la circulación fetal, pero la persistencia de ductus amplios en recién nacidos puede provocar alteraciones hemodinámicas causando un cortocircuito entre la circulación sistémica y pulmonar (13).

Se define como ductus arterioso persistente la presencia de ductus más allá de los 3 meses en los recién nacido a término y del año en los recién nacidos pretérminos (14).

Anatómicamente se trata de un vaso sanguíneo que conecta la arteria pulmonar con la arteria aorta descendente y éste permite redirigir la sangre oxigenada de la vena umbilical procedente de la placenta hacia la circulación sistémica del feto, evitando la circulación pulmonar y creándose un *shunt* derecha-izquierda (15,16).

Al nacimiento se produce un cierre espontáneo en la mayoría de los neonatos a término. En los neonatos pretérmino es más habitual que se produzca un retraso en el cierre del mismo o, incluso, su persistencia. Cuando las resistencias pulmonares descienden en presencia de un ductus arterioso persistente se produce un cambio en la dirección del flujo a través del mismo generando un shunt, en este caso, izquierda-derecha debido a la mayor presión en la circulación sistémica. Esto genera un aumento del flujo pulmonar y una reducción del flujo sistémico causando efectos adversos a corto y largo plazo (15).

○ **Epidemiología:**

Se trata de un problema común en recién nacidos <34 semanas de gestación, entre los cuales la prevalencia de la persistencia del ductus arterioso se encuentra aumentada, especialmente en aquellos con un peso menor a 1000g (59%) o menos de 30 semanas de gestación (52%) (17).

La incidencia general es desconocida porque la mayoría de ductus son asintomáticos. En el caso de ductus arteriosos persistentes sintomáticos como cardiopatía aislada la incidencia se encuentra en torno a 1 de cada 2000 recién nacidos a término, suponiendo el 5-10% de todas las cardiopatías congénitas. La incidencia en prematuros aumenta a cerca de 8 por cada 1000 nacimientos siendo la incidencia el doble de veces mayor en mujeres que en hombres (14,18,19).

La persistencia del ductus está asociada a alteraciones cromosómicas en un 10% de los mismos (20). En una minoría de pacientes, el DAP puede aparecer en el contexto de síndromes genéticos

como la trisomía 21 y 18, el síndrome de CHARGE, la delección del cromosoma 4q, el síndrome de Holt-Oram o la incontinenencia pigmenti (14,18).

○ **Historia del ductus.**

Las primeras descripciones sobre el ductus arterioso las remontamos al siglo II d.C. con *Galeno de Pérgamo* (129-201/216 d.C); médico y filósofo griego que describió en su obra la existencia del conducto arterioso sin comprender con claridad su función y bañado por las influencias religiosas y místicas de la época del Imperio Romano (21,22). Según *Galeno*, existían unos espíritus o *pneumas* que transmitían la función a los órganos. Los alimentos que ingeríamos eran transformados en sangre en el hígado y a través de las venas llegaban al corazón derecho, pasando al izquierdo a través de poros invisibles. Allí, se mezclarían con aire de los pulmones, purificándose y así se convertirían en el espíritu o *pneuma vital* que a través de las arterias se distribuirían por el cuerpo para nutrirlo. Para *Galeno*, el hígado era el origen de las venas y el corazón el del alma. En cuanto a la circulación fetal, *Galeno* postuló que existían tres vasos umbilicales que aportaban el *pneuma vital* hacia el feto (23).

Sin embargo, antes de él, *Aristóteles* (384-322 a.C) pareció describir esta estructura sin ser consciente de ello. Para *Aristóteles*, el corazón humano estaba compuesto por tres cámaras que a través de tres conexiones principales se unía con los pulmones. Una posible interpretación sería que las tres conexiones que describía se trataran de las arterias pulmonares conectando el ventrículo derecho con los pulmones, las venas pulmonares conectando la aurícula izquierda con los pulmones y que la tercera estructura que conectaba el ventrículo izquierdo con los pulmones se trataría del ductus arterioso. Dichas interpretaciones se basan en la hipótesis de que *Aristóteles* pudo haber disecado fetos humanos o de animales ya que en su obra describe la anatomía fetal. Además, en aquella época, la disección de cadáveres de humanos adultos era un tema controvertido, mientras que los fetos o los animales eran más accesibles a la investigación anatómica. Sin embargo, la observación que *Aristóteles* hace sobre el conducto arterioso era demasiado imprecisa para recibir la prioridad histórica del descubrimiento del DAP (22,24).

Tras la caída del Imperio Romano, en Europa se produce un enlentecimiento en el avance médico y científico que no resurge hasta la llegada del Renacimiento gracias al desarrollo de las Universidades, en especial la de Padua (Italia). En ellas se retoman los textos de las civilizaciones antiguas y se comienza a estudiar la anatomía humana mediante la disección de cadáveres (23).

Así, la descripción de *Galeno* fue confirmada por *Gabriele Falloppio* (1523-1562), profesor de Anatomía en la Universidad de Padua y un referente a nivel internacional en esta doctrina. En 1561, publicó una obra llamada *Observationes anatomicae*, en las que se menciona por primera vez desde Galeno el conducto arterioso, aunque sin añadir prácticamente información nueva, excepto que se trataba de una estructura gran tamaño, que conectaba el ventrículo derecho a la aorta en los fetos y que “se secaba” al nacimiento (22,25).

Destacó *Leonardo Botallo* (1530-1587) que fue un médico italiano al que se le atribuyó el descubrimiento de foramen oval en pacientes adultos y por error, del conducto arterioso; sin embargo, él nunca mencionó dicha estructura en sus trabajos originales (21,22).

Posteriormente, la mayoría de los autores de los siglos XIX y XX fundamentaron sus teorías en establecer los mecanismos de permeabilidad y cierre del ductus al nacimiento. Destacando las teorías mecánicas de *Rudolf Virchow* (1821-1902) quién consideraba que el cierre posnatal del ductus era un proceso activo que ocurría por la formación de trombos en su interior o *Walkhoff* (1860-1934) que establecía que era el cambio de posición del ductus lo que provocaba la interrupción del flujo y trombosis del mismo (21).

El siguiente hito que revolucionó la historia del ductus fue el descubrimiento de las prostaglandinas en 1936 por el médico y farmacólogo *Ulf von Euler* (1905-1983) mientras que su producción y biosíntesis fue atribuida al bioquímico *Sune Bergstrom* (1916-2004) (21,26).

A partir de 1973, *Flavio Coceani* y *Peter M. Olley* demostraron tanto in vitro como posteriormente en corderos que la permeabilidad ductal fetal se mantenía por el efecto relajante de las prostaglandinas (21,27,28).

○ **Embriología**

El ductus arterioso surge de la cara dorsal del sexto arco embrionario izquierdo aproximadamente el día 29 de la vida fetal y se forma por completo en torno a la octava semana de gestación. Al inicio de la gestación, el feto presenta dos arcos aórticos y dos ductus bilaterales y a partir de la 4 semana involuciona tanto el arco como el ductus derecho (14,29).

La morfología ductal más característica es de embudo corto o cónica siendo más estrecho en el extremo pulmonar que en el extremo aórtico. A lo largo de la gestación, el ductus se hace más largo, ancho y curvo siendo en el tercer trimestre cuando se acentúa su curvatura. La capa media

del ductus está formada principalmente de músculo liso, en contraste con la capa media de la arteria pulmonar y aorta que se componen fundamentalmente de elastina (14,30).

La permeabilidad del ductus durante la vida fetal se produce por la baja saturación de oxígeno en sangre y la presencia de prostaglandinas E2 y óxido nítrico producidos por el mismo conducto arterioso. Su cierre prematuro durante la vida fetal puede provocar consecuencias importantes como insuficiencia cardíaca derecha, hidropesía o muerte fetal (30,31).

El cierre prematuro del mismo es un diagnóstico infrecuente y ocurre mayoritariamente en el tercer trimestre, a partir de la semana 32 de gestación. Aunque existen algunos casos idiopáticos, la causa más común es la exposición materna a inhibidores de las prostaglandinas como son altas dosis de antiinflamatorios no esteroideos, de corticoesteroides o una gran ingesta de alimentos ricos en polifenoles como es el té verde o el chocolate puro (30,32–34). Esta patología en ocasiones aparece como un defecto aislado o asociada a otros defectos cardíacos estructurales como es la Tetralogía de Fallot y el Tronco arterioso (33).

La fisiopatología del cierre prematuro del DA se debe a una sobrecarga de presión del ventrículo derecho por el aumento de la postcarga causando, en los casos más graves, insuficiencia cardíaca derecha y un aumento del flujo sanguíneo pulmonar que provoca un remodelado en el lecho vascular. Los hallazgos son cardiomegalia, dilatación de la aurícula derecha, ventrículo derecho y arteria pulmonar, así como, hipertrofia y disfunción del ventrículo derecho con insuficiencia de las válvulas tricúspide y pulmonar (30,35,36).

El tratamiento consiste en retirar el agente causal que ocasionará una normalización del flujo ductal en la mayoría de los casos y se procederá a la terminación del embarazo cuando se evidencie deterioro progresiva de la función cardíaca. Al nacimiento en torno al 18-28% de los fetos que han tenido dicha patología desarrollan Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN) por el daño en la vasculatura pulmonar (30,31).

La HPPRN cursa con hipoxia grave, bajo gasto cardíaco y en ocasiones, cuando el tratamiento no es efectivo la muerte. El tratamiento de la HPPRN se fundamenta en disminuir las presiones pulmonares con oxigenoterapia suplementaria, ventilación mecánica, óxido nítrico y en asistir al ventrículo derecho y mejorar el gasto cardíaco, a veces siendo necesario circulación extracorpórea temporalmente (30).

- **Fisiopatología. Factores pre y postnatales que afectan al DAP.**

El ductus arterioso se trata de una arteria muscular de consistencia más laxa que la aorta o la arteria pulmonar, formado por una lámina interna rodeada de una capa muscular. Dicha capa muscular está irrigada por vasos sanguíneos de pequeño tamaño denominados *vasa vasorum* (37). En recién nacidos pretérmino, la *vasa vasorum* es escasa y las células del músculo liso reciben el oxígeno a través de un mecanismo de difusión desde el lumen ductal (16,37).

El ductus durante la vida fetal presenta tono intrínseco y requiere factores vasodilatadores para mantenerlo permeable (29). Dichos factores son fundamentalmente baja saturación de oxígeno en sangre, el óxido nítrico (NO) y prostaglandinas E2 (PGE₂) actuando mediante distintos mecanismos (16,29,38). Así, la situación de hipoxia fetal permite mantener el ductus abierto por un proceso donde intervienen canales de potasio sensibles a oxígeno que modifican el potencial de membrana de las células musculares (29).

Las prostaglandinas son sintetizadas a partir del ácido araquidónico gracias a las enzimas ciclooxigenasas COX 1 y COX 2 que se encuentran en el músculo ductal. La principal fuente es la placenta y son metabolizadas fundamentalmente en los pulmones. Por ello, durante la vida fetal, donde el flujo pulmonar está disminuido, se producen una menor eliminación de las mismas favoreciendo la permeabilidad del DA. La prostaglandina E2 (PGE₂) es la más importante (29).

El óxido nítrico es producido por las enzimas sintetasas del endotelio luminal, así como, el endotelio de la *vasa vasorum* y a través de la producción de GMPc produce vasodilatación del ductus durante la vida fetal. Existe una relación compensatoria entre el NO y las PGE₂ de forma que cuando disminuye la concentración de uno, aumenta la del otro a nivel ductal. Esto podría explicar la ausencia del cierre ductal cuando se administran inhibidores de la COX a dosis habituales como son los antiinflamatorios no esteroideos (29).

Además, existen otros factores como la adenosina, péptido natriurético auricular y el monóxido de carbono endógeno que dilatan el DA mediante la producción de AMPc y GMPc los dos últimos (16,39,40).

En cuanto al cierre del ductus tras el nacimiento, existen varias hipótesis como la posible elongación, compresión y formación de trombos en su interior propiciando una interrupción del flujo o la existencia de contracciones musculares (16,21,41).

Sin embargo, la hipótesis más reciente es que el cierre ductal se debe a una contracción de las células de músculo liso propiciado por dos eventos fundamentalmente (16):

1. El descenso progresivo de las prostaglandinas E2 en sangre hasta el clampaje del cordón umbilical, eliminando la mayor fuente de PGE2: la placenta.
2. El inicio de la ventilación pulmonar neonatal gracias al descenso de las resistencias vasculares pulmonares y al aumento de la perfusión pulmonar donde se metabolizan las prostaglandinas residuales.

En dicha transición fetal a la neonatal ocurren cambios hemodinámicos tales como la dirección del flujo ductal que intraútero el shunt es derecha-izquierda y al nacimiento con la caída de las resistencias pulmonares inicialmente es bidireccional y posteriormente izquierda-derecha hasta que cesa con el cierre del ductus en torno a las 48 horas de vida en neonatos a término. En los neonatos pretérmino el tiempo necesario para el cierre ductal suele mayor cuanto menor es la edad gestacional y el peso al nacimiento (16,42).

Inicialmente se produce el cierre funcional del ductus. En recién nacidos a término, el cierre funcional del ductus es del 50% en las primeras 24 horas, el 90% en las primeras 48 horas y cerca del 100% a las 72 horas de vida (43). El cierre funcional en recién nacidos pretérmino mayores o iguales a 30 semanas de gestación ocurre en torno a la 4ª semana de vida, mientras que en aquellos menores de 30 semanas en torno al 65% permanece abierto (43). Sin embargo, el cierre anatómico y total no se produce hasta las 2-3 semanas posteriores en recién nacidos a término. El cierre anatómico se debe a un conjunto de mecanismos que consisten en la migración y proliferación de las células del músculo liso, producción del tejido extracelular e interacción de las células endoteliales con las células de la sangre. La estructura residual es el ligamento arterioso (14,30).

El uso de corticoesteroides prenatales para favorecer la maduración pulmonar fetal en las madres con amenazas de partos pretérminos, protege a los recién nacidos de la persistencia del ductus al modificar la sensibilidad del mismo a las prostaglandinas y al oxígeno (43,44).

Las madres con diabetes gestacional, hemorragias anteparto o con corioamnionitis favorecen la persistencia del ductus abierto gracias a que dichas situaciones de inflamación incrementan la actividad de la enzima ciclooxygenasa así como la producción de prostaglandinas E2 a través del ductus (43).

Tras el nacimiento, existen otros factores mecánicos que retrasan el cierre ductal, como la sobrecarga de volumen a través de las entradas intravenosas en los primeros días de vida, la insuficiencia adrenal precoz por isquemia perinatal, que provoca una disminución de la cantidad de cortisol en sangre (el cual actúa inhibiendo la producción de prostaglandinas vasodilatadoras), las infecciones postnatales, a través de la producción de mediadores inflamatorios que producen prostaglandinas, y la ventilación mecánica, que provoca un daño en el tejido pulmonar y, secundariamente, se produce ácido araquidónico, precursor de prostaglandinas (29,45–49). Las situaciones de hipoxia y APGAR bajos al nacimiento también están relacionadas con la persistencia del ductus (43).

La situación de trombocitopenia y la disfunción plaquetaria contribuyen al cierre inefectivo del DAP en recién nacidos pretérmino. Se ha concluido que el recuento de plaquetas bajo el tercer día de vida es potencialmente útil para identificar a los pacientes con riesgo de DAP con repercusión hemodinámica. Sin embargo, no se recomienda la administración de transfusiones de plaquetas para facilitar su cierre porque está relacionado con un incremento de hemorragia intraventricular cerebral (37,50,51).

En cuanto a la administración al nacimiento de surfactante pulmonar, no se ha encontrado que tenga un efecto directo sobre el cierre del ductus, sin embargo, al disminuir las resistencias vasculares pulmonares provoca un inicio del shunt de izquierda a derecha precoz con una presentación clínica más temprana de los síntomas (44). Por ello, la administración de surfactante puede causar cambios hemodinámicos en el paciente que favorezcan la aparición o exacerbación del ductus arterioso. De hecho, en un estudio reciente se encontró una mayor incidencia de ductus arterioso con afectación sistémica en pacientes que recibían surfactante precoz frente a los que no lo recibían (52). El síndrome de distrés respiratorio del recién nacido es uno de los factores más relacionados con la persistencia de ductus, hasta un 80% de los pacientes con dicha patología presentan persistencia del ductus y se hipotetiza que es debido al aumento de las prostaglandinas E2 en sangre provocadas por el daño pulmonar (43).

Los nuevos fármacos destinados al cierre del DA bloquean las vías de producción de prostaglandinas como es la inhibición de la enzima ciclooxigenasa (COX) o de la enzima peroxidasa (POX). Dichos fármacos no están exentos de efectos y en ocasiones las indicaciones son controvertidas (29).

La indometacina y el ibuprofeno son inhibidores no selectivos de la COX evitando la

conversión de ácido araquidónico en prostaglandinas. El paracetamol inhibe de forma selectiva la enzima POX que cataboliza la conversión de PG_2 a PGH_2 , sin otra vasoconstricción periférica e independientemente de la enzima COX (29).

Los glucocorticoides únicamente tienen efecto vasoconstrictor cuando son combinados con los antiinflamatorios no esteroideos como resultado del descenso de la sensibilidad de las células musculares a las prostaglandinas (29).

○ **Diagnóstico clínico y ecocardiográfico.**

La clínica, que es diferente según la edad de aparición, nos puede arrojar una sospecha diagnóstica; sin embargo, el “Gold standard” para su diagnóstico es la ecocardiografía transtorácica que permite la valoración de la repercusión hemodinámica del mismo (13).

• **Diagnóstico clínico:**

En cuanto a la clínica, la mayoría de los ductus son asintomáticos, sobre todo cuando son de pequeño tamaño. Cuando éstos son de mayor tamaño en la exploración física se puede detectar un soplo continuo llamado “soplo en maquinaria”, que típicamente es más audible en el borde esternal izquierdo superior o en el área infraclavicular, junto a pulsos periféricos pulsátiles o aumentados (14,18).

En neonatos, la clínica de debut habitual consiste en un aumento de las necesidades de soporte respiratorio u oxigenoterapia, episodios de apneas o bradicardias, inestabilidad hemodinámica con acidosis metabólica e intolerancia alimentaria (11,14,37). En lactantes suele debutar con taquipnea, sudoración excesiva, dificultad en la alimentación o escasa ganancia ponderal. En niños mayores suelen presentar disnea de esfuerzo con mala tolerancia al ejercicio. Cuando se trata de ductus de gran tamaño que no han recibido tratamiento pueden producir una enfermedad vascular pulmonar irreversible por la exposición constante y prolongada del flujo. Esto provoca hipertrofia de la capa media de las arteriolas, así como, proliferación y fibrosis de la capa íntima ocasionando un aumento de la presión que excede la presión sistémica y, por tanto, provoca un cambio en la dirección del flujo de derecha a izquierda a través del ductus. La significación clínica resulta en cianosis y a largo plazo acropaquías que se observan en los dedos de los pies, pero no en las manos. El resultado de esta situación es el desarrollo de una hipertensión pulmonar irreversible que se denomina *fenómeno de Eisenmenger*. Cuando ocurre esta situación, el soplo se enmascara con la acentuación del segundo ruido cardíaco propio de la hipertensión

pulmonar (11,14,18,37).

Los ductus que son asintomáticos y no presentan soplo en la auscultación se denominan ductus silentes (18).

Por contraposición, la persistencia del ductus arterioso en prematuros que presentan repercusión hemodinámica es un factor de riesgo muy importante para desarrollar distintas patologías agudas que generan una mayor morbilidad a corto y largo plazo. Las complicaciones se deben a la magnitud del paso a través del ductus más que por su persistencia y son las siguientes (11):

- A nivel pulmonar, el aumento del flujo hacia los pulmones a través del ductus produce edema en la superficie alveolar generando una alteración en el intercambio gaseoso y, por tanto, en la ventilación y oxigenación. En el paciente se traduce en un aumento de las necesidades de soporte respiratorio y oxigenoterapia. El aumento de días con ventilación mecánica provoca una mayor estancia hospitalaria, así como, neumonías asociadas a la ventilación. Adicionalmente, el aumento de la presión pulmonar puede provocar Hemorragia Pulmonar Aguda siendo el periodo de mayor riesgo los primeros 7 días de vida y en menores de 29 semanas de gestación (11,53). Dicho aumento de presión y flujo pulmonar mantenido en el tiempo predispone a cambios crónicos pulmonares y un mayor riesgo de desarrollar displasia broncopulmonar que hasta en un 17% de los casos estará asociado a Hipertensión pulmonar (11,54). Existe asociación entre DAP y displasia broncopulmonar cuando el shunt es moderado o severo, persiste más de 7-10 días y dichos pacientes requieren ventilación mecánica o intubación durante más de 10 días (55).
- A nivel sistémico, el robo ductal del flujo sanguíneo durante la diástole hacia la circulación pulmonar provoca una hipoperfusión sistémica. Si repercute sobre la arteria mesentérica o en la aorta abdominal se puede comprometer la perfusión intestinal causando isquemia y necrosis (Enterocolitis Necrotizante) que en función del grado de afectación y del paciente puede ser subsidiarias de reparación quirúrgica. (11,43,56–59). Si se compromete el flujo renal se traduce en un aumento de la creatinina, hiponatremia y oliguria que activaría el sistema renina-angiotensina-aldosterona que podría agravar tanto el fallo renal como el cardíaco. A nivel cardíaco, la sobrecarga de volumen izquierda puede provocar disfunción diastólica ventricular con una función sistólica habitualmente conservada de forma inicial, pero con la evolución en ocasiones precisa soporte inotrópico para mantener el gasto

cardiaco del paciente (11,60). Además, la sobrecarga de volumen puede provocar aumento de las cavidades izquierdas del corazón (15,16). A nivel cerebral, la hipoperfusión puede provocar alteración en el desarrollo neuronal, así como, mayor riesgo de hemorragia intraventricular y leucomalacia periventricular (11,43,57). Se ha descrito asociación entre alteración en el neurodesarrollo en pacientes entre 1 y 3 años con la presencia de DAP tratados (61,62). De hecho, se ha demostrado una reducción de la velocidad del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media medida con ecografía (onda de Doppler-pulsado) a los 5 días de vida, así como, flujos diastólicos reversos en el tronco braquiocefálico a los dos días de vida en recién nacidos con DAP significativos; lo que explicaría dicha hipoperfusión cerebral (63). En la Figura 3 se aprecia el cambio en el flujo sanguíneo en el tronco braquiocefálico en un paciente sin ductus comparado con el flujo diastólico reverso en un paciente con DAP.

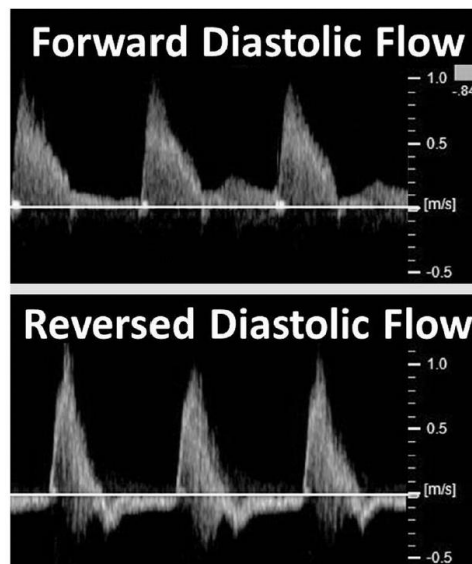


Figura 3. Flujo sanguíneo en tronco braquiocefálico en paciente sin DAP y con DAP. En la imagen de arriba se observa un flujo sistodiastólico adecuado en un paciente sin DAP y en la imagen de abajo se observa un flujo con diástole reversa propio de un paciente con DAP significativo. Imagen extraída de artículo de *Colm et al.* (63)

Sin embargo, la morbimortalidad en los pacientes pretérmino no solo está aumentada por la persistencia del ductus sino que es multifactorial influyendo además otros factores como la menor edad gestacional y la ausencia de administración corticoides prenatales, entre otros (43). En la siguiente figura (Figura 4) podemos observar los factores determinantes que condicionan la repercusión hemodinámica del ductus y la interconexión entre ellos.

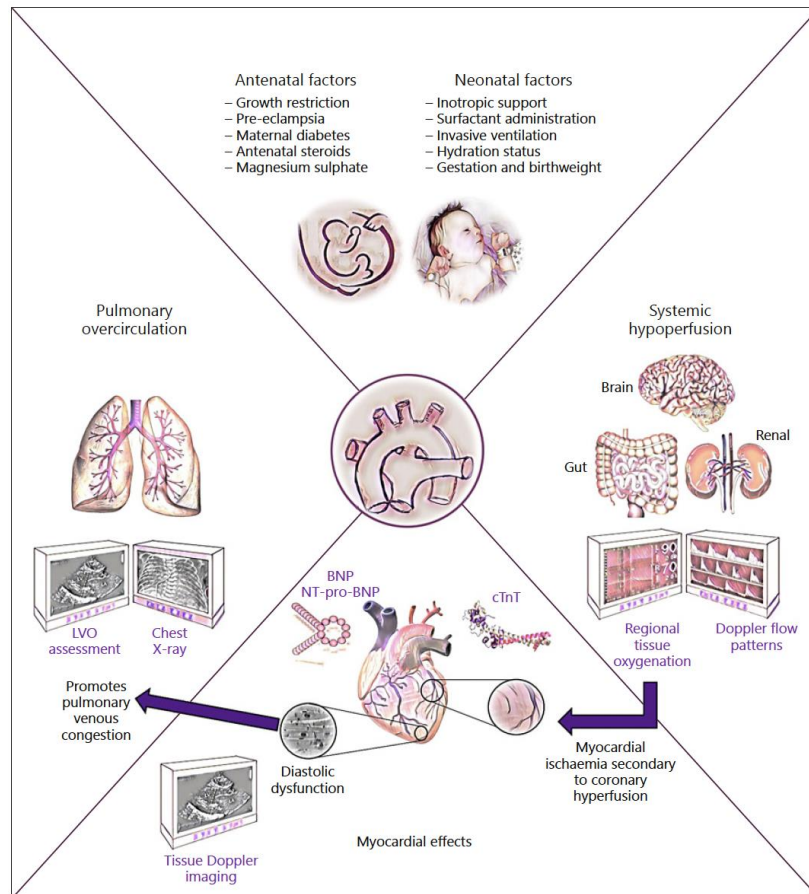


Figura 4. Determinantes de la repercusión hemodinámica del ductus.
Imagen extraída del artículo de *Smith et al.* (64).

- **Diagnóstico ecocardiográfico:**

- **Prenatal:**

El ductus arterioso se puede observar por primera vez mediante ecocardiografía fetal, habitualmente desde finales del primer trimestre de embarazo (65).

El plano más característico para ver el ductus en la ecocardiografía fetal es el llamado “Tres vasos o tres vasos tráquea” donde se aprecia de izquierda a derecha la arteria pulmonar, la arteria aorta y la vena cava superior cortados transversalmente y en disposición diagonal como se pueden observar en la figura número 5 y 6. Entre la arteria pulmonar y la aorta se encuentra el ductus que constituyen una estructura con forma de “V” invertida. Dicho plano sirve para detectar la lateralidad del arco aórtico, coartaciones o variantes de la normalidad aórticas, la presencia de anillos vasculares alrededor de la tráquea y otras estructuras como es la arteria subclavia aberrante derecha (14,65).



Figura 5. Plano de tres vasos.

Imagen A: Esquema. Imagen B: Modo B. Imagen C: Doppler color.
Imagen extraída de artículo de Muñoz H et al (65).

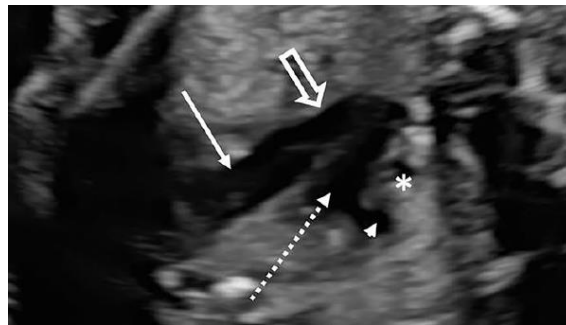


Figura 6. Plano de tres vasos tráquea de una ecocardiografía normal.

La flecha continua señala la arteria pulmonar que conecta con la aorta (flecha discontinua) a través del ductus arterioso (flecha sin relleno). La punta de la flecha señala la vena cava superior y el asterisco muestra la tráquea.
Imagen extraída de artículo de May LA et al. (14).

▪ Postnatal:

La confirmación de DAP se realiza mediante ecocardiografía transtorácica, con un transductor sectorial y usando los modos 2D y Doppler-color de ecógrafo. El plano paraesternal eje corto y supraesternal modificado con la muesca del ecógrafo orientada al mentón del paciente, también llamado “plano ductal”, son los más específicos para la detección del mismo. En la Figura 7 se observa el plano ductal (14,66). En el plano paraesternal eje corto, en visión bidimensional se observan las dos arterias pulmonares y la llamada “three-legged” que corresponde al ductus, donde se aprecia el tamaño y morfología, el grado y dirección del cortocircuito, el patrón de flujo y el flujo a través del tronco pulmonar y la arteria pulmonar izquierda. En el plano paraesternal eje largo, se valoran el tamaño de las cavidades izquierdas, así como, la función sistólica del ventrículo izquierdo mediante el modo M del ecógrafo (14,18,66).

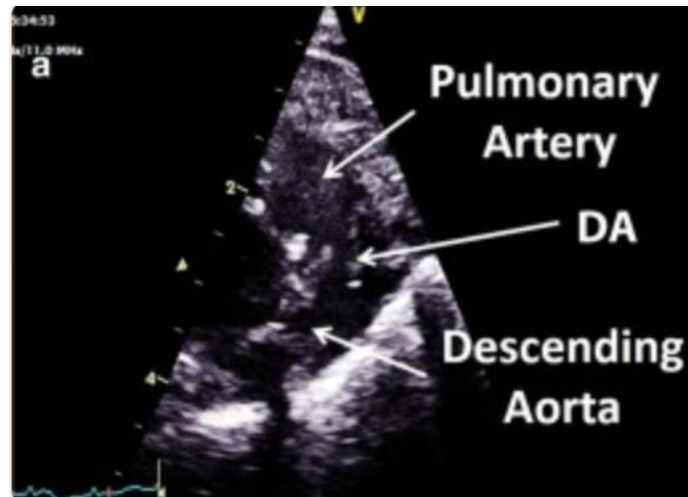


Figura 7. Plano ductal.
Imagen extraída de artículo de Groves AM et al. (66)

- **Patrones ecocardiográficos del DAP**

La valoración morfológica del flujo ductal se realiza mediante patrones ecocardiográficos obtenidos a través de la colocación del Doppler pulsado en la zona de máxima constricción ductal. Dichos patrones muestran la relación entre la velocidad sistólica y la velocidad diastólica a través del ductus y nos da información sobre el grado de constricción y probabilidad de cierre. A medida que se produce la constricción ductal, aumenta la velocidad de la sangre y la diferencia entre la velocidad sistólica (velocidad máxima) y velocidad diastólica (velocidad mínima) se reduce generando una relación velocidad sistólica/la velocidad diastólica menor de 2. Este patrón se denomina patrón continuo y refleja un cierre próximo del ductus (67–70). En la imagen D de la Figura 6 se observa el patrón continuo.

Cuando no se ha iniciado la constricción del mismo, se observan ambas velocidades bajas ($<1-1.5$ m/s) con una relación velocidad sistólica/ velocidad diastólica mayor de 2, determinando un patrón pulsátil de flujo ductal propio de ductus grandes, algunos de ellos con posible repercusión hemodinámica y con baja probabilidad de cierre espontáneo (67,68,70). El patrón pulsátil se representa en la imagen A de la Figura 8 y con distintos grados de constricción en la imagen B y C de la Figura 8.

Así, se ha encontrado asociación entre la relación de velocidad sistólica/velocidad diastólica mayor de 2 a las 48 horas de vida y la persistencia de un ductus grande al mes de vida en neonatos pretérminos menores de 32 semanas de gestación (71).

Adicionalmente, existe un patrón de flujo bidireccional. Esto significa que durante la sístole la sangre va de izquierda a derecha (la curva Doppler aparece encima de la línea de base y el flujo es rojo) y durante la diástole va de derecha a izquierda (debajo de la línea de base y flujo azul). En caso de que la dirección del flujo sea derecha a izquierda en más del 30% del ciclo cardiaco se considera que es un patrón propio de hipertensión pulmonar (67–70).

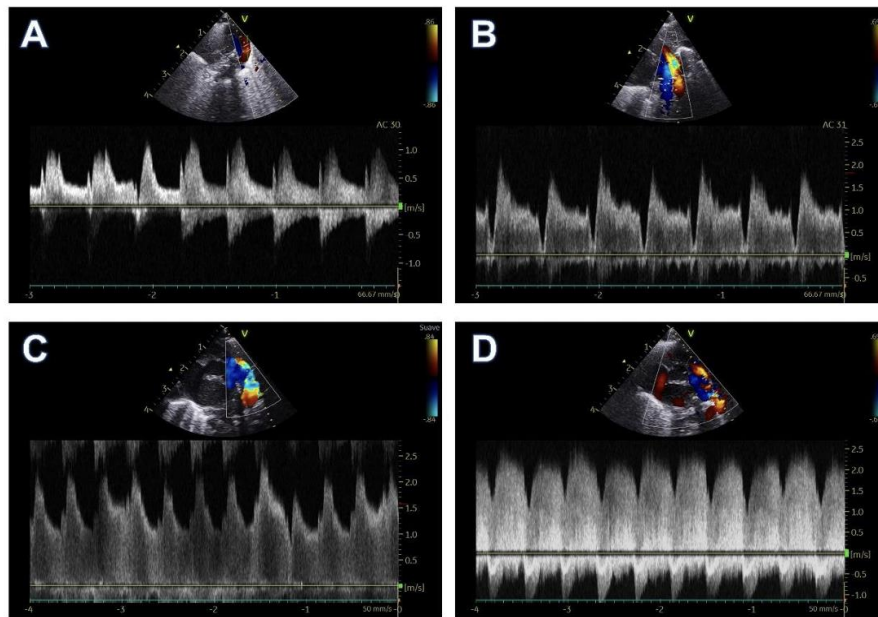


Figura 8. Patrones de flujo ductal medidos con Doppler pulsado.

A: Flujo pulsátil. B: Patrón intermedio en un ductus con inicio de constricción. C: Ductus con patrón de flujo intermedio con mayor grado de constricción. D: Ductus con patrón continuo. Imagen extraída del artículo Bravo Laguda MC et al. (70).

La radiografía de tórax no es necesaria para el diagnóstico del DAP, aunque en ocasiones se puede observar cardiomegalia, aumento de la vascularización pulmonar o aumento del tamaño del tronco pulmonar, especialmente en niños mayores (14).

La angiografía convencional es útil para determinar la intervención terapéutica y el dispositivo más adecuado en casos seleccionados, no se realiza de rutina. Gracias a los datos angiográficos surge el sistema de clasificación de *Krichenko* que divide el ductus en función de su morfología, como queda representado en la Figura 9. Así, el tipo A presenta una forma cónica con estrechamiento en la unión con la pulmonar, el tipo B incluye a los ductus cortos con mayor estrechamiento en la región aórtica, el tipo C son ductus tubulares y sin estrechamientos, el tipo D son tubulares con múltiples estrechamientos y el tipo E que son ductus elongados con una constricción cercana al borde anterior de la tráquea (14,18,72).

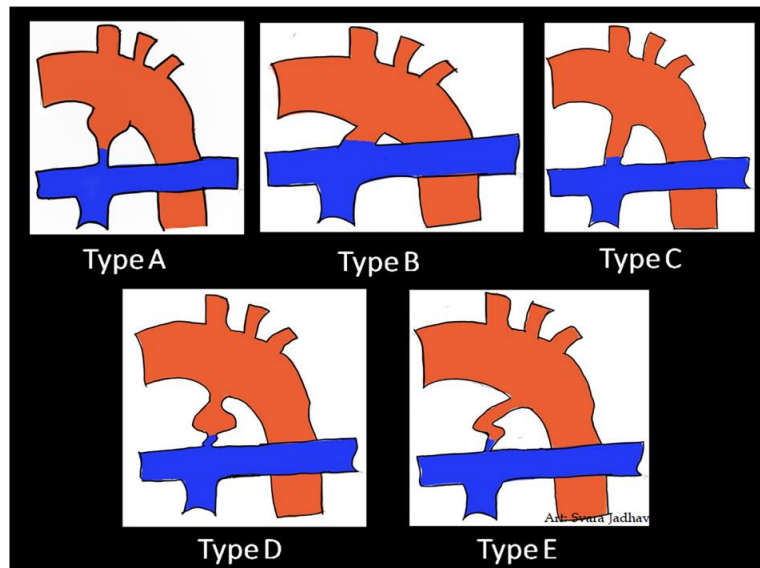


Figura 9. Sistema de clasificación de *Krichenko* del ductus.
Imagen extraída del artículo de May LA et al. (14).

La resonancia magnética cardíaca y la tomografía computarizada son útiles en pacientes que tienen una ventana acústica limitada en ecocardiográfica, así como, para definir estructuras adyacentes y planificar el abordaje quirúrgico (14).

○ **Ductus arterioso hemodinámicamente significativo.**

No existe un consenso internacional para la definición de Ductus Arterioso Persistente Hemodinámicamente Significativo (DAPHS), sin embargo, la mayoría de la Literatura lo define mediante una combinación de criterios clínicos y ecocardiográficos (60,64,73).

La prevalencia de DAPHS en recién nacidos con una edad gestacional entre 23 y 28 semanas es de en torno un 60%, la cual disminuye conforme aumenta la edad gestacional (61).

Entre los criterios clínicos más relevantes se incluyen el soplo cardíaco con pulsos periféricos saltones a la exploración física acompañados de taquipnea mantenida con aumento de las necesidades de soporte respiratorio y de oxigenoterapia, fallo renal, distensión abdominal con intolerancia alimentaria, bradicardias frecuentes, hipotensión diastólica o fallo cardíaco (20,61).

Todos los criterios ecocardiográficos planteados coinciden en ser consecuencia del robo del flujo de la circulación sistémica hacia la circulación pulmonar ocasionando una sobrecarga de volumen pulmonar y, por tanto, aumento de la precarga a las cavidades izquierdas. Los criterios ecocardiográficos más utilizados son el diámetro ductal mayor $>1,5$ mm, dilatación de la aurícula

izquierda que se objetiva mediante la relación entre la aurícula izquierda y raíz aórtica (LA/RAo) $\geq 1,4$, inversión de la relación E/A mitral con una ratio >1 , dilatación del ventrículo izquierdo con disfunción sistólica del mismo (Fracción de eyección menor al 50%) o la velocidad diastólica en rama pulmonar izquierda en región postductal $\geq 0,42$ m/s (20,60,64,73–79). Un diámetro ductal $\geq 1,5$ mm en las primeras horas de vida es predictivo del desarrollo de síntomas causados por DAP en recién nacidos de menos de 28 semanas gestacionales (20). El patrón del ductus también nos aporta información sobre el estado de repercusión hemodinámica, considerándose el patrón continuo o de cierre propio de los DAP sin repercusión hemodinámica y el patrón pulsátil característico del DAPHS (76,77).

A pesar de que se han descrito muchos parámetros ecocardiográficos que se pueden alterar en estos pacientes no existen un consenso establecido de cuántos parámetros ecocardiográficos deben estar alterados en DAPHS, ni cuales de ellos, ni sus puntos de corte, ni cuándo es el momento más óptimo para la realización de la ecocardiografía (64,74,79).

Existen factores genéticos que aumentan el riesgo del DAPHS como son los polimorfismos de nucleótidos localizados en el gen del factor de transcripción AP-2 β (rs987237) o en el gen del factor de necrosis tumoral (rs1056567) (61). Además, existe una mayor correlación de DAPHS entre gemelos monocigóticos que en gemelos dicigóticos, lo que implica una susceptibilidad genética significativa a la enfermedad (61,80).

Ante la necesidad de unificar dichos parámetros ecocardiográficos y clínicos aparecen una serie de “Scores diagnósticos” para poder estandarizar el manejo de los DAP hemodinámicamente significativos en las Unidades de Cuidados Intensivos siendo aún su uso muy restringido (37,81). Uno de ellos fue el score propuesto por *El-Khuffash* donde incluye parámetros como la edad gestacional, el diámetro ductal, gasto cardíaco izquierdo, velocidad máxima en m/s a través del ductus y velocidad al final de la diástole del ventrículo izquierdo medido mediante la onda a’ (60). Otro score fue el *Shaare Zedek score* que utiliza el diámetro ductal, la ratio LA/RAo, la presencia de flujo retrógrado en aorta abdominal y los patrones de flujo ductal. A cada uno de estos parámetros se les da una puntuación de 0-2, siendo la puntuación total de 0 a 8 puntos. Considerándose $>$ o igual a 6 puntos ductus hemodinámicamente significativo, entre 3-5 puntos en el límite de la significación hemodinámica y de 0-2 puntos como ductus no hemodinámicamente significativos. Ambos scores presentan similar capacidad para predecir el diagnóstico de DAPHS, enfermedad pulmonar crónica o la muerte por este motivo (81).

Existen otros parámetros bioquímicos que pueden predecir la repercusión hemodinámica del ductus como son las troponinas cardíacas T (TnT), el péptido natriurético auricular (PNA) y el péptido natriurético cerebral (PNC); sin embargo, son parámetros que no se solicitan de rutina en las unidades de Neonatología ya que no existe una fuerte evidencia para su recomendación en el manejo clínico habitual (37,64,69,82). El BNP es el parámetro que tiene mayor aplicación clínica por su buena correlación con los parámetros ecocardiográficos del ductus y su accesibilidad (69). La excreción urinaria de NT-proBNP, biomarcador activo del BNP, se encontró elevada en pacientes con ductus con repercusión moderada o severa y dichos niveles descendían tras cierre farmacológico del mismo (37).

Otro parámetro indirecto sobre repercusión hemodinámica del ductus es el Índice de Perfusión que da información del estado de la perfusión periférica del paciente obtenido mediante pulsioximetría (37). Dicho parámetro es objeto de estudio en el presente escrito y que desarrollaremos posteriormente en profundidad.

○ **Tratamiento del ductus.**

De acuerdo al tratamiento del DAP, existe gran controversia en cuanto al manejo del mismo en el periodo neonatal (83). Por un lado, en función del momento del inicio del tratamiento para el cierre ductal podemos distinguir:

- **Cierre profiláctico:**

Consiste en la administración del fármaco, fundamentalmente la indometacina, en las primeras 12 horas de vida en niños recién nacidos con bajo peso y edad gestacional (9). Se ha observado que esta estrategia disminuye las complicaciones a corto plazo como la hemorragia intraventricular severa o el posterior cierre quirúrgico del ductus; sin embargo, no disminuye la morbilidad a largo plazo relacionada con la displasia broncopulmonar, la enterocolitis necrotizante o alteración en el neurodesarrollo (9,37,60).

En otra revisión se planteó el ibuprofeno como uso profiláctico (< 24 horas de vida) en comparación con placebo o con la ausencia intervención. Se objetivó un descenso en la persistencia del DA entre el 3er y 4º día de vida, así como, en el uso de otras terapias para su cierre posterior. Los efectos adversos del ibuprofeno fueron oliguria, aumento de los niveles de creatinina sérica y mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal. No hubo diferencia en la patología pulmonar crónica, en la enterocolitis necrotizante, en el tiempo en alcanzar una pauta de alimentación completa ni en

la mortalidad. El grupo de control presentó un cierre espontáneo de un 58% entre el 3er y 4º día de vida (84).

Por tanto, dado que los efectos secundarios de exponer precozmente a un prematuro al fármaco superan los beneficios, sobre todo a largo plazo, y la alta probabilidad de cierre espontáneo, la evidencia actual no respalda el uso de tratamiento profiláctico para el cierre del ductus (9,84).

- **Cierre presintomático:**

Se caracteriza por el inicio del tratamiento para el cierre del ductus, en las primeras 72 horas de vida, antes de la aparición de síntomas y en neonatos en los que se le realiza una ecocardiografía precoz por presentar alto riesgo de ductus arterioso con repercusión (<28 semanas de gestación o <1000g). Así, en estos pacientes con DAPHS y asintomáticos, el tratamiento precoz aumenta la probabilidad del cierre ductal. En contraposición, dicha estrategia puede provocar daño renal precoz por la nefrotoxicidad de los fármacos como el ibuprofeno (9,20,84).

Se ha demostrado que existen características de los pacientes con ductus arterioso persistente (diámetro del ductus, gasto cardíaco izquierdo, velocidad máxima del ductus y función diastólica del ventrículo izquierdo) durante la primera semana de vida que nos permiten identificar entre los pacientes que desarrollaran patología pulmonar crónica o muerte frente a los que no, sin embargo no hay recomendación actual de administrar tratamiento en pacientes presintomáticos con alteración ecocardiográfica del DAP (60,73).

- **Cierre sintomático (precoz o tardío):**

El tratamiento sintomático se divide en precoz con < 6 días de vida o tardío $\geq$ 6 días de vida (37). El cierre sintomático es el más usado y un retraso en la administración del fármaco cuando el DAP es hemodinámicamente significativo puede disminuir la efectividad de los mismos (9).

Por otro lado, en función de las estrategias terapéuticas utilizadas se plantean distintos manejos:

- **Tratamiento conservador:**

Dado que la frecuencia del cierre espontáneo del ductus arterioso en el recién nacido pretérmino es alta, en la última década ha habido una tendencia hacia el manejo conservador del mismo evitando estrategias farmacológicas o quirúrgicas. En menores de 28 semanas el cierre espontáneo es menor y el tiempo que tarda en cerrarse el DA es mayor cuanto menor es la edad gestacional

(20).

En un estudio en menores de 28 semanas donde se comparaba el tratamiento farmacológico precoz (antes del 6° día de vida) en DAP moderados/grandes con un enfoque conservador se observó que la administración de tratamiento no redujo las ligaduras de DA posteriormente ni la presencia de DA al alta, además retrasó la adquisición de la alimentación completa y se asoció con más tasas de sepsis de aparición tardía (85).

El manejo conservador consiste en una serie de estrategias cuyo objetivo común es la disminución de la precarga cardíaca, la optimización de la ventilación reduciendo el exceso de flujo pulmonar, así como, la optimización de la perfusión periférica (9,37,86). Así, la restricción de la fluidoterapia (máximo 130 ml/kg/día a partir del 4 día de vida) y el uso de diuréticos disminuyen la precarga (9,86). Sin embargo, los diuréticos como la furosemida deben de utilizarse con precaución porque pueden prolongar la persistencia del DAP al producir prostaglandinas a nivel renal (9).

Se recomienda un aumento de la presión al final de la espiración por encima de 5 milibares para asegurar un adecuado reclutamiento alveolar que mejore la oxigenación y aumente la presión a nivel pulmonar para reducir el cortocircuito de izquierda a derecha a través del DAP (9,86). Otras medidas que reducen el flujo pulmonar son la hipercapnia permisiva, así como, evitar situaciones que disminuyan las resistencias pulmonares como la alcalosis metabólica o la oxigenoterapia (9,87).

Para evitar la hipoperfusión periférica, en ocasiones se administran inotrópicos que ayudan a mantener un gasto cardíaco adecuado (37). El hematocrito se debe mantener por encima de 35-40% para reducir el shunt a través de la arteria pulmonar (9,86).

Existe una tendencia actual que plantea el manejo conservador como una opción óptima en las Unidades de Cuidados Neonatales que no está asociada a un aumento de la morbilidad neonatal; sin embargo, el manejo debe de ser individualizado en función de las características de cada paciente (9,88,89).

- **Tratamiento médico:**

La efectividad del tratamiento no sólo depende del fármaco administrado, sino también del momento, de la dosis o de la maduración del neonato en el momento de la administración (37).

Por este motivo, es difícil interpretar cuándo y cuál es la pauta farmacológica más adecuada (83). Todos los fármacos administrados para el cierre del ductus tienen como objetivo común el descenso de la producción de prostaglandinas (9).

En los estudios recientes, el ibuprofeno (10 mg/kg/día el primer día seguido de dos días a 5 mg/kg/día administrados cada 12-24 horas, 3 dosis totales) es más eficaz que el paracetamol (15 mg/kg/dosis cada 6 horas durante 3-7 días), con menos efectos secundarios que la indometacina y su administración oral y precoz parece ser más efectiva (37,90). La efectividad de cierre del DAPHS con ibuprofeno es de un 78% frente al paracetamol que es del 52% (p 0,026) (37,91).

Se dispone de evidencia sólida sobre la recomendación del uso de ibuprofeno frente a indometacina, con resultados en la reducción de enterocolitis necrotizante (con un RR de 0,68 (IC del 95%: 0,49-0,94)), reducción en la oliguria (RR 0,28 (IC del 95%: 0,14-0,54)) y menor cociente de creatinina sérica/plasmática a las 72 horas después del inicio del tratamiento (DM -8.12 $\mu\text{mol/l}$ (IC del 95 %: -10,81 a -5,43)) (92).

La tasa de cierre con ibuprofeno es en torno a un 75% cuando este se administra antes de la primera semana de vida (93). Sin embargo, no existe diferencias significativas en cuanto a morbilidad entre los tres fármacos (37,94).

Así, el ibuprofeno oral a altas dosis (15-20 mg/kg/día seguida de 7.5-10 mg/kg administrada cada 12-24 horas, un total de 3 dosis) es superior a dosis estándar de ibuprofeno intravenoso (10 mg/kg/día el primer día seguido de dos días a 5 mg/kg/día administrados cada 12-24 horas, 3 dosis totales) (OR 3,59 (IC del 95%: 1,64-8,17)) o indometacina intravenosa (0,1 a 0,3 mg/kg cada 12-24 horas, 3 dosis totales) (OR 2,35 (IC del 95%: 1,08-5,31)) en el cierre de DAPHS (61,90). Además, las dosis estándares de ibuprofeno oral son más efectivas que el paracetamol oral, siendo el cierre más precoz cuando las dosis de ibuprofeno son altas y sin objetivar un aumento de efectos adversos renales, gastrointestinales ni hematológicos en comparación con las dosis estándares (61,95).

La administración de ibuprofeno en las primeras 72 horas prefiere limitarse puesto que no reduce el riesgo de displasia broncopulmonar severa ni la muerte en comparación con el placebo. En contraposición, si reduce la necesidad de ser cerrado con dispositivo o cirugía en un segundo tiempo (83,96).

El uso de paracetamol se plantea cuando los inhibidores de COX están contraindicados o

son inefectivos. Se presenta como una alternativa no inferior al ibuprofeno o la indometacina y con menos efectos secundarios (83). Sin embargo, en estudios recientes en pacientes con prematuridad extrema o muy bajo peso la constricción ductal con paracetamol fue inferior a la de la indometacina o el ibuprofeno, precisando un cierre percutáneo del DA en un segundo tiempo (83,97,98).

En los pacientes con DAPHS resistente a la monoterapia, se podría plantear un tratamiento combinado con paracetamol e ibuprofeno a las dosis habituales (99).

El inicio de tratamiento para el ductus implica vigilar la interacción con otros fármacos habituales en prematuros como es la gentamicina que es un fármaco antibiótico habitualmente utilizado en neonatos pretérmino y que su uso concurrente con antiinflamatorios no esteroideos como indometacina o ibuprofeno aumenta el riesgo de nefrotoxicidad en un 6% (9,100).

- **Tratamiento quirúrgico:**

Si el manejo farmacológico no es exitoso o está contraindicado, se recurre al cierre quirúrgico del ductus que consiste en el cierre físico del mismo para ocluir el flujo a través y puede realizarse mediante ligadura directa o cierre percutáneo.

La ligadura quirúrgica consiste en la colocación de un “clip vascular” en el ductus mediante una toracotomía lateral izquierda (9). La ligadura quirúrgica frente al tratamiento farmacológico se asocia a un descenso en la mortalidad, con una OR 0.54 (IC 95% (0.38-0,77)). Sin embargo, los pacientes que sobreviven tienen más riesgo de alteración del neurodesarrollo y a la aparición de retinopatía grave (101).

Sin embargo, es una técnica que presenta complicaciones hasta en un 44% de los pacientes (20). Las complicaciones más importantes son el síndrome postligadura, fracaso renal agudo, disfunción de cuerdas vocales, quilotórax, neumotórax o parálisis de diafragma (9,20).

El cierre percutáneo es una técnica novedosa que en los últimos años está reemplazando a la ligadura directa y que requiere un aprendizaje previo (9,37). Consiste en la colocación de un dispositivo intravascular tipo *Amplatzer*® en el ductus arterioso desde un vaso periférico, habitualmente desde la vena femoral. Esta técnica está ganando importancia en los neonatos de bajo peso por la aparición de nuevo dispositivos aptos para su tamaño. Presenta menos complicaciones que la ligación directa y son fundamentalmente la insuficiencia tricúspide por

trauma directo en la valva, la embolización del dispositivo que migre hacia la arteria pulmonar o la pérdida de sangre significativa que requiera transfusión. No hay contraindicaciones específicas, únicamente valorar el posible daño renal con el uso del contraste para la angiografía (9,102). La técnica se puede realizar tanto en la sala de hemodinámica como al lado de la cama del paciente si existe fluoroscopia portátil (37).

En un estudio en pacientes prematuros con DAP y peso entre 700 y 2000g, la colocación de un dispositivo tipo *Amplatzer*[®] fue exitosa en el 95.5%. En el seguimiento a los 6 meses de vida, estaba insertado adecuadamente y sin cortocircuito residual en el 100% de los pacientes menores de 2kg (102).

3. ÍNDICE DE PERFUSIÓN:

La repercusión hemodinámica del DAP presenta una gran variabilidad a lo largo del tiempo, siendo necesaria una monitorización continua del estado circulatorio y de oxigenación de estos pacientes. Sin embargo, no siempre existe acceso para la realización de una ecocardiografía en las Unidades de Cuidados Neonatales. Por ello, existen unos parámetros que nos permiten estimar la repercusión del DAP de forma indirecta y temprana para evitar los posibles efectos adversos derivados y beneficiarse de un tratamiento precoz (103).

○ **Concepto.**

Uno de los parámetros que se monitoriza de forma continua es el índice de perfusión que mediante oximetría de pulso nos proporciona información indirecta y no invasiva sobre la perfusión periférica (103,104).

El índice de perfusión, obtenido a través de señal infrarroja procedente de un monitor de pulsioximetría, se calcula mediante una ratio entre la cantidad de luz absorbida por los componentes pulsátiles y los no pulsátiles de los tejidos periféricos, estimando así la “fuerza” del pulso arterial (103–106).

Los pulsioxímetros generan una onda de fotopletismografía mediante dos luces emisoras de diodo con longitudes de onda infrarrojas y rojas, de 940 nm y 660 nm, respectivamente. La forma de onda que se obtiene es una representación amortiguada de las formas de onda de las grandes arterias y muestra la frecuencia, el ritmo y la amplitud del pulso periférico. La amplitud de la onda indica el volumen de sangre que llega a las vasculatura periférica dando información sobre dilatación o constricción vascular. Cuando existe una hipoperfusión periférica por una redistribución sanguínea a los órganos vitales como son cerebro, corazón o glándulas suprarrenales, la proporción de luz absorbida del componente pulsátil periférico disminuye, así como, el IP (107–109). Por ello, el índice de perfusión también es útil para reflejar cambios hemodinámicos precoces en pacientes críticos (108,110).

○ **Índice de perfusión en recién nacidos.**

• **Valores del índice de perfusión en recién nacidos.**

Los valores de referencia del IP en la literatura presentan una amplia variabilidad. En un estudio reciente realizado en Kerala (India) se obtuvo que la mediana del IP preductal en recién nacidos era de 2,77 (RIQ 1,83-3,93) y IP postductales era 2,38 (RIQ 1,41-3,55). Dicho estudio incluía

recién nacidos tanto a término como pretérmino entre 2018 y 2021 y las medidas fueron recogidas en la primera semana de vida. Estos valores presentan diferencias significativas con los obtenidos en otros países como China o Turquía y hace referencia que dicha heterogeneidad puede estar explicada por factores como el clima o la variabilidad genética de cada zona (109,111,112). En la actualidad no se dispone de estudios específicos que proporcionen valores de referencia del índice de perfusión en población infantil española.

El índice de perfusión en prematuros es una medida reproducible y presenta valores más altos cuando es obtenida del miembro superior derecho (circulación preductal). Diferencias significativas entre el índice de perfusión de miembro superior derecho con respecto a miembros inferiores puede sugerir cambios circulatorias en dichos pacientes (108).

El valor promedio del IP medido en miembro superior derecho observado en recién nacidos pretérmino en un Hospital de Turquía fue de 0.7 (0.29-1.35) el primer día de vida y ascendió a 1.4 el cuarto día de vida, en un subgrupo de pacientes con DAPHS presentaron un IP significativamente menor en el primer y segundo día en comparación a los pacientes que no presentaban DAP (82,111). En otro estudio de *Hakan* realizado en pretérminos sanos en otro Hospital de Turquía el valor del IP preductal fue de 0.88 (0.60-1.26) y postductal de 0.61 (0.35-0.92) en el primer día de vida, siendo el valor preductal más alto que el postductal de forma significativamente hasta el quinto día de vida (111). Los valores más bajos obtenidos en prematuros de Países Bajos fueron en las primeras 12-18 horas de vida (104,113,114). No obstante, la gran variabilidad de los valores obtenidos ha propiciado que la tendencia del IP tenga más aplicabilidad clínica que valores puntuales aislados (104,111,115). Sin embargo, la presencia de DAP con repercusión hemodinámica implicaría un empeoramiento en la perfusión de la circulación post-ductal viéndose reflejado en el IP. Numerosos estudios determinan que la medida aislada de la IP post-ductal no es suficiente para diferenciar aquellos pacientes con y sin DAPHS (116). Sin embargo, se ha observado que el incremento entre la diferencia del IP pre y post-ductal (ΔIP) se encuentra aumentado en pacientes con DAPHS (17). Existe controversia sobre los puntos de corte para que ΔIP resulte significativa, siendo utilizados en estudios recientes valores de $\Delta IP > 0.85$ (S:80%, E:94%) (el primer día de vida) y $\Delta IP > 0.95$ (S:80%, E:88%) (el tercer día de vida) (105). En estudios como el de *Nitzan et al.* plantea que el IP postductal en los DAPHS aumenta después de la primera semana de vida y por tanto, no existe una aumento de ΔIP . Estos resultados arrojan conclusiones distintas a la mayoría de las publicaciones y demuestra la controversia existente (15).

Adicionalmente, se han planteado histogramas de la monitorización del índice de perfusión preductal para predecir aquellos ductus que son hemodinámicamente significativos en prematuros menores o iguales a 29 semanas de vida comparados con pretérminos que no presentan DAPHS; establecen que la presencia de un $IP < 0,4$ durante $> 10\%$ del registro junto a la presencia de un $IP > 2$ durante $> 8\%$ del tiempo es predictivo de que dicho DAP precisa tratamiento (S:77%, E:96%, VPP:94%, VPN:81%) (103).

○ **Factores modificadores.**

Estos cambios de IP pueden estar influenciados por cambios en el volumen circulatorio, tono vasomotor (vasoconstricción o vasodilatación en relación con una disminución o aumento de IP respectivamente) y la temperatura de los tejidos (113,117–119). Se ha descrito unos valores de IP más altos en el sexo masculino, mayor edad gestacional o mayor peso, mientras que se han encontrado en IP menores en pacientes que precisan soporte respiratorio o la administración de catecolaminas (104,109). Un ejemplo de ello sería la dopamina por su acción vasoconstrictora periférica que supera el efecto inotrópico y cronotrópico positivo en dosis moderadas (104,120). El ambiente perinatal también influye en el IP de los recién nacidos pretérmino. Así, los pacientes prematuros con enfermedad de la membrana hialina severa presentan IP más bajos que en los pacientes controles y la administración de surfactante exógeno provoca el aumento del IP y por tanto, de la perfusión periférica y pulmonar mejorando la gravedad de la enfermedad pulmonar (121).

Los valores bajos del índice de perfusión también pueden reflejar la presencia de enfermedad crítica en los recién nacidos como sepsis precoz, neumonía, hemorragia intraventricular o enterocolitis necrotizante (109,122). Se ha utilizado un IP inferior a 1,24 como umbral para diagnosticar a un bebé con una enfermedad neonatal grave (122,123).

En un estudio realizado en Japón, en prematuros menores de 32 semanas de gestación plantea que un descenso del IP se asoció con un descenso de la velocidad del flujo en la vena cava superior medida por ecocardiografía y esto podría ser un factor de riesgo de hemorragia cerebral intraventricular. El IP de 0,44 fue mejor punto de corte para detectar una velocidad baja del flujo en la vena cava superior (S: 87,5 %, E: 86,3 %, VPP: 38,9 %, VPN: 98,6 %). Por ello, establecen que el índice de perfusión debe ser evaluado en el manejo cardiovascular del prematuro (124).

En una revisión sistemática reciente, se planea que tanto el IP como el ΔIP presentan un papel fundamental en la evaluación hemodinámica neonatal (122). Resultado de ello es que en uno de

los estudios que incluye se objetivó que tanto el IP como el Δ IP eran mayores en recién nacidos por cesárea, lo que reflejaba cambios hemodinámicos significativos neonatales (122,123). Por otro lado, la reducción del índice de perfusión también es útil en la detección temprana de neonatos expuestos a corioamnionitis materna subclínica, así como, en la detección de cardiopatías congénitas que cursa con obstrucción a la salida del ventrículo izquierdo (109,122,125,126).

- **Relación del índice de perfusión y sepsis neonatal.**

La sepsis neonatal es la segunda causa de mortalidad neonatal a nivel mundial. La detección tardía de la misma contribuye al aumento de la mortalidad de forma significativa (127).

La detección de sepsis en neonatos suele ocurrir cuando hay cambios clínicos evidentes como aumento de la frecuencia cardíaca, descenso de la tensión arterial, alteración en el relleno capilar o en la diuresis entre otros; todos ellos representan cambios de la macrocirculación. La situación ideal sería la detección temprana mediante disfunción microcirculatoria puesto que preceden a los cambios macrocirculatorios que supondría un aumento de la supervivencia. El IP es un parámetro que nos informa sobre la microcirculación (127–129). Se ha demostrado que el IP está disminuido en recién nacidos con sepsis y shock, aunque no se ha considerado un factor independiente de mortalidad. El IP puede utilizarse como una herramienta más en la monitorización de los neonatos con sospecha de sepsis debiéndose valorar junto a otros signos y síntomas clínicos (127,130,131). En un estudio realizado en recién nacidos pretérmino ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales se observó que el IP < 0,88 medido 24 horas anteriores al desarrollo de la sepsis clínica como marcador de disfunción microcirculatoria y por tanto de septicemia, presentó una sensibilidad del 89,47% (IC 95% (78,48-96,04%), una especificidad del 56% (IC 95% (34,93-75,60), un valor predictivo positivo del 82,26 % (IC 95% (74,70-87,92%) y un valor predictivo negativo del 70% (IC 95% (50,36-84,29%) en la detección de sepsis adquirida en el hospital (130).

- **Relación del índice de perfusión con cardiopatías congénitas neonatales.**

Las cardiopatías congénitas son las malformaciones neonatales más frecuentes, con una prevalencia de 0,8-1% y sigue siendo una causa de muerte importante en los países desarrollados, algunas incluso durante el periodo neonatal. Por ello, una detección temprana con la implantación de un tratamiento precoz puede mejorar la supervivencia de estos pacientes (132,133).

Los avances en la ecocardiografía prenatal han aumentado significativamente la detección de estas enfermedades. Sin embargo, existen limitaciones no solo físicas por la experiencia del

ecografista, la posición del feto, la semana gestacional o el ecógrafo utilizado sino por la distinta fisiología circulatoria entre el feto y el neonato. Por tanto, es necesario herramientas postnatales para su detección como son la exploración física durante su estancia en Maternidad y el screening de saturación de oxígeno pre y postductal con pulsioxímetro (132). Este último consiste en la medición simultánea de la saturación de oxígeno con el pulsioxímetro en la mano derecha (circulación preductal) y el pie (circulación postductal) entre las 12-24 horas de vida; estando alterado si ambas saturaciones son menores de 90-95%, alguna es menor de 90% o hay una diferencia de al menos 3% entre dichas saturaciones (134).

La principal limitación de este screening es la baja sensibilidad para la detección de los defectos obstructivos del flujo de salida del ventrículo izquierdo como es la coartación de aorta, la interrupción del arco aórtico, la estenosis aórtica crítica o el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico que por añadido, también pueden pasar desapercibidas en la exploración física en la Maternidad (132).

Existen varios estudios que plantean el IP como herramienta complementaria al screening clásico de saturación de oxígeno pre y postductal de cribado de cardiopatías congénita, así como, el valor umbral por debajo del cual sería una detección precisa. Todos ellos son inconsistentes y poco extrapolables a la población general (135).

El primer estudio en relación fue realizado por *Graneli* et al. que planteaban que un IP pre o postductal inferior a 0,70 en las primeras 120 horas de vida indicaba enfermedad pudiendo tratarse de una cardiopatía congénita ductus dependiente y que el uso del IP podría ser una herramienta prometedora para su detección temprana (132,136). Posteriormente, hubo otros estudios como el de *Schena* et al. quienes establecen que el IP confiere sensibilidad adicional al screening clásico de cardiopatías, que únicamente incluye la saturación de oxígeno, puesto que el IP <0,90 fue capaz de detectar un paciente con coartación de aorta que presentaban el screening previo normal (132). Otro estudio plantea que la combinación de la medición del IP y de la saturación de oxígeno preductal y postductal medidos en las primeras 24 horas de vida en recién nacidos a término puede tener importancia en la detección de cardiopatías congénitas menores (133). Adicionalmente, el índice de perfusión presenta una correlación significativa con el gasto cardiaco de ventrículo izquierdo en los recién nacidos a término en el momento de realización del screening de cardiopatías clásico por lo que también se plantea que podría plantearse para mejorar la precisión en de dicho screening (137).

Sin embargo, dada la falta de datos publicados, la heterogeneidad de los mismos tanto en población como en valores umbrales y la alta tasa de falsos positivos en los estudios, el uso de IP

en la detección de cardiopatías congénitas actualmente no puede ser utilizada como una herramienta adicional en el estudio del recién nacido, necesitándose estudios de mayor calidad y población que lo respalde (135,138).

JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

1. JUSTIFICACIÓN

Gracias a los avances experimentados en la Neonatología y la Obstetricia cada vez existe una mayor supervivencia de los pacientes prematuros de menor edad gestacional. Estos pacientes presentan una serie de comorbilidades cuyo diagnóstico y tratamiento precoz favorece su supervivencia. Entre ellos se encuentra el ductus arterioso persistente que, como se ha comentado en el apartado de Introducción, cuando presenta repercusión hemodinámica puede causar un daño pulmonar severo, así como de otros órganos sistémicos provocando un aumento significativo de la mortalidad. Por lo tanto, su detención precoz es importante; sin embargo, el patrón de oro para el diagnóstico es la ecocardiografía que no siempre está disponible por falta de profesionales formados en la técnica o de recursos en centros sanitarios.

Y dado que estos pacientes están sometidos a una gran cantidad de pruebas que derivan fundamentalmente de las patologías propias de la prematuridad, es interesante que con la monitorización habitual del recién nacido seamos capaces de detectar si un ductus presenta repercusión hemodinámica o no. Es por ello que planteamos la utilización del índice de perfusión como un parámetro de la monitorización habitual del recién nacido, no invasivo y que mediante pulsioximetría nos aporta información de la perfusión periférica del paciente y así, poder estimar la repercusión del ductus. Además, es una técnica que se puede realizar en cualquier centro sanitario, mediante un pulsioxímetro y sin necesidad de formación específica previa.

En la literatura existe controversia en cuanto a la relación del índice de perfusión y el ductus arterioso con repercusión hemodinámica en prematuros y no existen descritos unos valores de referencia normales en población española de pacientes pretérminos.

2. HIPÓTESIS:

La presencia de un ductus arterioso con repercusión hemodinámica altera la perfusión de los tejidos periféricos de la circulación post-ductal, observándose un cambio en el índice de perfusión.

3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO:

Objetivo Principal:

- Estudiar la relación existente el índice de perfusión en recién nacidos prematuros con DAPHS.

Objetivos secundarios:

- Cuantificar el ΔIP en dichos pacientes y valorar su utilidad como método de cribado de DAPHS.
- Establecer puntos de corte de los valores de ΔIP para predecir DAPHS.
- Estudiar los cambios morfológicos y funcionales ecocardiográficos en los recién nacidos menores de 34 semanas y analizar su asociación con DAPHS.
- Describir valores del índice de perfusión en recién nacidos menores de 34 semanas en nuestra población.

SUJETOS Y MÉTODOS:

1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio prospectivo, observacional, descriptivo y analítico realizado en recién nacidos pretérmino menores de 34 semanas de gestación.

2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

Población pediátrica neonatal, recién nacidos pretérmino <34 semanas de gestación ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital General Universitario de Elche, abarcando como tal Cuidados Intensivos e Intermedios neonatales.

3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Recién nacidos pretérmino <34 semanas de gestación ingresados en la Unidad de Neonatología del Hospital General Universitario de Elche con menos de 24 horas de vida con disponibilidad asistencial en el momento de su inclusión.
- Consentimiento informado de los padres.

4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Presencia de cardiopatía congénita mayor, malformaciones congénitas mayores, depresión perinatal severa con un Apgar ≤ 3 a los 5 minutos o hipertensión pulmonar persistente.
- Imposibilidad para la realización de las ecocardiografías.
- Ausencia de consentimiento informado

5. TAMAÑO MUESTRAL

Para el cálculo del tamaño muestral nos hemos basado en el objetivo principal del estudio: diferencia entre medias del incremento de índice de perfusión entre el grupo de recién nacidos prematuros con DAPHS y aquellos que no lo presentaban, utilizado el programa G*Power para Mac® del Departamento de Psicología de la Universidad de Düsseldorf con la prueba de test de comparación de medias con datos independientes. Dada la dispersidad de resultados en la

bibliografía consultada, se ha calculado con el índice del efecto del tamaño de 0,8 sugerido convencionalmente como de efecto elevado, un error α de 0,05 y una potencia del 80%. Nos ofrece un tamaño muestral de 25 casos por cada grupo.

6. METODOLOGÍA

6.1 Variables:

La recogida de las variables se realizó en formato papel mediante una hoja de recogida de datos como podemos observar en Anexo III. Posteriormente, se conformó una base de datos electrónica tanto en el programa informático Excel® y como en el programa SPSS® 25.0. Las variables recogidas fueron las siguientes:

- **Variables epidemiológicas, prenatales y perinatales.**

Las variables epidemiológicas recogidas fueron la edad gestacional en semanas de gestación al nacimiento, que fue calculada por fecha de última regla y corregida por ecografía por obstetra, y el sexo (hombre/mujer) que fue comprobado en la exploración física del recién nacido al ingreso en la Unidad de Neonatología.

Entre las variables prenatales y perinatales se recogió el antecedente de haber recibido corticoides prenatales materno (Sí/No) para la maduración pulmonar fetal en los embarazos con amenazas de parto pretérmino siendo éste dato revisado en la historia clínica materna realizada por parte del Servicio de Ginecología y Obstetricia, el antecedente de sepsis precoz en los primeros 7 días de vida (Sí/No) considerando ésta cuando existe confirmación bacteriológica en hemocultivo, la administración de surfactante en la primera semana de vida por indicación de un especialista en Neonatología ante la presencia de distrés respiratorio del recién nacido, la escala de APGAR al nacimiento y la somatometría al nacimiento. Esta consistente en el peso medido en gramos con balanza digital SECA® modelo 354 con una precisión de 10 gramos, la talla medida en centímetros con un tallímetro horizontal y el perímetro cefálico medida en centímetros y una precisión de 1 mm con una cinta métrica inextensible. La somatometría fue registrada en primer día de vida a su ingreso en la Unidad de Neonatología, siendo el peso recogido posteriormente el 3 día de vida y en la 2 semana de vida. En la Tabla 1 aparece un resumen de las variables descritas.

Tabla 1. Variables epidemiológicas, prenatales y perinatales.

Variables epidemiológicas, prenatales y perinatales.		
Edad gestacional	Edad gestacional cronológica medida en semanas de gestación al nacimiento.	Cuantitativa discreta.
Sexo	Hombre / Mujer.	Cualitativa nominal dicotómica
Somatometría		
Peso	Peso en gramos al nacimiento, al 3 ddv y en la 2 sdv.	Cuantitativa continua
Longitud	Longitud en cm al nacimiento.	Cuantitativa continua
Perímetro cefálico	Perímetro cefálico en cm al nacimiento.	Cuantitativa continua
Antecedentes personales		
Esteroides prenatal	Administración prenatal de corticoesteroide. Sí/No.	Cualitativa nominal dicotómica.
Surfactante	Administración de surfactante postnatal. Sí/No.	Cualitativa nominal dicotómica.
Sepsis precoz	Presencia de sepsis precoz. Sí/No.	Cualitativa nominal dicotómica.
Escala APGAR	Puntuación de Escala APGAR al minuto y a los 5 minutos de vida.	Cuantitativa discreta

1 ddv: Primer día de vida. 3 ddv: tercer día de vida. 2 sdv: segunda semana de vida.

- **Variables de monitorización.**

Las variables que se monitorizaron en nuestra población fueron la tensión arterial (TA) recogida mediante aparato de tensión oscilométrico automático. La frecuencia cardíaca (FC), la saturación de oxígeno y el Índice de Perfusión (IP) mediante dos pulsioxímetros Masimo Radical-7® que utilizan una tecnología de oximetría de pulso Masimo SET® (Signal Extraction Technology). Fueron colocados simultáneamente en miembro superior derecho y miembro inferior izquierdo. Los datos fueron recogidos el primer día de vida, el tercer día de vida y en la segunda semana de vida, realizándose 3 mediciones consecutivas en cada uno de estos tiempos cuando la onda del pulsioxímetro era adecuada para reducir el riesgo de error en la medición.

Dichas mediciones fueron recogidas siempre antes de la realización de la ecocardiografía. Para el análisis de datos se utilizó las medias de estas mediciones.

Mediante los IP de la circulación preductal (recogidos en miembro superior derecho) y los IP circulación postductal (recogidos en miembro inferior izquierdo) se obtuvo una variable derivada llamada incremento de IP (Δ IP) que consiste en la diferencia entre el IP preductal y el IP postductal.

En los tres momentos de recogida de datos del estudio, también se recogió la presencia de soplo en la exploración clínica realizada previa a la ecocardiografía, de drogas vasoactivas y el soporte respiratorio que precisaban en el momento de la valoración diferenciando entre sin soporte respiratorio, oxigenoterapia de alto flujo (OAF), CPAP, BIPAP o ventilación mecánica invasiva, así como la necesidad de oxigenoterapia (Sí/No). En la Tabla 2 aparece un resumen de las variables descritas.

Tabla 2. Variables de monitorización.

Monitorización		
FC	Frecuencia cardiaca el 1ddv, 3 ddv y 2 sdv. Se realiza una media de las 6 recogidas en cada momento.	Cuantitativa discreta
TA	Tensión arterial sistólica y diastólica el 1ddv, 3 ddv y 2 sdv.	Cuantitativa discreta
Saturación de oxígeno	Saturación de oxígeno pre y post el 1ddv, 3 ddv y 2 sdv. Media de las 6 recogidas en cada momento.	Cuantitativa discreta
Soplo cardiaco	Soplo cardiaco auscultado con fonendoscopio pediátrico Littmann® el 1 ddv, 3ddv y la 2sdv. Sí/No.	Cualitativa nominal dicotómica
IP	Índice de perfusión pre y postductal el 1ddv, 3 ddv y 2 sdv. Media de las 3 mediciones pre y postductales en cada momento.	Cuantitativa continua
ΔIP	Diferencia de las medias del IP preductal menos IP postductal el 1ddv, 3 ddv y 2 sdv.	Cuantitativa continua
Drogas vasoactivas	Tratamiento con drogas vasoactivas en el momento de la valoración (1ddv, 3ddv y 2sdv).	Cualitativa nominal dicotómica.

	Sí/No.		
Soporte respiratorio	Soporte respiratorio en el momento de la medición (1ddv, 3 ddv y 2 sdv). Espontánea/OAF/CPAP/BIPAP/VMI.	Cualitativa politómica	nominal
FiO2	Necesidad de oxigenoterapia adicional 1ddv, 3 ddv y 2 sdv. Sí/ No.	Cualitativa dicotómica	nominal

1 ddv: Primer día de vida. 3 ddv: tercer día de vida. 2 sdv: segunda semana de vida.

- **Variables ecocardiográficas.**

Las variables ecocardiográficas estudian la morfología, dimensión y función cardíaca y son utilizadas para establecer si el ductus es hemodinámicamente significativo cuando se objetiva alteración de las mismas. La ecocardiografía se realizó tras la recogida de las medidas de pulsioximetría el primer día de vida, tercer día de vida y en la segunda semana de vida. Fue realizada por investigadora principal junto a Cardiólogos Infantiles y los ecógrafos utilizados fueron dos: un ecógrafo General Electric® modelo Vivid 3 Pro y un ecógrafo Mindray® modelo DC-60 Exp. La sonda de ultrasonidos utilizada fue la sonda sectorial P7-3 que nos proporcionó alta resolución de estructuras superficiales y baja resolución de estructuras profundas por lo que es adecuada para neonatos. Se utilizó gel conductor de ultrasonidos para mejorar la transmisión de la onda de ultrasonido entre la sonda y el paciente, lo que permitió obtener mejores imágenes. Los modos ecocardiográficos utilizados fueron el modo 2D, Doppler-color y modo M. Los planos utilizados fueron los de una ecocardiografía sistemática de un neonato: plano subcostal, plano apical, plano paraesternal eje largo, plano paraesternal eje corto, plano ductal y plano supraesternal. La descripción de cada variable queda reflejada en la Tabla 3.

Tabla 3. Variables ecocardiográficas.

Medidas ecocardiográficas		
DDVI	Diámetro del ventrículo izquierdo en diástole medido en mm. Plano: paraesternal eje largo, modo M. A partir de ese dato se calculó el Z-score del DDVI según los valores de referencia de <i>Boston Children's Hospital</i> en el 1ddv, 3 ddv y 2 sdv (139).	Cuantitativa continua

DSVI	Diámetro del ventrículo izquierdo en sístole medido en mm. Plano: paraesternal eje largo, modo M.	Cuantitativa continua
DDVD	Diámetro del ventrículo derecho en diástole, medido en mm. Plano: paraesternal eje largo, modo M.	Cuantitativa continua
Septo	Diámetro del septo interventricular en diástole, medido en mm. Plano: paraesternal eje largo, modo M.	Cuantitativa continua
PPVI	Diámetro de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole, medido en mm. Plano: paraesternal eje largo, modo M.	Cuantitativa continua
AI	Diámetro de Aurícula Izquierda, medida en mm. Plano: paraesternal eje largo, modo 2D.	Cuantitativa continua
Rao	Diámetro de la raíz aórtica medida en mm. Plano: paraesternal eje largo, modo 2D.	Cuantitativa continua
AI/Rao	Cociente entre aurícula izquierda y raíz aórtica. Plano: paraesternal eje largo, modo 2D.	Cuantitativa continua
Ao	Diámetro de anillo aórtico medido en mm. Plano: paraesternal eje largo, modo 2D.	Cuantitativa continua
Flujo en Ao abdominal	Flujo sistodiastólico en aorta abdominal. Plano: subcostal vertical con inclinación hacia la izquierda, modo pulsado. Flujo aórtico sistólico y diastólico normal/Flujo sistólico normal y diastólico ausente/Flujo sistólico normal y diastólico reverso. Estos dos últimos hacen referencia a hipoperfusión sistémica y DAPHS (76–78)	Cualitativa nominal politómica.

APu	Diámetro de anillo pulmonar medido en mm. Plano: paraesternal eje corto, modo 2D.	Cuantitativa continua
FE	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo, medida en porcentaje. Parámetro de función ventricular. Calculada mediante varias medidas desde el plano paraesternal eje largo, modo M.	Cuantitativa continua
FA	Fracción de acortamiento del ventrículo izquierdo, medida en porcentaje. Parámetro de función ventricular. Calculada mediante varias medidas desde el plano paraesternal eje largo, modo M.	Cuantitativa continua
E/A	Relación entre onda de llenado ventricular pasivo y contracción auricular activa. Mide la función diastólica el ventrículo izquierdo. En pretérmino, el E/A suele ser menor de uno por la pobre complianza del miocardio. Un E/A > 1 en presencia de DAPHS puede deberse al aumento del aumento de retorno venoso a la aurícula izquierda (78). Plano: Apical 4 cámaras, modo Doppler pulsado en la apertura de la valva mitral.	Cuantitativa continua
DAP	Diámetro del DAP más estrecho obtenido a su entrada a la rama pulmonar izquierda, medido en mm. Se debe optimizar la ganancia para no sobrestimar el diámetro del DAP en Doppler color (78). Plano: paraesternal eje corto, modo Doppler color.	Cuantitativa continua
Patrón del DAP	Morfología de la onda de flujo a través del ductus medido con Doppler continuo a su entrada en la rama pulmonar izquierda. Diferenciamos 4 patrones fundamentalmente:	Cualitativa nominal politómica.

	Patrón continuo o de cierre, patrón intermedio, patrón pulsátil o sin ductus.	
Velocidad diastólica en tronco pulmonar	Velocidad diastólica de flujo en tronco pulmonar, medido en m/s. Plano: paraesternal eje corto, modo Doppler pulsado.	Cuantitativa continua
Velocidad diastólica en rama pulmonar izquierda	Velocidad diastólica de flujo en rama pulmonar izquierda, medido en m/s. Plano: paraesternal eje corto, modo Doppler pulsado.	Cuantitativa continua
Velocidad diastólica máxima en venas pulmonares	Velocidad máxima de venas pulmonares durante la diástole, medido en m/s. Plano: subcostal, modo Doppler pulsado.	Cuantitativa continua

DAP: Ductus arterioso persistente. DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. AI: Diámetro de la aurícula izquierda. Rao: Diámetro de la raíz aórtica. AAo: Tamaño de anillo aórtico. APu: Tamaño del anillo pulmonar. AI/Rao: Ratio entre aurícula izquierda y raíz aórtica. FE: Fracción de eyección. FA: Fracción de acortamiento. E/A: Ratio de la onda E (llenado auricular pasivo) y la onda A (llenado auricular activo).

- **Variable de repercusión hemodinámica del ductus:**

Otra variable recogida de gran importancia fue la variable dicotómica de si el ductus arterioso presentaba repercusión hemodinámica o no lo presentaba (Sí/No) como podemos ver en la Tabla 4.

Se ha considerado que el DAP tiene repercusión hemodinámica el 3 día de vida cuando presenta un diámetro mayor de 1,5 mm como factor obligatorio y cumple al menos 2 parámetros ecocardiográficos de sobrecarga pulmonar de volumen o 1 parámetro de sobrecarga pulmonar de volumen y 1 parámetro de hipoperfusión sistémica. Considerando parámetros de sobrecarga pulmonar los siguientes:

- Relación de la aurícula izquierda con la raíz aórtica (AI/Rao) $\geq 1,4$.
- Relación de la onda E/A mitral >1
- Aumento de cavidades izquierdas constatado con un z-score >2 del diámetro en diástole

del ventrículo izquierdo.

- Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (Fracción de eyección <50%)
- Velocidad diastólica aumentada en arteria pulmonar >0,30 m/s
- Velocidad diastólica aumentada en arteria pulmonar izquierda >0,42 m/s

Como criterios de hipoperfusión sistémica hemos considerado el flujo en aorta abdominal considerado patológico cuando el flujo diastólico está ausente o es reverso y siendo normal cuando el flujo está presente tanto en sístole como en diástole. El patrón del ductus se ha utilizado para apoyar el diagnóstico del DAPHS cuando éste es de tipo pulsátil.

Tabla 4. Variable de repercusión hemodinámica del ductus arterioso.

Variable de repercusión hemodinámica del ductus			
DAPHS	Si ductus es hemodinámicamente significativo o no según criterios ecocardiográficos.	Cualitativa dicotómica.	nominal

DAPHS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo.

- **Variables relacionadas con el tratamiento.**

Las variables relacionadas con el tratamiento fueron 3 en total. La primera de ellas fue si recibieron tratamiento o no, la segunda de ellas fue el momento de inicio del tratamiento siendo precoz con 7 días de vida o menos y tardío con más de 7 días de vida y la tercera de las variables fue el fármaco utilizado: únicamente ibuprofeno, únicamente paracetamol, primero ibuprofeno y posteriormente paracetamol, primero paracetamol y posteriormente ibuprofeno o cirugía. En la Tabla 5 aparecen las variables descritas en detalle.

Tabla 5. Variables relacionadas con el tratamiento.

Variables relacionadas con el tratamiento			
Tratamiento	Establecer si reciben tratamiento o no. Sí/ No.	Cualitativa dicotómica.	nominal
Momento de inicio del tratamiento	En caso de recibir tratamiento, si éste fue administrado a los 6 días de vida o antes (tratamiento precoz) o a partir de los 6 días de vida (tratamiento tardío). Precoz/Tardío.	Cualitativa dicotómica.	nominal

Fármaco	En caso de recibir tratamiento, fármaco implicado en el cierre del ductus. Ibuprofeno únicamente/Paracetamol únicamente/Ibuprofeno y paracetamol/Paracetamol e Ibuprofeno/Cirugía.	Cualitativa politómica	nominal
----------------	--	---------------------------	---------

6.2 Análisis estadístico:

Estudio observacional, analítico y prospectivo. Se realizó un estudio comparativo de los hallazgos en ecocardiografía y del índice de perfusión obtenidos el primer, el tercer día de vida y en la segunda semana de vida, así como, su asociación con DAPHS definido mediante criterios ecocardiográficos.

Para el estudio descriptivo se han utilizado los parámetros de centralización y dispersión por medio de frecuencias absolutas y relativas en las variables cualitativas. Para las variables cuantitativas, tras aplicar la Z de Kolmogorov-Smirnov o la prueba de normalidad de Saphiro-Wilk, dependiendo que el tamaño de la muestra fuera superior o inferior a 30 efectivos, se utilizó la media y la desviación estándar en el caso de que siguieran una distribución normal, o la mediana y los percentiles 25 y 75 en el caso contrario.

A continuación, el estudio de asociación entre variables cualitativas se realizó por medio de la prueba Chi-Cuadrado. En caso de las tablas de contingencia de 2x2 con frecuencia esperada inferior a 5 se aplicó el estadístico exacto de Fisher.

Para la comparación de variables cuantitativas entre dos grupos se utilizó la t de Student si ambas muestras tenían distribución normal y la U de Mann Whitney si alguna de ellas no la mostraba. Para la comparación de variables cuantitativas, como los índices de perfusión que se repitieron en el tiempo, se realizó el test de ANOVA de muestras repetidas en la totalidad de la muestra con el test post-hoc de Bonferroni, construyendo un Modelo Lineal Generalizado (MLG) donde el factor intrasujetos está formado por dichos tres momentos de tiempo, evaluando si la evolución en el tiempo es estadísticamente significativa y si es de tipo lineal o cuadrático. Se utilizó el test no paramétrico de Friedman cuando se subdividió entre los que padecían y no padecían ductus arterioso hemodinámicamente significativo por el menor tamaño del grupo con ductus y sin distribución normal. Si el test de Friedman ofrecía resultados significativos se aplicó el test de Wilcoxon entre los grupos.

Para el estudio de asociación entre variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman según el modo de distribución de las variables.

En todos los contrastes de hipótesis se consideró un nivel de significación estadística de $p < ,05$. El programa utilizado para el estudio del análisis estadístico de los datos fue el SPSS v.27.

7. ASPECTO ÉTICOS

El proyecto cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario de Elche (Ver anexo 4). Se ha realizado una hoja informativa apta para la comprensión de los padres, así como, consentimiento informado (Ver anexos 1 y 2).

El proyecto ha sido elaborado en base los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, así como en base a los requisitos establecidos en la legislación española (Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica), así como a la relativa a la de protección de datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (LOPD-GDD)). Así mismo, el equipo investigador señala la ausencia de conflicto de interés.

RESULTADOS:

1. SELECCIÓN DE LA MUESTRA

En el periodo comprendido entre diciembre de 2022 y febrero de 2025 se recogieron un total de 99 recién nacidos menores de 34 semanas que ingresaron en la Unidad de Neonatología del Hospital General Universitario de Elche y que hubo disponibilidad asistencial en las primeras 24 horas por parte tanto del paciente como por parte del investigador principal para la realización de la exploración física, pulsioximetría y ecocardiografía. La realización del estudio se inició tras la firma del consentimiento informado por alguno de sus progenitores.

- De todos ellos, 3 pacientes fueron perdidos del estudio durante el transcurso de recogida de datos por imposibilidad de continuar el seguimiento el 3 día de vida o la 2ª semana de vida, en concreto 2 pacientes por estudio incompleto y 1 por traslado a otro Hospital.

Fueron excluidos desde el principio aquellos pacientes que presentaban una cardiopatía congénita mayor, malformaciones congénitas mayores, habían presentado depresión perinatal severa con un Apgar ≤ 3 a los 5 minutos, hipertensión pulmonar persistente, ausencia/revocación del consentimiento informado o no podrían ser estudiados en las primeras 24 horas de vida.

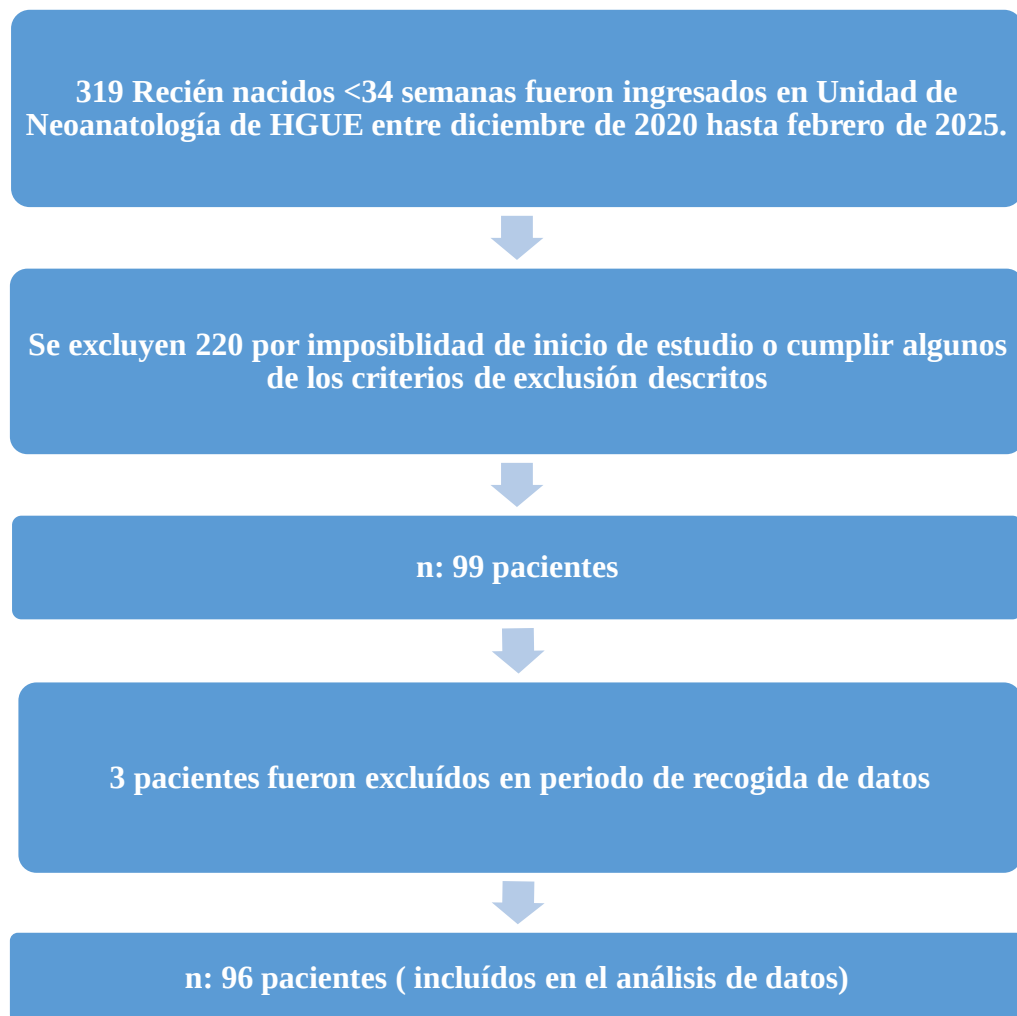


Figura 10. Diagrama de flujo de selección de la muestra

2. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA.

2.1 Descripción básica de la totalidad de la muestra.

Tras aplicar la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov se comprueba que las variables cuantitativas prácticamente en su totalidad siguen una distribución normal por lo que los resultados se expresan en media y desviación estándar de la media.

A continuación, se describe la muestra en su totalidad, expresando los resultados de las variables cualitativas en número absoluto (n) y en porcentaje (%) siendo este último en relación con el total de sujetos de nuestra muestra y las variables cuantitativas mediante la media y la desviación estándar sobre la media como podemos observar en la Tabla 6.

Del total de los sujetos, hubo un ligero predominio de varones frente a mujeres. La edad gestacional, en semanas de completas de gestación, presentó un predominio importante entre la semana 28 y 32 de gestación que suponían la mayor parte de nuestra muestra tal y como se observa en la Figura 11.

En cuanto a la somatometría al nacimiento, las medidas de peso, longitud y perímetro cefálico se representan en la Tabla 6 junto con el Test de APGAR en el primer minuto de vida y a los cinco minutos de vida.

Entre las características prenatales, la mayor parte de los pacientes recibieron corticoides prenatales frente a los que no los recibieron y entre las características perinatales en la primera semana de vida, la administración de surfactante fue administrada en algo menos de la mitad de la muestra y la presencia de sepsis precoz fue bastante inusual entre nuestros pacientes.

Tabla 6. Descripción básica de la muestra: variables somatométricas y perinatales.

Variables	Número absoluto (%) / media $\pm$ DE	Mínimo-máximo
Peso al nacimiento (g)	1317,7 $\pm$ 427	555-2325
Longitud al nacimiento (cm)	38,4 $\pm$ 4	30-46
Perímetro cefálico al nacimiento (cm)	26,9 $\pm$ 3	20,5-38
Edad gestacional (semanas)	29,2 $\pm$ 2,6	23-33
Sexo		
Hombre	57 (59,4)	
Mujer	39 (40,6)	

APGAR 1'	6,95 ± 2,1	1-9
APGAR 5'	8,42 ± 1,3	4-10
Corticoides prenatales	91 (94,8)	
Surfactante (primera semana de vida)	46 (47,9)	
Sepsis precoz	6 (6,3)	

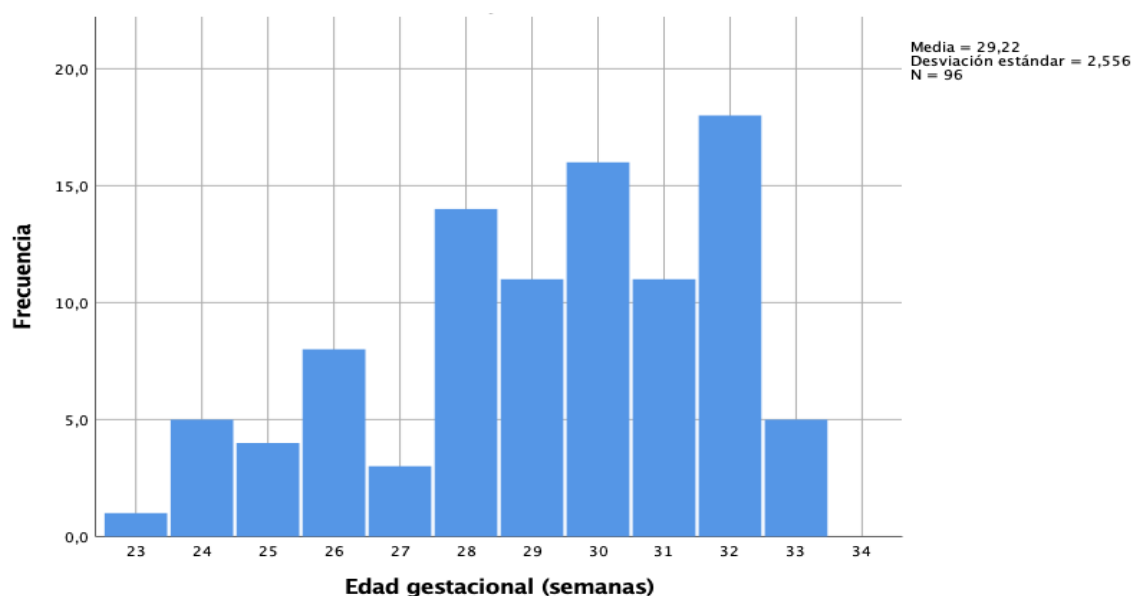


Figura 11. Diagrama de barras de edad gestacional en semanas completas del total de la muestra.

2.2 Descripción de variables de monitorización y ecocardiográficas en función del momento del estudio.

De nuevo, las variables cuantitativas en los tres momentos del estudio, según la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov, siguen una distribución normal por lo que son expresadas en medias y desviaciones estándar. A continuación, se describe los resultados obtenidos en cada momento del estudio.

- **Primer día de vida.**

En cuanto a los parámetros clínicos obtenidos en la exploración física y monitorización, del total de pacientes recogidos (n=96) la gran mayoría no presentaba soplo el primer día de vida,

únicamente en 4 pacientes. La media de tensión arterial sistólica fue de $57 \pm 9,6$ mmHg y diastólica fue de $33 \pm 7,3$ mmHg con una frecuencia cardiaca de media de 142 ± 15 lpm y saturación de $96 \pm 3\%$.

De ellos, en torno a la mitad de los pacientes como soporte respiratorio llevaban ventilación mecánica en modalidad BIPAP (49%), el resto fueron subsidiarios de CPAP (19%), ventilación mecánica invasiva (18%) o sin necesidad de soporte respiratorio (14,6%) de una forma bastante homogénea como podemos observar en la Figura 12. Destacar también que la mayoría de nuestra muestra no precisó oxigenoterapia el 1º día de vida (76%) (Figura 13). Únicamente 1 paciente recibió drogas vasoactivas el primer día de vida.

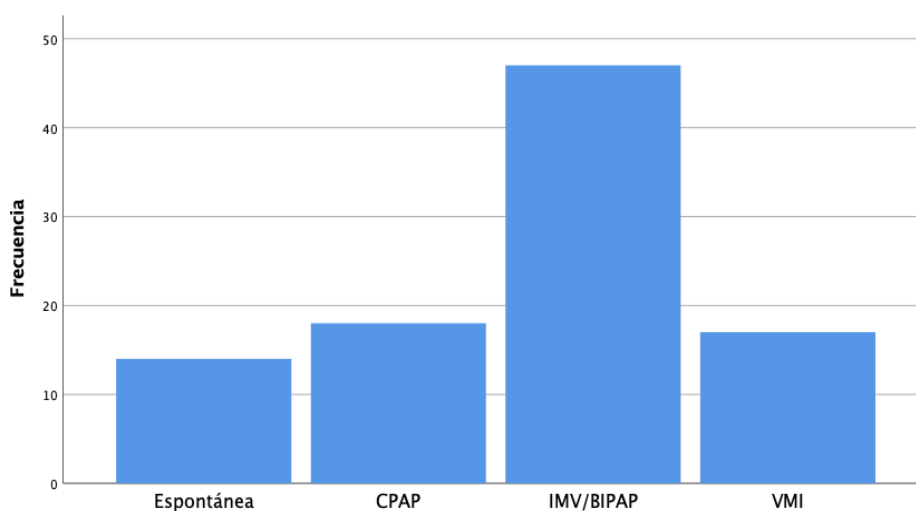


Figura 12. Diagrama de barras de soporte respiratorio 1º día.

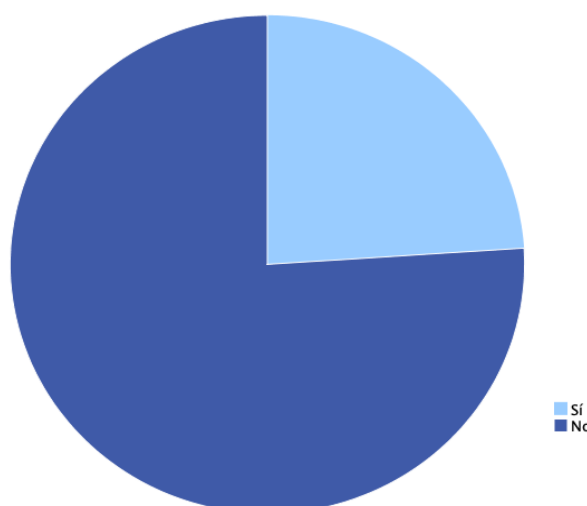


Figura 13. Gráfico circular de necesidades de FiO₂ el 1º día.

En cuanto a los IP obtenidos mediante pulsioximetría la media del IP en miembro superior derecho fue superior a la obtenida en miembro inferior izquierdo. Estos datos juntos con la diferencia de IP quedan representados en la Tabla 7.

Tabla 7. Índice de perfusión en el primer día de vida.

Índice de perfusión 1ddv	Media $\pm$ DE	Mínimo-máximo
IP MSD 1 ddv	1,25 $\pm$ 0,50	0,40-2,97
IP MII 1 ddv	0,98 $\pm$ 0,44	0,22-2,53
Δ IP 1 ddv	0,28 $\pm$ 0,42	-1,24 -1,74

MSD: Miembro superior derecho. MII: Miembro inferior izquierdo. Ddv: día de vida. Δ IP: incremento de IP (diferencia del IP en MSD y el IP en MII).

Respeto al estudio ecocardiográfico del ductus en el 1er día de vida, el patrón Doppler predominante fue el patrón intermedio seguido del patrón continuo o de cierre. En cuanto a las características ecocardiográficas, el flujo en aorta descendente presentaba en su gran mayoría un flujo sistodiastólico normal y destacar que la media del tamaño del ductus en este momento fue de 1,5 mm con una relación AI/Rao media de 1,2, un E/A menor de 1 que se trata de un valor normal para este momento de vida, fracción de eyección (FE) normal y velocidades diastólicas medias en tronco pulmonar y rama pulmonar izquierda bajas tal y como podemos observar en la Tabla 8.

Tabla 8. Variables ecocardiográficas en el primer día de vida.

Variables ecocardiográficas	Número absoluto (%) / media $\pm$ DE	Mínimo-Máximo
Patrón DAP		
No DAP	13 (13,5)	
Patrón de cierre/continuo	36 (37,5)	
Patrón intermedio	43 (44,8)	
Patrón pulsátil	4 (4,2)	
Flujo en aorta descendente		
Flujo sistodiastólico normal	94 (97,9)	
Flujo con diástole ausente	1 (1)	
Flujo reverso en diástole	1 (1)	
DDVI 1 ddv (mm)	12,2 $\pm$ 2,2	7,8-17,0
DSVI 1 ddv (mm)	7,47 $\pm$ 1,55	4,3-11
DDVD 1 ddv (mm)	6,54 $\pm$ 1,72	3-11
Septo 1 ddv (mm)	2,5 $\pm$ 0,58	1,3-4,3
Pared posterior 1 ddv (mm)	2,36 $\pm$ 0,72	1,1-5,4
AI 1 ddv (mm)	7,4 $\pm$ 1,56	4,4-11,3

RAo 1 ddv (mm)	6,05 ± 1,05	4-8,2
AAo 1 ddv (mm)	4,70 ± 0,69	3-6,4
APu 1 ddv (mm)	5,85 ± 1,02	3,7-8,2
AI/RAo 1 ddv	1,23 ± 0,21	0,72-1,70
FE 1 ddv (%)	71,97 ± 6,48	62-87
FA 1 ddv (%)	37,80 ± 5,36	29-51
E/A 1ddv	0,88 ± 0,20	0,41-2
DAP 1 ddv (mm)	1,5 ± 0,83	0-3,5
Velocidad diastólica TP 1 ddv (m/s)	0,19 ± 0,15	0-0,53
Velocidad diastólica RPI 1 ddv (m/s)	0,19 ± 0,14	0-0,51
Velocidad máxima VVPP 1 ddv (m/s)	0,34 ± 0,14	0,10-0,94

DAP: Ductus arterioso persistente. Ddv: día de vida. DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. AI: Diámetro de la aurícula izquierdo. Rao: Diámetro de la raíz aórtica. AAo: Tamaño de anillo aórtico. Apu: Tamaño del anillo pulmonar. AI/Rao: Ratio entre aurícula izquierda y raíz aórtica. FE: Fracción de eyección. FA: Fracción de acortamiento. E/A: Ratio de la onda E (llenado auricular pasivo) y la onda A (llenado auricular activo). TP: Tronco pulmonar. RPI: Rama pulmonar izquierda. VVPP: Venas pulmonares.

• Tercer día de vida

En cuanto a los parámetros clínicos obtenidos el tercer día de vida, destaca que en torno a una cuarta parte de los pacientes presentaban soplo en la exploración física (24%). La media de tensión arterial sistólica fue de 61 ± 10 mmHg y la tensión arterial diastólica media fue de 35 ± 8 mmHg con una frecuencia cardiaca de media de 148 ± 13 lpm y saturación de $96 \pm 2\%$.

A diferencia del primer día de vida, en el tercer día de vida la mayor parte de los pacientes estaban en espontánea (34%), en muchos de ellos se inicia la oxigenoterapia de alto flujo que no se había utilizado antes (5%), cifras similares de pacientes subsidiarios de CPAP (21%) o VMI (14%) y una reducción importante en pacientes con BIPAP (26%) como se ve reflejado en la Figura 14.

En cuanto a las necesidades de oxigenoterapia, observamos un aumento de pacientes que no la precisaban el 3er día de vida (81%) (Figura 15). Únicamente un paciente precisó tratamiento con fármacos vasoactivos.

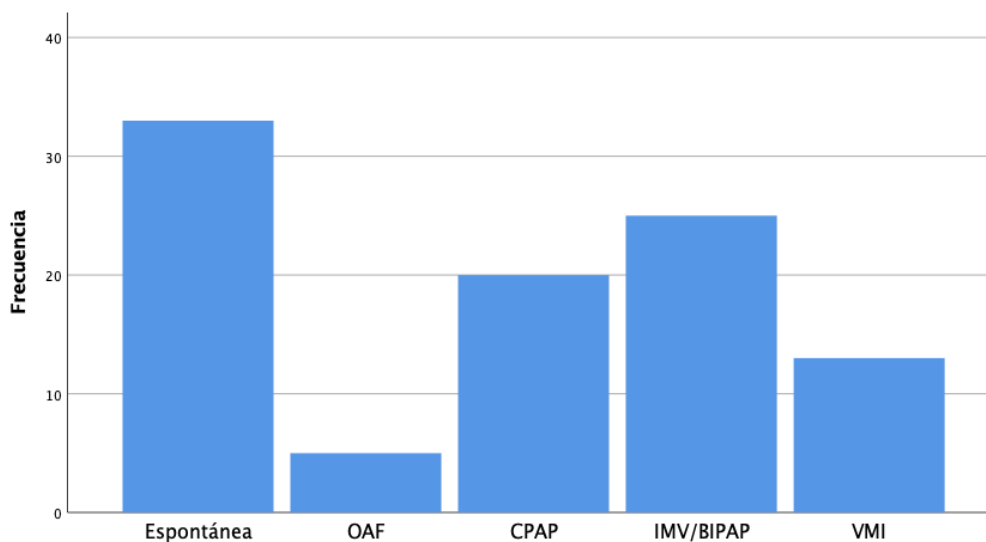


Figura 14. Diagrama de barras de soporte respiratorio 3er ddv.

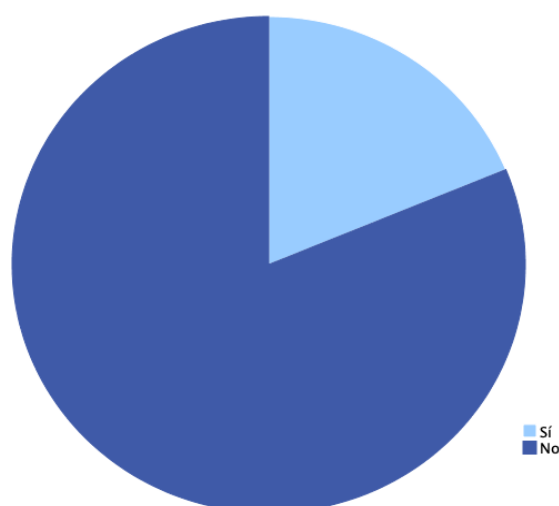


Figura 15. Gráfico circula de necesidades de FiO2 el 3er ddv.

En cuanto a los IP obtenidos, la media del IP en miembro superior derecho fue de nuevo superior a la obtenida en el miembro inferior izquierdo cuyos datos podemos observar en la Tabla 9 junto a las diferencias de las medias de IP en el tercer día de vida.

Tabla 9. Índice de perfusión del tercer día de vida.

Índice de perfusión 3 ddv	Media $\pm$ DE	Mínimo-máximo
IP MSD 3 ddv	1,46 $\pm$ 0,66	0,44-4,03
IP MII 3 ddv	1,12 $\pm$ 0,43	0,49-2,76
Δ IP 3 ddv	0,34 $\pm$ 0,53	-0,89 -2,27

MSD: Miembro superior derecho. MII: Miembro inferior izquierdo. Δ IP: incremento de IP (diferencia del IP en MSD y el IP en MII).

De acuerdo al estudio ecocardiográfico del ductus el 3er día de vida, el patrón ductal más frecuente fue la ausencia del mismo seguido del patrón de cierre; es preciso destacar que hubo un aumento del patrón pulsátil con respecto al 1 día de vida. El flujo en aorta descendente era predominantemente con sístole y diástole normal, aunque en menor porcentaje que al nacimiento y se observa un aumento de pacientes con flujo diastólico ausente o reverso. En cuanto a otros parámetros de repercusión ecocardiográficos se observa que la mayoría eran normales como queda reflejado en la Tabla 10.

Tabla 10. Variables ecocardiográficas del ductus arterioso en el tercer día de vida.

Variables ecocardiográficas	Número absoluto (%) / media $\pm$ DE	Mínimo- Máximo
Patrón DAP		
No DAP	48 (50)	
Patrón de cierre/continuo	23 (24)	
Patrón intermedio	13 (13,5)	
Patrón pulsátil	12 (12,5)	
Flujo en aorta descendente		
Flujo sistodiastólico normal	77 (80,2)	
Flujo con diástole ausente	13 (13,5)	
Flujo reverso en diástole	6 (6,3)	
DDVI 3 ddv (mm)	12,59 $\pm$ 2,45	7,8-18,2
DSVI 3 ddv (mm)	7,79 $\pm$ 1,46	4,3-11
DDVD 3 ddv (mm)	6,81 $\pm$ 1,81	3,3-12
Septo 3 ddv (mm)	2,66 $\pm$ 0,59	1,2-4,1
Pared posterior 3 ddv (mm)	2,54 $\pm$ 0,68	1,3-4,6
AI 3 ddv (mm)	7,8 $\pm$ 1,60	5-14
RAo 3 ddv (mm)	6,17 $\pm$ 1,02	3,9-8,4
AAo 3 ddv (mm)	4,88 $\pm$ 0,69	3,4-6,5
APu 3 ddv (mm)	5,91 $\pm$ 0,94	3,9-8,1
AI/RAo 3 ddv	1,28 $\pm$ 0,28	0,83-2,60
FE 3 ddv (%)	70,79 $\pm$ 6,58	46-84
FA 3 ddv (%)	37,03 $\pm$ 5,13	24-49
E/A 3 ddv	0,90 $\pm$ 0,16	0,51-1,40
DAP 3 ddv (mm)	0,88 $\pm$ 0,99	0-3,2
Velocidad diastólica TP 3 ddv (m/s)	0,16 $\pm$ 0,17	0-0,64

Velocidad diastólica RPI 3 ddv (m/s)	0,15 ± 0,16	0-0,51
Velocidad máxima VVPP 3 ddv (m/s)	0,33 ± 0,10	0,14-0,70

DAP: Ductus arterioso persistente. DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. AI: Diámetro de la aurícula izquierdo. Rao: Diámetro de la raíz aórtica. AAo: Tamaño de anillo aórtico. Apu: Tamaño del anillo pulmonar. AI/Rao: Ratio entre aurícula izquierda y raíz aórtica. FE: Fracción de eyección. FA: Fracción de acortamiento. E/A: Ratio de la onda E (llenado auricular pasivo) y la onda A (llenado auricular activo). TP: Tronco pulmonar. RPI: Rama pulmonar izquierda. VVPP: Venas pulmonares.

• Segunda semana de vida

En cuanto a los parámetros clínicos obtenidos en la segunda semana de vida, en torno a una cuarta parte de nuestra población se auscultaba soplo cardiaco (23%). La media de tensión arterial sistólica fue de 60 ± 11 mmHg y la tensión arterial diastólica media fue de 35 ± 8 mmHg con una frecuencia cardiaca media de 148 ± 13 lpm y una saturación de $96 \pm 3\%$.

Respecto al soporte respiratorio, más de la mitad de nuestros pacientes respiraban sin necesidad de soporte respiratorio (55%), repartiéndose de forma bastante homogénea entre CPAP, BIPAP y VMI como se puede observar en la Figura 16. Respecto a la oxigenoterapia, la mayor parte de los pacientes no la precisó (81%) en la segunda semana de vida (Figura 17). Únicamente 3 pacientes precisaron fármacos vasoactivos.

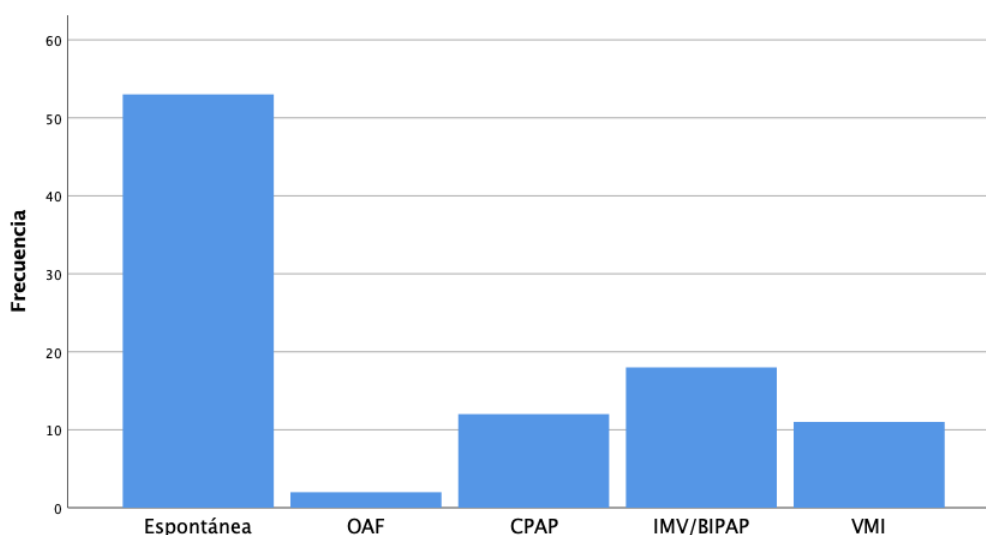


Figura 16. Diagrama de barras de soporte respiratorio 2ª semana de vida.

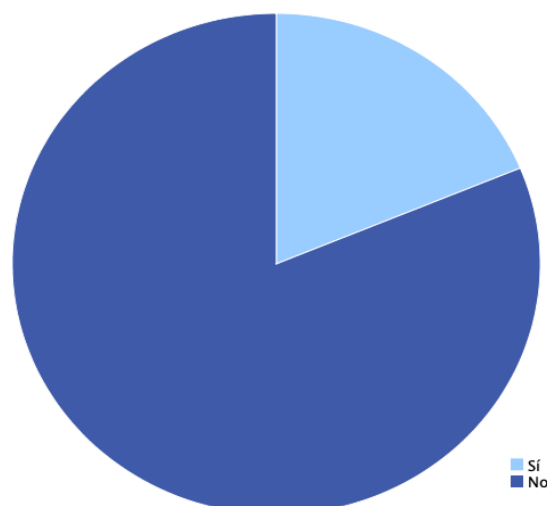


Figura 17. Gráfico circular de necesidades de FiO2 en la 2ª semana de vida.

Respecto a los IP obtenidos en la segunda semana de vida, quedan reflejadas en la Tabla 11 las medias de los IP obtenidos en el miembro superior derecho, las del miembro inferior izquierdo y las diferencias de medias de IP en este momento del estudio.

Tabla 11. Índice de perfusión en la segunda semana de vida.

Índice de perfusión 2 sdv	Media $\pm$ DE	Mínimo-máximo
IP MSD 2 sdv	1,72 $\pm$ 0,90	0,65-5,77
IP MII 2 sdv	1,36 $\pm$ 0,60	0,59-3,57
Δ IP 2 sdv	,35 $\pm$ 0,80	-1,57 -4,37

MSD: Miembro superior derecho. MII: Miembro inferior izquierdo. Sdv: semana de vida. Δ IP: incremento de IP (diferencia del IP en MSD y el IP en MII).

En referencia al estudio ecocardiográfico del ductus en la segunda semana de vida, destacamos que la gran mayoría de los pacientes que tenía el ductus cerrado (69%) aunque aún persistían algunos ductus con patrón intermedio (9%) y con patrón pulsátil (9%). La gran mayoría el flujo en aorta descendente era con sístole y diástole normal (90%), persistiendo en el 10% restante un flujo diastólico ausente o reverso. En cuanto al resto de parámetros ecocardiográficos que nos sugieren repercusión hemodinámica la mayor parte de ellos son normales como podemos observar en la Tabla 12.

Tabla 12. Variables ecocardiográficas del ductus arterioso en la segunda semana de vida.

Variables ecocardiográficas	Número absoluto (%) / media $\pm$ DE	Mínimo-Máximo
Patrón DAP		
No DAP	66 (68,8)	
Patrón de cierre/continuo	10 (10,4)	
Patrón intermedio	9 (9,4)	
Patrón pulsátil	9 (9,4)	
Flujo en aorta descendente		
Flujo sistodiastólico normal	86 (89,6)	
Flujo con diástole ausente	4 (4,2)	
Flujo reverso en diástole	6 (6,3)	
DDVI 2 sdv (mm)	13,08 $\pm$ 1,77	9,7-18,5
DSVI 2 sdv (mm)	7,95 $\pm$ 1,45	4,6-12,3
DDVD 2 sdv (mm)	6,87 $\pm$ 1,90	3,2-13
Septo 2 sdv (mm)	2,64 $\pm$ 0,60	1,4-4,2
Pared posterior 2 sdv (mm)	2,50 $\pm$ 0,74	1,2-5
AI 2 sdv (mm)	7,99 $\pm$ 1,66	4,3-13,8
RAo 2 sdv (mm)	6,37 $\pm$ 1,06	4-8,9
AAo 2 sdv (mm)	5,01 $\pm$ 0,79	3,4-7,2
APu 2 sdv (mm)	5,89 $\pm$ 0,96	3,6-8,3
AI/RAo 2 sdv	1,28 $\pm$ 0,28	0,83-2,60
FE 2 sdv (%)	72,39 $\pm$ 6,25	62-87
FA 2 sdv (%)	37,94 $\pm$ 5,30	30-52
E/A 2 sdv	0,92 $\pm$ 0,15	0,49-1,30
DAP 2 sdv (mm)	0,53 $\pm$ 0,87	0-2,8
Velocidad diastólica TP 3 ddv (m/s)	0,11 $\pm$ 0,15	0-0,52
Velocidad diastólica RPI 3 ddv (m/s)	0,10 $\pm$ 0,15	0-0,64
Velocidad máxima VVPP 3 ddv (m/s)	0,30 $\pm$ 0,13	0,13-0,82

DAP: Ductus arterioso persistente. DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. AI: Diámetro de la aurícula izquierdo. Rao: Diámetro de la raíz aórtica. AAo: Tamaño de anillo aórtico. Apu: Tamaño del anillo pulmonar. AI/Rao: Ratio entre aurícula izquierda y raíz aórtica. FE: Fracción de eyección. FA: Fracción de acortamiento. E/A: Ratio de la onda E (llenado auricular pasivo) y la onda A (llenado auricular activo). TP: Tronco pulmonar. RPI: Rama pulmonar izquierda. VVPP: Venas pulmonares.

2.3 Estudio descriptivo de ductus arterioso hemodinámicamente significativo.

Uno de las variables fundamentales de nuestro estudio fue, según la metodología establecida, determinar que pacientes presentaban signos ecocardiográficos de repercusión hemodinámica. Obtuvimos que una cuarta parte de nuestra población presentaba repercusión hemodinámica, frente al 75% del total que no tenía ductus o no tenía repercusión hemodinámica como se puede observar en la Figura 18.

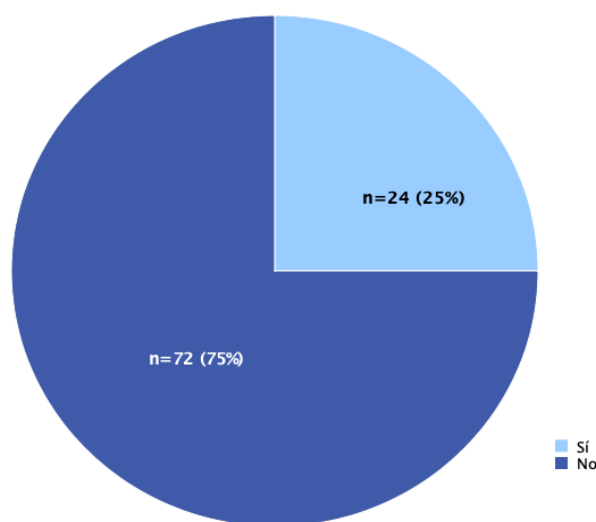


Figura 18. Gráfico circular de los DAPHS frente a los no DAPHS en nuestra población.

3. ESTADÍSTICA ANALÍTICA DE LOS ÍNDICES DE PERFUSIÓN EN EL TOTAL DE LA MUESTRA.

3.1 Comportamiento y variaciones del índice de perfusión en cada momento del estudio.

A continuación, para observar las variaciones y diferencias de IP tanto en miembro superior derecho (MSD) como en miembro inferior izquierdo (MII), así como, del ΔIP de forma evolutiva en los tres momentos del estudio y dado que el total de la muestra presenta una distribución normal, utilizamos el test de ANOVA en muestra repetidas para su comparación. Inicialmente se realizó en la totalidad de la muestra y en aquellos en los que se observó diferencia significativa se realizó el test de contraste de Bonferroni para especificar donde obtuvimos la diferencia.

- **Variación en el tiempo del índice de perfusión en miembro superior derecho en la población total.**

Las mediciones del IP obtenido en el miembro superior derecho hacen referencia a la circulación preductal del paciente, tal y como se ha descrito en el apartado de Introducción. Así en la Tabla 13 se aprecian los valores de IP en miembro superior derecho que se utilizaron en el test de ANOVA posteriormente. Tras aplicación de dicho test, se observa que existía diferencia significativa de los índices de perfusión en MSD entre los tres momentos del estudio, sin poder especificar donde está concretamente dicha diferencia tal y como se aprecia en la Tabla 14.

A continuación, se realizó la prueba de contraste donde se observó que nuestra variable presentaba una distribución lineal a lo largo del estudio (Tabla 15).

Dado que los resultados en el test de ANOVA para muestras repetidas resultó significativo, se aplicó el test de Bonferroni que mediante la comparación por pares se podía determinar donde estaba concretamente la diferencia. Se observó que existían diferencias significativas en los tres momentos del estudio: tanto entre los IP del primer día de vida al tercer día de vida y la segunda semana de vida como del tercer día de vida a los IP de la segunda semana de vida tal y como se observa en la Tabla 16.

Tabla 13. Descripción de las variables analizadas en el ANOVA de muestras repetidas de IP de miembro superior derecho a lo largo del estudio (n=96).

Índice de perfusión en el total de la muestra	Media $\pm$ DE
IP en MSD 1 ddv	1,25 $\pm$ 0,49
IP en MSD 3 ddv	1,46 $\pm$ 0,66
IP en MSD 2 sdv	1,72 $\pm$ 0,90

IP: Índice de perfusión. MSD: miembro superior derecho. Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

Tabla 14. Test de ANOVA de muestra repetidas de índice de perfusión en miembro superior derecho. Contrastes multivariados.

Efecto	Valor	F	Gl de la hipótesis	Gl del error	p
IP de MSD en el tiempo	0,248	11,661	2	94	<,001

IP: Índice de perfusión. MSD: miembro superior derecho. Gl: grados de libertad.

Tabla 15. Prueba del contraste intrasujetos del índice de perfusión medido en miembro superior derecho a lo largo del estudio.

Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	p
IP MSD en el tiempo	Lineal	10,40	1	10,40	22,92	<,001
	Cuadrático	0,044	1	0,04	0,14	,708
Error (tiempo)	Lineal	43,10	95	0,45		
	Cuadrático	29,70	95	0,31		

IP: Índice de perfusión. MSD: miembro superior derecho. Gl: grados de libertad.

Tabla 16. Test de Bonferroni. Comparación por pares del índice de perfusión en miembro superior derecho entre los tres momentos del estudio

IP en MSD	Diferencia de medias	Error típico	p
IP 3 ddv – IP 1 ddv	0,206	0,075	,021
IP 2 sdv - IP 3 ddv	0,259	0,094	,022
IP 2 sdv – IP 1 ddv	0,465	0,097	<,001

IP: Índice de perfusión. MSD: miembro superior derecho. Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

Los resultados del IP medidos en miembro superior derecho se representan mediante gráficos de cajas en la Figura 19. Se observa que los IP medidos en MSD tienen un patrón ascendente cuando se avanza en el tiempo. Las líneas en rojo y la p representan la significación estadística existente entre los IP entre esos dos momentos del estudio.

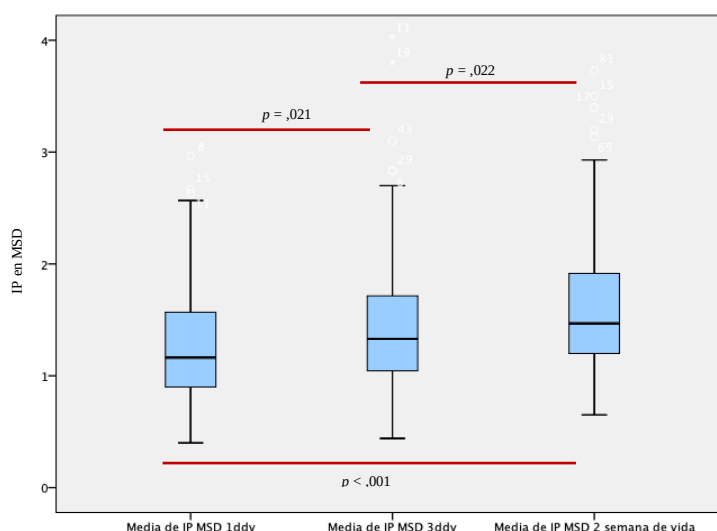


Figura 19. Diagrama de cajas de las medias de IP generales medidas en miembro superior derecho (MSD) en los tres momentos del estudio.

- **Variación en el tiempo del índice de perfusión en miembro inferior izquierdo en la población total.**

Se realizó la comparación de los índices de perfusión obtenidos en miembro inferior izquierdo (circulación postductal) para detectar posibles diferencias entre los tres momentos del estudio. En la Tabla 17 se observa el estudio descriptivo de las variables a analizar. Al aplicar el test de ANOVA en muestra repetidas se observó que existía diferencia significativa de los IP obtenidos en miembro inferior izquierdo entre los 3 momentos del estudio en la población total del estudio, sin poder especificar donde se encontraba exactamente la diferencia. (Tabla 18).

En la Tabla 19 se muestra la prueba de contraste intrasujeto donde se aprecia que los resultados obtenidos del IP en MII presentan una distribución lineal en el tiempo.

Dado que existía diferencia significativa, se realizó el test de Bonferroni y se determinó que la diferencia se encontraba entre el IP de la segunda semana con el tercer día de vida y con el primer día de vida. Se refleja en la Tabla 20.

Tabla 17. Descripción de las variables analizadas en el ANOVA de muestras repetidas de IP de miembro inferior izquierdo a lo largo del estudio (n=96).

Índice de perfusión en el total de la muestra	Media $\pm$ DE
IP en MII 1 ddv	0,98 $\pm$ 0,44
IP en MII 3 ddv	1,12 $\pm$ 0,43
IP en MII 2 sdv	1,37 $\pm$ 0,60

IP: Índice de perfusión. MII: miembro inferior izquierdo. Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

Tabla 18. Test de ANOVA de muestra repetidas de índice de perfusión en miembro inferior izquierdo. Contrastes multivariados.

Efecto	Valor	F	GI de la hipótesis	GI del error	p
IP de MII en el tiempo	0,303	14,234	2	94	<,001

IP: Índice de perfusión. MII: miembro inferior izquierdo. GI: grados de libertad

Tabla 19. Prueba del contraste intrasujetos del índice de perfusión medido en miembro inferior izquierdo a lo largo del estudio.

Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	p
IP MII en el tiempo	Lineal	7,18	1	7,18	28,36	<,001
	Cuadrático	0,191	1	0,191	0,914	,341
Error (tiempo)	Lineal	24,05	95	0,253		
	Cuadrático	19,80	95	0,208		

IP: Índice de perfusión. MII: miembro inferior izquierdo. GI: grados de libertad

Tabla 20. Test de Bonferroni. Comparación por pares del índice de perfusión en miembro inferior izquierdo entre los tres momentos del estudio.

IP en MII	Diferencia de medias	Error típico	p
IP 3 ddv – IP 1 ddv	0,139	0,058	,055
IP 2 sdv - IP 3 ddv	0,248	0,076	,005
IP 2 sdv – IP 1 ddv	0,387	0,073	<,001

IP: Índice de perfusión. MII: miembro inferior izquierdo. Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

A continuación, en la Figura 20 se representa mediante diagramas de cajas la evolución de los IP medidos en el miembro inferior izquierdo en la totalidad de la muestra con un ligero ascenso progresivo a lo largo del tiempo del estudio. Las líneas en rojo y la p representan la significación estadística existente entre los IP entre esos dos momentos del estudio. Únicamente se mostró las diferencias que eran estadísticamente significativas.

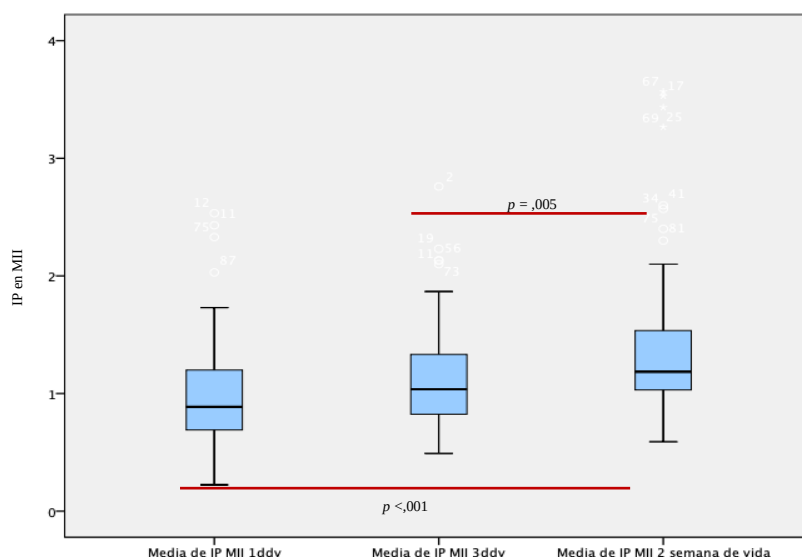


Figura 20. Diagrama de cajas de las medias de IP generales medidas en miembro inferior izquierdo (MII) en los tres momentos del estudio.

- **Variación en el tiempo del Δ IP en la población total del estudio.**

Por último, se analizó como variaban los Δ IP en los 3 momentos del estudio en la totalidad de nuestra muestra. En la Tabla 21 se muestran las variables de Δ IP en los 3 momentos del estudio. Estas variables se compararon mediante el Test ANOVA en muestra repetidas donde no se apreció diferencia significativa entre ninguno de los Δ IP por ellos no precisó de la realización de ningún estudio adicional. Se refleja en la Tabla 22. En la Tabla 23 se muestra la prueba de contrastes intrasujetos donde no se apreció una distribución ni lineal ni cuadrática de las variables analizadas.

Tabla 21. Descripción de las variables analizadas en el ANOVA de muestras repetidas de ΔIP a lo largo del estudio (n=96).

ΔIP en el total de la muestra	Media $\pm$ DE
ΔIP 1 ddv	0,28 $\pm$ 0,41
ΔIP 3 ddv	0,34 $\pm$ 0,53
ΔIP 2 sdv	0,35 $\pm$ 0,80

ΔIP : Incremento del índice de perfusión. Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida

Tabla 22. Test de ANOVA de muestra repetidas de ΔIP . Contrastes multivariados.

Efecto	Valor	F	GI de la hipótesis	GI del error	p
ΔIP en el tiempo	0,01	0,473	2	94	,625

ΔIP : Incremento del índice de perfusión. GI: grados de libertad

Tabla 23. Prueba del contraste intrasujetos del ΔIP a lo largo del estudio.

Origen		Suma de cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	p
ΔIP en el tiempo	Lineal	0,224	1	0,224	0,637	,427
	Cuadrático	0,034	1	0,034	0,152	,698
Error (tiempo)	Lineal	33,39	95	0,351		
	Cuadrático	21,46	95	0,226		

ΔIP : Incremento del índice de perfusión. GI: grados de libertad

A continuación, se representa gráficamente mediante diagrama de cajas los resultados obtenidos del ΔIP en nuestra población general en los tres momentos del estudio donde no se aprecian importantes cambios ΔIP a lo largo del tiempo como se puede apreciar en la Figura 21. No se incluyó ninguna línea roja en la figura puesto que no había diferencias significativas entre ninguno de los momentos del estudio.

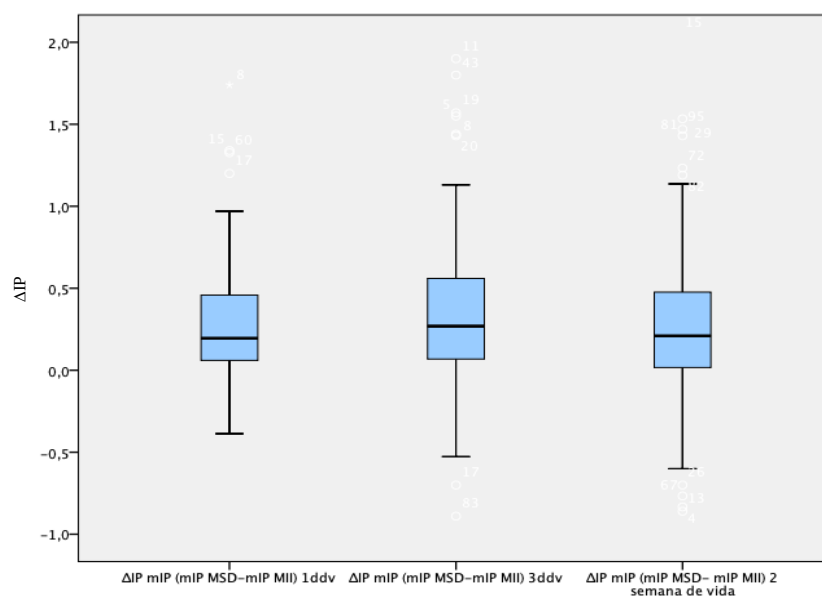


Figura 21. Diagrama de cajas de las ΔIP generales en los tres momentos del estudio.

En el siguiente gráfico de líneas se representan las tendencias de los índices de perfusión conjuntamente y a lo largo del tiempo. Se muestran los índices de perfusión medidos en MSD, en MII, así como, se representa el ΔIP . Figura 22.

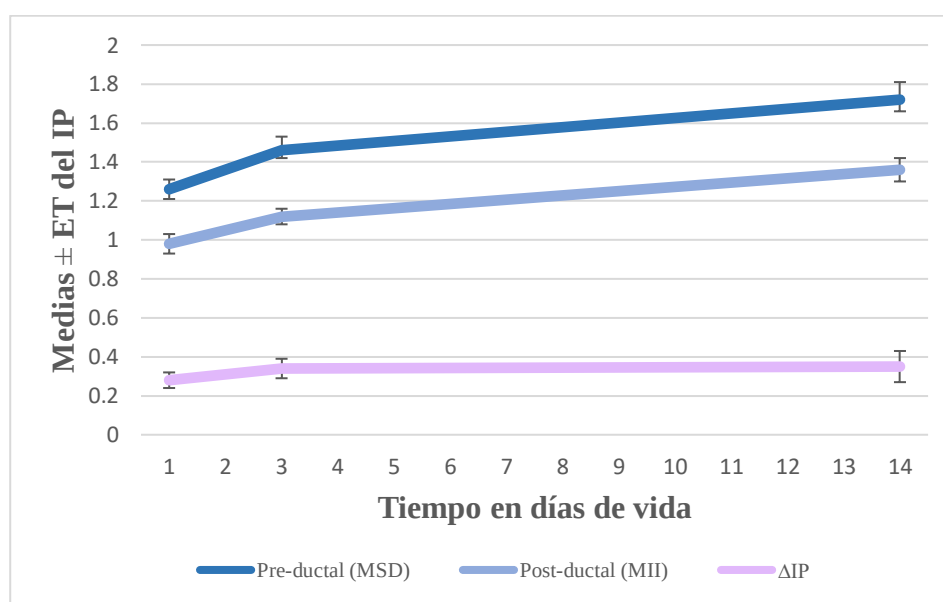


Figura 22. Gráfico de líneas sobre la tendencia del índice de perfusión y su variación en el tiempo. IP: Índice de perfusión. ΔIP : incremento de IP (diferencia del IP en MSD y el IP en MII). MSD: miembro superior derecho. MII: miembro inferior izquierdo.

3.2 Correlación entre el incremento del índice de perfusión con variables antropométricas.

Se realizó una correlación mediante el Test de Pearson de los índices de perfusión con variables antropométricas como son el peso al nacimiento, el z-score del peso y la edad gestacional en los tres momentos del estudio. En dicha correlación se incluyeron los índices perfusión medidos en MSD, en MII y del Δ IP. No se observó una correlación significativa entre ninguna de estas variables tal y como aparece en las siguientes tablas (Tabla 24).

Tabla 24. Correlación de Pearson entre la edad gestacional, peso al nacimiento y z-score del peso al nacimiento con los índices de perfusión en los tres momentos del estudio.

Índices de perfusión		Edad gestacional	Peso al nacimiento	Z-score del peso al nacimiento
MSD 1 ddv	<i>r</i>	-,073	-,097	-,102
	<i>p</i>	,479	,349	,322
MSD 3 ddv	<i>r</i>	-,095	-,147	-,061
	<i>p</i>	,359	,152	,554
MSD 2 sdv	<i>r</i>	-,162	-,196	-,101
	<i>p</i>	,115	,055	,328
MII 1 ddv	<i>r</i>	,139	,073	-,093
	<i>p</i>	,177	,480	,369
MII 3 ddv	<i>r</i>	,090	-,010	-,114
	<i>p</i>	,383	,921	,270
MII 2 sdv	<i>r</i>	-,074	-,051	,036
	<i>p</i>	,473	,624	,730
ΔIP 1 ddv	<i>r</i>	-,222	-,171	-,022
	<i>p</i>	,030	,095	,834
ΔIP 3 ddv	<i>r</i>	-,189	-,174	-,144
	<i>p</i>	,066	,090	,270
ΔIP 2 sdv	<i>r</i>	-,125	-,182	-,140
	<i>p</i>	,223	,077	,173

Δ IP: incremento de IP (diferencia del IP en MSD y el IP en MII). Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

3.3 Correlación entre los índices de perfusión y las variables ecocardiográficas en cada momento del estudio.

Haciendo alusión objetivo principal del estudio donde se pretende estudiar la relación existente entre el Δ IP y el DAPHS definido por parámetros ecocardiográficos, se decidió realizar una correlación lineal del total de la muestra entre índices de perfusión (en MSD, MII así como Δ IP)

con las medidas ecocardiográficas en los tres momentos del estudio. En todos los casos, se utilizó un test paramétrico: correlación lineal de Pearson.

- **Correlación entre los índices de perfusión y la ecocardiografía en el primer día de vida.**

Las correlaciones significativas obtenidas con el IP de MSD es negativa con el septo y positiva con el flujo en aorta descendente. El IP en MII presenta una correlación significativa positiva con la fracción de acortamiento. En el incremento de IP se observa una correlación significativa negativa con el anillo en aorta y en pulmonar, siendo positiva con el patrón del ductus y el flujo en aorta descendente. Se observan los resultados en la Tabla 25.

Tabla 25. Correlación de Pearson entre los índices de perfusión y los parámetros ecocardiográficos en el primer día de vida en el total de la población.

Variables ecocardiográficas 1 ddv		IP MSD 1 ddv	IP MII 1 ddv	ΔIP 1 ddv
DDVI	<i>r</i>	-,025	,043	-,068
	<i>p</i>	,811	,679	,513
DSVI	<i>r</i>	-,016	-,009	,008
	<i>p</i>	,879	,929	,940
Z-score VI	<i>r</i>	,054	,035	,023
	<i>p</i>	,616	,750	,831
DDVD	<i>r</i>	-,024	-,053	,079
	<i>p</i>	,817	,609	,443
Septo	<i>r</i>	-,217	-,124	-,109
	<i>p</i>	,033	,229	,291
Pared posterior	<i>r</i>	-,187	-,068	-,128
	<i>p</i>	,068	,510	,213
AI	<i>r</i>	-,001	-,023	,015
	<i>p</i>	,994	,821	,887
RAo	<i>r</i>	-,124	-,065	-,077
	<i>p</i>	,230	,531	,454
AAo	<i>r</i>	-,119	,050	-,210
	<i>p</i>	,249	,631	,040
APu	<i>r</i>	-,142	,088	-,254
	<i>p</i>	,168	,395	,013
AI/RAo	<i>r</i>	,105	,033	,076
	<i>p</i>	,309	,747	,459

FE	<i>r</i>	,119	,186	-,085
	<i>p</i>	,247	,069	,409
FA	<i>r</i>	,131	,221	-,095
	<i>p</i>	,202	,031	,356
E/A	<i>r</i>	-,020	,006	-,031
	<i>p</i>	,846	,954	,762
DAP	<i>r</i>	-,018	-,018	-,015
	<i>p</i>	,860	,861	,883
Patrón DAP	<i>r</i>	,159	-,006	,202
	<i>p</i>	,121	,954	,049
Velocidad diastólica RPI	<i>r</i>	0,28	-,076	,109
	<i>p</i>	,784	,464	,290
Velocidad diastólica TP	<i>r</i>	-,025	,005	-,034
	<i>p</i>	,812	,963	,742
Velocidad máxima VVPP	<i>r</i>	-,082	,034	-,153
	<i>p</i>	,429	,743	,137
Flujo aorta descendente	<i>r</i>	,300	,041	,319
	<i>p</i>	,003	,694	,002

MSD: miembro superior derecho. MII: miembro inferior izquierdo. Δ IP: incremento de IP. Ddv: día de vida. Sdv: semanas de vida. DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. AI: Diámetro de la aurícula izquierdo. Rao: Diámetro de la raíz aórtica. AAo: Tamaño de anillo aórtico. Apu: Tamaño del anillo pulmonar. AI/Rao: Ratio entre aurícula izquierda y raíz aórtica. FE: Fracción de eyección. FA: Fracción de acortamiento. DAP: Ductus arterioso persistente. E/A: Ratio de la onda E (llenado auricular pasivo) y la onda A (llenado auricular activo). TP: Tronco pulmonar. RPI: Rama pulmonar izquierda. VVPP: Venas pulmonares

- **Correlación entre los índices de perfusión y las variables ecocardiográficas en el tercer día de vida del total de la muestra.**

En cuanto al tercer día de vida, se destaca la existencia de una correlación significativa positiva entre el IP del MSD y el Δ IP con diámetro ductal, patrón del ductus, velocidad diastólica en rama pulmonar izquierda y en tronco pulmonar, así como con el flujo en aorta descendente. El IP de MII presentó correlación positiva con el diámetro del ventrículo izquierdo en diástole y su z-score. Quedan reflejados los datos en la Tabla 26.

Tabla 26. Correlación de Pearson entre los índices de perfusión y los parámetros ecocardiográficos en el tercer día de vida en el total de la población.

Variables ecocardiográficas 3 ddv		IP MSD 3 ddv	IP MII 3 ddv	Δ IP 3 ddv
DDVI	<i>r</i>	,136	,224	-,010
	<i>p</i>	,187	,028	,922
DSVI	<i>r</i>	,114	,166	,009
	<i>p</i>	,269	,106	,930
Z-score VI	<i>r</i>	,227	,252	,060
	<i>p</i>	,034	,019	,580
DDVD	<i>r</i>	,120	,137	,039
	<i>p</i>	,243	,184	,706
Septo	<i>r</i>	-,054	,062	-,116
	<i>p</i>	,600	,546	,262
Pared posterior	<i>r</i>	-,087	,076	-,166
	<i>p</i>	,401	,462	,106
AI	<i>r</i>	,140	,185	,027
	<i>p</i>	,173	,072	,796
RAo	<i>r</i>	,012	,154	-,107
	<i>p</i>	,906	,134	,299
AAo	<i>r</i>	-,067	-,145	,032
	<i>p</i>	,514	,157	,755
APu	<i>r</i>	-,018	,060	-,071
	<i>p</i>	,860	,563	,494
AI/RAo	<i>r</i>	,108	,033	,107
	<i>p</i>	,295	,750	,298
FE	<i>r</i>	,061	,057	,031
	<i>p</i>	,553	,583	,767
FA	<i>r</i>	,036	,060	-,004
	<i>p</i>	,731	,558	,968
E/A	<i>r</i>	,079	,151	-,023
	<i>p</i>	,447	,141	,820
DAP	<i>r</i>	,288	,093	,281
	<i>p</i>	,004	,367	,006
Patrón DAP	<i>r</i>	,256	-,007	,321
	<i>p</i>	,012	,945	,001
Velocidad diastólica RPI	<i>r</i>	,230	,087	,214
	<i>p</i>	,024	,401	,037
Velocidad diastólica TP	<i>r</i>	,278	,120	,246
	<i>p</i>	,006	,246	,016

Velocidad máxima VVPP	<i>r</i>	,177	,082	,154
	<i>p</i>	,085	,428	,134
Flujo aorta descendente	<i>r</i>	,395	,154	,365
	<i>p</i>	<,001	,133	<,001

MSD: miembro superior derecho. MII: miembro inferior izquierdo. Δ IP: incremento de IP. Ddv: día de vida. Sdv: semanas de vida. DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. AI: Diámetro de la aurícula izquierdo. Rao: Diámetro de la raíz aórtica. AAo: Tamaño de anillo aórtico. Apu: Tamaño del anillo pulmonar. AI/Rao: Ratio entre aurícula izquierda y raíz aórtica. FE: Fracción de eyección. FA: Fracción de acortamiento. DAP: Ductus arterioso persistente. E/A: Ratio de la onda E (llenado auricular pasivo) y la onda A (llenado auricular activo). TP: Tronco pulmonar. RPI: Rama pulmonar izquierda. VVPP: Venas pulmonares

Dado que se obtuvo una correlación positiva significativa entre el Δ IP y el diámetro de los ductus medidos el tercer día de vida que fue el momento en el que se categorizó de DAPHS y siendo éste un parámetro ecocardiográfico indispensable para considerarse hemodinámicamente significativo en nuestro estudio, se realizó una representación gráfica de una recta de regresión donde se aprecia dicha correlación positiva entre ambos, ver Figura 23.

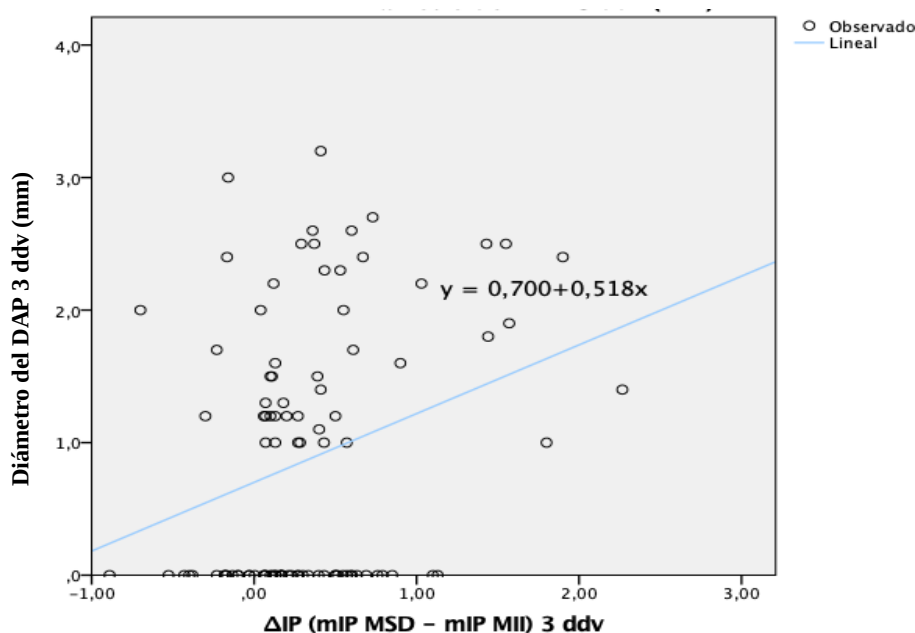


Figura 23. Recta de regresión entre el Δ IP y diámetro del ductus arterioso medidas ambas en el tercer día de vida. Δ IP: incremento de IP (diferencia del IP en MSD y el IP en MII). Ddv: día de vida.

- **Correlación entre los índices de perfusión y ecocardiografía en la segunda semana de vida.**

La última correlación fue entre los índices de perfusión con los parámetros ecocardiográficos de la segunda semana de vida. Destaca una correlación positiva del IP medido en MSD con la velocidad diastólica del tronco pulmonar y negativa con el diámetro de los anillos pulmonar y aórtico. Fue la correlación negativa del IP medido en MII con el diámetro en sístoles del ventrículo izquierdo y la aurícula izquierda. Por último, presentó una correlación positiva significativa el Δ IP con el z-score del ventrículo izquierdo y la velocidad diastólica en el tronco pulmonar, siendo la correlación negativa del Δ IP con el anillo aórtico y el pulmonar. Los datos están representados en la Tabla 27.

Tabla 27. Correlación de Pearson entre los índices de perfusión y los parámetros ecocardiográficos en la segunda semana de vida en el total de la población.

Variables ecocardiográficas 2 sdv		IP MSD 2 sdv	IP MII 2 sdv	ΔIP 2 sdv
DDVI	<i>r</i>	-,082	-,191	,052
	<i>p</i>	,428	,062	,617
DSVI	<i>r</i>	-,087	-,220	,067
	<i>p</i>	,397	,031	,517
Z-score VI	<i>r</i>	,106	-,144	,224
	<i>p</i>	,326	,184	,037
DDVD	<i>r</i>	,008	,137	,127
	<i>p</i>	,940	,184	,218
Septo	<i>r</i>	-,004	-,029	,018
	<i>p</i>	,971	,779	,859
Pared posterior	<i>r</i>	-,105	,002	-,118
	<i>p</i>	,309	,983	,251
AI	<i>r</i>	,197	-,201	-,071
	<i>p</i>	,054	,050	,493
RAo	<i>r</i>	-,196	-,093	-,149
	<i>p</i>	,056	,365	,147
AAo	<i>r</i>	-,316	-,101	-,279
	<i>p</i>	,002	,330	,006
APu	<i>r</i>	-,318	-,086	-,292
	<i>p</i>	,002	,407	,004
AI/RAo	<i>r</i>	,039	-,077	,102
	<i>p</i>	,707	,454	,325

FE	<i>r</i>	-,001	,056	-,043
	<i>p</i>	,996	,587	,680
FA	<i>r</i>	,035	,109	-,043
	<i>p</i>	,738	,292	,680
E/A	<i>r</i>	,008	,198	-,140
	<i>p</i>	,941	,053	,173
DAP	<i>r</i>	,149	,022	,150
	<i>p</i>	,148	,834	,145
Patrón DAP	<i>r</i>	,100	-,033	,136
	<i>p</i>	,333	,748	,186
Velocidad diastólica RPI	<i>r</i>	,154	,030	,150
	<i>p</i>	,133	,770	,145
Velocidad diastólica TP	<i>r</i>	,201	-,014	,236
	<i>p</i>	,049	,892	,021
Velocidad máxima VVPP	<i>r</i>	,121	,137	,032
	<i>p</i>	,242	,182	,757
Flujo aorta descendente	<i>r</i>	,150	-,004	,171
	<i>p</i>	,146	,967	,096

MSD: miembro superior derecho. MII: miembro inferior izquierdo. ΔIP: incremento de IP. Ddv: día de vida. Sdv: semanas de vida. DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. AI: Diámetro de la aurícula izquierdo. Rao: Diámetro de la raíz aórtica. AAo: Tamaño de anillo aórtico. Apu: Tamaño del anillo pulmonar. AI/Rao: Ratio entre aurícula izquierda y raíz aórtica. FE: Fracción de eyección. FA: Fracción de acortamiento. DAP: Ductus arterioso persistente. E/A: Ratio de la onda E (llenado auricular pasivo) y la onda A (llenado auricular activo). TP: Tronco pulmonar. RPI: Rama pulmonar izquierda. VVPP: Venas pulmonares.

4. ESTADÍSTICA ANALÍTICA DEL DUCTUS ARTERIOSO Y SU RELACIÓN CON LAS MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS.

4.1 Comparación de las características generales en pacientes con DAPHS frente a pacientes sin DAPHS.

Dado que uno de los grupos comparados (DAPHS) presentaba una n inferior a 30 y la mayoría de las variables en este grupo no presentaba una distribución normal se optó por el test no paramétrico U de Mann-Whitney.

A continuación, procedemos a comparar las variables somatométricas, prenatales, perinatales, así como, la monitorización o exploración física en pacientes con DAPHS frente al grupo de pacientes sin DAPHS.

En cuanto a las variables epidemiológicas y somatométricas, el sexo presentó una distribución muy semejante de ambos grupos, siendo significativamente inferior la edad gestacional y todas las variables somatométricas: peso, talla y perímetro cefálico en el grupo de pacientes afectados de DAPHS frente a los que no lo presentaban. Se refleja en la Tabla 28 y 29.

En cuanto a las variables prenatales y perinatales, no existieron diferencias significativas en cuanto al uso de corticoesteroides prenatales, al test de APGAR al nacimiento o la presencia de sepsis precoz en el grupo de DAPHS; destacando que la administración de surfactante en la primera semana de vida si resultó mayor en el grupo con DAPHS frente a no DAPHS. Respecto a las necesidades de oxigenoterapia, hubo diferencias significativas en DAPHS frente a no DAPHS en los tres momentos del estudio. En relación a la presencia de ventilación mecánica, no hubo diferencias reseñables en pacientes con DAPHS frente a no DAPHS en el primer; en el tercer día de vida y en la segunda semana de vida precisó significativamente más asistencia respiratoria los pacientes que no presentaban DAPHS. Quedan reflejados todos los datos obtenidos en la Tabla 28 y 29.

Respecto a las variables detectadas en la exploración física, destaca que la presencia de soplo el 3 día de vida y en la segunda semana de vida era más frecuente en pacientes con DAPHS como se aprecia en la Tabla 29. En cuanto al resto de variables de monitorización (FC, TA y saturación de oxígeno) resaltar que eran prácticamente semejantes en ambos grupos, excepto la saturación de oxígeno en el 1er y 3 er día de vida y la 2ª semana de vida, así como, la TA sistólica en el 3er día de vida y la TA sistólica y diastólica en la 2 semana de vida que era significativamente menor en los pacientes que presentaron DAPHS. Tabla 29.

Tabla 28. Comparación de variables cualitativas epidemiológicas, prenatales y perinatales en pacientes con DAPHS (n=24) y sin DAPHS (n=72).

Variables cualitativas	DAPHS n (%)	No DAPHS n (%)	P
Sexo			,719
Hombre	15 (62,5)	42 (58,3)	
Mujer	9 (37,5)	30 (41,7)	
Corticoesteroides prenatales			,791
Sí	23 (95,8)	68 (94,4)	
No	1 (4,2)	4 (5,6)	
Surfactante			<,001
Sí	19 (79,2)	27 (37,5)	
No	5 (20,8)	45 (62,5)	
Sepsis precoz			,791
Sí	1 (4,17)	4 (5,56)	
No	23 (95,8)	68 (94,4)	
FiO2 1 ddv			,001
Sí	12 (50)	11 (15)	
No	12 (50)	61 (85)	
FiO2 3 ddv			<,001
Sí	13 (54)	5 (6,9)	
No	11 (46)	67 (93,1)	
FiO2 2 sdv			,007
Sí	9 (37,5)	9 (12,5)	
No	15 (62,5)	63 (87,5)	
VM 1 ddv			,506
Sí	2 (8,3)	12 (16,7)	
No	22 (91,7)	60 (83,3)	
VM 3 ddv			,008
Sí	4 (16,7)	34 (47,2)	
No	20 (83,3)	38 (52,8)	
VM 2 sdv			<,001
Sí	4 (16,7)	51 (70,8)	
No	20 (83,3)	21 (29,2)	
Soplo 1 ddv			,238
Sí	0 (0)	4 (5,5)	
No	24 (100)	68 (94,5)	
Soplo 3 ddv			<,001
Sí	14 (58,3)	9 (12,5)	
No	10 (41,7)	63 (87,5)	
Soplo 2 sdv			<,001
Sí	13 (54,2)	9 (12,5)	
No	11 (45,8)	63 (87,5)	

VM: ventilación mecánica, incluye tanto ventilación mecánica no invasiva como invasiva.

Tabla 29. Relación entre variables cuantitativas epidemiológicas, somatométricas y de monitorización en pacientes con DAPHS frente no DAPHS.

Variables cuantitativas	n	Mediana	(p25-p75)	Rango promedio	p
Edad gestacional					<,001
DAPHS	24	26	(25-29)	27,63	
No DAPHS	72	30	(28-32)	55,46	
Peso al nacimiento					<,001
DAPHS	24	916,5	(785,5-1215)	27,63	
No DAPHS	72	1388	(1125-1703,5)	55,46	
Talla					<,001
DAPHS	24	35	(32,8-38,8)	28,69	
No DAPHS	72	40	(37-42)	55,10	
Perímetro cefálico					<,001
DAPHS	24	24,8	(22,5-26,75)	29,56	
No DAPHS	72	27	(26-29)	54,81	
Test de APGAR 1'					,129
DAPHS	24	7	(4-8)	41,19	
No DAPHS	72	8	(6-9)	50,94	
Test de APGAR 5'					,245
DAPHS	24	8	(7-9)	43,00	
No DAPHS	72	9	(8-9)	50,33	
SatO2 1ddv					,043
DAPHS	24	96	(93-97,5)	38,67	
No DAPHS	72	97	(95,5-98)	51,78	
SatO2 3 ddv					,003
DAPHS	24	94,5	92-97,5)	34,17	
No DAPHS	72	97	(95-98)	53,28	
SatO2 2 sdv					,001
DAPHS	24	94	(92-96)	32,21	
No DAPHS	72	97	(95-98)	53,93	
TAS 1 ddv					,392
DAPHS	24	55	(50-64)	44,29	
No DAPHS	72	57	(52-61)	49,90	
TAD 1 ddv					,816
DAPHS	24	33	(29-37)	47,35	
No DAPHS	72	33	(26-38)	48,88	
TAS 3 ddv					,029
DAPHS	24	54	(49-67)	37,73	
No DAPHS	72	61,5	(57-69)	52,09	
TAD 3 ddv					,242
DAPHS	24	33,50	(29-39)	42,75	

No DAPHS	72	36	(31-41)	50,09	
TAS 2 sdv					,001
DAPHS	24	54	(50-58)	32,02	
No DAPHS	72	61	(54-70)	53,99	
TAD 2 sdv					,003
DAPHS	24	30	(26-35)	33,90	
No DAPHS	72	35	(31-40)	53,37	

DAPHS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo. Ddv: días de vida. Sdv: semanas de vida. SatO2: Saturación de oxígeno. TAS: Tensión arterial sistólica. TAD: Tensión arterial diastólica. APGAR 1': Test de APGAR realizado al minuto de vida. Test de APGAR 5': Test de APGAR realizado a los 5 minutos de vida.

4.2 Comparación de los datos ecocardiográficos obtenidos en el primer día de vida, tercer día de vida y en la segunda semana de vida en pacientes con DAPHS frente a los pacientes sin DAPHS.

A continuación, procedemos a mostrar los resultados de los datos ecocardiográficos comparados entre los pacientes con DAPHS y sin DAPHS obtenidos el primer día de vida, el tercer día de vida y en la segunda semana de vida.

- **Primer día de vida.**

En cuanto a las variables ecocardiográficas del primer día de vida, destaca que muchas de los parámetros son significativamente superiores en los pacientes que no fueron diagnosticado de DAPHS en el 3er día frente a los pacientes que si lo desarrollaron.

En contraposición, aparecen algunos parámetros como la ratio AI/Rao, la FE del ventrículo izquierdo, el diámetro del ductus y las velocidades diastólicas en rama pulmonar izquierda y tronco pulmonar que ya eran significativamente superiores en el primer día de vida en pacientes que posteriormente sería como DAPHS (en el 3 ddv) frente a los no DAPHS. Todos los datos quedan reflejados en la Tabla 30.

En cuanto a las variables de patrón del ductus arterioso y el flujo presente en aorta descendente se consideraron variables semicuantitativas: Patrón de DAP (1: no ductus, 2: patrón de cierre, 3: patrón intermedio y 4: patrón pulsátil) y flujo en aorta descendente (1: flujo normal, 2: flujo con ausencia de diástole y 3: flujo reverso en diástole); por ello se optó por el test de U de Mann-Whitney para su obtención y en ambas hubo diferencias significativas en los pacientes con DAPHS tal y como se observa en la Tabla 30.

Tabla 30. Comparación de los datos ecocardiográficos en el primer día de vida de los pacientes que posteriormente presentarán un DAPHS frente a los que no presentaban DAPHS.

Variables cuantitativas 1 ddv	n	Mediana	(p25-p75)	Rango promedio	p
DDVI					,023
DAPHS	24	11,7	(9-13)	37,31	
No DAPHS	72	12,5	(11,33-13,9)	52,23	
DSVI					,001
DAPHS	24	6,5	(5,13-7,98)	32,81	
No DAPHS	72	7,9	(6,7-8,88)	53,73	
DDVD					,245
DAPHS	24	6	(5,08-7)	42,79	
No DAPHS	72	6,7	(5,6-8)	50,40	
Septo					,016
DAPHS	24	2,3	(2,03-2,4)	36,67	
No DAPHS	72	2,61	(2,2-3,1)	52,44	
Pared posterior					,002
DAPHS	24	2	(1,5-2,35)	32,92	
No DAPHS	72	2,48	(2-2,9)	53,69	
Z-score VI					,304
DAPHS	24	-1	(-1,86-(-0,26))	49,65	
No DAPHS	72	-1,3	(-1,82- (-0,76))	42,63	
AI					,191
DAPHS	24	7,3	(5,15-7,93)	42,06	
No DAPHS	72	7,4	(6,33-8,65)	50,65	
RAo					<,001
DAPHS	24	5,2	(4,38-5,78)	28,17	
No DAPHS	72	6,25	(5,6-7)	55,28	
AAo					,001
DAPHS	24	4,3	(3,9-4,88)	31,85	
No DAPHS	72	4,90	(4,43-5,28)	54,05	
AI/RAo					,010
DAPHS	24	1,4	(1,18-1,46)	61,21	
No DAPHS	72	1,15	(1,07-1,35)	44,26	
APu					,004
DAPHS	24	5,4	(4,63-6)	34,38	
No DAPHS	72	6	(5,43-6,63)	53,21	
FE VI					,001
DAPHS	24	77	(70-81)	64,79	
No DAPHS	72	68,5	(65-75)	43,07	
FA VI					,004
DAPHS	24	40	(36-45)	62,67	

	No DAPHS	72	35	(35-40)	43,78	
E/A						,006
	DAPHS	24	0,80	(0,71-0,87)	35,06	
	No DAPHS	72	0,90	(0,8-1)	52,98	
DAP						<,001
	DAPHS	24	2,2	(1,83-2,58)	68,58	
	No DAPHS	72	1,35	(1-1,9)	41,81	
Velocidad diastólica RPI						<,001
	DAPHS	24	0,32	(0,25-0,43)	72,35	
	No DAPHS	72	0,15	(0-0,23)	40,55	
Velocidad diastólica TP						<,001
	DAPHS	24	0,40	(0,23-0,40)	70,50	
	No DAPHS	72	0,15	(0-0,24)	41,17	
Velocidad diastólica máxima en VVPP						,816
	DAPHS	24	0,31	(0,24-0,36)	47,35	
	No DAPHS	72	0,33	(0,25-0,43)	48,88	
Patrón del DAP						<,001
	DAPHS	24	3	(3-3)	69,63	
	No DAPHS	72	2	(2-3)	41,46	
Flujo aorta descendente						,014
	DAPHS	24	1	(1-1)	51,50	
	No DAPHS	72	1	(1-1)	47,50	

DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. AI: Diámetro de la aurícula izquierdo. Rao: Diámetro de la raíz aórtica. AAo: Tamaño de anillo aórtico. Apu: Tamaño del anillo pulmonar. AI/Rao: Ratio entre aurícula izquierda y raíz aórtica. FE: Fracción de eyección. FA: Fracción de acortamiento. DAP: Ductus arterioso persistente. E/A: Ratio de la onda E (llenado auricular pasivo) y la onda A (llenado auricular activo). TP: Tronco pulmonar. RPI: Rama pulmonar izquierda. VVPP: Venas pulmonares.

• Tercer día de vida.

Respecto a las variables ecocardiográficas del tercer día de vida, de nuevo, algunas variables como la raíz aórtica, el anillo aórtico y pulmonar son significativamente mayores en el grupo de los pacientes sin DAPHS por la diferencia de tamaño y edad gestacional entre los grupos comparados.

Sin embargo, el cociente AI/Rao, el tamaño del DAP, la velocidad diastólica en tronco pulmonar y en arteria pulmonar izquierda, así como, la velocidad en las venas pulmonares era superior en los pacientes que presentaban DAPHS frente a los que no presentaban repercusión hemodinámica. La mayor parte de los parámetros que estaban significativamente alterados son los que sirven para definir la repercusión hemodinámica del DAP en este momento del estudio, tal y

como se explica en el apartado de Material y Métodos. Todos los datos quedan reflejados en la Tabla 31.

De nuevo, las variables de patrón del ductus arterioso y el flujo presente en aorta descendente se consideraron variables semicuantitativas y se observaron diferencias significativas: de forma que en pacientes con DAPHS presentaban patrón de DAP predominantemente intermedio o pulsátil frente a los pacientes sin DAPHS donde el ductus estaba ausente o era patrón de cierre y en relación al flujo en aorta descendente los pacientes con DAPHS presentaron predominantemente flujo con ausencia de diástole frente a los no DAPHS que presentó un flujo sistodiastólico normal tal y como se observa en la Tabla 31.

Tabla 31. Comparación de los datos ecocardiográficos en el tercer día de vida de los pacientes que presentaban un DAPHS frente a los que no presentaban DAPHS.

Variables cuantitativas 3 ddv	n	Mediana	(p25-p75)	Rango promedio	p
DDVI					,362
DAPHS	24	12	(10,13-14,93)	44,02	
No DAPHS	72	12,65	(11,53-14)	49,99	
DSVI					,341
DAPHS	24	7,8	(5,85-9,65)	43,81	
No DAPHS	72	8	(7,1-8,9)	50,06	
DDVD					,170
DAPHS	24	6	(5,03-7,88)	41,75	
No DAPHS	72	7	(5,5-8)	50,75	
Septo					,071
DAPHS	24	2,6	(2,1-2,7)	39,65	
No DAPHS	72	2,7	(2,4-3)	51,45	
Pared posterior					,418
DAPHS	24	2,6	(1,83-2,8)	44,52	
No DAPHS	72	2,4	(2,13-3)	49,83	
Z-score VI					,003
DAPHS	24	0,30	(-0,42-(0,52))	60,24	
No DAPHS	72	-1,15	(-1,80- (-0,63))	40,06	
AI					,395
DAPHS	24	8	(6,4-10,03)	52,69	
No DAPHS	72	7,4	(6,8-8,4)	47,10	
RAo					<,001
DAPHS	24	5,2	(4,5-6,23)	28,67	
No DAPHS	72	6,4	(6-7,08)	55,11	

AAo					,002
DAPHS	24	4,2	(3,9-5,03)	33,40	
No DAPHS	72	5,15	(4,6-5,5)	53,53	
AI/RAo					<,001
DAPHS	24	1,46	(1,36-1,70)	72,79	
No DAPHS	72	1,17	(1,05-1,31)	40,40	
APu					,012
DAPHS	24	5	(4,9-6,2)	36,13	
No DAPHS	72	6,1	(5,4-6,5)	52,63	
FE VI					,077
DAPHS	24	74	(68-79)	57,19	
No DAPHS	72	70	(66-74)	45,60	
FA VI					,160
DAPHS	24	37	(35-43)	55,40	
No DAPHS	72	37	(33-39)	46,20	
E/A					,079
DAPHS	24	0,90	(0,81-1,18)	57,13	
No DAPHS	72	0,88	(0,8- 1)	45,63	
DAP					<,001
DAPHS	24	2,3	(1,9-2,5)	83,65	
No DAPHS	72	0	(0-1)	36,78	
Velocidad diastólica RPI					<,001
DAPHS	24	0,39	(0,31-0,43)	81,81	
No DAPHS	72	0	(0-0,14)	37,40	
Velocidad diastólica TP					<,001
DAPHS	24	0,40	(0,32-0,45)	81,17	
No DAPHS	72	0	(0-0,15)	37,61	
Velocidad diastólica máxima en VVPP					,018
DAPHS	24	0,35	(0,27-0,46)	60,17	
No DAPHS	72	0,31	(0,23-0,38)	44,61	
Patrón del DAP					<,001
DAPHS	24	3	(3-4)	80,73	
No DAPHS	72	1	(1-2)	37,76	
Flujo aorta descendente					<,001
DAPHS	24	2	(1,5-2,5)	75,13	
No DAPHS	72	1	(1-1)	39,63	

DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. AI: Diámetro de la aurícula izquierdo. Rao: Diámetro de la raíz aórtica. AAo: Tamaño de anillo aórtico. Apu: Tamaño del anillo pulmonar. AI/Rao: Ratio entre aurícula izquierda y raíz aórtica. FE: Fracción de eyección. FA: Fracción de acortamiento. DAP: Ductus arterioso persistente. E/A: Ratio de la onda E (llenado auricular pasivo) y la onda A (llenado auricular activo).TP: Tronco pulmonar. RPI: Rama pulmonar izquierda. VVPP: Venas pulmonares.

- **Segunda semana de vida.**

Las variables ecocardiográficas que resultaron significativas en la ecografía del tercer día de vida, fueron prácticamente todas significativamente mayor en el grupo de DAPHS frente a no DAPHS en la segunda semana de vida. Todos los datos quedan reflejados en la Tabla 32.

Las variables de patrón del ductus arterioso y de flujo en aorta descendente, como variables semicuantitativas, presentaron diferencias significativas siendo los resultados muy similares a los del tercer día de vida en cuanto al patrón del DAP con un predominio del patrón intermedio en los pacientes con DAPHS. Por contraste, el flujo en aorta descendente en la segunda semana de vida era predominantemente sistodiastólico normal tanto en DAPHS como en no DAPHS a diferencia del tercer día de vida donde el flujo en DAPHS presentaba ausencia de diástole tal y como hemos descrito anteriormente. Todos los datos de este momento del estudio se pueden observar en la Tabla 32.

Tabla 32. Comparación de los datos ecocardiográficos en la segunda semana de vida de los pacientes que presentaron DAPHS frente a los que no presentaban DAPHS.

Variables cuantitativas 2 sdv	n	Mediana	(p25-p75)	Rango promedio	P
DDVI					,166
DAPHS	24	12,6	(11-13,65)	41,69	
No DAPHS	72	13	(12-14,30)	50,77	
DSVI					,025
DAPHS	24	7	(6,4-8,03)	37,50	
No DAPHS	72	8,15	(7,2-9,2)	52,17	
DDVD					,369
DAPHS	24	6,2	(5,03-7,83)	44,08	
No DAPHS	72	6,8	(5,65-8)	49,97	
Septo					,227
DAPHS	24	2,4	(2-2,88)	42,56	
No DAPHS	72	2,6	(2,2-3,1)	50,48	
Pared posterior					,232
DAPHS	24	2,3	(1,83-2,88)	42,63	
No DAPHS	72	2,5	(2-3)	50,46	
Z-score VI					,002
DAPHS	24	-0,46	(-0,93-(0,25))	61,35	
No DAPHS	72	-1,13	(-1,61- (-0,52))	39,79	
AI					,648
DAPHS	24	7,8	(6,13-9,58)	46,25	
No DAPHS	72	7,75	(6,93-9)	49,25	

RAo					,001
DAPHS	24	5,5	(5-6,6)	32,85	
No DAPHS	72	6,6	(5,8-7,28)	53,72	
AAo					,001
DAPHS	24	4,3	(4-5,05)	31,94	
No DAPHS	72	5,15	(4,6-5,7)	54,02	
AI/RAo					,001
DAPHS	24	1,39	(1,2-1,54)	65,33	
No DAPHS	72	1,18	(1,1-1,31)	42,89	
APu					,013
DAPHS	24	5,2	(4,8-6)	36,31	
No DAPHS	72	6	(5,3-6,6)	52,56	
FE VI					,172
DAPHS	24	76	(66-81)	55,21	
No DAPHS	72	71	(66-76)	46,26	
FA VI					,072
DAPHS	24	41	(34-46)	57,35	
No DAPHS	72	37	(33-40)	45,55	
E/A					,099
DAPHS	24	0,80	(0,79-1)	40,40	
No DAPHS	72	0,93	(0,85-1)	51,20	
DAP					<,001
DAPHS	24	1,8	(1,2-2,2)	76,10	
No DAPHS	72	0	(0-0)	39,30	
Velocidad diastólica RPI					<,001
DAPHS	24	0,28	(0,20-0,39)	77,81	
No DAPHS	72	0	(0-0,05)	38,73	
Velocidad diastólica TP					<,001
DAPHS	24	0,32	(0,16-0,39)	74,31	
No DAPHS	72	0	(0-0,09)	39,90	
Velocidad diastólica máx. VVPP					,053
DAPHS	24	0,35	(0,24-0,38)	58,02	
No DAPHS	72	0,23	(0,20-0,37)	45,33	
Patrón del DAP					<,001
DAPHS	24	3	(2-4)	74,96	
No DAPHS	72	1	(1-1)	39,69	
Flujo aorta descendente					<,001
DAPHS	24	1	(1-2)	61,42	
No DAPHS	72	1	(1-1)	44,19	

DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. AI: Diámetro de la aurícula izquierdo. Rao: Diámetro de la raíz aórtica. AAo: Tamaño de anillo aórtico. Apu: Tamaño del anillo pulmonar. AI/Rao: Ratio entre aurícula izquierda y raíz aórtica. FE: Fracción de eyección. FA: Fracción de acortamiento. DAP: Ductus arterioso persistente. E/A: Ratio de la onda E (llenado auricular pasivo) y la onda A (llenado auricular activo). TP: Tronco pulmonar. RPI: Rama pulmonar izquierda. VVPP: Venas pulmonares.

5. RELACIÓN DE LOS ÍNDICES DE PERFUSIÓN CON LOS PACIENTES CON DAPHS Y SIN DAPHS.

5.1 Variación en el tiempo del índice de perfusión en miembro superior derecho en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS a lo largo del estudio.

Al realizar distinción en pacientes con DAPHS y no DAPHS de las mediciones del IP en el miembro superior derecho (preductal) se observó que a diferencia de los pacientes con DAPHS tras realizar el test de Friedman de muestras repetidas, los pacientes sin DAPHS presentaron diferencia significativa entre los tres momentos del estudio sin poder determinar donde se encontraba exactamente dicha diferencia, se observa en las Tabla 33 y 34. Por ello, en los pacientes sin DAPHS se realizó el test de Wilcoxon (Tabla 35). Se observó que existían diferencias significativas en los tres momentos del estudio: tanto entre los IP del primer día de vida al tercer día de vida y la segunda semana de vida como del tercer día de vida a los IP de la segunda semana de vida.

Sin embargo, en las mediciones de IP en miembro superior derecho en paciente con DAPHS no se encontró una diferencia significativa por ello no fueron subsidiarias de aplicar el test de Wilcoxon.

Tabla 33. Comparación de los índices de perfusión medidos en miembro superior derecho en los pacientes con DAPHS (n=24) en los tres momentos del estudio. Test Friedman de muestras repetidas.

Índices de perfusión en pacientes con DAPHS	Mediana	(p25-p75)	Rango promedio	p
				,228
IP en MSD 1 ddv	1,42	(1,04-1,76)	1,73	
IP en MSD 3 ddv	1,60	(1,13-2,41)	2,06	
IP en MSD 2 sdv	1,72	(1,29-2,28)	2,21	

IP: Índice de perfusión. MSD: miembro superior derecho. Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

Tabla 34. Comparación los índices de perfusión medidos en miembro superior derecho en los pacientes sin DAPHS (n=72) en los tres momentos del estudio. Test Friedman de muestras repetidas.

Índice de perfusión en pacientes sin DAPHS	Mediana	(p25-p75)	Rango promedio	p
				,002
IP en MSD 1 ddv	1,12	(0,87-1,46)	1,72	
IP en MSD 3 ddv	1,30	(0,97-1,62)	1,97	
IP en MSD 2 sdv	1,39	(1,18-1,73)	2,31	

IP: Índice de perfusión. MSD: miembro superior derecho. Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

Tabla 35. Test de Wilcoxon entre IP de MSD en pacientes sin DAPHS (n=72).

Variables	Rango promedio	p
IP MSD 3 ddv -	32,88	,041
IP MSD 1 ddv	38,03	
IP en MSD 2 sdv –	31,04	,007
IP en MSD 3 ddv	38,87	
IP en MSD 2 sdv -	24,65	<,001
IP en MSD 1 ddv	41,44	

IP: Índice de perfusión. MSD: miembro superior derecho. Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

Los resultados del IP medidos en miembro superior derecho de los pacientes con DAPHS y sin DAPHS se representan en los gráficos de cajas en la Figura 24. Se aprecia que en los pacientes con DAPHS los IP preductales son superiores a los pacientes que no tienen ductus con repercusión hemodinámica.

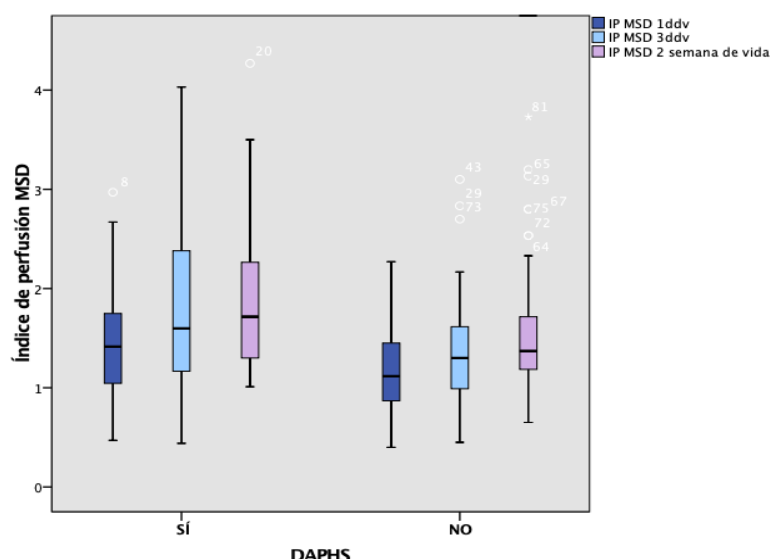


Figura 24. Diagrama de cajas de las medias de IP medidas en miembro superior derecho (MSD) en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS.

5.2 Variación a lo largo del tiempo del índice de perfusión en miembro inferior izquierdo en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS.

A continuación, se realizó la comparación entre los índices de perfusión obtenidas en miembro inferior izquierdo (circulación postductal) haciendo distinción en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS en los tres momentos del estudio. Al aplicar el Test de Friedman en muestras repetidas se observó que existieron diferencias significativas entre los IP obtenidos en miembro inferior izquierdo en los 3 momentos del estudio tanto en los pacientes con afectos de DAPHS como en los pacientes sin DAPHS. En las Tablas 36 y 38 se muestran los resultados.

Para determinar en qué momento del estudio se encontraba la variación de IP significativo, se realizó el test de Wilcoxon tanto en los pacientes con y sin DAPHS y se observó que los pacientes afectos de DAPHS la diferencia de IP en MII se observó entre el primer día de vida y la segunda semana, en cambio en los pacientes sin DAPHS hubo diferencias entre todos los momentos del estudio. Se refleja en las Tablas 37 y 39.

Tabla 36. Comparación de los índices de perfusión medidos en miembro superior derecho en los pacientes con DAPHS (n=24) en los tres momentos del estudio. Test de Friedman de muestras repetidas.

Índice de perfusión en pacientes con DAPHS	Mediana	(p25-p75)	Rango promedio	<i>p</i>
				,030
IP en MII 1 ddv	1,02	(0,70-1,33)	1,67	
IP en MII 3 ddv	1,10	(0,94-1,48)	1,92	
IP en MII 2 sdv	1,32	(1,10-1,71)	2,42	

IP: Índice de perfusión. MII: miembro inferior izquierdo. Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

Tabla 37. Tabla de Wilcoxon entre IP de MII en pacientes con DAPHS (n=24).

Variables	Rango	<i>p</i>
IP MII 3 ddv -	12,75	,432
IP MII 1 ddv	12,68	
IP en MII 2 sdv -	13,25	,209
IP en MII 3 ddv	12,13	
IP en MII 2 sdv -	12,00	,026
IP en MII 1 ddv	12,67	

IP: Índice de perfusión. MII: miembro inferior izquierdo. Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

Tabla 38. Comparación los índices de perfusión medidos en miembro inferior izquierdo en los pacientes sin DAPHS (n=72) en los tres momentos del estudio. Test Friedman de muestras repetidas.

Índice de perfusión en pacientes sin DAPHS	Mediana	(p25-p75)	Rango promedio	<i>p</i>
				<,001
IP en MII 1 ddv	0,87	(0,67-1,13)	1,63	
IP en MII 3 ddv	1,02	(0,80-1,32)	1,97	
IP en MII 2 sdv	1,17	(1,01-1,55)	2,40	

IP: Índice de perfusión. MII: miembro inferior izquierdo. Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

Tabla 39. Tabla de Wilcoxon entre IP de MII en pacientes sin DAPHS (n=72).

Variables	Rango	p
IP MII 3 ddv -	30,62	,016
IP MII 1 ddv	39,50	
IP en MII 2 sdv -	28,44	,003
IP en MII 3 ddv	37,81	
IP en MII 2 sdv -	28,06	<,001
IP en MII 1 ddv	39,11	

IP: Índice de perfusión. MII: miembro inferior izquierdo. Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

Finalmente, en la Figura 25 queda representado, mediante diagramas de cajas, la evolución de los IP medidos en el miembro inferior izquierdo en ambos grupos y se observa que los IP de los pacientes con DAPHS eran discretamente mayores que en los pacientes sin DAPHS.

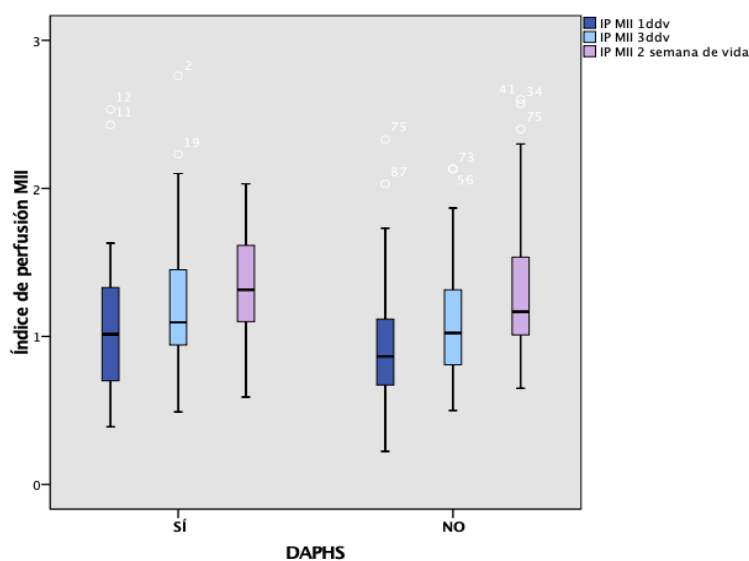


Figura 25. Diagrama de cajas de las medias de IP medidas en miembro inferior izquierdo (MII) en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS.

5.3 Variación a lo largo del tiempo del Δ IP haciendo distinción en los pacientes con DAPHS y no DAPHS.

Por último, para valorar como variaban los Δ IP en los 3 momentos del estudio en los pacientes afectados de DAPHS y sin DAPHS se aplicó el Test de Friedman; sin observarse variaciones significativas entre ninguno de los tres momentos y por ellos no se realizó ningún test adicional. Los datos se reflejan en las Tablas 40 y 41 que aparecen a continuación.

Tabla 40. Comparación de Δ IP en los pacientes afectados de DAPHS (n=24) en los tres momentos del estudio.

ΔIP en pacientes con DAPHS	Mediana	(p25-p75)	Rango promedio	p
				,384
ΔIP 1 ddv	0,19	(0,86-0,68)	1,77	
ΔIP 3 ddv	,054	(0,12-0,99)	2,10	
ΔIP 2 sdv	0,40	(0,15-0,92)	2,13	

IP: Índice de perfusión. Δ IP: incremento de IP (diferencia del IP en MSD y el IP en MII). Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

Tabla 41. Comparación de Δ IP en los pacientes sin DAPHS (n=72) en los tres momentos del estudio.

ΔIP en pacientes sin DAPHS	Mediana	(p25-p75)	Rango promedio	p
				,773
ΔIP 1 ddv	0,20	(0,05-0,45)	2,06	
ΔIP 3 ddv	0,18	(0,06-0,48)	1,94	
ΔIP 2 sdv	0,14	(0-0,43)	2,01	

IP: Índice de perfusión. Δ IP: incremento de IP (diferencia del IP en MSD y el IP en MII). Ddv: día de vida. Sdv: semana de vida.

A continuación, en la Figura 26 se representa mediante un diagrama de cajas el Δ IP en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS. En él se aprecia que Δ IP está aumentado cuando hay significación hemodinámica en el ductus.

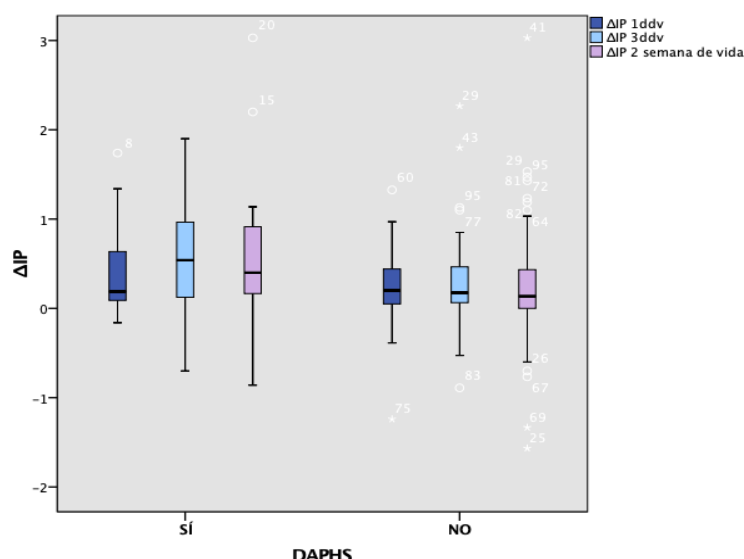


Figura 26. Diagrama de cajas de ΔIP en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS en los tres momentos del estudio.

5.4 Comparación de los índices de perfusión en pacientes con DAPHS frente a pacientes sin DAPHS.

En las Tablas 42 y 43 se reflejan los valores de IP obtenidos en miembro superior derecho y miembro inferior izquierdo, así como, la diferencia de IP tanto el primer día de vida, como el tercer día de vida como en la segunda semana de vida. Se compara dichos IP de pacientes afectados de DAPHS frente no DAPHS.

En la Tabla 43 destacamos que el IP en miembro superior derecho fue significativamente mayor en los pacientes con DAPHS frente a los pacientes sin DAPHS en los tres momentos del estudio.

Tabla 42. Comparación de los índices de perfusión en miembro superior derecho y miembro inferior izquierdo primer día de vida, tercer día de vida y segunda semana de vida en pacientes con DAPHS frente a no DAPHS.

Índice de perfusión	n	Mediana	(p25-p75)	Rango promedio	p
MSD 1 ddv					,033
DAPHS	24	1,42	(1,05-1,75)	59,02	
No DAPHS	72	1,12	(0,87-1,45)	44,99	
MII 1 ddv					,217
DAPHS	24	1,02	(0,70-1,33)	54,58	
No DAPHS	72	0,87	(0,67-1,12)	46,47	
MSD 3 ddv					,017
DAPHS	24	1,60	(1,17-2,38)	60,27	
No DAPHS	72	1,30	(0,99-1,61)	44,58	

MII 3 ddv					,308
DAPHS	24	1,10	(0,94-1,45)	53,52	
No DAPHS	72	1,02	(0,81-1,32)	46,83	
MSD 2 sdv					,050
DAPHS	24	1,72	(1,30-2,27)	58,15	
No DAPHS	72	1,39	(1,19-1,73)	45,28	
MII 2sdv					,275
DAPHS	24	1,32	(1,10-1,62)	53,88	
No DAPHS	72	1,17	(1,01-1,54)	46,71	

MSD: Miembro superior derecho. MII: miembro inferior izquierdo.

En cuanto al incremento de IP (Δ IP), definido anteriormente en el apartado de Material y Método, quedan reflejadas en la Tabla 43 las variaciones de Δ IP en pacientes con DAPHS frente a no DAPHS en los tres momentos del estudio. Destacamos que el Δ IP era significativamente mayor en los pacientes con DAPHS frente a los pacientes sin DAPHS, dicho resultado fue clave en el presente estudio. A continuación, se representan las Δ IP en el primer, tercer día de vida y en la segunda semana en forma de diagramas de cajas. Figura 27, 28 y 29.

Tabla 43. Comparación de la diferencia de IP (Δ IP) en el primer día de vida, en el tercer día de vida y en la segunda semana de vida en pacientes con DAPHS frente a pacientes sin DAPHS.

Diferencia de IP (Δ IP)	n	Mediana	(p25-p75)	Rango promedio	p
ΔIP 1 ddv					,506
DAPHS	24	0,19	(0,09-0,64)	51,77	
No DAPHS	72	1,20	(0,05-0,44)	47,41	
ΔIP 3 ddv					,013
DAPHS	24	0,54	(0,13-0,97)	60,73	
No DAPHS	72	0,18	(0,06-0,47)	44,42	
ΔIP 2 sdv					,052
DAPHS	24	0,40	(0,17-0,92)	58,06	
No DAPHS	72	0,14	(0,0-0,43)	45,31	

Δ IP: incremento de IP (diferencia del IP en MSD y el IP en MII).

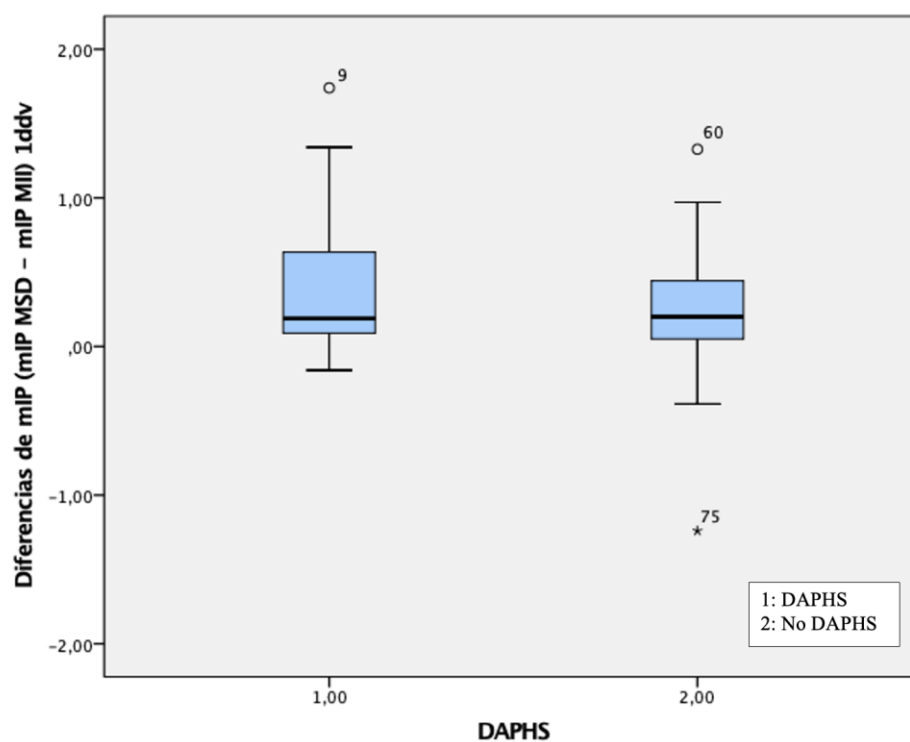


Figura 27. Diagrama de cajas de los incrementos de IP (Δ IP) en el primer día de vida en DAPHS y no DAPHS.

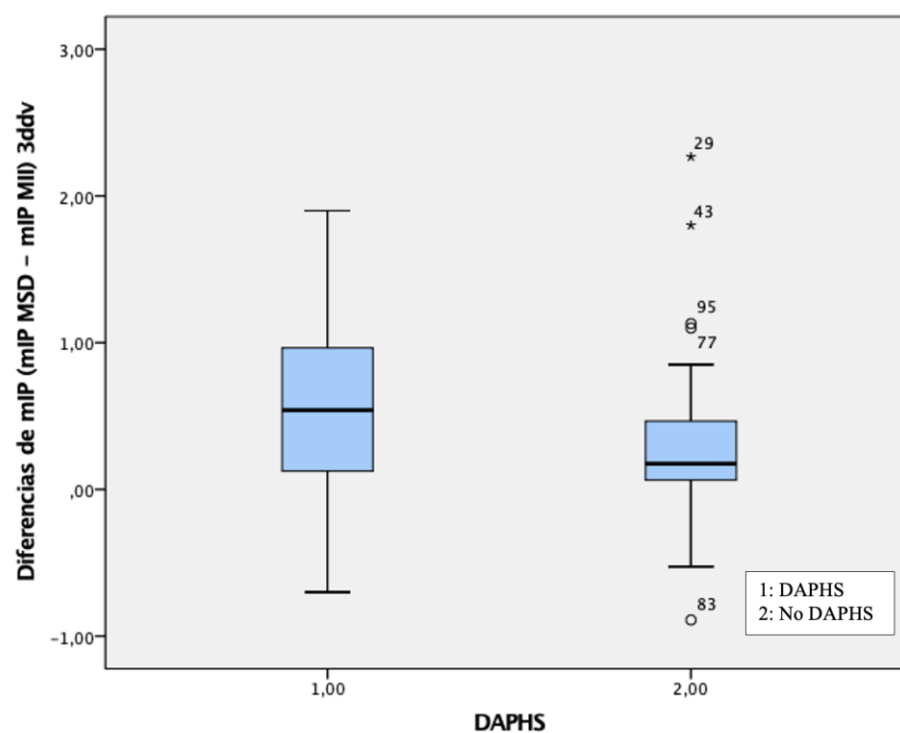


Figura 28. Diagrama de cajas de los incrementos de IP (Δ IP) en el tercer día de vida en DAPHS y no DAPHS.

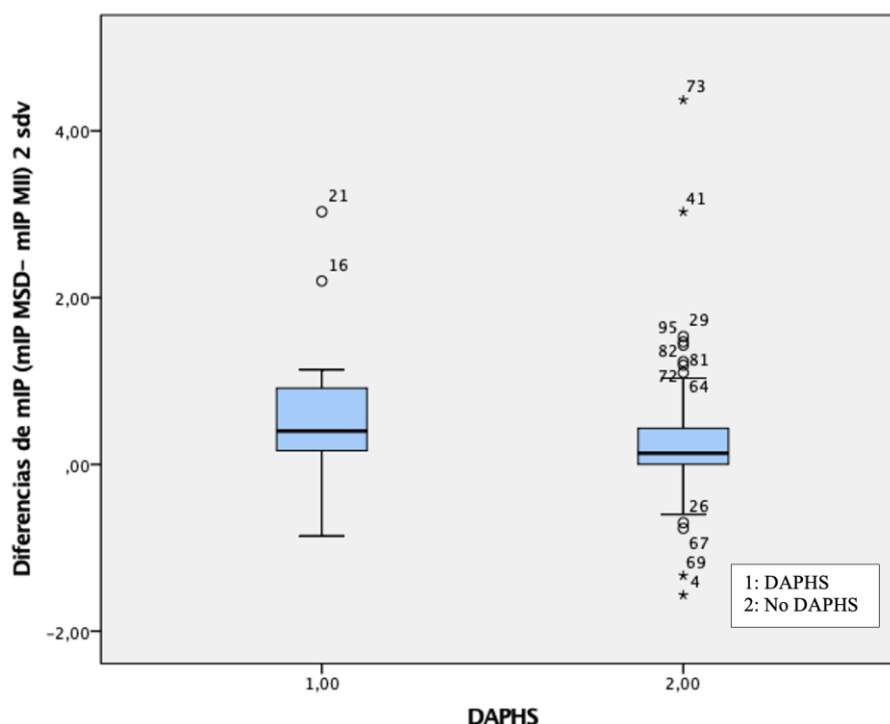


Figura 29. Diagrama de cajas de los incrementos de IP (ΔIP) en la segunda semana de vida en DAPHS y no DAPHS.

5.5 Correlación de los índices de perfusión y las variables ecocardiográficas en el tercer día de vida con distinción en pacientes con DAPHS y no DAPHS.

A continuación, se expone la correlación lineal mediante el Test de Spearman entre los índices de perfusión (tanto IP medido en MSD, MII como el ΔIP) y las variables ecocardiográficas ambos del tercer día de vida, haciendo distinción entre los pacientes con DAPHS y no DAPHS donde destaca una correlación positiva significativa entre el diámetro en diástole de ventrículo izquierdo y el anillo de la arteria pulmonar con el IP medido en MII en los pacientes con DAPHS. Adicionalmente, se observó correlación positiva significativa entre el patrón del ductus arterioso y del flujo en aorta descendente con ΔIP en contraposición a la correlación general realizada previamente. Dichos datos se incluyen en la Tabla 44.

Tabla 44. Correlación de Spearman entre los índices de perfusión y los parámetros ecocardiográficos obtenido en el tercer día de vida haciendo distinción en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS.

Variables ecocardiográficas 3ddv		MSD 3ddv		MII 3ddv		Δ IP 3ddv	
		DAPHS	No DAPHS	DAPHS	No DAPHS	DAPHS	No DAPHS
DDVI	<i>r</i>	,322	,113	,409	,055	,006	,113
	<i>p</i>	,125	,344	,047	,646	,979	,346
DSVI	<i>r</i>	,320	,081	,374	,039	,039	,121
	<i>p</i>	,128	,501	,071	,746	,857	,310
Z-score VI	<i>r</i>	,052	,164	,330	,087	-,299	,147
	<i>p</i>	,842	,174	,196	,471	,243	,225
DDVD	<i>r</i>	,200	,186	,152	,164	,234	,036
	<i>p</i>	,349	,117	,478	,169	,270	,762
Septo	<i>r</i>	-,006	,054	-,009	,073	-,136	-,017
	<i>p</i>	,977	,655	,966	,541	,527	,889
Pared posterior	<i>r</i>	,050	,003	,228	,051	-,197	-,092
	<i>p</i>	,816	,983	,283	,673	,356	,444
AI	<i>r</i>	,185	,065	,351	,031	-,091	-,017
	<i>p</i>	,385	,585	,092	,797	,674	,884
RAo	<i>r</i>	,278	,132	,385	,095	-,010	,037
	<i>p</i>	,189	,268	,063	,429	,963	,759
AAo	<i>r</i>	,071	,033	,214	-,011	-,073	,026
	<i>p</i>	,743	,783	,314	,930	,735	,827
APu	<i>r</i>	,325	-,104	,538	-,057	,034	-,083
	<i>p</i>	,121	,385	,007	,636	,875	,490
AI/RAo	<i>r</i>	-,004	-,033	,114	-,066	-,072	-,010
	<i>p</i>	,985	,783	,597	,582	,737	,933
FE	<i>r</i>	-,074	,099	-,089	,037	-,025	-,003
	<i>p</i>	,733	,406	,679	,760	,908	,982
FA	<i>r</i>	-,126	,105	-,073	,029	-,137	,021
	<i>p</i>	,559	,379	,734	,806	,522	,862
E/A	<i>r</i>	,009	-,029	,132	,076	-,137	-,084
	<i>p</i>	,966	,808	,538	,526	,522	,481
DAP	<i>r</i>	,224	-,019	,164	-,100	,025	,081
	<i>p</i>	,294	,876	,444	,404	,908	,498
Patrón DAP	<i>r</i>	,122	-,012	-,136	-,079	,412	,102
	<i>p</i>	,571	,920	,528	,512	,045	,396
Velocidad diastólica RPI	<i>r</i>	-,075	-,064	-,252	-,002	,114	-,005
	<i>p</i>	,726	,594	,235	,990	,594	,968

Velocidad	<i>r</i>	,300	-,106	,124	-,073	,329	,012
diastólica TP	<i>p</i>	,154	,376	,565	,544	,116	,924
Velocidad	<i>r</i>	,171	,073	,167	-,120	,038	,213
máxima VVPP	<i>p</i>	,425	,542	,436	,315	,860	,073
Flujo aorta	<i>r</i>	,400	-,174	,102	-,146	,468	-,054
descendente	<i>p</i>	,053	,143	,635	,222	,021	,651

Ddv: día de vida. DDVI: Diámetro diastólico del ventrículo izquierdo. DSVI: Diámetro sistólico del ventrículo izquierdo. AI: Diámetro de la aurícula izquierdo. Rao: Diámetro de la raíz aórtica. AAo: Tamaño de anillo aórtico. Apu: Tamaño del anillo pulmonar. AI/Rao: Ratio entre aurícula izquierda y raíz aórtica. FE: Fracción de eyección. FA: Fracción de acortamiento. DAP: Ductus arterioso persistente. E/A: Ratio de la onda E (llenado auricular pasivo) y la onda A (llenado auricular activo).TP: Tronco pulmonar. RPI: Rama pulmonar izquierda. VVPP: Venas pulmonares.

6. CURVAS ROC

A continuación, se realizó un análisis de curva ROC para identificar el mejor punto de corte (con mayor sensibilidad y especificidad posible) tanto de IP en MSD, como en MII, así como de Δ IP en el tercer día de vida capaz de detectar al paciente con DAPHS. Quedan representadas en las Figura 30, 31 y 32.

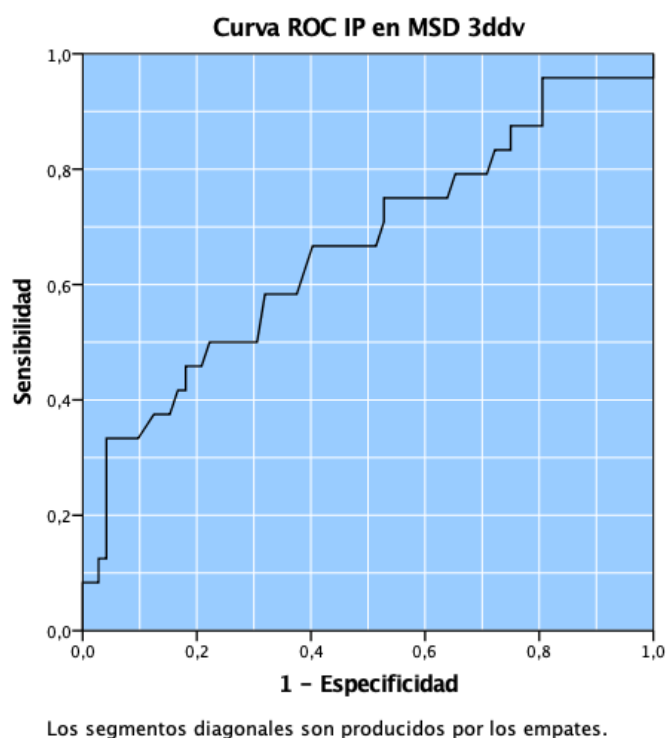
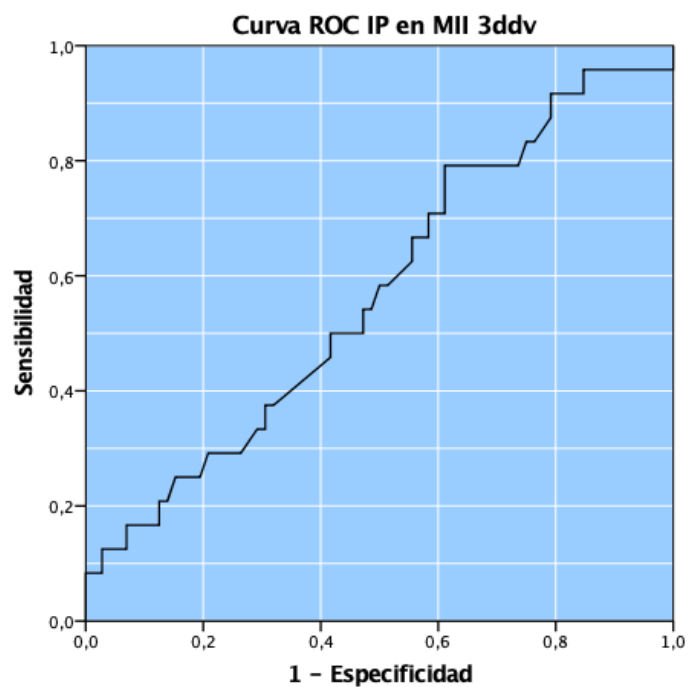
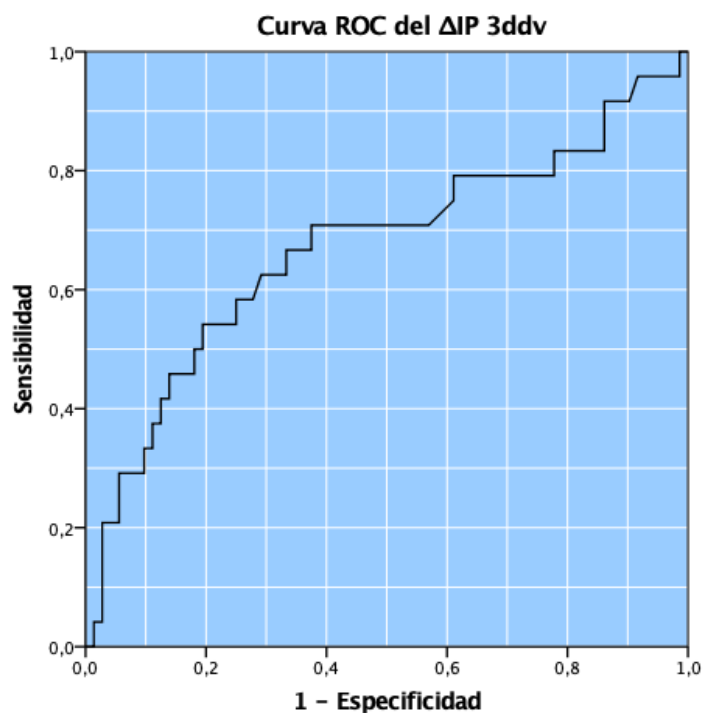


Figura 30. Curva ROC del índice de perfusión medido en miembro superior derecho en el tercer día de vida.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 31. Curva ROC del índice de perfusión medido en miembro inferior izquierdo en el tercer día de vida.



Los segmentos diagonales son producidos por los empates.

Figura 32. Curva ROC del incremento de IP (Δ IP) en el tercer día de vida.

Tras la realización de las curvas ROC se detectó el mejor punto de corte para discriminar los pacientes con DAPHS, es decir con mayor sensibilidad y especificidad conjunta. Una vez identificados, se determinan los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo, valor predictivo positivo, área bajo la curva, así como también el nivel de concordancia con la característica de DAPHS valorado mediante test de concordancia kappa y el área bajo la curva. Dichos datos aparecen en la Tabla 45.

Tabla 45. Sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, área bajo la curva e índice kappa de distintos puntos de corte de IP en MSD, MII y Δ IP.

Índice de perfusión 3ddv	Punto de corte	Área bajo la curva	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	Índice Kappa
IP MSD	1,4	0,664	67%	60%	36%	84%	,21
IP MII	1,12	0,570	50%	59%	29%	78%	,07
ΔIP	0,28	0,670	71%	63%	38%	86%	,25

IP: Índice de perfusión. Δ IP: incremento de IP. MSD: miembro superior derecho. MII: miembro inferior izquierdo. VPP: Valor Predictivo Positivo. VPN: Valor Predictivo Negativo.

En la Tabla 45 se observa que el punto de corte del Δ IP donde existe mayor concordancia con los pacientes con DAPHS es el Δ IP de 0,28 con un índice de Kappa 0,25 y una mayor área bajo la curva frente a los puntos de corte obtenidos con los IP en MSD y MII.

Con este valor de Δ IP, se podría detectar a los pacientes con DAPHS con una sensibilidad de un 71% y una especificidad de un 63%. El valor predictivo positivo fue bajo (38%) frente al alto valor predictivo negativo (86%) por lo que la probabilidad de que un paciente con un Δ IP diferente a nuestro punto de corte escogido no tenga un DAPHS es alta.

7. TRATAMIENTO DEL DUCTUS ARTERIOSO

En cuanto al tratamiento del DAP en nuestra población, se inició tratamiento en 20 pacientes del total y siendo su inicio precoz, definido como antes o igual a los 6 días de vida, en el 95% de los casos (n=19).

En la Figura 33 se muestra un diagrama de barras con todas las opciones de tratamiento que se administraron, siendo el ibuprofeno el más usado seguido del uso inicial de paracetamol con cambio a ibuprofeno.

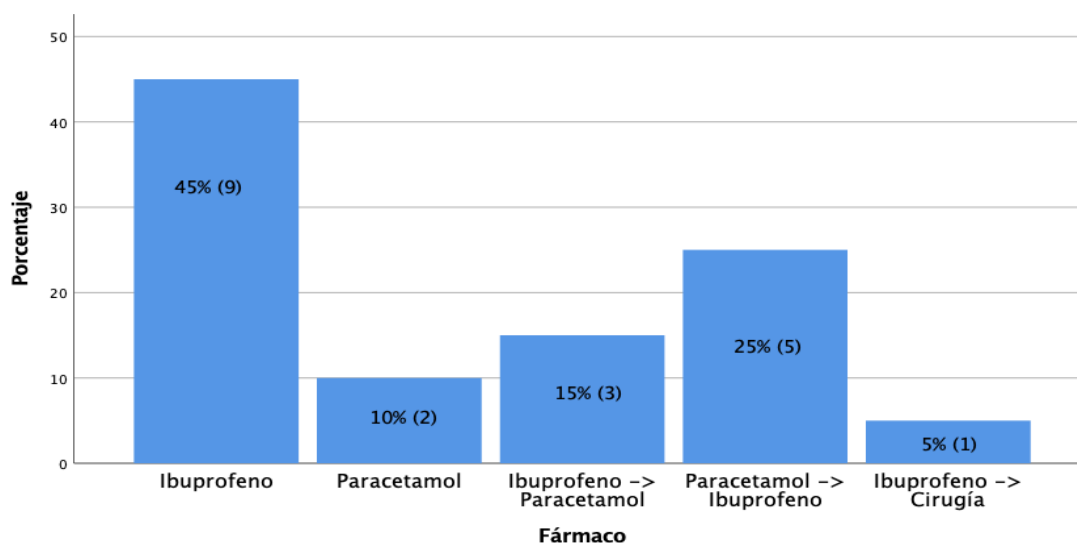


Figura 33. Diagrama de barras sobre la estrategia de tratamiento utilizada en nuestros pacientes.

A continuación, para valorar cuantos de los pacientes tratados fueron considerados según nuestra definición como ductus hemodinámicamente significativo se realizó un Test Chi-cuadrado donde se observó que la gran mayoría de los pacientes considerados como DAPHS fueron tratados (79%), que en torno a la quinta parte de los pacientes considerados con DAPHS no recibieron tratamiento (21%) y que únicamente un paciente fue tratado y según nuestra definición el 3er día de vida no presentó parámetros de repercusión del ductus.

DISCUSIÓN:

Desde finales del siglo XX, nos encontramos en la era del conocimiento y la tecnología donde aplicada a la Ciencia y en especial a la Neonatología observamos que gracias a todos los avances de los que se dispone, se ha producido un aumento significativo de la supervivencia de los recién nacidos pretérmino. Sin embargo, este aumento de supervivencia implica un realce de una serie de comorbilidades propias de la prematuridad que en otra época eran desconocidas. El conocimiento y manejo de estas patologías de la forma más inocua, eficiente y precoz posible en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales ha permitido esta situación.

El ductus arterioso persistente es una de las complicaciones más frecuentes de los pacientes prematuros y, como hemos comentado, su persistencia puede provocar graves problemas para su salud. Es una estructura que desde la época aristotélica es descrita, aunque fue Galeno en el siglo XVI quien la nombró como hoy la conocemos. Sin embargo, después de 5 siglos solo existe un método directo y accesible para su diagnóstico en la práctica clínica: la ecocardiografía. Ésta requiere un aprendizaje previo, así como recursos materiales y personales específicos que no siempre están disponibles. Por ello, se plantea la necesidad de parámetros indirectos de la monitorización habitual del recién nacido como es el índice de perfusión para poder complementar el uso de la ecocardiografía y poder estimar el grado de repercusión de esta patología en el prematuro.

La Unidad de Neonatología del Hospital Universitario de Elche es centro de referencia para la ASI (Agrupación Sanitaria Interdepartamental) Alicante Sur, que engloba los departamentos de salud de Elche-Hospital General, Elche-Crevillente, Torrevieja y Orihuela. Su equipamiento es de nivel III, cuenta con unos 1000-1200 nacimientos y atiende a unos 200-250 bebés prematuros anuales. En 2022, el 56% de los prematuros fueron nacidos entre las 33 y las 35 semanas de gestación, el 33% entre las 28 y las 32 semanas de gestación y siendo el 11% prematuros extremos nacidos antes de la semana 28 de gestación.

1. DISCUSIÓN DEL MÉTODO

Se planteó un estudio observacional, analítico y prospectivo.

En primer lugar, el periodo de recogida de variables resultó complicado por la necesidad de realizar la evaluación completa dentro de los plazos establecidos (primer día de vida, tercer día de vida y segunda semana de vida). En estos plazos, se recogieron las variables perinatales y somatométricas revisando las historias clínicas de los pacientes y de sus madres. Posteriormente, se procedió a la exploración física con recogida de variables de monitorización donde incluíamos el índice de perfusión en miembro superior derecho y en miembro inferior izquierdo medido de forma simultánea con pulsioxímetro. Mediante la diferencia de estos datos se calculó el ΔIP para poder profundizar en los cambios que ocurren cuando un ductus es hemodinámicamente significativo (hipoperfusión sistémica e hiperaflujo pulmonar) como varios autores plantean en sus estudios (17,105). A continuación, se realizaba la ecocardiografía. De forma que el tiempo de estudio por cada paciente y en cada uno de los plazos descritos era de 40-45 minutos aproximadamente.

La realización de ecocardiografía supuso un reto en nuestro trabajo puesto que es una técnica compleja que requiere una formación específica y continuada. La realización de las ecocardiografías eran responsabilidad de la investigadora principal, recurriéndose a la supervisión de los cardiólogos infantiles de referencia durante la fase inicial del estudio y ante los casos que presentaban mayor complejidad. Hemos realizado cerca de 300 ecocardiografías gracias a este proyecto lo que me ha beneficiado mucho en mis aspiraciones como cardióloga infantil.

En los pacientes de mayor prematuridad, resultó algo más complicado su evaluación porque en los primeros días de vida presentaban inestabilidad principalmente respiratoria y hemodinámica y cualquier intervención podría afectarles de forma significativa por lo que la ecocardiografía se realizó de forma cautelosa.

En cuanto a la recogida de los índices de perfusión, dada la gran variabilidad en cuanto a factores externos como la temperatura, el movimiento del paciente o la presencia de vías en ese miembro tuvimos que esperar al momento de mayor estabilidad de la curva del pulsioxímetro para recoger las medidas y en cada momento del estudio se recogieron tres medidas de índices de perfusión para intentar reducir el error existente.

Es lícito comentar que otro de los retos más importantes a los que nos enfrentamos fue a la definición de ductus hemodinámicamente significativo, pieza clave en nuestro trabajo. Dada la falta de consenso establecido sobre cuántos parámetros ecocardiográficos deben estar alterados para considerar un DAP con repercusión hemodinámica, así como sus puntos de cortes o el

momento más óptimo para realizar la ecocardiografía, tuvimos que establecer una definición propia tras revisar la literatura publicada más relevante como se especifica en el apartado de Material y Método (60,73–75,78,79,82,96). Así, en el artículo de *Büyükeren* et al. se proponen criterios clínicos y ecocardiográficos pero no especifica cuantos ha de cumplir para definirse con DAP con repercusión hemodinámica (75). *Sehgal* et al. plantean una clasificación de los distintos espectros de enfermedad del ductus según su afectación leve, moderada y severa en función de criterios ecocardiográficos, pero no define el momento en el que se debe realizar la ecocardiografía ni cuantos criterios ecocardiográficos debe cumplir de forma específica para considerarse hemodinámicamente significativo. En este artículo es en el que se fundamentan muchos protocolos de Hospitales en España para establecer un tratamiento del DAP (74). Algunos autores plantean que la ecocardiografía debe de realizarse con $\geq$ de 24 horas por los cambios hemodinámicos que sufren los recién nacidos al nacimiento tal y como refieren *Zonnenberg* et al. en su estudio mientras otros como *EL-Khuffash* et al. o *Gupta* et al. especifica que debe realizarse el 2 día de vida y entre el 3º y el 4º, respectivamente (60,79,96). Los parámetros ecocardiográficos eran bastante similares en la mayoría de ellos dándole especial importancia al diámetro del ductus, parámetros de aumento del flujo pulmonar y de hipoperfusión sistémica (76,78).

En cuando a la muestra obtenida, otra limitación fue las pérdidas de pacientes que tuvimos en nuestro estudio. Dado que al ser prematuros con numerosas comorbilidades añadidas existieron situaciones en las que no se pudo continuar el estudio como por ejemplo en un paciente que precisó cirugía infantil en la primera semana de vida y al ser trasladado a otro centro no se pudo continuar el seguimiento. En otros dos pacientes perdidos fue debido a la incapacidad de la investigadora principal de recoger los datos en los plazos establecidos. Es preciso comentar que ninguno de los representantes legales de los pacientes a los que se les ofreció y explicó el estudio revocaron el consentimiento informado. Nuestro estudio ha alcanzado una muestra total superior a la de la mayoría de los estudios publicados y cuenta con un importante grupo control de pacientes sin ductus con repercusión hemodinámica para plantear valores de referencia de índice de perfusión en recién nacidos prematuros sanos españoles (13,15,17,75,105).

En cuanto al método estadístico, previo al estudio descriptivo y analítico se comprobó la normalidad de nuestra muestra pudiendo establecer según esta qué medida de centralización y dispersión se utilizaba en cada momento. Seguidamente, se utilizó tests paramétricos cuando la

muestra presentaba una distribución normal y no paramétricos en el caso en el que la muestra fuera menor a 30 y no presentaban distribución normal como fue el grupo de pacientes con ductus arterioso hemodinámicamente significativo (n=24). Además, se realizaron correlaciones, comparaciones en muestras repetidas y se incluyeron gráficas y figuras que enriquecen, potencian y facilitan la comprensión de nuestro proyecto. El nivel de significación estadística fue de $p < ,05$, como en la mayoría de los artículos publicados.

2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

Nuestro estudio se realizó durante 26 meses y se incluyeron 96 pacientes menores de 34 semanas de vida de vida que ingresaron en la Unidad de Neonatología del Hospital General Universitario de Elche.

En el total de la muestra se observó un ligero predominio de varones frente a mujeres y las semanas de gestación media obtenida fue de 29 semanas de vida. El peso medio fue de 1318 gramos. Respecto a las características prenatales la mayoría de ellos recibieron corticoide prenatal y en torno a la mitad recibieron surfactante probablemente relacionado con la amenaza de parto prematuro y la inmadurez pulmonar que ello conlleva. A pesar del riesgo que tienen estos pacientes de presentar una sepsis en los primeros días de vida, en nuestra muestra solo un 6% la desarrolló.

En cuanto a las variables de monitorización y soporte respiratorio destaca que el primer día de vida se observaba una TA sistólica y diastólica menor y que fueron subsidiarios de mayor asistencia respiratoria y de oxigenoterapia frente a los días posteriores propio de pacientes prematuros en sus primeros días de vida.

Los índices de perfusión también fueron más bajos (tanto los preductales como los postductales como el ΔIP) en el primer día de vida tal y como ya planteaban diversos autores en estudios previos (82,104,111). Todos los IP del MSD fueron superior a los IP del MII tal y como describían *Hakan et al.* y *Kinoshita et al.* en sus artículo (108,111). Sin embargo, *Hakan et al.* planteaban que esta diferencia desaparecía a partir de los cinco días de vida y en esto difiere de nuestro estudio ya que en la segunda semana de vida continúa siendo superior el IP de MSD con respecto al IP del MII (111).

Así el IP medio de nuestros prematuros en el primer día de vida en MSD fue de 1,25, en MII fue de 0,98 y la ΔIP fue de 0,28 con aumento en los siguientes días de vida en el preductal y postductal como describimos posteriormente. Estos fueron superiores a los que planteaban *Hakan et al.* en pacientes pretérmino en su artículo: IP en MSD 0,88 e IP en MII de 0,61 y *Terek et al.* con un IP medido en MSD en la población de su estudio de 0,7, ambos bastante similares y realizados en una población turca (82,111). Como se ha comentado es posible que esté relacionado con factores genéticos, raciales y regionales. Por lo que, dado que no existen publicados valores del índice de perfusión de referencia en población española en pacientes pretérmino, nuestro trabajo podría ser una propuesta de los mismos ya que no solo tenemos los IP del primer día de vida, sino que también podemos disponer de los IP del del tercer día de vida y la segunda semana pudiendo ver su evolución en una población de 96 pacientes.

La variación de los índices de perfusión en el tiempo en nuestro estudio se confirmó mediante test de ANOVA en muestras repetidas y Test de Bonferroni donde se observó que el IP en MSD iban cambiando con el tiempo y la diferencia fue significativa al comparar los tres momentos del estudio. Se realizó el análisis de la misma forma en el IP del MII y se observó que en el Test de ANOVA mostraba diferencias significativas en general, pero al realizar el test de Bonferroni se objetivó que las diferencias del IP eran significativas entre la segunda semana y el primer día de vida, así como, entre el tercer día de vida y la segunda semana de vida; no entre el primer y tercer día de vida. Respecto a la variación de los Δ IP en los 3 momentos del estudio, no se observaron diferencias significativas en nuestra población de recién nacidos pretérminos. Con esto podemos determinar que en el total de la muestra se encontraron diferencias en el IP del MSD y del MII, pero no en el Δ IP. Acorde a la los estudios publicados donde el Δ IP se introduce para detectar los pacientes con DAPHS, no se hace referencia a su variación en la población general del recién nacidos pretérminos (17,105).

Cuando analizamos la correlación existente entre el IP y las medidas antropométricas como la edad gestacional, el peso al nacimiento o el z-score de su peso al nacimiento no se obtuvo una correlación significativa; esto va en contra de algunos estudios que plantean que el IP (tanto preductal como postductal) en pacientes a término son superiores a los IP en pretérmino al menos durante los tres primeros días de vida y que en torno al quinto día de vida los IP de los pacientes pretérminos son similares a los a término por la maduración posterior del sistema nervioso parasimpático que regula la circulación periférica (111). En otros estudios se objetivaban un aumento de del IP en relación al aumento de edad gestacional tanto en pacientes pretérmino como a término, así el IP en un paciente de 24 semanas de vida era inferior al de uno con 38 semanas de gestación, probablemente en relación a la maduración del sistema cardiovascular y el aumento del volumen sistólico a mayor edad gestacional (104,140,141).

En cuanto a los parámetros ecocardiográficos obtenidos en el total de la población destaca que el primer día de vida el ductus presenta un patrón intermedio predominante con un ductus arterioso grande del tamaño de 1,5 mm, sin otros datos de repercusión hemodinámica (patrón sistodiastólico normal en aorta descendente, sin aumento de cavidades izquierdas: AI/Rao de 1,2 ni otros datos de sobrecarga pulmonar). Esto hace referencia a que en las primeras 24 horas de vida los recién nacidos tienen una circulación sanguínea con gran similitud a la circulación

sanguínea fetal donde es necesario la existencia de un ductus y por ello, no creemos que sea buen momento para valorarlo y resaltar que a pesar de que el diámetro $> 1,5$ mm del ductus sea un factor obligatorio para definir un ductus como hemodinámicamente significativo hace evidente que son necesarios otros datos ecocardiográficos añadidos para definirlo.

En los siguientes momentos del estudio comentar que en el tercer día de vida el 50% de los ductus ya estaban cerrados y que aparece el patrón pulsátil y el flujo en aorta descendente ausente o reverso (sugestivos de DAPHS), aunque en menor proporción que el normal. En la segunda semana de vida cerca del 70% de los ductus se habían cerrado, manteniéndose una pequeña proporción de patrones pulsátiles y flujos en aorta descendente alterados. Se refleja la evolución habitual del ductus en prematuros con el retraso en el cierre y la persistencia del mismo en un número superior que en los pacientes a término (15) .

A continuación, se realizó una correlación entre los índices de perfusión y las variables ecocardiográficas en cada momento del estudio en el total de la muestra. Resaltar que, en el tercer día de vida, se encontraron correlaciones positivas significativas entre el IP medido en MSD y el Δ IP con parámetros ecocardiográficos de repercusión del ductus (diámetro ductal, velocidad diastólica en tronco pulmonar o rama pulmonar izquierda entre otros). Nos reafirma que el tercer día de vida es un buen momento de los planteados en nuestro trabajo para realizarse la ecocardiografía para detectar DAPHS si alguno de estos IP está aumentado. En la segunda semana de vida, se objetivó una correlación positiva entre el z-score del ventrículo izquierdo junto con el Δ IP podría explicarse porque la dilatación ventricular es más tardía que por ejemplo la auricular.

Respecto a los pacientes con ductus arterioso con repercusión hemodinámica que obtuvimos en nuestra población de prematuros menores de 34 semanas ($n=96$) fue del 25% ($n=24$), similar a lo publicado donde la prevalencia está entre 20-35% en menores de 34 semanas. Sin embargo, dicha prevalencia es dependiente de la edad gestacional predominante en la muestra porque en menores de 28 semanas la prevalencia asciende a 40-60% (52,142).

El sexo en ambos grupos presentó una distribución similar. Diferente a las variables somatométricas (peso, talla y perímetro cefálico) y la edad gestacional que fueron significativamente menores en el grupo con DAPHS puesto que, como se ha comentado previamente, la repercusión del ductus es más frecuente cuanto menor peso y edad gestacional presenta (78,143).

En cuando a las variables prenatales y perinatales, en nuestro estudio no hubo diferencia significativa entre ambos grupos en cuanto a recibir corticoides prenatales, a diferencia de los que proponen *Clyman* et al. en su estudio donde refieren que los recién nacidos a los que se les administran corticoides prenatales tienen más probabilidad de que se les cierre en ductus en periodo neonatal (44). Respecto al resto de factores que en otros trabajos se asociaban con una persistencia del ductus (test de APGAR bajo al nacimiento, presencia sepsis, necesidades de ventilación mecánica), en nuestro estudio no se han encontrado aumentadas significativamente en los pacientes con DAPHS (43,45–48). La administración de surfactante en la primera semana tampoco fue significativamente mayor en los pacientes con DAPHS, diferente a los resultados que *Sk* et al. arrojaban en su reciente estudio (52).

En las variables de la exploración física destacar que lo más significativo en los pacientes con DAPHS con respecto a los pacientes sin DAPHS fue la presencia de soplo en el tercer día de vida y en la segunda semana de vida, siendo éste uno de los signos clínicos más característicos del ductus (14,15).

De acuerdo a las variables ecocardiográficas analizadas en ambos grupos, destacamos que el en primer día de vida muchos parámetros de la ecocardiografía eran superiores en el grupo de pacientes sin DAPHS y esto es consecuencia de que el grupo de pacientes sin DAPHS tenía una mediana de edad gestacional, peso y talla mayor que los pacientes con DAPHS. En este momento del estudio, existen algunos parámetros que ya estaban alterados en pacientes que luego serían diagnosticarían de DAPHS como el diámetro del ductus, la ratio AI/Ao o velocidades diastólica en tronco pulmonar o rama pulmonar izquierda, sin embargo, el patrón del ductus era predominantemente intermedio y el flujo en aorta descendente más frecuente fue el normal, propio del recién nacido donde continúa con una circulación similar a la fetal, sin mostrar signos de repercusión en el grupo de DAPHS.

En las variables ecocardiográficas del tercer día de vida que se analizaron en pacientes con DAPHS y sin DAPHS, se observó que la mayor parte de los parámetros que utilizamos para la definición del DAPHS estaban alterados en este grupo de pacientes lo que nos apoyan que nuestra definición del DAPHS es apropiada. Resaltando que, a diferencia del primer día de vida, en los pacientes con DAPHS se comienza a observar la existencia de un patrón pulsátil, así como un flujo

en aorta descendente ausente frente al flujo sistodiastólico normal de los pacientes sin DAPHS. Estos cambios son los propios de la repercusión hemodinámica del ductus.

En la segunda semana de vida, nos llama la atención que la mayor parte de los datos ecocardiográficos de repercusión hemodinámica del DAP que se observaron en el grupo de DAPHS en el tercer día de vida persisten y la mayor parte de ellos ya habían recibido un tratamiento de forma precoz (primera semana de vida). Únicamente se observaron cambios en este grupo de pacientes en el patrón del ductus que fue predominantemente intermedio y en el flujo en aorta descendente que volvió a ser normal. Por ello, con nuestro trabajo destacamos la importancia del patrón de ductus y el flujo en aorta descendente puesto que es donde se han observado cambios más precoces y nos han aportado mucha información sobre la repercusión real del ductus según el momento de evaluación del paciente. De hecho, por muchos autores el patrón del ductus es considerado junto con el diámetro del ductus de gran importancia para valorar repercusión del mismo y la alteración del flujo en aorta descendente es un signo de hipoperfusión sistémica propia del DAPHS (78,96) .

A continuación, como objetivo principal de nuestro estudio, valoramos la relación existente entre los índices de perfusión y los pacientes afectados o no de DAPHS.

Inicialmente quisimos saber la variación del índice de perfusión en los tres momentos del estudio en ambos grupos. Destacamos que la variación del índice de perfusión medido en miembro superior derecho (MSD), así como la variación del Δ IP en los pacientes con DAPHS no mostraron diferencias significativas a lo largo del tiempo, por el contrario, los índices de perfusión medidos en miembro inferior izquierdo (MII) en pacientes con DAPHS si presentaron variación significativa del mismo a lo largo del tiempo, más concretamente entre el primer día de vida y la segunda semana de vida. Con estos resultados planteamos que el IP postductal podría ser un valor importante para los pacientes con DAPHS.

Seguidamente, se realizó la comparación de los índices perfusión (preductal, postductal y del Δ IP) en pacientes con DAPHS frente a sin DAPHS y encontramos que los índices de perfusión preductales (medidos en MSD) estaban estadísticamente más elevados en los pacientes con DAPHS en los tres momentos del estudio, a diferencia de los índices de perfusión postductales. En cambio, únicamente el Δ IP obtenido en el 3er día de vida fue significativamente superior en los pacientes con DAPHS, resultado clave en nuestro estudio. Por ello podemos decir, que este

incremento de la ΔIP fue a expensas del aumento del IP preductal y no por un descenso del IP postductal.

Destacar que la mayoría de los estudios publicados que hacen alusión al índice de perfusión y el DAPHS son realizados en la primera semana de vida. Un punto novedoso de nuestro estudio fue que también se recogieron dichos datos en la segunda semana de vida y, de hecho, se obtuvo que el IP preductal en la segunda semana de vida en los DAPHS era significativamente superior a los pacientes que no estaban afectados.

En consonancia con los obtenidos en nuestro estudio, en el artículo de *Balla et al.* realizado en menores de 34 semanas ($n=27$ de los cuales 10 con DAPHS), concluye que existe un aumento significativo del IP preductal y del ΔIP en el 1 y 3er día de vida en los pacientes con DAPHS frente a los pacientes sin DAPHS. Destacar la realización de la ecocardiografía para determinar la repercusión del ductus en el tercer día de vida como se planteó en nuestro estudio (105). Adicionalmente, *Khositseth et al.* en su estudio, también en menores de 34 semanas ($n=30$, de los cuales 14 con DAPHS), encontraron que los índices de perfusión preductales y postductales aislados no fueron significativos en los pacientes con DAPHS. Sin embargo, se observó un aumento significativo ΔIP en el 1er, 3er y 7º día de vida en los pacientes con DAPHS (17).

En contra de los resultados obtenidos en nuestro estudio, encontramos a *Vidal et al.* refieren que el ductus no tiene un efecto en el índice de perfusión (116); *Gomez-Pomar et al.* quienes concluyen en su estudio de 31 pacientes (7 de ellos con DAPHS), ≤ 29 semanas de gestación, que fueron estudiados desde el primer día de vida y durante 2 semanas que el índice de perfusión preductal (medido en MSD) fue significativamente menor en los pacientes con ductus frente a los que no lo tenían y que el índice postductal no estaba afectado por el ductus (57).

Similar a este último, en el artículo de *Terek et al.* en menores de 36 semanas ($n=42$, siendo 12 pacientes con DAPHS) se planteaba que el IP medido en el miembro superior derecho era inferior en los pacientes que presentaban DAPHS frente a los que no tenían ductus en las primeras 48 horas de vida (82). Un planteamiento novedoso surge con el artículo de *Nitzan et al.* donde es su estudio realizado en prematuros entre la semana 24 y 35 de gestación que incluía 18 pacientes con DAPHS frente a 21 pacientes sin ductus, se encuentra que existe un aumento significativo del IP postductal en los pacientes que presentaban DAPHS, en contra de lo esperado por el

empeoramiento de la perfusión periférica. Este efecto lo relaciona con el flujo diastólico reverso en aorta descendente que puede presentar el ductus cuando tiene repercusión que provoca que el tejido periférico reciba menos volumen de sangre y el IP aumente como reflejo de su pérdida. Como limitación de este estudio, a parte del reducido número de pacientes incluidos, hay que comentar que se excluyeron los pacientes que tenía enterocolitis activa, sepsis o estaban conectados a ventilación mecánica que puede reducir en índice de perfusión (15).

Otro punto novedoso que planteamos en nuestro estudio fue la correlación entre los índices de perfusión y las variables ecocardiográficas en los pacientes con DAPHS y sin DAPHS en el tercer día de vida puesto que fue en este momento en el que con los datos ecocardiográficos realizábamos el diagnóstico de DAPHS. Encontramos una relación positiva entre el IP en MII y el diámetro en diástole del ventrículo izquierdo, así como, con el anillo de la arteria pulmonar al que no le dimos demasiada validez. Sin embargo, se observó una correlación positiva significativa entre el patrón del ductus arterioso y el flujo en aorta descendente con el Δ IP que, de nuevo, se le vuelve a dar importancia en nuestros resultados a estos dos datos ecocardiográficos.

En la literatura, hemos encontrado escasos artículos que contrasten estos resultados. Destacamos el artículo de *Navarro-Guzmán* et al., realizado en prematuros menores de 34 semanas valorados a las 24 y 72 horas de vida ($n=39$ de los cuales DAPHS en 9 pacientes), una correlación positiva entre el Δ IP y el diámetro del ductus arterioso en el tercer día de vida y consideraban que el Δ IP podría utilizarse como herramienta para la monitorización del diámetro del ductus (13). En otro estudio en prematuros menores de 1500g ($n=66$ con 23 afectados de DAPHS) donde se analizó dicha correlación fue en el de *Büyükeren* et al. donde de nuevo se encontró una correlación positiva entre el diámetro del ductus arterioso y el Δ IP en el tercer día de vida, sin obtener dicha correlación con el IP ni preductal ni postductal (75)

Otro atractivo que resalto de nuestro estudio fue la inclusión de un análisis de curvas ROC que nos permiten identificar el mejor punto de corte para detectar DAPHS en el tercer día de vida, es decir con la mayor sensibilidad y especificidad posible, tanto del IP preductal, como postductal y del Δ IP. Resaltar que a pesar de que los índices Kappa no fueron muy elevados en nuestros resultados, destacamos el punto de corte de 0,28 del Δ IP donde observamos una mayor área bajo la curva y un índice de kappa superior a los IP preductal y postductal. Con este punto de corte, se obtuvo una sensibilidad del 71% y una especificidad del 63%. Además, presentó un valor

predictivo negativo elevado (86%) por lo que es poco probable tener un DAPHS si un paciente presenta un valor de ΔIP menor al planteado en nuestro estudio. Sin embargo, el valor predictivo positivo fue bajo (38%). Con estos datos podríamos considerarlo como un buen método de screening. Nuestros datos fueron menores a los reportados en la literatura en otros países y en la mayoría de los artículos se busca el punto de corte para el ΔIP y no para el índice de perfusión preductal y postductal como se muestra a continuación.

Así, *Balla et al.* en su estudio estableció un $\Delta IP > 0,95$ en el tercer día de vida como punto de corte para detectar DAPHS con una sensibilidad del 80% y una especificidad del 88,2%. Este estudio se realizó en 27 pacientes de la India, de los cuales únicamente 10 presentaron ductus arterioso con repercusión hemodinámica (105). *Khositseth et al.* planteó como punto de corte un $\Delta IP > 1,05$ tanto en el primer día de vida como en el tercero y el séptimo con una sensibilidad del 66,7% y una especificidad del 100%. En este estudio se realizó en 30 pacientes de los cuales 14 pacientes presentaban DAPHS y se realizó en Tailandia (17). Queda reflejada la gran variabilidad de puntos de corte que, como se ha comentado podrían estar influenciados por muchos factores, entre ellos el lugar de procedencia y la raza por ello la aplicabilidad de los mismos en población española podría ser dudosa cuando se han realizado en otros países, aunque se necesitarían más estudios con mayor población para poder extrapolar estos resultados.

Para finalizar, en relación al tratamiento del ductus arterioso hemodinámicamente significativo en nuestro estudio se optó por el cierre farmacológico en la mayoría de los pacientes (79%), mientras que en una quinta parte (21%) se realizó un manejo conservador. Nuestro estudio es un ejemplo de cómo las Unidades de Cuidados Neonatales actualmente plantean un manejo individualizado de los pacientes con DAPHS donde va alcanzando protagonismo el manejo conservador en algunos pacientes tal y como se plantea en algunos estudios publicados (88,89,144). En cuanto al fármaco utilizado casi en un 50% de los casos se utilizó únicamente el ibuprofeno con la pauta estándar (10 mg/kg/día el primer día de vida, seguidos de dos días a dosis de 5 mg/kg/día). En los pacientes que tuvieron contraindicación para el uso del ibuprofeno, se optó por paracetamol únicamente o paracetamol en un primer tiempo, seguido de ibuprofeno en un segundo tiempo. Únicamente un paciente precisó cirugía para su cierre tras una pauta completa de tratamiento con ibuprofeno. Los datos obtenidos son bastantes congruentes con la literatura revisada (37,90).

La aplicabilidad más interesante de nuestro estudio consiste en que la determinación de índice de perfusión preductal y postductal, así como, el cálculo del ΔIP en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales puede ayudarnos al diagnóstico temprano de un ductus arterioso con repercusión hemodinámica o a descartar la presencia del mismo sin necesidad de realizar de forma inmediata una ecocardiografía.

CONCLUSIONES:

1. La diferencia de índice de perfusión preductal con el postductal (ΔIP) se relaciona con la presencia y severidad del ductus arterioso en el prematuro, siendo superior en aquellos pacientes que presentar ductus arterioso hemodinámicamente significativo frente a los que no lo presentan.
2. La diferencia del índice de perfusión (ΔIP) en prematuros con DAPHS se debe fundamentalmente al aumento del índice de perfusión preductal y no al descenso del índice de perfusión de la circulación postductal.
3. El análisis de la curva ROC para los ΔIP en el tercer día de vida nos ofrece una técnica diagnóstica de pobre valor predictivo positivo pero elevado valor predictivo negativo lo que podría ser de utilidad como screening de los DAPHS como paso previo a la ecocardiografía.
4. El patrón pulsátil del ductus y la alteración en el flujo en aorta descendente valorados en el tercer día de vida son alteraciones ecocardiográficas precoces en la repercusión del ductus arterioso en prematuros. El primer día de vida no es un buen momento para valorar la repercusión ecocardiográfica del mismo.
5. Los índices de perfusión preductal y postductal en el paciente prematuro varían durante las dos primeras semanas de vida. Se plantean valores de referencia de estos índices junto al ΔIP en menores de 34 semanas en nuestra población.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Ohuma EO, Moller AB, Bradley E, Chakwera S, Hussain-Alkhateeb L, Lewin A, et al. National, regional, and global estimates of preterm birth in 2020, with trends from 2010: a systematic analysis. *The Lancet*. 2023;402(10409):1261-71.
2. Pescador MI, Zeballos SE, Ramos C, Sánchez-Luna M. LÍMITE DE VIABILIDAD: ¿DÓNDE ESTAMOS Y HACIA DÓNDE VAMOS? *Rev Med Clin Condes*. 2021;32(6):656-63.
3. Escribano Cobalea M, Peña Salas MS, López González E, Gómez Soto P. Morbimortalidad asociada al parto prematuro y su relación con el uso de corticoides y sulfato de magnesio. *Clin Invest Ginecol Obstet*. 2021;48(2):110-6.
4. Bucher HU, Klein SD, Hendriks MJ, Baumann-Hölzle R, Berger TM, Streuli JC, et al. Decision-making at the limit of viability: differing perceptions and opinions between neonatal physicians and nurses. *BMC Pediatr*. 2018;18(1):81.
5. Mercer BM. Perivable Birth and the Shifting Limit of Viability. *Clin Perinatol*. 2017;44(2):283-6.
6. SENEIO - Protocolos de la SENEIO 2023 [Internet]. [citado 6 de abril de 2024]. Disponible en: <https://www.seneio.es/index.php/publicaciones/protocolos-de-la-seneio-2023>
7. Gkiougki E, Chatziioannidis I, Pouliakis A, Iacovidou N. Perivable birth: A review of ethical considerations. *Hippokratia*. 2021;25(1):1-7.
8. Azhibekov T, Noori S, Soleymani S, Seri I. Transitional cardiovascular physiology and comprehensive hemodynamic monitoring in the neonate: relevance to research and clinical care. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(1):45-53.
9. Conrad C, Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population. *Adv Neonatal Care*. 2019;19(3):179-87.
10. Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(4):210-6.
11. Elsayed YN, Fraser D. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants, Part 1: Understanding the Pathophysiologic Link Between the Patent Ductus Arteriosus and Clinical Complications. *Neonatal Netw*. 2017;36(5):265-72.
12. Craft A. Illustrated Textbook of Paediatrics: with STUDENTCONSULT Online Access. 4º. FRCPCH TLMBc, FHEA GCMF, editores. Edinburgh: Elsevier; 2011. 552 p.
13. Navarro-Guzmán EA, Ledezma-Bautista I, Rubio-Hernández ME, Escalante-Padrón FJ, Lima-Roguel V, Pierdant-Perez M. Correlation of perfusion index with patent ductus arteriosus

repercussion in premature newborns. *Arch Cardiol Mex.* 2019;89(1):111-7.

14. May LA, Masand PM, Qureshi AM, Jadhav SP. The ductus arteriosus: a review of embryology to intervention. *Pediatr Radiol.* 2023;53(3):509-22.

15. Nitzan I, Hammerman C, Fink D, Nitzan M, Koppel R, Bromiker R. The effect of patent ductus arteriosus on pre-ductal and post-ductal perfusion index in preterm neonates. *Physiol Meas.* 2018;39(7):075006.

16. Crockett SL, Berger CD, Shelton EL, Reese J. Molecular and mechanical factors contributing to ductus arteriosus patency and closure. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(1):15-20.

17. Khositseth A, Muangyod N, Nuntnarumit P. Perfusion index as a diagnostic tool for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Neonatology.* 2013;104(4):250-4.

18. Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. *Orphanet J Rare Dis.* 2009;4:17.

19. Ciuffreda M, Ferrero P. [Patent ductus arteriosus]. *G Ital Cardiol (Rome).* 2015;16(4):232-9.

20. Hamrick SEG, Sallmon H, Rose AT, Porras D, Shelton EL, Reese J, et al. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics.* 2020;146(5):e20201209.

21. Obladen M. History of the ductus arteriosus: 1. Anatomy and spontaneous closure. *Neonatology.* 2011;99(2):83-9.

22. Zampieri F, Thiene G, Basso C, Zanatta A. The three fetal shunts: A story of wrong eponyms. *J Anat.* 2021;238(4):1028-35.

23. Bestetti RB, Restini CBA, Couto LB. Development of Anatomophysiologic Knowledge Regarding the Cardiovascular System: From Egyptians to Harvey. *Arq Bras Cardiol.* 2014;103(6):538-45.

24. Shaw JR. Models for cardiac structure and function in Aristotle. *J Hist Biol.* 1972;5(2):355-88.

25. Falloppio G. *Observationes anatomicae.* Haeredes Arnoldi Birckmanni; 1562. 376 p.

26. von Euler US. On the specific vaso-dilating and plain muscle stimulating substances from accessory genital glands in man and certain animals (prostaglandin and vesiglandin). *J Physiol.* 1936;88(2):213-34.

27. Coceani F, Olley PM. Role of prostaglandins, prostacyclin, and thromboxanes in the control of prenatal patency and postnatal closure of the ductus arteriosus. *Semin Perinatol.* 1980;4(2):109-13.

28. Coceani F, Olley PM, Bodach E. Lamb ductus arteriosus: effect of prostaglandin synthesis inhibitors on the muscle tone and the response to prostaglandin E2. *Prostaglandins.* 1975;9(2):299-

308.

29. Ovalı F. Molecular and Mechanical Mechanisms Regulating Ductus Arteriosus Closure in Preterm Infants. *Front Pediatr.* 2020;8:516.

30. Alvarez SGV, McBrien A. Ductus arteriosus and fetal echocardiography: Implications for practice. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(4):285-91.

31. Ishida H, Kawazu Y, Kayatani F, Inamura N. Prognostic factors of premature closure of the ductus arteriosus in utero: a systematic literature review. *Cardiol Young.* 2017;27(4):634-8.

32. Zielinsky P, Piccoli AL, Manica JL, Nicoloso LH, Menezes H, Busato A, et al. Maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy and fetal ductus arteriosus flow dynamics. *J Perinatol.* 2010;30(1):17-21.

33. Genovese F, Marilli I, Benintende G, Privitera A, Gulino FA, Iozza I, et al. Diagnosis and management of fetal ductus arteriosus constriction-closure. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(1):57-62.

34. Zielinsky P, Martignoni FV, Markoski M, Zucatti KP, Dos Santos Marinho G, Pozzobon G, et al. Maternal ingestion of cocoa causes constriction of fetal ductus arteriosus in rats. *Sci Rep.* 2021;11(1):9929.

35. Enzensberger C, Wienhard J, Weichert J, Kawecki A, Degenhardt J, Vogel M, et al. Idiopathic constriction of the fetal ductus arteriosus: three cases and review of the literature. *J Ultrasound Med.* 2012;31(8):1285-91.

36. Wen J, Guo X, Cai S, Xu D, Zhang G, Bai X. Fetal Ductus Arteriosus Premature Constriction. *Int Heart J.* 2022;63(4):722-8.

37. Erdeve Ö, Okulu E, Singh Y, Sindelar R, Yekta Oncel M, Terrin G, et al. An Update on Patent Ductus Arteriosus and What is Coming Next. *Turk Arch Pediatr.* 2022;57(2):118-31.

38. Momma K, Toyono M. The Role of Nitric Oxide in Dilating the Fetal Ductus Arteriosus in Rats. *Pediatr Res.* 1999;46(3):311-5.

39. Smith GC. The pharmacology of the ductus arteriosus. *Pharmacol Rev.* 1998;50(1):35-58.

40. Dix LML, Blok CA, Lemmers PMA, van der Aa N, Molenschot MC, Vreman HJ, et al. Early end-tidal carbon monoxide levels, patency of the ductus arteriosus and regional cerebral oxygenation in preterm infants. *Neonatology.* 2014;105(3):161-5.

41. Jager BV, Wollenman OJ. An Anatomical Study of the Closure of the Ductus Arteriosus. *Am J Pathol.* 1942;18(4):595-613.

42. Noori S, Wlodaver A, Gottipati V, McCoy M, Schultz D, Escobedo M. Transitional changes in cardiac and cerebral hemodynamics in term neonates at birth. *J Pediatr.*

2012;160(6):943-8.

43. Ognean ML, Boantă O, Kovacs S, Zgârcea C, Dumitra R, Olariu E, et al. Persistent Ductus Arteriosus in Critically Ill Preterm Infants. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2016;2(4):175-84.
44. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol*. 2012;36(2):123-9.
45. Chung HR. Adrenal and thyroid function in the fetus and preterm infant. *Korean J Pediatr*. 2014;57(10):425-33.
46. Park HW, Choi YS, Kim KS, Kim SN. Chorioamnionitis and Patent Ductus Arteriosus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138114.
47. Green CA, Westreich D, Laughon MM, Stamilio DM, Strauss RA, Reese J, et al. Association of chorioamnionitis and patent ductus arteriosus in a national U.S. cohort. *J Perinatol*. 2021;41(1):119-25.
48. Wei YJ, Hsu R, Lin YC, Wong TW, Kan CD, Wang JN. The Association of Patent Ductus Arteriosus with Inflammation: A Narrative Review of the Role of Inflammatory Biomarkers and Treatment Strategy in Premature Infants. *Int J Mol Sci*. 2022;23(22):13877.
49. Francescato G, Capolupo I, Cerbo RM, Doni D, Ficial B, Fiocchi S, et al. Fluid restriction in management of patent ductus arteriosus in Italy: a nationwide survey. *Eur J Pediatr*. 2023;182(1):393-401.
50. González-Luis G, Ghirardello S, Bas-Suárez P, Cavallaro G, Mosca F, Clyman RI, et al. Platelet Counts and Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Pediatr*. 2021;8:613766.
51. Ding R, Zhang Q, Duan Y, Wang D, Sun Q, Shan R. The relationship between platelet indices and patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):699-708.
52. Sk MH, Singh P, Saha B. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus profile in preterm neonates (26-34 weeks' gestation) undergoing surfactant replacement therapy in India: a prospective observational study. *J Trop Pediatr*. 2024;70(5):fmae021.
53. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*. 2000;137(1):68-72.
54. Gentle SJ, Travers CP, Clark M, Carlo WA, Ambalavanan N. Patent Ductus Arteriosus and Development of Bronchopulmonary Dysplasia-associated Pulmonary Hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(7):921-8.
55. Clyman RI, Hills NK, Liebowitz M, Johng S. Relationship between Duration of Infant

Exposure to a Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus Shunt and the Risk of Developing Bronchopulmonary Dysplasia or Death Before 36 Weeks. *Am J Perinatol*. 2020;37(2):216-23.

56. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2005;40(2):184-8.

57. Gomez-Pomar E, Makhoul M, Westgate PM, Ibonia KT, Patwardhan A, Giannone PJ, et al. Relationship between perfusion index and patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Res*. 2017;81(5):775-9.

58. Amirtharaj CR, Palmeri LC, Gradwohl G, Adar Y, Nitzan M, Gruber D, et al. Photoplethysmographic assessment of pulse transit time correlates with echocardiographic measurement of stroke volume in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2018;38(9):1220-6.

59. Slaughter JL, Cua CL, Notestine JL, Rivera BK, Marzec L, Hade EM, et al. Early prediction of spontaneous Patent Ductus Arteriosus (PDA) closure and PDA-associated outcomes: a prospective cohort investigation. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):333.

60. EL-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, Dicker P, Franklin O, Elsayed YN, et al. A Patent Ductus Arteriosus Severity Score Predicts Chronic Lung Disease or Death before Discharge. *The Journal of Pediatrics*. 2015;167(6):1354-1361.e2.

61. Yx C, Tt X, Hy C, X C, Yq W, Q N, et al. Risk stratification of hemodynamically significant patent ductus arteriosus by clinical and genetic factors. *World journal of pediatrics : WJP* [Internet]. 2023 [citado 20 de junio de 2024];19(12). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37318723/>

62. Janz-Robinson EM, Badawi N, Walker K, Bajuk B, Abdel-Latif ME, Neonatal Intensive Care Units Network. Neurodevelopmental Outcomes of Premature Infants Treated for Patent Ductus Arteriosus: A Population-Based Cohort Study. *J Pediatr*. 2015;167(5):1025-1032.e3.

63. Breatnach CR, Franklin O, McCallion N, El-Khuffash A. The Effect of a Significant Patent Ductus Arteriosus on Doppler Flow Patterns of Preductal Vessels: An Assessment of the Brachiocephalic Artery. *J Pediatr*. 2017;180:279-281.e1.

64. Smith A, El-Khuffash AF. Defining «Haemodynamic Significance» of the Patent Ductus Arteriosus: Do We Have All the Answers? *Neonatology*. 2020;117(2):225-32.

65. Muñoz H, Enríquez G, Ortega X, Pinto M, Hosiasson S, Germain A, et al. Diagnóstico de cardiopatías congénitas: ecografía de cribado, ecocardiografía fetal y medicina de precisión. *Rev Med Clin Condes*. 2023;34(1):44-56.

66. Groves AM, Singh Y, Dempsey E, Molnar Z, Austin T, El-Khuffash A, et al. Introduction to neonatologist-performed echocardiography. *Pediatr Res.* 2018;84(Suppl 1):1-12.
67. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77(1):F36-40.
68. van Laere D, van Overmeire B, Gupta S, El Khuffash A, Savoia M, McNamara PJ, et al. Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2018;84(Suppl 1):46-56.
69. Evans N. Diagnosis of the Preterm Patent Ductus Arteriosus: Clinical Signs, Biomarkers, or Ultrasound? *Seminars in Perinatology.* 2012;36(2):114-22.
70. Bravo Laguda MC, Bustamante Hervás C, Méndez Abad P. 2022. Disponible en: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.seneo.es/images/site/Documento_consensu_ecocardiografa_ductus_arterioso_final.pdf
71. Smith A, Maguire M, Livingstone V, Dempsey EM. Peak systolic to end diastolic flow velocity ratio is associated with ductal patency in infants below 32 weeks of gestation. *Archives of Disease in Childhood - Fetal and Neonatal Edition.* 2015;100(2):F132-6.
72. Krichenko A, Benson LN, Burrows P, Möes CA, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol.* 1989;63(12):877-80.
73. Sehgal A, Paul E, Menahem S. Functional echocardiography in staging for ductal disease severity : role in predicting outcomes. *Eur J Pediatr.* 2013;172(2):179-84.
74. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus? *Eur J Pediatr.* 2009;168(8):907-14.
75. Buyukeren M, Yiğit Ş, Aykan HH, Karagöz T, Çelik HT, Yurdakök M. Comparison of perfusion index and echocardiographic parameters in preterm infants with hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Journal of Clinical Neonatology.* 2021;10(1):11.
76. Shepherd JL, Noori S. What is a hemodynamically significant PDA in preterm infants? *Congenit Heart Dis.* 2019;14(1):21-6.
77. Gupta S, Donn SM. Management of patent ductus arteriosus - Evidence to practice. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2024;29(6):101565.
78. Singh Y, Fraise A, Erdevé O, Atasay B. Echocardiographic Diagnosis and Hemodynamic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Extremely Low Gestational Age Newborn (ELGAN) Infants. *Front Pediatr.* 2020;8:573627.

79. Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr.* 2012;101(3):247-51.
80. Lavoie PM, Pham C, Jang KL. Heritability of bronchopulmonary dysplasia, defined according to the consensus statement of the national institutes of health. *Pediatrics.* 2008;122(3):479-85.
81. Fink D, El-Khuffash A, McNamara PJ, Nitzan I, Hammerman C. Tale of Two Patent Ductus Arteriosus Severity Scores: Similarities and Differences. *Am J Perinatol.* 2018;35(1):55-8.
82. Terek D, Altun Koroglu O, Ulger Z, Yalaz M, Kultursay N. The serial changes of perfusion index in preterm infants with patent ductus arteriosus: is perfusion index clinically significant? *Minerva Pediatr.* 2016;68(4):250-5.
83. Maron Jill L. Patent Ductus Arteriosus — To Close or Not to Close? *New England Journal of Medicine.* 2024;390(4):370-1.
84. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;1(1):CD004213.
85. Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdevi O, Bulbul A, Håkansson S, et al. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr.* 2019;205:41-48.e6.
86. Letshwiti JB, Semberova J, Pichova K, Dempsey EM, Franklin OM, Miletin J. A conservative treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Early Human Development.* 2017;104:45-9.
87. Benitz WE, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2016;137(1).
88. Bixler GM, Powers GC, Clark RH, Walker MW, Tolia VN. Changes in the Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus from 2006 to 2015 in United States Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr.* 2017;189:105-12.
89. Hundscheid T, Jansen EJS, Onland W, Kooi EMW, Andriessen P, de Boode WP. Conservative Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants-A Systematic Review and Meta-Analyses Assessing Differences in Outcome Measures Between Randomized Controlled Trials and Cohort Studies. *Front Pediatr.* 2021;9:626261.
90. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Systematic Review

and Meta-analysis. *JAMA*. 2018;319(12):1221-38.

91. Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):807-16.
92. 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*. 2020;2(2):CD003481.
93. Yadav S, Agarwal S, Maria A, Dudeja A, Dubey NK, Anand P, et al. Comparison of oral ibuprofen with oral indomethacin for PDA closure in Indian preterm neonates: a randomized controlled trial. *Pediatr Cardiol*. 2014;35(5):824-30.
94. Oncel MY, Yurttutan S, Erdevi O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al. Oral paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2014;164(3):510-514.e1.
95. J L, Q L, L Z, C C, Z L. Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Medicine*. 2019;98(31):e16223.
96. Gupta S, Subhedar NV, Bell JL, Field D, Bowler U, Hutchison E, et al. Trial of Selective Early Treatment of Patent Ductus Arteriosus with Ibuprofen. *N Engl J Med*. 2024;390(4):314-25.
97. Liebowitz M, Kaempf J, Erdevi O, Bulbul A, Håkansson S, Lindqvist J, et al. Comparative effectiveness of drugs used to constrict the patent ductus arteriosus: a secondary analysis of the PDA-TOLERATE trial (NCT01958320). *J Perinatol*. 2019;39(5):599-607.
98. Davidson JM, Ferguson J, Ivey E, Philip R, Weems MF, Talati AJ. A randomized trial of intravenous acetaminophen versus indomethacin for treatment of hemodynamically significant PDAs in VLBW infants. *J Perinatol*. 2021;41(1):93-9.
99. Yurttutan S, Bozkaya A, Hüdayioğlu F, Oncel MY. The effect of combined therapy for treatment of monotherapy-resistant PDA in preterm infants. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(21):3662-5.
100. Constance JE, Reith D, Ward RM, Balch A, Stockmann C, Korgenski EK, et al. Risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated renal dysfunction among neonates diagnosed with patent ductus arteriosus and treated with gentamicin. *J Perinatol*. 2017;37(10):1093-102.
101. Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah PS. PDA ligation and health outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(4):e1024-1046.
102. Sathanandam SK, Gutfinger D, O'Brien L, Forbes TJ, Gillespie MJ, Berman DP, et al. Amplatzer Piccolo Occluder clinical trial for percutaneous closure of the patent ductus arteriosus in patients ≥ 700 grams. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;96(6):1266-76.

103. Osman AA, Albalawi M, Dakshinamurti S, Hinton M, Elhawary F, Mawlana W, et al. The perfusion index histograms predict patent ductus arteriosus requiring treatment in preterm infants. *Eur J Pediatr*. 2021;180(6):1747-54.
104. Alderliesten T, Lemmers PMA, Baerts W, Groenendaal F, van Bel F. Perfusion Index in Preterm Infants during the First 3 Days of Life: Reference Values and Relation with Clinical Variables. *Neonatology*. 2015;107(4):258-65.
105. Balla KC, John V, Rao Pn S, Varghese K. Perfusion Index-Bedside Diagnosis of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus. *J Trop Pediatr*. 2016;62(4):263-8.
106. Jegatheesan P, Nudelman M, Goel K, Song D, Govindaswami B. Perfusion index in healthy newborns during critical congenital heart disease screening at 24 hours: retrospective observational study from the USA. *BMJ Open*. 2017;7(12):e017580.
107. Shelley KH. Photoplethysmography: beyond the calculation of arterial oxygen saturation and heart rate. *Anesth Analg*. 2007;105(6 Suppl):S31-6.
108. Kinoshita M, Hawkes CP, Ryan CA, Dempsey EM. Perfusion index in the very preterm infant. *Acta Paediatr*. 2013;102(9):e398-401.
109. Sasikumar N, Madhavankutty Nair S, Gutjahr G, Bendapudi P, Moosa A, Prasenan K, et al. Distribution and reference values of peripheral perfusion index in neonates from population-wide screening. *BMJ Paediatr Open*. 2024;8(1):e002607.
110. Lima AP, Beelen P, Bakker J. Use of a peripheral perfusion index derived from the pulse oximetry signal as a noninvasive indicator of perfusion. *Crit Care Med*. 2002;30(6):1210-3.
111. Hakan N, Dilli D, Zenciroglu A, Aydin M, Okumus N. Reference values of perfusion indices in hemodynamically stable newborns during the early neonatal period. *Eur J Pediatr*. 2014;173(5):597-602.
112. Hu XJ, Ding JX, Wang Y, Niu C, Zhang Y, Zhao QM, et al. Peripheral perfusion index percentiles for healthy newborns by gestational age and sex in China. *Sci Rep*. 2020;10(1):4213.
113. Hawkes GA, O'Toole JM, Kenosi M, Ryan CA, Dempsey EM. Perfusion index in the preterm infant immediately after birth. *Early Hum Dev*. 2015;91(8):463-5.
114. Janaillac M, Beausoleil TP, Barrington KJ, Raboisson MJ, Karam O, Dehaes M, et al. Correlations between near-infrared spectroscopy, perfusion index, and cardiac outputs in extremely preterm infants in the first 72 h of life. *Eur J Pediatr*. 2018;177(4):541-50.
115. De La Peña Sanabria I, Ochoa Martelo M, Baquero Latorre H, Acosta-Reyes J. Índice de perfusión periférica en la UCI neonatal: una respuesta a la monitorización no invasiva del recién nacido crítico. *Perinatol Reprod Hum*. 2017;31(2):85-90.

116. Vidal M, Ferragu F, Durand S, Baleine J, Batista-Novais AR, Cambonie G. Perfusion index and its dynamic changes in preterm neonates with patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* 2013;102(4):373-8.
117. Piasek CZ, Van Bel F, Sola A. Perfusion index in newborn infants: a noninvasive tool for neonatal monitoring. *Acta Paediatr.* 2014;103(5):468-73.
118. Sahni R. Noninvasive monitoring by photoplethysmography. *Clin Perinatol.* 2012;39(3):573-83.
119. Knobel-Dail RB, Tanaka DT, Holditch-Davis D, White J. Perfusion Index in Very Low Birth Weight Premature Infants During Their First 2 Weeks of Life. *Biol Res Nurs.* 2017;19(1):45-52.
120. Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *J Perinatol.* 2006;26 Suppl 1: S8-13; discussion S22-23.
121. Terek D, Gonulal D, Koroglu OA, Yalaz M, Akisu M, Kultursay N. Effects of Two Different Exogenous Surfactant Preparations on Serial Peripheral Perfusion Index and Tissue Carbon Monoxide Measurements in Preterm Infants with Severe Respiratory Distress Syndrome. *Pediatrics & Neonatology.* 2015;56(4):248-55.
122. Mandala VK, Mendu SB, Bollaboina SKY, Kotha R. Role of Perfusion Index and Pulse Variability Index in the Assessment of Neonatal Hemodynamics: A Systematic Review. *Cureus.* 2023;15(10):e48058.
123. Yiğit Ş, Takcı Ş, Bozkaya D, Yurdakök M. Perfusion index and pleth variability index in the first hour of life according to mode of delivery. *Turk J Pediatr.* 2018;60(4):421-5.
124. Takahashi S, Kakiuchi S, Nanba Y, Tsukamoto K, Nakamura T, Ito Y. The perfusion index derived from a pulse oximeter for predicting low superior vena cava flow in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2010;30(4):265-9.
125. Thangaratinam S, Daniels J, Ewer AK, Zamora J, Khan KS. Accuracy of pulse oximetry in screening for congenital heart disease in asymptomatic newborns: a systematic review. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(3):F176-180.
126. De Felice C, Del Vecchio A, Criscuolo M, Lozupone A, Parrini S, Latini G. Early postnatal changes in the perfusion index in term newborns with subclinical chorioamnionitis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(5): F411-414.
127. Saini SS, Shrivastav AK, Sundaram V, Dutta S, Kumar P. Role of perfusion index and plethysmography variability index for predicting outcomes in neonatal sepsis. *Acta Paediatr.*

2023;112(9):1884-91.

128. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-815.

129. De Backer D, Ricottilli F, Ospina-Tascón GA. Septic shock: a microcirculation disease. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021;34(2):85-91.

130. Singh J, Jain S, Chawla D, Randev S, Khurana S. Peripheral Perfusion Index as a Marker of Sepsis in Preterm Neonates. *J Trop Pediatr.* 2022;68(2):fmac014.

131. Mathew J, Bada Shekarappa C, Padubidri Nanyam Rao S. Correlation between Perfusion Index and CRIB Score in Sick Neonates Admitted to a Tertiary Center. *J Trop Pediatr.* 2019;65(1):84-9.

132. Schena F, Picciolli I, Agosti M, Zuppa AA, Zuccotti G, Parola L, et al. Perfusion Index and Pulse Oximetry Screening for Congenital Heart Defects. *J Pediatr.* 2017;183:74-79.e1.

133. Perrone S, Giordano M, De Bernardo G, Corradi M, Cecconi G, Fontanarosa I, et al. Peripheral Saturation and Perfusion Index on the First Day of Life Play a Role in Early Discharge of Healthy Term Newborns. *Int J Clin Pract.* 2022;2022:2887312.

134. Sánchez Luna M, Pérez Muñuzuri A, Sanz López E, Leante Castellanos JL, Benavente Fernández I, Ruiz Campillo CW, et al. [Pulse oximetry screening of critical congenital heart defects in the neonatal period. The Spanish National Neonatal Society recommendation]. *An Pediatr (Engl Ed).* 2018;88(2): 112.e1-112.e6.

135. Ewer AK. Perfusion index as a screening test for neonatal aortic coarctation: Should we be using it routinely? *Acta Paediatr.* 2021;110(6):1716-7.

136. Granelli A de-Wahl, Ostman-Smith I. Noninvasive peripheral perfusion index as a possible tool for screening for critical left heart obstruction. *Acta Paediatr.* 2007;96(10):1455-9.

137. Corsini I, Cecchi A, Coviello C, Dani C. Perfusion index and left ventricular output correlation in healthy term infants. *Eur J Pediatr.* 2017;176(8):1013-8.

138. Ewer AK. Perfusion index cannot be currently recommended as an additional newborn screen for critical congenital heart disease: more data needed. *Arch Dis Child.* 2019;104(5):411-2.

139. Boston Children's Hospital. Pediatric Z-Score Calculator - Home [Internet]. [citado 20 de abril de 2025]. Disponible en: <https://zscore.chboston.org/>

140. Kenny JF, Plappert T, Doubilet P, Saltzman DH, Cartier M, Zollars L, et al. Changes in intracardiac blood flow velocities and right and left ventricular stroke volumes with gestational

- age in the normal human fetus: a prospective Doppler echocardiographic study. *Circulation*. 1986;74(6):1208-16.
141. Saeedi M, Sangsari R, Mirnia K, Ghanbari M. Normal Value of Perfusion Index in Healthy Neonates Born in Iran. *Arch Iran Med*. 2024;27(11):606-10.
142. Polat TB, Celik IH, Erdevi O. Early predictive echocardiographic features of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm VLBW infants. *Pediatr Int*. 2016;58(7):589-94.
143. Pourarian S, Farahbakhsh N, Sharma D, Cheriki S, Bijanzadeh F. Prevalence and risk factors associated with the patency of ductus arteriosus in premature neonates: a prospective observational study from Iran. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(12):1460-4.
144. Buvaneswarran S, Wong YL, Liang S, Quek SC, Lee J. Active Treatment vs Expectant Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Meta-Analysis. *JAMA Pediatr*. 2025;e251025.

ANEXO I: HOJA DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE (REPRESENTANTE)

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO TITULADO: “RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE PERFUSIÓN Y LA PRESENCIA DE DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN EL PREMATURO”

Investigador principal: Elena Gil Sarrión.

Servicio: Pediatría.

Persona de contacto: Elena Gil Sarrión.

Teléfono de contacto: 966616740

TÍTULO DEL ESTUDIO: “RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE PERFUSIÓN Y LA PRESENCIA DE DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN EL PREMATURO”

El ductus arterioso es una estructura necesaria en la vida fetal pero su persistencia en recién nacidos se asocia con un aumento de enfermedad pulmonar, digestiva, renal, cerebral, así como, de mortalidad. La incidencia está aumentada en recién nacidos <34 semanas de gestación o con un peso <1000g. Por ello, es importante su diagnóstico precoz mediante ecocardiografía. Sin embargo, numerosos estudios determinan que existen variaciones en parámetros de monitorización habitual de recién nacidos que pueden complementar dicho diagnóstico.

OBJETIVO DEL ESTUDIO:

Determinar si existen variaciones en algunas mediciones de la monitorización habitual del paciente prematuro con Ductus Arterioso Persistente y compararlas con los resultados ecocardiográficos obtenidos de rutina.

DESCRIPCIÓN DEL PROCEDIMIENTO: Consta de en un primer momento, recogida de datos obtenidos en un pulsioxímetro y posteriormente, realización de ecocardiografía el primer, tercer día de vida y durante la segunda semana de vida.

BENEFICIOS DEL PROCEDIMIENTO:

Establecer si su hijo, al tratarse de un paciente prematuro donde el riesgo de dicha patología está aumentado, presenta ductus arterioso persistente de forma precoz, si éste tiene repercusión clínica y si se beneficia de un tratamiento, así como, un control exhaustivo de parámetros hemodinámicos los primeros días de vida.

RIESGOS DEL PROCEDIMIENTO: sin riesgos.

ALTERNATIVAS AL DIAGNÓSTICO: valoración clínica habitual.

CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS: Los datos obtenidos serán codificados en una base de datos sin figurar información que permita la identificación del paciente. Sólo el Investigador principal podrá correlacionar las muestras con datos identificativos del paciente e información de su Historia Clínica. Los datos no serán desvelados a tercera persona alguna ajena al estudio, exceptuando aquellos casos exigidos por ley.

En España está en vigor la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales, complementaria al Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE.

Este estudio cumple todos los requisitos en cuanto a privacidad de datos de carácter personal. Toda publicación de los resultados que se realice a posteriori, nunca mostrará datos personales del paciente.

Cesión de datos a países extranjeros: Siempre se exigirá el cumplimiento de la Normativa nacional en cuanto a cesión de los datos obtenidos del estudio.

Según la citada Ley, el consentimiento para el tratamiento de sus datos personales y para su cesión es revocable. Por lo tanto, en cualquier momento usted puede ejercer su derecho de acceso, rectificación, oposición y cancelación de sus datos dirigiéndose a: **Elena Gil Sarrión**.

ANEXO II: CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO.

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL ESTUDIO

Título del estudio: "RELACIÓN ENTRE EL ÍNDICE DE PERFUSIÓN Y LA PRESENCIA DE DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN EL PREMATURO"

Declaraciones y firmas:

D. /Dña: con DNI:
 · DECLARO: Que he sido informado con antelación y de forma satisfactoria por el médico, del estudio en que voy a ser incluido.
 · Que conozco y asumo los riesgos y/o secuelas que pudieran derivarse de mi participación.
 · Que he leído y comprendido este escrito. Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado todas las preguntas que he creído conveniente y me han aclarado todas las dudas planteadas.
 · También comprendo que, en cualquier momento y sin necesidad de dar ninguna explicación, puedo revocar el consentimiento que ahora presto, con sólo comunicarlo al equipo médico.

Firma del médico que informa

Firma del paciente

Dr./a:
 Colegiado nº
 Fecha:

D. /Dña:

D. /Dña: con DNI:
 en calidad de a causa de doy mi
 consentimiento a que se le realice el procedimiento propuesto.
 Firma del representante
 Fecha:

Revocación del consentimiento:

D. /Dña: con DNI:
 REVOCO el consentimiento anteriormente dado para la realización de este procedimiento por voluntad propia, y asumo las consecuencias derivadas de ello.

Firma del paciente
 Fecha:

Firma del médico/investigador
 Fecha:

Firma del representante
 Fecha:

ANEXO III: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.**RECOGIDA DE DATOS:**

FECHA:
 Paciente N°:
 1er ddv/ 3er ddv
 EG (semanas):
 CI: SÍ /NO

SEXO:
 PESO:
 TALLA:
 PC:

ANTECEDENTES:

· Corticoesteroides prenatales: SÍ (dosis:) /NO
 · Surfactante: SÍ (hdv:)/ NO
 · Sepsis precoz: SÍ / NO

CONSTANTES:

TA:

	MSD	MII
1ª Sat O2/ FC PI		
2ª Sat O2/ FC PI		
3ª Sat O2/ FC PI		

MEDIDAS ECOCARDIOGRÁFICAS:

DDVI:	mm	AI:	mm	FE:	%
DSVI:	mm	RAo:	mm	FA:	%
DDVD:	mm	AAo:	mm	E/A:	
Septo:	mm	APu:	mm		
PPVI:	mm				

DAP: mm
 Velocidad diastólica RPI: m/s
 Velocidad diastólica TP : m/s
 Velocidad máxima VVPP: m/s

COMENTARIOS:

ANEXO IV: INFORME FAVORABLE DE COMITÉ DE ÉTICA.



INFORME DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Dña. Leticia Soriano Irigaray, Secretaria del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos del Hospital General Universitario de Elche.

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta referida al estudio titulado “**Relación entre el índice de perfusión y la presencia de ductus arterioso persistente en el prematuro**” con código PI 18/2021 y cuya Investigadora Principal es la **Dra. Elena Gil Sarrión** del servicio de Pediatría del Hospital General Universitario de Elche.

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado (si aplica).
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.

Los miembros del CEIm, en su reunión del 25 de marzo de 2021 (acta 3/2021), tras la lectura y evaluación del proyecto, acuerdan emitir ***Informe Favorable***.

Lo que firmo en Elche a 30 de marzo de 2021

Fdo.: Dña. Leticia Soriano Irigaray
Secretaría CEIm HGU de Elche

