



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

Hallazgos clínicos y
ultrasonográficos en neonatos con
conducto arterioso permeable
durante un año mediante un
programa de Examen Neonatal
Asistido por Ultrasonido en el
Punto de Atención. Características
de las variables ultrasonográficas
tras el manejo farmacológico.

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN :

PEDIATRÍA

P R E S E N T A

Dra. Laura Mariela Enríquez



TUTOR:

Dr. Daniel Ibarra Ríos



CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

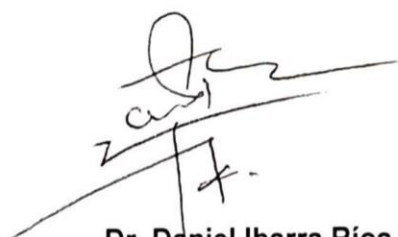
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

HOJAS DE FIRMAS

DR. SARBELIO MORENO ESPINOSA
DIRECTOR DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO

DIRECTOR DE TESIS

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Daniel Ibarra Ríos', written over a horizontal line.

Dr. Daniel Ibarra Ríos
DEPARTAMENTO DE NEONATOLOGÍA

ASESOR METODOLÓGICO

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Horacio Márquez González', written over a horizontal line.

Dr. Horacio Márquez González
DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

DEDICATORIAS

Dedico esta tesis a mi familia Eduardo, Manuela y Cecilia, a mi novio Omar; y a todas aquellas personas amigos y familiares, quienes han estado siempre junto a mí dándome su apoyo incondicional en este largo camino a través de la medicina.

A mi tutor, Dr. Daniel Ibarra, quien tiene mi más profunda admiración y quien fue la mejor guía durante este proyecto.

A cada uno de los recién nacidos incluidos en esta tesis y a sus familias, por permitirme aprender de ellos y por luchar cada uno de los días de su estancia en el HIMFG, dándonos la mayor satisfacción al darlos de alta y verlos irse junto con su familia.

Para ellos es esta dedicatoria de tesis, pues es a ellos a quienes se las debo por su apoyo incondicional.

ÍNDICE	
RESUMEN	5
I. ANTECEDENTES	7
II. MARCO TEORICO.....	9
- II.I DEFINICIÓN	9
- II.II ANATOMIA Y EMBRIOLOGÍA	9
- II.III FISIOLÓGÍA CARDIOVASCULAR NEONATAL	10
- II.IV EPIDEMIOLOGÍA	11
- II.V MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES	12
- II.VI DIAGNÓSTICO.....	13
- II. VII TRATAMIENTO	16
III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	20
IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
V. JUSTIFICACIÓN.....	21
VI. HIPÓTESIS.....	22
VII. OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS.....	22
VIII. MÉTODOS.....	23
IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	28
X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES	28
XI. RESULTADOS DEL ESTUDIO	31
XII. DISCUSIÓN	39
XIII. CONCLUSIÓN	43
XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	44
XV. CONSIDERACIONES ÉTICAS	44
XVI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	44
XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	45

RESUMEN

Antecedentes. El diagnóstico y tratamiento del conducto arterioso permeable (CAP) es uno de los temas más controversiales en neonatología. Su presencia se ha asociado a desenlaces adversos como hemorragia pulmonar, falla renal aguda, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular y pulmonar, retinopatía del prematuro, así como alteraciones en el neurodesarrollo y muerte. Sin embargo, a pesar de que existen fármacos que han demostrado lograr su constricción farmacológica no se ha logrado encontrar significancia estadística a excepción de hemorragia intraventricular severa. En la última década, se ha incrementado el uso del ultrasonido pulmonar (UP) en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) por la utilidad en la toma de decisiones clínicas y escenarios de emergencia. Tras la incorporación rutinaria del ultrasonido pulmonar y cerebral aunado a la EfN se denominó al programa Examen Neonatal Asistido por Ultrasonido en el Punto de Atención o POCUS NEO por sus siglas en inglés. Este es el primer trabajo de nuestra institución que sigue el comportamiento del CAP durante un año valorados por el programa llevado por neonatólogos. **Objetivo principal.** Documentar los cambios ultrasonográficos cardiacos y pulmonares antes y después del tratamiento farmacológico en pacientes neonatos con conducto arterioso persistente con repercusión hemodinámica, así como los hallazgos en el ultrasonido transfontanelar. **Diseño del estudio.** Se realizó un estudio retrospectivo observacional y comparativo en la UCIN del HIMFG en un periodo de un año (2019). **Material y métodos.** El tamaño de la muestra tomada corresponde a 36 pacientes con CAP analizando 13 que recibieron tratamiento farmacológico en la UCIN del HIMFG en el año 2019. El Examen Neonatal Asistido por Ultrasonido en el Punto de Atención se realizó por un médico neonatólogo adscrito al servicio de UCIN con entrenamiento. Se midieron variables clínicas y ecocardiográficas antes y después del ciclo de tratamiento farmacológico. **Resultados.** De los 76 pacientes estudiados, se encontró un conducto arterioso permeable en 36 de ellos (47%) de estos 36 pacientes (36%) se decidió cierre farmacológico en 13 en los que se consideró un CAP hemodinámicamente significativo (HS) y en el 27% de las consultas con un conducto permeable de izquierda a derecha. De los 9 pacientes tratados con paracetamol en 5 fue exitoso el cierre posterior al primer ciclo (55%); de los 4 pacientes tratados con ibuprofeno

obtuvimos un cierre exitoso en 3 (75%) tras el primer ciclo. Globalmente los pacientes sometidos a tratamiento farmacológico el 53% (n=7) tuvo un cierre exitoso posterior al primer ciclo de tratamiento y un paciente falleció por complicaciones atribuibles al conducto (hemorragia pulmonar). No hubo diferencias significativas entre los grupos que cerraron tras el primer ciclo a excepción que fueron más pequeños en cuanto a edad gestacional. Los cambios en los subrogados ecocardiográficos de sobrecarga pulmonar y UP anormal se vieron reflejados en el cambio del soporte ventilatorio lográndose una progresión (disminución del soporte) en el 30% tras el primer ciclo (4 de 13). Tras el segundo ciclo se logró disminuir el soporte de uno de cuatro tratados (25%). **Conclusión.** Durante el 2019 en 76 pacientes se realizaron 171 valoraciones de las cuales el 47% tenían un CAP. Tras hacer una valoración para determinar si era un CAP HS se trató a 13 pacientes (36%). Se logró constricción farmacológica en el 61%. Con dos defunciones atribuibles al CAP. Se documentó mejoría en los parámetros ecocardiográficos y del UP tras la constricción farmacológica. 15% tuvieron hemorragia intraventricular grave.

I. ANTECEDENTES

El diagnóstico y tratamiento del conducto arterioso permeable (CAP) es uno de los temas más controversiales en neonatología. Su presencia se ha asociado a desenlaces adversos como hemorragia pulmonar, falla renal aguda, enterocolitis necrosante, hemorragia intraventricular y pulmonar, retinopatía del prematuro, así como alteraciones en el neurodesarrollo y muerte. Sin embargo, a pesar de que existen fármacos que han demostrado lograr su constricción farmacológica no se ha logrado encontrar significancia estadística a excepción de hemorragia intraventricular severa¹.

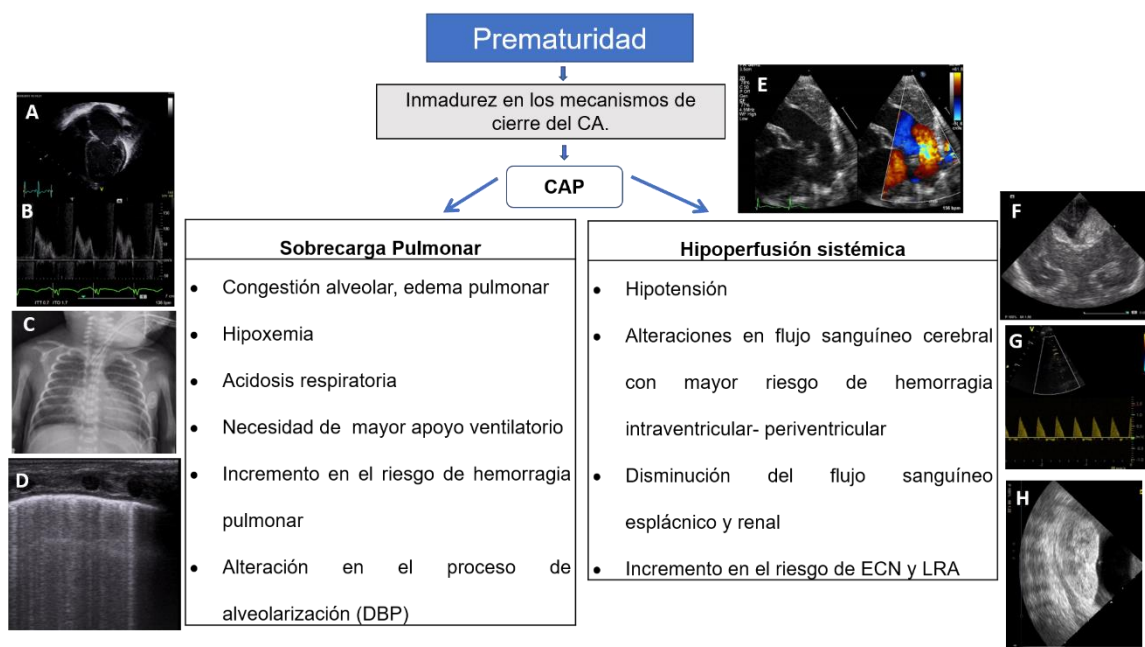
En dos trabajos realizados en nuestra institución su presencia se ha asociado a un aumento en la mortalidad con un OR de 8.7 (1.57-48) en análisis multivariado en menores de 1500 gr y de 4.4 (1.81-150.93) en análisis univariado en menores de un kilo².

Uno de los principales problemas con los ensayos existentes para su manejo (68 al momento de hacer este trabajo) es la definición de un CAP hemodinámicamente significativo. La mayoría de los estudios se basan únicamente en el diámetro. A partir del 2005, se comenzó a considerar otros marcadores (volumen del corto circuito) que reflejaran la patología del conducto que fisiológicamente genera sobrecarga pulmonar e hipoperfusión sistémica. Ver **Figura 1**. Con el advenimiento del ultrasonido manejado por el clínico y la ecocardiografía funcional EfN se ha intentado refinar el diagnóstico con un abordaje multimodal³. El considerar la presencia del CAP como una variable dicotómica tanto para su manejo como para el desarrollo de ensayos clínicos es riesgoso y se debe individualizar a cada neonato⁴.

En un estudio que analizó la misma escala que en el presente trabajo para caracterizar el CAP en 104 neonatos menores de 30 semanas con conducto arterioso de > de 7 días se encontró que la técnica para establecer el tamaño ductal que mejor correlacionaba con marcadores de volumen del cortocircuito fue el diámetro no indizado. La mejor correlación se vio con flujo reverso diastólico en aorta descendente y tronco celiaco que son marcadores de hipoperfusión. Existió una asociación débil entre marcadores del volumen del cortocircuito y el diámetro del conducto sugiriendo

que el gradiente de presión transductal puede influenciar más los índices de carga de volumen/presión más que el tamaño del vaso⁵.

Figura 1. Hallazgos por imagen sugerentes de Conducto Arterioso Permeable y sus implicaciones fisiopatológicas



A. Corte de cuatro cámaras que muestra dilatación de cavidades izquierdas, B. Relación E/A con una onda E incrementada por el aumento de flujo, C. Placa de tórax con edema intersticial difuso, D. Ultrasonido pulmonar con edema moderado, E. Persistencia de conducto arterioso, F. Hemorragia intraventricular grado 2 derecha y 4 izquierda, G. Doppler reverso de la arteria cerebral media, H. Riñón hiperecogénico que indica hipoperfusión.

La EfN realizada por el clínico es un examen ultrasonográfico del corazón orientado a la valoración hemodinámica neonatal complementando la historia clínica⁶. En la UCIN del HIMFG se estableció el programa el 2017 tras el entrenamiento de uno de los miembros del equipo de neonatólogos⁷.

En la última década, se ha incrementado el uso del ultrasonido pulmonar (UP) en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) por la utilidad en la toma de decisiones clínicas y escenarios de emergencia. Tras la incorporación rutinaria del ultrasonido pulmonar y cerebral aunado a la EfN se denominó al programa Examen Neonatal Asistido por Ultrasonido en el Punto de Atención o POCUS NEO por sus siglas en inglés (Point Of Care Ultrasound).

Este es el primer trabajo de nuestra institución que sigue el comportamiento del CAP durante un año valorados por el programa llevado por neonatólogos.

II. MARCO TEORICO

II.I DEFINICIÓN

El conducto arterioso es una estructura fetal vascular que se encuentra entre la arteria pulmonar y la aorta, y se encarga de liberar la sangre del lecho pulmonar. Esta estructura posterior al nacimiento presenta primeramente una constricción fisiológica y posteriormente obliteración anatómica. Después del nacimiento este se cierra funcionalmente en un rango de tiempo de entre 12 y 18 horas y anatómicamente en un período de dos a tres semanas. Se le denomina conducto arterioso persistente si continúa abierto en un lapso mayor a 3 meses en lactantes nacidos a término y más de un año en niños prematuros, debido a que la probabilidad de un cierre espontáneo más allá de los límites mencionados anteriormente es muy baja.

II.II ANATOMÍA Y EMBRIOLOGÍA

Embriológicamente el conducto arterioso deriva del 6to arco aórtico izquierdo, el extremo aórtico del conducto arterioso surge distal a la arteria subclavia izquierda y el extremo pulmonar se inserta en la unión del tronco de la arteria pulmonar y de la arteria pulmonar izquierda.

En cuanto a la histología la íntima del conducto arterioso es más gruesa, la capa media contiene más fibras musculares suaves formadas en forma espiral, en comparación con el tejido de la aorta adyacente y la arteria pulmonar.

En 1989, Krichenko y colaboradores⁸ describieron una clasificación basada en la apariencia por angiografía incluyendo varios subtipos definidos como:

Tipo A Cónica con porción estrecha en el lado de la arteria pulmonar

Tipo B Corta con estrechez en la inserción aórtica

Tipo C Tubular sin constricción

Tipo D Tubular con múltiples constricciones

Tipo E Bizarra, con una apariencia alargada, cónica y con múltiples constricciones

II.III FISIOLÓGÍA CARDIOVASCULAR NEONATAL

En la etapa fetal la mayor parte del intercambio gaseoso ocurre en la placenta. Se han identificado 3 cortos circuitos importantes para mantener la distribución de sangre oxigenada a cada uno de los tejidos fetales los cuales son: el ducto venoso, el foramen oval y el conducto arterioso. En la circulación fetal del 90 al 95% del flujo sanguíneo del tronco pulmonar es distribuido a través de este vaso. Al momento del nacimiento la fisiología cardíaca cambia; la pérdida de la circulación placentaria cierra funcionalmente el ducto venoso con lo que disminuye el flujo sanguíneo a través de la vena cava inferior y la aireación de los pulmones con la primera respiración inicia el descenso de la presión vascular pulmonar. El inicio de la respiración al nacimiento se da posterior al pinzamiento y corte del cordón umbilical ya que causa acumulación de dióxido de carbono, lo que estimula al centro respiratorio. La respiración causa un aumento la presión parcial de oxígeno, aumenta el flujo sanguíneo hacia los pulmones en aproximadamente 35 ml/kg/min lo que contribuye aún más en la disminución de la presión pulmonar y de la presión del atrio derecho con lo que se presenta un cierre funcional del foramen oval. Por otro lado, la pérdida y el metabolismo incrementado de las prostaglandinas placentarias, estimuladas por el aumento del flujo sanguíneo pulmonar, el aumento en la concentración de oxígeno y el pH sanguíneo incrementado facilitan la constricción del conducto arterioso. El cierre funcional del conducto precede al cierre anatómico.

Con lo anterior la circulación postnatal normal se convierte a un solo circuito que trabaja en serie, de la siguiente manera: la sangre desoxigenada del cuerpo regresa al corazón a través de la vena cava superior e inferior. Esta sangre entra al atrio derecho posteriormente al ventrículo derecho para ser enviada a través de la arteria pulmonar hacia los pulmones para su oxigenación. Posterior al intercambio gaseoso, la sangre oxigenada deja los pulmones a través de las venas pulmonares regresando al atrio izquierdo para posteriormente ser enviada al ventrículo izquierdo en donde a través de la aorta será enviada a la circulación sistémica.

Un retraso en la transición al cierre del conducto provoca la persistencia del flujo a través del conducto de izquierda a derecha provocando sobrecarga pulmonar e hipoperfusión sistémica ya que parte del gasto izquierdo para a este vaso tras ser eyectado por la aorta.

El factor más importante para la significancia hemodinámica de un conducto arterioso es el tamaño y el volumen del corto circuito; al caer las resistencias vasculares pulmonares (RVP) aumenta la “magnitud” del corto circuito lo que lleva a un aumento en la precarga del corazón izquierdo con un aumento relativo en el gasto cardiaco preductal. Esto puede generar hipoperfusión cerebral que dependiendo de la capacidad de autorregulación del paciente puede contribuir a la naturaleza y extensión de la hemorragia intraventricular⁹.

II. IV EPIDEMIOLOGÍA

Se considera que el CAP es la cardiopatía congénita más frecuente en México. En 2004 Vázquez- Antona y colaboradores¹⁰ describieron una frecuencia de 25% de todas las cardiopatías congénitas en pediatría en la mayoría de los casos presentándose como anomalía única.

La incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional. Actualmente se considera que representa un problema para la prematuridad extrema. La **Tabla 1** presenta la incidencia reportada en la literatura, así como en trabajos realizados en nuestra institución el Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

Tabla 1. Incidencia del Conducto Arterioso Permeable^{11,12,13,14}.

Literatura Internacional	HIMFG
El 45% de los menores de 1750 g.	El 100% en los RN con peso < 750 g al nacer.
El 70% de los menores de 1500 g.	El 80% en los RN con peso de 750 a 999 g al nacer.
El 80% de los menores de 1200 g.	El 47% en los RN con peso de 1000 a 1500 g al nacer.

De acuerdo con los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Cardiología las malformaciones congénitas ocupan el segundo lugar tanto en la morbilidad como en la mortalidad general de dicho instituto desde 2013 a 2018, cabe resaltar que dichas estadísticas no se encuentran actualizadas hacia el año 2019. No se cuentan con estadísticas recientes en cuanto a prevalencia, incidencia y mortalidad de cardiopatías congénita y mucho menos en particular del CAP, en 2019 Calderón-Colmenero¹⁵ menciona que se puede realizar una extrapolación a partir de la prevalencia mundial

reportada, con lo que se puede afirmar que nacen entre 12 a 16 mil niños con cardiopatía congénita. Así mismo se ha descrito que la persistencia del conducto arterioso se encuentra asociada a otras cardiopatías tal como lo describen Atiq y colaboradores en su estudio del 2007 ¹⁶entre las cuales se encuentran principalmente la comunicación interventricular, interauricular, válvula aortica bivalva, estenosis pulmonar (valvular y supra valvular), coartación de aorta.

Dentro de los factores de riesgo que se han identificado para el CAP, el más importante es la prematuridad con una incidencia inversamente relacionada a la edad gestacional se ha estimado que el 80% de los prematuros entre 25 y 28 semanas de gestación manifestarán persistencia del conducto arterioso. Otros factores de riesgo que se han encontrado son administración excesiva de líquidos intravenosos, tratamiento de síndrome de dificultad respiratoria (SDR) con surfactante, septicemia, fototerapia y uso de furosemida que hace que el riñón libere prostaglandinas¹⁷.

II.V MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES

Las manifestaciones clínicas que presenten los pacientes estarán determinadas por el grado de corto circuito izquierda a derecha, así como las RVP y sistémicas.

Otra manera de clasificar al conducto arterioso de acuerdo a las consecuencias hemodinámicas según el grado de corto circuito izquierda-derecha se basa en el cociente entre la circulación pulmonar y la circulación sistémica ($Q_p:Q_s$) determinado a través de ecocardiograma, clasificando al conducto arterioso de la siguiente manera:

- Pequeño: $Q_p: Q_s < 1.5$ a 1
- Moderado: $Q_p: Q_s$ Entre 1.5 a 2.2
- Grande: $Q_p:Q_s >2.2$ a 1

En el caso del conducto arterioso pequeño, que restringe flujos excesivos de sangre hacia los pulmonares, normalmente no presenta síntomas, su hallazgo en la mayoría de las ocasiones es a través de la auscultación de un soplo continuo durante una revisión médica de rutina o un hallazgo accidental durante un estudio de imagen realizado por alguna otra causa.

Clínicamente se describe: Soplo continuo o sistólico usualmente grado 2 o 3 localizado en el área infraclavicular izquierda del 40 al 94% de los casos, pulsos amplios,

hipotensión diastólica con aumento en la presión de pulso (TA sistólica menos TA diastólica) > de 30, taquicardia e hiperactividad precordial.

El soplo característico aparece generalmente después del día 5 (especificidad 91% pero pobre sensibilidad 78%¹⁸) y suele tras la primera semana estar acompañado de signos de sobrecarga ventricular izquierda e hipotensión con hipoperfusión de los tejidos que será el factor responsable de otros síntomas en los sistemas gastrointestinal que incluyen intolerancia a la vía oral y aumento en el riesgo de enterocolitis necrosante así como renal dentro de los cuales están retención hídrica, acidosis metabólica, hiponatremia, aumento en la creatinina y activación del sistema renina-angiotensina- aldosterona.

En el caso de un CAP grande, se presenta de manera inicial una sobrecarga de volumen ventricular izquierdo, a través del tiempo (Conducto arterioso persistente) puede causar aumento progresivo de la presión arterial pulmonar, el cual al no tratarse puede causar cambios vasculares pulmonares irreversibles. Con el aumento en las RVP, el corto circuito cambia de sentido de derecha a izquierda, con lo que a través del tiempo los pacientes desarrollan cardiopatía cianótica conocida como Síndrome de Eisenmenger.

Al momento del diagnóstico otro de los sistemas más afectados es el respiratorio presentado edema pulmonar, ventilación asistida prolongada, hemorragia pulmonar y aumento de displasia broncopulmonar conforme más tiempo estén expuestos al volumen del cortocircuito¹⁹.

II.VI DIAGNÓSTICO

Existen varios marcadores clínicos, de laboratorio y radiográficos que pueden sugerir el diagnóstico de PCA, sin embargo, recientemente el ecocardiograma se ha convertido en el estándar de oro para el diagnóstico, ya que otorga información sobre la dirección del flujo y la diferencia de presiones en las diferentes cámaras cardíacas.

Yeh en 1981, diseñó una escala de valoración clínica (ver **tabla 2**), en la cual una puntuación mayor de 3 es significativa para PCA con repercusión clínica²⁰. A pesar de que no ha sido validada incluye los datos clínicos y radiológicos tomados en cuenta habitualmente.

Tabla 2. Escala de valoración de repercusión clínica de Conducto Arterioso Persistente de Yeh

Parámetro	0	1	2
Frecuencia cardiaca	$\leq 160x'$	161-180x'	$\geq 181x'$
Soplo	Ausente	Sistólico	Continuo
Pulsos amplios	Ausentes	Braquiales	Braquiales + Pedios
Precordio hiperdinámico	Ausente	Palpable	Visible
Índice cardiotorácico	≤ 0.64	0.65	≥ 0.66

El diagnóstico del CAP está dado por los hallazgos clínicos y confirmado por la ecocardiografía, el cateterismo cardiaco y la angiografía se reservan para casos en los que se considera el tratamiento percutáneo y en escenarios en los que se aborda una cardiopatía congénita compleja.

El Doppler estudia la función a través del reflejo de las ondas de sonido del miocardio y sangre mientras esta fluye a través del corazón, creando una representación visual de ambos la velocidad y la dirección del flujo sanguíneo; con lo que se pueden evaluar parámetros como el diámetro ductal, patrones de flujo ductal, comparación del tamaño del atrio izquierdo con la aorta, la presión del ventrículo izquierdo y patrones de flujo sanguíneo a las arterias renal y cerebral media. En un estudio realizado por Kluckow y Evans²¹ se encontró que un diámetro ductal mayor a 1.5 mm medido a las 31 horas de vida es el mejor predictor temprano de significancia hemodinámica en pacientes menores de 29 semanas con una sensibilidad de 83% y una especificidad de 90%.

Existen diferentes scores para evaluar la significancia hemodinámica de la persistencia del conducto arterioso, hace ya varios años hemos concluido que la evaluación del conducto arterioso no se puede limitar a determinar si está o no permeable, ya que la verdadera importancia radica en las repercusiones que tiene tanto en el aspecto clínico como hemodinámico del paciente, y en estudios recientes

se ha encontrado que también existe relevancia en las predicciones de complicaciones posteriores.

En 2007 Fink y colaboradores²² compararon 2 de los más importantes scores de severidad del conducto arterioso persistente: el realizado por el-Khuffash y colaboradores y el utilizado por el Shaare Zedek Medical Center (SZMC), ambos clasifican de acuerdo con puntajes de 0 a 8 al conducto arterioso permeable como hemodinamicamente significativo, limítrofe o hemodinamicamente insignificante. En este estudio concluyeron que, aunque cada una de las escalas evaluar de manera diferente el PCA al comparar ambas escalas coinciden en la clasificación que se le da al conducto arterioso según su repercusión hemodinámica; al comparar las escalas con la predicción de complicaciones el score de severidad de SZMC no tuvo una correlación con los casos de enterocolitis necrotizante, mientras que el score de El-Khuffash si lo tuvo. Aún con los diversos trabajos realizados, no se ha logrado encontrar una escala de valoración de severidad adecuada que sea fácil de emplear, útil y que se puede utilizar de manera generalizada, por lo cual ese campo de investigación aún se encuentra en proceso.

La evaluación ecocardiográfica incluye la confirmación anatómica del conducto, la evaluación hemodinámica doppler que incluye el grado de corto circuito de la arteria pulmonar. El ratio del flujo pulmonar a sistémico se estima ecocardiográficamente usando el área del tracto de salida del ventrículo izquierdo y derecho y los datos de velocidad y flujo derivados del Doppler (integrales de velocidad – tiempo) así como la frecuencia cardíaca.

La **Tabla 3** muestra lo que sucede con los marcadores ultrasonográficos al aumentar el volumen del cortocircuito²³.

Tabla 3. Parámetros por evaluar en la EfN y su efecto en el volumen del corto circuito.

Medida	Efecto del aumento del volumen del corto circuito	Valor de corte
Diámetro del conducto arterioso (mm)	↑	Pequeño ≤ 1.5 , moderado ≥ 1.5 , grande ≥ 2
Proporción AI:Ao	↑	< 1.5
Proporción E:A	↑	< 1
TRIV (ms)	↓	≥ 45
GCI (mL/kg/min)	↑	≤ 200
Onda D de Doppler de vena pulmonar (cm/s)	↑	< 30
Flujo diastólico de la AP (cm/s)	↑	≤ 20
Diástole en aorta descendente	Reverso o ausente	Presente anterógrada
Diástole en tronco celiaco	Reverso o ausente	Presente anterógrada
Diástole en arteria cerebral media	Reverso o ausente	Presente anterógrada

II. VII TRATAMIENTO

A lo largo de los años han surgido varios esquemas de tratamiento entre los que destacan la primera ligadura quirúrgica en 1938; en 1972 Elliot y Starling describieron la utilidad de las prostaglandinas para mantener permeable el conducto arterioso lo que fue útil para realizar los primeros intentos de tratamiento con antagonistas de las prostaglandinas tales como cloroquina en 1976 e indometacina en 1977.

No existe un consenso en el tratamiento del cierre del PCA en la literatura se recomienda desde el manejo conservador hasta el tratamiento quirúrgico pasando por tratamiento farmacológico con diversos agentes terapéuticos.

Algunas medidas consideradas como conservadoras que se han utilizado en el manejo de la persistencia del conducto arterioso incluyen el uso de presión positiva al final de la espiración o presión continua de la vía aérea, hipercapnia permisiva y evitar alcalosis metabólica o administración excesiva de oxígeno que provocarían una disminución en las resistencias vasculares pulmonares.

Para el cierre farmacológico se ha utilizado la indometacina, el ibuprofeno y el paracetamol (los tres tanto intravenoso, rectal y oral). El tratamiento farmacológico debe ser usado con varias reservas, entre las más importantes se encuentran las interacciones farmacológicas que los inhibidores no selectivos de la ciclooxigenasa presentan con otros agentes ampliamente utilizados en la terapia intensiva neonatal como son la gentamicina que presenta un riesgo de nefrotoxicidad y que utilizada junto con antiinflamatorios no esteroideos este riesgo aumenta en un 6%²⁴, o el uso de glucocorticoides con indometacina que aumenta el riesgo de perforación intestinal.²⁵

Actualmente sigue siendo controvertido el tiempo ideal para la intervención en el cierre del conducto arterioso²⁶. Existen tres tipos de manejo. El profiláctico, el dirigido temprano y el sintomático habitualmente se tratan después de la primera semana de vida. El profiláctico incluye dar medicamento para cierre farmacológico en las primeras 24 horas típicamente sin la realización de un ecocardiograma. Esto derivado de los hallazgos del TIPP trial que demostró disminución de hemorragia intraventricular grave²⁷. Centros perinatales importantes adoptaron esta estrategia²⁸ que se ha desaconsejado con el tiempo por efectos adversos del medicamento, así como el surtimiento irregular de indometacina. El dirigido temprano implica hacer un ecocardiograma y decidir tratar el CAP HS (aunque los criterios son variables, así como las unidades que tratan conductos bidireccionales). A pesar de que hay menor incidencia de hemorragia pulmonar²⁹ no se ha logrado disminuir la morbimortalidad con este abordaje^{30,31} sin embargo sigue siendo una inquietud en el neonatólogo ya que la mayoría de las complicaciones hemorrágicas asociadas a CAP se presentan en las primeras 72 horas de vida.

En la revisión más complete que existe al momento y que realizó un análisis Bayesiano con los tres fármacos se encontró que el manejo vía oral con dosis altas de ibuprofeno vs ibuprofeno intravenoso o indometacina se asoció con mayores probabilidades de constricción del conducto. El recibir placebo o no tratamiento no aumentó la probabilidad de muerte, enterocolitis necrosante o hemorragia intraventricular³². En los pacientes con CAP moderado a grande con síntomas de sobrecarga izquierda o hipoperfusión sistémica se utiliza el cierre del conducto. Con la valoración por POCUS solo se recomienda cerrar conductos de tamaño moderado a severo con volumen de corto circuito moderado a severo y datos de hipoperfusión sistémica. Generalmente se intenta el cierre con dos ciclos y uno de rescate antes de decidir el cierre quirúrgico.

En 2016, Backes y colaboradores ³³reportaron a 747 niños menores a 6 kilos que se sometieron a cierre percutáneo, el procedimiento fue exitoso en el 94.7% de los casos, sin embargo, la tasa de eventos adversos mayores fue de 12.6% que es de 5 a 10 veces mayor que en niños mayores a 6 kilos. Actualmente está aprobado por la FDA un dispositivo (Amplatzer Piccolo Occluder) para menores de un kilo; se deben realizar protocolos bien diseñados para establecer su indicación y eficacia³⁴.

En México en los últimos años no contamos con Indometacina de manera regular para el tratamiento del conducto por lo que se utiliza ibuprofeno y secundario a reportes de efectividad y la disponibilidad intravenosa el paracetamol³⁵.

El ibuprofeno actúa como inhibidor de la ciclooxigenasa evitando la formación de prostaglandinas a partir de ácido araquidónico. Ha demostrado ser igualmente efectivo que la indometacina para cerrar el conducto. Reduce el riesgo de ECN y disminuye el riesgo de insuficiencia renal comparada con indometacina. La ministración orogástrica aparenta ser igualmente efectiva que la IV sin embargo aún genera inquietudes si está contraindicada la vía oral³⁶.

El mecanismo de acción del paracetamol se basa en la inhibición de la síntesis de prostaglandinas, actuando en el segmento de peroxidasa de la enzima. En el 2017 Al-Lawama y colaboradores³⁷ demostraron que la peroxidasa es activada a una concentración 10 veces menor de peróxido que la ciclooxigenasa por lo que la concentración de peróxido disminuye en cierta manera la morbilidad neonatal que se acompaña debido a la hipoxemia. Bajo estas condiciones del paracetamol debería ser un fármaco más eficaz que los inhibidores de la ciclooxigenasa. El paracetamol

también es la única opción cuando un paciente tiene una contraindicación para el uso de ibuprofeno (hemorragia activa intracraneal o gastrointestinal, trombocitopenia o coagulopatías, insuficiencia renal significativa, enterocolitis necrosante).

El tratamiento quirúrgico se reserva para casos en los que el tratamiento farmacológico ha fallado o en los pacientes en los que este está contraindicado. La ligadura quirúrgica se puede realizar de manera abierta o percutánea con el fin de ocluir el conducto y para el flujo sanguíneo a través de este. Como complicaciones del procedimiento, desde hace tiempo se ha descrito el llamado síndrome cardíaco post ligadura³⁸ el cual se caracteriza por disminución en la presión arterial sistólica por debajo del percentil 3 requiriendo vasopresores asociado a falla en la ventilación y en la oxigenación y ocurre en el 28 al 45% de los casos. Este síndrome se debe a una falla de ventrículo izquierdo ante un incremento súbito de la poscarga. Se sabe que si se realiza un ecocardiograma a la hora la presencia de gasto cardíaco izquierdo menor a 200 es un marcador para dar milrinona profiláctica³⁹.

III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existen múltiples esquemas de tratamiento farmacológico recomendados para el cierre del conducto arterioso permeable, los cuales han sido evaluados ampliamente; fármacos como ibuprofeno o indometacina se consideran de primera elección para el tratamiento. En 2011 se reportó por primera vez el uso de paracetamol como tratamiento en 6 casos de recién nacidos pretérmino con persistencia del conducto arterioso; a partir del 2015 en nuestra unidad hospitalaria se utiliza de manera rutinaria el cierre farmacológico con paracetamol, dicha práctica ha sido ya evaluada en múltiples estudios en los cuales se ha encontrado éxito similar de tratamiento y probablemente menores complicaciones a corto plazo. No se ha evaluado adecuadamente consecuencias a largo plazo.

No se ha evaluado el comportamiento del diagnóstico y tratamiento del conducto arterioso en una UCIN de tercer nivel con un programa de Examen Neonatal Asistido por Ultrasonido en el Punto de Atención.

Bixler y colaboradores⁴⁰, examinaron los patrones de tratamiento a través el tiempo desde 2006 al 2015 encontrando una disminución en el uso de indometacina e ibuprofeno, así como una tendencia a un uso más tardío de estos agentes farmacológicos. Igualmente encontraron una disminución en la realización de cierre quirúrgico de 8.4% a 2.9%, con lo que se sugiere que las estrategias empleadas en el manejo conservador del PCA pueden retardar la necesidad de tratamiento o incluso prescindir de este.

IV. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál será la incidencia de neonatos con CAP con repercusión hemodinámica durante un año en una UCIN de tercer nivel con un programa de Examen Neonatal Asistido por Ultrasonido en el Punto de Atención? ¿Cuál será el efecto en clínico y ultrasonográfico (Clasificación del conducto y USG pulmonar) antes y después del tratamiento farmacológico?

V. JUSTIFICACIÓN

Gracias a los avances médicos y tecnológicos la sobrevivencia de los pacientes recién nacidos prematuros ha aumentado considerablemente, lo que representa un reto diagnóstico y terapéutico para los médicos pediatras y neonatólogos, debido a las múltiples comorbilidades derivadas de la prematuridad.

Las cardiopatías congénitas representan una de las comorbilidades más asociadas a la prematuridad, dentro de las cardiopatías congénitas se estima que un tercio de todos los bebés prematuros se diagnostican con un CAP durante su estancia en la UCIN, con 70% de los bebés menores de 28 semanas de gestación y hasta el 80% de los recién nacidos a las 24 a 25 semanas se encuentran afectados.

Como se expuso anteriormente existe gran controversia acerca del manejo del CAP en la UCIN. En el HIMFG se ha mostrado en otras tesis su participación como factor asociado a mortalidad. Actualmente con el desabasto de indometacina el tratamiento se realiza con ibuprofeno y paracetamol.

Desde el 2017 se inició el programa de ecocardiografía funcional y el 2019 se amplió formalmente a un Examen Neonatal Asistido por Ultrasonido en el Punto de Atención incluyendo sistemáticamente ultrasonido transfontanelar y pulmonar.

VI. HIPÓTESIS

- Habrá una incidencia baja de tratamiento al utilizar el Examen Neonatal Asistido por Ultrasonido en el Punto de Atención tratándose solo conductos moderados y grandes.
- Los pacientes con CAP grandes y moderados cambiarán el patrón ultrasonográfico, posterior al tratamiento farmacológico.
- Se detectarán complicaciones asociadas al CAP.

VII. OBJETIVOS

- **OBJETIVO GENERAL:** Documentar los cambios ultrasonográficos cardíacos y pulmonares antes y después del tratamiento farmacológico en pacientes neonatos con conducto arterioso persistente con repercusión hemodinámica, así como los hallazgos en el ultrasonido transfontanelar.
- **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**
 - Definir si los datos del USG pulmonar resultan relevantes en la clasificación del conducto arterioso persistente con repercusión hemodinámica.
 - Detectar las complicaciones asociadas al CAP.
 - Conocer el desenlace terapéutico a corto y mediano plazo de los pacientes con tratamiento farmacológico para cierre del CAP.

VIII. MÉTODOS

VIII.I DISEÑO DEL ESTUDIO:

Se realizó un estudio retrospectivo observacional y comparativo en la UCIN del HIMFG en un periodo de un año (2019).

VIII. II CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Fueron incluidos los neonatos quienes a solicitud del médico tratante se les realizó el Examen Neonatal Asistido por Ultrasonido en el Punto de Atención.

VIII. III CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Neonatos que no fueron evaluados por el programa.

VIII. IV POBLACIÓN EN ESTUDIO

Pacientes neonatos prematuros con CAP que ingresan a UCIN en el año 2019.

VIII. V TAMAÑO DE LA MUESTRA

El tamaño de la muestra tomada corresponde a 36 pacientes con CAP analizando 13 que recibieron tratamiento farmacológico en la UCIN del HIMFG en el año 2019.

El Examen Neonatal Asistido por Ultrasonido en el Punto de Atención se realizó por un médico neonatólogo adscrito al servicio de UCIN con entrenamiento.

Los estudios se realizaron por petición del neonatólogo a cargo del paciente de acuerdo con una duda clínica. Las causas de la valoración se clasificaron en 4 grandes grupos: a) Conducto arterioso permeable, b) Hipertensión arterial pulmonar aguda, c) Inestabilidad hemodinámica sistémica y d) Hemodinamia pulmonar crónica (hipertensión arterial pulmonar/displasia broncopulmonar)

Las valoraciones se realizaron con un equipo de ultrasonido Acuson x300 ® (Siemens Healthcare, Munich, Alemania) con transductor neonatal de 9 Mz. Se utilizó la señal electrocardiográfica exportada del monitor del paciente al ecocardiograma. Se establecieron dos protocolos para la evaluación ecocardiográfica:

- 1) Completo o rutinario: adquiriendo imágenes con los seis ejes principales (subcostal, paraesternal largo, eje corto a nivel de los grandes vasos, apical cuatro y cinco cámaras y el eje de ventrículo derecho tres cámaras) en los modos bidimensional, color, Doppler pulsado y continuo y modo M. UP con 6 clips y extras de ser necesario. USG TF con barrido coronal, sagital y Doppler de la arteria cerebral anterior y media.
- 2) Por urgencia: por gravedad del paciente con rastreo “rápido” limitándose a los ejes necesarios para realizar las mediciones hemodinámicas pertinentes de acuerdo con la patología principal. UP con 6 clips principales. USG TF con barrido coronal, sagital y Doppler de la arteria cerebral anterior y media.

La evaluación hemodinámica del ventrículo izquierdo (VI) se basó en las siguientes mediciones:

- a) Fracción de expulsión del VI obtenido por método de Simpson y/o planimetría, registrando como valor afectado <2 desviaciones estándar según la edad gestacional y si se encuentra o no en periodo de transición.^{41,42}
- b) Fracción de acortamiento del VI (FA) expresado en porcentaje registrando como valor afectado <2 desviaciones estándar según el peso ⁴³.
- c) Gasto cardíaco (GC) del VI: con el mismo principio del gasto del VD, utilizando el área de la válvula aórtica⁴⁴.

La evaluación del conducto arterioso persistente (CAP) se basó en las siguientes mediciones (**Tabla 4**) de acuerdo con las recomendaciones del grupo europeo de interés especial de ecocardiografía realizada por el neonatólogo (NPE por sus siglas en inglés)^{45,46}:

Tabla 4. Valoración por EfN del Conducto Arterioso Permeable

Medida	CAP Pequeño	CAP Moderado	CAP Grande
Conducto arterioso			
Diámetro (mm)	< 1.5	1.5 – 2.0	>2.0
Proporción velocidad sistólica pico: velocidad diastólica mínima	< 2	2-4	> 4
Subrogados de sobrecarga pulmonar			
Proporción AI:Ao	< 1.5	1.5 – 2	> 2
Proporción E:A	< 1	1.0	> 1.0
TRIV (ms)	> 40	30 – 40	< 30
GCI (mL/kg/min)	< 200	200 – 300	> 300
Onda D de Doppler de vena pulmonar (m/s)	< 0.3	0.3 – 0.5	≥ 0.5
Flujo diastólico de la AP (m/s)	< 0.2	0.2 – 0.5	> 0.5
Marcadores de hipoperfusión sistémica (flujo diastólico)			
Aorta descendente	Anterógrado	Ausente	Reverso
Tronco celiaco	Anterógrado	Ausente	Reverso
Arteria cerebral media	Anterógrado	Anterógrado	Reverso

No se recomendó el cierre farmacológico si existía un proceso infeccioso en curso. No se utilizó manejo profiláctico. No se trataron conductos bidireccionales.

La evaluación hemodinámica del ventrículo derecho (VD) se basó en las siguientes mediciones:

- a) Gasto del VD: medido en mL/kg/min (área de la válvula pulmonar x ITV (integral del tiempo/velocidad) x frecuencia cardiaca), considerado como anormal debajo de una desviación estándar de la media dependiendo si es prematuro, de término y si esta durante o posterior al periodo de transición³³.
- b) TAPSE (Desplazamiento del anillo tricúspideo) en mm, considerando como afectado su índice <2 desviaciones estándar según la edad gestacional⁴⁷.
- c) Cambio de área fraccional (CAF), calculado en modo bidimensional en 4 cámaras o VD 3 cámaras tomar una imagen en tele diástole y otra en tele sístole con la siguiente fórmula: $\frac{\text{Área tele diastólica} - \text{Área tele sistólica}}{\text{Área tele diastólica}} \times 100$; expresado en porcentaje, considerando como anormal el valor menor de 35%⁴⁸.

La evaluación de la poscarga del VD (hipertensión arterial pulmonar) se basó en las siguientes mediciones de acuerdo con las recomendaciones del grupo europeo de interés especial de ecocardiografía realizada por el neonatólogo (NPE por sus siglas en inglés)⁴⁹:

- a) Presión sistólica del VD: Por ecuación de Bernoulli simplificada midiendo la velocidad pico de la regurgitación tricúspidea (en caso de existir). Solo se toma en cuenta si existe un espectro completo aplicando Doppler continuo del jet regurgitante.
- b) Presión media de la arteria pulmonar: Por ecuación de Bernoulli simplificada midiendo la velocidad pico de la insuficiencia pulmonar (en caso de existir). Solo se toma en cuenta si existe un espectro completo aplicando Doppler continuo del jet regurgitante.
- c) Configuración del septo interventricular considerando un septo plano como mas del 50% de la presión del VI y un movimiento septal paradójico como presión suprasistémica.
- d) Corto circuito bidireccional (derecha a izquierda en sístole) o de derecha a izquierda a través del foramen oval y/o conducto arterioso.

- e) Intervalos sistólicos del VD: Midiendo el tiempo transcurrido del inicio de la eyección de la válvula pulmonar al punto máximo de aceleración, así como el tiempo transcurrido del inicio al final de la eyección de la válvula pulmonar; considerando un tiempo de aceleración corto (inversamente proporcional a las resistencias vasculares pulmonares) menos de una desviación estándar dependiendo el peso y la edad post natal indizándolo por el tiempo de eyección y expresándolo como índice de resistencias vasculares pulmonares⁵⁰.

En el **UP** se exploraron seis áreas: superior anterior, inferior anterior y lateral de ambos lados; el grado de edema se clasificó de la siguiente manera⁵¹:

- a) **Edema leve:** Detección de 3 o más líneas entre dos espacios intercostales con prevalencia de áreas respetadas.
- b) **Edema moderado:** Detección de 3 a 7 líneas B entre dos espacios intercostales con aproximadamente 50% de áreas respetadas.
- c) **Edema severo:** Detección de más de 7 líneas B entre dos espacios intercostales generando áreas de pulmón blanco con aproximadamente 25% de áreas respetadas.
- d) **Pulmón blanco con consolidaciones subpleurales:** Pulmón blanco con broncograma de colapso.

Se realizó ultrasonido transfontanelar (UTF) con imágenes obtenidas en cortes coronal, sagital y parasagital, utilizando la fontanela anterior como ventana acústica donde el transductor se coloca en el centro de la fontanela anterior, realizando un barrido de adelante hacia atrás y para la obtención de los planos sagitales, rotando el transductor 90° identificando la línea media y desplazando hacia lateral a ambos lados, obteniendo cortes parasagitales de cada hemisferio.

Utilizando la ventana temporal, se visualizó el tallo para poder realizar valoración del polígono de Willis tomando el Doppler pulsado de la arteria cerebral media.

Los resultados se registraron en una base de datos actualizada diariamente con los registros del expediente clínico reportados en las evaluaciones de los médicos tratantes. En el caso de los pacientes que tuvieron una sola valoración y empeoraron durante la guardia siendo documentado por el Residente de Neonatología se codificó en la base el peor escenario y se documentó el empeoramiento.

IX. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizaron pruebas de normalidad en las variables cualitativas y aquellas con distribución paramétrica se describieron en promedio y desviación estándar. Las variables con distribución no normal se describen como medianas y rangos intercuartílicos. Se analizó las diferencias de las variables clínicas y ecocardiográficas entre cierre exitoso (un ciclo) contra cierre fallido con la Prueba de Exacta de Fisher y U de Mann Whitney. Se describió el comportamiento de las variables ecocardiográficas antes y después de los diferentes ciclos de tratamiento con la Prueba de Wilcoxon. La proporción de cambio antes y después del primer ciclo en el ultrasonido pulmonar se analizó con la Prueba de McNemar. Los Dopplers sistémicos antes y después de los diferentes ciclos de tratamiento se analizaron con la prueba de X lineal. Se utilizó el paquete estadístico SPSS (Statistics for Windows, Version 21.0).

X. DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Tabla 5. Descripción de variables.

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	DEFINICION OPERACIONAL	INDICADOR	TIPO DE VARIABLE
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha de valoración	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico	Días Meses Años	Cuantitativa Numérica
Edad corregida	Edad gestacional + edad cronológica – 40 semanas	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico	La edad corregida se expresa en semanas y días completos.	Cuantitativa numérica
Edad gestacional	Duración del embarazo calculada desde el primer día de la última menstruación normal hasta el nacimiento o hasta el evento gestacional en estudio.	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico	La edad gestacional se expresa en semanas y días completos.	Cuantitativa numérica
Sexo	Conjunto de características biológicas que definen al espectro de humanos como hombre o mujer	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico	Hombre Mujer	Cualitativa nominal

Recién nacido prematuro	Aquel que nace antes de completar la semana 37 de gestación.	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico	Extremos (menos de 28 a 34 semanas) Muy prematuros (28 a 32 semanas) Prematuros moderados a tardíos (32 a 37 semanas)	Cualitativa nominal
Peso	Indicador global de la masa corporal	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico	Peso en gramos.	Cuantitativa numérica
Frecuencia cardíaca	Número de latidos cardíacos en un minuto	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico, y se registrará un promedio de las primeras 24 horas.	< 100 100-120 120-150 150-180 > 180	Cuantitativa numérica
Tensión arterial	Cantidad de presión que se ejerce en las paredes de las arterias al desplazarse la sangre por ellas.	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico, y se registrará un promedio de las primeras 24 horas.	Se mide en milímetros de mercurio (mmHg).	Cuantitativa numérica
Modo de ventilación	Oferta de oxígeno a los alveolos	Se obtendrá mediante los datos de la historia clínica,	Aire ambiente Puntas nasales Casco cefálico Oxígeno indirecto Puntas de alto flujo Ventilación mecánica no invasiva Ventilación mecánica invasiva	Cualitativa nominal
Fracción inspirada de oxígeno (FiO ₂)	Es la concentración o proporción de oxígeno en la mezcla del aire inspirado.	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico, y se registrará un promedio de las primeras 24 horas	21 a 100%	Cuantitativa Numérica
Conducto arterioso persistente	Estructura vascular, que conecta la arteria pulmonar con la aorta descendente.	Se obtendrá mediante realización de ecocardiograma	Presente Ausente	Cualitativa dicotómica nominal
Tratamiento con paracetamol	Administración de dosis de paracetamol intravenoso como tratamiento para cierre de conducto arterioso permeable	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa nominal
Tratamiento con ibuprofeno	Administración de dosis de ibuprofeno como tratamiento para cierre de conducto arterioso permeable	Se obtendrá mediante los datos del expediente clínico	Presente Ausente	Cualitativa nominal

Patrón ultrasonográfico pulmonar	Visualización ultrasonográfica del parénquima pulmonar	Se obtendrá mediante realización de ultrasonido pulmonar	Pulmón normal Pulmón blanco Pulmón negro	Cualitativa nominal
Diámetro del conducto arterioso permeable	Clasificación dada al conducto arterioso según su diámetro en milímetros	Se mide en 2D sin color	Pequeño < 1.5 mm Moderado 1.5 a 3 mm Grande > 3 mm	Cualitativa ordinal
Proporción AI:Ao	Cociente que resulta entre el diámetro diastólico máximo de la aurícula izquierda y el diámetro sistólico máximo de la aorta a nivel de la válvula obtenidos por ecocardiografía en modo M	Modo M en eje largo	Pequeño < 1.5 mm Moderado 1.5 a 2 mm Grande > 2 mm	Cuantitativa continua
Proporción E:A	Relación entre onda de llenado ventricular temprano y contracción auricular.	Doppler pulsado a nivel de la válvula mitral	Pequeño < 1 mm Moderado 1 mm Grande > 1 mm	Cuantitativa continua
TRIV (ms)	Tiempo de relajación isovolumétrica, que es el tiempo transcurrido entre el cierre de la válvula aórtica y la apertura de la válvula mitral	Doppler pulsado en imagen de 5 cámaras entre la entrada de la mitral y salida de la aorta.	Pequeño >40 ms Moderado de 30 a 40 ms Grande <30 ms	Cuantitativa continua
GCI (mL/kg/min)	El gasto cardíaco (volumen sanguíneo eyectado por el corazón por minuto) es el producto de la frecuencia cardíaca (FC) y el volumen sistólico (VS).	Ver métodos	Pequeño <200 Moderado de 200 a 300 Grande > 300	Cuantitativa continua
Onda D de Doppler de vena pulmonar (m/s)	Onda en diástole del Doppler pulsado del retorno venoso pulmonar	Doppler pulsado del retorno venoso pulmonar en 4 cámaras	Pequeño <0.3 Moderado de 0.3 a 0.5 Grande ≥ 0.5	Cuantitativa continua
Flujo diastólico de la Arteria pulmonar izquierda(m/s)	Flujo de sangre a través de la arteria pulmonar durante la diástole cardíaca	Doppler pulsado de la arteria pulmonar izquierda	Pequeño <0.2 Moderado de 0.2 a 0.5 Grande ≥ 0.5	Cuantitativa continua
Diástole en aorta descendente	Flujo de sangre a través de la aorta descendente durante la diástole cardíaca	Doppler pulsado en aorta descendente	Pequeño: anterógrado Moderado: ausente Grande: reverso	Cualitativa nominal
Diástole en tronco celiaco	Flujo de sangre a través del tronco celiaco durante la diástole cardíaca	Doppler pulsado del tronco celiaco en corte subcostal	Pequeño: anterógrado Moderado: ausente Grande: reverso	Cualitativa nominal
Diástole en arteria cerebral media	Flujo de sangre a través de la arteria cerebral media durante la diástole cardíaca	Doppler pulsado de la arteria cerebral media en ventana temporal.	Pequeño: anterógrado Moderado: anterógrado Grande: reverso	Cualitativa nominal

XI. RESULTADOS DEL ESTUDIO

Durante el período de estudio que comprende del 1º de enero al 31 diciembre del 2019 en la UCIN del HIMFG se ingresaron un total de 274 recién nacidos. De estos 76 pacientes se les realizó valoración ecocardiográfica con una mediana de 2 estudios por paciente, dando un total de un total de 171 valoraciones ultrasonográficas. Se encontró una edad gestacional al nacimiento con una mediana de 32.4 semanas RIC (28-37.5) y al momento de realizar los estudios una edad corregida con una mediana de 36.5 RIC (30.5-39.9) con el menor de 24 semanas y el mayor de 54.5 semanas corregidas. En cuanto al peso al nacimiento se obtuvo una mediana de 2 kg con RIC (1.19-2.7) con un mínimo de 530 gramos y un máximo de 4.6 kilos. 16 pacientes fallecieron con una mortalidad del 21% (4 pacientes en cuidados paliativos neonatales). 158 estudios (92%) de los estudios fueron completos.

De las 171 valoraciones la principal causa de consulta fue la PCA con 60 consultas (35%), seguido de hipertensión pulmonar aguda (30%), hipertensión pulmonar crónica (22%) e inestabilidad hemodinámica (13). La **Tabla 6** presenta las recomendaciones emitidas tras la consulta por PCA.

TABLA 6. Recomendaciones emitidas posterior a la realización de ecocardiograma

RECOMENDACIÓN	Frecuencia
Seguimiento	19
Farmacológico	17
Expectante	12
Descartado	7
Quirúrgico	4
Milrinona profiláctica	1

De los 76 pacientes estudiados, se encontró un conducto arterioso permeable en 36 de ellos (47%) y en 81 consultas; en estas consultas se encontró un conducto de derecha a izquierda en 5 (6%), bidireccional en 14 (17%) y de izquierda a derecha en 62 (77%). De estos 36 pacientes (36%) se decidió cierre farmacológico en 13 en los que se consideró un CAP hemodinámicamente significativo (HS) y en el 27% de las consultas con un conducto permeable de izquierda a derecha. La **Tabla 7** muestra las características demográficas de estos 13 pacientes.

TABLA 7. Datos demográficos y características de la población con CAP HS

CARACTERÍSTICA	PACIENTES ESTUDIADOS	RANGO	MEDIANA
Número	13		
Edad gestacional, SDG	28.72 $\pm$ 3.23	24.5-37	28
Peso al nacimiento, gramos	1.34 $\pm$ 0.503	0.648-2.15	0.955
Esteroides prenatales	6 (46.1)		
Cafeína	11 (84.6)		
Administración de surfactante	10 (76.9)		
Sepsis temprana	6 (46.1)		
Sepsis nosocomial	7 (53.8)		
Masculino/Femenino	4/9		
PBN/PMBN/PEBN	3/2/8		
Ventilación inicial, %	62/15/23 ^a		
Enterocolitis necrosante IIIA	1 (7.6)		
Lesión renal aguda, AKIN3	4 (30.7)		
Displasia broncopulmonar G1/G2	2/6 (61.5)		
Hipertensión pulmonar	1 (7.6)		
Hemorragia pulmonar	1 (7.6)		
Leucomalacia periventricular	1 (7.6)		
Hemorragia intraventricular G1/G3	1/1 (15.4)		
a-Ventilación mecánica invasiva/CPAP/O2			
b- Los datos que se presentan con $\pm$ significan desviación estándar, (%) a menos que se especifique lo contrario			

De la población con CAP 69% fueron del sexo femenino y 30% del sexo masculino, en cuanto a la edad gestacional al nacimiento se encontró una mediana de 28 SDG, con edades gestacionales que van desde las 24.5 SDG a las 37 SDG, de acuerdo a esto los pacientes más afectados se encuentran en el rango de prematuridad extrema en un 76.9% (n=10), a término un 7.6% (n=1), al igual que pretérmino moderado 7.6% (n=1) y muy prematuro igualmente con 7.6% (n=1). En cuanto al peso encontramos una mediana de 955 gramos con rangos que van desde 648 gramos a 2150 gramos; un 61.5% (n=8) se encontró en peso extremadamente bajo al nacimiento, 15.3% (n=2) con peso muy bajo al nacimiento y 23% (n=3) con peso bajo al nacimiento. De los antecedentes perinatales encontramos baja administración de esteroides prenatales 46.1% (n=6), al momento del nacimiento en 76.9% (n=10) fue necesaria la administración de surfactante y en el 84.6% (n=11) se inició tratamiento con cafeína. En cuanto al aspecto infectológico, el 46.1% (n=6) curso con sepsis temprana y un

53.8% (n=7) a lo largo de su hospitalización presentaron sepsis nosocomial. Cabe destacar que no se recomendó tratamiento farmacológico si había un proceso infeccioso activo.

Dos pacientes recibieron tratamiento temprano a las 48 horas de vida sin embargo tuvieron complicaciones hemorrágicas y fallecieron. De los 13 pacientes fallecieron 3 (23%), en dos de ellos la causa fue atribuible al CAP. Un prematuro de 28 semanas que falleció en las primeras 48 horas tras el ingreso no se tomó en cuenta en el análisis ya que la primera consulta fue por inestabilidad hemodinámica con hipertensión pulmonar y un conducto bidireccional además de sepsis en el cual no se recomendó intervención para el conducto.

La estancia hospitalaria promedio fue de 49.4 días, con un promedio de 32.5 días en UCI y 16.9 días en UTI. El 100% de los pacientes presentaron al menos una complicación asociada al PCA, 7.7% (n=1) presentó hipertensión arterial pulmonar, hemorragia pulmonar, leucomalacia periventricular o enterocolitis necrotizante IIIA, un 15.4% presentó hemorragia periventricular (n=2) grado 3 y grado 1, en un 30.8% (n=4) presento lesión renal aguda AKIN III, la complicación que más se presentó en la población fue la displasia broncopulmonar con un 61.5% (n=8) en grados leve y moderado.

El 100% de los pacientes requirieron apoyo ventilatorio durante la hospitalización, de los 10 pacientes que sobrevivieron solo en uno de ellos se logró el egreso a domicilio sin apoyo de oxígeno. Se encontró un promedio de 15.7 días con uso de ventilación mecánica invasiva, en el caso del CPAP se encontró un promedio de 8.9 días, la ventilación con puntas nasales de alto flujo fue usada en un promedio de 6.4 días y posteriormente todos los pacientes excepto uno continuó con oxígeno suplementario de bajo flujo a través de puntas nasales hasta el egreso y con utilización domiciliaria. Se documentó el uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria en uno de los pacientes aproximadamente 8 horas previas a su deceso por hemorragia pulmonar.

La mediana de edad gestacional al momento de recibir el tratamiento fue de 30 SDG con rango que va desde las 26.2 SDG hasta las 41.1 SDG. Durante el primer ciclo de tratamiento 9 pacientes recibieron paracetamol y 4 pacientes recibieron ibuprofeno. De los 9 pacientes tratados con paracetamol en 5 fue exitoso el cierre posterior al primer ciclo (55%); de los 4 pacientes tratados con ibuprofeno obtuvimos un cierre

exitoso en 3 (75%) tras el primer ciclo. Globalmente los pacientes sometidos a tratamiento farmacológico el 53% (n=7) tuvo un cierre exitoso posterior al primer ciclo de tratamiento y un paciente falleció por complicaciones atribuibles al conducto (hemorragia pulmonar). No hubo diferencias significativas entre los grupos que cerraron tras el primer ciclo a excepción que fueron más pequeños en cuanto a edad gestacional (**Tabla 8**).

TABLA 8. Análisis bivariado de las variables ecocardiográficas y terapéuticas entre sujetos con y sin cierre exitoso.

		Exitoso			No exitoso			Valor de p
		Frecuencia	%		Frecuencia	%		
Sexo	Hombre	4	50		0	0		0.05
	Mujer	4	50		5	100		
Tratamiento								
Tratamiento	PARACETAMOL	5	62.5		4	80		0.5
	IBUPROFENO	3	37.5		1	20		
		mediana	p-25	p75	mediana	p25	p75	
Edad Gestacional		28.7	28	30.25	31.1	31	32.4	0.04
FC		167.5	156.5	170	160	157	170	0.1
FR		66.5	54	71	56	50	60	0.4
Presión sistólica		62.5	57	82.5	54	52	56	0.09
Presión Diastólica		34	22.5	46	23	22	27	0.22
E/A		0.84	0.81	0.92	0.9	0.72	0.99	1
TRIV		40	30	43.5	47	40	53	0.1
AI:Ao		1.82	1.72	2	1.92	1.85	1.93	0.5
Velocidad Diastólica Vena pulmonar		45.5	42	51.5	41	36	66	0.6
Velocidad de vena pulmonar		53	48.5	73.5	62	48	69	1
GC derecho		263	227	287.5	192	158	332	0.6
TAPSE		7.05	6.1	8.7	7.7	6.1	7.8	0.7
CAF		52.5	50	57	46	43	51	0.2
PSVD		25	25	25	35	26	44	1
TEVP		157	153.5	168	172	167	193	0.06
TAAP		48.5	43	53.5	73	53	77	0.09
GC izquierdo		386.5	299	464	266	261	428	0.2
FEVI		71	68	72	68.5	65.5	70.5	0.2
FAC		37.5	36.5	38.5	36	33	38	0.3
FEVI por Simpson		67	64	71	65	63	72	1
FO		2	1.35	2.35	1.8	1.5	1.9	0.8
* Prueba de Exacta de Fisher resto de las variables con prueba de U de Mann Whitney								

De los 5 pacientes en los que el conducto permaneció HS se dio un nuevo ciclo en 4 y se operó un paciente. De los 4 que recibieron un segundo ciclo dos cerraron (50%). Los dos conductos que permanecieron HS uno se operó y el otro recibió un tercer ciclo y se logró constricción farmacológica (Recién nacido de término temprano con conducto grande y síntomas respiratorios esperando evitar cirugía).

Se documentó junto con la constricción farmacológica del conducto (diámetro) una disminución estadísticamente significativa de los subrogados de sobrecarga pulmonar (Disminución de la proporción E/A, disminución de la velocidad de la onda D pulmonar y gasto cardiaco izquierdo). **Tabla 9.**

Tabla 9. Diferencias de las evaluaciones ecocardiográficas posterior al término de ciclo farmacológico

	Primer ciclo			Segundo ciclo			Tercer ciclo			P
	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	Mediana	P25	P75	
Diámetro PCA	2.8	2.6	3.3	1.35	1.2	2.25	2.9	2.8	3	0.05
E/A	0.84	0.8	0.92	0.8	0.69	0.84	1	0.99	1	0.05
TRIV	40	33	47	56.5	48.5	67	51	43	59	NS
AI:Ao	1.85	1.73	1.93	1.4	1.33	1.73	1.73	1.56	1.9	NS
VDAPV	43	41	54	21	12	31	68.5	48	89	NS
DP	54	48	72	35	33	42	56.5	35	78	0.05
GC derecho	254	192	292	255	237.5	299.5	201.5	196	207	0.05
TAPSE	7.2	6.1	8.3	7.3	6.1	8.4	8.9	8	9.8	0.05
CAF	51	46	55	51	43	53	44.5	35	54	NS
PSVD	26	25	44	52	52	52				NS
GC izquierdo	337	273	456	254	231.5	289.5	356	290	422	0.05
FEVI	70	67.5	72	66.5	61.5	73	73	70	76	NS
FA	37.5	35.5	38	34.5	31	38.5	39.5	37	42	NS
FEVI Simpson	66.5	63.5	71	66	60	70	67	62	72	NS
FO (mm)	1.9	1.5	2.1	1.3	1.15	1.65	1.9	1.8	2	NS
Prueba de Wilcoxon										

Como parte de la evaluación hemodinámica de los pacientes, se realizó UP a cada uno de ellos, en el 100% se encontró alguna alteración: el 15% (n=2) presentaron edema leve, el 54% (n=7) edema moderado, 8% (n=1) edema severo y 23% (n=3) presentaron la forma más grave de patrón ultrasonográfico que es pulmón blanco.

Tabla 10.

Tabla 10. Hallazgos en el ultrasonido pulmonar de los pacientes con diagnóstico de PCA por ecocardiograma.

Diagnóstico	Frecuencia (n)
Edema moderado	22
Edema leve	21
Pulmón blanco con broncograma de colapso	7
Edema severo	6
Normal	3
Hemorragia pulmonar	1
Alteración	95%

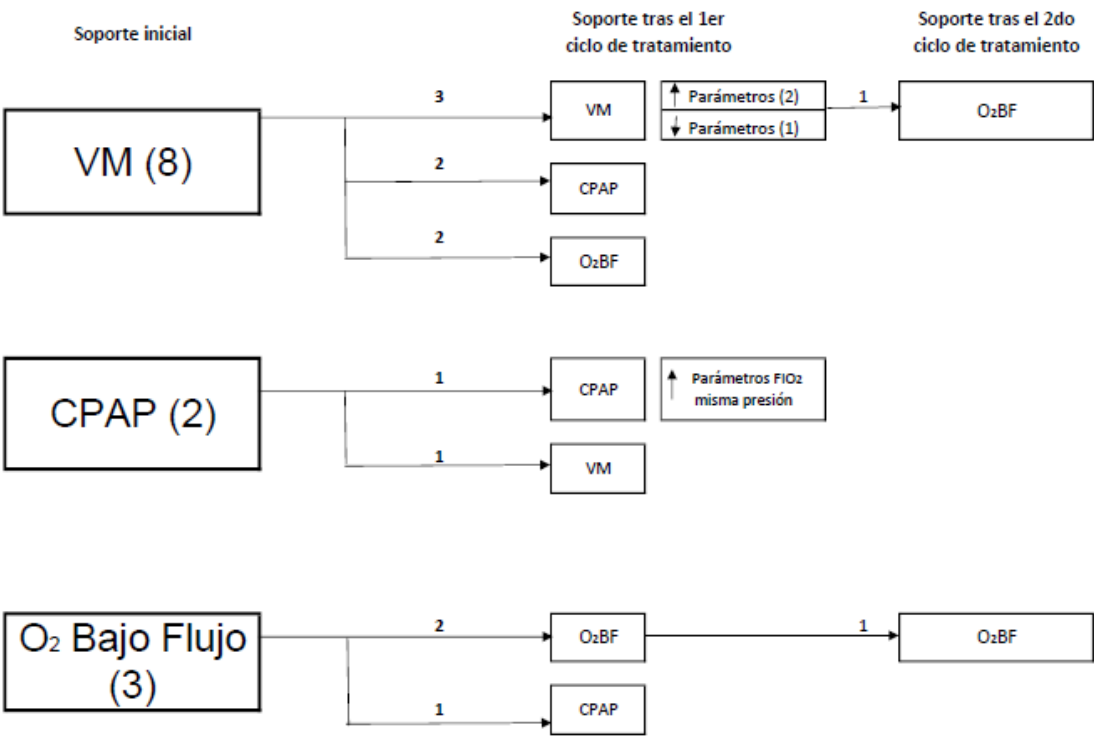
Al término del primer ciclo de tratamiento farmacológico se realizó una nueva valoración ultrasonográfica para evaluar si existía un cambio en el patrón pulmonar que reflejara de manera indirecta una mejoría hemodinámica en el paciente encontrando estadísticamente significativo la disminución en el grado de afección pulmonar en cada paciente predominando ahora el edema leve en el 50% de los casos, por lo cual se encontró una proporción con cambio en el 46.15% de los pacientes con el inconveniente que para la segunda evaluación uno de los pacientes había fallecido. **Tabla 11.**

Tabla 11. Cambios en el grado de afectación pulmonar después del tratamiento farmacológico

	Primera evaluación		Segunda evaluación		Proporción cambio		valor de p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Edema leve	2	15	6	50	4	30.77	0.001
Edema moderado	7	54	2	17			0.001
Edema severo	1	8	3	25	2	15.38	0.001
Pulmón blanco	3	23	1	8			0.001
Prueba de McNemar Para la segunda evaluación, un paciente falleció							

Los cambios en los subrogados ecocardiográficos de sobrecarga pulmonar y UP anormal se vieron reflejados en el cambio del soporte ventilatorio lográndose una progresión (disminución del soporte) en el 30% tras el primer ciclo (4 de 13). Tras el segundo ciclo se logró disminuir el soporte de uno de cuatro tratados (25%). Ver **Figura 2**.

Figura 2. Evolución del apoyo ventilatorio en los pacientes al inicio y posterior al primer y segundo ciclo de tratamiento.



Al comparar los datos de hipoperfusión sistémica se documentó una mejoría (paso de tener la diástole reversa o ausente a presente) tras el manejo farmacológico. Ver **Tabla 12**. Todos los pacientes se decidió manejo con aorta descendente con diástole reversa y alteraciones en el 62% del Doppler del tronco celiaco y 23% de la cerebral media.

Tabla 12. Comparación de los datos ultrasonográficos de hipoperfusión sistémica posterior al término de los ciclos de tratamiento farmacológico

	Primer ciclo		Segundo ciclo		Tercer ciclo		valor de p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
Paracetamol	9	69	2	15	0	0	0.01
Ibuprofeno	4	31	2	15	1	8	
Quirúrgico	0	0	1	8	1	8	
ACM				0		0	
Normal	10	77	10	77	2	15	<0.001
Ausente	1	8	2	15	0	0	
Reverso	2	15	0	0	0	0	
Tronco Celiaco				0		0	
Normal	5	38	10	77	0	0	<0.001
Ausente	4	31	1	8	0	0	
Reverso	4	31	1	8	2	15	
AD				0		0	
Normal	0	0	8	62	0	0	<0.001
Ausente	0	0	1	8	0	0	
Reverso	13	100	3	23	2	15	
Prueba de X lineal							

ACM: Arteria cerebral media, AD: Aorta descendente.

En las valoraciones postquirúrgicas se encontró un gasto cardiaco <200 ml/kg/min a la hora de la ligadura en un paciente que recibió milrinona profiláctica sin complicaciones post operatorias.

En el UTF Se encontró hemorragia intraventricular grave en 2 de las valoraciones, así como hemorragia intraventricular leve en 6 de las 60 valoraciones realizadas por CAP.

TABLA 13. Hallazgos en el ultrasonido transfontanelar de los pacientes con diagnóstico de PCA por ecocardiograma.

Diagnóstico	Frecuencia (n)
Normal	50
HIV GI	6
HIV G4	2
Leucomalacia periventricular	1
Dilatación de la cisterna Magna y cerebelo pequeño	1

XII. DISCUSIÓN

El CAP se considera la cardiopatía más común en México, el HIMFG es un centro hospitalario de referencia para pacientes con patologías de tercer nivel de atención y no cuenta con atención obstétrica por lo que todos nuestros pacientes estudiados son referidos de alguna otra institución médica. Debido a lo anterior no nos es posible determinar una incidencia de CAP específica para nuestro medio. Sin embargo, durante el 2019 se tuvieron un total de 274 ingresos a la terapia intensiva neonatal de los cuales 36 pacientes fueron diagnosticados con CAP HS lo que representa una frecuencia de 13.1%.

No se cuentan con datos epidemiológicos oficiales, sin embargo, en nuestro país el Instituto Nacional de Cardiología reporta una frecuencia de 24.84%, el CMN La Raza reporta un 20.8%, y en un estudio retrospectivo durante el año 2011 al 2015 realizado en el CMN 20 de noviembre se reporta una frecuencia de 33%⁵².

En nuestro estudio encontramos una predominancia en el sexo femenino con un 69.2%, lo que nos da una proporción femenino : masculino de 2.25:1 lo que coincide con los reportes previos donde se refiere una proporción femenino masculino de 2:1⁵³.

El manejo del CAP sigue siendo un tema controversial en neonatología, principalmente en la decisión de dar un tratamiento o dejar un manejo expectante. Así mismo no hay un consenso de lo que constituye un CAP HS⁵⁴.

Recientemente Clyman y colaboradores (2018) compararon el manejo farmacológico vs tratamiento conservador “PDA-TOLERATE” (the PDA: TO LEave it alone or

Respond And Treat Early Trial) en neonatos con conductos moderados a grandes <28 semanas al final de la primera semana. El tratamiento farmacológico no mostro reducir los conductos quirúrgicos, la presencia de un CAP al alta y no mejoró enterocolitis, displasia broncopulmonar, complicaciones hemorrágicas y muerte. Así mismo retrasó la alimentación y se encontró en el grupo de tratamiento un incremento de sepsis nosocomial y muerte⁵⁵. Sin embargo, los criterios ecocardiográficos fueron limitados y en un análisis posterior de los neonatos que su tratante no quiso enrolar (al considerar que estaban muy enfermos y prefirieron dar tratamiento) se encontró que a pesar de que fue un grupo con menor edad gestacional y recibir mayor soporte respiratorio tuvieron menores tasas de complicaciones respiratorias tardías incluyendo displasia broncopulmonar y muerte cuando se trataron $\geq$ del día 6⁵⁶. Actualmente hay un ensayo en curso en Europa tratando de demostrar la no inferioridad de un manejo conservador vs tratar el conducto⁵⁷. Esto demuestra que hay opiniones divididas acerca del manejo óptimo del conducto, pero también refleja el error de considerar tratar todos o ninguno.

Durante el año 2019 de las 60 consultas por CAP se recomendó manejo expectante (conservador) el 20% y se descartó flujo transductal el 12% de las valoraciones. Se decidió manejo farmacológico en el 28% de las consultas. De las 4 recomendaciones quirúrgicas tres sucedieron tras manejo farmacológico fallido y una se recomendó el cierre farmacológico ya que el paciente tenía otras comorbilidades (atresia esofágica).

Del total de valoraciones con donde se documentó un conducto arterioso (N=81) se intervino en el 21% de las ocasiones. Recientemente se estudió la asociación entre las tasas de tratamiento (farmacológico o quirúrgico) estudiando neonatos entre 24 y 28 semanas de gestación; 39096 neonatos fueron estudiados con una tasa de tratamiento promedio de 45%. Se encontró que tanto las tasas bajas como altas de tratamiento se asociaron con muerte o alteraciones en el neurodesarrollo por lo que se recomienda un abordaje moderado cuidando la selección de pacientes⁵⁸.

La mayor cantidad de pacientes afectados por CAP HS se encontraron en el rango de prematuridad extrema con una mediana de edad de 28 semanas y un peso ≤ 1000 gr como se ha reportado en la literatura en donde reportan una incidencia variable entre 18 a 77% en los recién nacidos menores de 1500 g, con una disminución en la incidencia según aumenta el peso y la edad gestacional⁵⁹. La mediana de edad gestacional al momento de recibir el tratamiento fue de 30 SDG con rango que va

desde las 26.2 SDG hasta las 41.1 SDG. Al ser un hospital de referencia recibimos pacientes mas grandes que los reportados en la literatura que se benefician mas del cierre farmacológico (≤ 28 semanas). En nuestro estudio el grupo de pacientes que respondió mejor al primer tratamiento fueron los más pequeños. Solamente se trató un neonato de término temprano que ingresó con una infección viral, pero tras su resolución permaneció con un CAP grande. Se dieron tres ciclos con lo que se logró constricción farmacológica y mejoraron las condiciones respiratorias. Se dio de alta de la consulta externa de Cardiología.

Se logró constricción farmacológica (excluyendo los que fueron a ligadura o fallecieron) en el 61% (46% con el primer ciclo). Dentro de la valoración ecocardiográfica recientemente se ha insistido en la necesidad de un enfoque multimodal que evalúe además del diámetro del conducto marcadores de sobrecarga pulmonar e hipoperfusión sistémica. Se documentó mejoría en estos índices con la constricción farmacológica. Una variable no estudiada adecuadamente fue la función diastólica que inherentemente está afectada en el prematuro. El equipo con el que se hicieron los estudios durante 2019 no contaba con la posibilidad de hacer Doppler tisular que ayuda de manera importante a definir la función diastólica. La presencia de disfunción diastólica en el VI puede generar hipertensión pulmonar venosa y comprometer el desempeño del VD teniendo participación en la aparición de hemorragia pulmonar e incremento en las necesidades de ventilación^{60,61}. El-Khuffash y colaboradores utilizaron la misma escala de severidad de conducto que el presente estudio junto con Doppler tisular y lograron la predicción de la aparición de muerte y displasia broncopulmonar⁶².

Diversos estudios ecocardiográficos y por resonancia magnética cardiaca han mostrado que el marcador que más se correlaciona a un volumen de corto circuito significativo es la aorta descendente con diástole reversa^{5,63}. El 100% de los pacientes se trataron con diástole reversa en la aorta mejorando en el 54% tras el primer ciclo. En cuanto a los otros dos marcadores de hipoperfusión sistémica se publicó recientemente el análisis de la diástole anormal en tronco celiaco y arteria cerebral media con mortalidad antes del alta, displasia broncopulmonar y enterocolitis necrosante (confirmada)⁶⁴. Se encontró asociación de la cerebral media pero no del tronco celiaco. En nuestro estudio el 23% tenían alteraciones en la cerebral media y 62% en el tronco celiaco.

Así mismo se documentó mejoría en el USG pulmonar lo que refleja la disminución de edema tras el manejo. El éxito de la progresión del apoyo ventilatorio tras la constricción del conducto fue discreto mejorando en un 30% con el primer ciclo y en un 25% con el segundo.

Las complicaciones encontradas en nuestro estudio corresponden a las referidas en la literatura en la que encontramos que la displasia broncopulmonar es la complicación más frecuentemente reportada. La hemorragia intraventricular grave se presentó en 2 pacientes que fallecieron.

Sigue existiendo heterogeneidad en los fármacos utilizados. En el PDA TOLERATE el fármaco con menos efectividad fue el paracetamol (aunque se utilizó por 5 días y fue vía oral e intravenosa). En la revisión referida de Mitra y colaboradores³⁰ el éxito del tratamiento farmacológico entendido como el cierre del conducto arterioso posterior a un ciclo de tratamiento se presentó 67.4%. El fármaco más efectivo fue la dosis alta de ibuprofeno oral.

Durante el primer ciclo de tratamiento 9 pacientes recibieron paracetamol y 4 pacientes recibieron ibuprofeno. De los 9 pacientes tratados con paracetamol en 5 fue exitoso el cierre posterior al primer ciclo (55%); de los 4 pacientes tratados con ibuprofeno obtuvimos un cierre exitoso en 3 (75%) tras el primer ciclo. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

En cuanto al momento de dar tratamiento los dos pacientes con tratamiento dirigido temprano tuvieron complicaciones hemorrágicas y fallecieron. Aquí persiste la incertidumbre si este tipo de manejo podría prevenir estas complicaciones y se dio de forma tardía con el retraso que implica el traslado a nuestra unidad. Un gran problema de los ensayos que analizan este abordaje es que el grupo control frecuentemente es tratado por la gravedad o los neonatos graves no son enrolados en el grupo control por darles tratamiento. En estos casos se trataba de pacientes gravemente enfermos pero que tras hacer el análisis el CAP tenía un papel preponderante en la sintomatología.

XIII. CONCLUSIÓN

Durante el 2019 en 76 pacientes se realizaron 171 valoraciones de las cuales el 47% tenían un CAP. Tras hacer una valoración para determinar si era un CAP HS se trató a 13 pacientes (36%). Se logró constricción farmacológica en el 61%. Con dos defunciones atribuibles al CAP. Se documentó mejoría en los parámetros ecocardiográficos y del UP tras la constricción farmacológica. 15% tuvieron hemorragia intraventricular grave.

XIV. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Revisión de expedientes de pacientes	Enero 2019 a diciembre 2019
Creación de base de datos	Enero 2020
Análisis de estudios	Febrero a Marzo 2020
Análisis y entrega de resultados	Abril a Mayo 2020

XV. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio a realizar se basa en revisión de expedientes y características clínicas de pacientes internados en la Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de México, por lo que las valoraciones a realizar se encuentran autorizadas dentro de la autorización de hospitalización firmada al ingreso a esta unidad hospitalaria. Por lo que no se consideró la necesidad de consentimientos informados específicos ni necesidad de someter dicho estudio a comité de ética.

XVI. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Dentro de las limitaciones consideradas en el estudio se encontraron los pacientes que fueron valorados únicamente por el servicio de cardiología quienes no utilizan el mismo protocolo de valoración que el realizado por la Unidad de Cuidados Intensivos, la posibilidad de falta de valoraciones ultrasonográficas pulmonares en algunos pacientes. Así mismo a pesar de ser un centro de referencia para cuidados neonatales intensivos se presentó un tamaño de muestra menor al esperado para el período de tiempo del estudio.

XVII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- ¹ Sankar MN, Bhombal S, Benitz WE. PDA: To treat or not to treat. *Congenit Heart Dis*. 2019 Jan;14(1):46-51. doi: 10.1111/chd.12708.
- ² Muñoz V. (2015). Causas de Morbimortalidad del paciente menor de un kilo del Hospital Infantil de México 2010-2014 (Tesis para obtener el grado de especialista en medicina Neonatología). UNAM 2015.
- ³ P J McNamara and A Sehgal. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *ArchDis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92: F424–F427.
- ⁴ Elgin TG, McNamara PJ, Giesinger RE. Dichotomizing the spectrum of ductal shunt places long-term outcomes research at risk. *J Pediatr*. 2019 Jun;209:257. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.02.006.
- ⁵ de Freitas Martins F, Ibarra Ríos D, F Resende MH, Javed H, Weisz D, Jain A, de Andrade Lopes JM, McNamara PJ. Relationship of Patent Ductus Arteriosus Size to Echocardiographic Markers of Shunt Volume. *J Pediatr*. 2018 Nov;202:50-55.e3. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.06.045.
- ⁶ Singh Y. Ecocardiographic Evaluation of Hemodynamics in neonates and children. *Front pediatr*. 2017; 5:201. doi:10.3389/fped.2017.00201
- ⁷ Ibarra-Ríos D, Márquez-González H, Quiroga-Valdés A, Guzmán-Arce A, Villanueva-García D, Villegas-Silva R. Análisis de los resultados del programa de ecocardiografía funcional neonatal en un hospital pediátrico de tercer nivel. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2020;. En prensa.
- ⁸ Krichenko A1, Benson LN, Burrows P, Möes CA, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol*. 1989 Apr 1;63(12):877-80 DOI: 10.1016/0002-9149(89)90064-7.
- ⁹ McNamara PJ, Jain A. Patent ductus arteriosus treatment in preterm infants-time to consider shunt volume? *J Perinatol*. 2013 Mar;33(3):248-9. doi: 10.1038/jp.2012.104.
- ¹⁰ Vázquez-Antona CA, Vallejo M, Becerra RB, González A, Hernández AB, Barrón JV. Treatment of patent ductus arteriosus. Comparison of costs between surgical and trans-catheter closures in a public institution. *Arch Cardiol Mex*. 2004 Oct-Dec;74(4):276-82.

-
- ¹¹ Meera Narayanan-Sankar and Ronald I. Clyman. Pharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Neonate. *NeoReviews* August 2003, 4 (8) e215-e221; DOI: <https://doi.org/10.1542/neo.4-8-e215>
- ¹² Benitz WE, Committee on Fetus and Newborn American Academy of Pediatrics. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*. 2016;137(1). doi:10.1542/peds.2015-3730.
- ¹³ Little DC, Pratt TC, Blalock SE, Krauss DR, Cooney DR, Custer MD. Patent ductus arteriosus in micropreemies and full-term infants: the relative merits of surgical ligation versus indomethacin treatment. *J Pediatr Surg*. 2003 Mar;38(3):492-6. doi: 10.1053/jpsu.2003.50086.
- ¹⁴ Piña P. (2005). Morbimortalidad del RN con peso < 1500 g en la UCIN del Hospital Infantil de México Federico Gómez en el periodo del 1° de agosto del 2001 al 31 de julio del 2004 (Tesis para obtener el grado de especialista en medicina Neonatología). UNAM 2005.
- ¹⁵ Calderón-Colmenero J. La regionalización de la atención de cardiopatías congénitas: una meta pendiente. *Arch Cardiol Mex*. 2019;89(2):150-159. doi: 10.24875/ACM.M19000031.
- ¹⁶ Atiq M, Aslam N, Kazmi KA. Transcatheter Closure of Small-to-Large Patent Ductus Arteriosus with Different Devices: Queries and Challenges. *J Invasive Cardiol* 2007;19(7):295-298.
- ¹⁷ El-Mashad AE, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):233-240.
- ¹⁸ Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health*. 1994;30(5): 406-411.
- ¹⁹ Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Effects on Neonatal Outcomes. *J Pediatr*. 2017 Aug;187:119-126.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2017.03.021.

-
- ²⁰ Yeh TF, Raval D, Luken J, et al. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: a scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. *Crit Care Med*. 1981;9(9):655–7.
- ²¹ Wyllie J. Neonatal echocardiography. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(3):173-180.
- ²² Fink D, El-Khuffash A, McNamara PJ, Nitzan I, Hammerman C. Tale of Two Patent Ductus Arteriosus Severity Scores: Similarities and Differences. *Am J Perinatol*. 2018 Jan;35(1):55-58. doi: 10.1055/s-0037-1605576. Epub 2017 Aug 8.
- ²³ Jain A, Shah PS. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr*. 2015 Sep;169(9):863-72. doi: 10.1001/jamapediatrics.2015.0987.
- ²⁴ Constance JE, Reith D, Ward RM, et al. Risk of nonsteroidal anti-inflammatory drug-associated renal dysfunction among neonates diagnosed with patent ductus arteriosus and treated with gentamicin.
- ²⁵ Benitz WE. Patent ductus arteriosus. In: Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, eds. *Fanaroff & Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; 2015:1223-1229.
- ²⁶ Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: a continuing conundrum for the neonatologist? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(4): 272-277.
- ²⁷ Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al.; Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms Investigators. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001 Jun; 344(26): 1966–72.
- ²⁸ Yllescas-Medrano E, Fernández-Carrocer LA, San Miguel-Armenta A. Indometacina intravenosa en la prevención de la hemorragia intraventricular en recién nacidos con peso menor o igual a 1,750 g, sometidos a ventilación asistida. *Perinatol Reprod Hum*. 2001;15(3):176-180.
- ²⁹ Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014 Mar;99(2):F99-F104. doi: 10.1136/archdischild-2013-304695.
- ³⁰ Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2012 Jun; 160(6): 929– 35.e1.

-
- ³¹ Edstedt Bonamy AK, Gudmundsdottir A, Maier RF, Toome L, Zeitlin J, Bonet M, et al.; collaborators from the EPICE Research Group. Patent ductus arteriosus treatment in very preterm infants: a European population based cohort study (EPICE) on variation and outcomes. *Neonatology*. 2017; 111(4): 367–75.
- ³² Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018 Mar; 319(12): 1221–38.
- ³³ Backes CH, Kennedy KF, Locke M, Cua CL, Ball MK, Fick TA, Rivera BK, Smith CV, Holzer RJ, Boe BA, Berman DP, Bergersen L, Armstrong AK. Transcatheter Occlusion of the Patent Ductus Arteriosus in 747 Infants <6 kg: Insights From the NCDR IMPACT Registry. *JACC Cardiovasc Interv*. 2017;10(17):1729. Epub 2017 Aug 16.
- ³⁴ Backes CH, Giesinger RE, Rivera BK, Berman DP, Smith CV, Cua CL, Kelleher KJ, McNamara PJ, Slaughter JL. Percutaneous Closure of the Patent Ductus Arteriosus in Very Low Weight Infants: Considerations Following US Food and Drug Administration Approval of a Novel Device. *J Pediatr*. 2019 Oct;213:218-221. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.05.062.
- ³⁵ Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E., Schimmel M. S, Kaplan M., Fink D. Ductal closure with paracetamol: A surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics*. 2011;128(6):e1618–e1621. doi: 10.1542/peds.2011-0359.
- ³⁶ Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Sep 28;9(9):CD003481. doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub7.
- ³⁷ Al-Lawama M, Alammori I, Abdelghani T, Badran E. Oral paracetamol versus oral ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus. *Journal of International Medical Research* 2017;46(2):811–8. DOI: 10.1177/0300060517722698
- ³⁸ Giesinger RE, Bischoff AR, McNamara PJ. Anticipatory perioperative management for patent ductus arteriosus surgery: Understanding postligation cardiac syndrome. *Congenit Heart Dis*. 2019 Mar;14(2):311-316. doi: 10.1111/chd.12738.
- ³⁹ Jain A, Sahni M, El-Khuffash A, Khadawardi E, Sehgal A, McNamara PJ. Use of targeted neonatal echocardiography to prevent postoperative cardiorespiratory instability after patent ductus arteriosus ligation. *J Pediatr*. 2012 Apr;160(4):584-589.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2011.09.027.

-
- ⁴⁰ Bixler GM, Powers GC, Clark RH, Walker MW, Tolia VN. Changes in the diagnosis and management of patent ductus arteriosus from 2006 to 2015 in United States neonatal intensive care units. *J Pediatr*. 2017; 189:105-112.
- ⁴¹ Jain A, El-Khuffash AF, Kuipers BCW, Mohamed A, Connelly KA, McNamara PJ, Jankov RP, Mertens L. Left Ventricular Function in Healthy Term Neonates During the Transitional Period. *J Pediatr*. 2017 Mar;182:197-203.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.11.003.
- ⁴² James AT, Corcoran JD, Jain A, McNamara PJ, Mertens L, Franklin O, El-Khuffash AF. Assessment of myocardial performance in preterm infants less than 29 weeks gestation during the transitional period. *Early Hum Dev*. 2014 Dec;90(12):829-35. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2014.09.004.
- ⁴³ Walther FJ, Siassi B, King J, Wu PY. Echocardiographic measurements in normal preterm and term neonates. *Acta Paediatr Scand*. 1986 Jul;75(4):563-8. DOI: 10.1111/j.1651-2227.1986.tb10251.x
- ⁴⁴ de Boode WP, van der Lee R, Horsberg Eriksen B, Nestaas E, Dempsey E, Singh Y, Austin T, El-Khuffash A; European Special Interest Group Neonatologist Performed Echocardiography' (NPE). The role of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of neonatal shock. *Pediatr Res*. 2018 Jul;84(Suppl 1):57-67. doi: 10.1038/s41390-018-0081-1
- ⁴⁵ van Laere D, van Overmeire B, Gupta S, El-Khuffash A, Savoia M, McNamara PJ, Schwarz CE, de Boode WP; European Special Interest Group 'Neonatologist Performed Echocardiography' (NPE). Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2018 Jul;84(Suppl 1):46-56. doi: 10.1038/s41390-018-0077-x.
- ⁴⁶ Weisz D, Jain A, McNamara PJ. Patent Ductus Arteriosus. *Journal* 2016. ISBN 978-987-3954-20-7.
- ⁴⁷ Koestenberger M, Nagel B, Ravekes W, Urlesberger B, Raith W, Avian A, Halb V, Cvirn G, Fritsch P, Gamillscheg A. Systolic right ventricular function in preterm and term neonates: reference values of the tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) in 258 patients and calculation of Z-score values. *Neonatology*. 2011;100(1):85-92. doi: 10.1159/000322006.

-
- ⁴⁸ Jain A, Mohamed A, El-Khuffash A, Connelly KA, Dallaire F, Jankov RP, McNamara PJ, Mertens L. A comprehensive echocardiographic protocol for assessing neonatal right ventricular dimensions and function in the transitional period: normative data and z scores. *J Am Soc Echocardiogr.* 2014 Dec;27(12):1293-304. doi: 10.1016/j.echo.2014.08.018.
- ⁴⁹ de Boode WP, Singh Y, Molnar Z, Schubert U, Savoia M, Sehgal A, Levy PT, McNamara PJ, El-Khuffash A; European Special Interest Group 'Neonatologist Performed Echocardiography' (NPE). Application of Neonatologist Performed Echocardiography in the assessment and management of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatr Res.* 2018 Jul;84(Suppl 1):68-77. doi: 10.1038/s41390-018-0082-0.
- ⁵⁰ Patel MD, Breatnach CR, James AT, Choudhry S, McNamara PJ, Jain A, Franklin O, Hamvas A, Mertens L, Singh GK, El-Khuffash A, Levy PT. Echocardiographic Assessment of Right Ventricular Afterload in Preterm Infants: Maturation Patterns of Pulmonary Artery Acceleration Time Over the First Year of Age and Implications for Pulmonary Hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 2019 Jul;32(7):884-894.e4. doi: 10.1016/j.echo.2019.03.015
- ⁵¹ Girona-Alarcón M, Cuaresma-González A, Rodríguez-Fanjul J, Bobillo-Perez S, Inarejos E, Sánchez-de-Toledo J, Jordan I, Balaguer M. LUCAS (lung ultrasonography in cardiac surgery) score to monitor pulmonary edema after congenital cardiac surgery in children. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2020 Mar 26;1-6. doi: 10.1080/14767058.2020.1743660
- ⁵² San Luis- Miranda R et al. Guía de persistencia del conducto arterioso, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2012; 50 (4): 453-463.
- ⁵³ Schneider DJ. The patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults. *Semin Perinatol.* 2012 Apr;36(2):146-53. doi: 10.1053/j.semperi.2011.09.025.
- ⁵⁴ Smith A, EL-Khuffash A, F: Defining "Haemodynamic Significance" of the Patent Ductus Arteriosus: Do We Have All the Answers? *Neonatology* 2020. doi: 10.1159/000506988
- ⁵⁵ Clyman RI, Liebowitz M, Kaempf J, Erdeve O, Bulbul A, Håkansson S, Lindqvist J, Farooqi A, Katheria A, Saubaran J, Singh J, Nelson K, Wickremasinghe A, Dong L, Hassinger DC, Aucott SW, Hayashi M, Heuchan AM, Carey WA, Derrick M, Fernandez E, Sankar M, Leone T, Perez J, Serize A; PDA-TOLERATE (PDA: TO LEave it alone

or Respond And Treat Early) Trial Investigators. PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *J Pediatr*. 2019 Feb;205:41-48.e6. doi: 10.1016/j.jpeds.2018.09.012.

⁵⁶ Liebowitz M, Katheria A, Saubaran J, Singh J, Nelson K, Hassinger DC, Aucott SW, Kaempf J, Kimball A, Fernandez E, Carey WA, Perez J, Serize A, Wickremasinghe A, Dong L, Derrick M, Wolf IS, Heuchan AM, Sankar M, Bulbul A, Clyman RI; PDA-TOLERATE (PDA: TOLEave it alone or Respond And Treat Early) Trial Investigators. Lack of Equipoise in the PDA-TOLERATE Trial: A Comparison of Eligible Infants Enrolled in the Trial and Those Treated Outside the Trial. *J Pediatr*. 2019 Oct;213:222-226.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.05.049.

⁵⁷ Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, Dijk P, van Kaam AHLC, Dijkman KP, Kooi EMW, Villamor E, Kroon AA, Visser R, Vijlbrief DC, de Tollenaer SM, Cools F, van Laere D, Johansson AB, Hocq C, Zecic A, Adang E, Donders R, de Vries W, van Heijst AFJ, de Boode WP. Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial). *BMC Pediatr*. 2018 Aug 4;18(1):262. doi: 10.1186/s12887-018-1215-7.

⁵⁸ Isayama T, Kusuda S, Reichman B, Lee SK, Lehtonen L, Norman M, Adams M, Bassler D, Helenius K, Hakansson S, Yang J, Jain A, Shah PS; International Network for Evaluating Outcomes of Neonates (iNeo) Investigators. Neonatal Intensive Care Unit-Level Patent Ductus Arteriosus Treatment Rates and Outcomes in Infants Born Extremely Preterm. *J Pediatr*. 2020 May;220:34-39.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.01.069.

⁵⁹ Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006 Apr;117(4):1113-21.

⁶⁰ Bussmann N, El-Khuffash A, Breatnach CR, McCallion N, Franklin O, Singh GK, et al. Left ventricular diastolic function influences right ventricular – Pulmonary vascular coupling in premature infants. *Early Hum Dev*. 2019 Jan; 128: 35–40.

-
- ⁶¹ Bussmann N, Breatnach C, Levy PT, McCallion N, Franklin O, El-Khuffash A. Early diastolic dysfunction and respiratory morbidity in premature infants: an observational study. *J Perinatol*. 2018 Sep; 38(9): 1205–11.
- ⁶² El-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, Dicker P, Franklin O, Elsayed YN, et al. A patent ductus arteriosus severity score predicts chronic lung disease or death before discharge. *J Pediatr*. 2015 Dec; 167(6): 1354–61. e2.
- ⁶³ Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Finnemore AE, Edwards AD, Hajnal JV, Groves AM. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR Biomed*. 2013 Sep;26(9):1135-41. doi: 10.1002/nbm.2927.
- ⁶⁴ Keusters L, Purna J, Deshpande P, Mertens L, Shah P, McNamara PJ, Weisz DE, Jain A. Clinical validity of systemic arterial steal among extremely preterm infants with persistent patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2020 May 11. doi: 10.1038/s41372-020-0663-8.