



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE PEDIATRÍA “DR. SILVESTRE FRENK FREUND”  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI



Comparación entre los niveles séricos de péptido natriurético cerebral antes y después del cierre del conducto arterioso en niños.

Tesis para obtener el grado de:  
**Especialista en Pediatría**

PRESENTA:  
**Dra. Anameli Tous Cuervo**  
Residente de tercer año de pediatría

Tutores:  
**Dr. Charles César Lazo Cárdenas**  
Jefe del servicio de cardiología pediátrica de UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

**Dr. Miguel Ángel Villasis Keever**  
Unidad de Investigación en Análisis y síntesis de la Evidencia, Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI

Ciudad de México, febrero 2023



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Antecedentes.....	4
3. Justificación.....	11
4. Planteamiento del problema.....	12
5. Pregunta de investigación.....	12
6. Hipótesis.....	13
7. Objetivos.....	13
8. Metodología.....	14
9. Descripción general del estudio.....	18
10. Consideraciones éticas.....	20
11. Resultados.....	20
12. Discusión.....	27
13. Conclusiones.....	29
14. Referencias bibliográficas.....	30
15. Anexos.....	35

## 1. Resumen

**Título:** Comparación entre los niveles séricos de péptido natriurético cerebral antes y después del cierre del conducto arterioso en niños.

**Introducción:** La persistencia del conducto arterioso (PCA) es la cardiopatía congénita más frecuente en México. Las manifestaciones clínicas son desde pacientes asintomáticos hasta la insuficiencia cardiaca (IC), siendo la evaluación ecocardiografía la referencia para el diagnóstico. Se han valorado varios biomarcadores para la complementación diagnóstica, entre ellos, el péptido natriurético cerebral (BNP), ha demostrado su utilidad como marcador de IC en RN con PCA, sin embargo, con gran variabilidad de los valores y sin registro en población mexicana en mayores de un mes de edad.

**Objetivos:** Comparar los niveles séricos de BNP antes y después del cierre del conducto, en pacientes con CA permeable o con PCA y determinar su correlación con los datos ecocardiográficos.

**Materiales y métodos:** Se planteó un estudio observacional, longitudinal, comparativo y retrospectivo de abril de 2022 a diciembre de 2024, realizado un primer punto de corte en diciembre de 2022. Se revisaron los expedientes clínicos de aquellos pacientes con PCA y que fueron candidatos a cierre del conducto arterioso, recabándose datos relacionados a sus características clínicas, ecocardiográficas así como los niveles de BNP antes y 24 a 72 horas después del cierre del conducto en caso de que se contara con dicha información. Se hizo una descripción de la población y se compararon las medianas de los niveles de BNP acorde a grupo etario. Además, se correlacionaron los valores de BNP con las variables ecocardiográficas mediante la correlación de Spearman.

**Resultados:** Se incluyeron 50 niños, con edad desde 11 meses a 14 años 6 meses. La mayoría fueron lactantes (56%). 17 ♂ y 33 ♀. El soplo fue la manifestación clínica más frecuente (98%). 100% de los RN tuvieron IC. 35.7% de los niños mayores de un mes. 72.4% tuvo repercusión hemodinámica ecocardiográfica. El BNP tuvo una mediana de 63.25 pg/ml; con niveles mayores de BNP en los RN (288.9 vs 46.6,  $p=0.01$ ). Los pacientes con IC tuvieron niveles mayores de BNP (116.3 vs 24.5 pg/ml,  $p=0.002$ ). El diámetro del conducto y el índice del diámetro del conducto con el peso se correlacionaron positivamente con el BNP ( $S_r=0.412$ ,  $p=0.007$  y  $S_r=0.638$ ,  $p<0.001$  respectivamente). Finalmente, el BNP disminuyó tras el cierre del CA en casi todos los niños, con un descenso de casi la mitad en los RN (200.9 vs 111.2 pg/ml,  $p=0.225$ ) y del 25% en los niños mayores de un mes (52.6 vs 40.25 pg/ml,  $p=0.101$ ).

**Conclusiones:** En esta primera aproximación, parece ser que, en niños con PCA, los niveles de BNP son mayores en los RN así como en aquellos niños con insuficiencia cardiaca. El BNP disminuye tras el cierre del conducto arterioso; casi en un 50% en los RN y un 25% en los niños mayores de un mes. El diámetro del conducto arterioso y con el índice diámetro del conducto con el peso del paciente fueron las variables que se correlacionaron positivamente con el BNP.

## Antecedentes

De acuerdo con el Instituto Nacional de Cardiología, la persistencia del conducto arterioso (PCA) es la cardiopatía congénita más frecuente en México, con una frecuencia de 24.8% en la edad pediátrica; frecuencia similar al 20.8% reportada por el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social. En RN a término la incidencia de la PCA se ha estimado en 57 por cada 100,000 nacidos vivos, y para recién nacidos prematuros (RNP) menores de 1,750 g va de 15 al 37% (Clyman, Couto, & Murphy, 2012). La PCA puede ocasionar morbilidad y mortalidad, especialmente en RNP (San Luis Miranda, y otros, 2012).

El conducto arterioso (CA) es una estructura vascular esencial en la vida fetal que conecta la porción proximal de la aorta descendente con la arteria pulmonar. Su función consiste en permitir que la mayoría del gasto ventricular derecho sea derivado hacia la circulación sistémica fetal, encargándose de redirigir la sangre oxigenada procedente de la placenta, desde la arteria pulmonar principal a la aorta descendente, evitando la circulación pulmonar, inoperante en esos momentos. Tras el nacimiento se produce, de forma fisiológica, su cierre primero funcional y luego anatómico. (Mehta, Younoszai, & Achanti, 2003). El cierre funcional inicia en las primeras 12-15 horas de vida mediante vasoconstricción de las fibras elásticas de la capa media y proliferación de tejido conectivo. En la segunda etapa hay proliferación de tejido conectivo en la íntima y la capa media, con atrofia de las células musculares, lo cual forma un tejido fibroso que se llamará ligamento arterioso. Esto último ocurre a las ocho semanas de edad en alrededor del 88% de los niños nacidos a término; previo a este momento, puede ser normal la permeabilidad del CA, sin embargo, más allá de esta edad, es cuando se denomina PCA (Matsui, McCarthy, & Ho, 2008).

El cierre espontáneo del CA es inversamente proporcional a la edad estacional y al peso al nacimiento. El cierre primario del CA ocurre en las primeras 72 horas en la mayoría de los recién nacidos (RN) a término, mientras que en los RNP  $\geq 29$  semanas de edad gestacional (SDG) ocurre al cuarto día; sin embargo, en los extremadamente prematuros ( $<28$  semanas), el CA persiste abierto en un 70% y hasta en un 80% en los RNP de 24-25 semanas. En los RNP, la falta de cierre del CA se debe a que poseen un menor tono vascular intrínseco, menos fibras musculares ductales y menos cojines subendoteliales. (Genes, y otros, 2016).

## Cuadro clínico de pacientes con PCA

El diagnóstico de la PCA inicia con la sospecha clínica. En los RN de término y lactantes, clásicamente el paciente con PCA presenta un soplo continuo en la región infraclavicular izquierda, sin embargo, el espectro clínico puede ir desde pacientes asintomáticos hasta pacientes con falla cardiaca secundaria a sobrecarga de volumen con el subsecuente incremento en la presión telediastólica del ventrículo izquierdo y secuestro diastólico (Matsui, McCarthy, & Ho, 2008). En general, a mayor diámetro del

conducto y menores las resistencias vasculares pulmonares, el cortocircuito de izquierda a derecha será mayor, condicionando mayor sobrecarga volumétrica, aumentando las manifestaciones cardíacas. En la población pediátrica, para determinar la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca crónica se usa la clasificación de Ross (Kantor, y otros, 2013).

También la PCA puede condicionar edema pulmonar y sobrecarga de volumen a nivel de lecho pulmonar, por lo que se desarrolla hipertensión pulmonar sistémica, la cual puede manifestarse como tos con y sin disnea en reposo, durante la alimentación o actividad física (Genes, y otros, 2016).

En el caso de los RNP con CA permeable, el cuadro clínico puede ser desde un soplo sin otra manifestación clínica, hasta manifestaciones de falla cardíaca, lo cual incluye el precordio hiperdinámico, frémito sistólico, pulsos amplios, taquicardia, taquipnea y dificultad respiratoria; ésta última puede ser tan importante que requiera ventilación mecánica. Por el secuestro diastólico, también pueden desarrollar complicaciones como hipoperfusión renal, mesentérica y cerebral, lo cual se asocia a mayor incidencia de hemorragia intraventricular, hemorragia pulmonar, enterocolitis necrosante, displasia broncopulmonar y mayor tiempo con apoyo mecánico ventilatorio (Genes, y otros, 2016); sin embargo, es necesario aclarar que, en ocasiones, estas complicaciones pueden ser dadas por la misma permeabilidad del conducto o bien, propiamente por la prematuridad. La dificultad para determinar la causa en un paciente RNP críticamente representa un reto diagnóstico para el médico (Mehta, Younoszai, & Achanti, 2003).

Para la falla cardíaca en RNP con PCA, Yeh en 1981, estableció una escala de disfunción cardiovascular, la cual valora cuatro características clínicas y una característica radiológica para clasificar a los pacientes. Así, para establecer que la PCA es clínicamente significativa se requiere de una puntuación  $\geq 3$  puntos (Ver Tabla1) (Yeh, y otros, 1981).

<b>Tabla 1. Escala de Yeh</b>			
<b>Parámetro</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>2</b>
Frecuencia cardíaca	<160 lpm	161-180 lpm	>181 lpm
Soplo	Ausente	Sistólico	Continuo
Pulsos amplios	Ausentes	Braquiales	Braquiales + pedios
Precordio hiperdinámico	Ausente	Palpable	Visible
Índice cardiorácico	<0.64	0.65	>0.66
lpm: latidos por minuto			

En niños con PCA, los hallazgos en el electrocardiograma y en la radiografía de tórax se relacionan directamente con el tamaño del CA. El 50% de los pacientes con PCA no presenta alteraciones en el

electrocardiograma, mientras que en el resto se puede identificar crecimiento de aurícula izquierda e hipertrofia del ventrículo izquierdo. En la radiografía de tórax se pueden observar datos de cardiomegalia por crecimiento de cavidades izquierdas, dilatación de la arteria pulmonar e incremento de la vasculatura pulmonar parahiliar, hasta en el 45% de los pacientes (San Luis Miranda, y otros, 2012).

La ecocardiografía se considera el estudio de elección para el diagnóstico de PCA, ya que posee una sensibilidad y una especificidad del 90 y 95% respectivamente (Singh, 2017). Durante la evaluación ecocardiográfica además de identificar la presencia del CA, siempre se busca excluir otras cardiopatías congénitas, así como medir la función ventricular y evaluar aspectos relacionados a la circulación sanguínea. Con respecto al CA, se debe definir su tamaño y datos del flujo a través del mismo (López, y otros, 2010).

El objetivo de la detección de pacientes con PCA, es poder brindar un tratamiento que disminuya las complicaciones asociadas, por lo que en un paciente con PCA clínicamente significativo, deben buscarse intencionadamente datos ecocardiográficos de repercusión hemodinámica. Los criterios ecocardiográficos para el diagnóstico de PCA hemodinámicamente significativo (PCA-hs) son: 1) relación entre diámetro de aurícula izquierda/aorta  $>1.4$ , 2) ausencia o flujo retrógrado en la aorta descendente ( $>30\%$  de la diástole en la aorta descendente), 3) ausencia o flujo retrógrado en la arteria mesentérica superior y/o arterial cerebral anterior, 4) gradiente transductal  $< 20$  mmHg) en el doppler de la arteria pulmonar, 5) relación diámetro del CA/peso  $> 1.4$  mm/kg, 6) diámetro interno del conducto  $>1.5$  mm y, 7) velocidad de flujo no restrictiva del CA  $<2$  m/s (Alettaz, 2017).

### **Tratamiento en pacientes con PCA**

En los pacientes con PCA clínicamente significativo el tratamiento consiste en su cierre, el cual podrá ser con fármacos, cirugía o mediante colocación de dispositivos en cateterismo; la elección del tratamiento depende de las características de la paciente y del propio conducto (Hamrick, y otros, 2020).

En RN con PCA, una parte del manejo puede ser conservador con balances neutros de líquidos. En RNT y RNP con PCA-hs se puede dar tratamiento farmacológico para el cierre del conducto, el cual está indicado solo durante la etapa de cierre fisiológico, basándose en el uso inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa (COX) que participa en la síntesis de prostaglandinas, en especial con indometacina o ibuprofeno. La eficacia para el cierre del CA con estos fármacos varía de 70-93% (Prescott & Malpass, 2017). En lactantes, preescolares y escolares o en RN y RNP en quienes el cierre farmacológico falla, está indicado el cierre quirúrgico o endovascular del CA (Márquez Gonzalez, Castro Contreras, Cerrud Sánchez, López Gallegos, & Yáñez Gutiérrez, 2016).

## **Péptido natriurético cerebral (BNP) y PCA**

Los péptidos natriuréticos son un grupo de sustancias peptídicas de estructura similar, pero genéticamente distintas. Hasta el momento, se han identificado cuatro tipos de péptidos natriuréticos: los péptidos natriuréticos auricular (ANP) y cerebral (BNP) son de origen cardiaco, mientras que el péptido tipo C (CNP) es de origen endotelial, y el péptido tipo D se ha aislado en serpientes. Desde el punto de vista clínico, los más útiles son el ANP y el BNP (Almenar Bonet & Martínez Dolz, 2006).

El BNP es un péptido de 32 aminoácidos con propiedades diuréticas, natriuréticas y vasodilatadoras. Contiene una estructura circular compuesta por 17 aminoácidos que es común en todos los péptidos natriuréticos. El BNP es sintetizado como una prohormona, proBNP, el cual es descompuesto por una furina en las moléculas activa (BNP) e inactiva (NT-proBNP). Tanto el pro-BNP como el BNP y NT-proBNP pueden estar presentes en el miocardio y el plasma. El BNP se produce tanto por las aurículas como por los ventrículos, y tiene una vida media de 22 minutos; por su parte la vida media de NTproBNP es de 70 min (Almenar Bonet & Martínez Dolz, 2006).

Los valores normales de BNP en población pediátrica han sido investigados, encontrando que en recién nacidos sanos las concentraciones en los primeros días de vida aumentan, pero para el tercer y cuarto día existe una disminución, hasta llegar a su estabilización, lo cual está relacionado con la caída en la presión pulmonar y la maduración renal (Sanjeev, y otros, 2005). Desde 1995 se han descrito los valores normales de BNP. Yochicayashi y col. midieron los niveles de BNP mediante ensayos inmunoradiométricos desde RN hasta la adolescencia, encontrando un promedio de 56.7 pg/ml en nueve RN, 25 a 30 veces más alto que en adultos. (Yoshicayashi, y otros, 1995). En 2003, Mannarino y cols. mostraron diferencias en los valores normales de BNP, entre RN a término y RNP, con diferencia a los 3 días de 57.2 vs 35.7 pg/ml; y a los 30 días de 8.7 vs 12.7 pg/ml. (Mannarino, y otros, 2015) Por su parte, Koch y Singer evaluaron a 195 sujetos sanos mediante inmunoanálisis, desde el nacimiento hasta los 17 años. Los RN en la primera semana de vida tuvieron un promedio de BNP de 231.6 pg/ml, con un descenso a partir de la segunda semana a 48.4 pg/ml. En etapas posteriores se encontró diferencia significativa de los niveles de BNP entre mujeres y hombres (7.0 vs 10.1 pg/ml,  $p = 0.015$ ), siendo más notorio en los mayores de 10 años, con promedio de 12.1 vs 5.1 pg/ml ( $p < 0.001$ ), respectivamente (Koch & Singer, 2003).

En virtud que el BNP se origina en aurículas y ventrículos, existen factores que activan este sistema hormonal cardiaco; por ejemplo, en pacientes con insuficiencia cardiaca el estiramiento de la pared cardiaca ocasiona elevación en la concentración plasmática de BNP (Almenar Bonet & Martínez Dolz, 2006). Sin embargo, también se han descrito niveles altos de BNP en pacientes con insuficiencia renal

(28.9 pg/ml vs 144.5 pg/ml), hiperaldosteronismo primario, sepsis, uso de vasopresores como dopamina y dobutamina, así como en RN con Apgar < 3 a los 10 minutos. Todas estas condiciones tienen, en común, que incrementan el estrés de la pared cardiaca (Sanjeev, y otros, 2005).

Con respecto a lo que ocurre en pacientes con PCA, se han realizado diversos estudios para determinar la utilidad clínica de los niveles séricos de BNP, particularmente para identificar pacientes con PCA-hs, lo cual pudiera ayudar a la decisión del cierre del conducto. A continuación, se describen los estudios realizados hasta el momento:

Sanjeev y cols. en 2005 estudiaron 29 neonatos < 31 SDG con peso entre 500 y 1500 g teniendo como objetivo evaluar si el BNP puede diferenciar entre RNP con PCA y PCA-hs (definido con los siguientes criterios: relación aurícula izquierda/aorta > 1.4:1, relación ventrículo izquierdo/aorta mayor de 2.1:1 y diámetro más estrecho del conducto >1.5 mm). Encontraron que los niveles de BNP fueron significativamente mayores en pacientes con PCA-hs ( $508 \pm 618.2$  vs  $59.5 \pm 69.9$  pg/ml,  $p < 0.005$ ), y que un valor de BNP > 70 pg/ml tenía una sensibilidad (Sn) de 92.9% y especificidad (Es) de 73.3% para diagnosticar RNP con PCA-hs, con un valor predictivo positivo (VPP) de 76.5% y un valor predictivo negativo (VPN) de 92%. Además, reportaron una disminución de los niveles de BNP a las 48 a 72 h tras el cierre farmacológico del CA de  $404.94 \pm 159.3$  a  $25.09 \pm 4.1$  pg/ml ( $p = 0.03$ ), sugiriendo que el BNP también pudiera ser considerado como marcador para monitorizar la eficacia del cierre del conducto. (Sanjeev, y otros, 2005).

Otro estudio realizado en 2005 fue elaborado por Min Choi y cols., quienes incluyeron 66 RNP de 25 a 34 SDG para investigar si el BNP puede identificar a RNP con PCA-hs, así como para comparar los niveles de BNP con los datos ecocardiográficos del conducto. Los autores encontraron que los niveles de BNP en pacientes con PCA-hs eran mayores en comparación de RNP con PCA sin repercusión ( $2896 \pm 1627$  vs  $469 \pm 443$  pg/ml. Además, que un valor de BNP > 1,110 pg/ml tenía una Sn del 100% y una Es del 95.3% para identificar RNP con PCA-hs, con VPP de 92%. Por otro lado, reportaron que los niveles de BNP disminuyen después de cinco días del cierre del CA, a  $32 \pm 24$  pg/ml ( $p = 0.003$ ). Por último, describen que hubo una correlación positiva de BNP con datos ecocardiográficos: relación aurícula izquierda/Aorta,  $r = 0.726$  ( $p < 0.001$ ), y con velocidad de flujo diastólico a través de la arteria pulmonar,  $r = 0.877$  ( $p < 0.001$ ) (Choi, y otros, 2005).

En 2007, Holmström y cols. en un estudio con 55 RN partir de los cuatro días de vida extrauterina y con peso < 1500 g, investigaron si los niveles de BNP reflejaban la repercusión hemodinámica generada por PCA, así como su utilidad como herramienta diagnóstica. Estos autores reportaron mayores niveles de BNP conforme el tamaño del conducto; así, en RN sin CA el promedio de BNP fue de 10 pg/ml (rango 6-19); en RN con CA pequeño, el promedio fue de 27 pg/ml (rango 11-66), mientras que cuando

el conducto fue moderado, de 172 pg/ml (rango 49-600) y, por último, en aquéllos con CA grande el promedio fue de 237 pg/ml (rango 12-447). (Holsmtröm, Hall, & Thaulow, 2007).

Czernick y cols. en el 2008 llevaron a cabo un estudio de casos (n=24) y controles (n=48) para determinar si los valores de BNP podían discriminar a pacientes que ameritaban cierre del CA. Incluyeron RNP < 28 SDG a partir del segundo día de vida. Los casos fueron pacientes con ventilación mecánica, CA con un diámetro > 2 mm y cortocircuito de izquierda a derecha; mientras que los controles, pacientes sin ventilación mecánica y CA <2 mm. Los autores reportaron mayores concentraciones de BNP en los casos que en los controles: promedio 1,069 pg/ml (intervalo 53-5570) y 247 pg/ml (intervalo 23-1669), respectivamente. También identificaron que un valor de BNP >550 pg/ml tiene una Sn del 83%, Es del 86%, VPP de 77% y VPN de 90% para identificar pacientes que ameritan cierre del CA. Asimismo, reportaron que cuando dicho valor se asocia con diámetro del conducto > 1.5 mm, se incrementa la Es (93%) y el VPP (91%). Por último, señalaron que, tras 24 h del cierre de conducto, hubo disminución del BNP, a un promedio de 87 pg/ml (intervalo 17-130) (Czernick, y otros, 2008).

En Korea en 2012 Kim y Shim, compararon 21 RNP con PCA, con siete RNP con PCA-hs (aorta >1.4, flujo diastólico retrógrado en la arteria pulmonar y diámetro ductal >1.4mm). Se realizaron mediciones de BNP al primer, cuarto y séptimos días de vida. Los niveles de BNP mostraron diferencia significativa entre ambos grupos a partir del cuarto día de vida ( $654.6 \pm 257.2$  pg/ml vs  $124.5 \pm 78.02$  pg/ml). También se describió que un valor de BNP > 412 pg/ml posee una Sn del 100% y Es del 95% para identificar pacientes con PCA-hs. Asimismo, se encontró una correlación positiva entre los niveles de BNP y la relación aurícula izquierda/aorta ( $r=0.812$ ,  $p<0.001$ ). Por último, observaron que, en el grupo de PCA-hs los niveles de BNP disminuyeron al séptimo día de vida después de recibir tratamiento farmacológico para el cierre del conducto, a un promedio de  $288.4 \pm 158.96$  pg/ml. (Kim & Shim, 2012)

El estudio que incluyó a la población más grande hasta ahora fue publicado por Lee y cols. en el 2013, donde se incluyeron 73 RNP de 27.1 SDG en promedio, para determinar el valor predictivo del BNP en pacientes con PCA-hs antes de la instauración de las manifestaciones clínicas, con determinaciones de BNP a las 12 y 24 h de vida. De los pacientes incluidos, 31 desarrollaron repercusión hemodinámica. En la primera determinación a las 12 h de vida, no hubo diferencia de BNP entre ambos grupos, sin embargo, a la 24 h los valores promedio fueron de 921 pg/ml (rango 318-2133) vs 152 pg/ml (rango 91-450). Asimismo, reportan que un valor de BNP > 864 pg/ml tiene Sn de 54.8%, Es del 95.2%, VPP el 89.5% y VPN de 74.1% para identificar pacientes con PCA-hs. Por último, se describe que hubo una correlación estadísticamente significativa entre los hallazgos ecocardiográficos y el BNP, pero hasta las 24 h de vida, con  $r=0.478$  para la relación aurícula izquierda/aorta, una  $r=0.474$  para el diámetro del conducto, y para el flujo diastólico de la arteria pulmonar,  $r=0.575$  (Lee, Shin, Park, Rhie, & Choi, 2013).

El estudio más reciente encontrado fue publicado por de Parra y cols., publicado en 2021, el cual fue retrospectivo e incluyeron 29 RNP < 32 SDG o con peso <1500 g. Trece pacientes tenían PCA y 16 PCA-hs (diámetro del CAP > 1.5 mm, relación Ai/Ao > 1.4, turbulencia diastólica [cortocircuito de izquierda a derecha] en el Doppler de la arteria pulmonar, relación diámetro del CAP/peso > 1.4 mm/kg, flujo retrógrado > 30% de la diástole en la aorta descendente y velocidad del Doppler transductal < 2 m/s). Estos autores reportan niveles de BNP mayores en el grupo con PCA-hs (751 vs 121 pg/ml;  $p=0.0001$ ), y que el punto de corte de BNP para detectar pacientes PCA-hs fue de 486.5 pg/ml, con una Sn de 81% y Es del 92%. Además, encontraron correlación entre BNP y la relación CA/peso ( $r=0.71$ ,  $p<0.001$ ) (Parra Bravo, y otros, 2021).

En virtud de las diferentes investigaciones realizadas sobre el tema, en el año 2015 se publicó una revisión sistemática que incluyó 10 estudios (la mayoría de éstos ya se describieron en líneas anteriores) que comparan los niveles de BNP con el ecocardiograma en RNP con sospecha de PCA-hs. Los autores primeramente comentan que los niveles de BNP varían de acuerdo con el método de medición, así como por la edad gestacional y la edad cronológica de los pacientes. Posteriormente, en los resultados se informa que en los 10 estudios se incluyeron pacientes < 7 días de vida, siendo la mayoría dentro de los primeros 3 días. Además, reportan que, en conjunto, se estimó que BNP tiene una Sn del 88% y Es del 92% para identificar paciente con PCA-hs. Sin embargo, recomiendan realizar mayor número de estudios para conocer el valor real de corte de BNP basado en la misma técnica de medición, lo cual debería ayudar a definir con mayor certeza si BNP puede ser usado como marcador diagnóstico o bien, como indicador de cierre, ya que faltan estudios dónde se sigan pacientes tras el cierre del conducto (Kulkarni, y otros, 2015). Esto último fue señalado recientemente en otro artículo de revisión (Bohn, y otros, 2021).

Como se observa en los estudios descritos, la población incluida solamente ha sido de RN. Al buscar información en niños con PCA de mayor edad, únicamente se encontró un artículo publicado en 2010 por Wu y cols. quienes observaron que los niveles séricos de BNP de 55 niños con PCA fueron significativamente mayores que los de 60 niños sanos. Además, al dar seguimiento por tres meses tras el cierre por cateterismo, hubo disminución significativa ( $p<0.05$ ) de los niveles de BNP. (Wu, Rong, Ren, He, & Xiang, 2010).

## 2. Justificación

El Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI es una unidad de referencia para pacientes que cursan con cardiopatías congénitas. La atención se ofrece a todo paciente en edad pediátrica, desde los recién nacidos (RN) hasta adolescentes de 18 años. En particular, la referencia de RN con CA permeable es un motivo de referencia relativamente frecuente a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), para brindarles tratamiento, ya sea quirúrgico mediante ligadura del CA o bien, cierre por cateterismo cardiaco, en función que generalmente tienen repercusión hemodinámica. En niños más grandes, la referencia es por PCA y también, de acuerdo con las características de cada paciente, se selecciona el tipo de tratamiento para su resolución.

Desde hace varios años, el BNP ha sido estudiado en niños con CA permeable como marcador de falla cardiaca, observando de manera más o menos consistente que sus niveles son más altos cuando los pacientes tienen repercusión hemodinámica; sin embargo, se requieren de más estudios para determinar si se puede utilizar de manera rutinaria en estos pacientes. Por ejemplo, aún queda la duda que los niveles de BNP puedan ayudar a diferenciar en neonatos en UCIN cuya condición de gravedad sea por insuficiencia cardiaca, o bien, por las condiciones asociadas a la prematuridad; además, tampoco se ha investigado con profundidad los cambios en los valores séricos de BNP, antes y después de la resolución de la PCA. Esto último, es menos claro en niños mayores, ya que la información en lactantes o preescolares es sumamente limitada.

Esperamos que, con los resultados de este estudio, en el futuro BNP pueda ser utilizado como parte del proceso diagnóstico-terapéutico en pacientes con repercusión hemodinámica con CA permeable o con PCA, , acelerando con ello su envío a la unidad correspondiente para ofrecer su tratamiento.

### **3. Planteamiento del problema**

La PCA es la cardiopatía congénita más frecuente en México. A la fecha, diferentes estudios han sido publicados sobre los niveles séricos de BNP en RN con PCA, pero particularmente entre quienes tienen repercusión hemodinámica; los datos reportados son variables, desde 70 pg/ml a 1,110 pg/ml lo cual puede ser debido a que se han realizados con técnicas de laboratorio diferentes, o bien, por haber sido medidos a diferente edad postnatal, conociendo que entre mayor es la edad, los niveles de BNP disminuyen.

También, se ha evaluado la relación del BNP con datos ecocardiográficos, a fin de determinar su correlación con datos que sugieren repercusión hemodinámica en RN que tienen CA permeable. Los datos a la fecha sugieren que la correlación es moderada. Sin embargo, se tiene que considerar que no hay estudios de este tipo más allá de la etapa neonatal, es decir, en niños con PCA.

A pesar de los diferentes estudios realizados hasta el momento, aún existe incertidumbre sobre la posible utilidad que puede tener el BNP para los casos de RNP con CA permeable, ya que existen pacientes en quienes no se puede definir si su condición crítica es causada por la repercusión hemodinámica del conducto, pero los valores de corte de BPN reportados hasta el momento son muy distintos entre los diversos estudios publicados. Una manera de establecer su posible utilidad es mediante la comparación de los niveles de BNP antes y después del cierre del conducto.

Por lo anterior todo lo anterior, surgen las siguientes:

#### **4. Preguntas de investigación:**

1. ¿Cuál es la modificación de los niveles séricos de BNP en pacientes con CA permeable o con PCA, antes y después del cierre?
2. En pacientes con CA permeable o PCA, ¿cuál es la correlación de los niveles séricos de BNP con datos ecocardiográficos antes del cierre?

## **5. Hipótesis**

1. En pacientes con CA permeable o con PCA, los niveles séricos de BNP disminuyen después del cierre de conducto en más del 50%, con respecto al valor antes del cierre.
2. En pacientes con CA permeable o con PCA, antes del cierre del conducto, existe una correlación positiva de los niveles de BNP con los siguientes datos ecocardiográficos: diámetro del conducto, relación entre aurícula izquierda y raíz aorta, presión sistólica de la arteria pulmonar y flujo retrógrado de la diástole en la aorta descendente y una correlación negativa con el gradiente transconducto.

## **6. Objetivos**

### 6.1.1 Objetivos generales

1. Comparar los niveles séricos de BNP antes y después del cierre del conducto, en pacientes con CA permeable o con PCA.
2. Correlacionar los niveles séricos de BNP con los datos ecocardiográficos antes del cierre del conducto, en pacientes CA permeable o con PCA.

## 8. Metodología

**Lugar de realización:** Servicio de Cardiología, UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

**Diseño del estudio:** Estudio observacional, longitudinal, comparativo y retrospectivo.

**Población de estudio:** Pacientes hospitalizados con diagnóstico de PCA o CA permeable confirmado por ecocardiografía y que ameritaron cierre, ya sea quirúrgico o por cateterismo.

**Periodo de estudio:** Estudio programado entre abril del 2022 a diciembre de 2024. Los resultados del presente estudio corresponden al periodo de abril de 2022 a diciembre de 2022.

**Criterios de selección:**

### **Criterios de inclusión**

- ✓ Pacientes hombres y mujeres.
- ✓ Pacientes con edad desde recién nacidos hasta adolescentes de 18 años.
- ✓ Pacientes con diagnóstico de PCA o CA permeable confirmado por ecocardiografía.
- ✓ Pacientes programados a cierre del conducto arterioso, ya sea por cirugía o por cateterismo.

### **Criterios de exclusión**

- ✓ Pacientes que tengan una cardiopatía congénita adicional a la PCA.

**Tamaño de muestra:** Se estimó utilizando el paquete estadístico EPI-DAT versión 4.2.

Para la hipótesis 1 para la comparación de promedios, antes y después del cierre del conducto se calculó con los siguientes supuestos:

1. Nivel alfa: 0.05
2. Nivel beta: 80%
3. Diferencia de promedio antes y después: 150 pg/ml.
4. Resultado: 37 pacientes.

Para la hipótesis 2 para la correlación niveles de BNP con el tamaño de conducto, se calculó con los siguientes supuestos:

1. Nivel alfa: 0.05
2. Nivel beta: 80%
3. Correlación: 0.71
4. Resultado: 14 pacientes.

Entonces, y considerando que puede haber diferencias de acuerdo con la edad, se procederá a reclutar 37 RN y otros 37 pacientes lactantes o preescolares.

**Proceso de selección:** será no probabilístico, de casos consecutivos.

## Variables

Nombre de la Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de Medición	Unidades de Medición
<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>				
BNP antes de la cirugía	Cuantificación de los niveles séricos de péptido natriurético cerebral.	Cuantificación de los niveles séricos de péptido natriurético cerebral en el mismo día de la realización del ecocardiograma y previo al procedimiento quirúrgico de cierre del conducto arterioso.	Cuantitativa continua	pg/ml
BNP después de la cirugía	Cuantificación de los niveles séricos de Péptido natriurético cerebral.	Cuantificación de los niveles séricos de Péptido natriurético cerebral 24 a 72 horas posteriores al cierre quirúrgico del conducto arterioso.	Cuantitativa continua	pg/ml
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES</b>				
Diámetro interno del conducto arterioso	Medición del diámetro interno del conducto arterioso en su porción más estrecha, anterior a su unión con la arteria principal pulmonar.	Medición del diámetro interno del conducto arterioso en su porción más estrecha, anterior a su unión con la arteria principal pulmonar determinado en el ecocardiograma al momento de su ingreso en RN.	Cuantitativa continua	Milímetros
Relación aurícula izquierda/arco aórtico	Medición mediante ecocardiografía de la relación de la aurícula izquierda a nivel de la válvula aórtica durante su máximo volumen en la sístole entre el diámetro del arco aórtico.	Cálculo obtenido de dividir el tamaño de la aurícula izquierda a nivel de la válvula aórtica durante su máximo volumen en la sístole entre el diámetro del arco aórtico, obteniendo ambas mediciones en el ecocardiograma del ingreso del paciente en RN	Cuantitativa continua	
Índice diámetro CA/peso	Relación del diámetro interno del conducto arterioso en milímetros entre peso del paciente en kilogramos.	Cálculo obtenido a dividir el diámetro interno del conducto arterioso en milímetros obtenido en el ecocardiograma al momento del ingreso entre el peso del	Cuantitativa continua	mm/kg

		paciente a su ingreso expresado en kilogramos.		
Flujo en aorta descendente	Reporte de flujo retrógrado en la aorta descendente o ausencia de flujo	Reporte en nota de cardiología en apartado de ecocardiograma medición >30% de flujo retrógrado en la aorta descendente o ausencia de flujo a este nivel en RN.	Cualitativa dicotómica	0: Sí 1: No
Presencia de hipertensión pulmonar	Presión media en la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg.	Presión media en la arteria pulmonar mayor de 25 mmHg, determinada en el ecocardiograma del ingreso del paciente.	Cualitativa dicotómica	0: Sí 1: No
Gradiente transconducto	Diferencia de presión a través de las dos bocas del conducto arterioso	Diferencia de presión a través de las dos bocas del conducto arterioso reportado en ecocardiograma al ingreso del paciente.	Cuantitativa continua	mmHg
Repercusión hemodinámica ecocardiográfica	Evidencia de la menos una de las siguientes características: a) diámetro del PCA > 1.5 mm. b) relación Ai/Ao > 1.4 c) Índice diámetro del PCA/peso > 1.4 mm/kg. d) flujo retrógrado >30 mmHg de la diástole en la aorta descendente o ausencia del mismo. e) PSAP > 25 mmHg	Reporte en el ecocardiograma realizado por cardiología pediátrica registrado en nota de ingreso de los RN, cumpliendo al menos una de las siguientes características: a) diámetro del PCA > 1.5 mm. b) relación Ai/Ao > 1.4 c) Índice diámetro del PCA/peso > 1.4 mm/kg. d) flujo retrógrado >30 mmHg de la diástole en la aorta descendente o ausencia del mismo. e) PSAP > 25 mmHg	Cualitativa dicotómica	0: Sí 1: No
Insuficiencia cardíaca	Puntaje igual o superior a 3 acorde a la escala de Yeh (Yeh, y otros, 1981) en RN o escala de Ross igual o mayor a clase II en niños mayores.	Puntaje superior a 3 acorde a la escala de Yeh en RN o superior o igual a clase II de la escala de Ross en niños mayores de un mes, al momento del ingreso.	Cualitativa dicotómica	0: Sí 1: No
<b>VARIABLES UNIVERSALES</b>				
Grupo etario al momento del cierre del conducto	Grupo al que pertenece acorde a su edad determinada desde el nacimiento hasta el momento del cierre de conducto.	Grupo etario al que pertenece al momento de procedimiento quirúrgico o cateterismo.	Cualitativa dicotómica	1. Recién nacidos 2. Lactantes/ Preescolares, escolares y adolescentes

Uso de ventilación mecánica	Todo procedimiento de respiración artificial que emplee algún artefacto para suplir o colaborar con la función respiratoria	Todo procedimiento de respiración artificial que emplee algún artefacto para suplir o colaborar con la función respiratoria al momento de la toma de muestra para la determinación de BNP previa al procedimiento quirúrgico.	Cualitativa dicotómica	0: Sí 1: No
Edad al momento del cierre	Tiempo de vida desde el nacimiento hasta la fecha del cierre del conducto	Tiempo comprendido entre el nacimiento del paciente hasta el procedimiento quirúrgico o cateterismo.	Cuantitativa discontinua	Días
Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen al hombre y a la mujer.	Estará acorde a los genitales externos del paciente.	Cualitativa dicotómica	0: Femenino 1: Masculino

## 9. Descripción general del estudio

- 1) El proyecto se inició hasta obtener la autorización del Comité de Investigación y Ética del Hospital.
- 2) Se incluyeron a todos los pacientes que ingresaron a la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de persistencia del conducto arterioso o CA permeable y que cumplieron con los criterios de inclusión descritos en el apartado de Metodología en párrafos previos. Se revisó el expediente clínico de aquellos pacientes seleccionados.
- 3) A los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, se hizo una revisión de su expediente clínico buscando intencionadamente nota de evaluación clínica completa por parte del médico encargado según fue el área a la que ingresaron (Unidad de cuidados intensivos neonatales, unidad de terapia intensiva pediátrica o piso de hospitalización), y se recabaron datos clínicos de falla cardíaca descritos en la escala de Yeh para la población neonatal (ver tabla 1) y a escala de Ross (Ver tabla 2) para los lactantes, preescolares, escolares y adolescentes. También se recabaron datos demográficos generales.

**Tabla 2. Escala de Ross ( Kantor, y otros, 2013)**

- Clase I: Sin limitaciones o síntomas
- Clase II: Taquipnea o diaforesis leve con a la alimentación en lactantes. Disnea al esfuerzo en niños mayores.
- Clase III: Taquipnea severa, diaforesis profusa con la alimentación o al esfuerzo. Pausas frecuentes en las tomas de biberón. Pobre crecimiento ponderal.
- Clase IV: Taquipnea, retracciones y diaforesis en reposo.

- 4) Se revisó la última nota de valoración del servicio de cardiología pediátrica donde se reportara el ecocardiograma transtorácico el cual fue realizado previamente por parte de un cardiólogo pediatra adscrito al servicio de Cardiología Pediátrica donde se confirmó el diagnóstico. Se recabaron los datos ecocardiográficos del conducto arterioso, como su tamaño midiendo en milímetros el punto de constricción máxima del chorro de flujo, la relación aurícula izquierda /aorta, se calculó el índice del diámetro del conducto con el peso del paciente y se buscó el reporte de flujo retrógrado en la aorta descendente, y se definió si había o no repercusión hemodinámica ecocardiográfica.
- 5) Se buscó en el sistema de laboratorio a todos los niños en quienes se llevó a cabo cierre del conducto arterioso y se recabaron los niveles de BNP medidos antes del cierre y la segunda determinación 24 a 72 horas después del cierre. Dichas muestras fueron solicitadas durante la estancia hospitalaria de los niños por parte del servicio de cardiología, recabándose 500 microlitros de sangre venosa o arterial en un tubo microtainer con anticoagulante EDTA (lila) para cada determinación. Las muestras se procesaron en el laboratorio de urgencias y se realizó su análisis mediante inmunofluorescencia con

el equipo Biosite, New dimensions in diagnosis. Triage Meter Plus y los resultados se expresaron en pg/ml.

- 6) Posterior a ello, con los niveles de ambas muestras, se calculó el porcentaje de descenso tras realizarse el cierre del conducto. Ambos resultados de niveles de BNP se registraron en la hoja de recolección de datos junto con datos generales de los pacientes (ver anexo 1).
- 7) A los pacientes que se incluyeron en el estudio se les otorgó un folio consecutivo cuidando la confidencialidad de sus datos personales y se recolectó de su expediente clínico los datos necesarios para llenar la hoja de recolección de datos elaborada para este estudio (ver Anexo 1) y la información obtenida se integró en una hoja de tabulación con el sistema operativo de Microsoft Excel 2018.
- 8) Al finalizar el estudio, se procedió al análisis de datos, así como a la elaboración del reporte final.

### **Análisis estadístico**

Análisis descriptivo. Se realizó un análisis descriptivo con el cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas y para las variables cuantitativas se calculó como medida de tendencia central la mediana y de dispersión los mínimos y máximos.

Análisis inferencial: Para la comparación de variables cuantitativas, antes y después del cierre del conducto se utilizó Wilcoxon. Para la comparación de variables cuantitativas de muestras independientes se utilizó U Mann Whitney. Para la correlación de los niveles de BNP con las variables ecocardiográfica se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman.

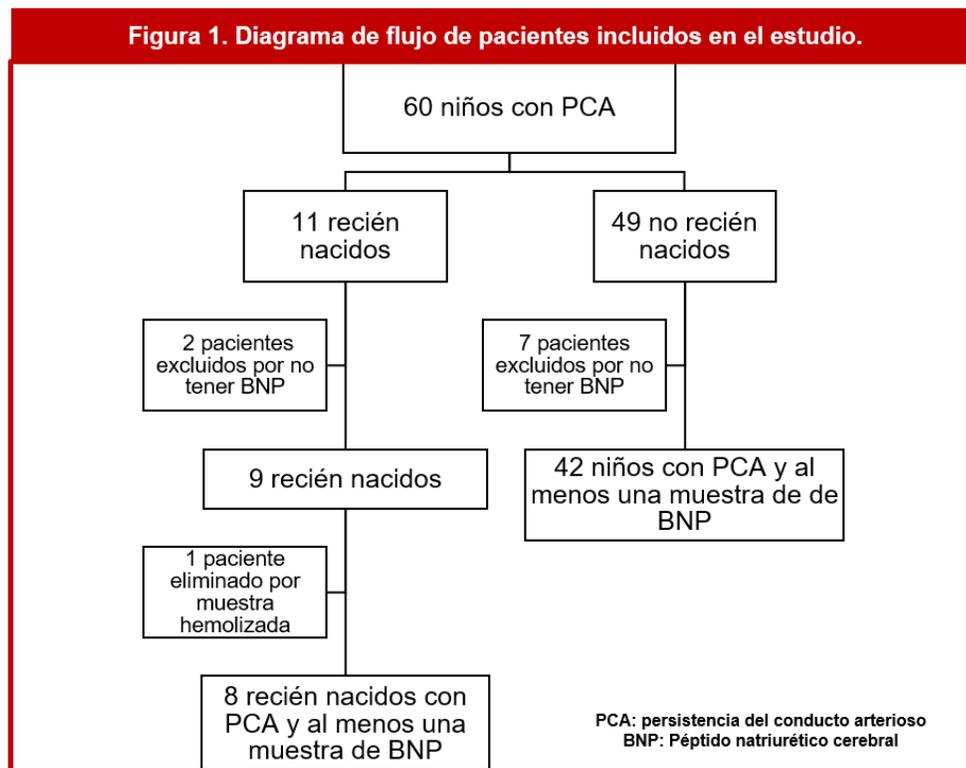
Un valor de  $p < 0,05$  se consideró estadísticamente significativo. Todos los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS versión 25.0.

## 10. Consideraciones éticas

El protocolo fue sometido a evaluación y aprobación por parte del Comité Local de Investigación y ética de la UMAE Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social otorgándose número de registro R-2022-3603-050.

## 11. Resultados

Los resultados que se muestran a continuación corresponden solamente a los primeros seis meses del estudio que se programó hasta 2024. Se reclutaron un total de 60 niños con diagnóstico de conducto arterioso permeable o persistente que ingresaron a UMAE Hospital de Pediatría CMN Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social entre abril de 2022 y diciembre de 2022 (ver figura 1). Se incluyeron 50 pacientes que tuvieron al menos una determinación de BNP previo al cierre, dividiendo a la población en dos grupos; el primero de pacientes RN y el segundo grupo donde se incluyeron lactantes, preescolares, escolares y adolescentes.



De los 50 paciente incluidos, únicamente 27 tuvieron las dos determinaciones de BNP (antes y después del cierre), de los cuales, 5 fueron RN y 22 mayores de 1 mes de edad.

**Tabla 3. Descripción de las características de los niños con conducto arterioso permeable o persistente, antes del cierre.**

Variable	Total N=50
<b>Grupo etario, %</b>	
Recién nacidos	8 (16.0)
Lactantes	28 (56.0)
Preescolares	6 (12.0)
Escolares	7 (14.0)
Adolescentes	1 (2.0)
<b>Sexo, %</b>	
Masculino	17 (34.0)
Femenino	33 (66.0)
<b>Estado nutricional, % (n=42) *</b>	
Normal	14 (33.3)
Desnutrición	22 (52.3)
Sobrepeso u obesidad	6 (14.2)
<b>Tipo de cierre, % (n=49)*</b>	
Cateterismo	42 (85.7)
Cirugía	7 (14.2)
<b>Tratamiento diurético actual, %</b>	
Sí	39 (78.0)
<b>Manifestaciones clínicas</b>	
<b>Soplo, %</b>	
Sí	49 (98.0)
<b>Pulsos saltones, %</b>	
Sí	15 (30.0)
<b>Precordio hiperdinámico, %</b>	
Si	15 (30.0)
<b>Ventilación mecánica, %</b>	
Sí	4 (8.0)
<b>Insuficiencia cardíaca, %</b>	
Sí	23 (46.0)
<b>Escala de Yeh, mediana (min-máx.)</b>	
RN (n=8)	6 (4 – 7)
<b>Escala de Ross, % (n=42)</b>	
Clase I	16 (38.09)
Clase II	4 (9.52)
Clase III	22 (52.3)

Min=Valor mínimo, Max= Valor máximo, BNP= péptido natriurético cerebral, RN= recién nacidos

\*Solo se consideran los pacientes mayores de un mes.

♦ un paciente recién nacido falleció previo al cierre del conducto, el cual se propuso fuera quirúrgico.

Las características basales de los 50 niños que se incluyeron se describen en la tabla 3. El grupo etario más frecuente fue el de los lactantes (56%), teniendo una mediana de edad en la población de 1 año 6 meses, con la edad mínima de 11 días y la edad máxima un adolescente de 14 años 6 meses. La mayoría de la población fueron mujeres (66%). Todos los pacientes RN fueron prematuros, con edad gestacional mínima de 27 SDG y en ellos la edad al diagnóstico fue menor, siendo inclusive en el primer día de vida, a diferencia de los niños mayores donde la edad máxima al diagnóstico fue a los 8 años.

Todos los RN eran pequeños para la edad gestacional mientras que en los niños mayores, la mitad tenía desnutrición (52.3%), 5 pacientes tenían sobrepeso y uno obesidad.

En la mayoría de los pacientes se cerró el CA mediante cateterismo, procedimiento que se llevó a cabo en 41 pacientes (97.6%) de los niños mayores de 1 mes; a diferencia de los RN en donde predominó el cierre quirúrgico, el cual se hizo en 5 pacientes (71.4%), realizándose solo en uno cierre por cateterismo. Un paciente falleció previo al cierre del CA secundario a choque séptico refractario a aminos.

El 78% de la población se encontraba recibiendo tratamiento médico previo al cierre del conducto, siendo el más usado furosemide y espironolactona (54%).

Clínicamente la presencia de soplo fue la manifestación más frecuente, encontrada en un 98% de la población, a diferencia de los pulsos saltones y el precordio hiperdinámico que se encontró en menos de la mitad de la población, ambos con la misma frecuencia (n=15). Cuatro pacientes se encontraban bajo apoyo con ventilación mecánica antes del cierre de CA, todos ellos RN, reportándose todos los de ese grupo etario con repercusión hemodinámica clínica por el CA acorde a la escala de Yeh al ser el mínimo registrado de 4 puntos y el máximo de 7; a diferencia de los niños mayores de 1 mes, donde solo 26 pacientes se reportaron con repercusión hemodinámica acorde a la escala de Ross, más de la mitad con escala de Ross de III secundario a alteración en el estado nutricional.

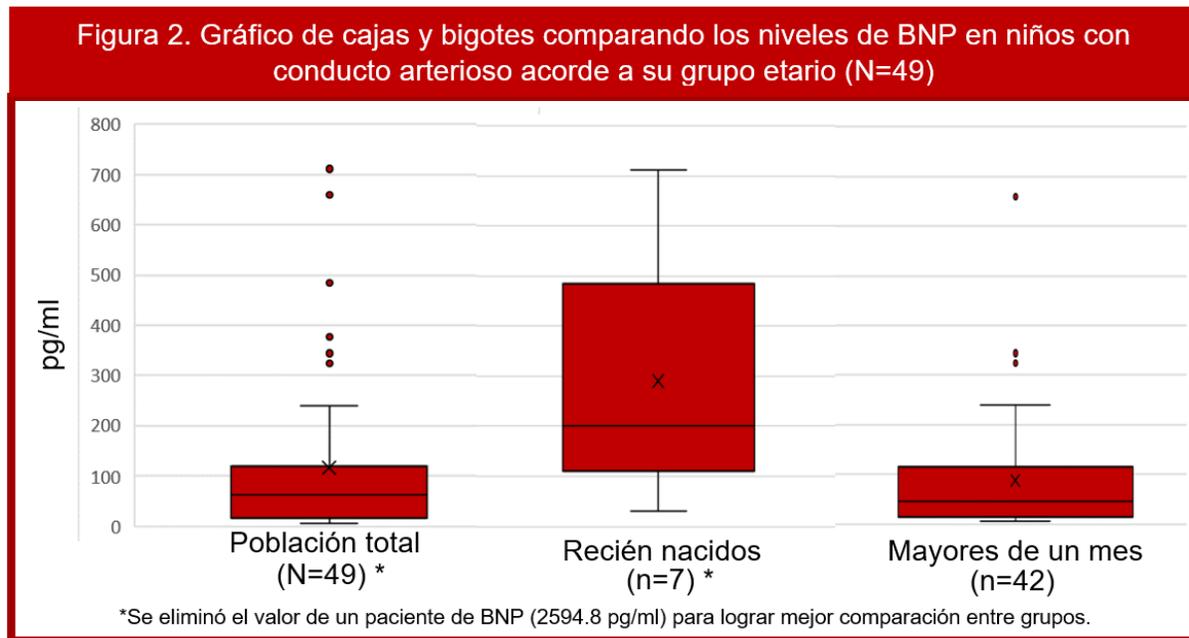
En lo que respecta a las características ecocardiográficas; estas se describen en la tabla 4. El diámetro del conducto tuvo una mediana de 3.4 mm; sin embargo, los niños mayores de 1 mes tuvieron conductos más grandes, el máximo de 16 mm; a diferencia de los recién nacidos donde el más grande midió 5.1 mm. La relación diámetro del conducto entre el peso fue mayor en los RN a diferencia de niños mayores de mes (mediana 2.52 vs 0.34 mm/kg); la relación aurícula izquierda entre la aorta también fue mayor en los RN con una mediana de 2 vs 1.6, y la presencia de flujo retrógrado en la aorta fue más frecuente en los RN detectándose en 4 pacientes y solo en un preescolar, siendo estas diferencias fueron estadísticamente significativas al compararlo entre grupos (p=0.001, p=0.000, p=0.002 respectivamente).

Se determinó repercusión hemodinámica detectada por ecocardiografía en 42 pacientes (72.4%).

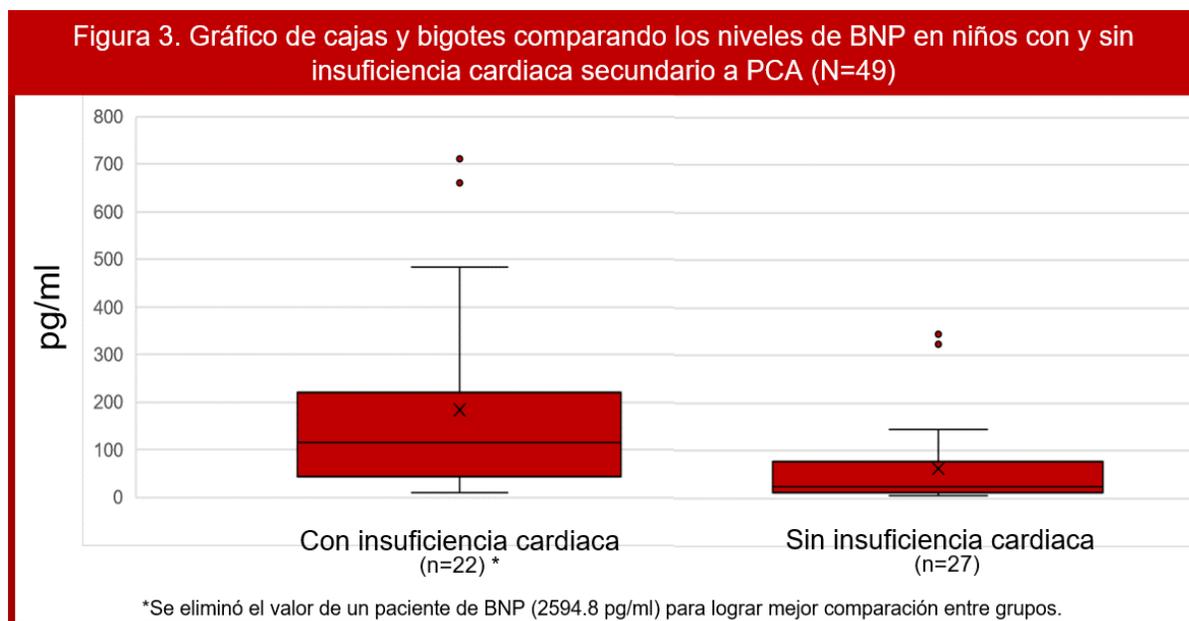
<b>Tabla 4. Descripción de las características ecocardiográficas de los niños con conducto arterioso permeable o persistente.</b>	
<b>Variable</b>	<b>Total N=50</b>
<b>Medidas cardiacas, mediana(min-máx)</b>	
Diámetro del CA, mm	3.4 (1 – 16)
Relación diámetro/peso, mm/kg	0.435 (0.05 – 10.15)
Ai/Ao, mm* (n=40)	1.68 (0.11 – 2.4)
Gradiente del CA	65 (6 – 139)
<b>Flujo retrógrado en la aorta, %</b>	
Si	5 (10.0)
Min=Valor mínimo, Max= Valor máximo. CA: Conducto arterioso. Ai: Aurícula izquierda. Ao: Aorta. *n=No se reportó la relación Ai/Ao en 10 pacientes.	

A continuación, se muestran los niveles séricos de BNP en los niños con CA previo al cierre (Ver figura 2). En la población total el nivel de BNP tuvo una mediana de 63.25 pg/m, sin embargo, con un amplio rango mínimo y máximo (5 - 2594.8 pg/ml). Al comparar los niveles de BNP por grupo etario (RN vs niños mayores de un mes), se observan niveles mayores de BNP en los RN (288.9, 29.9-2594.8 pg/ml)

a diferencia de los niños mayores (46.6, 5-659.9 pg/ml), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.01$ ).



Además de lo anterior, la población se dividió acorde a la insuficiencia cardiaca, y se compararon sus medianas de BNP, encontrando que los pacientes con insuficiencia cardiaca tuvieron niveles mayores de BNP 116.3 (9.1-2594.8 pg/ml) vs 24.5 (5-344 pg/ml), y esa diferencia fue estadísticamente significativo ( $p=0.002$ ), como se muestra en la figura 3.



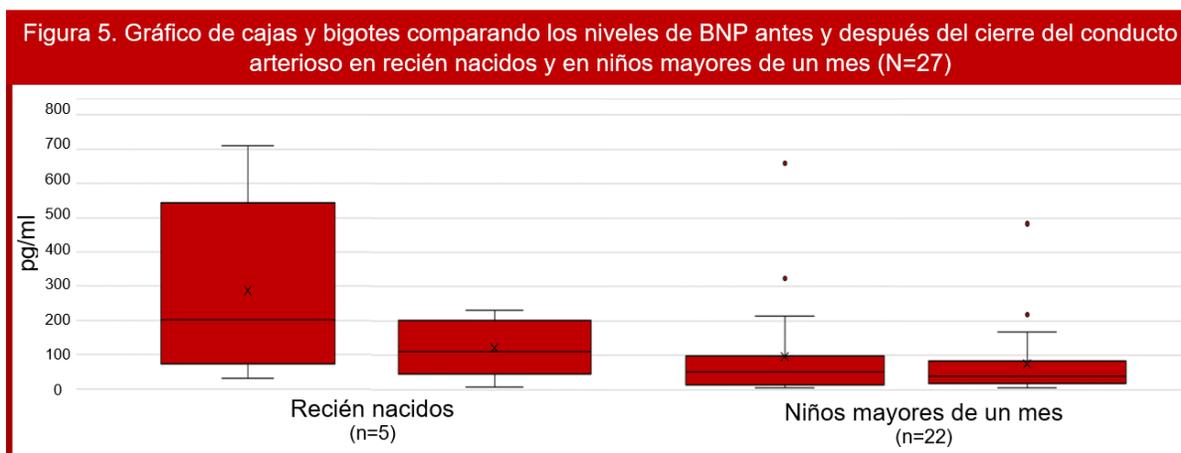
Comparamos también los niveles de BNP exclusivamente en el grupo de niños mayores de 30 días, dividiendo a la población en dos grupos, con y sin insuficiencia cardiaca, encontrando que los niveles de BNP fueron mayores en el primer grupo (73.3 pg/ml, 9.1-659.9 vs 24.5 pg/ml, 24.5-344; sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p=0.076$ ).

Se buscó la correlación entre los niveles de BNP y las variables ecocardiográficas (ver tabla 6), dividiendo a la población acorde a si eran recién nacidos o no (grupos 1 y 2 respectivamente), encontrando solo en el grupo 2, una correlación positiva estadísticamente significativa entre el BNP y el diámetro del conducto ( $p=0.007$ ) y con el índice del diámetro del conducto con el peso ( $p < 0.001$ ).

Tabla 6. Correlación entre los valores séricos de péptido natriurético cerebral tipo B con las variables ecocardiográficas acorde a edad (N=50)				
Variable	Grupo 1 (n=8)		Grupo 2 (n=42)	
	S <sub>r</sub>	p	S <sub>r</sub>	p
Diámetro del conducto	0.429	0.078	0.412	0.007
Relación diámetro/peso (kg)	0.381	0.352	0.638	<0.001
Ai/Ao (mm)	0.111	0.812	0.218	0.223
Gradiente del CA	-0.119	0.779	-0.155	0.326
Flujo retrógrado de la aorta	-0.218	0.604	0.006	0.968
PSAP (mmHg)	-0.333	0.420	0.118	0.457

Min=Valor mínimo, Max= Valor máximo. CA: Conducto arterioso. Ai: Aurícula izquierda. Ao: Aorta. PSAP: Presión sistólica de la arteria pulmonar. S<sub>r</sub>= Coeficiente de correlación de Spearman

Finalmente se midieron los niveles de BNP antes y después del cierre del conducto únicamente en 27 pacientes, y para su estudio se dividió a la población en dos grupos como en la tabla previa. En 4 RN disminuyó el BNP, pero en uno aumentó. En el grupo 2 en 15 niños disminuyó el BNP, pero en 7 aumentó. En general, en ambos grupos disminuyó el BNP después del cierre; en el grupo 1 este descenso fue del 44.67% respecto al basal (200.97 a 111.2 pg/ml) y en el grupo 2 de 23.4% (52.6 a 40.25 pg/ml), sin encontrarse diferencia estadísticamente significativa en los niveles de BNP antes y después del cierre en ninguno de los dos grupos ( $p=0.225$  y  $p=0.101$ ) (ver figura 5).



## 12. Discusión

Este es el primer estudio que mide los niveles de BNP en niños mayores de un mes de edad con persistencia del conducto arterioso, en población mexicana.

De las características basales de nuestra población, la mayoría fue del sexo femenino (66%), concordando lo anterior con lo encontrado de la tesis de la Dra. Mayra del Carmen Ramírez realizada en 2018, titulada “Características clínicas y ecocardiográficas de pacientes pediátricos con conducto arterioso persistente ajustados al QP/QS, cateterizados en el hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI” donde el sexo femenino representó el 63.5%. En ambas tesis, el grupo etario más prevalente fueron los lactantes (59.7% vs 56% en nuestra población). (Ramírez Vargas, Lazo Cárdenas, & Villasis Keever, 2018)

El comportamiento clínico de los niños con PCA y los niveles de BNP fueron diferentes acorde a la edad. En nuestro estudio, se encontró insuficiencia cardiaca en el 100% de los RN a diferencia de los niños mayores de 30 días, donde aparentemente el % la tuvo y los niveles de BNP fueron 4 veces más grandes en los RN a diferencia de niños mayores. Por lo anterior, la discusión se realizará acorde a grupo etario,

Respecto a las manifestaciones clínicas, el síntoma más frecuente que encontramos fue el soplo cardiaco en todos los niños, presente en un 98% de los niños con PCA, porcentaje discretamente mayor al 90% reportado en la tesis de la Dra. Ramírez), mientras que el precordio hiperdinámico y los pulsos saltones se presentaron con la misma frecuencia en nuestra población. La insuficiencia cardiaca fue una constante en los RN, sin embargo, únicamente se presentó en el 60% de los niños mayores de 30 días. La insuficiencia cardiaca fue más severa en los RN, condicionando que 50% de ellos estuviera bajo apoyo con ventilación mecánica así como apoyo aminérgico, con una mediana de la escala de Yeh de 4 puntos; a diferencia del grupo de mayores de un mes, donde la mayoría tuvo una clase funcional III de Ross (52.3%), seguido de una clase funcional I (38%) y finalmente una clase funcional II (9.5%), siendo esta secuencia distinto a lo encontrado en la tesis de la Dra. Ramírez donde la clase funcional I de Ross representó el 68.3% de su población, el 27.9% la clase II (35% en nuestro estudio), y el 3.8% la clase funcional III, sin embargo, esta diferencia se presume radica en que nosotros consideramos la desnutrición de los pacientes como un signo de falla cardiaca crónica, criterio considerado dentro de la clase III de la escala de Ross. La desnutrición se considera como signo de falla cardiaca al relacionarse con la repercusión hemodinámica que genera el defecto cardiaco, así como factores como lo es una ingesta energética insuficiente como consecuencia de disnea, taquipnea o hepatomegalia (Insuficiencia cardiaca) o bien, al mismo aumento en el consumo energético por la patología per se; sin embargo, el porcentaje de desnutrición en nuestra población es mayor a lo reportado en otros estudios como por ejemplo, en 2001 en el Hospital de Cardiología de CMN Siglo

XXI, donde se estimó desnutrición en el 24.8% de la población con diagnóstico de alguna cardiopatía acianógena (Villasis Keever, Pineda Cruz, Halley Castillo, & Alva Espinosa, 2001), o bien, a lo encontrado por la Dra. Ramírez en su tesis donde solo el 35% de la población contaba con desnutrición (Ramírez Vargas, Lazo Cárdenas, & Villasis Keever, 2018), lo anterior posiblemente relacionado a la limitación de nuestro estudio donde la somatometría que se obtuvo de los pacientes, por tratarse de un estudio retrospectivo, no pudo ser corroborada; esto aunado a que en algunos de nuestros paciente la desnutrición únicamente se catalogó con la constante de peso al no tener registro de talla durante la hospitalización correspondiente.

La insuficiencia cardiaca se manifiesta con una amplia gama de signos y síntomas; nosotros únicamente consideramos a la escala de Yeh y la escala de Ross como criterios para definir la insuficiencia cardiaca, mencionando como limitación del estudio que el 78% de los pacientes se encontraban bajo tratamiento médico (doble diurético en su mayoría), lo cual, disminuye o aminora las manifestaciones clínicas de la insuficiencia cardiaca; aunado a que la clasificación de Ross es una evaluación subjetiva, lo cual, pudo condicionar una subestimación de la IC real en nuestros niños.

En lo relacionado a los niveles de BNP, la mediana en RN fue de 288.9 pg/ml (29.9-2594.8), valor más bajo descrito hasta ahora en la literatura, seguido de Sanjeev con una mediana de 508 pg/ml (Sanjeev, y otros, 2005), luego Kim y Shim en 2012 con 654 pg/ml (Kim & Shim, 2012), Parra 751 pg/ml (Parra Bravo, y otros, 2021) y el valor más alto de Min Choi y cols de 2896 pg/ml (Choi, y otros, 2005); llamando la atención que nuestro valor mínimo registrado de BNP fue de 29.9 pg/ml, el cual es un valor similar a los encontrado en población neonatal sana, como Koch y Singer en 2003 quienes reportan en niños mayores de 4 días de vida, valor mínimo de BNP menor de 5 pg/ml, con una mediana de 48.4 pg/ml (Koch & Singer, 2003).

Las diferencias anteriores se cree sean por causa preanalítica, comentando en primer lugar, el procesamiento de la muestra, ya que al ser el BNP una proteína, es susceptible a cambios como la desnaturalización por calor, motivo por el que se planteó en la metodología del presente protocolo su almacenamiento entre 2 y 8°C; sin embargo, debido al momento y técnica de la toma esto no se pudo garantizar en todos los pacientes, reportándose incluso una muestra hemolizada, la cual tuvo que eliminarse del estudio; y en segundo lugar, al tomarse la muestra junto con otras muestras para evitar punciones adicionales, se daba procesamiento por orden de prioridad a los estudios solicitados para cada paciente, lo cual aumentaba el tiempo de latencia sin procesamiento del BNP. La técnica de procesamiento de la muestra únicamente difirió con el estudio de Yochicayashi y cols. (Yoshicayashi, y otros, 1995), donde se usaron ensayos inmunoradiométricos; el resto y el presente estudio usaron ensayos de inmofluorescencia; específicamente en nuestro estudio con el equipo Biosite, New dimensions in diagnosis. Triage Meter Plus el cual ha demostrado tener un rango medible de BNP de

5 a 1300 ng/L y un coeficiente de variación para la precisión interensayo del 8.4-13.9% (Voseger, 2001) (Morrison, y otros, 2022).

En general, tanto en RN como en niños mayores, se encontró una disminución en los niveles de BNP tras el cierre del CA; sin embargo, esta fue mayor en los RN, siendo casi del 50% respecto al valor basal, diferencia menor a lo reportado en algunos artículos de la literatura, como Sanjeev y cols en 2005 donde tras 48-72 horas de cierre tuvieron una disminución del 93.8% o Min Choi y cols, en 2005 tuvieron una disminución del 98.8% a los 5 días tras el cierre o Czernick y col. en 2008 donde en 24 horas encontraron disminución del 91.8%. El estudio que obtuvo el resultado más similar al nuestro fue el de Kim y Shim en 2012, reportando una reducción del 55.9%, sin embargo, en este estudio se dio tratamiento farmacológico para el cierre y la reducción fue medida al séptimo día. Estas diferencias que encontramos, creemos se explica por el pequeño tamaño de la población incluida, así como por el procesamiento preanalítico de las muestras.

En niños mayores de un mes de edad con PCA, se encontró una mediana de BNP de 46.6 pg/ml, con una mínima de 5 pg/ml y máxima de 659.9 pg/ml, siendo estos valores mayores a los descritos en niños sanos, reportando Yochicayashi y col. 4.8 pg/ml desde antes de las 4 semana de vida o 7-10 pg/ml Koch y Singer (Koch & Singer, 2003). Esta diferencia se presume sea consecuencia del mismo conducto arterioso, sin tener valores reportados en niños con la misma cardiopatía para compararse; con una disminución de los niveles de BNP en casi un 25%. Encontramos un estudio realizado en 2007 por Law y cols., donde evaluaron los niveles de BNP como herramienta diagnóstica de insuficiencia cardiaca en niños; en la población mayor de un mes de edad y hasta los 19 años, reportaron una mediana de BNP mayor a la nuestra, en 122 pg/ml y refieren que un punto de corte de BNP de 41 pg/ml tiene una Sn del 87%, Es 70%, valor predictivo positivo del 77% y valor predictivo negativo de 83% para identificar niños con insuficiencia cardiaca, sin embargo, en este estudio se incluyeron diversas patologías tanto cianógenas como acianógenas. (Law, Hoyer, Reller, & Silberbach, 2009). En adultos, se realizó un estudio multinacional en 2002 donde encontraron que los valores de BNP por sí mismos eran más preciosos que la historia clínica para definir a los pacientes con insuficiencia cardiaca, reportando que un valor superior a 100 pg/ml identifica con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 76% a aquellos paciente con disnea secundario a insuficiencia cardiaca y un valor inferior a 50 pg/ml, posee un valor predictivo negativo del 96%. (Maisel, Krishnaswamy, Nowak, & McCord, 2002)

En general, el 70% del BNP circulante se produce en condiciones normales a nivel ventricular cardiaco, siendo una pequeña proporción producida por el cerebro, pulmones, riñones, aorta, glándulas suprarrenales y aurículas cardiacas, sin embargo, en patologías como la PCA, al haber sobrecarga hídrica y de presión a nivel cardiaco, esta proporción incrementa arriba de un 88% de producción a nivel ventricular, ya que fisiológicamente se busca su respuesta diurética, natriurética, vasodilatadora

y reductora de las resistencias vasculares periféricas, contraponiéndose a la actividad del sistema-renina-angiotensina-aldosterona y secreción de endotelinas, buscando limitar las manifestaciones de la insuficiencia cardiaca. (Rumayor, Martínez Rumayor, Mark Richards, Burnet, & Januzzi, 2008). El BNP ha demostrado su utilidad como marcador de insuficiencia cardiaca gracias a las propiedades de este péptido; en primer lugar, que no se almacena y por lo tanto, sus niveles en población sana, desde adolescentes, son muy bajos ( $< 25$  pg/ml); y en segundo lugar, a su liberación “de novo”, la cual se produce ante episodios de sobre-distensión del músculo cardiaco por volumen y presión, teniendo una liberación continua mientras persista el estrés en la miofibrilla, con una vida media de 22 minutos, por lo que es esperado tener cambios en los niveles del BNP desde las primeras 24 horas tras el cierre del conducto, o bien, cambios cuando la patología cardiaca se exacerbe e incremente la insuficiencia cardiaca, esperando con ello, incremento de los valores de BNP. (Daniels & Maisel, 2007)

Por lo anterior, se ha propuesto que la determinación de BNP es útil para la complementación diagnóstica de insuficiencia cardiaca en los pacientes, pero, además, reduce consumo de recursos hospitalarios, disminuye costos en la atención al paciente y evita hospitalizaciones innecesarias para realización de pruebas diagnósticas. Si traspolamos dicha utilidad a la población pediátrica, el BNP puede ser útil para discernir si las manifestaciones clínicas que presenta un paciente, como, por ejemplo, disnea, es secundaria a la patología cardiaca, específicamente al conducto arterioso permeable, o bien, secundaria a patologías de etiología pulmonar; o incluso, en el caso de los recién nacido, a patologías concomitantes propias de la prematuridad y con ello, ayudar a definir plan terapéutico e inclusive, pronóstico. (Koulouri, Acherman, Wong, Chan, & Lewis, 2004)

Tanto en los RN como en niños mayores, a pesar de que sí hay reducción de los niveles de BNP tras el cierre del conducto, estos aún están más elevados a comparación de los valores en población sana, proponiendo para futuras investigaciones seguimiento a largo plazo de la evolución clínica y los niveles de BNP en estos pacientes y ver si hay o no, normalización de los valores de BNP y evaluar su utilidad como posible marcador de respuesta al cierre del conducto.

Otro objetivo del estudio fue correlacionar los niveles de BNP y las variables ecocardiográficas, encontrando que solo en niños mayores de un mes de vida, existe una correlación positiva estadísticamente significativa entre el BNP y el diámetro del conducto ( $p=0.007$ ) y el BNP con el índice diámetro del conducto con el peso ( $p= <0.001$ ), sin embargo, con el diámetro de CA dicha correlación es de  $S_r$  0.412, a diferencia de la otra variable donde la correlación es de  $S_r$  0.638. Similar a nuestro estudio, Parra y cols encontraron correlación en el BNP y la relación diámetro del conducto con el peso con una  $S_r$  similar a la nuestra de 0.71 o Lee y cols. quienes también encontraron correlación con el diámetro del conducto y el BNP, con un valor similar al nuestro con un  $S_r$  de 0.474. En contraparte, Min Choi y cols; Kim y Shim y Lee y cols, encontraron una correlación positiva entre la relación  $A_i/A_o$  y el

BNP, pero no en nuestro estudio, sin embargo, el tamaño de la muestra fue pequeño y no se contó con el 100% de las variables ecocardiográficas en todos los pacientes incluidos en el estudio, lo cual fue una limitación importante, reportando además que en niños mayores de un mes, hicieron falta incluir variables ecocardiográficas como la función ventricular (diámetro diastólico del ventrículo izquierdo y fracción de eyección del ventrículo izquierdo) como datos de repercusión hemodinámica.

Finalmente, debemos mencionar las limitaciones del presente estudio. Este representa el primer punto del corte del estudio original, el cual se prevé contemple de abril de 2022 a diciembre de 2024, tiempo que se considera suficiente para completar la población calculada en el tamaño de la muestra, por ahora, con una población pequeña, incluyéndose 50 pacientes que tuvieron una determinación de BNP, pero únicamente 27 dos determinaciones (antes y después) por lo que el no haber encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre los niveles de BNP antes y después del cierre, a pesar de que sí disminuyen, es muy probable que haya sido por esta causa. El procesamiento preanalítico de las muestras de BNP no fue uniforme en los pacientes incluidos en el estudio, sugiriendo en lo futuro, la centrifugación de la muestra, separación del plasma y selección de la cantidad necesaria para el estudio, permitiendo así el procesamiento de las muestras adicionales que requiera el paciente y el congelamiento inmediato del resto, para así garantizar estabilidad de la molécula de BNP. Por parte de la realización del ecocardiograma, se desconoce la concordancia inter e intra-observador y al ser un estudio operador dependiente, puede haber errores en la medición o estimación de los datos. Y por último, como se comentó previamente, aunque la clasificación de Ross se encuentra validada para su uso en pediatría, esta sigue siendo una medición subjetiva y la mayoría de los pacientes se encontraban bajo manejo diurético, el cual modifica el cuadro clínico. Se sugiere además para futuras investigaciones, buscar un grupo control, para contrastar el estado clínico y los niveles de BNP en población pediátrica mexicana sana, sin descartarse que haya incluso o no variaciones entre razas. Además, se sugiere terminar el presente estudio en el tiempo establecido de 2 años para aumentar el número de población incluida y alcanzar el tamaño de muestra calculado, teniendo por el momento, las siguientes conclusiones:

### **13. Conclusiones**

1. Al parecer, en niños con conducto arterioso, los niveles de BNP varían acorde a la edad, siendo mayores en los recién nacidos, así como en aquellos niños con insuficiencia cardiaca.
2. El BNP disminuye tras el cierre del conducto arterioso; al parecer, casi en un 50% respecto al basal en los recién nacidos y solo en un 25% en los niños mayores de un mes.
3. En niños mayores de un mes con PCA, existe una correlación positiva entre los niveles de BNP con las variables ecocardiográficas del diámetro del conducto arterioso y con el índice diámetro del conducto con el peso del paciente.

#### 14. Referencias bibliográficas

- Alettaz, R. (2017). Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Front Pediatr*, 147.
- Almenar Bonet, L., & Martínez Dolz, L. (2006). Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol Supl*, 15-26.
- Auerbach, S., Richmond, M., Lamour, J., Blume, E., Addonizio, L., Shaddy, R., . . . Hsu, D. (2010). BNP Levels Predict Outcome in Pediatric Heart Failure Patients. Post Hoc Analysis of the Pediatric Carvedilol Trial. *Circulation Heart Failure*, 606-611.
- Bohn, M., Steele, S., Hall, A., Poonia, J., Jung, B., & Adeli, K. (2021). Cardiac biomarkers in Pediatrics: An undervalued resource. *Clinical Chemistry*, 1-12.
- Choi, B., Hyoung Lee, K., Lin, B., Hwan, K., Sook Hong, Y., Sung Son, C., & Won Lee, J. (2005). Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic Patent Ducts Arteriosus in preterm infants. *Pediatrics. American Journal of the American Academy of Pediatrics*, 255-261.
- Clyman, R., Couto, J., & Murphy, G. (2012). Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol*, 123-129.
- Czernick, C., Lemmer, J., Metze, B., Koehne, P., Mueller, C., & Obladen, M. (2008). B-type natriuretic peptide to predict ductus intervention in infants <28 weeks. *Pediatric Research*, 286-290.
- Daniels, L., & Maisel, A. (2007). Natriuretic peptides. *Journal of the American College of Cardiology*, 18-25.
- Friedman, W., Hirschklau, M., Printz, M., Pitlick, P., & Kirkpatrick, S. (1976). Pharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Premature Infant. *The New England Journal of Medicine*, 526-529.
- Genes, L., Rodas, C., Mir, R., Lacarrubba, J., Céspedes, E., & Mendieta, E. (2016). Persistent ductus arteriosus and in-hospital morbidities in newborns of very low birth weight. *Pediatr. (Asunción)*, 199-206.
- Hamrick, S., Sallmon, H., Rose, A., Porras, D., Shelton, E., Reese, J., & Hansmann, G. (2020). Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*, 1209.
- Holmström, H., Hall, C., & Thaulow, E. (2007). Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatrica*, 184-191.

- India, W. G. (2008). Consensus on timing of intervention for common congenital heart disease. *Indian Pediatr*, 117-126.
- Jain, A., & Shah, P. (2015). Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatrics*, 863-872.
- Kantor, P., Logheed, J., Dancea, A., McGillion, M., Barbosa, N., Chan, C., . . . Wong, K. (2013). Children's Heart Failure Study Group. Presentation, diagnosis, and medical management of heart failure in children: Canadian Cardiovascular Society guidelines. *Can J Cardiol*, 1535-1552.
- Kim, J., & Shim, E. (2012). B-type natriuretic peptide assay for the diagnosis and prognosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Korean Circulation Journal*, 192-196.
- Koch, A., & Singer, H. (2003). Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children and adolescents. *Heart*, 875-878.
- Koulouri, S., Acherman, R., Wong, P., Chan, L., & Lewis, A. (2004). Utility of B-Type Natriuretic Peptide in Differentiating Congestive Heart Failure from Lung Disease in Pediatric Patients with Respiratory Distress. *Pediatric Cardiology*, 341-346.
- Kulkarni, M., Gokulakrishnan, G., Price, J., Fernandes, C., Pammi, M., & Leeflang, M. (2015). Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: A systematic review. *Pediatrics*, e510-e525.
- Law, Y., Hoyer, A., Reller, M., & Silberbach, M. (2009). Accuracy of Plasma B-Type Natriuretic Peptide to Diagnose Significant Cardiovascular Disease in Children. *Journal of the American College of Cardiology*, 1476-1475.
- Lee. (s.f.).
- Lee, J., Shin, J., Park, K., Rhie, Y., & Choi, B. (2013). Can early B-type natriuretic peptide assays predict symptomatic patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants? *Neonatology*, 118-122.
- López, L., Colan, S., Frommelt, P., Ensing, G., Kendall, K., Younoszai, A., . . . Geva, T. (2010). Recommendations for quantification methods during the performance of a pediatric echocardiogram: a report from the Pediatric Measurements Writing Group of the American Society of Echocardiography Pediatric and Congenital Heart Disease Council. *J Am Soc Echocardiogr*, 465-495.

- Maisel, A., Krishnaswamy, P., Nowak, R., & McCord, J. (2002). Rapid Measurement of B-Type Natriuretic Peptide in the Emergency Diagnosis of Heart Failure. *The New England Journal of Medicine*, 161-167.
- Mannarino, S., Garofoli, F., Cerbo, R., Perotti, G., Mongini, E., Codazzi, C., . . . Stronah, M. (2015). Cordo bloos, perinatal BNP values in term and preterm newborns. *Achieves of Disease in Childhood-Fetal ans neonatal edition*, F74.
- Marino, L., & Magee, A. (2016). A cross-sectional audit of the prevalence of stunting in children attending a regional paediatric cardiology service. *Cardiol Young*, 787-789.
- Márquez Gonzalez, H., Castro Contreras, U., Cerrud Sánchez, C. E., López Gallegos, D., & Yáñez Gutiérrez, L. (2016). Experiencia en el tratamiento de cierre del conducto arterioso persistente. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 20-296.
- Matsui, H., McCarthy, K., & Ho, S. (2008). Morphology of the patent arterial duct: features relevant to treatment. *Images Paediatr Cardiol*, 27-38.
- Mehta, S., Younoszai, A., & Achanti, B. (2003). Pharmacological closure of the patent ductus arteriosus. *Images Paediatr Cardiol*, 1-15.
- Morrison, L., Harrison, A., Krishnaswamy, P., Kazanegra, R., Cloton, P., & Maisel, A. (2022). tility os a rapid B-natriuretic assay in differentiating congestive heart failure from lng disease in patients presenting with dyspnea. *J Am Coll Cardiol*, 202-209.
- Parra Bravo, J., Valdovinos Ponce, M., García, H., Núñez Enríquez, J., Jiménez Cárdenas, M., Avilés Monjaraz, R., & Lavana Hernández, W. (2021). Péptido natriurético cerebral tipo B como marcador de sobrecarga hemodinámica del conducto arterioso permeable en el recién nacido prematuro. *Arch Cardiol Mex*, 17-24.
- Parra BRavo, R., Valdovinos Ponce, T., García, H., Núñez Enríquez, J., Jiménez Cárdenas, M., Avilés Monjaraz, R., & Lavana Hernández, W. (2021). Péptido natriurético cerebral tipo B como marcador de sobrecarga hemodinámica del conducto arterioso permeable en el recién nacido prematuro. *Arch Cardiol Mex*, 17-24.
- Prescott, S., & Malpass, K. (2017). Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv Neonatal Care*, 10-18.
- Ramírez Vargas, M. d., Lazo Cárdenas, C. C., & Villasis Keever, M. Á. (2018). Características clínicas y ecocardiográficas de pacientes pediátricos con conducto arterioso persistente ajustados al

QP/QS, cateterizados en el hospital de pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI. *Tesis UNAM*, 1-45.

Rodríguez Blanco, S., Couce Pico, M., Leis Trabazo, M., & Perez Muñuzuri, A. (2017). *Utilidad de la determinación del nt-probnp entre las 48-96 horas de vida como marcador diagnóstico y pronóstico del ductus arterioso persistente en grandes prematuros*. Obtenido de Dialnet: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=147241>

Rumayor, M., Martínez Rumayor, A., Mark Richards, A., Burnet, J., & Januzzi, J. L. (2008). Biology of the natriuretic peptides. *The American Journal of Cardiology*, 3-8.

Sadler, T. (2012). Sistema Cardiovascular. En T. Sadler, *Langman. Embriología Médica* (págs. 162-199). China: Lippincott Williams & Wilkins.

San Luis Miranda, R., Arias Monroy, L., Peralta Pedrero, M., Lázaro Castillo, J., León Ávila, J., Benítez Aréchiga, Z., . . . Manrique Valle, M. (2012). Guía de práctica Clínica. Persistencia del conducto arterioso. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*, 453-463.

Sanjeev, S., Pettersen, M., Lua, J., Thomas, R., Shankaran, S., & L'Ecuyer, T. (2005). Role of Plasma B-Type Natriuretic Peptide in Screening for Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *Journal of Perinatology*, 709-713.

Singh, Y. (2017). Echocardiographic Evaluation of Hemodynamics in Neonates and Children. *Front Pediatr*, 201.

Sugimoto, M., Kwata, S., Kurishima, C., Kim, J., Iwamoto, Y., & Senzaki, H. (2015). Cardiac biomarkers in children with congenital heart disease. *World J Pediatr*, 309-315.

Villasis Keever, M. Á., Pineda Cruz, R. A., Halley Castillo, E., & Alva Espinosa, C. (2001). Frecuencia y factores de riesgo asociados a desnutrición de niños con cardiopatía congénita. *Salud Pública de México*, 313-323.

Voseger, M. (2001). B-type natriuretic peptide (BNP)--validation of an immediate response assay. *Clin Lab*, 29-33.

Wu, R.-z., Rong, X., Ren, Y., He, X.-x., & Xiang, R.-l. (2010). Heart rate variability, adrenomedullin and B-type natriuretic peptide before and after transcatheter closure in children with patent ductus arteriosus. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 334-336.

Yeh, T., Raval, D., Luken, J., Thalji, A., Lilien, L., & Pildes, R. (1981). Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: a scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. *Crit Care Med*, 655-657.

Yoshicayashi, M., Kamiya, T., Saito, Y., Nakao, K., Nishioka, K., Temma, S., & Matsuo, H. (1995). Plasma brain natriuretic peptide concentrations in healthy children from birth to adolescence: marked and rapid increase after birth. *European Journal of Endocrinology*, 207-209.



**15. Anexos**

**Anexo 1**

Fecha: \_\_\_\_\_

**HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA ALE PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

**Comparación entre los niveles séricos de péptido natriurético cerebral antes y después del cierre del conducto arterioso en niños.**

Género: \_\_\_\_\_ Edad: \_\_\_\_\_ Folio \_\_\_\_\_  
 Fecha del cierre: \_\_\_\_\_ Tipo de cierre Cateterismo ( ) Cirugía ( )

**DATOS PRENATALES**

Fecha de nacimiento: \_\_\_\_\_ Semanas de gestación: \_\_\_\_\_

**DATOS ECOCARDIOGRÁFICOS**

Fecha de realización: \_\_\_\_\_  
 Diámetro interno del conducto: \_\_\_\_\_ Relación aurícula izquierda/aorta \_\_\_\_\_  
 Relación diámetro interno del conducto / peso: \_\_\_\_\_  
 Ausencia de flujo aorta descendente o flujo retrógrado >30% Si ( ) No ( )  
 Presión arteria pulmonar \_\_\_\_\_ Hipertensión pulmonar: Si ( ) No ( )

**DATOS CLÍNICOS ANTES DEL CIERRE**

Fecha de evaluación: \_\_\_\_\_  
 Peso: \_\_\_\_\_  
 Intento cierre farmacológico previo: Si ( ) No ( ) Número de intentos farmacológicos previos: \_\_\_\_\_  
 Uso de ventilación mecánica: Si ( ) No ( )  
 Frecuencia cardíaca: \_\_\_\_\_ Presencia soplo cardíaco: Si ( ) No ( )  
 Frecuencia respiratoria: \_\_\_\_\_ Precordio hiperdinámico: Si ( ) No ( )  
 Edema pulmonar: Si ( ) No ( ) Pulsos amplios: Si ( ) No ( )  
 Uso de apoyo aminérgico: Si ( ) No ( ) Tipo de amina usada: \_\_\_\_\_  
 Dosis de amina usada: \_\_\_\_\_

Tabla 1. Escala de Yeh

Parámetro	0	1	2
Frecuencia cardíaca	<160 lpm	161-180 lpm	>181 lpm
Soplo	Ausente	Sistólico	Continuo
Pulsos amplios	Ausentes	Braquiales	Braquiales + pedios
Precordio hiperdinámico	Ausente	Palpable	Visible
Índice cardiorácico	<0.64	0.65	>0.66

lpm: latidos por minuto

Tabla 2. Escala de Ross ( (Kantor, y otros, 2013)

- Clase I: Sin limitaciones o síntomas
- Clase II: Taquipnea o diaforesis leve con a la alimentación en lactantes. Disnea al esfuerzo en niños mayores.
- Clase III: Taquipnea severa, diaforesis profusa con la alimentación o al esfuerzo. Pausas frecuentes en las tomas de biberón. Pobre crecimiento ponderal.
- Clase IV: Taquipnea, retracciones y diaforesis en reposo.

Puntaje escala de Yeh: \_\_\_\_\_

Puntaje escala de Ross: \_\_\_\_\_

**DATOS RADIOGRÁFICOS**

Fecha de realización: \_\_\_\_\_  
 Índice cardio-torácico: \_\_\_\_\_ Cardiomegalia: Si ( ) No ( )

## DATOS CLÍNICOS DESPUÉS DE LA CIRUGÍA

Fecha de evaluación: \_\_\_\_\_

Frecuencia cardíaca: \_\_\_\_\_ Presencia soplo cardíaco: Si ( ) No ( )

Frecuencia respiratoria: \_\_\_\_\_ Precordio hiperdinámico: Si ( ) No ( )

Edema pulmonar: Si ( ) No ( ) Pulsos amplios: Si ( ) No ( )

Uso de apoyo aminérgico: Si ( ) No ( ) Tipo de amina usada: \_\_\_\_\_

Dosis de amina usada: \_\_\_\_\_

**Tabla 1. Escala de Yeh**

Parámetro	0	1	2
Frecuencia cardíaca	<160 lpm	161-180 lpm	>181 lpm
Soplo	Ausente	Sistólico	Continuo
Pulsos amplios	Ausentes	Braquiales	Braquiales + pedios
Precordio hiperdinámico	Ausente	Palpable	Visible
Índice cardiotorácico	<0.64	0.65	>0.66
lpm: latidos por minuto			

**Tabla 2. Escala de Ross (Kantor, y otros, 2013)**

- Clase I: Sin limitaciones o síntomas
- Clase II: Taquipnea o diaforesis leve con a la alimentación en lactantes. Disnea al esfuerzo en niños mayores.
- Clase III: Taquipnea severa, diaforesis profusa con la alimentación o al esfuerzo. Pausas frecuentes en las tomas de biberón. Pobre crecimiento ponderal.
- Clase IV: Taquipnea, retracciones y diaforesis en reposo.

Puntaje escala de Yeh: \_\_\_\_\_

Puntaje escala de Ross: \_\_\_\_\_

## DATOS BIOQUÍMICOS

ANTES DE LA CIRUGÍA:

DESPUÉS DE LA CIRUGÍA

Fecha de realización: \_\_\_\_\_

Fecha de realización: \_\_\_\_\_

BNP: \_\_\_\_\_

BNP: \_\_\_\_\_