

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE PEDIATRÍA
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



TÉSIS DE POSGRADO



PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO NEONATÓLOGO

**UTILIDAD DEL FRAGMENTO TERMINAL DEL PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO
CEREBRAL (NT-proBNP) COMPARADO CON EL ECOCARDIOGRAMA COMO
PRUEBA DIAGNÓSTICA PARA DETERMINAR REPERCUSION HEMODINÁMICA
DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE EN PREMATUROS.**

Tesista:

Dra. Guadalupe Sánchez Jaurez

Director de tesis:

Dra. Ana Bertha Rodríguez López

Asesor metodológico:

Dr. Juan Carlos Barrera de León

Guadalajara, Jalisco Agosto del 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES:

TESISTA

Dra. Guadalupe Sánchez Jaurez

Médico residente de Neonatología del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. Teléfono: 9931775672. Correo electrónico: loopsita87@gmail.com.

DIRECTORA DE TESIS

Dra. Ana Bertha Rodríguez López

Médico Neonatólogo adscrita al servicio de Neonatología del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. Teléfono: 3331056891. Correo electrónico: ana070670@hotmail.com.

ASESOR METODOLÓGICO

Dra. Juan Carlos Barrera de León

Médico Neonatólogo, Doctor en Ciencias, director de educación e Investigación en Salud del Hospital de Pediatría (HP) de la Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE) del Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO), Instituto Mexicano del Seguro Social. Dirección: Belisario Domínguez #735 Colonia Independencia. Guadalajara, Jalisco; México. Teléfono: 3336683000. Correo electrónico: jcbarrer@hotmail.com.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Título: Utilidad del fragmento terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) comparado con el ecocardiograma como prueba diagnóstica para determinar repercusión hemodinámica del conducto arterioso permeable en prematuros.

Introducción: El conducto arterioso es un problema frecuente en pretérminos. El estándar de oro para el diagnóstico es el Ecocardiograma, un estudio no siempre con disponibilidad inmediata, llevando a un retraso en diagnóstico y tratamiento. Es importante el desarrollo de pruebas diagnósticas para un diagnóstico precoz. Recientemente el NT-proBNP ha demostrado utilidad para diagnóstico de un CAP repercusión hemodinámica en prematuros.

Objetivo: Determinar la utilidad del fragmento terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) comparado con el Ecocardiograma como prueba diagnóstica en conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica en prematuros.

Material y métodos: Estudio transversal comparativo, evaluación de prueba diagnóstica en prematuros <34 SDG con diagnóstico de CAP por ecocardiograma. Calculo tamaño de muestra con la fórmula para calcular una proporción. Muestreo no probabilístico de casos consecutivos. Análisis estadístico con frecuencias y porcentajes para las características generales; para variables cualitativas chi cuadrada, para variables cuantitativas U de Mann-Whitney. Se realizó cálculo de prueba diagnóstica tomando como estándar de oro el ecocardiograma y como prueba diagnostica valores de pro-BNP calculando sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, razones de probabilidad y curva ROC. Se determinaron IC al 95%. Se consideró diferencia estadística un valor de $p < 0.05$.

Resultados: La prevalencia del CAP con repercusión hemodinámica fue 58.8%, con un valor de sensibilidad de pro-BNP de 70%, especificidad de 100%, VPP de 100% y un VPN de 70%. Una relación de probabilidad positiva de 0.77, relación de probabilidad negativa 0.33 y una curva ROC con un área bajo la curva de 0.814.

Conclusiones: La prueba de pro-BNP de acuerdo con los resultados obtenidos, es una prueba que es de utilidad en el diagnóstico de CAP con repercusión hemodinámica cuando no tenemos Ecocardiografía disponible.

ÍNDICE

IDENTIFICACIÓN DE AUTORES:.....	2
RESUMEN ESTRUCTURADO.....	3
ÍNDICE	4
ABREVIATURAS	5
MARCO TEORICO.....	7
ANTECEDENTES	18
JUSTIFICACION.....	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	25
HIPÓTESIS.....	25
OBJETIVO GENERAL:.....	26
MATERIAL Y MÉTODOS.....	26
OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:.....	29
DESARROLLO DEL ESTUDIO:.....	31
ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	33
ASPECTOS ÉTICOS:	37
RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS:	39
CRONOGRAMA DE TRABAJO:	40
RESULTADOS.....	40
DISCUSIÓN.....	50
CONCLUSIONES.....	52
IMPLICACIONES PARA EL FUTURO.....	52
BIBLIOGRAFÍA	53
ANEXO 1: CLASIFICACION CAPURRO ⁽¹⁴⁾	55
CLASIFICACION DE BALLARD. ⁽¹⁵⁾	56
ANEXO 2: TÉCNICA DE ECOCARDIOGRAFÍA	57
ANEXO 3: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	58
ANEXO 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	60
DICTAMEN DE AUTORIZADO	62

ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
BNP	Péptido Natriurético Cerebral
CA	Conducto Arterioso
CAP	Conducto Arterioso Permeable
(CAPhs)	Conducto Arterioso Permeable hemodinámicamente significativo.
CPAP	Presión positiva continua en las vía aérea, <i>por sus siglas en inglés.</i>
CO2	Dióxido de carbono
DBP	Displasia broncopulmonar
ECN	Enterocolitis Necrotizante
EG	Edad Gestacional
EPC	Enfermedad Pulmonar Crónica
HIV	Hemorragia Intraventricular
HTPP	Hipertensión Pulmonar Persistente
HP CMNO	Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente
LR	Razón de probabilidad
NT-proBNP	Fragmento Terminal N del propéptido natriurético cerebral, <i>por sus siglas en inglés.</i>
NO	Oxido Nítrico, <i>por sus siglas en inglés</i>

PEEP	Presión positiva al final de la expiración, <i>por sus siglas en inglés.</i>
PGE2	Prostaglandinas
PGI2	Prostaciclina
RNPT	Recién Nacido Pretérmino (prematuros)
RNT	Recién Nacido de Término
ROC	Receptor de la curva del operador
ROP	Retinopatía de la prematurez
SDG	Semanas de edad de gestación
SDR	Síndrome de distrés respiratorio
UTIN	Unidad de Terapia Intensiva Neonatal
VM	Ventilación mecánica
VNNI	Ventilación nasal no invasiva

MARCO TEORICO

El conducto arterioso (CA) es una estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda. Esencial para la vida fetal, se cierra espontáneamente después del nacimiento en la mayoría de los recién nacidos a término (RNT). Sin embargo, en los prematuros el cierre del conducto se produce con frecuencia más allá de la primera semana de vida, especialmente en aquellos que precisan ventilación mecánica. ⁽¹⁾

EPIDEMIOLOGÍA

El retraso del cierre ductal está inversamente relacionado con la edad gestacional. La incidencia varía desde un 20% en prematuros mayores de 32 semanas hasta el 60% en menores de 28 semanas. Hecho que puede relacionarse con el déficit de surfactante, ya que, en prematuros sin síndrome de distrés respiratorio (SDR) el cierre ductal se produce en un período similar al de RNT. En el RNT el hallazgo de Conducto arterioso permeable (CAP) generalmente está relacionado con un defecto anatómico del conducto o de otras partes del corazón. Aunque la mayoría de los casos ocurren de forma esporádica es importante resaltar el papel, cada vez más relevante, de los factores genéticos y de las infecciones prenatales cuando se padecen las primeras cuatro semanas de gestación. ⁽²⁾

FISIOPATOLOGÍA

El CA deriva del 6º arco aórtico. Desde la 6ª semana de gestación soporta la mayor parte del gasto del ventrículo derecho, que constituye el 60% del gasto cardíaco total. Esta función es normal e indispensable para la vida fetal. La persistencia fetal del CA y su cierre espontáneo después del nacimiento es el resultado de una equilibrada y compleja interacción entre el oxígeno, factores neuro-humorales locales y circulantes, de las características de la estructura del músculo liso de la pared ductal. Histológicamente, el CA posee una túnica media pobre en fibras elásticas y rica en fibras musculares lisas dispuestas en forma helicoidal, que le permiten contraerse y dilatarse. La presión elevada de oxígeno produce cierre ductal, mientras que la hipoxemia induce relajación. Las prostaglandinas (PGE2) y prostaciclina (PGI2) circulantes y producidas localmente, muy elevadas en el feto, inducen vasodilatación del CA. Después del nacimiento, el brusco

incremento en la tensión arterial de oxígeno inhibe los canales del calcio dependientes de potasio del músculo liso ductal, aumentando el calcio intracelular lo que condiciona la constricción del CA. Los niveles de PGE2 y PGI2 caen abruptamente. Las fibras musculares de la capa media se contraen, descendiendo el flujo sanguíneo luminal con isquemia de la pared interna, dando lugar al cierre definitivo del conducto. Los recién nacidos pretérmino (RNPT) presentan disminución del número de fibras musculares, del tono intrínseco de la pared ductal y del tejido subendotelial lo que va a facilitar que fracase el cierre del CA. Además, la sensibilidad a la alta presión de oxígeno es mayor en los RNT y cercanos al término. En contraste, a mayor edad gestacional, menor es la sensibilidad del CA a los efectos vasodilatadores de las PGE2. La elevada sensibilidad del CA del prematuro a las PGE2 hace lógico pensar en los inhibidores de la ciclooxigenasa como tratamiento de elección. Sin embargo, la eficacia de la indometacina parece ser menor en los prematuros menores de 1000gr. Esta relativa falta de respuesta podría deberse a la especial sensibilidad a la acción de las PGE2, así como a la vasodilatación producida por el óxido nítrico (NO, por sus siglas en inglés). La expresión de la NO sintetasa es mayor en los fetos más inmaduros. Los productos de esta enzima contribuirían a la persistencia del CA, ejerciendo los inhibidores de la NO sintetasa un efecto mayor en el cierre del conducto que los inhibidores de la ciclooxigenasa. ⁽¹⁾

FACTORES RELACIONADOS

Además de la edad gestacional y la presencia de SDR existen otros factores que pueden afectar al cierre del conducto como es la administración prenatal de esteroides que parece ejercer un factor protector, posiblemente debido a su efecto en el curso y la severidad del SDR. ⁽¹⁾

La administración excesiva de líquidos se ha relacionado ampliamente como factor predisponente. Existen evidencias de que cuando la administración de líquidos parenterales supera una media de 169cc/k/día (± 20) desde el tercer día de vida existe más posibilidad de CPA que cuando se sigue un régimen más restringido de líquidos. La administración de furosemida en los primeros días de vida se ha relacionado con una incidencia más elevada de persistencia del CAP probablemente porque induce la liberación de PGE2 renales. Este efecto no se ha observado con la hidroclorotiazida. Por

último, se ha relacionado la protección del tórax cuando el niño está recibiendo fototerapia con la reducción de la incidencia de conducto. ⁽¹⁾

CUADRO CLÍNICO

El signo clínico más frecuente es un soplo sistólico de eyección, con menos frecuencia continuo, que se ausculta mejor en región infraclavicular izquierda y borde paraesternal superior izquierdo que con frecuencia se irradia al dorso. La aparición del conducto se puede acompañar de: precordio hiperactivo, taquicardia, pulsos saltones en región postductal, polipnea, apnea, hepatomegalia. Es muy sugestivo de CAP el empeoramiento de un RN prematuro con SDR que estaba mejorando. Apareciendo retención de CO₂, aumento de los requerimientos de oxígeno y de los parámetros del respirador. La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar cardiomegalia y signos de congestión pulmonar en función de la intensidad del cortocircuito ductal. ^(1,2)

EFFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL DUCTUS PERSISTENTE

Es importante diferenciar entre un CAP sintomático del asintomático. El primero con repercusión hemodinámica se manifiesta con problemas respiratorios, acidosis metabólica y congestión pulmonar, siendo mayor el riesgo de complicaciones tales como hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN), enfermedad pulmonar crónica (EPC) y muerte. Un gran cortocircuito izquierda-derecha podría influir en la mecánica de la función pulmonar disminuyendo la distensibilidad pulmonar dinámica y dando lugar a un incremento de los requerimientos de asistencia respiratoria motivo por lo que el CAP facilitaría el desarrollo de EPC. La asociación entre CAP y EPC ha sido ampliamente confirmada. El cortocircuito ductal disminuye el flujo sanguíneo diastólico y la velocidad de flujo al intestino con la consiguiente isquemia e incremento del riesgo de ECN, igual ocurre a nivel esplácnico y renal, facilitando el desarrollo de insuficiencia renal. A nivel cerebral el incremento del flujo sanguíneo facilitaría la aparición de HIV. Sin embargo, aún sabiendo que el cortocircuito ductal puede perturbar el flujo de sangre a los tejidos, potenciando así el desarrollo de estas patologías, estas asociaciones no prueban la relación entre la causa y el efecto. Por otra parte, existen pocas evidencias que sugieran que la prevención o el tratamiento del conducto reduzcan la incidencia de estas patologías. ⁽³⁾

En pacientes con conducto que repercuten la hemodinamia del paciente pueden presentarse complicaciones y secuelas al generar un impacto en el aparato respiratorio, como sobrecarga pulmonar vascular, insuficiencia respiratoria, edema pulmonar, hemorragia pulmonar, dependencia al apoyo ventilatorio, fracaso en las extubaciones, apneas y displasia bronco pulmonar (DBP). Desde el punto de vista hemodinámico genera disminución del flujo sanguíneo sistémico, por lo que conlleva a hipoperfusión e isquemia en órganos vitales, por lo tanto está asociado a insuficiencia renal, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y retinopatía del prematuro. Debido a esto, es de vital importancia conocer los factores asociados a la CAP y cuáles de ellos se encuentran presentes en aquellos pacientes que presentan repercusión hemodinámica. (4)

Diagnóstico Ecocardiográfico

El diagnóstico del CAP en el RNPT debe ser ecocardiográfico por varios motivos: (1)

- Los signos clínicos son con frecuencia poco fiables y puede existir un conducto grande con gran paso izquierda derecha en ausencia de síntomas. (1)
- Las resistencias vasculares pulmonares están elevadas y por tanto existe poca diferencia de presión entre aorta y pulmonar y la velocidad del flujo puede ser insuficiente para generar soplo. (1)
- Es necesario, antes de iniciar tratamiento para el cierre, descartar cardiopatías congénitas sobre todo conducto dependientes como por ejemplo la coartación de aorta. (1)
- Existen causas frecuentes de soplo en el neonato como estenosis de ramas pulmonares o insuficiencia tricúspide leve, que no requieren ningún tratamiento. (1)

La ecocardiografía debe hacerse en el momento que produce manifestaciones clínicas. Lo que no está protocolizado es en aquellos prematuros asintomáticos, cuándo debe realizarse por screening y a partir de qué edad gestacional, siendo amplia la variabilidad entre los distintos centros. Lo más efectivo parece realizarlo al tercer día de vida en menores de 30 semanas. En el pretérmino menor de 1000gr con ventilación mecánica no

debemos esperar a que aparezcan los síntomas para realizar el diagnóstico de CAP. Debiendo realizarse sistemáticamente a las 48-72 horas de vida. ⁽¹⁾

Debe realizarse una ecocardiografía sistemática para descartar cardiopatías congénitas y especialmente aquellas conducto dependientes. La normalidad estructural del corazón debe demostrarse, no asumirse. ⁽¹⁾

En la Tabla 1. Se muestran los criterios que son utilizados para diagnóstico ecocardiográfico de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica.

TABLA 1. CRITERIOS ECOCARDIOGRAFICOS USADOS PARA DIAGNOSTICO DE CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE CON REPERCUSION HEMODINAMICA ⁽³⁾		
INDICADOR	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Relación LA/Ao ≥ 1.5	88%	95%
Relación LVO/SVC >4	92%	91%
Diámetro del conducto $\geq 1.5\text{mm}$	95% (87%-92%)	80% (61%-91%)
Diámetro del conducto $\geq 1.4\text{mm/kg}$	94%	90%
Velocidad de flujo diastólico final en la arteria pulmonar izquierda $\geq 0.2\text{m/s}$	82%	83%
Aumento del gasto ventricular izquierdo $> 60\text{mL/kg}$ por minuto sobre la línea basal	No Disponible	No Disponible
Relación de velocidad transductal < 1.8	No Disponible	No Disponible

LA (Aurícula Izquierda, por sus siglas en inglés). Ao (Aorta). LVO (Salida de Ventrículo Izquierdo, por sus siglas en inglés). SVC (Flujo de la Vena Cava Superior).

La proyección ecocardiográfica ideal para diagnosticar el conducto, la dirección del paso y el diámetro del mismo es la visión en paraesternal eje corto (Figura 1), para valorar la función cardíaca y la relación LA/Ao es en paraesternal eje largo (Figura 2) y para los efectos en la circulación, fundamentalmente el robo diastólico en aorta es la ventana supraesternal. Con todos éstos datos ecocardiográficos y valorando la repercusión clínica del conducto en el paciente podemos establecer si es hemodinámicamente significativo y por tanto sentar la indicación del cierre del mismo. (2)

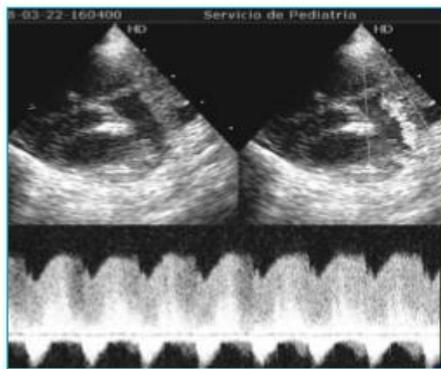


Figura 1. Eje paraesternal corto. Visión del ductus y el flujo de doppler continuo.



Figura 2. Eje paraesternal corto. Visión del ductus Medición de la relación AI/Ao desde paraesternal eje largo.

Figura 1 y 2. Ecocardiograma en eje paraesternal corto para valorar la función cardíaca y eje paraesternal largo para la relación LA/Ao. (1)

TRATAMIENTO

Existen múltiples estrategias de tratamiento tanto para prevenir como para cerrar el conducto, pero la selección de los recién nacidos que deben ser tratados, así como la decisión de cuándo y cómo tratar aún es tema de debate, siendo amplia la variabilidad de la práctica clínica entre centros. (1)

1) TRATAMIENTO CONSERVADOR. El tratamiento conservador incluye:

-Restricción líquida (poca evidencia, excepto para <169cc/k/día al tercer día).

- Utilización de diuréticos (furosemida, hidroclorotiazida), aunque existe poca evidencia de su eficacia excepto cuando existe insuficiencia cardiaca congestiva. ⁽¹⁾
- Ajustes en la ventilación mecánica utilizando tiempos inspiratorios cortos de 0.35s, aumentando la presión positiva al final de la espiración (PEEP) y aumentando la presión media en la vía aérea y la presión inspiratoria máxima. ⁽¹⁾

Indicaciones del tratamiento conservador: En el niño prematuro >1000gr sin ventilación mecánica (VM), en el que el conducto no complique el SDR y que no presente apneas, sería prudente iniciar tratamiento con medidas conservadoras siempre que no se trate de un conducto moderado o grande ecocardiográficamente.⁽¹⁾

2) TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO.

Hay tres tratamientos farmacológicos disponibles para inducir la constricción de un CAP: indometacina, ibuprofeno y paracetamol (acetaminofén). ⁽³⁾

La indometacina y el ibuprofeno son fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) clásicos, que inhiben de forma no selectiva la enzima ciclooxigenasa, evitando la conversión del ácido araquidónico en prostaglandinas, que desempeñan un papel central en el mantenimiento de la permeabilidad del conducto. Desde 1976, la indometacina se ha utilizado para tratar CAP en bebés prematuros. Casi al mismo tiempo, el ibuprofeno se mostró en modelos de cordero para efectuar el cierre del conducto, pero no se usó ampliamente en bebés humanos hasta mediados de los años noventa. El acetaminofen reduce la síntesis de prostaglandinas en un modo de acción diferente al de la mayoría de los AINE. Los ensayos clínicos aleatorizados recientes confirman su eficacia para el cierre de CAP, aunque la aprobación de la Administración de Alimentos y Medicamentos para esta indicación está pendiente. ⁽³⁾

La Indometacina se administra de forma intravenosa. No se recomiendan los preparados rectales en bebés debido a un mayor riesgo de hemorragia gastrointestinal. En los pacientes que reciben un segundo ciclo de indometacina, solo la mitad experimentará el cierre del conducto. Las probabilidades de no responder al segundo curso de indometacina aumentan en un 90% si no hubo respuesta al primer curso. La edad

gestacional avanzada parece predecir la no respuesta a la indometacina. La indometacina y el ibuprofeno tienen una eficacia similar (70%) para un ciclo inicial de 3 dosis. Independientemente del tratamiento, hay una tasa de reapertura de aproximadamente el 25%, especialmente en el caso de los infantes prematuros. Debido a este alto índice de apertura, se puede tratar después de la tercera dosis de indometacina, administrada 24 horas después de la tercera dosis. ⁽³⁾

Se especula que el acetaminofen disminuye la síntesis de prostaglandinas al interrumpir la síntesis de prostaglandinas en el sitio de peroxidasa de la prostaglandina H2 sintetasa (ciclooxigenasa). El acetaminofen para el tratamiento de CAP se asocia con una menor elevación de la concentración sérica de creatinina y oliguria en comparación con ibuprofeno o indometacina, y con una menor elevación de bilirrubina en comparación con ibuprofeno. El acetaminofen se ha usado para terapia de rescate después de una respuesta fallida a la indometacina en bebés extremadamente prematuros, lo que resultó en que el 46% de los bebés tienen un conducto más pequeño o cerrado. Cuando se usa como tratamiento primario, la eficacia varía de 70% a 81%. La eficacia parece verse afectada tanto por la edad gestacional como por la edad postnatal, y se observa una mejora de la eficacia cuando el tratamiento se inició dentro de la primera semana. De hecho, muchos informes de casos que describen el uso de acetaminofen comienzan el tratamiento tan pronto como a los 2 o 3 días de edad, con la suficiente anticipación para que muchos pacientes puedan experimentar un cierre completo. ⁽³⁾

Existe una variedad de regímenes de tratamiento informados para el paracetamol, de 7.5 mg a 10 o 15 mg/kg cada 6 horas durante 3 a 7 días. El acetaminofen se puede administrar por vía oral, en la misma dosis e intervalo, con una eficacia similar a la de la vía intravenosa. El tratamiento con paracetamol puede estar asociado con un aumento de la concentración sérica de enzimas hepáticas en niños y adultos. Esto se ha informado en lactantes prematuros después de tan pocas dosis de 15 mg/kg al día. La resolución espontánea se ha informado en cualquier caso después de la administración de paracetamol. La inmadurez de las enzimas CYP hepáticas responsables del metabolismo del paracetamol puede proteger contra la toxicidad a corto plazo en prematuros, sin embargo, se debe tener precaución porque aún es posible una lesión hepática. ⁽³⁾

TRATAMIENTO QUIRURGICO

El tratamiento quirúrgico del CAP se reserva para aquellos pacientes en los que ha fracasado el tratamiento farmacológico o cuando éste está contraindicado. Se considera fracaso del tratamiento farmacológico cuando persiste un CA hemodinámicamente significativo (CAPhs) tras la administración de dos ciclos de Indometacina o Ibuprofeno. (1,3)

Los efectos adversos del tratamiento quirúrgico, aunque poco frecuentes, son bien conocidos e incluyen: complicaciones reversibles como neumotórax, infección y hemorragia. Y complicaciones irreversibles como parálisis de cuerdas vocales y quilotórax. (1,3)

En las 8-12 horas tras el cierre quirúrgico del CA, podemos encontrar dificultades en la oxigenación, hipotensión sistólica y necesidad de inotrópicos que se relacionan con edema pulmonar post-cirugía. La recanalización del conducto tras la cirugía es muy infrecuente. Estudios recientes muestran asociación entre la ligadura quirúrgica del conducto y riesgo aumentado de DBP, ROP severa y deterioro neurosensorial en prematuros con extremado bajo peso al nacimiento. En el RNT es muy raro encontrar un CA con repercusión hemodinámica que justifique el cierre quirúrgico del mismo en el período neonatal. (1,3)

CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE HEMODINAMICAMENTE SIGNIFICATIVO O CON REPERCUSION HEMODINAMICA.

El conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo (CAPhs) se observa en más del 30% de los lactantes prematuros con edades gestacionales <32 semanas. Cuando el CA se abre después del nacimiento, se produce un cortocircuito de izquierda a derecha a través del CA. Como resultado, el flujo sanguíneo sistémico disminuye, mientras que el flujo sanguíneo pulmonar aumenta. La disminución del flujo sanguíneo sistémico reduce el flujo sanguíneo intestinal y renal; y el aumento en el flujo sanguíneo pulmonar puede provocar insuficiencia cardíaca congestiva, causar hemorragia pulmonar, provocar una hemorragia intracraneal y agravar enfermedades pulmonares

crónicas. Por lo tanto, se considera que el CAPhs está asociado con diversas enfermedades comórbidas en bebés prematuros. En general, el diagnóstico clínico de CPAhs se realiza por ecocardiografía una vez que se sospecha la CPAhs en base a observaciones físicas, como un soplo cardíaco, aumento de la frecuencia cardíaca o aumento de la presión del pulso. Para el tratamiento de la CPAhs, la indometacina e ibuprofeno, inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, son eficaces y producen el cierre del CA en el 70-80% de los bebés prematuros. Si bien se considera que el tratamiento en el período postnatal temprano da como resultado una alta tasa de cierre, la administración de estos medicamentos a los bebés prematuros también puede inducir efectos secundarios graves que incluyen insuficiencia renal, perforación del tracto gastrointestinal e hipoglucemia. En pacientes pediátricos, también se ha postulado que los niveles séricos de BNP nos ayudan a evaluar a los niños con cardiopatías congénitas. Además, se ha informado recientemente que podría ser un biomarcador útil para la gravedad de la CAPhs en bebés prematuros. ^(5,6)

PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL (proBNP) Y FRAGMENTO TERMINAL N DEL PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBAL (NT-proBNP).

El péptido natriurético cerebral tipo B (BNP) se sintetiza y libera casi exclusivamente por el miocardio ventricular en respuesta a una sobrecarga de presión o volumen. El BNP actúa como un vasodilatador y tiene propiedades diuréticas y natriuréticas, suprimiendo los efectos del sistema renina-angiotensina-aldosterona. La medición de los niveles plasmáticos de BNP se usa en pacientes adultos para el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva. El BNP es un indicador pronóstico altamente sensible de los resultados en pacientes con disfunción ventricular telediastólica. El BNP se sintetiza como una pre-prohormona que contiene 134 aminoácidos; se divide en proBNP (108 aminoácidos). El proBNP se divide adicionalmente en el BNP biológicamente activo, que contiene 32 aminoácidos, con una vida media de 20 minutos, y el fragmento inactivo, el proBNP N-terminal (NT-proBNP), que tiene una vida media más larga de 60 minutos. El BNP y su fragmento inactivo, NT-proBNP, pueden medirse de forma rápida y precisa. Algunos estudios han informado sobre la aplicación de medir los niveles plasmáticos de BNP en la población neonatal, centrándose principalmente en su uso en el diagnóstico

de conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo (CAPhs). Más recientemente, se han evaluado las concentraciones plasmáticas de NT-proBNP en niños con insuficiencia cardíaca congestiva. La determinación rápida y precisa de la presencia de CAPhs es importante ya que es una causa importante de morbilidad en neonatos prematuros. El CAP se diagnostica clínicamente por la presencia de un soplo sistólico, un precordio hiperactivo y pulsos llenos o limitantes con confirmación por ecocardiografía. Estos signos se detectan solo después de que la derivación de izquierda a derecha a través del conducto ha sido significativa durante algunos días. Aunque la ecocardiografía es el método preferido para la evaluación de CAP, tiene una considerable variabilidad intra e interobservador además de que muchas unidades neonatales no tienen fácil acceso a la ecocardiografía para la evaluación de CAP. ⁽⁷⁾

En recién nacidos sanos, las concentraciones plasmáticas de BNP son relativamente altas y varían mucho durante los primeros días. Sin embargo, se reducen rápidamente durante la primera semana de vida, lo que sugiere que el BNP tiene un papel fisiológico regulador en los cambios hemodinámicos cardiovasculares que ocurren durante el período postnatal. Además, los cambios circulatorios perinatales conducen a un aumento en el volumen ventricular y la carga de presión, que puede estimular la síntesis y secreción de BNP en el ventrículo y aumentar las concentraciones circulantes de BNP poco después del nacimiento. Tales niveles aumentados de BNP plasmático pueden actuar para aliviar el aumento de la carga ventricular después del nacimiento y también pueden apoyar la función cardíaca con una precarga reducida en los primeros días de vida. Esto puede deberse a que un BNP circulatorio elevado aumenta la excreción de sodio y agua por los riñones, suprime la secreción de renina y aldosterona y conduce a la dilatación venosa y arterial. Las concentraciones plasmáticas de BNP en neonatos prematuros son más altas que en infantes sanos durante los primeros días después del nacimiento. En particular, cuando el CAP está presente en neonatos prematuros, la concentración de BNP es anormalmente alta y refleja la magnitud de la derivación a través del CAP. ⁽⁸⁾ En las tablas 2 y 3 se exponen los valores de referencia de BNP y proBNP en neonatos, lactantes y niños sanos.

Tabla 2. Valores de Referencia de BNP en neonatos sanos, lactantes y niños.⁽⁹⁾ ng/mL				
Edad	Media	Rango	Percentil (75th)	Percentil (90th)
0-24hr	224	41-837	342	521
25-48hr	242	53-866	344	457
49-96hr	152	23-862	229	315
97-192hr	45	10-739	90	224
8-30 días	27	9-63	45	55
31-12 meses	19	1-53	28	36
1-12 años	14.5	1-46	20	28

**Cantinotti M, et al. The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update. Heart Fail Rev (2014) 19:727–742.

Tabla 3. Valores de Referencia de NT-proBNP en neonatos sanos, lactantes y niños.⁽⁹⁾ pg/mL				
Edad	Media	Rango	Percentil (75th)	Percentil (90th)
0-48hr	3,183	260-13,224	11,987	13,222
3-11 Dias	2,210	287,250	5,918	6,502
1mes-1 año	141	5-1,121	646	1,020
2-6 años	70	5-391	289	327
6-14 años	52	5-391	157	242
14-18 años	34	5-363	158	207

**Cantinotti M, et al. The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update. Heart Fail Rev (2014) 19:727–742.

ANTECEDENTES

Numerosos estudios sugieren que las concentraciones elevadas de BNP pueden ser útiles para detectar la presencia de un CAP en recién nacidos prematuros. Recientemente, varios autores han sugerido usar mediciones de BNP para monitorear cambios en la magnitud de derivación de CAP. Aunque las concentraciones de BNP disminuyen a niveles comparables a los de los recién nacidos prematuros sin CAP después de un tratamiento exitoso y la eliminación del cortocircuito de izquierda a derecha, hasta la fecha, ningún estudio ha informado sobre la capacidad de las mediciones de BNP para detectar un empeoramiento o aumento de los grados de la magnitud de la derivación. Desde 2004, las mediciones de BNP se han utilizado (además

de los exámenes clínicos y ecocardiográficos) para evaluar y controlar a los pacientes prematuros con un CAP. ⁽¹⁰⁾

Se realizó un estudio de revisión en el año 2007 ⁽¹¹⁾ en el Hospital de Dublin, Farombi-Oghuvbu et al, en donde examinaron el valor de la medición repetida de los niveles plasmáticos de NT-proBNP para identificar el mejor nivel de corte de NT-proBNP para predecir CAPhs. Se midieron los niveles plasmáticos de NT-proBNP en neonatos prematuros durante los primeros 10 días de vida. En el tercer día de vida, los niveles de NT-proBNP fueron significativamente mayores en lactantes con CAPhs que en aquellos sin CAPhs en ausencia de sepsis. Estos resultados fueron similares a los encontrados en estudios previos, en los que se sugirió que la medición de los niveles plasmáticos de BNP es un marcador diagnóstico útil de la CAPhs que requiere intervención médica o quirúrgica. Demostrando que al tercer día de vida, usando la curva ROC, los niveles plasmáticos de NT-proBNP superiores a 11,395 pg/mL son altamente predictivos de CAP significativo, requiriendo intervención (sensibilidad 100%, especificidad 95%). Este hallazgo también sugiere que las mediciones de NT-proBNP en plasma en serie pueden ser útiles en el tratamiento de CAPhs como una herramienta complementaria a la ecocardiografía o como un complemento al examen clínico, donde la experiencia regular de ecocardiografía no está disponible. Este estudio también mostró que en los pacientes con sepsis, los niveles plasmáticos de NT-proBNP son significativamente más altos en el día 10 de vida que en aquellos sin CAPhs y sin sepsis. Por lo tanto, los niveles de NT-proBNP deben interpretarse con precaución cuando coexisten CAP y sepsis. ⁽¹¹⁾

Otro estudio realizado en el año 2013 Kenji Mine, et al., en donde incluyeron 46 neonatos prematuros ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) del Hospital Universitario de Medicina de Kansai entre octubre de 2007 y julio de 2010, con una edad gestacional <33 semanas y un peso al nacer <1500 g. Se dividió los sujetos incluidos en dos grupos y se midieron los niveles de BNP en sangre durante los primeros 5 días desde el nacimiento: los 20 pacientes con CAPhs, que necesitaron tratamiento con indometacina y / o ligadura quirúrgica, se clasificaron como grupo de intervención (Grupo I), mientras que los 26 restantes los pacientes sin CAPhs, que no requirieron intervenciones médicas ya que su CAP se cerró espontáneamente, se clasificaron como

grupo no intervencionista (Grupo N). El diagnóstico de CAPhs se realizó mediante ecocardiografía realizado en el momento de la admisión y cada 12 h por pediatras entrenados que estaban cegados a los resultados del nivel de BNP en sangre. Los sujetos fueron diagnosticados con CAPhs y fueron tratados con indometacina. Además, cuando el CAP no se cerró a pesar de la administración repetitiva de indometacina y no hubo cambios en los hallazgos ecocardiográficos, se realizó la ligadura quirúrgica en recién nacidos prematuros de 3 a 17 días. El nivel de BNP en sangre se midió una vez al día en el posnatal 0-24, 24-48, 48-72, 72-96 y 120-144 h en todos los sujetos incluidos en el estudio. En consecuencia, hubo un lapso de tiempo en horas de hasta 12 horas entre el examen ecocardiográfico y el muestreo de sangre para la medición de BNP. Los sujetos fueron analizados retrospectivamente de las siguientes maneras: se compararon los niveles de BNP en la sangre en postnatal 0-24, 24-48, 48-72, 72-96 y 120-144 h entre el Grupo I y el Grupo N. Los resultados se resumen de la siguiente manera: En el período neonatal temprano, el nivel de BNP en sangre fue significativamente más alto en los lactantes prematuros con CAPhs que en aquellos sin CAPhs durante las 24-96 horas postnatales; Los neonatos prematuros con CAPhs demostraron variaciones considerables en el nivel de BNP en la sangre en el período neonatal temprano en el pico postnatal 24-48 h, mientras que los que no tenían CAPhs no mostraron tales cambios significativos; se tomó un valor de corte de 250 pg/mL en postnatal 24-48 h para predecir la necesidad de tratamiento con indometacina para CAPhs por la curva ROC arrojó un odds ratio razonable de hasta 5.0. De manera similar, un valor de corte de 2000 pg/ml como nivel máximo de BNP en los primeros 5 días de vida que predice la ligadura quirúrgica mediante la curva ROC también arrojó un odds ratio tan alto como 52.2. Por lo tanto cuanto mayor es el nivel de BNP en sangre, más es el estrés cardíaco por CAP y se puede esperar que el BNP sea un biomarcador útil para evaluar la necesidad de intervención médica como el tratamiento con indometacina o la ligadura quirúrgica para CAPhs. ⁽⁵⁾

Khosroshahi et al, en 2014 publicaron un estudio con RNPT <34 SDG y <2500 gr de peso al nacer en el segundo o el tercer día de vida. Administraron ibuprofeno oral para el tratamiento médico de CAP. Los niveles séricos de BNP en neonatos con CAPhs fueron significativamente mayores que los pacientes sin CAPhs y aquellos en el grupo control.

Hubo una diferencia significativa entre los niveles séricos de BNP antes y después del ibuprofeno oral en CAPhs. Para el valor de BNP en el diagnóstico de CAPhs se calculó la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos negativos y positivos y los cocientes de probabilidad positivos y negativos junto con intervalos de confianza del 95% de los niveles séricos de BNP en el diagnóstico de CAPhs usando varios puntos de corte. El área bajo la curva fue máxima (0.962, IC del 95%: 0.854 a 0.997) con un valor de punto de corte de 450 pg/ml con una sensibilidad del 92.3%, especificidad del 86.7%, valor predictivo positivo del 55%, valor predictivo negativo 98.5%, razón de verosimilitud positiva de 6.92 y razón de verosimilitud negativa de 0.089. De acuerdo con los hallazgos, el nivel sérico de BNP puede diferenciar de manera confiable un CAPhs de un CAP hemodinamicamente no significativo y no tener CAP en neonatos prematuros. Los niveles séricos de BNP <450 pg/mL tienen un alto valor predictivo negativo y, en este caso, se puede evitar la ecocardiografía. Además, el nivel sérico de BNP puede diferenciar CAP con y sin significancia hemodinámica, evitando intervenciones innecesarias. La probabilidad de la presencia de CAPhs es alta a nivel sérico de BNP > 450 pg/mL debido a una razón de probabilidad positiva de 6,92. Por lo tanto, en caso de un alto nivel de BNP en suero, se indica una ecocardiografía para diferenciar el CAP de otras anomalías estructurales cardíacas y de la disfunción del ventrículo izquierdo. Si el nivel sérico de BNP es <450 pg / ml, la probabilidad de la presencia de CAPhs es baja según la razón de verosimilitud negativa de 0,089, y el examen ecocardiográfico puede ser innecesario. Después de un tratamiento exitoso y cierre de CAP, el nivel sérico de BNP disminuyó drásticamente hasta el nivel de ausencia de estado CAP y esto hace que el nivel sérico de BNP sea una herramienta valiosa para la monitorización terapéutica. Esto puede reducir el número de ecocardiogramas y elimina la preocupación sobre el CAP recurrente o persistente después del tratamiento. El mejor punto de corte en el último estudio fue de 450 pg/mL con sensibilidad y la especificidad del 83% y 86%, respectivamente. Se demostró que el nivel de BNP de plasma es un buen predictor para la intervención ductal. Infantes con ecocardiografía y niveles séricos de BNP > 450 pg / ml, se diagnosticó CAP que requiere intervención. La disminución del nivel sérico de BNP a su nivel normal indica un tratamiento exitoso. ⁽¹³⁾

En el estudio realizado en el año 2016 Montaner A. et al, donde se incluyó un total de 60 RNPT con edad gestacional menor a 32 semanas y/o peso al nacer menor a 1.500gr. El protocolo de actuación incluyó la realización de estudio ecocardiográfico en las primeras 48-72h de vida en todos los recién nacidos con menos de 28 semanas de edad gestacional y/o peso menor a 1.000g y en aquellos que con mayor edad gestacional o peso presentan sospecha clínica (empeoramiento de la situación hemodinámica o respiratoria con aumento de necesidad de soporte ventilatorio, soplo a la auscultación, acidosis metabólica) o factores de riesgo pre o posnatales de CAP como sobrecarga hídrica, ausencia de maduración con corticoesteroides, hijo de madre diabética o sepsis. Así mismo, se realizó extracción analítica previa al inicio del tratamiento con determinación de proBNP coincidiendo en el tiempo con la ecocardiografía. Posteriormente, se realizaron niveles seriados de proBNP coincidiendo con los controles ecocardiográficos. Se estableció el diagnóstico de CAPhs sobre la base de los criterios ecocardiográficos. Se dividió la muestra en 2 subgrupos, el primero correspondiente a los pacientes con CAPhs (n=37) y el segundo a los pacientes sin CAPhs (n=23), incluyendo este grupo a los pacientes con CAP pero no hemodinámicamente significativo y a los pacientes con el CAP cerrado en la primera ecografía. Mediante curva ROC, se obtuvo un valor de corte óptimo para el CAPhs de 9.321,50 pg/ml, con una sensibilidad del 91,7% y una especificidad del 100%, lo que supone que una concentración plasmática de proBNP por encima de este valor es indicativa de CAPhs, apoyando a la ecocardiografía en la indicación de tratamiento médico. El punto de corte obtenido, además, también presenta una sensibilidad óptima, de forma que, por debajo de este nivel, pocos casos con CAPhs quedan sin identificar. En conclusión, los resultados obtenidos permiten confirmar comunicaciones previas, en las que los niveles de proBNP se han relacionado con la sobrecarga hemodinámica producida por el CAP en el RNPT. Este marcador se relaciona con la presencia o ausencia de CAPhs y sus variaciones con la respuesta al tratamiento. La presencia de unos niveles elevados de proBNP apoya a los hallazgos ecocardiográficos en la necesidad de tratamiento médico y su disminución a la buena respuesta a éste. Aunque la ecocardiografía es y seguirá siendo el método diagnóstico principal del CAP, los hallazgos permiten proponer el proBNP como una herramienta adicional a esta en el diagnóstico y seguimiento evolutivo del CAP, pudiéndonos apoyar en sus niveles a la hora de tomar decisiones en su manejo. ⁽⁸⁾

Con lo descrito en estudios anteriores, es necesario el desarrollo de pruebas diagnósticas que permitan de manera temprana realizar con certeza el diagnóstico de CAP con repercusión hemodinámica, en estos estudios se demuestra que las concentraciones elevadas de BNP o NT-proBNP pueden ser útiles para detectar la presencia de un CAP en recién nacidos prematuros y recientemente varios autores han sugerido usar mediciones de NT-proBNP para monitorizar cambios hemodinámicos en el CAP, con la finalidad de brindar un tratamiento oportuno y mejorar la sobrevivencia de los recién nacidos, limitando además las secuelas derivadas de la misma patología.

JUSTIFICACION

Magnitud

El conducto arterioso permeable es la cardiopatía congénita más frecuente en México. A nivel nacional, en los institutos de sector salud se describe una frecuencia que va del 20.8% al 48.9% de todas las cardiopatías congénitas en la edad pediátrica, siendo la segunda cardiopatía más frecuente vista. En neonatos se encuentra inversamente relacionado con la edad gestacional y el peso al nacimiento. Es un problema frecuente y complejo en los recién nacidos pretérmino, presentándose en más del 60% de los pacientes menores de 28 semanas de gestación. En pacientes con conductos que repercuten la hemodinamia del paciente pueden presentarse complicaciones y secuelas al generar un gran impacto.

Trascendencia

El estándar de oro en el diagnóstico de conducto arterioso permeable es el Ecocardiograma, sin embargo es un estudio dependiente de operador, así mismo no siempre se cuenta con disponibilidad inmediata al momento del ingreso de los pacientes para realización del mismo, lo cual si fuese considerado el único parámetro diagnóstico conllevaría un retraso en el diagnóstico y toma de decisión para establecer el tratamiento en los pacientes con CAP con repercusión hemodinámica y con ello un incremento de la morbimortalidad.

Así pues, es de suma importancia el desarrollo de pruebas diagnósticas que permitan de manera temprana realizar con certeza el diagnóstico de CAP con repercusión hemodinámica, con la finalidad de brindar un tratamiento oportuno y mejorar la sobrevivencia de los recién nacidos, limitando además las secuelas derivadas de la misma patología.

Factibilidad

La Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente constituye un centro de referencia a nivel nacional de neonatos con múltiples comorbilidades, reportándose durante el año 2017 un total de 497 ingresos. Debido a lo anterior, la unidad cuenta con personal médico calificado para la atención del recién nacido prematuro, así como los insumos requeridos para su tratamiento. Nuestro laboratorio cuenta con equipo moderno y adecuado para la realización de los estudios de laboratorio requeridos para el abordaje oportuno de cada uno de nuestros pacientes, por lo que este estudio es factible.

Vulnerabilidad

La medición de los niveles plasmáticos de BNP puede ser una herramienta complementaria útil y una posible alternativa a la ecocardiografía en el diagnóstico y tratamiento del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros, especialmente en unidades neonatales con acceso limitado a ecocardiografía. Sin embargo nuestro estudio es transversal por lo que solo se realizó una determinación plasmática de los niveles de BNP. A pesar del gran número de pacientes ingresados en nuestra unidad de terapia intensiva neonatal, nuestro tamaño de muestra corresponde a un número limitado de pacientes, por lo que los resultados y análisis estadístico de algunas de las variables consideradas para el estudio, podría no ser representativo de la población o estadísticamente no significativo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La prevalencia del conducto arterioso permeable (CAP) en neonatos prematuros <1750 gr es del 45%, mientras que en los <1200 gr alcanza el 80%, siendo en nuestro hospital una causa frecuente de hospitalización y manejo médico. El significativo cortocircuito de

izquierda a derecha a través de CAP puede conducir a hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante (ECN) y muerte. Además puede aumentar el riesgo de displasia broncopulmonar. Por lo tanto, el tratamiento temprano de un CAP hemodinámicamente significativo, puede reducir los síntomas, la estancia hospitalaria, el soporte del ventilador y la necesidad de cirugía.

La importancia hemodinámica de un CAP se basa en los signos clínicos, los hallazgos de la radiografía de tórax y la ecocardiografía como el método estándar de diagnóstico. La ecocardiografía es una herramienta relativamente costosa y requiere un médico cardiólogo pediatra ecocardiógrafo capacitado para detectar CAP hemodinámicamente significativo.

El péptido natriurético cerebral (BNP) se secreta de los ventrículos cardíacos en respuesta a la sobrecarga de volumen o presión. El nivel sérico de este péptido o su propéptido N-terminal son biomarcadores importantes para el volumen ventricular o la sobrecarga de presión. Estudios previos han demostrado que existe una buena correlación entre el nivel de BNP y CAP con significancia hemodinámica. Cuanto mayor es el nivel de BNP en sangre, más es el estrés cardíaco por CAP, por lo que se puede esperar que el BNP sea un biomarcador útil para evaluar la necesidad de intervención médica en pacientes con conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la utilidad del fragmento terminal del propéptido natriurético cerebral (**NT-proBNP**) comparado con el Ecocardiograma como prueba diagnóstica para determinar repercusión hemodinámica del conducto arterioso permeable en prematuros?

HIPÓTESIS

Alternativa: El NT-proBNP tiene una utilidad diagnóstica del 90% comparado con el Ecocardiograma como prueba diagnóstica para determinar repercusión hemodinámica del conducto arterioso permeable en prematuros.

Nula: El NT-proBNP tiene una utilidad diagnóstica inferior al 50% comparado con el Ecocardiograma como prueba diagnóstica para determinar repercusión hemodinámica del conducto arterioso permeable en prematuros.

OBJETIVO GENERAL: Determinar la utilidad del fragmento terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) comparado con el Ecocardiograma como prueba diagnóstica en conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica en prematuros.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Determinar las variables socio-demográficas de pacientes recién nacidos con conducto arterioso permeable hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal.
- 2.- Determinar los niveles séricos del NT-proBNP en pacientes con conducto arterioso permeable inmediatamente después de confirmación por ecocardiografía.
- 3.- Comparar los niveles séricos del NT-proBNP con el reporte ecocardiográfico en pacientes con conducto arterioso permeable con y sin repercusión hemodinámica.
- 4.- Determinar los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, razón de probabilidad positivo y negativo del NT-proBNP como prueba diagnóstica en conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica.
- 5.-Evaluar el punto de corte óptimo del NT-proBNP de acuerdo a la curva ROC (por sus siglas en inglés, *Receiving operator curve*) para el diagnóstico de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica.
- 6.-Determinar la exactitud del NT-proBNP como prueba diagnóstica de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica, así como la razón de probabilidad (likelihood ratio) y el índice de Youden.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio: Estudio transversal comparativo tipo evaluación de prueba diagnóstica.

Temporalidad: Enero a Agosto de 2019.

Universo de estudio: Recién nacidos prematuros menores de 34 SDG por Ballard (Anexo 1) con conducto arterioso permeable hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

Lugar donde se desarrollará: Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente.

Tamaño de la muestra:

Para determinar el tamaño de la muestra se utilizó la fórmula para calcular una proporción:

$$n = \frac{4 (Z \alpha)^2 (p)(q)}{(IC)^2}$$

Considerando la sensibilidad del estudio de Montaner et al. Fragmento N-Terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP, por su siglas en inglés) con un valor de punto de corte de 9,321 pg/ml con una Sensibilidad del 91.7%, Especificidad del 100%.

n = Total de sujetos a estudiar.

Z α = Desviación normal estandarizada para el nivel de significancia estadística establecida.

p = proporción esperada (valor de sensibilidad de 91.7% referida para un péptido natriurético cerebral fragmento N-terminal de 9,321pg/mL como punto de corte).

$$q = 1 - p$$

IC² = Amplitud máxima permitida del intervalo de confianza que consideramos este el verdadero valor de la sensibilidad esperada.

Valores:

$$Z\alpha = 1.96$$

$$p = 91.7\% (0.917)$$

$$q = 1 - p (1 - 0.917) =$$

$$IC^2 = 0.2$$

$$n = \frac{4 (Z \alpha)^2 (p)(q)}{(IC)^2}$$

$$n = \frac{4 (1.96)^2 (0.917) (0.083)}{(0.3)^2}$$

$$n = \frac{4 (3.84) (0.076)}{0.09}$$

$$n = \frac{(15.36) (0.076)}{0.09}$$

$$n = \frac{1.16}{0.09}$$

$$n = 12$$

Total de 12 pacientes por cada grupo (Grupo A, Grupo B).

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos.

Criterios de inclusión:

Grupo A: Recién nacidos prematuros menores de 34 SDG por Capurro y/o Ballard con diagnóstico confirmado por ecocardiograma de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica con y sin manejo médico.

Grupo B: Recién nacidos prematuros menores de 34 SDG por Capurro y/o Ballard, con diagnóstico confirmado por ecocardiograma de conducto arterioso permeable sin repercusión hemodinámica con y sin manejo médico.

Criterios de no inclusión:

- Recién nacidos con diagnóstico de cardiopatía congénita dependiente de conducto arterioso permeable.
- Recién nacidos en quien los padres no acepten firmar el consentimiento informado.

Criterios de eliminación:

- Recién nacidos con reporte de muestra insuficiente para la realización de niveles plasmáticos de péptido natriurético cerebral (proBNP).

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES:

Variable dependiente: Niveles plasmáticos de fragmento terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP).

Variable independiente: Conducto arterioso permeable

Variables intervinientes: Edad, género, semanas de gestación, peso al nacimiento, uso de corticoesteroides prenatales, aplicación de factor surfactante al nacimiento, tipo de soporte ventilatorio, necesidad de uso de drogas vasoactivas, falla renal, enterocolitis necrotizante, sepsis neonatal, hemorragia intraventricular.

Variable de confusión: manejo medico previo (aminas, restricción hídrica), sepsis neonatal.

VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Edad	Cuantitativa	Discreta	Días	Tiempo transcurrido en días a partir del nacimiento de un individuo
Género	Cualitativa	Nominal	Femenino/ Masculino	Características biológicas que definen a un individuo como hombre o mujer
Semanas de gestación	Cuantitativa	Continua	Semanas	Periodo de tiempo comprendido entre la concepción y el nacimiento
Peso al nacimiento	Cuantitativa	Continua	Gramos	Medida en gramos que se realiza y se le asigna a los RN al momento del nacimiento.

Tipo de soporte ventilatorio	Cualitativa	Nominal	CPAP/VNNI /Mecánica invasiva/Otros	Método empleado para ayudar la oxigenación y ventilación de un recién nacido
Uso de corticoesteroides prenatales	Cualitativa	Nominal	Positivo/Negativo	Medicamento hormonal sintético utilizado con acción antiinflamatoria utilizado para inducir maduración pulmonar previo al nacimiento
Administración de factor surfactante	Cualitativa	Nominal	Positivo/Negativo	Sustancia compuesta por fosfolípidos y proteínas que a nivel alveolar disminuye la tensión superficial favoreciendo el intercambio de gases.
Uso de aminas	Cualitativa	Nominal	Positivo/Negativo	Sustancias con efecto vasopresor y/o inotrópico que mejoran la función cardíaca y el estado hemodinámico.
Falla renal aguda	Cualitativa	Ordinal	Grado	Disminución de la capacidad de los riñones para eliminar productos de desecho y mantener la filtración.
Enterocolitis Necrotizante	Cualitativa	Ordinal	Grado	Enfermedad que se presenta a nivel intestinal, en recién nacidos, y compromete la circulación

				y perfusión del tejido intestinal.
Hemorragia Intraventricular	Cualitativa	Ordinal	Grado	Lesión a nivel de matriz germinal o espacio intraventricular en recién nacidos
Uso de Diurético	Cualitativa	Nominal	Si No	Sustancia que condiciona producción forzada de orina
Restricción hídrica	Cualitativa Nominal	Nominal	Si No	Aporte de líquidas intravenosas por debajo de los requerimientos normales para la edad postnatal, edad gestacional

DESARROLLO DEL ESTUDIO:

1) Se identificó a los recién nacidos prematuros menores de 34 SDG por Capurro y/o Ballard (Anexo 1) hospitalizados Unidad de Terapia Intensiva Neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente con diagnóstico de conducto arterioso permeable confirmado por ecocardiograma.

2) Aquellos pacientes que fueron identificados con diagnóstico de conducto arterioso permeable y que se les realizó por indicación de su médico tratante Ecocardiograma con Ultrasonido equipo PHILIPS ENVISOR Y VIVID IQ con un transductor de 7 MHz que incorpora flujo de color, onda pulsada y Doppler de onda continua (Anexo 2). Previa autorización y firma de consentimiento informado por uno o ambos padres del menor, se tomó muestra de sangre de acuerdo a la normativa del hospital, inmediatamente después del diagnóstico, para posterior análisis de niveles plasmáticos de NT-proBNP2.

a) La toma de la muestra de sangre se realizó de la siguiente manera:

- I. Se realizó por personal médico y/o enfermería altamente capacitado para la toma de muestras sanguíneas en recién nacidos críticos.
- II. Elección del punto de venopunción y asepsia de la piel. Se limpió el punto elegido de la piel con alcohol etílico al 70% haciendo círculos concéntricos desde el centro hacia la periferia en una zona de 3 cm de diámetro.
- III. Se extrajo un volumen mínimo de 1 ml y máximo de 2 ml de sangre.
- IV. Etiquetado de los frascos y transporte. Los tubos de plástico a utilizar son con activador de coagulación y gel separador y/o tubo de plástico con heparina de litio y gel separador. Se marcaron con una etiqueta en la que se verificó el nombre del paciente, el número de seguridad social, cama, fecha y hora de extracción para identificar correctamente. Se enviaron inmediatamente al Laboratorio del Hospital para su procesamiento.
- V. Se utilizó el equipo VIDAS NT-proBNP2 (PBN2) que consiste en una prueba cuantitativa automatizada que permite la detección del fragmento N terminal del péptido natriurético cerebral en suero humano o plasma (heparina de litio o sodio) por técnica ELFA (Enzyme-Liked Fluorescent Assay). Combinando el método de inmunoanálisis tipo sándwich de un solo paso con una detección final por fluorescencia. Los resultados los calculó automáticamente el sistema mediante las dos curvas de calibración que almacena el equipo, las concentraciones se expresan en pg/mL o pmol/L, conversión $\text{pmol/L} \times 8457 = \text{pg/mL}$. El rango de medida del equipo fue entre 15-25,000 pg/mL.

b) Se revisaron los expedientes electrónicos y en físico de los recién nacidos incluidos en el estudio, verificando que el expediente estuviera completo y con todas las variables requeridas.

c) Se vaciaron los datos en una hoja de recolección diseñada específicamente para esta investigación. (Anexo 3)

d) Las variables hemodinámicas y ecocardiográficas se analizaron en términos de su posible correlación con los niveles de NT-proBNP.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Análisis estadístico

- a) Para la descripción de las características generales de la población estudiada, se utilizaron frecuencias y porcentajes.
- b) El análisis descriptivo de datos cuantitativos se realizó con medianas y rango intercuartilar dado que la curva fue de distribución asimétrica.
- c) Para el análisis inferencial de las variables categóricas la comparación se realizó a través de prueba de Chi cuadrada.
- d) Para el análisis inferencial de las variables cuantitativas se realizó a través de U de Mann-Whitney.
- e) La curva ROC se forma conectando múltiples puntos entre sí. Cada punto trazado en las curvas de ROC representa un valor de par de sensibilidad / especificidad correspondiente a un valor de umbral del fragmento terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP). El umbral del nivel NT-proBNP se creó utilizando diferentes umbrales de decisión a través de regresión logística. Los valores de pares resultantes trazados en el gráfico fueron unidos entre sí por una línea, formando la curva ROC clásica.
- f) Se calculó la exactitud de la prueba diagnóstica utilizando como prueba de referencia al Ecocardiograma.
- g) El resultado de la evaluación del Ecocardiograma, se consideró el estándar de oro para calcular sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivos y negativos, razones de probabilidad positiva y negativa.
- h) Para variables cuantitativas se determinaron los intervalos de confianza al 95%.
- i) Se utilizó el paquete estadístico SPSS para Windows versión 24.0
- j) Se consideró diferencia estadística un valor de $p < 0.05$.

Prueba diagnóstica

Es cualquier método clínico o paraclínico utilizado para establecer un diagnóstico.

a) Sensibilidad se define como la probabilidad de tener conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica cuando el fragmento terminal del propéptido natriurético cerebral se encuentra elevado ($\geq 9,321$ pg/mL de acuerdo a lo estipulado en la literatura) y el paciente tiene diagnóstico de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica comprobado con Ecocardiograma.

Evalúa la validez de la prueba en enfermos.

La fórmula para determinar sensibilidad es: $a/a + c$ (ver tabla 3).

Tabla 3. Representación del planteamiento para buscar la sensibilidad de una prueba diagnóstica		
	Enfermo (Ecocardiograma Positivo)	No enfermo (Ecocardiograma Negativo)
Prueba positiva	Verdadero positivo A	Falso positivo B
Prueba negativa	Falso negativo C	Verdadero negativo D

b) Especificidad se define como la probabilidad de no tener conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica cuando el fragmento terminal del propéptido natriurético cerebral está por debajo al valor de referencia y el paciente no presenta diagnóstico confirmado de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica en estudio de Ecocardiograma.

Evalúa la validez de la prueba entre los no enfermos.

La fórmula para determinar especificidad es: $d/b + d$

c) Valor Predictivo Positivo se define como la probabilidad de que el paciente presente conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica cuando el valor de fragmento terminal del propéptido natriurético cerebral esté mayor al valor de referencia.

La fórmula para determinar valor predictivo positivo es: $a/a + b$

d) Valor Predictivo Negativo se define como la probabilidad de que el paciente no presente conducto arterioso con repercusión hemodinámica cuando el fragmento terminal del propéptido natriurético cerebral esté menor al valor de referencia.

La fórmula para determinar valor predictivo positivo es: $d/c + d$

e) Precisión de la prueba (exactitud) se define como la probabilidad de que el fragmento terminal del propéptido natriurético cerebral fue certero para diagnóstico de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica ($\geq 9,321\text{pg/mL}$ de acuerdo a lo estipulado en la literatura) cuando se compara con el estándar de oro.

La fórmula para determinar la precisión es: $a + d / a + b + c + d$

f) Razón de probabilidad (descrito como LR, por su nombre en inglés, Likelihood ratio) positiva (LR +) y negativa (LR -) se define cuando el péptido natriurético cerebral es mayor al valor de referencia y logra diagnosticar al paciente con conducto arterioso permeable comparada con el resultado de ecocardiograma.

LR +: se definió cuando el fragmento terminal del propéptido natriurético cerebral es mayor al valor de referencia y proviene de un paciente con conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica.

La fórmula para determinar LR +: $\text{Sensibilidad} / 1 - \text{Especificidad}$.

LR -: Se define cuando el fragmento terminal del propéptido natriurético cerebral es menor al valor de referencia y proviene de un paciente con conducto arterioso permeable sin repercusión hemodinámica.

La fórmula para determinar LR -: $1 - \text{Sensibilidad} / \text{Especificidad}$.

Tabla 4. Valores de razón de probabilidad	
LR >10	Incrementos amplios
LR 5-10	Incrementos moderados
LR 2-5	Incrementos pequeños
LR 1-2	Incrementos insignificantes
LR 1	No generan cambios
LR 0.5-1	Descensos insignificantes
LR 0.2-0.5	Descensos pequeños
LR 0.1-0.4	Descensos moderados
LR <0.1	Descensos amplios

* LR. Likelihood ratio. Razón de probabilidad.

g) Curvas de ROC. La curva de ROC es un gráfico en el que se observan todos los pares sensibilidad/especificidad resultantes de la variación continua de los puntos de corte en todo el rango de resultados observados. En el eje “y” de coordenadas se sitúa la sensibilidad o fracción de verdaderos positivos. En el eje “x” se sitúa la fracción de falsos positivos o 1-especificidad, definida como falsos positivos/verdaderos negativos + falsos positivos y calculado en el subgrupo no afectado. Cada punto de la curva representa un par Sensibilidad /1-Especificidad correspondiente a un nivel de decisión determinado. Cualitativamente, cuanto más próxima es una curva de ROC a la esquina superior izquierda, más alta es la exactitud global de la prueba. Las curvas de ROC son índices de precisión diagnóstica y proporcionan un criterio unificador en el proceso de evaluación de una prueba, debido a sus diversas aplicaciones. De acuerdo a Zweig y Campbell, el uso de las curvas de ROC en la evaluación de pruebas diagnósticas presenta las siguientes ventajas: 1) son una representación fácilmente comprensible de la capacidad de discriminación de la prueba en todo el rango de puntos de corte, 2) son simples, gráficas y fáciles de interpretar visualmente, 3) no requieren un nivel de decisión particular porque está incluido todo el espectro de puntos de corte, 4) son independientes de la prevalencia, ya que la sensibilidad y la especificidad se obtienen en distintos subgrupos; por tanto, no es necesario tener cuidado de obtener muestras con prevalencia representativa de la población, de hecho, es preferible generalmente tener igual número de individuos en ambos subgrupos, 5) proporciona una comparación visual directa entre pruebas en una escala común, mientras que otro tipo de gráficos, como los diagramas de puntos o los histogramas de frecuencias, requieren diferentes gráficos cuando difieren las escalas, 6) la especificidad y la sensibilidad son accesibles en el gráfico, en contraste con los diagramas de puntos y los histogramas.

h) El índice de Youden es una medida de precisión diagnóstica y es la distancia vertical máxima desde la línea de igualdad al punto mayor, que también se puede identificar en la curva ROC por la distancia vertical máxima de la curva de la línea de azar. El índice de Youden es una función de la sensibilidad y la especificidad utilizadas para calificar las pruebas de diagnóstico. El índice de Youden determina si las pruebas difieren en su capacidad para discriminar entre individuos sanos y enfermos. El valor del índice de Youden puede oscilar entre 0 y 1. Un valor de 0 indica que la prueba diagnóstica da la misma proporción de resultados positivos tanto para grupos de sanos como de enfermos,

haciendo que la prueba carezca de valor; sin embargo, un valor de 1 indica una prueba perfecta.

ASPECTOS ÉTICOS:

El presente estudio fue sometido a evaluación por el Comité de Ética en Investigación y el Comité Local de Investigación en Salud 1302 del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente de Guadalajara, Jalisco. El protocolo se apegó a Las Buenas Prácticas Clínicas de la Conferencia Internacional de Armonización en sus 13 principios básicos, los cuales se basan en la Declaración de Helsinki, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en su última reforma publicada en 2014, Título Segundo, De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres humanos, Capítulo I, Disposiciones Comunes, artículos: 13,14, 16, 17, 20, 21, 22, 35 y 36.

El presente protocolo es el primero en nuestro país que evaluó la correlación entre ecocardiograma y medición de los niveles de NT-proBNP para determinar conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica, el personal que realizó la investigación y los procedimientos, es altamente capacitado para la atención del paciente neonato en estado crítico, contando los investigadores con amplia experiencia con publicaciones nacionales e internacionales. Se solicitó carta de consentimiento informado para toma de muestra y uso de datos que fueron tomados del expediente. En todo momento se cuidó la confidencialidad de los pacientes, sin identificarlos a través de su nombre o Afiliación, por lo cual se otorgó un número consecutivo al momento de ingreso al estudio, todo documento generado ya sea físico y/o electrónico estará resguardado bajo una gaveta con llave o en una computadora personal con contraseña de acceso, esta documentación será almacenada por 5 años, tiempo en el cual la información generada se encontrara disponible para los comités de así solicitarla ellos. Los resultados serán expuestos en diversos foros y revistas especializados en salud.

De acuerdo con el Reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud título II, capítulo I, artículos:

Artículo 13.- En toda investigación en la que el ser humano es sujeto de estudio, deberá prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar; mediante un estudio de rutina, protegiendo los derechos del paciente e identidad, mediante un número consecutivo, sin identificarlo por nombre o número de afiliación.

Artículo 14.- Se deberá adaptar a los principios científicos y éticos que justifican la investigación médica, especialmente en lo que se refiere a su posible contribución a la solución de problemas de salud y al desarrollo de nuevos campos de la ciencia médica, buscando el beneficio de la detección oportuna para el manejo ideal del paciente con conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica.

Artículo 16.- Se protegió la privacidad del individuo sujeto de investigación, utilizando un número consecutivo para el manejo de datos y resultados de muestras de NT-proBNP, los resultados de ecocardiograma se mantendrán en completa privacidad.

Artículo 17.- Nuestro estudio fue una investigación con riesgo mínimo, ya que solo consistió en la toma de datos clínicos del paciente en el expediente clínico y electrónico, además de los resultados de ecocardiografía, y la toma aproximada de muestra de sangre de 2 ml, solo por una ocasión. Teniendo en consideración que el ecocardiograma es un procedimiento diagnóstico de rutina para todos los niños pretérminos en las unidades de cuidados intensivos neonatales.

Artículo 20.- Se empleó un consentimiento informado por escrito, mediante el cual su representante legal autorizó su participación en la investigación, mediante el uso de información personal y datos clínicos del expediente y toma de muestra de sangre para medición del NT- pro-BNP.

Artículo 21.- Se explicó al padre o tutor, en un lenguaje claro y sencillo que esta investigación consistió en la toma de muestra de sangre para análisis plasmático del NT-proBNP, así como toma de datos reportados en el expediente clínico y electrónico, reporte del ecocardiograma sobre datos de repercusión hemodinámica en conducto arterioso permeable. Se explicó sobre el riesgo que pudiese ocasionar la toma de muestra, como lesión dérmica o laceración, en caso extremo, presencia de hematoma, que se resuelve en un tiempo aproximado de una semana, y se le proporcionaría el manejo médico que fuese necesario de así requerirlo. Se explicó a los padres la

importancia de poder desarrollar el estudio ya que con ello se podría lograr un gran avance en demostrar su eficacia para el reconocimiento precoz de pacientes con conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica para instituir una intervención temprana específica, además se informó que en cualquier momento el padre o tutor tenía derecho a retirar a su hijo de la investigación.

Artículo 22.- El consentimiento informado se elaboró por escrito, por el investigador principal, además de que fue revisado y, en su caso, aprobado por el Comité de Ética en Investigación del hospital; firmado por dos testigos y por el sujeto de investigación o su representante legal, en su caso.

Artículo 35.- Ya se cuenta con estudios previos en población pediátrica neonatal, argumentando la utilidad del fragmento terminal del pro-BNP como marcador bioquímico en pacientes con conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica, sin embargo hace falta mayor número de estudios que justifiquen su utilización como un marcador bioquímico para uso en pacientes con conducto arterioso permeable.

Artículo 36.- Para la realización de investigaciones en menores o incapaces, deberá, en todo caso, obtenerse el escrito de consentimiento informado de quienes ejercen la patria potestad o la representación legal del menor o incapaz de que se trate.

RECURSOS HUMANOS, FÍSICOS Y FINANCIEROS:

La unidad de terapia intensiva neonatal del Hospital de Pediatría de Centro Médico Nacional de Occidente cuenta con neonatólogos capacitados para la atención del recién nacidos prematuros con diagnóstico de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica, así como los insumos requeridos para su diagnóstico y tratamiento. El laboratorio del hospital cuenta con equipo moderno y adecuado para la realización de los estudios paraclínicos requeridos para este estudio. Se contó con el apoyo de sub-especialistas en cardiología pediátrica como servicio interconsultante para la realización de estudio de imagen ecocardiograma de los neonatos con este padecimiento.

La directora de tesis cuenta con especialidad en neonatología y es adscrita a la unidad donde se llevará a cabo el desarrollo del estudio por lo que se encuentra altamente calificada en el manejo de esta patología. El asesor metodológico cuenta con doctorado

en Ciencias y ha dirigido tesis de especialidad y subespecialidad. La investigación no contó con financiamiento ya que todo lo requerido para su elaboración como papelería, computadora, y demás, fue financiados por la tesista y la investigadora responsable.

CRONOGRAMA DE TRABAJO:

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES													
Actividades	Agosto-18	Septiembre-	Octubre-18	Noviembre-	Diciembre-	Enero-19	Febrero-19	Marzo-19	Abril-19	Mayo-19	Junio-19	Julio-19	Agosto-19
Planeación	X	X											
Diseño		X	X										
Autorización				X	X	X							
Ejecución						X	X	X	X	X	X		
Análisis												X	
Redacción												X	X
Entrega													X

RESULTADOS

Se llevó a cabo un estudio transversal en recién nacidos prematuros menores de 34 SDG, con diagnóstico de Conducto Arterioso Permeable (CAP), en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional de Occidente; en un periodo comprendido entre el 01 de Marzo del año 2019 al 31 de Julio del 2019. Se incluyeron en el estudio 17 pacientes con diagnóstico de PCA, y se dividieron en 2 grupos de estudio, uno de los grupos fue llamado CAP con Repercusión Hemodinámica (n-10) y el otro grupo CAP sin Repercusión Hemodinámica (n-7).

En la Tabla 1 se muestra las características clínicas y sociodemográficas de ambos grupos, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto al sexo, edad gestacional, edad gestacional corregida, los días de vida al momento del diagnóstico, el peso al nacer y el uso de corticoesteroides antenatales. La distribución de sexo fue similar en ambos grupos con una relación Hombre:Mujer de 1.1:1 La edad gestacional al nacer se situó en una mediana de 29 SDG en el grupo de CAP con Repercusión Hemodinámica y de 30 SDG en el otro grupo de CAP sin Repercusión Hemodinámica con un rango de 25-32 SDG, sin presentar significancia estadística. Los días de vida al momento del diagnóstico de CAP se encontraron con el porcentaje mayor entre los 16-30 días de vida en los RN prematuros de ambos grupos. El peso al nacer se situó en ambos grupos en menos de 1000gr. Con relación al uso de corticoesteroides prenatales la frecuencia fue de 40% en el grupo con CAP con repercusión hemodinámica y de 43% en el grupo de CAP sin repercusión hemodinámica.

Tabla 1. Características clínicas y sociodemográficas del Recién Nacido por grupo de estudio

	GRUPO CAP CON REPERCUSION HEMODINAMICA n= 10	GRUPO CAP SIN REPERCUSION HEMODINAMICA n= 7	Valor p
Sexo			
Masculino, n (%)	6 (60)	3 (43)	0.486
Femenino, n (%)	4 (40)	4 (57)	
Edad Gestacional, med (rango)	29 (27-32)	30 (25-32)	0.350
Edad Gestacional Corregida al diagnóstico, med (rango)	31.2 (28.5-34.4)	33 (27.1-36.1)	0.637
Edad en días, med (rango)			
1-15 días, n (%)	3 (30)	2 (29)	
16-30 días, n (%)	5 (50)	3 (43)	
30-50 días, n (%)	2 (20)	2 (28)	
Peso al Nacer (gr), med (rango)			
700-900, n (%)	4 (40)	3 (43)	0.637
901-1200, n (%)	2 (20)	1 (14)	
1201-1500, n (%)	4 (40)	1 (14)	
1501-1900, n (%)	0 (0)	2 (29)	
Uso de Corticoesteroides			
Prenatales			0.906
Si, n (%)	4 (40)	3 (43)	
No, n (%)	6 (60)	4 (57)	
Dosis Corticoesteroides, med (rango)	0 (0-4)	0 (0-4)	0.962

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número, %: porcentaje. CAP: Conducto Arterioso Permeable. med: mediana

En la Tabla 2 se muestra las medidas terapéuticas perinatales empleadas en los RN prematuros con CAP, la frecuencia de uso de surfactante fue de 40% en el grupo de CAP con repercusión hemodinámica y de 43% en el grupo de CAP sin repercusión hemodinámica. De los pacientes que recibieron factor surfactante, el número de dosis administradas en el grupo de CAP con repercusión hemodinámica se encontró en una mediana de 1 con un rango de 0-4 dosis, sin presentar significancia estadística. La ventilación mecánica invasiva (VMI) y el uso de aminos, fueron más frecuentemente utilizados en ambos grupos. En cuanto a las aminos, las más utilizadas correspondieron a Dopamina-Dobutamina. El uso de diurético en el grupo de CAP con repercusión hemodinámica, se encontró con un porcentaje de 70%, comparado con el grupo de CAP sin repercusión hemodinámica en donde el mayor porcentaje de 74% se sitúa en los pacientes que no se usó, sin mostrar significancia estadística; no así la restricción hídrica en la que en el grupo de CAP con repercusión hemodinámica se encuentra el mayor porcentaje de 80%, comparado con el grupo de CAP sin repercusión hemodinámica que el mayor porcentaje de 74% se presentó en los pacientes que no tuvieron restricción de líquidos con una significancia estadística ($p=0.034$).

Tabla 2. Medidas terapéuticas perinatales empleadas en el Recién Nacido por Grupo de estudio.

	GRUPO CAP CON REPERCUSION HEMODYNAMICA n= 10	GRUPO CAP SIN REPERCUSION HEMODYNAMICA n= 7	Valor p
Aplicación de Surfactante			0.682
Si, n (%)	4 (40)	3 (43)	
No, n (%)	6 (60)	4 (57)	
Dosis de Surfactante, med (rango)	1 (0-4)	1 (0-2)	0.887
Soporte Ventilatorio			C
Si, n (%)	10 (100)	7 (100)	
No, n (%)	0	0	
Tipo de Soporte Ventilatorio			0.218
VMI, n (%)	10 (100)	6 (86)	
OTRO, n (%)	0 (0)	1 (14)	
Uso de aminas			0.116
Si, n (%)	9 (90)	4 (57)	
No, n (%)	1(10)	3 (43)	
Tipo de Aminas			0.342
Ninguna, n (%)	1(10)	3 (43)	
Dopa-Dobutamina, n (%)	7(70)	4 (57)	
Nore-Adrenalina, n (%)	2 (20)	0 (0)	
Uso de Diurético			0.092
Si, n (%)	7 (70)	2 (26)	
No, n (%)	3 (30)	5 (74)	
Restricción de Líquidos			0.034
Si, n (%)	8 (80)	2 (26)	
No, n (%)	2 (20)	5 (74)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número, %: porcentaje. CAP: Conducto Arterioso Permeable. med: mediana

En la Tabla 3 se muestran las complicaciones presentadas; en el grupo de CAP con repercusión hemodinámica solo un 30% presentó lesión renal aguda y estos correspondieron a estadios tempranos clasificados como AKIN I-II, en contraste con el grupo de CAP sin repercusión hemodinámica solo el 14% presentó algún grado de lesión renal aguda. La Enterocolitis Necrotizante (ECN) se presentó con distribución similar en ambos grupos, con un porcentaje de 30% en el grupo de CAP con repercusión hemodinámica y 29% en el grupo de CAP sin repercusión hemodinámica. Los grados de ECN se situaron en estadios primarios IA-IIA en el grupo de CAP con repercusión hemodinámica con un porcentaje de 20%. La presencia de sepsis tuvo un alto porcentaje de presentación en ambos grupos, sin mostrar significancia estadística. La hemorragia intraventricular (HIV) se presentó con un porcentaje de 80% en el grupo de CAP con repercusión hemodinámica, comparado con el grupo de CAP sin repercusión hemodinámica que correspondió al 57%. El grado de HIV que se presentó en mayor porcentaje fue de 80% en estadios tempranos (Grado I-II) en el grupo de CAP con repercusión hemodinámica.

Tabla 3. Complicaciones presentadas en el Recién Nacido por Grupo de estudio.

	GRUPO CAP CON REPERCUSION HEMODINAMICA n= 10	GRUPO CAP SIN REPERCUSION HEMODINAMICA n= 7	Valor p
Lesión Renal Aguda (LRA)			0.452
Si, n (%)	3 (30)	1 (14)	
No, n (%)	7 (70)	6 (86)	
Grado de LRA			0.160
AKIN I-II	3 (30)	0	
AKIN III-IV	0	1 (10)	
ECN			0.949
Si, n (%)	3 (30)	2 (29)	
No, n (%)	7 (70)	5 (71)	
Grados de ECN			0.576
IA-IIA, n (%)	2 (20)	0 (0)	
IIIA-IIIB, n (%)	1 (10)	1 (14)	
Sepsis Neonatal			0.218
Si, n (%)	10 (100)	6 (86)	
No, n (%)	0 (0)	1 (14)	
Hemorragia IV			0.309
Si, n (%)	8 (80)	4 (57)	
No, n (%)	2 (20)	3 (43)	
Grado de Hemorragia IV			0.602
I-II, n (%)	6 (60)	2 (28.5)	
III-IV, n (%)	2 (20)	2 (28.5)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número, %: porcentaje. CAP: Conducto Arterioso Permeable. ECN: Enterocolitis Necrotizante. IV: intraventricular. med: mediana

Se encontró diferencia estadísticamente significativa en los niveles de pro-BNP de los RNPT con CAP con repercusión hemodinámica diagnosticada por método de Ecocardiografía con una mediana de 19,969 pg/mL (rango 2,533-25,000) comparado con el grupo de RNPT con CAP sin repercusión hemodinámica con una mediana 7,151 ng (rango 190-8,873), ($p=0.33$). En el grupo de CAP con repercusión hemodinámica se presentó un porcentaje de 70% con valor alto de pro-BNP comparado con el grupo de CAP sin repercusión hemodinámica que el 100% presentó valores de BNP por debajo del punto de corte (9321 pg/ml), con una significancia estadística ($p=0.004$). Tabla 4.

Tabla 4. Resultados de pro-BNP en el Recién Nacido por Grupo de estudio.

	GRUPO CAP CON REPERCUSION HEMODINAMICA n= 10	GRUPO CAP SIN REPERCUSION HEMODINAMICA n= 7	Valor p
Valor Pro-BNP, med (rango)	19,969 (2533-25000)	7,151(190-8873)	0.033
Alto, n (%)	7 (70)	0 (0)	0.004
Normal, n (%)	3 (30)	7 (100)	

Comparación de proporciones con chi cuadrada, y U de Mann Whitney para medianas. n: número, %: porcentaje. CAP: Conducto Arterioso Permeable. Pro-BNP (Fragmento N-terminal del Propeptido Natriuretico Cerebral) pg/mL. med: mediana

En la Tabla 5, se muestra la utilidad del pro-BNP para uso como prueba diagnóstica de CAP con repercusión hemodinámica, presentando una prevalencia de 58.8% de pacientes con CAP con repercusión hemodinámica, una sensibilidad del 70% con un IC 95%, una especificidad del 100% con un IC 95% (56.0-98.6), un valor predictivo positivo de 100% con un IC 95%(56-98.6) y un valor predictivo negativo de 70% con IC 95% (35.3-91.9). El valor de precisión de la prueba (exactitud) de medición en los niveles del NT-proBNP ($>9,321$ pg/mL) fue certero para el diagnóstico de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica en un 82.3% comparado con el Ecocardiograma como estándar de oro.

Table 5. Utilidad del pro-BNP como prueba diagnóstica en CAP con repercusión hemodinámica en RN prematuros.

Característica	Valor	95% IC
Prevalencia	58.8	33.4-80.5
Precisión	82.3	55.8-95.3
Sensibilidad	70.0	70.0-70.0
Especificidad	100	56.0-98.6
Valor predictivo positivo	100	56.0-98.6
Valor predictivo negativo	70	35.3-91.9
Relación de probabilidad positiva	0.77	0.5-0.95
Relación de probabilidad negativa	0.30	0.12-0.77

Fragmento N-Terminal del propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP) con un valor de punto de corte de 9,321 pg/mL, 95% IC - 95% Intervalo de confianza, Positivos verdaderos 7, Verdaderos negativos 7 , Falsos positivos 0, Falsos negativos 3 .

En la Figura 1. se muestra un gráfico de caja y línea, donde se compara la mediana de los valores de pro-BNP en el grupo de CAP con repercusión hemodinámica diagnosticada por ecocardiograma situada por arriba de la mediana de los valores de pro-BNP en los pacientes con CAP sin repercusión hemodinámica.

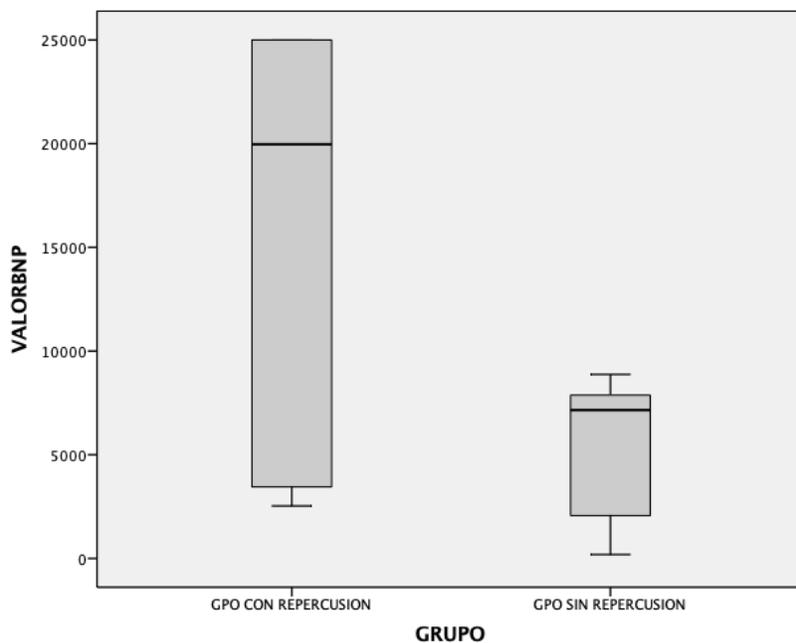


Figura 1. Niveles de pro-BNP en función de la presencia de CAP con repercusión hemodinámica.

En la Figura 2. Se presenta la curva ROC, donde se observa el área de distribución bajo la curva con un valor cercano a la unidad de 0.814 con IC 95% IC 95% (0.6-1).

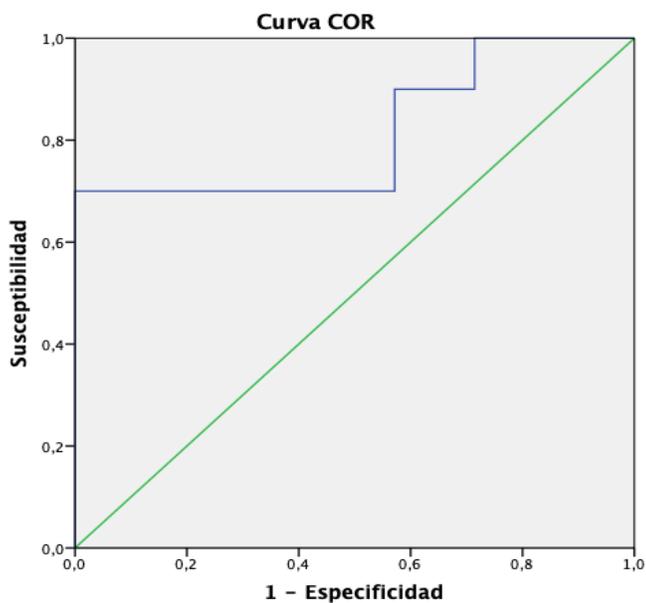


Figura 2. Curva ROC de valores de pro-BNP.

DISCUSIÓN

El CAP es una patología prevalente entre los RNPT, que aumenta de forma inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacimiento. Es una causa importante de morbilidad en los recién nacidos muy prematuros. El diagnóstico temprano de CAP con repercusión hemodinámica, permite un tratamiento más temprano y una probable reducción de la morbilidad en este grupo.

En nuestra población, el 71,4% de los pacientes con CAP presentó repercusión hemodinámica diagnosticada por ecocardiografía, cifra algo superior a lo referido en la bibliografía, donde se refieren tasas en torno al 30-40% para la presencia de CAP en los RNPT de menos de 32 SEG y/o menos de 1.500g de peso al nacimiento ⁶, si bien en otras series alcanza el 60-80%⁷. De entre los pacientes de menos de 30 SEG y/o menos de 1000gr de peso al nacimiento, el 58.8% de la muestra presentó CAP y 60% de estos fueron CAP con repercusión hemodinámica. Dentro de las medidas terapéuticas empleadas como ventilación mecánica, uso de aminas, uso de diurético, no se encontró significancia estadística entre ambos grupos, probablemente debido al tamaño de la muestra que presentamos.

En nuestra muestra, de los RNPT menores de 32 SDG con peso menor de 1000gr, el 60% presentó CAP con repercusión hemodinámica, objetivándose niveles de NT-proBNP en estos pacientes superiores a los encontrados en el grupo de CAP sin repercusión hemodinámica. Se encontró una asociación entre los niveles de NT-proBNP y la presencia de CAP con repercusión hemodinámica, con una sensibilidad de 70% y una especificidad de 100%. Comparado con el estudio realizado por Farombi-Oghuvbu et al, los niveles plasmáticos de NT-proBNP fueron significativamente mayores en los RNPT con repercusión hemodinámica que en aquellos sin repercusión hemodinámica. Utilizando la curva ROC, demostraron que los niveles plasmáticos de NT-proBNP superiores a 11,395 pg/mL son muy predictivos de un CAP significativo y requieren intervención (sensibilidad 100%, especificidad 95%).⁷

En un estudio publicado en 2014 por Khosroshahi et al, con RNPT <34 SDG y <2500 gr de peso al nacer los niveles séricos de BNP en neonatos con CAP con repercusión hemodinámica, fueron significativamente mayores que los pacientes con CAP sin repercusión hemodinámica. Para el valor de BNP en el diagnóstico de CAP con repercusión hemodinámica se calculó la sensibilidad, la especificidad, los valores predictivos negativos y positivos y los cocientes de probabilidad positivos y negativos junto con intervalos de confianza del 95% de los niveles séricos de BNP en el diagnóstico de CAP con repercusión hemodinámica. El área bajo la curva fue máxima (0.962, IC del 95%: 0.854 a 0.997) con un valor de punto de corte de 450 pg/ml con una sensibilidad del 92.3%, especificidad del 86.7%, valor predictivo positivo del 55%, valor predictivo negativo 98.5%, razón de verosimilitud positiva de 6.92 y razón de verosimilitud negativa de 0.089. Similar a lo encontrado en nuestro estudio en el cual se encontró el área bajo la curva ROC de 0.814 con IC 95% (0.6-1.0). Si el nivel sérico de NT-proBNP es < 9321 pg/ml, la probabilidad de la presencia de CAP con repercusión hemodinámica es baja según la razón de verosimilitud negativa de 0.30.

Estos hallazgos son similares a los de un estudio realizado en el 2016 por Montaner A. et al, donde se incluyó a un total de 60 RNPT <32 SDG y/o peso al nacer <1500gr. El protocolo de actuación incluyó la realización de ecocardiograma en las primeras 48-72h de vida en todos los recién nacidos <28 SDG y/o peso <1000gr y en aquellos con mayor edad gestacional o peso que presentaban sospecha clínica o factores de riesgo pre o posnatales de CAP, donde se estableció mediante curva ROC, un valor de corte óptimo para el CAPhs de 9.321pg/mL, con una sensibilidad del 91,7% y una especificidad del 100%, no se describió en el estudio los VPP, VPN y la razón de verosimilitud, sin embargo una concentración plasmática de NT-proBNP por encima de este valor es indicativa de CAPhs, apoyando a la ecocardiografía en la indicación de tratamiento. El punto de corte obtenido, además, también presenta una sensibilidad óptima, de forma que, por debajo de este nivel, pocos casos con CAPhs quedan sin identificar. Sobre la base de estos hallazgos, nuestro estudio

confirma que los niveles de NT- proBNP son un parámetro fiable para identificar el CAP con afectación hemodinámica.

CONCLUSIONES

La medición de los niveles séricos del NT-proBNP de acuerdo a los resultados obtenidos, es una prueba que es de utilidad para el diagnóstico de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica, cuando no tenemos Ecocardiografía disponible. El valor de precisión de la prueba (exactitud) de medición en los niveles del NT-proBNP ($>9,321\text{pg/mL}$) fue certero para el diagnóstico de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica en un 82.3% comparado con el Ecocardiograma como estándar de oro.

Se encontró una asociación entre los niveles de pro-BNP y la presencia de CAP con repercusión hemodinámica, presentando una sensibilidad de 70% y una especificidad de 100%. Con un valor un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 70%.

Se obtuvo que si un valor del nivel sérico de NT-proBNP es $<9,321\text{pg/mL}$, la probabilidad de la presencia de CAP con repercusión hemodinámica es baja según la razón de verosimilitud negativa de 0.30. Lo cual correlación con la curva ROC que tuvo un valor bajo la curva de 0.814.

IMPLICACIONES PARA EL FUTURO

De acuerdo a los resultados obtenidos, se encontró que existe utilidad de los niveles séricos del NT-proBNP como prueba diagnóstica en pacientes prematuros con CAP con repercusión hemodinámica, comparado con el estándar de oro, el Ecocardiograma; este resultado podría ser de utilidad en investigaciones futuras no solo para el diagnóstico y tratamiento oportuno de pacientes con esta patología, sino también podría servir para evaluar la respuesta al tratamiento médico y/o quirúrgico en paciente con CAP hemodinámicamente significativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruiz G MD, Gómez GE, Párrago Q MJ. Ductus arterioso persistente. Protocolos diagnósticos propedéuticos de la AEP Neonatología. 2008. pp354-361.
2. Benitz WE and COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016; 137(1).
3. Gillam-Krakauer M. and Reese J. Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus. *NeoReviews*. 2018; 19.
4. Sehgal A, MacNamara PJ. The ductus arteriosus: a refined approach. *Seminars in perinatology*. 2012; 36: pp105-113.
5. Mine K, Ohashi A, Tsuji S, Nakashiru J. B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants. *Acta Pediátrica*. 2013; 102, pp347-352.
6. Zonnenberg I, Koert de Waal. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Pædiatrica*. 2012 101, pp247–251.
7. Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD, Guerin H. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2008; 93: pp257–260.
8. Min Choi B et al. Utility of Rapid B-Type Natriuretic Peptide Assay for Diagnosis of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2005: 115 (3).
9. Cantinotti M, et al. The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update. *Heart Fail Rev* (2014) 19:727–742.
10. Chen s, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude?. *Journal of Perinatology* (2010) 30, pp780–785.
11. Noori s. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat?. *Journal of Perinatology* (2010) 30, pp31–37.

12. Montaner R. et al. Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ducto arterioso permeable. *Anales de Pediatría*. Barcelona. 2017; 86 (6), pp321-328.
13. Khosroshahi AJ, et al. Usefulness of Serum Brain Natriuretic Peptide Level for Screening Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *Iran J Pediatr*; 2014 (6) pp766-769.
14. Capurro H, et al. A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. *J Pediatr* 1978; 93: 120-2.
15. Ballard JL, et al. New Ballard Score expanded to include extremely premature infants. *The Journal of Pediatrics*; 1991 (119) pp 417-423.

ANEXO 1: CLASIFICACION CAPURRO (14)

		Edad gestacional																		
B	S	A	Forma del pezón	Pezón apenas visible. No se visualiza areola	Pezón bien definido. Areola 0.75 cm	Areola bien definida. No sobresaliente, 0.75 cm	Areola sobresaliente, 0.75 cm													
			0	5	10	15														
	S	a	m	Textura de la piel	Muy fina. Gelatinosa	Fina y lisa	Lisa y moderadamente gruesa. Descamación superficial	Gruesa, rígida surcos superficiales. Descamación superficial	Gruesa y apergaminada											
				0	5	10	18	22												
	S	o	m	Forma de la oreja	Plana y sin forma	Inicio engrosamiento del borde	Engrosamiento incompleto sobre mitad anterior	Engrosada e incurvada totalmente												
				0	5	10	24													
	m	a	t	i	Tamaño del tejido mamario	No palpable	Diámetro 0.5 cm	Diámetro 0.5-1.0 cm	Diámetro >1.0 cm											
					0	5	10	15												
	a	t	i	c	o	y	K=204 días	Pliegues plantares	Ausentes	Pequeños surcos rojos en mitad anterior	Surcos rojos definidos en mitad ant. Surcos 1/3 anterior	Surcos sobre mitad anterior	Surcos profundos que sobrepasan 1/2 anterior							
								0	5	10	15	20								
t	i	c	o	y	N	e	u	r	o	l	ó	g	i	c	o	Signo: de la bufanda				
																0	6	12	18	
o	l	ó	g	i	c	o	K=200 días	Signo: cabeza en gota												
								0	4	8	12									

CLASIFICACION DE BALLARD. (15)

		0	1	2	3	4	5																						
Madurez neuromuscular	Postura																												
	Ángulo de la muñeca	90°	60°	45°	30°	0°																							
	Ángulo del codo	180°		100°	90°	<30°																							
	Ángulo popliteo	180°	160°	130°	110°	90°	90° o menos																						
	Signo de la bufanda																												
	Talón oreja																												
		0	1	2	3	4	5																						
Madurez física	Piel	Gelatinosa, roja, transparente	Ligeramente rosada venas visibles	Descamación superficial pocas venas	Descamación áreas pálidas, venas raras	No hay vasos, pliegues profundos	Gruesa, rugosa																						
	Lanugo escaso	No hay	Abundante	Adelgazado	Áreas sin lanugo	Muy escaso																							
	Pliegues plantares	No hay	Marcas rojas tenues	Pliegue anterior transversal único	Pliegues en dos tercios anteriores	Pliegues en toda la planta	Escala de madurez																						
	Mamas	Ligeramente perceptibles	Areola plana sin pezón	Areola levantada 1-2 mm de pezón	Areola levantada 3-4 mm de pezón	Areola completa 5-10 mm																							
	Oído	Aplanado permanente doblado	Borde ligeramente curvo, suave, Recup. Lenta	Borde curvo suave de fácil recuperación	Formado Firme recuperación instantánea	Cartilago grueso, firme																							
	Genitales masculinos	Escroto vacío, sin arrugas		Testiculos descendidos, pocas rugosidades	Testiculos descendidos, muchas rugosidades	Testiculos en péndulo Rugosidades completas																							
	Genitales femeninos	Clitoris y labios menores prominentes		Labios menores y mayores iguales	Labios mayores más grandes	Clitoris y labios menores cubiertos																							
							<table border="1"> <thead> <tr> <th>CALIFICACIÓN</th> <th>SEMANAS</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>5</td> <td>26</td> </tr> <tr> <td>10</td> <td>28</td> </tr> <tr> <td>15</td> <td>30</td> </tr> <tr> <td>20</td> <td>32</td> </tr> <tr> <td>25</td> <td>34</td> </tr> <tr> <td>30</td> <td>36</td> </tr> <tr> <td>35</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>40</td> <td>40</td> </tr> <tr> <td>45</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>50</td> <td>44</td> </tr> </tbody> </table>	CALIFICACIÓN	SEMANAS	5	26	10	28	15	30	20	32	25	34	30	36	35	38	40	40	45	42	50	44
CALIFICACIÓN	SEMANAS																												
5	26																												
10	28																												
15	30																												
20	32																												
25	34																												
30	36																												
35	38																												
40	40																												
45	42																												
50	44																												

ANEXO 2: TÉCNICA DE ECOCARDIOGRAFÍA

- I. Se realizó ecocardiograma transtorácico con Ultrasonido con equipo PHILIPS ENVISOR Y VIVID IQ con un transductor de 7 MHz que incorpora flujo de color, onda pulsada y Doppler de onda continua.
- II. Se realizó en recién nacidos prematuros que cumplían con los criterios de ingreso. La normalidad estructural del corazón se estableció durante el curso del escaneo. Inicialmente, el flujo de derivación del conducto arterioso se visualizó en una vista paraesternal alta izquierda utilizando ecocardiografía Doppler de flujo de color.
- II. Fue realizado por un médico cardiólogo pediatra, quien calificó el CAP en pequeño, moderado o grande.
- III. Para estimar la presencia de repercusión hemodinámica en conducto arterioso permeable se evaluó marcadores ecocardiográficos representativos: La relación entre el diámetro de la raíz auricular izquierda y el diámetro de la raíz aórtica (LA / AO) en la vista paraesternal del eje largo a nivel de la válvula aórtica utilizando un método estándar, la Relación E/A mitral y el tamaño del conducto arterioso.
- IV. Los resultados se registraron y se guardaron en el equipo de Ultrasonido, posteriormente se realizó un reporte del análisis del cual se dispone de manera impresa o mediante el sistema de cómputo.

ANEXO 3: HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL DE OCCIDENTE
UMAE PEDIATRÍA

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

1. Ficha de identificación

Nombre: _____

Afiliación: _____

Edad al momento del diagnóstico: _____

Fecha de nacimiento: _____

Semanas de gestación: _____

Semanas de gestación corregidas al momento del diagnóstico: _____

Días de estancia intrahospitalaria _____

2. Datos sociodemográficos:

Edad: _____

Sexo: Masculino _____ Femenino _____

3. Somatometría:

Peso al momento del nacimiento: _____

5. Factores coadyuvantes:

Uso de corticoesteroides prenatales

Si: _____ No _____

Aplicación de factor surfactante al nacimiento

Si: _____ No _____ No. de Dosis _____

6. Tratamiento:

Soporte ventilatorio:

Si: _____ No _____

Tipo de soporte ventilatorio:

CPAP _____ VNNI _____ VMI _____ OTRO: _____

Uso de Drogas Vasoactivas:

Si: _____ No _____ Cual: _____

Tratamiento Médico Previo

Uso de diurético

Si: _____ No _____ Cual: _____

Restricción de líquidos:

Si: _____ No _____

7. Complicaciones:

Falla Renal Aguda

Si: _____ No _____ Grado o Clasificación: _____

Enterocolitis necrotizante

Si: _____ No _____ Grado: _____

Sepsis neonatal

Si: _____ No _____

Hemorragia Intraventricular

Si: _____ No _____ Grado: _____

8. Estudios de laboratorio:

Fracción terminal del péptido natriurético cerebral (NT-proBNP)	
Fecha (Toma de la muestra)	Valores plasmáticos pg/mL

9. Estudio de Gabinetete:

Reporte Ecocardiográfico de Conducto Arterioso Permeable con o sin repercusión hemodinámica.	
FECHA DE REALIZACION:	DIAGNOSTICO ECOCARDIOGRAFICO:
INDICADOR	
1. Relación Ai/Ao \geq 1.5	
2. Relación LVO/SVC $>$ 4	
3. Diámetro del conducto \geq 1.5mm	
4. Diámetro del conducto \geq 1.4mm/kg	
5. Velocidad de flujo diastólico final en la arteria pulmonar izquierda \geq 0.2m/s	
6. Aumento del gasto ventricular izquierdo $>$ 60mL/kg por minuto sobre la línea basal	
7. Relación de velocidad transductal $<$ 1.8	
CONCLUSION:	

ANEXO 4: CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN EL PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: UTILIDAD DEL FRAGMENTO TERMINAL DEL PROPEPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL COMPARADO CON EL ECOCARDIOGRAMA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA PARA DETERMINAR REPERCUSION HEMODINÁMICA DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE EN PREMATUROS.

Guadalajara, Jalisco a ____ de _____ del 2019

APROBAC CLIES R-201 S-1 302-008

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO: Se me ha explicado que la finalidad del estudio consiste en identificar si mi bebe presenta conducto arterioso permeable que consiste en la presencia de un pequeño vaso sanguíneo que se encuentra abierto entre los dos vasos más grandes del corazón que son la arteria aorta y la arteria pulmonar, este vaso sanguíneo se cierra inmediatamente al nacer en la mayoría de los recién nacidos. Sin embargo en algunos casos, sobre todo en los niños que nacen antes de tiempo, este cierre no se presenta, causando mal funcionamiento del corazón, poniendo en riesgo de muerte. Por lo que para el estudio se tomará una muestra de sangre del bebé y se enviará a laboratorio para determinar una sustancia que se llama propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP), sustancia presente en la sangre, que se eleva cuando hay datos de mal funcionamiento del corazón.

Se me ha explicado de manera clara, con palabras entendibles, hasta satisfacer mi deseo de información, el motivo para la realización de este estudio y que la participación de mi hijo implica lo siguiente con respecto a:

PROCEDIMIENTO: Se me informó que el estudio consiste en tomar una muestra de sangre de una de las venas de sus brazos o piernas, y si hay un catéter permanente en la arteria de su ombligo no será necesario picarlo. La muestra de sangre será de aproximadamente media cuchara cafetera. El personal que tomará la muestra será personal médico y de enfermería capacitado. La sangre obtenida se analizará en el laboratorio y los resultados serán recabados por los investigadores. Las muestras serán desechadas una vez terminado su análisis de acuerdo a las normas y procedimientos del hospital.

POSIBLES RIESGOS Y MOLESTIAS: Entiendo que el "piquete" podría ocasionar un poco de dolor o la aparición de un pequeño "morete" y/o una bolita en el sitio donde se realizó el procedimiento y que tardara una aproximadamente una semana en desaparecer.

BENEFICIOS: Se que la toma de la muestra en niños nacidos antes de tiempo con condiciones similares a mi hijo, les permitirá a los médicos determinar con mayor seguridad si él bebe está cursando con un estado que compromete la buena función de su corazón por la persistencia de este vaso sanguíneo abierto, y que de esta manera se verán beneficiados al recibir un tratamiento de manera rápida y oportuna.

INFORMACIÓN SOBRE RESULTADOS Y ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO: Se me explicó que recibiré información por parte del equipo de investigación sobre los resultados obtenidos, así como las implicaciones que esto pudiera tener en la salud de mi bebé y las posibilidades de tratamiento.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: Se me informó que todos los datos recolectados de mi hijo durante y posterior a la realización de este estudio es confidencial, en caso de publicar los resultados del estudio los investigadores se comprometen a no identificar a mi hijo, que durante la duración de la investigación solo será identificado con un número, los investigadores serán los únicos que conozcan el nombre de mi hijo asociado al

número, los documentos generados por la investigación serán resguardados por los investigadores en una gaveta bajo llave, los documentos que se generen electrónicamente, serán resguardos en una computadora personal bajo contraseña por un tiempo de 5 años, posterior a lo cual serán eliminados.

MANIFIESTO QUE LA PARTICIPACIÓN EN ESTE ESTUDIO ES VOLUNTARIA Y SIN NINGUNA PRESIÓN Y QUE EN CUALQUIER MOMENTO QUE YO LO DECIDA PODRÉ CANCELAR LA PARTICIPACIÓN DE MI HIJO, PUDIENDO O NO EXPRESAR EL MOTIVO. Po lo cual:

- Si acepto que mi hijo participe en el estudio y se toma la muestra de sangre
- No acepto que mi hijo participe en el estudio ni que se tome la muestra de sangre

NOMBRE Y FIRMA DE AMBOS PADRES O
TUTORES O REPRESENTANTE LEGAL

DRA. GUADALUPE SANCHEZ JAUREZ
INVESTIGADOR

NOMBRE Y FIRMA
TESTIGO

NOMBRE Y FIRMA
TESTIGO

En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse con los investigadores responsables: Dra. Guadalupe Sánchez Jaurez, residente de neonatología en esta unidad, celular 9931775671; Dra. Ana Bertha Rodríguez López, médico adscrito a la unidad y/o Dr. Juan Carlos Barrera de León, Director de Educación e Investigación en Salud del Hospital de Pediatría de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente, Teléfono 3336683000.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse al: Comité Local de Ética en Investigación 1302 del IMSS: Avenida Belisario Domínguez No. 735, Colonia Independencia, Guadalajara, Jalisco, CP 44340. Teléfono (33) 36 68 30 00 extensión 32696 y 32697.

DICTAMEN DE AUTORIZADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación en Salud **1302** con número de registro **17 CI 14 039 045** ante COFEPRIS y número de registro ante CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 14 CEI 001 2018022**.

HOSPITAL DE PEDIATRIA, CENTRO MEDICO NACIONAL DE OCCIDENTE LIC. IGNACIO GARCIA TELLEZ, GUADALAJARA JALISCO

FECHA Lunes, 28 de enero de 2019.

DRA. ANA BERTHA RODRIGUEZ LOPEZ
P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

UTILIDAD DEL FRAGMENTO TERMINAL DEL PROPEPTIDO NATRIURETICO CEREBRAL (NT-proBNP) COMPARADO CON EL ECOCARDIOGRAMA COMO PRUEBA DIAGNÓSTICA PARA DETERMINAR REPERCUSION HEMODINAMICA DEL CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE EN PREMATUROS.

que sometió a consideración para evaluación de este Comité Local de Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

No. de Registro
R-2019-1302-008

ATENTAMENTE

DRA. MARTHA ORTIZ ARANDA

Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 1302

IMSS

SECRETARÍA DE SALUD