



**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA SUBESPECIALIDAD DE
NEONATOLOGÍA**

**TÍTULO: CORRELACIÓN EN CAMBIOS DE DELTA DEL ÍNDICE DE
PERFUSIÓN EN PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO
HEMODINÁMICAMENTE SIGNIFICATIVO EN RECIÉN NACIDOS
DIAGNOSTICADO POR ECOCARDIOGRAMA**

EDUARDO ANTONIO NAVARRO GUZMÁN

ASESOR:

DOCTOR EN CIENCIAS, FRANCISCO JESÚS ESCALANTE PADRÓN

CO ASESORES:

MAESTRA EN EDUCACIÓN, ANA RUTH MEJÍA ELIZONDO

MAESTRA EN CIENCIAS, VICTORIA LIMA ROGEL

DOCTOR EN CIENCIAS, MAURICIO PIERDANT PERÉZ

CARDIÓLOGA PEDIATRA, MARTHA ELIZABETH RUBIO HERNÁNDEZ

SAN LUIS POTOSÍ, S.L.P. 20 MARZO 2018



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

SUB ESPECIALIDAD EN NEONATOLOGÍA

TÍTULO DE TESIS

CORRELACIÓN EN CAMBIOS DE DELTA DEL ÍNDICE DE PERFUSIÓN EN
PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO HEMODINÁMICAMENTE SIGNIFICATIVO
EN RECIÉN NACIDOS DIAGNOSTICADO POR ECOCARDIOGRAMA

PRESENTA

EDUARDO ANTONIO NAVARRO GUZMÁN

Firmas

<p>Asesor</p> <p>Doctor en ciencias, Francisco Jesús Escalante Padrón</p>	
<p>Co – asesores</p> <p>Maestra en educación, Ana Ruth Mejía Elizondo</p> <p>Maestra en ciencias, Victoria Lima Rogel</p> <p>Doctor en ciencias, Mauricio Pierdant Pérez</p> <p>Cardióloga pediatra, Martha Elizabeth Rubio Hernández</p>	



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología

Sinodales	
Médico neonatólogo, Raúl Héctor Roque Sánchez	
Maestra en ciencias, Cristina González Amaro	
Médico neonatólogo, Carolina Villegas Álvarez	
M.C. Ma. del Pilar Fonseca Leal Jefe del Posgrado Clínico de la Facultad de Medicina	Dr José Silvano Medrano Rodríguez Jefe del Departamento de Pediatría



RESUMEN

Introducción: el conducto arterioso es una estructura necesaria para la circulación fetal, su persistencia, sobretodo en recién nacidos pretérmino puede llegar a provocar alteraciones hemodinámicas relevantes. Como resultado, alrededor del mundo la mortalidad y morbilidad relacionada es elevada, en particular en países pobres, donde su diagnóstico se retrasa por la falta de recursos económicos y humanos. El estándar de oro para su diagnóstico es el ecocardiograma, no siempre disponible. La gran mayoría de las unidades de cuidados intensivos neonatales cuentan con oximetría de pulso, tecnología que ha evolucionado durante los últimos años para poner a nuestra disposición nuevas mediciones, entre ellas el índice de perfusión. Diversos estudios han determinado la utilidad del índice de perfusión como auxiliar en el diagnóstico de persistencia del conducto arterioso hemodinámicamente significativo.

Objetivo principal: determinar si existe correlación en los cambios del valor de índice de perfusión y delta del índice de perfusión durante los días 1 y 3 de vida extrauterina con la persistencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo, diagnosticado por ecocardiograma en recién nacidos de 26 a 34 semanas de gestación que ingresen a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Central "Dr Ignacio Morones Prieto".

Diseño de estudio: analítico prospectivo.

Método: mediante R studio 3.4.1, probando normalidad por Shapiro-Wilk para peso, edad gestacional, IP pre y postductal, Δ IP de los recién nacidos con y sin PCA hemodinámicamente significativo. Se realizó el análisis bivariado con T-Student o U-Mann-Whitney y χ^2 o prueba exacta de Fisher de acuerdo a la distribución de los datos. Consideramos significancia estadística al valor de $p < 0.05$.

Resultados: valores preductales de IP, mediana de 0.9(6) IQR 0.3 a 4.2 y un IP postductal de 0.8(1.2) IQR 0.3 a 3.4 para 24 horas. IP preductal 72 horas 1.3(1) IQR de 0.6 a 2.4 e IP postductal 0.7(0.7) IQR de 0.4 a 2. Δ IP 24 horas más PCA; mediana 0.1 [0.4]. Δ IP 24 horas sin PCA; mediana 0.2 [0.4]. Δ IP 72 horas sin PCA; media 0.4 \pm 0.8, mediana de 0.3 [0.7]. Δ IP 72 horas con PCA; media 0.4 \pm 0.5, mediana de 0.4 [0.5] $p = 0.8$.

Conclusiones: a las 72 h, una correlación de $r = 0.78$; 95% IC 0.6-0.88; $p < 0.01$, entre el diámetro del conducto arterioso y el Δ IP, este parámetro se propone como una medición que se puede hacer de manera continua y detectar en forma temprana pacientes con PCA hemodinámicamente significativa.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología

ÍNDICE

ANTECEDENTES.....	- 1 -
JUSTIFICACIÓN.....	- 8 -
HIPÓTESIS.....	- 9 -
OBJETIVOS.....	- 10 -
METODOLOGIA.....	- 11 -
ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	- 15 -
ASPECTOS ÉTICOS.....	- 16 -
RESULTADOS.....	- 17 -
DISCUSIÓN.....	- 29 -
CONCLUSIONES.....	- 31 -
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	- 32 -
ANEXOS.....	- 34 -



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología

LISTA DE GRÁFICAS Y TABLAS

Cuadro de variables.....	13
Tabla 1. Datos de población parte 1	18
Tabla 2. Datos de población parte 2	18
Tabla 3. Valores IP y delta IP días 1 y 3	19
Tabla 4. Parámetros ecocardiograma día 1	20
Tabla 5. Parámetros ecocardiograma día 3	21
Tabla 6. Comparación diagnostico PCA día 1	22
Tabla 7. Comparación diagnostico PCA día 1 con IP y delata IP primer día ...	23
Grafica 1	24
Tabla 8. Comparación diagnostico PCA día 3	25
Tabla 9. Comparación diagnostico PCA día 3 con IP y delta IP tercer día	26
Grafica 2	27
Grafica 3	28



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología

Lista de símbolos, abreviaturas y definición de términos

AA= Arco aórtico

AI:Ao = relación aurícula izquierda con raíz aórtica

AINE= Antinflamatorio no esteroideo

CA = Conducto arterioso

DE = desviación estándar

ECO = Ecocardiograma

IP = Índice de perfusión

IQR = rango intercuartil

Kg= Kilogramos

min= Minutos

ml = Mililitros

mm = Milímetro

NP = No pulsátil

PCA = persistencia del conducto arterioso

PCAHS = Conducto arterioso persistente hemodinamicamente significativo

PGE2 = prostaglandina E 2

RN= Recién nacido

RNP= Recién nacido pretérmino

RNT= Recién nacido de término

SDG= Semanas de gestación

UCIN= Unidad de Cuidados intensivos neonatales

Δ IP = Delta índice de perfusión



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología

Agradecimientos

Gracias a Dios por todo lo que recibido.

Gracias a mi familia por seguir apoyándome incondicionalmente.

Mamá, tías, les debo todo.

Susana, gracias por resistir y acompañarme estos dos años.

Josué, hijo, gracias por hacerme sonreír siempre que llegaba del hospital.

A los doctores del servicio de Neonatología:

Dra. Lima, gracias por todo lo que me ha enseñado y su paciencia al hacerlo.

Dra. Mejía, gracias por apoyarnos y darnos confianza.

Dra. Villegas, gracias por escuchar y ofrecer un punto de vista diferente.

Dra. González, gracias por siempre ofrecerme su conocimiento y ayuda desde pediatría.

Dr. Roque, gracias por ayudarnos es las noches de estos dos años.

Dr. Escalante, gracias por apoyarme estos dos años a siempre mejorar y aguantar los momentos difíciles.

A todos gracias por dejarme aprender de cada uno como ser una mejor persona y profesional.

Al personal de enfermería por toda la ayuda en las guardias y servicio de día a día.

A todos los familiares por la confianza que depositaron en nosotros para ayudar a sus hijos.

A todos los niños que atendí estos dos años, estoy infinitamente agradecido por todo.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología

ANTECEDENTES.

Definición conducto arterioso

El conducto arterioso (CA) es una estructura vascular que conecta la arteria pulmonar (AP) con la aorta descendente. El orificio del conducto arterioso se localiza inmediatamente a la izquierda de la bifurcación del tronco de la arteria pulmonar y a nivel aórtico en la unión del arco aórtico (AA) con la aorta descendente aproximadamente a 1 centímetro de la emergencia de la arteria subclavia izquierda [1].

El CA deriva embriológicamente de la porción distal del sexto arco aórtico izquierdo, distal a la arteria subclavia izquierda y la porción proximal origina la rama izquierda de la arteria pulmonar lo que ocasiona la comunicación con la aorta [1,2]. La anatomía es más variada en presencia de arco aórtico derecho (dextrocardia), comúnmente se origina de la arteria innominada izquierda y se inserta en la región proximal de la arteria pulmonar izquierda, en menor frecuencia es distal a la arteria subclavia derecha insertándose en la parte proximal de la arteria pulmonar derecha y raramente llega a presentarse CA derecho con AA derecho, 98% de estos casos se asocia a anomalías intracardíacas. Independientemente de la orientación del arco aórtico, las estructuras vasculares permanecen anteriores a la tráquea y el esófago. Una excepción ocurre cuando el AA derecho presenta una arteria subclavia aberrante de donde se origina el CA, insertándose en la parte proximal de la arteria pulmonar izquierda creando un anillo vascular.

Histológicamente el tejido del conducto difiere del adyacente de la aorta y la arteria pulmonar. La íntima es más gruesa, la media contiene más fibras musculares distribuidas en forma de espiral.

El CA se encuentra permeable desde la 8ª semana de gestación. Su diámetro es aproximado al de la aorta descendente, se mantiene permeable por el bajo contenido arterial de oxígeno y la circulación de prostaglandina E₂ la cual se produce en parte por la placenta [1,3].

El CA provee un circuito pulmonar sistémico durante la vida fetal, cuando el flujo pulmonar es mínimo y las resistencias pulmonares altas. La pos-carga combinada del ventrículo durante este tiempo es de 400-500ml/min/kg, con un 65% originado en el ventrículo derecho. El flujo pulmonar fetal es de 40ml/min/kg, menos del 10% en contraste con el flujo en la vida extrauterina donde los flujos sistémicos y pulmonar son casi iguales [1,4].



Cierre prenatal

Cuando el conducto cierra de manera prematura durante la vida fetal, ocurre una cascada de eventos; se incrementa el flujo pulmonar, se estimula el remodelamiento de la microvasculatura, las resistencias vasculares se incrementan, se desarrolla estrés en el ventrículo derecho, lo que puede provocar hipertensión pulmonar primaria en el recién nacido con falla ventricular derecha [5].

Fisiología del cierre pos-natal

Con el inicio de la respiración espontánea, los pulmones se expanden, la saturación de oxígeno sistémica incrementa, lo que resulta en vasodilatación pulmonar y descenso de las resistencias del lecho pulmonar. Al mismo tiempo, se incrementan las resistencias periféricas al ligar el cordón umbilical. Estos hechos conllevan a un cambio súbito en el flujo de sangre por el conducto, de derecha a izquierda por izquierda a derecha [5,6].

El cierre fisiológico del CA inicia con la maduración del tejido ductal a partir de la semana 35 a 36 de gestación. Al nacimiento el proceso de cierre se realiza en dos etapas. La primera etapa inicia en las primeras 12 a 15 horas, presentando vasoconstricción de las fibras elásticas y proliferación del tejido conectivo de la capa media, así como la disrupción de la lámina elástica interna. La segunda etapa consiste en la proliferación de tejido conectivo en la íntima y media, con atrofia de células musculares (necrosis hística), formando un tejido fibroso llamado ligamento arterioso [1,3,4,5].

No se conocen bien los mecanismos de activación para el cierre del conducto, sin embargo, los estudios sugieren que dicho proceso puede ser dependiente de canales de potasio sensibles a oxígeno. Eventos locales como la disrupción de vasa vasorum y la liberación local de factores de crecimiento también contribuyen al cierre [3,4,5].

Por diversas razones, el cierre en los recién nacidos pretérmino es más lento y menos predecible, debido a algunas patologías como enfermedades pulmonares por persistencia de resistencias pulmonares elevadas, disminución en la sensibilidad del tejido a la presión parcial de oxígeno, incremento de la PGE₂ circulante junto al aumento de sensibilidad a la misma en los tejidos del conducto, de igual manera el incremento del óxido nítrico [3,4,7,8]. En los RN pretérmino sin enfermedad pulmonar agregada, el cierre es a los 5 días de vida aproximadamente, en contraste, dos tercios de los infantes menores de 30 semanas de edad gestacional con enfermedad



pulmonar, el cierre puede retrasarse hasta los 28 días de vida extrauterina [3,4]. La historia natural del CA permeable a baja edad gestacional con problema pulmonar se asocia a una variedad de comorbilidades principalmente enfermedad pulmonar crónica [1,4,9,10].

Epidemiología

La incidencia reportada de persistencia del conducto arterioso (PCA) entre los recién nacidos de término varía de 3 a 8 por cada 10,000 nacidos vivos, especialmente en aquellos con peso menor de 1000 gramos (59%) o para una menor edad gestacional a 30 semanas (52%). En México, es la cardiopatía congénita más frecuente en edad pediátrica, el Instituto Nacional de Cardiología describe una frecuencia de 24.84% de todas las cardiopatías congénitas en la edad pediátrica y 48.9% en el periodo neonatal [1]. La incidencia aumenta directamente en prematuros [1,2,4,5,9,10].

Historia

Durante los últimos años del siglo XX el tratamiento se focalizaba en cierre no selectivo del conducto arterioso en todos los recién nacidos pretérmino poco después del nacimiento con tratamiento médico o quirúrgico [4,9,11]. El primer tratamiento para PCA fue la ligadura quirúrgica en 1939. Desde el primer reporte en 1963 realizado por Powell sobre el cierre de PCA en recién nacido pretérmino con síndrome de distrés respiratorio, la decisión de tratar o no PCA continúa siendo un reto para el neonatólogo [4,9,11,12]. Un solo estudio aleatorizado demostró que existía reducción en mortalidad y comorbilidades como sangrado intraventricular, displasia broncopulmonar o retinopatía del prematuro y como resultado de la morbilidad significativa de la ligadura quirúrgica del conducto la terapia medica se aceptó como la primera línea de manejo [11]. La profilaxis médica se define como el uso del antiinflamatorio no esteroideo (AINE) indometacina en las primeras 6 a 12 horas de vida asociándose a reducción en la incidencia de sangrado intraventricular severo, sin embargo, este manejo no selectivo no demostró reducir otras importantes comorbilidades en recién nacidos con peso extremadamente bajo al nacer. El uso de profilaxis universal demostró preocupación de exponer a recién nacidos sin conducto a un tratamiento innecesario, o bien ser potencialmente dañino el cierre en recién nacidos con presiones pulmonares elevadas.

En los últimos 10 años, a pesar del ímpetu en la investigación no se ha logrado disminuir los resultados adversos de PCA llevando a cabo cualquiera de las diferentes vías de manejo para esta patología como es la prevención, el tratamiento de PCA farmacológico y/o quirúrgico, lo que ha llevado a diversos debates relacionado al tema, por ejemplo al fármaco ideal para el cierre del CA [11]. Diversas



teorías se han sugerido para explicar lo anterior; la primero el CA hemodinámicamente significativo puede correlacionarse a la evolución clínica del recién nacido; la segunda, si existe una relación entre PCA y la mala evolución de los prematuros esta no es modificable por el tratamiento debido a otros factores distractores que pueden coexistir durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos; la tercera, los estudios previos pueden tener sesgo debido a la imprecisión para definir “hemodinámicamente significativo”; la cuarta, el paso durante el estudio de pacientes del grupo placebo al grupo con tratamiento con el objetivo de analizar la eficacia del tratamiento en diferentes periodos de tiempo lo cual oscurecería los beneficios del tratamiento mismo, es decir, el tratamiento o no bajo circunstancias excepcionales nunca se ha valorado realmente en una investigación controlada para cualquiera de los tratamientos [11].

Diagnóstico de PCA

La ecocardiografía (ECO) se mantiene como el estándar de oro para el diagnóstico de PCA. La asociación con morbilidades significativas se deba probable a la disminución en el flujo sistémico resultando en isquemia tisular. Sin embargo, el impacto en la oxigenación de los tejidos dependerá de su significancia hemodinámica. El tamaño del CA y la dirección del flujo se han utilizado como criterios de tratamiento sin cuantificar acertadamente el corto circuito. Aun cuando no contamos con una definición precisa de “hemodinámicamente significativo”, si existen parámetros que se creen son los mejores para reflejar consecuencias circulatorias como la presencia de un incremento del flujo anterógrado diastólico en la arteria pulmonar izquierda, el incremento relación del radio de la aurícula izquierda a raíz de la aorta (AI:AO) y la presencia de robo de flujo por el conducto asociado al flujo retrógrado diastólico en la aorta descendente. De esta forma, la PCA se podrá catalogar como hemodinámicamente significativo si está presente cualquiera de las siguientes características: un corto circuito predominante de izquierda a derecha a través de este, un radio AI:AO > 1.4, una velocidad del flujo al final de la diástole en la arteria pulmonar izquierda > 0.3m/s, un flujo retrógrado en aorta descendente durante la diástole > 30%, diámetro transductal >1.5mm [11,13,14,15].

La pregunta sobre la relación causal entre el PCA hemodinámicamente significativo y las comorbilidades asociadas solamente podría resolverse mediante una investigación aleatorizada, sin embargo, el principio de un estudio placebo contra control puede ser considerado no ético. Esta preocupación ha formado las bases para estudios observacionales prospectivos de la historia natural para definir de manera acertada “hemodinámicamente significativo”, así como determinar el tiempo óptimo para intervenir [11,13,14,15].



Oximetría de pulso e índice de perfusión

Durante la década de 1980 se inició el uso de dispositivos que determinaban oximetría de pulso en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Con el paso del tiempo se le ha considerado el quinto signo vital y gracias a la facilidad para realizarse, se utiliza en todos los aspectos del cuidado del neonato, incluyendo la resucitación de recién nacidos en la sala de labor [16]. En un estudio realizado por Levesque y cols. [17] en el año 2000, se describió el rango normal de saturación de oxígeno en los recién nacidos de término durante los primeros días de vida. Al ser un parámetro fácil de obtener, estudios como el realizado por Wahl Granelli y cols. [16,18] donde evaluaron 40,000 neonatos comparando recién nacidos sanos con aquellos con cardiopatía congénita crítica, se mostró que la adición de un test basado en la oximetría de pulso incrementaba el diagnóstico hasta 82% de dichos padecimientos. Estudios en Europa y Estados Unidos revelaron hallazgos similares y sugirieron que del 25 % de recién nacidos con cardiopatía congénita crítica, a los cuales no se realiza diagnóstico antes de su egreso hospitalario, mediante la realización del test con oximetría se lograría una reducción de ese porcentaje en un 30%. Para el 2011, en Estados Unidos, la Secretaría de Salud y Servicios Humanos incluyó en sus recomendaciones la realización de manera uniforme del tamizaje mediante oximetría, en los años subsecuentes muchos estados de la unión americana implementaron su propio protocolo [16].

Los dispositivos para medir oximetría han evolucionado considerablemente hasta ofrecer una variedad de mediciones que han demostrado utilidad para la evaluación y manejo de los pacientes en diferentes grupos etarios.

El índice de perfusión (IP), que se define como el ratio de los componentes pulsátil (CP) y no pulsátil (NP) del flujo sanguíneo en un tejido periférico ($NP/CP \times 100$), se ha propuesto como un parámetro indirecto y no invasivo útil para la valoración del paciente en diversas situaciones, sobretodo del estado hemodinámico [15,19,20]. En pacientes recién nacidos, los estudios sobre índice de perfusión se han dirigido a establecer los parámetros para el diagnóstico y/o la detección temprana de procesos que pongan en riesgo la vida. En la última década se han llevado a cabo estudios para encontrar los valores normales en neonatos de diferente edad gestacional, pero se han encontrado diversos valores debido a la diferencia en su metodología.

Existen factores que pueden modificar el valor del IP: procesos que modifiquen el flujo sanguíneo a la piel, sepsis, el uso de medicamentos que alteren el tono de los vasos como los vasopresores, ventilación de alta frecuencia, bloqueo nervioso local, sitio medición, edad gestacional, días de vida, sin embargo, su registro se ha



demostrado que es independiente de la variabilidad en la frecuencia cardiaca, saturación de la sangre y consumo de oxígeno por los tejidos [19].

Granelli y cols. [16,21] en dos estudios entre el 2007 y el 2010 determinaron la media para IP de 1.7 con rangos intercuartiles de 1.18-2.25, la percentila 5 se estableció en 0.7 y la 95 en 4.5. Los registros se llevaron a cabo en los días 1, 3 y 7 día de vida en recién nacido sanos de término.

Cresi y cols. [22] en 2010 realizaron un estudio en recién nacidos pretérmino sanos no menores de 28 semanas de gestación estableciendo valores para los días 1 (mediana(RIQ) 0.9(0.6) rango 0.62-1.04), 3 (1.2 (1), rango 0.97-1.47) y 7 (1.3 (0.9), rango 1.04-1.6). Al mismo tiempo se registró la frecuencia cardiaca, saturación de oxígeno (SpO₂) y frecuencia respiratoria.

De Felice y cols. [23] publicaron un artículo donde correlaciona el IP con gravedad de enfermedad, siendo el único parámetro que demostró tener un valor predictivo acertado con sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo, todo mayor de 90%. El valor de corte fue ≤ 1.24 como predictor preciso para severidad de enfermedad.

Vidal y cols. [24] examinaron 45 neonatos de 25 a 28 semanas de gestación con una media de peso de 857 gramos encontrando incremento de 0.7 (0.5-1.05%) en el día uno de vida a 1.5 (1.0-2.0) al día siete sin encontrar influencia por flujo bajo originado por persistencia del conducto arterioso, sugiriendo que el IP probablemente por si solo no sea útil para la detección temprana de PCA.

Se realizaron estudios en años recientes donde se determinó la diferencia pre y pos ductal de IP (Δ IP) definido como la medición de IP en la mano derecha (preductal) menos el IP registrado en el pie derecho (posductal). Khositseth y cols [25] en 2013 determinaron Δ IP en 30 recién nacidos pretérmino en el día uno, tres y siete de vida apoyándose con ecocardiograma simultáneo. Una Δ IP > 1.05% tiene sensibilidad (66.7%), especificidad (100%), valor predictivo positivo (100%) y predictivo negativo (86.4%) para detectar PCA en neonatos pretérmino. Las diferencias entre el IP preductal y posductal está relacionado significativamente con PCA. Un segundo estudio sobre Δ IP en 2016 en pretérmino de < 34 semanas de gestación realizado por Chakravarthy y cols [15] determinaron valores para el primer y tercer día realizando ecocardiograma el tercer día. Δ IP en el primer día de >0.85% y >0.95 el día tres tuvieron una sensibilidad y especificidad de 80%,94% y 80%, 88.2% respectivamente para el diagnóstico de PCA hemodinámicamente significativo.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología

En nuestro país no existe hasta el momento estudios relacionados al índice de perfusión y persistencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo, en pacientes recién nacidos.



JUSTIFICACIÓN

Las patologías cardíacas representan un problema importante para los recién nacidos sobre todo en aquellos con menor tiempo de gestación. Si bien el estándar de oro continúa siendo el ecocardiograma, este estudio requiere de personal entrenado y equipo que no todas las unidades de cuidados intensivos tienen a su alcance. Sin embargo, la gran mayoría, si no todas las unidades cuentan con oximetría de pulso. El índice de perfusión derivado de la misma señal de la oximetría de pulso, sencillo de obtener, no es invasivo, monitoriza de manera continua la perfusión periférica, ha sido utilizado en diversos estudios y en situaciones específicas para determinar de manera indirecta alteraciones en el estado hemodinámico de los pacientes. El conducto arterioso hemodinámicamente significativo contribuye a la morbilidad y mortalidad de recién nacidos prematuros. El diagnóstico temprano puede mejorar el pronóstico. El ecocardiograma puede no estar disponible inmediatamente, como sucede en muchas ocasiones en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Sin embargo, el oxímetro de pulso forma parte del cuidado continuo y la medición del índice de perfusión nos puede permitir evaluar la presencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología

HIPÓTESIS

Los cambios en los valores del índice de perfusión y ΔIP se correlacionan con las alteraciones hemodinámicas presentes en la persistencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo diagnosticado por ecocardiograma.



OBJETIVOS.

a. Objetivo general:

Evaluar si existe correlación de los cambios en el valor de IP y Δ IP durante los días 1 y 3 de vida extrauterina con la persistencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo diagnosticado por ecocardiograma en recién nacidos de 28 a 34 semanas de gestación que ingresen a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto".

b. Objetivos específicos:

1. Realizar ecocardiograma en el primer y tercer día de vida
2. Determinar la media de los valores de IP y Δ IP durante la realización del ecocardiograma
3. Evaluar cambios en los valores de IP y Δ IP entre el primer y segundo ecocardiograma.
4. Medir el diámetro transductal en el extremo pulmonar y su relación con el peso.
5. Medir la relación del diámetro de la aurícula izquierda y la raíz de la aorta.
6. Medir el flujo diastólico retrogrado en la aorta descendente.

4.2 Objetivos secundarios:

1. Establecer valores de referencia del Δ IP para la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto"
2. Comparar los valores obtenidos de Δ IP con los referidos en los estudios previos.



METODOLOGIA

Diseño de estudio: tipo de estudio analítico prospectivo

5.1 LUGAR DE REALIZACIÓN: Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.
División de Neonatología.

- a. UNIVERSO DE ESTUDIO: recién nacidos que cumplan los criterios de inclusión.
- b. CRITERIOS DE SELECCIÓN:
 - Inclusión:
 1. Recién nacidos con edad gestacional calculada entre 26 a 34 semanas, de cualquier peso y género.
 2. Consentimiento informado firmado por los padres o tutores
 - Exclusión:
 1. Presencia de sepsis.
 2. Ventilación de alta frecuencia.
 3. Diagnóstico prenatal y postnatal de cardiopatía compleja.
 4. Transfusión feto – feto.
 5. No se obtenga consentimiento informado firmado por parte de los padres o tutores.
 6. Imposibilidad de realizarse eco cardiograma en el primero y/o tercer día de vida.
 - Eliminación:
 1. No se realice registro de índice de perfusión.
 2. No se realice el primer o segundo ecocardiograma
 3. Inicio de AINE para cierre de PCA antes de 3 día de vida
 4. Se retire autorización para realizar estudio por parte de los padres o tutores.

5.2 VARIABLES EN EL ESTUDIO

- Variable Dependiente
Definición conceptual.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología

El índice de perfusión: se define como la relación de los componentes pulsátil (CP) y no pulsátil (NP) del flujo sanguíneo en un tejido periférico ($NP/CP \times 100$).

ΔIP : definido como la medición de IP en la mano derecha (preductal) menos el IP registrado en el pie derecho (postductal).

Definición operacional: valor obtenido del promedio de la lectura del oxímetro de pulso cada 20 segundos durante 10 minutos.

Cuadro 1. Variables

Dependiente				
Código	Nombre	Definición operacional o significado	Variable	Valores o escala de medición
ΔIP	Delta del índice de perfusión	Medición de IP en la mano derecha (preductal) menos el IP registrado en al pie derecho (posductal)	Continua	0 - ∞
Independiente				
PCAH S	Persistencia del conducto hemodinámicamente significativo	La PCAHS es definida como cualquiera de los siguientes hallazgos: 1. Diámetro transductal > 1.5 mm. 2. Relación AI/Ao > 1.4:1 3. Flujo diastólico retrogrado en la aorta descendente > 30%	Categórica Dicotómica	1. Si 2. No
EG	Edad gestacional calculada por FUM o Nuevo Ballard/Capurro A	28 a 34	Semanas	Continua
PN	Peso al nacimiento	600 g - ∞	Gramos	Continua
Sexo	Características biológicas (fenotipo-genotipo) de cada individuo que lo distinguen en hombre o mujer	M-F	M=1 F=2	Dicotómica



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología

5.3 TIPO DE MUESTREO.

Muestreo no probabilístico por conveniencia.

5.4 CÁLCULO DEL TAMAÑO DE LA MUESTRA

Estudio piloto, en el que se incluirán 20 pacientes por grupo.

5.5 PRUEBA PILOTO

No es necesaria

5.6 Obtención de datos

Se registraron dos veces por día los datos clínicos relacionados con la presencia de conducto arterioso como son: taquicardia, precordio hiperactivo, ganancia excesiva de peso, presión arterial, amplitud del pulso, pulsos saltones, hepatomegalia.

El ECO transtorácico se realizó los días 1 y 3 por el mismo cardiólogo pediatra, y se registraron los parámetros que definen la presencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo. El cardiólogo permaneció cegado a los datos clínicos e índice de perfusión.

El índice de perfusión se realizó los días 1 y 3; preductal en la mano derecha y posductal en la pierna derecha. El índice de perfusión se calculó como un promedio de 30 lecturas registradas cada 20 segundos durante 10 minutos. Las mediciones se realizaron con un oxímetro de pulso Massimo SET Radical 7 Rainbow. Se comparó el Δ IP de los pacientes con y sin PCA hemodinámicamente significativo. Todos los índices de perfusión fueron registrados y calculados por el investigador principal.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante R studio 3.4.1 probando normalidad por Shapiro-Wilk para peso, edad gestacional, IP pre y postdotal, delta de IP de los recién nacidos con y sin PCA hemo dinámicamente significativo. Se realizó el análisis bivariado con T-Student o U-Mann-Whitney y χ^2 o prueba exacta de Fisher acuerdo a la distribución de los datos. Consideramos significancia estadística a valor de $p < 0.05$.



Universidad Autónoma de San Luis Potosí

Facultad de Medicina

Tesis para obtener el Diploma de la Subespecialidad en Neonatología

ASPECTOS ÉTICOS

Se solicitó autorización del Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”.

Las maniobras diagnósticas y terapéuticas que se utilizaron se consideran de riesgo mínimo según la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012, que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos.

No se transgreden los principios de la Ley de Helsinki de 1964 y en su última revisión en octubre del 2013.

Se obtuvo la autorización de los padres o tutores de los pacientes al firmar la Carta de Consentimiento Informado, donde se explica el procedimiento y el objetivo del estudio.

Se mantuvo la confidencialidad de los datos obtenidos.



RESULTADOS

Se analizaron los datos obtenidos de 33 recién nacidos que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” y que cumplieron los requisitos para participar en el estudio durante el periodo que comprendió entre julio del año 2017 a febrero de 2018.

La media de la edad gestacional se estableció en 31 semanas de gestación \pm 2.5. La edad gestacional más baja que se registro fue 26 semanas por el método clínico de Ballard, el máximo registrado de edad gestacional en 34.2 semanas calculado utilizando Capurro A.

El peso registrado al nacimiento y verificado al ingreso al área de cuidados intensivos comprende el rango entre los 700 a 1800 g con una media de 1,162.1 g \pm 298.7 g.

El 61% fueron del sexo masculino. Del total tres fueron prematuros extremos, con edad gestacional calculada en 26 semanas, producto de un embarazo múltiple biamniótico monocoriónico. El neonato con menor peso fue un masculino de 700 g y el peso mayor lo registro un femenino con 1800 g.

Se diagnosticó persistencia del conducto arterioso en 13 pacientes el primer día de vida, la sospecha clínica se registró solamente en 11 pacientes del total que representa el 33%. En la revaloración a las 72 horas de vida extrauterina 9 (27%) pacientes fueron diagnosticados con PCA. De esos neonatos, fue necesario iniciar tratamiento médico en 4 (12%) para el cierre de conducto hemodinámicamente significativo con indometacina (3) o paracetamol (1).

El tratamiento quirúrgico se realizó en 2 pacientes que no mejoraron con el tratamiento médico o estaba contraindicado con diagnóstico de PCA posterior al tercer día de vida.

De los 33 pacientes, 11 recibieron esteroide prenatal lo que representa el 33%, a 18 (55%) neonatos al nacimiento se les administró surfactante. La sospecha sepsis temprana neonatal estuvo presente en el 45% (15).

Durante el lapso de tiempo en que se realizó el reclutamiento de pacientes, fallecieron 9 pacientes (27%), la muerte más temprana fue al 4° día de vida y la más tardía a los 88 días. Ninguna defunción fue asociada directamente con la presencia de conducto arterioso permeable, pero si se incluyó el diagnóstico de PCA cuando estaba presente en el expediente del neonato. La media de días de estancia hospitalaria fue de 40.5 \pm 30.4 días (Tabla 1 y 2).

Tabla 1. Datos de la población parte uno

	Mediana	Media	Rango
Edad gestacional (semanas)	31.5 [4.1]	30.7±2.5	26 a 34.5
Peso (gr)	1,120 [500]	1,162.1±298.7	700 a 1,800
Días estancia hospitalaria	34[31]	40.5±30.4	4 a 140

Tabla 2. Datos de la población, parte dos

Sexo		Tratamiento PCA	
-Mujer	13 (39)	-No	29 (88)
-Hombre	20 (61)	-Si	4 (12)
Clínica PCA		Mortalidad	
-No	22 (67)	-No	24 (72)
-Si	11 (33)	-Si	9 (27)
Esteroides Prenatal		Diagnóstico PCA Día 1	
-No	22 (67)	-No	20 (61)
-Si	11 (33)	-Si	13 (39)
Surfactante		Diagnostico PCA Día 3	
-No	15 (45)	-No	24 (73)
-Si	18 (55)	-Si	9 (27)
Sepsis			
-No	18 (55)		
-Si	15 (45)		

Del registro de valores de IP preductal, postductal y Δ IP determinamos la mediana con rango intercuantílico, la media con desviación estándar y el rango de los valores.

En el primer día el IP preductal tuvo una media calculada de 1.3 ± 0.8 con rango de 0.3 a 4.2, para IP postductal fue de 1.1 ± 0.7 rango 0.3 a 3.4 y Δ IP obtuvimos una



media de 0.2 ± 0.7 con un rango de -1.2 a 3.4. La mediana calculada para el primer día de vida de IP preductal fue de 1.2 con RIQ 0.5, IP postductal 1 RIQ 0.8, delta IP 0.2 RIQ 0.5. (Tabla 3).

Los valores registrados a las 72 horas de vida nos dan una media calculada para IP preductal de 1.5 ± 0.7 y rango de 0.3 a 3.7, IP postductal de 1.1 ± 0.6 con rango de 0.4 a 3.2 y para el delta IP 0.4 ± 0.7 con rangos de -1.6 a 2.5. La mediana tanto del IP preductal y postductal del tercer día se determinó en 1.6 con RIQ de 1, para Δ IP en el tercer día la mediana fue de 0.3 con RIQ de 0.7. (Tabla 3).

Tabla 3. Valores de Índice de perfusión y Δ IP los días 1 y 3

N=33	Mediana	Media	Rango
IP preductal día 1	1.2[0.5]	1.3 ± 0.8	0.3 a 4.2
IP postductal día 1	1[0.8]	1.1 ± 0.7	0.3 a 3.4
Δ IP día 1	0.2[0.5]	0.2 ± 0.7	-1.2 a 3.4
IP preductal día 3	1.6[1]	1.5 ± 0.7	0.3 a 3.7
IP postductal día 3	1.6[1]	1.1 ± 0.6	0.4 a 3.2
Δ IP día 3	0.3[0.7]	0.4 ± 0.7	-1.6 a 2.5

En el ecocardiograma de las primeras 24 y 72 horas de vida se identificó a un total de 13 neonatos con PCA en el primer día de vida y 9 para el tercer día de vida. Se calculó la media para el diámetro del conducto en el primer día en 2 ± 0.8 mm, un rango de 0.3 a 4 (Tabla 4). A las 72 horas el diámetro del conducto tuvo una media de 2.2 ± 1.3 mm, con rangos de 0.2 a 4 (Tabla 5).

Registramos los valores del diámetro del ventrículo izquierdo durante el ciclo cardíaco y los volúmenes telediastólico y telesistólico del ventrículo izquierdo, parámetros utilizados para valorar cuantitativamente la función cardíaca para determinar la relación de estos valores con el IP y delta IP en pacientes con y sin conducto. Se determinó la mediana, la media y el rango de los valores. Durante el primer día la media para la raíz aortica y aurícula izquierda fueron de 6.6 ± 1 mm y 8.2 ± 1 mm respectivamente, la mediana de la relación AI:Ao fue de 1.2 con un RIQ de 0.2 y rango de 0.9 a 2.7. La mediana de los diámetros de ventrículo izquierdo en diástole y sístole en primer ecocardiograma fue de 11.6 mm [24] y 2 mm [2.6], los rangos de 1.6 a 24 y 0.9 a 1.9 respectivamente. Los volúmenes del ventrículo izquierdo tele diastólicos y tele sistólicos quedaron de la siguiente manera, mediana

de 1.5 ml [0.7] y 0.4 ml [0.3], con rangos de 0.8 a 2.9 y 0.8 a 1.8 de manera respectiva. (Tabla 4).

Tabla 4. Parámetros de ecocardiograma día 1.

	N=33 (%)	Mediana	Media	Rango
Diámetro PCA (mm)	13	1.9[0.6]	2±0.8	0.3 a 4
Relación AI:Ao		1.2[0.2]	1.3±0.3	0.9 a 2.7
Flujo aorta descendente (m/s)		0.8[0.8]	0.9±0.7	0.2 a 3
Raíz aortica (mm)		6.7[1.1]	6.6±1	4.7 a 8.6
Aurícula izquierda (mm)		8.3[1.1]	8.2±1	4.7 a 11.4
Diámetro diastólico ventrículo izquierdo (mm)		11.6[24]	12.1±3.6	1.6 a 24
Diámetro sistólico ventrículo izquierdo (mm)		8[2.6]	8±4	0.9 a 1.9
Volumen telediastólico ventrículo izquierdo. (ml)		1.5[0.7]	1.7±0.6	0.8 a 2.9
Volumen telesistólico ventrículo izquierdo. (ml)		0.4[0.3]	1.7±0.3	0.8 a 1.8

Al día tres de vida obtuvimos los siguientes resultados, para la raíz aortica y aurícula izquierda determinando la media en 6.7 ±1.3 mm y 8.4 ±1.5 mm con rangos respectivos de 4 a 8.8 y 4.7 a 11. Respecto a relación AI:Ao, la mediana al tercer día fue 1.2[0.2]. Los valores de diámetro de ventrículo izquierdo en diástole y sístole de segundo ecocardiograma se expresan con mediana de 12.2 mm [2.5] y 7.4 mm [1.4], con rangos de 1.2 a 15.8 y 4.7 a 19.4 respectivamente. Al revisar los valores de los volúmenes de ventrículo izquierdo tele diastólicos y tele sistólicos obtuvimos una media 1.8 ±0.7 y 0.5 ±0.2, rangos de 0.6 a 3.7 y 0.1 a 0.9 de manera respectiva. (Tabla 5).

**Tabla 5. Parámetros de ecocardiograma día 3.**

	N=33 (%)	Mediana	Media	Rango
*Diámetro PCA		2.7[1.8]	2.2±1.3	0.2 a 4
Relación AI:Ao		1.2[0.2]	1.2±0.2	1 a 1.7
Flujo aorta descendente (m/s)		0.8[0.2]	0.8±0.2	0.2 a 1.3
Raíz aortica (mm)		6.6[1.5]	6.7±1.3	4 a 8.8
Aurícula izquierda (mm)		8.4[1.7]	8.4±1.5	4.7 a 11
Diámetro diastólico ventrículo izquierdo (mm)		12.2[2.5]	12.1±2.6	1.2 a 15.8
Diámetro sistólico ventrículo izquierdo (mm)		7.4[1.4]	8.1±3.2	4.7 a 19.4
Volumen telediastólico ventrículo izquierdo (ml)		1.8[0.9]	1.8±0.7	0.6 a 3.7
Volumen telesistólico ventrículo izquierdo (ml)		0.4[0.2]	0.5±0.2	0.1 a 0.9

*Cuantificación para los 9 pacientes con PCA por ecocardiograma

En las primeras 24 horas, se encontraron diferencias significativas en manifestaciones clínicas entre los recién nacidos que presentaron PCA, 85% (11/13) y los que no tuvieron PCA, 0% (0/20), $p < 0.05$. Los pacientes con conducto recibieron tratamiento el 31% (4/13). No se encontraron diferencias al comparar pacientes por edad gestacional, peso, género, administración de esteroides prenatales, uso de surfactante y presencia de sospecha sepsis neonatal con una $p > 0.05$. Tampoco en estancia hospitalaria en días 45.4 ± 39.7 vs 37.4 ± 24.1 , ni en mortalidad asociada a PCA, $p > 0.05$ (Tabla 6).

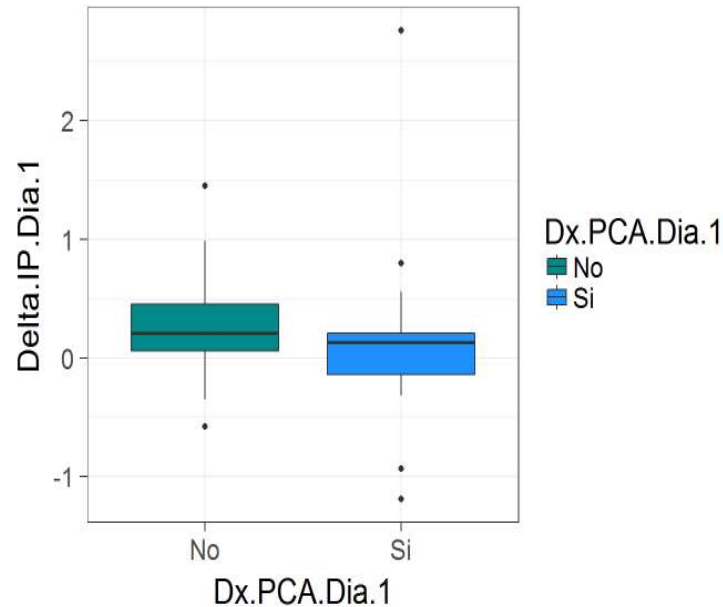
Tabla 6. Comparación de diagnóstico PCA día 1

	N=33 (%)	Dx.PCA.Dia.1 =No (20)	Dx.PCA.Dia.1 =Si (13)	OR (IC)	Valor de P	Método Estadístico
Edad Gestacional						
Mediana [RIQ]	31.5 [4.1]	31.2[5.1]	31.5[3]		0.8531	U-Mann-Whitney
Media±DE	31±2.5	31±2.9	31±2			
Rango	26 a 34.5	26 a 34.2	28 a 34.2			
Peso.gr						
Mediana [RIQ]	1,120 [500]	1,275[522.5]	1,090[530]		0.1412	U-Mann-Whitney
Media±DE	1,162.1±298.7	1,22.5±309	1,069.2±267			
Rango	700 a 1,800	770 a 1,275	700 a 1,460			
Sexo						
-Mujer	13 (39)	7 (35)	6 (46)	0.63	0.522	Chi2
-Hombre	20 (61)	13 (65)	7 (54)	(0.12-3.3)		
Clínica PCA						
-No	22 (67)	20 (100)	2 (15)		4x10-7	Exacta de Fisher
-Si	11 (33)	0	11 (85)			
Esteroides Prenatal						
-No	22 (67)	9 (45)	2 (15)	4.3	0.132	Exacta de Fisher
-Si	11 (33)	11 (55)	13 (84)	(0.66-49.98)		
Surfactante						
-No	15 (45)	9 (45)	6 (46)	0.95	0.948	Chi2
-Si	18 (55)	11 (55)	7 (54)	(0.19-4.86)		
Sepsis						
-No	18 (55)	12 (60)	6 (46)	1.72	0.435	Chi2
-Si	15 (45)	8 (40)	7 (54)	(0.34-8.99)		
Tratamiento PCA						
-No	29 (88)	20 (100)	9 (69)		0.00814	Exacta de Fisher
-Si	4 (12)		4 (31)			
Días Estancia Hospitalaria						
Mediana [RIQ]	34[31]	32.5[30]	34[30]		0.8537	U-Mann-Whitney
Media±DE	40.5±30.4	37.4±24.1	45.4±39.7			
Rango	4 a 140	4 a 93	4 a 140			
Mortalidad						
-No	24 (72)	15 (75)	9 (69)	1.32	1	Exacta de Fisher
-Si	9 (27)	5 (25)	4 (31)	(0.20-8.11)		

Cuando se compararon el IP pre, posductal no se encontraron diferencias y de igual forma en Δ IP (con PCA; mediana 0.1 [0.4], sin PCA; mediana 0.2 [0.4], p 0.2) en las primeras 24 horas, entre los pacientes con y sin PCA, no se encontraron diferencias $p > 0.05$ (Tabla 7, Gráfica 1).

<i>Tabla 7. Comparación de diagnóstico PCA día 1 con IP y delta IP al primer día</i>				
	N=33 (%)	Dx.PCA.Dia.1 No (20)	Dx.PCA.Dia.1 Si (13)	Valor de P*
IP				
Preductal	1.2[0.5]	1.3[0.7]	0.9[0.6]	0.1613
Mediana	1.3±0.8	1.3±0.5	1.4±1.1	
[RIQ]	0.3 a	0.3 a 2.3	0.5 a 4.2	
Media±DE	4.2			
Rango				
IP				
PostDuctal	1[0.8]	1[0.5]	0.8[1.2]	1
Mediana	1.1±0.7	1±0.5	1.2±0.9	
[RIQ]	0.3 a	0.3 a 2.3	0.3 a 3.4	
Media±DE	3.4			
Rango				
Delta IP				
Mediana	0.2[0.5]	0.2[0.4]	0.1[0.4]	0.2035
[RIQ]	0.2±0.7	0.3±0.5	0.2±0.9	
Media±DE	-1.2 a	-0.6 a 1.4	-1.2 a 2.8	
Rango	3.4			

*U-Mann-Whitney



Grafica 1. Δ IP 24 horas más PCA; mediana 0.1 [0.4] (Azul). Δ IP 24 horas sin PCA; mediana 0.2 [0.4] (verde).

Se realizó una comparación entre el diagnóstico de PCA, el IP y la delta de IP entre el primer y tercer día sin encontrar significancia estadística $p > 0.05$.

A las 72 horas 9 neonatos presentaron PCA hemodinámicamente significativa, al comparar con los que no la presentaron (24), no se encontró diferencia por género, administración de esteroides prenatales, administración de surfactante ni la sospecha de sepsis, $p > 0.05$. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la presencia de datos clínicos: 78% vs 14%, $p = 0.002$ y la necesidad de tratamiento 4/9 (44%) (Tabla 8).

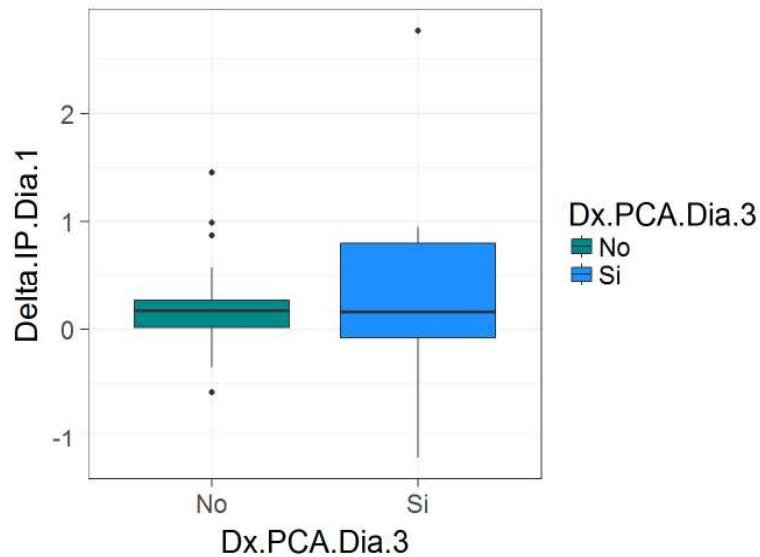
Tabla 8. Comparativo de diagnóstico de PCA día 3

	N=33 (%)	Dx.PCA.Dia.3 No (24)	Dx.PCA.Dia.3 Si (9)	OR (IC)	Valor de P	Método Estadístico
Edad Gestacional						
Mediana [RIQ]	31.5 [4.1]	31.6[4.4]	31[2.5]		0.8869	U-Mann-Whitney
Media±DE	31±2.5	31±2.6	31±2.4			
Rango	26 a 34.5	26 a 34.2	28 a 34.2			
Peso gr						
Mediana [RIQ]	1,120 [500]	1,105[490]	1,300[400]		0.3685	T-Student
Media±DE	1,162.1±298.7	1,135±312.6	1,234±260.2			
Rango	700 a 1,800	700 a 1,800	770 a 1,550			
Sexo						
-Mujer	13 (39)	10 (42)	3 (33)	1.41	1	Exacta de Fisher
-Hombre	20 (61)	14 (58)	6 (67)	(0.22-10.86)		
Clínica PCA						
-No	22 (67)	20 (83)	2 (22)	15.45	0.00207	Exacta de Fisher
-Si	11 (33)	4 (17)	7 (78)	(2.02-206.81)		
Esteroides Prenatal						
-No	22 (67)	10 (42)	1 (11)	5.46	0.212	Exacta de Fisher
-Si	11 (33)	14 (58)	8 (89)	(0.56-278.01)		
Surfactante						
-No	15 (45)	10 (42)	5 (56)	0.58	0.697	Exacta de Fisher
-Si	18 (55)	14 (58)	4 (44)	(0.08-3.48)		
Sepsis						
-No	18 (55)	12 (50)	6 (67)	0.51	0.458	Chi2
-Si	15 (45)	12 (50)	3 (33)	(0.06-3.09)		
Tratamiento PCA						
-No	29 (88)	24 (100)	5 (56)		0.00308	Exacta de Fisher
-Si	4 (12)		4 (44)			
Días Estancia Hospitalaria						
Mediana [RIQ]	34[31]	40[32]	25[17]		0.3417	U-Mann-Whitney
Media±DE	40.5±30.4	42.8±30.4	34.6±31.4			
Rango	4 a 140	4 a 140	5 a 88			
Mortalidad						
-No	24 (72)	19 (79)	5 (56)	2.92	0.212	Exacta de Fisher
-Si	9 (27)	5 (21)	4 (44)	(0.41-20.67)		

Realizamos la comparación para los valores de IP y Δ IP de 24 horas en pacientes con y sin PCA a las 72 horas, sin encontrar diferencias significativas. $p > 0.05$.

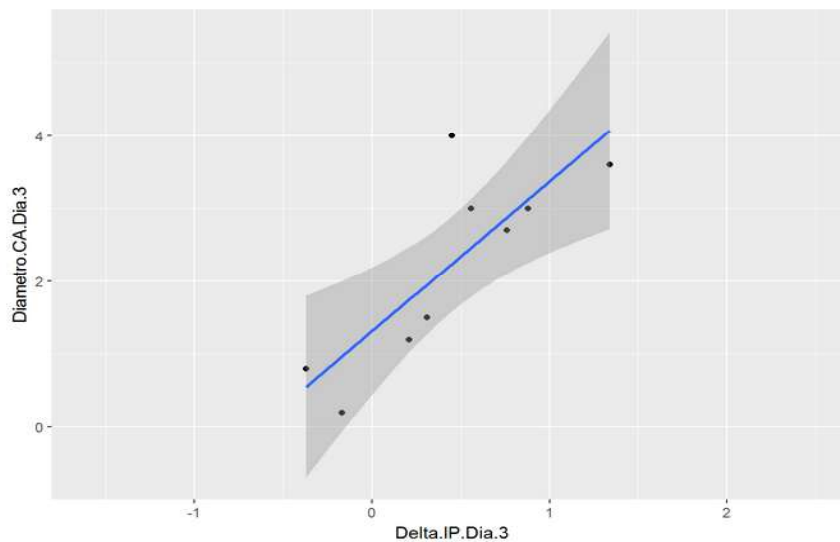
El análisis de los valores de IP con PCA, ambos al tercer día, están representados en la tabla 10. No se encontró diferencia significativa entre valores de IP pre y postductal en neonatas con y sin PCA hemodinámicamente significativa diagnosticado a las 72 horas. El Δ IP en recién nacidos sin conducto la mediana de 0.3 [0.7], quien sí tuvieron PCA en 0.4 [0.5], el valor estadístico calculado $p = 0.8$ (Tabla 9 y Grafica 2).

<i>Tabla 9. Comparativo diagnóstico de PCA al tercer día con IP y delta IP al tercer día</i>					
	N=33 (%)	Dx.PCA.Dia.3 =No (24)	Dx.PCA.Dia.3 =Si (9)	Valor de P	Método Estadístico
IP					
Preductal	1.6[1]	1.6[0.9]	1.3[1]	0.4442	U-Mann-Whitney
Dia 3	1.5±0.7	1.6±0.8	1.4±0.6		
Mediana	0.3 a	0.3 a 3.7	0.6 a 2.4		
[RIQ]	3.7				
Media±DE					
Rango					
IP					
PostDuctal	1.6[1]	1[0.4]	0.7[0.7]	0.322	U-Mann-Whitney
Dia 3	1.1±0.6	1.1±0.6	0.9±0.6		
Mediana	0.4 a	0.4 a 3.2	0.4 a 2		
[RIQ]	3.2				
Media±DE					
Rango					
Delta IP Dia 3					
Mediana	0.3[0.7]	0.3[0.7]	0.4[0.6]	0.8083	U-Mann-Whitney
[RIQ]	0.4±0.7	0.4±0.8	0.4±0.5		
Media±DE	-1.6 a	-1.6 a 2.5	-0.4 a 1.3		
Rango	2.5				



Grafica 2. Δ IP 72 horas sin PCA; media 0.4 ± 0.8 , mediana de $0.3 [0.7]$ (Verde). Δ IP 72 horas con PCA; media 0.4 ± 0.5 , mediana de $0.4 [0.5]$ (azul). $p = 0.8$.

A las 72 h, se encontró una correlación de $r 0.78$; 95% IC $0.6-0.88$; $p < 0.01$, entre el diámetro del conducto arterioso y el Δ IP (coeficiente de correlación de Spearman).



Grafica 3. Dispersión de valores. En eje de y se muestra el diámetro del conducto en milímetros a las 72 horas de vida, en eje de las x contiene el Δ IP al tercer día de vida.

Se realizó una regresión lineal para predecir el diámetro de conducto arterioso en base al delta de IP al día tres (DCA – delta IP), se obtuvo una r cuadrada de 0.66 y un valor de $p = 0.007$ dando la siguiente formula: $DCA = 1.31 + (2.05 \times \Delta IP)$.

En base a estos resultados preliminares, se usó la formula $pwr.r.test$ para calcular el tamaño de la muestra necesario para probar la correlación encontrada entre DCA y ΔIP con un $\rho = 0.78$ siendo necesarios 9 pacientes con una significancia (α) de 0.05 y un poder (β) de 0.8.



Discusión

Nuestro estudio buscó la correlación del delta IP con las alteraciones hemodinámicas originadas por un conducto arterioso permeable mediante los valores de IP que se obtienen durante la vigilancia con pulso oximetría a pie de cama, lo que permite obtener información en tiempo real, no invasiva, con pocos factores que pueden alterar estos valores, principalmente la presencia de sepsis neonatal. Se ha empezado a realizar estudios donde el valor de IP y el delta de IP son utilizados para determinar severidad, tamizaje para cardiopatías congénitas y factor predictivo.

Estudios previos que determinan los valores normales en pacientes recién nacidos realizados por Granelli (21) quien estableció para el IP una mediana para la primera semana de vida en 1.7 con IQR 1.18-2.5 al valorar un total de diez mil pacientes recién nacidos. Él mismo determinó que un valor de IP <0.7 es indicativo de gravedad y <0.5 de hipoperfusión. Por su parte, Cresi (22) estudió 30 pacientes pretérmino de edad promedio de 31 semanas, obteniendo valores para el primer día en 0.9 IQR 0.62-1.04, tercer día 1.2 IQR 0.97-1.47 y día 7 de vida 1.3 IQR 1.04-1.68. En nuestro estudio, que incluyó 33 pacientes de edades gestacionales menores a los estudios antes mencionados, los valores preductales de IP, una mediana calculada de 0.9(6) IQR 0.3 a 4.2 y un IP postductal de 0.8(1.2) IQR 0.3 a 3.4 para el primer día de vida y para 72 horas para IP preductal un valor establecido de 1.3(1) IQR de 0.6 a 2.4 y para IP postductal valor de 0.7(0.7) IQR de 0.4 a 2. Los valores al tercer día de IP preductal fueron similares a la media establecida de Granelli pero rangos intercuartiles muy diferentes, los valores de IP a las 24 horas fueron menores, a pesar de que observamos un rango también amplio con un límite inferior por debajo del IP <0.7 no encontramos incremento en la mortalidad en los pacientes que lo presentaron. Respecto a los valores del estudio de Cresi la mediana en el primer día del IP fue menor y en el tercer día mayor con relación a nuestros resultados, a pesar de que nuestra población fue de menor edad gestacional, de la misma forma es muy variable las diferencia en los rangos obtenidos.

De Felice (23) en su estudio definió el valor de IP ≤ 1.24 como predictor de severidad, un valor muy arriba del establecido por Granelli, y que en nuestro estudio los valores menores a 1.24 no representaron severidad ni observamos aumento en la mortalidad estadísticamente significativa.



Vidal (24) quien examinó 45 neonatos con edad de 25 a 28 semanas, pacientes en un rango menor de edad gestacional, en quien se espera tengan mayores manifestaciones de alteración hemodinámica por conducto arterioso hemodinámicamente significativo, reporta para el primer día un IP de 0.7 IQR 0.5-1.05, al séptimo día IP 1.5 (1-2) reportando que el flujo del conducto no influyó, de la misma manera no encontramos relación entre que el flujo presente en el conducto esté relacionado con cambios en los valores de IP en pacientes a quienes se les diagnosticó PCA al primer y tercer día de vida.

La invasión mínima realizada a pie de cama, disponibilidad extendida en las unidades de cuidados intensivos neonatales y la certeza de que pocas situaciones pueden alterar la obtención de valores confiables, ha extendido el uso del IP y sobre todo del cálculo del delta de IP para el diagnóstico de alteraciones hemodinámicas, un tamizaje de fácil realización para detectar la persistencia del conducto arterioso hemodinámicamente significativo. Dos estudios realizados en recién nacidos pretérminos por Khositseth (25) y Chakravarthy (15) investigaron la efectividad del delta del IP en detectar alteraciones hemodinámicas producidas por el conducto arterioso en grupos de 30 y 27 pacientes respectivamente. Khositseth (25) determinó para el primero, tercero y séptimo día de vida un valor de delta de IP > 1.05 una sensibilidad de 66.7% y especificidad 100% para presencia de conducto arterioso. En cambio, Chakravarthy (15) en el primer día determinó que una delta de IP > 0.85 y > 0.95 en el tercer día tiene una sensibilidad y especificidad de 80 y 94%, 80 y 82% respectivamente para detectar PCA. A pesar de la alta sensibilidad y especificidad en ambos estudios y teniendo una muestra similar a la nuestra no encontramos la correlación previamente citada, sin embargo, encontramos una correlación positiva entre el diámetro del conducto arterioso durante el tercer día de vida con el Δ IP de 72 horas con valor $r = 0.78$; 95% IC 0.6 – 0.88; $p < 0.01$.

Se realizó una regresión lineal para predecir el diámetro de conducto arterioso en base al Δ IP al día tres (DCA – Δ IP), se obtuvo una r cuadrada de 0.66 y un valor de $p = 0.007$ dando la siguiente fórmula: $DCA = 1.31 + (2.05 \times \Delta IP)$. No encontramos estudios en donde se correlacione el Δ IP con el diámetro de conducto arterioso, ni el desarrollo del modelo de regresión lineal como predictores de PCA hemodinámicamente significativa.



CONCLUSIONES

1. Los valores preductales de IP una mediana de 0.9(6) IQR 0.3 a 4.2 y un IP postductal de 0.8(1.2) IQR 0.3 a 3.4 para el primer día de vida y para 72 horas para IP preductal un valor establecido de 1.3(1) IQR de 0.6 a 2.4 y para IP postductal valor de 0.7(0.7) IQR de 0.4 a 2.
2. A las 72 horas, se encontró una correlación de r 0.78; 95% IC 0.6-0.88; $p < 0.01$, entre el diámetro del conducto arterioso y el Δ IP, por lo que este parámetro se propone como una medición que se puede hacer de manera continua y detectar en forma temprana pacientes con PCA hemodinámicamente significativa.
3. Se realizó una regresión lineal para predecir el diámetro de conducto arterioso en base al delta de IP al día tres (DCA – delta IP), se obtuvo una r cuadrada de 0.66 y un valor de $p = 0.007$ dando la siguiente formula: $DCA = 1.31 + (2.05 \times \Delta IP)$.
4. Se realizó una comparación entre el diagnóstico de PCA, el IP y la delta de IP entre el primer y tercer día sin encontrar significancia estadística.
5. La evaluación del ΔIP puede ser un método simple para identificar PCA hemodinámicamente significativa en recién nacidos pretérmino.



REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Guía de Práctica clínica Diagnóstico y tratamiento de la persistencia del conducto arterioso en niños, adolescentes y adultos. México: Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud 2010; 63p. Disponible en: <http://www.cenetec.salud.gob.mx>
2. Tejera C, Bas M, Suarez P, Antúnez M, Falcón H. Ductus arterioso persistente en el prematuro. Madrid: Asociación Española de Cardiología Pediátrica y de Cardiopatías congénitas. 2010; 8p. Disponible en : <http://www.secardioped.org>
3. Clyman R. Mechanisms Regulating the Ductus Arteriosus. *Biology of the Neonate* [Internet]. 2006; 89:330-335.
4. Laughon M, Simmons M, Bose C. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Current Opinion in Pediatrics*. 2004; 16:146-151.
5. Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for Ductus Arteriosus Closure. *Seminars in Perinatology* [Internet]. 2012; 36:92-97.
6. Soleymani S, Khoo M, Noori S, Seri I. Modeling of Neonatal Hemodynamics during PDA Closure. *Center for Fetal and Neonatal Medicine*. 4p.
7. Clyman RI, Waleh N, Black SM, et al. Regulation of ductus arteriosus patency by nitric oxide in fetal lambs: the role of gestation, oxygen tension, and vasa vasorum. *Pediatric Research*; 1998; 43:633-644.
8. Clyman R. Developmental physiology of the ductus arteriosus. *Fetal and Neonatal Cardiology*; 1990;71-91.
9. Reese J, Laughon MM. The Patent Ducts Arteriosus Problem: Infants who still need treatment. *The Journal of Pediatrics*; 2015; 167:954-956.
10. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *Journal of Perinatology*; 2010;30;241-252.
11. EL-Khuffash A, Weisz DE, McNamara PJ. Reflections of the changes in patents ductus arteriosus management during the last 10 years. *Archives of Disease in Childhood- Fetal and Neonatal edition*; 2016 0;F1-F5.
12. Clyman RI, Chorne N. Patent Ductus Arteriosus: Evidence for and against treatment. *The Journal of Pediatrics*. 2007;150(3):216-219.
13. Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Foundation Acta Pædiatrica*; 2012 101; 247–251.
14. Van der Laan M, Roofthoof M, Fries M, Berger R, Schat T, van Zoonen A, Tanis J, Bos A, Kooi E. A hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus Does Not Affect cerebral or Renal Tissue Oxygenation in Preterm Infants. *Neonatology*. 2016;110:141-147.



15. Balla K, John V, Rao PN S, Varghese K. Perfusion Index—Bedside Diagnosis of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2016;62(4):263-268.
16. Engel MKochilas L. Pulse oximetry screening: a review of diagnosing critical congenital heart disease in newborns. *Medical Devices: Evidence and Research*. 2016;Volume 9:199-203.
17. Levesque B, Pollack P, Griffin B, Nielsen H. Pulse oximetry: What's normal in the newborn nursery?. *Pediatric Pulmonology*. 2000;30(5):406-412.
18. de-Wahl Granelli A, Wennergren M, Sandberg K, Mellander M, Bejlum C, Inganas L et al. Impact of pulse oximetry screening on the detection of duct dependent congenital heart disease: a Swedish prospective screening study in 39 821 newborns. *BMJ*. 2009;338(jan08 2):a3037-a3037.
19. Piasek C, Van Bel F, Sola A. Perfusion index in newborn infants: a noninvasive tool for neonatal monitoring. *Acta Paediatrica*. 2014;103(5):468-473.
20. Alderliesten T, Lemmers P, Baerts W, Groenendaal F, van Bel F. Perfusion Index in Preterm Infants during the First 3 Days of Life: Reference Values and Relation with Clinical Variables. *Neonatology*. 2015;107(4):258-265.
21. Granelli A Östman-Smith I. Noninvasive peripheral perfusion index as a possible tool for screening for critical left heart obstruction. *Acta Paediatrica*. 2007;96(10):1455-1459
22. Cresi F, Pelle E, Calabrese R, Costa L, Farinasso D, Silvestro L. Perfusion index variations in clinically and hemodynamically stable preterm newborns in the first week of life. *Italian Journal of Pediatrics*. 2010;36(1):6.
23. De Felice C, Latini G, Vacca P, Kopotic R. The pulse oximeter perfusion index as a predictor for high illness severity in neonates. *European Journal of Pediatrics*. 2002;161(10):561-562.
24. Vidal M, Ferragu F, Durand S, Baleine J, Batista-Novais A, Cambonie G. Perfusion index and its dynamic changes in preterm neonates with patent ductus arteriosus. *Acta Paediatrica*. 2013;102(4):373-378.
25. Khositseth A, Muangyod N, Nuntnarumit P. Perfusion Index as a Diagnostic Tool for Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Neonatology*. 2013;104(4):250-254.