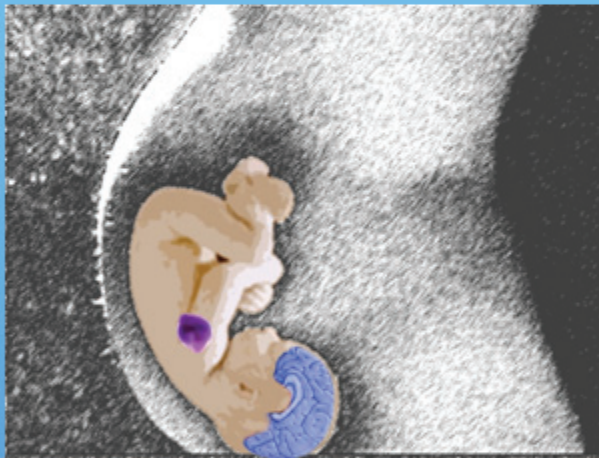




UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA

EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
CONVENCIONAL PARA EL CIERRE DEL
DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN EL
RECIEN NACIDO PRETÉRMINO:
IMPACTO DE NUEVAS LÍNEAS TERAPÉUTICAS



TESIS DOCTORAL

MARÍA CARMEN BRAVO LAGUNA

Madrid 2011

*A Freddy y a Laura, por enseñarme
a ver el mundo de otra manera.*

TESIS DOCTORAL

Evaluación del tratamiento farmacológico convencional para el cierre del ductus arterioso persistente en el recién nacido pretérmino: impacto de nuevas líneas terapéuticas.

Esta memoria ha sido presentada en el Departamento de Pediatría de la Universidad Autónoma de Madrid para optar al grado de Doctor en Medicina por:

María Carmen Bravo Laguna

Directores de Tesis:

Dra. Adelina Pellicer Martínez

Doctora en Medicina y Cirugía. Médico Adjunto del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Dr. Fernando Cabañas González

Doctor en Medicina y Cirugía. Responsable de la Unidad de Neuroimagen del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

Profesor Asociado de Pediatría, Universidad Autónoma de Madrid.

VºBº Directores

Dña. Adelina Pellicer Martínez y D. Fernando Cabañas González, Doctores en Medicina y Cirugía y Médicos Adjuntos del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz declaran

Que el trabajo titulado “Evaluación del tratamiento farmacológico convencional para el cierre del ductus arterioso persistente en el recién nacido pretérmino: impacto de nuevas líneas terapéuticas” presentado por la Licenciada en Medicina Dña. María Carmen Bravo Laguna para optar al título de Doctor, ha sido enteramente realizado en el Servicio de Neonatología y bajo nuestra supervisión.

Que este trabajo tiene un valor científico indudable, al explorar nuevos protocolos terapéuticos para el cierre farmacológico del ductus arterioso persistente que minimicen el impacto que tienen las terapias convencionales en los recién nacidos prematuros más vulnerables.

Que ha sido realizado siguiendo el esquema de un trabajo científico sistemático en el que existen hipótesis de trabajo bien definidas, una metodología adecuada para la consecución de los objetivos y que los resultados obtenidos se presentan con claridad y rigor científico.

Que reúne todos los requisitos necesarios para optar al título de Doctor y ser defendida ante el Tribunal correspondiente.

Para que conste, se expide el siguiente certificado en Madrid a 9 de abril de 2011.

Fdo. Adelina Pellicer Martínez

Fdo. Fernando Cabañas González

Lista de abreviaturas

DA, ductus arterioso persistente

RNBP, recién nacido prematuro de bajo peso

EG, edad gestacional

PRN, peso al nacer

ECN, enterocolitis necrosante

EPC, enfermedad pulmonar crónica

ROP, retinopatía de la prematuridad

COX, ciclooxigenasa

HIV, hemorragia intraventricular

LPV, leucomalacia periventricular

AI/Ao, cociente aurícula izquierda-aorta

VFSC, velocidad de flujo sanguíneo cerebral

IR, índice de resistencia

IP, índice de pulsatilidad

FVCS, flujo en vena cava superior

FSC, flujo sanguíneo cerebral

NIRS, espectroscopía de luz cercana al infrarrojo

NIR-SRS, espectroscopia de resolución espacial con luz cercana al infrarrojo

Ao, aorta

AI, aurícula izquierda

GCI, gasto cardíaco izquierdo

GCD, gasto cardíaco derecho

IVT, integral de la velocidad en el tiempo

VCS, vena cava superior

AD, aurícula derecha

IT, insuficiencia tricuspídea

TVM, tiempo que se tarda en alcanzar la velocidad máxima del flujo en la arteria pulmonar principal

TEVD, tiempo de eyección total durante la sístole ventricular

USC, ultrasonografía cerebral

EPP, ecogenicidad periventricular persistente

ACA, arteria cerebral anterior

ACM, arteria cerebral media

PD, power Doppler

VPS, velocidad pico sistólica

VD, velocidad diastólica

VTM, velocidad temporal media

HbO₂, Hemoglobina oxigenada

HbH, Hemoglobina reducida

HbT, Hemoglobina total

Δ VSC, cambios en volumen sanguíneo cerebral

Δ DHb, diferencia entre la concentración de HbO₂ y HbH

Δ HbD-c, flujo sanguíneo cerebral

DPF, *differential pathlength factor*

SRS, espectroscopía de resolución espacial

TOI, índice de oxigenación tisular

TOI-c, índice de oxigenación tisular cerebral

TOI-e, índice de oxigenación tisular esplácnico

Δ HbD-e, flujo sanguíneo esplácnico

BNP, péptido natriurético cerebral

NT-proBNP, fragmento N-terminal del péptido cerebral natriurético

DE, desviación estándar

FC, frecuencia cardíaca

PAS, presión arterial sistólica

PAM, presión arterial media

PAD, presión arterial diastólica

T^aC, temperatura corporal central

T^aP, temperatura corporal periférica

Δ T^a, gradiente de temperatura

SaO₂, saturación arterial de oxígeno

TC-O₂, presión parcial de oxígeno transcutánea

TC-CO₂, presión parcial de CO₂ transcutánea

EcoG, tratamiento guiado por ecocardiografía

TE, tratamiento estándar

m, media

M, mediana

Q25, cuartil 25

Q75, cuartil 75

PMVA, presión media en la vía aérea

Contenidos

I.	ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN	19-36
	I.1. Aspectos generales sobre el ductus arterioso	21-22
	I.2. Estrategias terapéuticas para el cierre del ductus arterioso ..	22-30
	<i>I.2.1. Cierre profiláctico</i>	25
	<i>I.2.2. Tratamiento precoz o presintomático</i>	26-27
	<i>I.2.3. Tratamiento sintomático</i>	27-28
	<i>I.2.4. Tratamiento guiado por ecocardiografía</i>	28-29
	<i>I.2.5. Manejo conservador</i>	29-30
	I.3. Repercusión hemodinámica del ductus arterioso o su tratamiento en el sistema nervioso central	31-33
	I.4. Repercusión hemodinámica del ductus arterioso o su tratamiento en el tracto gastrointestinal	33-35
	I.5. Justificación del estudio	35-36
II.	HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	37-40
	II.1. Hipótesis	39
	II.2. Objetivos	39-40
	II.2.1. Subestudio DA 1	39
	II.2.2. Subestudio DA 2	40
	II.2.3. Subestudio DA 3	40

III. MÉTODOS DE ESTUDIO: TÉCNICAS DE MONITORIZACIÓN	41-75
III.1. Estudios ecográficos	43-63
III.1.1. Ecocardiografía	43-60
III.1.2. Ultrasonografía-Doppler cerebral	61-63
III.2. Espectroscopia Cercana al infrarrojo- Espectroscopía de resolución espacial	64-71
III.2.1. Generalidades	64-69
III.2.2. Consideraciones técnicas de la aplicación del método Espectroscopia Cercana al infrarrojo- Espectroscopía de resolución espacial según la región explorada	70-71
• Monitorización cerebral	70
• Monitorización esplácica	70-71
III.3. Estudio de marcadores biológicos: niveles séricos del fragmento N-terminal del péptido cerebral natriurético y creatinina plasmática	72-73
III.4. Otras medidas de monitorización estándar	74
III.5. Consideraciones éticas	75
IV. SUBESTUDIO DA 1	77-102
IV.1. Diseño y sujetos de estudio	79
IV.2. Fármaco y dosis	80
IV.3. Protocolo experimental	80-81
IV.4. Variables	81
<i>IV.4.1. Variable principal</i>	81

<i>IV.4.2 Variables secundarias</i>	81-82
IV.5. Valoración de eficacia y seguridad de la intervención	82-83
IV.6. Aleatorización y justificación del tamaño muestral	83
IV.7. Análisis estadístico	84-85
IV.8. Resultados	85-97
<i>IV.8.1. Evaluar si el tratamiento del ductus arterioso con ibuprofeno guiado con ecocardiografía reduce el número de dosis del fármaco sin aumentar la tasa de reapertura</i>	85-93
<i>IV.8.2 Evaluación del valor de los parámetros clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos como marcadores predictivos del cierre del ductus arterioso</i>	94-97
IV.9. Discusión	97-102
V. SUBESTUDIO DA 2	103-116
V.1. Diseño y sujetos de estudio	105
V.2. Variables	106
<i>V.2.1. Variable principal</i>	106
<i>V.2.2. Variables secundarias</i>	106
V.3. Análisis estadístico	107
V.4. Resultados	107-113
V.5. Discusión	113-116

VI. SUBESTUDIO DA 3	117-128
VI.1. Diseño y sujetos de estudio	119
VI.2. Protocolo experimental	120
VI.3. Variables	120
<i>VI.3.1 Variables principales</i>	120
<i>VI.3.2 Variables secundarias</i>	120
VI.4. Análisis estadístico	121
VI.5. Resultados	121-124
VI.6. Discusión	125-128
VII. CONCLUSIONES	129-132
VIII. AGRADECIMIENTOS	133-135
IX. CONFLICTOS DE INTERESES	137-139
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	141-160
XI. ANEXO I: Hoja de información al paciente (subestudio DA 1 y DA 2)	161-169
XII. ANEXO II: Hoja de información al paciente (subestudio DA 3) ..	171-178

I. ANTECEDENTES Y JUSTIFICACIÓN

I.1. Aspectos generales sobre el ductus arterioso

El ductus arterioso (DA) es una estructura vascular cuyo origen embrionario es la región distal del sexto arco aórtico y conecta la arteria pulmonar izquierda cerca de su nacimiento, con la aorta descendente, justo distal a la arteria subclavia izquierda (1). Durante la vida fetal, tiene como función derivar la mayoría de la sangre que sale del ventrículo derecho hacia la placenta evitando la circulación pulmonar. En los recién nacidos a término, el DA se cierra de forma espontánea dentro de las primeras 24-48 horas de vida. En el recién nacido prematuro de bajo peso (RNBP) es frecuente que se produzca un retraso en su cierre y, dependiendo de la edad postnatal en la que se realice la ecocardiografía para su detección, se puede observar abierto en el 55-70% de los menores de 30 semanas de edad gestacional (EG) o con peso al nacer (PRN) menor de 1000 gramos (2, 3). El factor más importante que se ha relacionado con su persistencia es la prematuridad (4-8), existiendo una relación directa con la inmadurez del paciente. Otros factores de riesgo asociados al DA persistente son la ausencia de administración de corticoides antenatales (8, 9), el hecho de ser pequeño para la edad gestacional (10) y la gravedad de la patología respiratoria (9, 10). A pesar de ser una patología tan frecuente, aún existen muchas controversias e incertidumbres en relación a la morbilidad asociada a esta entidad, que incluiría entre otras: incremento en la mortalidad perinatal (7); patología isquémica o hemorrágica cerebral (11-14); complicaciones gastrointestinales como la enterocolitis necrosante (ECN) (15-17); hipoperfusión renal (17), e insuficiencia renal secundaria; o trastornos pulmonares, como el edema y la hemorragia pulmonar (18), así como una mayor tasa de enfermedad pulmonar crónica (EPC) (19, 20). De hecho, actualmente se cuestionan los mecanismos que subyacen en la morbimortalidad atribuible

al DA, sin poder definir cuál de ellos tiene un papel determinante: la redistribución del flujo sanguíneo, con incremento del fluido sanguíneo pulmonar y disminución del flujo a los órganos cuya perfusión es presión-pasiva (intestinos, piel, músculo y riñones); del tratamiento aplicado para su cierre (21); o de la propia inmadurez de los pacientes que lo padecen.

I.2. Estrategias terapéuticas para el cierre del ductus arterioso

El cierre del DA ocurre en dos etapas en el recién nacido a término. Primero existe una constricción funcional que precede a una segunda fase de cierre anatómico. En la etapa inicial, se produce una vasoconstricción en ese área vascular que crea una zona hipóxico-isquémica en la capa muscular y que a su vez desencadena el cierre irreversible a través de dos mecanismos: disminución de la respuesta vascular a los vasodilatadores y remodelamiento anatómico del vaso. Después del nacimiento el aumento de la tensión de oxígeno inhibe los canales de potasio voltaje dependientes que se encuentran en el músculo liso del DA, lo que genera un aumento del calcio intracelular y la constricción ductal. Los niveles de prostaglandinas disminuyen por el aumento del metabolismo pulmonar y la desaparición de la placenta como órgano productor. Las fibras de músculo liso en el ductus se contraen, lo que produce un engrosamiento de la pared, obliteración de su luz y acortamiento del DA (1). Durante este remodelamiento existen fenómenos de muerte celular y producción local de factores inducibles por la hipoxia, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el “*transforming growth factor beta*” (TGF- β) (2, 22). El cierre anatómico se produce cuando finalmente aparece una banda fibrosa sin luz en su interior llamado ligamento arterioso. Sin embargo, en los prematuros, incluso

en aquellos en los que aparece la vasoconstricción inicial, frecuentemente fracasa su cierre definitivo, sin que se observen los mecanismos de hipoxia-isquemia y liberación de mediadores favorecedores del remodelado vascular anteriormente nombrados (22).

Cuando fracasa el cierre espontáneo y debe ser cerrado terapéuticamente, existen dos maneras de llevarlo a cabo: tratamiento farmacológico o quirúrgico. Hasta la fecha no existe evidencia que soporte la preferencia de un tipo de tratamiento sobre el otro, ya que no se han demostrado diferencias significativas en cuanto a variables pronósticas (23). La práctica habitual es el tratamiento médico como primera opción terapéutica (24), pues parece existir una tendencia hacia una mayor incidencia de EPC, retinopatía de la prematuridad (ROP) y alteraciones en el neurodesarrollo cuando se utiliza como primera elección el tratamiento quirúrgico (23). Respecto al tratamiento médico, han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* dos fármacos inhibidores no selectivos de la enzima ciclooxigenasa (COX): la indometacina y el ibuprofeno, ambos en administración intravenosa. Estos fármacos actúan disminuyendo la producción de prostaglandinas, pudiendo ejercer efectos indeseables sobre la vasculatura y la perfusión tisular (15, 25). Han demostrado ser igualmente eficaces para cerrar el DA (75-93% de éxito terapéutico) (26-28) con una similar mortalidad, tasa de reapertura del DA, y morbilidad neonatal expresada como necesidad de tratamiento quirúrgico, duración de la ventilación mecánica, duración de la necesidad de oxígeno suplementario, hemorragia pulmonar, hipertensión pulmonar, EPC, hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular (LPV), perforación intestinal, sangrado gastrointestinal, tiempo en alcanzar la nutrición enteral completa, tiempo en recuperar el peso al nacimiento, ROP, sepsis o duración de la hospitalización (28, 29). Sin embargo, el ibuprofeno se asoció con

menor incremento en las cifras de creatinina cuando se comparó con la indometacina, así como menor tasa de oliguria (29). Esto puede ser debido a que, aunque los dos fármacos inhiben tanto la COX-1 como la COX-2, la indometacina parece ejercer un efecto más potente sobre la COX-1, que es la isoforma implicada en la fisiología renal. Además, en la última revisión de la *Cochrane library*, se observó una reducción en la incidencia de ECN asociada al uso de ibuprofeno respecto a la indometacina (28), y aunque una publicación reciente concluye que la indometacina parece asociar menor incidencia de EPC que el ibuprofeno (30), en el análisis no se ha incluido el único ensayo clínico que hasta la fecha ha comparado el tratamiento del DA con ibuprofeno respecto a placebo (3).

Por todo ello, en el momento actual el ibuprofeno parece ser la droga de elección para producir el cierre farmacológico del DA en buena parte de las unidades neonatales implicadas en el cuidado del prematuro.

La segunda opción terapéutica es el cierre quirúrgico, ya sea por toracoscopia o por toracotomía. Desde hace varios años se utiliza con éxito la aplicación de clips. Esta técnica produce menor tiempo operatorio y menos morbilidad, si se compara con la ligadura clásica (31).

El segundo interrogante acerca del tratamiento del DA es el que concierne a la cronología más adecuada para indicar el cierre farmacológico. Así, se pueden encontrar en la literatura, publicaciones que preconizan un tratamiento precoz, o incluso profiláctico, y otras que se inclinan por un manejo conservador. Las posturas más extendidas son las que apoyan el cierre una vez que haya aparecido sintomatología asociada o justo antes de que se presente ésta.

1.2.1. Cierre profiláctico

Los metaanálisis sobre el uso de indometacina o ibuprofeno para el cierre profiláctico del DA (en las primeras 24 horas) comparados con placebo, mostraron una disminución en la incidencia de DA sintomático y la necesidad de tratamiento médico o quirúrgico posterior en el grupo tratado. Además, los pacientes tratados profilácticamente con indometacina presentaron una reducción de la incidencia de HIV grave desde un 13% al 9%, beneficio que no se observó con el uso profiláctico de ibuprofeno (32-35). Sin embargo, este régimen terapéutico no mejoró la supervivencia libre de discapacidad a los 18 meses de vida respecto al uso de placebo. Por otro lado, se demostró que, si bien el riesgo de presentar EPC fue similar en el grupo tratado con indometacina que en el que recibió placebo, la incidencia de EPC fue mayor en los pacientes tratados con indometacina sin que tuvieran el DA abierto (36) y se reportó una mayor tasa de hipertensión pulmonar grave asociada al uso profiláctico de ibuprofeno (37, 38). Además, aunque el cierre quirúrgico profiláctico del DA disminuyó la incidencia de ECN (39, 40), se observó un aumento de la incidencia de EPC (40).

Por tanto, según esta información, no se recomienda en la actualidad el uso de inhibidores de la COX para el cierre profiláctico del DA. Esto es así porque, además de no existir un beneficio claro a largo plazo, expone innecesariamente a los efectos secundarios asociados a la medicación a los niños cuyo DA se cierra espontáneamente (60% de los casos) (41). Por último, tampoco se recomienda la realización de nuevos estudios basados en esta estrategia terapéutica.

1.2.2. Tratamiento precoz o presintomático

Una forma de evitar la exposición de todos los RNBP al tratamiento profiláctico, es identificar precozmente con ecocardiografía a aquellos en los que ha fallado la constricción inicial del DA. El tratamiento de estos pacientes podría evitar, por un lado, la eventual morbilidad que acontece en los primeros días de vida asociada a la situación hemodinámica de isquemia-reperfusión (HIV) e hiperaflujo pulmonar (hemorragia pulmonar), y por otro, minimizar el impacto de eventos más tardíos como EPC, ECN, ROP o LPV. Según algunos autores (3), estos eventos adversos sólo se evitan si se cierra el DA antes de que se active la cascada fisiopatológica que los desencadena.

Los grupos que preconizan esta línea de actuación realizan en las primeras 72 horas de vida una ecocardiografía a los prematuros más vulnerables para descartar la presencia de DA, ya que en estas fases tan precoces es silente desde el punto de vista clínico en la mayoría de los casos (42).

No existen criterios universales para definir cuando un DA debe ser tratado en esta fase presintomática. La literatura reporta como criterios que definen un DA que debe ser cerrado, el tamaño de su diámetro ($> 1,5$ mm), la presencia de flujo diastólico ausente o retrógrado en la aorta descendente, y la dilatación de las cavidades izquierdas del corazón (cociente aurícula izquierda-aorta (AI/Ao) $>1,5$) (43). Sin embargo, aunque todas estas medidas se utilizan frecuentemente, pueden tener un significado controvertido (44).

El tratamiento presintomático del DA con indometacina, aunque no ha reducido la mortalidad, EPC, HIV o ROP, se ha asociado a una reducción significativa en la necesidad de ventilación mecánica y de oxígeno suplementario(45, 46) . Además, se ha podido demostrar en modelos animales, que el tratamiento precoz del DA con

ibuprofeno mejora la dinámica pulmonar y el desarrollo anatómico de la superficie alveolar comparado con placebo (47). Por otro lado, un trabajo que analizó el efecto del tratamiento precoz del DA con ibuprofeno obtuvo menor tasa combinada de muerte y necesidad de rescate terapéutico que los que recibieron placebo (3). Otro argumento que apoya el cierre precoz del DA, es que la eficacia de los inhibidores de la COX es mayor cuando se compara con el tratamiento tardío (3, 48, 49). No obstante, otros autores han reportado mayor incidencia de efectos secundarios renales y complicaciones graves cuando se comparó el tratamiento con indometacina precoz y tardío (48).

Se ha sugerido que, para que se evite la activación de la secuencia fisiopatológica que desencadena la morbilidad anteriormente señalada, este tratamiento debe implementarse en las primeras 12 horas de vida (50). Si bien, actualmente se está llevando a cabo un ensayo clínico con este protocolo terapéutico (DETECT trial), aún no existe información disponible que respalde la necesidad de comenzar el tratamiento tan precozmente.

1.2.3. Tratamiento sintomático

La definición de la red Vermont Oxford del DA sintomático incluye: 1) evidencia clínica de cortocircuito de izquierda a derecha en base a la presencia de un murmullo continuo, precordio hiperdinámico y pulsos saltones, presión del pulso alta, insuficiencia cardíaca congestiva, incremento de la vasculatura pulmonar o cardiomegalia en la radiografía de tórax, o aumento de los requerimientos de oxígeno; o bien, 2) evidencia ecocardiográfica de DA con flujo a su través de izquierda a derecha.

Como ya se ha comentado, esta estrategia tiene la ventaja de tratar exclusivamente

a los pacientes que desarrollan sintomatología. Aunque se ha publicado que el tratamiento tardío del DA disminuye la probabilidad de éxito terapéutico cuando se utiliza indometacina (48) o ibuprofeno (3), los autores que defienden esta postura inciden en que existe una probabilidad de cierre espontáneo alrededor del 30-65% en la primera semana de vida (51, 52). No obstante, es difícil comparar los resultados de los distintos estudios realizados hasta la fecha con este abordaje terapéutico por la variabilidad del momento en el que se inició el tratamiento y la definición del tratamiento de rescate en el grupo control, y si bien estos trabajos no presentan datos de mortalidad, ECN, ROP, HIV o lesión de sustancia blanca (51, 52), han reportado una tasa de EPC que supera el 50% con este abordaje terapéutico en los recién nacidos de extramado bajo peso (51).

1.2.4. Tratamiento guiado por ecocardiografía

La posología universalmente utilizada para el tratamiento del DA con ibuprofeno se basa en un ensayo clínico en el que se observó que la administración de 3 dosis del fármaco, separadas entre sí 24 horas, disminuía la necesidad de ventilación mecánica y el tiempo de hospitalización respecto al tratamiento con tan sólo una dosis o con placebo. Este efecto se explica merced a una disminución más prolongada de los niveles plasmáticos de prostaglandinas y por tanto, un cierre más eficaz del DA (53). Desde entonces, la triple dosis de ibuprofeno que constituye un ciclo, es el régimen terapéutico estándar (24). Es igualmente importante destacar que este esquema terapéutico se basa en un protocolo de estudio en el que se realizó el cierre profiláctico del DA (primeras 3 horas de vida) (53). Como ya se ha comentado previamente, el éxito terapéutico no puede extrapolarse a los protocolos actuales en los que el tratamiento se inicia de forma más tardía.

Hasta la fecha, no existen indicadores que discriminen entre pacientes en los que el tratamiento será eficaz de los que serán resistentes a la medicación. Se han explorado estrategias para individualizar la posología de los inhibidores de la COX en función de la respuesta al tratamiento, en un intento de minimizar los potenciales efectos secundarios asociados a la medicación (54, 55).

La ecocardiografía ha sido postulada como una herramienta para guiar el tratamiento del DA. Mediante ecocardiografía se ha podido identificar a los pacientes en los que el DA se ha cerrado con una o dos dosis de indometacina; es decir, sin completar el ciclo estándar (54, 55). Sin embargo, no se ha evaluado si esta herramienta de monitorización no invasiva permitiría guiar de igual forma el tratamiento con ibuprofeno.

1.2.5. Manejo conservador

Son escasas las publicaciones en las que el DA se maneja exclusivamente con tratamiento conservador (restricción de fluidos, aumento de presión positiva espiratoria y digoxina) (56). Aunque algunos autores opinan que esta aproximación es la más acertada para el manejo del DA de pequeño tamaño en el período neonatal tardío, dado el alto porcentaje de cierre espontáneo en esta situación (57), cuando el DA tiene un tamaño grande o moderado son pocos los que defienden este tratamiento. El único ensayo clínico aleatorizado que hasta la fecha ha comparado el tratamiento del DA sintomático con el manejo conservador del mismo concluyó que el grupo con cierre terapéutico presentaba una menor necesidad de ventilación mecánica y tendencia a desarrollar ECN y ROP menos frecuentemente (58).

Por otro lado, en relación al manejo conservador, existe escasa evidencia que apoye que la restricción hídrica, la administración de diuréticos o el tratamiento con digoxina, sean eficaces en este escenario. Así, se ha descrito que la furosemida, al aumentar la producción de prostaglandinas, puede incluso contribuir a mantener abierto el DA (59).

En base a la evidencia científica existente hasta la fecha se puede concluir que: la evaluación clínica del ductus es poco sensible, inespecífica y presenta un valor predictivo positivo bajo; los signos clínicos que aparecen cuando existen ductus grandes o moderados se observan 72 horas después de que los hallazgos ecocardiográficos estén presentes; el ductus clínicamente silente produce efectos potencialmente dañinos; la ecocardiografía parece ser útil para individualizar la posología de los inhibidores de la COX utilizados para el tratamiento farmacológico del ductus; el tratamiento médico de elección en la actualidad es el ibuprofeno; y finalmente, que el tratamiento médico con ibuprofeno es menos eficaz cuando se inicia pasadas las primeras 72 horas de vida.

Por todo lo anteriormente expuesto, en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario La Paz, desde julio de 2009, se decidió adoptar la siguiente política en el manejo del cierre del ductus arterioso persistente en recién nacidos prematuros: despistaje ecocardiográfico precoz del DA, entre las 12 y las 72 horas, en todos los recién nacidos < 29 semanas o < 1000 gramos de peso al nacer, así como en los prematuros entre 29 y 33 semanas con síndrome de distrés respiratorio inmediato que hayan precisado surfactante. En caso de que se objetivara un $DA \geq 1,5$ mm con cortocircuito preferencial de izquierda a derecha y sin contraindicación al tratamiento médico, recibirían tratamiento con ibuprofeno.

I.3. Repercusión hemodinámica del ductus o su tratamiento en el sistema nervioso central

Diferentes procedimientos dirigidos a estudiar de forma más objetiva la repercusión cerebral del cortocircuito de sangre a nivel ductal han sido objeto de estudio en los últimos años (60-64). Así, la participación tanto del DA hemodinámicamente significativo como del clínicamente silente en la aparición o extensión de la lesión estructural del sistema nervioso central en el prematuro, ha sido previamente evaluada en estudios observacionales y ensayos clínicos (12, 33, 65-67).

El DA sintomático resultó asociado estadísticamente a la presencia o extensión de la HIV en algunos estudios (12, 13, 66), pero no en otros (65). Estudios observacionales también han apoyado la relación entre el DA y la lesión isquémica cerebral (65, 66, 68). En general, la presencia de un cortocircuito izquierda-derecha a nivel ductal se asocia a modificaciones en la velocidad de flujo sanguíneo cerebral (VFSC), principalmente durante la diástole (incluso con flujo ausente o retrógrado) (60-63), y al aumento del índice de pulsatilidad (IP) (60, 69) y de resistencia (IR) (61, 66). Estos hallazgos se correlacionan, además, con una disminución de la velocidad en el componente diastólico del flujo en la aorta descendente (66) y con el tamaño del DA (61). Aunque son estudios observacionales pequeños, y la valoración de la perfusión cerebral con Doppler es semicuantitativa (medición de la velocidad de flujo no equivale a flujo efectivo), los hallazgos son consistentes en todos los estudios.

Igualmente, estudios con medición del flujo en vena cava superior (FVCS), utilizado como un subrogado del flujo sanguíneo cerebral (FSC), han puesto de manifiesto una relación inversa entre aquella y el diámetro del DA (13).

Otras técnicas de monitorización más novedosas, como la espectroscopía de luz cercana al infrarrojo (NIRS), ha señalado la presencia de cambios en la oxigenación y perfusión órgano-específico. Así, se ha observado una disminución de la saturación venosa cerebral con un aumento de la extracción fraccional de oxígeno en presencia de DA (70), en un intento de mantener constante la tasa metabólica tisular de oxígeno. No obstante, no se ha evidenciado una disminución de la actividad eléctrica cortical en esta situación clínica (71).

Por otra parte, desde el punto de vista del tratamiento, los fármacos que se utilizan para el cierre del DA, indometacina o ibuprofeno, han mostrado un comportamiento heterogéneo sobre la circulación y metabolismo del oxígeno a nivel cerebral (25, 72). Ambos fármacos parecen actuar en el DA a través de la disminución de la síntesis de prostaglandinas por inhibición del enzima COX. Si bien se han descrito otras sustancias capaces de inhibir el cierre del DA, como el óxido nítrico, la PGE₂ parece ser el agente más importante en el mantenimiento del DA abierto.

La mayor parte de la información sobre los efectos cerebrales de estos fármacos procede de ensayos realizados con indometacina, ya que fue el primer fármaco aprobado para el tratamiento del DA. En ensayos clínicos aleatorizados, únicamente el uso profiláctico de indometacina (33) tuvo un efecto positivo en la disminución de la HIV grave (grados 3 y 4); sin embargo, los metaanálisis señalan que este efecto no fue corroborado en estudios sobre el uso precoz (presintomático) de indometacina (46), o con el uso profiláctico de ibuprofeno (29). Este fenómeno muy posiblemente obedece a un efecto directo de la indometacina sobre la perfusión cerebral, a través de un mecanismo aún no aclarado, con independencia de su efecto sobre el DA (25, 74). La administración

de indometacina produce cambios muy precoces en la hemodinámica y oxigenación cerebral, consistentes en la disminución de la perfusión cerebral (25). Estos efectos persisten en el tiempo, como ha sido puesto en evidencia mediante estudios de Doppler con imagen de flujo a color, así como NIRS (72).

Por otro lado, estudiando seriadamente el efecto del tratamiento del ductus grande (>1,6 mm) con indometacina, no se han observado cambios precoces (después de 60 minutos) ni en el diámetro ductal ni en el FVCS, lo que apoyaría el efecto directo de la indometacina en los vasos cerebrales (73). Otros autores, sin embargo, no han observado una reducción en la oxigenación cerebral asociada al tratamiento con indometacina cuando ésta se infunde más lentamente (70).

Por lo que respecta al uso de ibuprofeno, en los escasos estudios realizados hasta la fecha, no se han observado cambios en la circulación cerebral tanto a nivel experimental (74, 75) como clínico (25, 73, 76), si bien la información reportada sobre este aspecto es escasa. En el mismo sentido, se ha observado en modelos animales que el tratamiento con ibuprofeno no produce cambios histológicos en el cerebro inmaduro (77).

I.4. Repercusión hemodinámica del ductus o su tratamiento en el tracto gastrointestinal

Hasta la fecha no ha sido esclarecido el efecto que el DA ejerce en el territorio esplácnico. Existen estudios epidemiológicos que sugieren una relación entre el DA y la patología gastrointestinal del prematuro, en concreto ECN (78). Sin embargo, la presencia de DA no es un factor determinante ni del desarrollo de ECN ni de dificultades en la tolerancia de la alimentación enteral, a pesar de los cambios circulatorios locales

documentados en esta situación fisiopatológica (17, 79, 80). Esto podría justificarse si, eventualmente, aún en situación de reducción del flujo órgano-específico, el flujo neto y el consumo de oxígeno a nivel tisular estuvieran conservados.

Estudios con Doppler han puesto de manifiesto la existencia de una redistribución del flujo sistémico con robo diastólico en las arterias esplánicas (17, 79, 80). De igual forma, se ha observado que existe una disminución del flujo sanguíneo en el tronco celíaco a partir del tercer día de vida en presencia de DA (81).

Mediante espectroscopia de luz cercana al infrarrojo-espectroscopía de resolución espacial (NIR-SRS) se ha evidenciado también una reducción de la saturación venosa a nivel renal cuando está presente un DA, reflejando posiblemente una situación de hipoperfusión sistémica (64). A pesar de que la oxigenación hepática medida con NIR-SRS ha sido señalada como un marcador fiel y estable de la perfusión esplánica en recién nacidos (82), así como un estimador de la saturación venosa mixta (83), hasta ahora la oxigenación-perfusión hepática no ha sido utilizada para monitorizar la circulación esplánica cuando el DA está presente.

La intervención farmacológica para el cierre del DA con inhibidores de la COX, podría constituir en sí misma un factor determinante en la regulación del flujo sanguíneo mesentérico (15). Estudios epidemiológicos realizados sobre grandes poblaciones que incluyen a miles de recién nacidos prematuros no han mostrado esta asociación (84). Más importante aún, publicaciones sobre el uso profiláctico de indometacina señalan que la incidencia de ECN no es mayor en el grupo tratado (32). Sin embargo, el tratamiento prolongado con indometacina (67), y el uso de indometacina asociado a hidrocortisona, aumentan el riesgo de ECN y de perforación intestinal aislada (85), al igual que se ha

señalado una asociación entre el uso de indometacina y el sangrado gastrointestinal (86).

Los cambios que producen tanto la indometacina como el ibuprofeno en el territorio esplácnico han sido caracterizados en modelos animales. Así, mientras que se ha observado en estudios experimentales que la indometacina disminuye el flujo sanguíneo tanto en el intestino delgado como en el grueso desde los primeros minutos de su infusión, no se observan cambios significativos cuando se administra ibuprofeno (75, 87).

I.5. Justificación del estudio

A pesar de que en los últimos años las tasas de supervivencia de los RNBP han aumentado radicalmente, no se ha conseguido disminuir en la misma proporción la morbilidad de los que sobreviven. En este sentido, existen diferentes líneas de investigación en Neonatología basadas en la evaluación exhaustiva de los esquemas terapéuticos más idóneos y los efectos que los fármacos utilizados rutinariamente pueden ejercer en territorios especialmente vulnerables. En concordancia con esto, existe un interés creciente por parte de los organismos internacionales que regulan el uso de los medicamentos, en conocer la posología más adecuada de los fármacos en la población pediátrica y, más concretamente, la neonatal.

En la actualidad contamos con herramientas de monitorización no invasiva que permiten la evaluación sistemática de la fisiopatología de los procesos así como el efecto de nuestras intervenciones. En este sentido, la tecnología NIR-SRS y los estudios tanto cerebrales como cardíacos con ultrasonografía-Doppler, permiten el estudio y monitorización de pacientes de bajo peso de forma no invasiva y a pie de incubadora.

La evaluación del transporte y consumo de oxígeno es esencial para optimizar el metabolismo tisular. Así, en presencia de un DA, la monitorización simultánea de los potenciales cambios de perfusión, de entrega y consumo de oxígeno en relación al tamaño ductal y al robo de flujo sanguíneo sistémico, proporcionaría una información crucial para comprender la repercusión de éste.

Consideramos igualmente esencial profundizar en el conocimiento del impacto del tratamiento. Por tanto, la monitorización durante el tratamiento con ibuprofeno y tras su finalización, permitirá evaluar el impacto de esta terapia sobre la hemodinámica y el metabolismo del oxígeno, tanto en el territorio cerebral como en el tracto gastrointestinal.

II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

II.1. Hipótesis

Planteamos tres hipótesis de trabajo que han sido desarrolladas en tres subestudios diferenciados dentro de este proyecto (DA 1, DA 2, DA 3).

Hipótesis DA 1: La administración de ibuprofeno guiada por ecocardiografía permitirá reducir el número de dosis sin aumentar la tasa de reapertura.

Hipótesis DA 2: La eficacia del tratamiento precoz del DA es superior al tratamiento sintomático y no aumenta la frecuencia de efectos secundarios.

Hipótesis DA 3: El ibuprofeno utilizado para el cierre del DA carece de efecto directo sobre la circulación cerebral y esplácnica, permitiendo una mejoría indirecta en la entrega y consumo de oxígeno a dichos territorios al mejorar la situación hemodinámica global con el cierre ductal.

II.2. Objetivos

II.2.1. Subestudio DA 1

- Objetivo principal: evaluar si el tratamiento del DA con ibuprofeno guiado con ecocardiografía reduce el número de dosis del fármaco sin aumentar la tasa de reapertura.
- Objetivo secundario: evaluar el valor de los parámetros clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos como marcadores predictivos del cierre del DA.

II.2.2. Subestudio DA 2

- Objetivo principal: determinar si el tratamiento precoz del DA (en las primeras 72 horas de vida) tiene un impacto en la tasa de fracaso terapéutico, sin que aumenten los potenciales efectos secundarios al uso de ibuprofeno.
- Objetivo secundario: estudiar marcadores que predigan fracaso terapéutico o reapertura del DA

II.2.3 Subestudio DA 3

- Objetivo principal: evaluar los cambios en los patrones de perfusión, entrega y consumo de oxígeno cerebral y sistémico en RNBP tratados con ibuprofeno para el cierre farmacológico del DA.

III. MÉTODOS DE ESTUDIO: TÉCNICAS DE MONITORIZACIÓN

A continuación se exponen las técnicas de monitorización que han sido empleadas total o parcialmente para la consecución de los objetivos planteados en los subestudios DA 1, DA 2 y DA 3.

III.1 Estudios ecográficos

III.1.1. Ecocardiografía

Se realizó una ecocardiografía para el despistaje precoz del DA (entre las 12-72 horas de vida) en todos los pacientes ≤ 29 semanas de edad gestacional o con un PRN < 1000 gramos y aquellos entre 29-33 semanas de edad gestacional con síndrome de dificultad respiratoria al nacer que precisó surfactante pulmonar en las primeras 24 horas de vida. Además, se realizó una ecocardiografía en aquellos recién nacidos prematuros que, sin reunir los criterios señalados para incluirlos en el despistaje precoz del DA, presentaban sintomatología compatible. En la primera ecocardiografía, se descartó la existencia de cardiopatía congénita y se analizaron los posibles cortocircuitos intra y extracardiacos. Para todos los estudios se empleó un ecocardiógrafo modelo *Vivid S5*™, *General Electrics*, con sonda sectorial multifrecuencia de 10 MHz.

El **DA** fue visualizado desde un eje supraesternal corto (vista del ductus). El volumen de muestra del Doppler se localiza en su unión pulmonar. Se consideró que el DA estaba cerrado si no podía visualizarse y no se detectaba flujo con Doppler pulsado. La medición del diámetro se realizó en el punto de máxima constricción (en el extremo pulmonar) visualizando la imagen con Doppler color y optimizando previamente la ganancia para evitar una sobreestimación del diámetro (Figura 1).



Figura 1. Medida del diámetro del DA con Doppler color desde un eje supraesternal corto. Se identifican, de izquierda a derecha de la imagen, la arteria pulmonar izquierda (azul), el DA (rojo) y la aorta descendente (azul). Después de optimizar la escala de Doppler color y la ganancia, el diámetro del DA en su extremo pulmonar (la zona de mayor constricción, señalada en la imagen con una línea continua entre dos cursores) es de 2,14 mm.

El DA se definió como significativo, y por tanto susceptible de recibir tratamiento, cuando su diámetro transductal fue $\geq 1,5$ mm. Desde la misma ventana ecocardiográfica, se evaluaron con Doppler pulsado parámetros que señalan si el DA tiene repercusión hemodinámica. En primer lugar, se evaluó si el flujo aórtico diastólico era reverso o ausente en la aorta (Ao) descendente distal a su unión aórtica y, en segundo lugar, si la velocidad diastólica en la arteria pulmonar principal era $> 0,2$ m/s (44, 80). Por último, se evaluó la presencia de dilatación de la aurícula izquierda (AI) como marcador de sobrecarga hemodinámica, utilizando el cociente AI/Ao. Para calcular ambos diámetros

se utiliza el eje pararesternal largo inferior convencional, colocando el cursor en modo-M cruzando las valvas de la aorta y la aurícula izquierda. Para el cálculo del diámetro Ao, se midió en la telediástole, justo al inicio de la deflexión rápida del complejo QRS del electrocardiograma, desde la parte anterior de la pared anterior de la Ao hasta la parte anterior de la pared posterior de la Ao. El diámetro AI se midió desde la parte anterior de la pared posterior de la Ao hasta la parte anterior de la pared posterior de la AI durante la telesístole (88) (Figura 2). En general, aunque otros muchos factores pueden contribuir a dilatar la AI, se considera un cortocircuito moderado-severo en presencia de DA si el cociente AI/Ao es $> 1,4$ (44, 88).

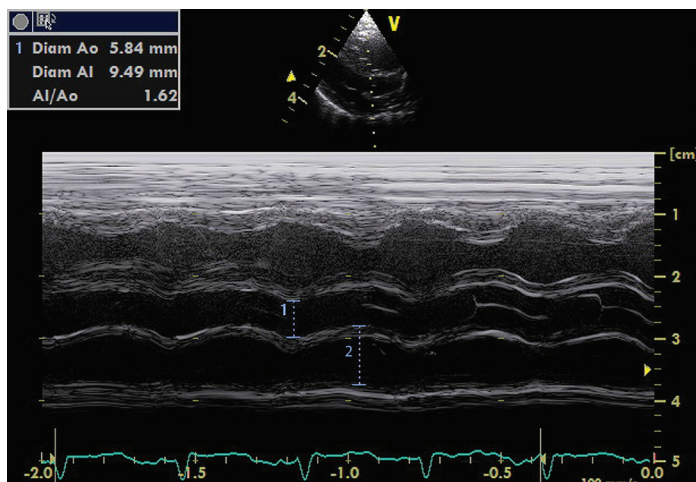


Figura 2. Eje pararesternal largo inferior. Medida del cociente AI/Ao en modo M. El diámetro de la Ao en telediástole es de 5,84 mm (identificado en la imagen como 1) y el diámetro de la AI en telesístole es de 9,49 mm (identificado en la imagen como 2), así el cociente AI/Ao es de 1,62.

Se definió que el DA era restrictivo, es decir, predictivo de cierre inminente funcional, si su diámetro era $< 1,5$ mm y el patrón de flujo transductal, obtenido desde un eje supraesternal corto, era continuo y de alta velocidad con cortocircuito de izquierda-derecha.

La medición cuantitativa del flujo de sangre se realiza a partir de dos parámetros: el diámetro del vaso a través del cual circula la sangre y la velocidad del flujo sanguíneo a su través. Se realizaron tres medidas cuantitativas de flujo en cada estudio: gasto cardíaco izquierdo (GCI), gasto cardíaco derecho (GCD) y FVCS. Para realizar mediciones precisas de estos vasos, es necesario que el flujo no sea turbulento y que el transductor Doppler esté alineado con el flujo (o formando un ángulo con el eje longitudinal del flujo sanguíneo menor de 20°). Todas las mediciones de flujo siguen la siguiente ecuación y los resultados se reportan en cc/kg/min:

$$\text{Flujo} = \text{IVT} \times \pi \times (D^2 / 4) \times \text{FC} / \text{peso}$$

Donde IVT representa la integral de la velocidad en el tiempo, expresada en m; D es el diámetro medio del vaso, en mm; FC representa la frecuencia cardíaca, en latidos por minuto y el peso se expresa en Kg.

Para el cálculo del **GCI** se midió el diámetro de la Ao desde un eje paraesternal largo, justo por encima de la inserción de su válvula en sístole media. Se obtuvo la velocidad de flujo en el tracto de salida del ventrículo izquierdo desde un corte apical 5 cámaras, en el que, rotando la sonda ligeramente en la dirección de las agujas del reloj y angulando anteriormente, se visualiza la aorta a su salida del ventrículo izquierdo. Se registra la velocidad del flujo colocando el cursor Doppler pulsado justo en el centro

de las valvas (Figuras 3 y 4). Los valores que han sido reportados como normales en prematuros sanos con DA cerrado oscilan alrededor de 221 ± 56 cc/kg/min durante la primera semana de vida. (44)

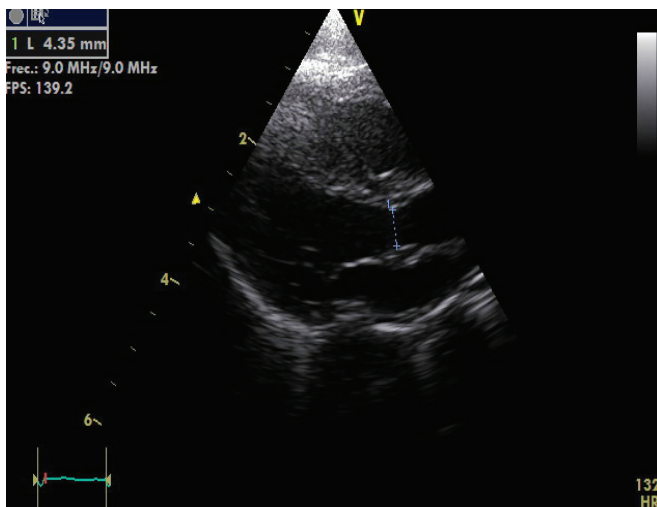


Figura 3. Medición del GCI. Medida del diámetro de la Ao en 2D desde un eje paraesternal largo. El diámetro de la válvula se mide en sístole media justo por encima de su inserción de la válvula y cuando comienza el cierre de la misma después de su máxima apertura. En este caso su diámetro es de 4,35 mm.

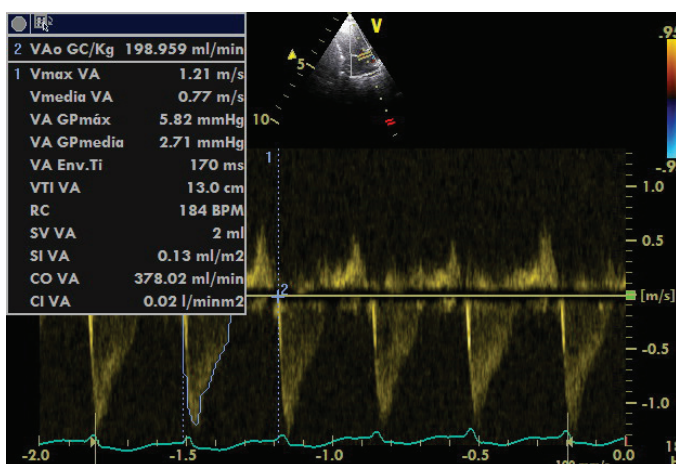


Figura 4. Medida del GCI. Estimación de la velocidad de flujo a través de la Ao en un corte apical 5 cámaras. El volumen de muestra se sitúa justo distal a la válvula aórtica en el centro de la misma. Se mide con Doppler pulsado la velocidad de flujo a través de la Ao y por planimetría se traza la onda de la velocidad de flujo sistólico. Así se calcula la integral de la velocidad en el tiempo que en este caso es de 0,13 m. El cálculo del GCI con un diámetro de la Ao de 4,35 mm (Figura 3) fue de 198 cc/kg/min.

La presencia de neumotórax, neumomediastino o hiperinsuflación pulmonar puede dificultar la evaluación de la velocidad del flujo de sangre a través de este vaso. Además, el examen ecocardiográfico desde un corte apical 5 cámaras puede provocar cierto discomfort en los recién nacidos que no están sedados y dificulta la evaluación del flujo de forma fiable; es decir, con un ángulo de insonación $< 20^\circ$. Por estas dificultades técnicas, muchos autores recomiendan el uso del GCD si no existen cortocircuitos intracardiacos significativos, o aún mejor, el FVCS para estimar el flujo sanguíneo sistémico (89).

Para la medición del **GCD** es preciso medir el diámetro de la arteria pulmonar

principal y la velocidad del flujo a través de este vaso. El diámetro de la válvula pulmonar se mide desde un eje paraesternal alto dirigiendo la sonda hacia abajo y midiendo el diámetro justo distal a la inserción de las valvas en sístole media-telesístole. La velocidad del flujo a través de la arteria pulmonar se mide desde un eje corto precordial, colocando el cursor del Doppler pulsado justo distal a las puntas de las valvas de la válvula pulmonar, en el centro de ambas. El flujo se aleja del transductor. El mejor alineamiento se consigue moviendo la sonda alejándola del hombro izquierdo, pero al mismo tiempo, dirigiéndola hacia ese hombro. Cuando no existe cortocircuito intra o extracardiaco, el GCD es igual al GCI. Se consideran valores bajos en recién nacidos cuando el GCD o GCI es inferior a 150 cc/kg/min (44) (Figuras 5 y 6).

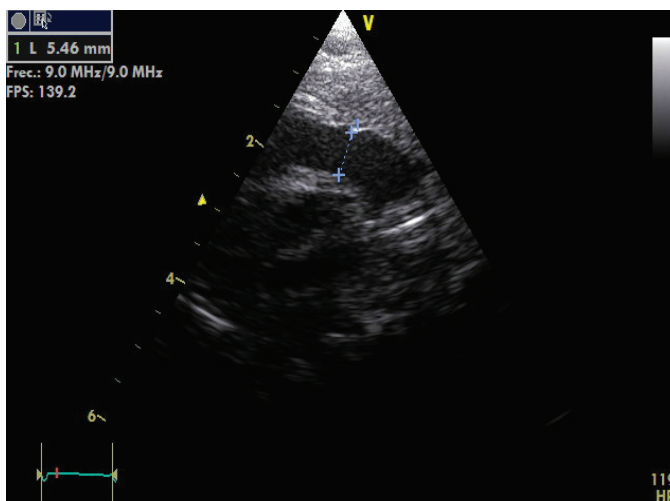


Figura 5. Medición del GCD. Diámetro de la arteria pulmonar en un eje paraesternal alto dirigiendo la sonda hacia abajo y midiendo el diámetro justo distal a la inserción de las valvas en sístole media-telesístole. El diámetro es 5,46 mm.

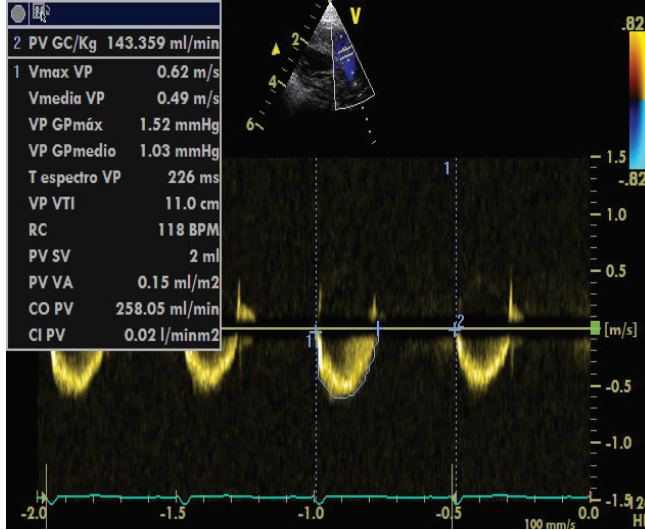


Figura 6. Medida del GCD. Estimación de la velocidad de flujo a través de la AP en un eje corto precordial. El volumen de muestra se sitúa justo distal a la válvula pulmonar en el centro de la misma. Se mide con Doppler pulsado la velocidad de flujo a través de la AP y por planimetría se traza la onda de la velocidad de flujo sistólico. Así se calcula la integral de la velocidad en el tiempo que en este caso es de 0,11 m. El cálculo del GCD con un diámetro de la AP de 5,46 mm fue de 143 cc/kg/min.

El *FVCS* es un valor objetivo del flujo que retorna al corazón desde el hemicuerpo superior. Se estima que aproximadamente el 80% del mismo procede del cerebro, obviando así la posible sobreestimación del flujo sistémico que producen, respectivamente, el cortocircuito ductal para el GCI y el atrial para el GCD. Para el cálculo del diámetro de la vena cava superior (VCS) se visualiza el vaso desde un eje largo paraesternal, colocando el transductor sagital y angulado hacia la derecha de la aorta ascendente. El diámetro de la VCS se obtiene a partir del valor medio de

los diámetros máximo y mínimo. Pueden utilizarse dos métodos: o bien midiendo los diámetros con imágenes congeladas en 2D (Figuras 7 y 8), o promediando los valores correspondientes a 3-5 ciclos cardiacos obtenidos en modo M (Figura 9), visualizando claramente la pared del vaso en el punto en el que entra en la aurícula derecha (AD).

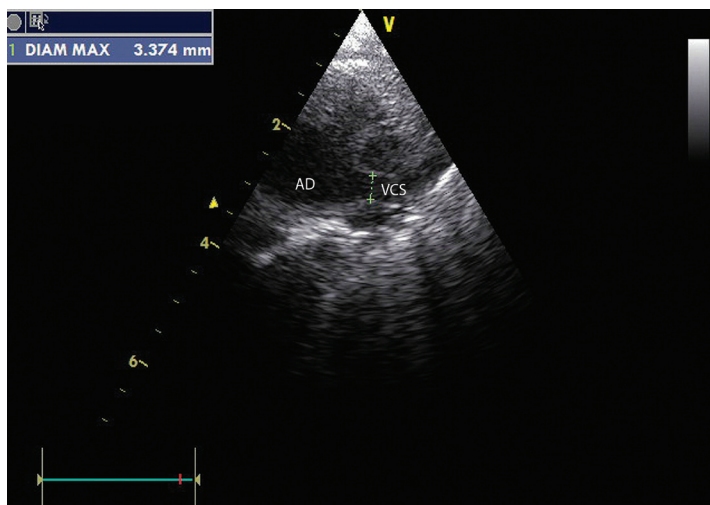


Figura 7. Cálculo del diámetro máximo de la VCS en modo 2D Desde un eje largo paraesternal, colocando el transductor sagital y angulado hacia la derecha de la aorta ascendente. En la imagen se observa la VCS entrando en la aurícula derecha (AD). A lo largo del ciclo cardíaco el vaso modifica su diámetro. El diámetro debe medirse en el punto en el que la VCS está próxima a su entrada en la AD, justo antes de adquirir una forma característica “en embudo”. Grabando en 2D una secuencia de vídeo se puede medir el diámetro cuando el vaso tiene el diámetro máximo, en este caso es 3,3 mm.



Figura 8. Cálculo del diámetro mínimo de la VCS en modo 2D desde un eje largo paraesternal, colocando el transductor sagital y angulado hacia la derecha de la aorta ascendente. En la imagen se observa la VCS entrando en la aurícula derecha (AD). A lo largo del ciclo cardíaco el vaso modifica su diámetro. El diámetro debe medirse en el punto en el que la VCS está próxima a su entrada en la AD, justo antes de adquirir una forma característica “en embudo”. Grabando en 2D una secuencia de vídeo se puede medir el diámetro cuando el vaso tiene el diámetro mínimo, en este caso es 2,6 mm.

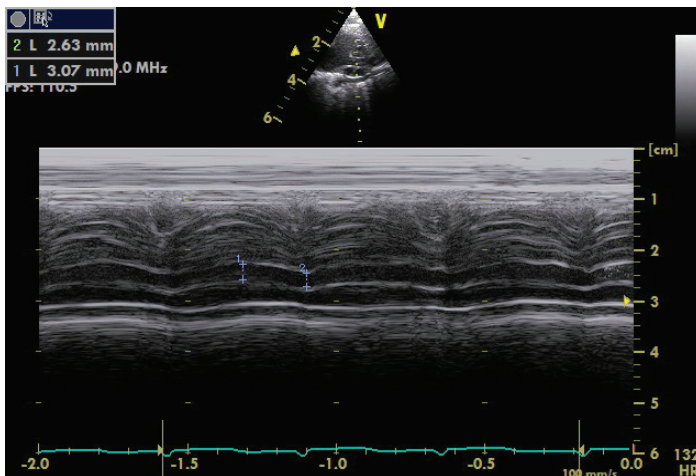


Figura 9. Cálculo del diámetro mínimo y máximo de la VCS con modo M. El cursor debe localizarse en el punto en el que la VCS está próxima a su entrada en la AD, justo antes de adquirir una forma característica “en embudo”. El diámetro máximo es 3,07 mm (identificado en la imagen con 1) y el diámetro mínimo es 2,6 mm (identificado en la imagen con 2), así el diámetro medio es 2,85 mm.

El FVCS se evalúa desde un eje subcostal corto en el que se identifica este vaso entrando en la AD angulando el transductor anteriormente. Está próxima pero, generalmente algo posterior, a la visión subcostal de la Ao. Es importante localizar la cabeza del transductor tan cerca como sea posible del ombligo con el objetivo de disminuir el ángulo de insonación. El registro del Doppler pulsado se realiza en la unión de la VCS y la AD. La velocidad media se calcula con el promedio de 10 ciclos cardíacos consecutivos, dado que las ondas de velocidad de flujo son ocasionalmente muy pleomórficas debido a que su tamaño se altera con el ciclo respiratorio. El resultado se expresa en cc/kg/min y se ha definido flujo sistémico bajo en el RNPT cuando es < 41 cc/kg/min (44, 89) (Figuras 10 y 11).

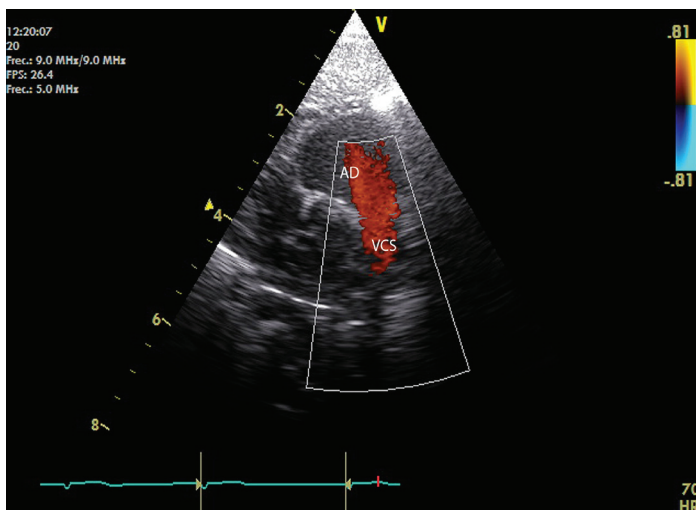


Figura 10. *Visión de la VCS entrando en la AD desde un eje subcostal. El flujo de Doppler pulsado es rojo debido a que, desde un eje subcostal, el flujo de sangre se acerca al transductor.*

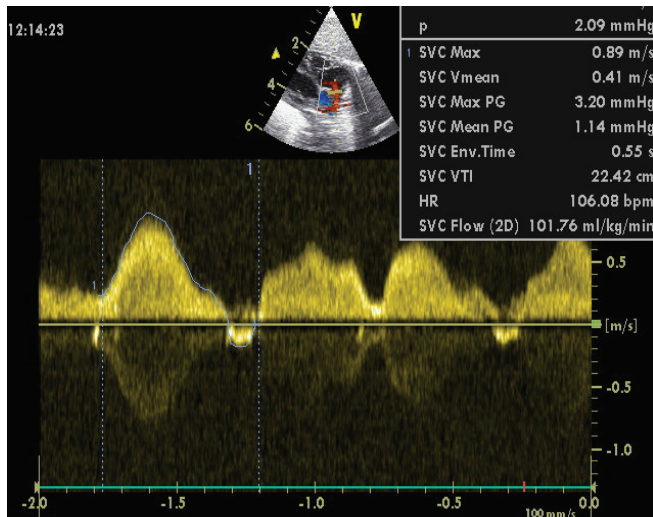


Figura 11. Análisis espectral de la onda de velocidad de flujo a través de la VCS. Localizamos el volumen de muestra del Doppler a nivel de la unión de la VCS y la AD. La primera onda positiva corresponde a la sístole ventricular; cuando la válvula tricúspide está cerrada. La segunda onda positiva coincide con el llenado pasivo del ventrículo derecho durante la diástole ventricular. Durante la contracción auricular se produce en la VCS un breve periodo de flujo retrógrado que produce la última onda negativa. El FVCS en este caso es 101 cc/kg/min. Obsérvese el pleomorfismo de las ondas.

Debido a que la medición del FVCS es una evaluación ecocardiográfica de reciente incorporación al uso clínico en pacientes de muy bajo peso (13, 14, 89, 90), se testó la reproducibilidad intraobservador de esta medida. Se realizó el estudio de variabilidad intraobservador entre el 4 de noviembre de 2009 y el 13 de noviembre de 2009, analizándose 10 estudios ecocardiográficos que consistieron en 2 ecocardiografías consecutivas, separadas entre sí 2-3 minutos. Así, en 5 pacientes que fueron

prospectivamente evaluados durante este período de estudio en el ensayo clínico (DA 1), estando en situación de estabilidad, se llevaron a cabo esos 10 estudios (Tabla 1).

Estudio	Paciente	Peso g	FC ₁ lpm	FC ₂ lpm	Diámetro ₁ mm	Diámetro ₂ mm	IVT ₁ m	IVT ₂ m	FVCS ₁ cc/kg/min	FVCS ₂ cc/kg/min
1	1	1080	171	166	3,10	3,1	0,11	0,11	140	127
2	2	1497	132	125	2,90	3,4	0,17	0,15	100,7	118
3	3	1120	133	133	2,45	2,31	0,17	0,15	95	75,6
4	3	1120	151	149	2,92	3,14	0,17	0,15	157	157
5	3	930	153	159	2,28	2,17	0,09	0,10	66,4	63,2
6	4	1500	135	127	3,48	3,57	0,14	0,13	119	111
7	5	1170	166	122	2,43	2,59	0,11	0,14	70,6	77,40
8	5	1170	146	145	2,87	2,90	0,14	0,13	112	109
9	5	1240	140	143	2,57	2,77	0,13	0,13	80,2	102
10	5	988	164	162	2,92	3,1	0,13	0,14	153	177

Tabla 1. Análisis de la reproducibilidad intraobservador para el estudio del FVCS: datos crudos de 10 estudios ecocardiográficos realizados en 5 pacientes. Cada estudio está constituido por dos evaluaciones ecocardiográficas del FVCS separadas entre sí 2-3 minutos.

FC, frecuencia cardíaca; Diámetro, diámetro medio de la VCS; IVT, integral de la velocidad en el tiempo; FVCS, flujo en vena cava superior; 1, valores de los diferentes parámetros en la primera evaluación; 2, valores de los diferentes parámetros en la segunda evaluación.

En la Tabla 2 se presentan la variabilidad media (media de las diferencias entre la primera y la segunda evaluación ecocardiográfica) y el rango de variabilidad (diferencia mínima y máxima entre la primera y la segunda evaluación ecocardiográfica) del FVCS así como de los distintos componentes que participan en el cálculo del FVCS por ecocardiografía. También se presentan el *coeficiente de repetibilidad* (la diferencia que deberíamos observar entre las medidas para que no se debiera a imprecisión de la técnica con una probabilidad del 95%) y el *índice de repetibilidad de estos parámetros* (el porcentaje de cambio que deberíamos observar entre dos medidas para sugerir que existe un cambio real entre ellas). El coeficiente de repetibilidad se calculó según publicó Bland y Altman (91) como el doble de la desviación estándar de las diferencias (Figura

12) y el índice de repetibilidad como el cociente entre el coeficiente de repetibilidad y el valor medio de todas las medidas (92). Así, encontramos que el cambio que deberíamos observar entre dos medidas de FVCS para sugerir que existe un cambio real entre ellas, debería ser superior a 28,4 cc/kg/ min y 25,7 %, para el coeficiente de repetibilidad y el índice de repetibilidad, respectivamente (Tabla 2), siendo los valores de cada uno de ellos reportados en una publicación reciente de 30 cc/kg/min y del 31% (92).

El FVCS representó el 57% del GCI (42-73%) y el 40% (33-56%) del GCD.

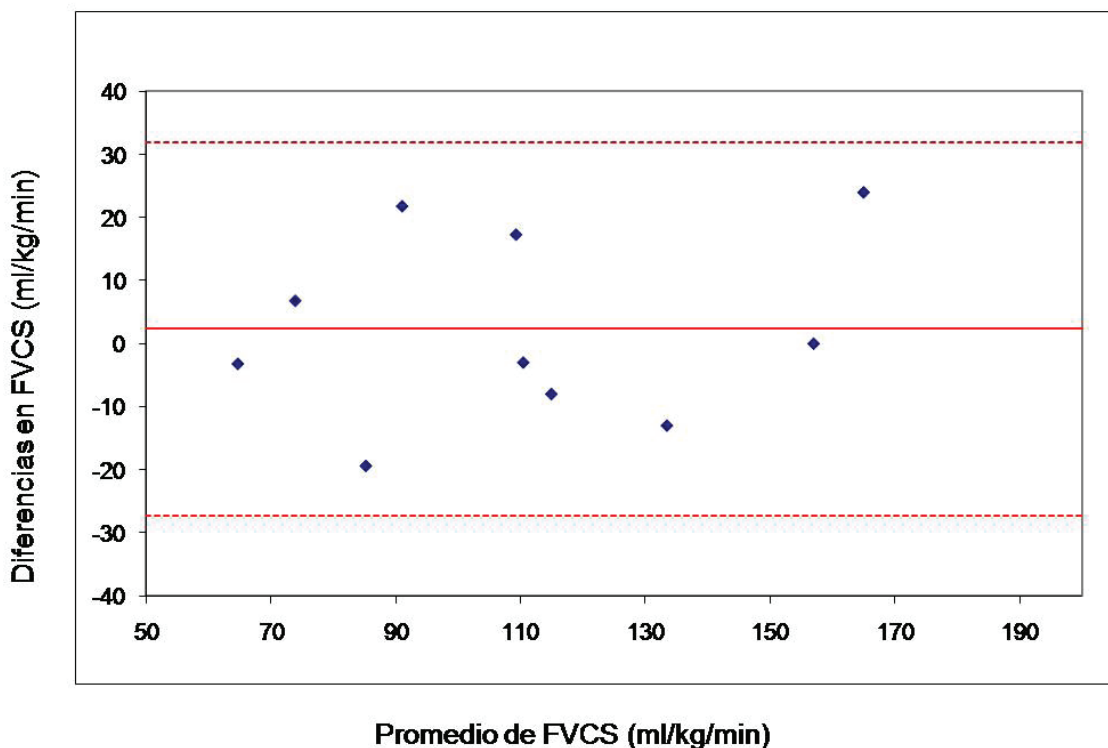


Figura 12. Representación gráfica de la relación entre las diferencias intraobservador en el FVCS en 10 estudios ecocardiográficos constituidos cada uno por 2 evaluaciones ecocardiográficas separadas entre sí 2-3 minutos, y el valor promedio entre las dos evaluaciones ecocardiográficas de cada estudio. La línea continua representa la diferencia media entre los valores de FVCS y las líneas discontinuas señalan -2 DS y +2DS de dichas diferencias.

	Variabilidad media	Rango de variabilidad	Coefficiente de repetibilidad	Índice de repetibilidad
Diámetro VCS, mm	2,39	-7,01 – 17,24	0,42	14,68
IVT, m	0,021	-0,108 – 0,31	0,32	23,32
FVCS, cc/kg/min	2,58	-20,42 – 27,18	28,46	25,75
FC, lpm	-3,52	-26,51 – 3,92	29,18	19,97

Tabla 2. Estudio de la repetibilidad intraobservador. Variabilidad intraobservador para la medida del diámetro de la vena cava superior (VCS), integral velocidad tiempo (IVT), flujo en vena cava superior (FVCS) y frecuencia cardíaca (FC) en 10 estudios realizados en 5 pacientes consistentes en dos evaluaciones ecocardiográficas separadas entre sí 2-3 minutos. La variabilidad media, el rango de variabilidad y el índice de repetibilidad se presentan en forma de porcentaje y el coeficiente de repetibilidad como valor absoluto.

Hemos estudiado sistemáticamente la **presión en la arteria pulmonar** por ser la hipertensión pulmonar persistente criterio de contraindicación al cierre ductal (38). Existen tres métodos para estimar las presiones pulmonares con ecocardiografía: 1) midiendo la velocidad máxima de la regurgitación en la válvula tricúspide; 2) midiendo la dirección del flujo a través del ductus arterioso; 3) evaluando los intervalos del tiempo sistólico en el ventrículo derecho. El primer método es el más fiable para medir la presión pulmonar, siendo el tercero el menos preciso (44). Siempre que ha sido posible, hemos estimado la presión pulmonar mediante el primer o el segundo método, reservando el tercero para las situaciones en las que no existía insuficiencia tricuspídea (IT) ni DA.

La velocidad máxima de la regurgitación de la válvula tricúspide se mide con Doppler continuo. Este jet puede obtenerse desde distintos planos, apical 4 cámaras,

subcostal o desde un eje paraesternal largo convencional, angulando la sonda hacia la derecha del paciente para visualizar el corazón derecho (Figura 13). El gradiente entre la presión del ventrículo derecho y la aurícula derecha se calcula con la ecuación modificada de Bernuille (se estima que la presión en la aurícula derecha es 5-10 mmHg en recién nacidos ventilados o con asfisia) por lo que la presión en la arteria pulmonar principal, si no existe patología valvular a ese nivel, es igual a la del ventrículo derecho. Así:

$$\text{Presión pulmonar sistólica} = \text{Velocidad máxima a través de la IT}^2 \times 4) + 10$$

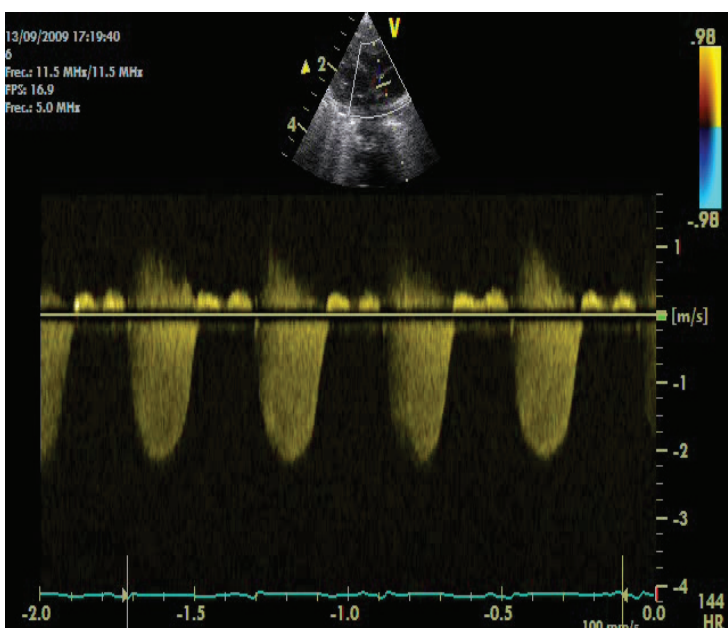


Figura 13. Cálculo de la presión pulmonar utilizando la regurgitación del flujo sanguíneo a través de la válvula tricúspide desde un eje paraesternal largo convencional, angulando la sonda hacia la derecha del paciente para visualizar el corazón derecho. En la imagen, el volumen de muestra se localiza en la aurícula derecha para recoger con Doppler continuo la velocidad máxima del chorro de regurgitación de la válvula tricúspide (2m/s). Así, la presión pulmonar estimada en este caso sería 21-26 mmHg.

(TVM), respecto al tiempo de eyección total durante la sístole ventricular (TEVD). Este parámetro, medido de forma precoz en recién nacidos prematuros, ha mostrado una correlación negativa con el desarrollo posterior de EPC (94). Para realizar estas medidas se utiliza el mismo eje que el citado para medir la velocidad del flujo en la arteria pulmonar en el cálculo del GCD. Así, se ha descrito que un $TVM/TEVD > 0,3$ es normal y que una presión pulmonar elevada produce un cociente $< 0,2$ (94) (Figura 15).

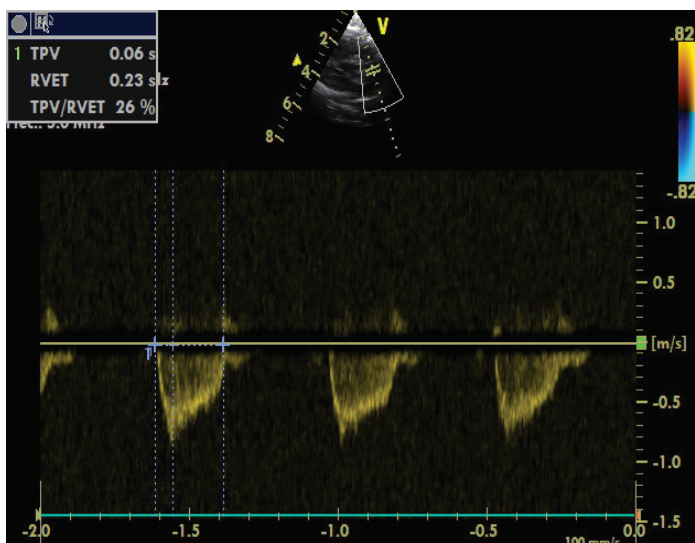


Figura 15. Cálculo de la presión pulmonar utilizando el tiempo de aceleración del flujo de sangre en la arteria pulmonar durante la sístole ventricular en un eje corto precordial. El volumen de muestra se sitúa justo distal a la válvula pulmonar en el centro de la misma. Se mide con Doppler pulsado la velocidad de flujo a través de la arteria pulmonar. En primer lugar se determina el tiempo que tarda el flujo de sangre en alcanzar la velocidad máxima a través de la válvula pulmonar que coincide con el pico de la onda (0,06 segundos) y en segundo lugar el tiempo total de eyección de la sangre del ventrículo derecho (0,23 segundos). En este caso el $TVM/TEVD$ (o en inglés, $TPV/RVET$) fue 0,26.

III.1.2. Ultrasonografía-Doppler cerebral

Los pacientes fueron evaluados de forma seriada mediante ultrasonografía cerebral (USC) transfontanelar en los diferentes momentos de estudio mediante un equipo *Vivid S5™, General Electrics*, dotado de una sonda sectorial microconvex multifrecuencia de hasta 8 MHz. Se consideró ultrasonografía final aquella que mostró las lesiones más graves dentro de las diferentes categorías diagnósticas (96). Los pacientes fueron estudiados con USC siguiendo un protocolo de evaluación estructurado diseñado para descartar cambios en la ecogenicidad del parénquima cerebral sugestivos de lesión isquémica, HIV, así como para evaluar las características del sistema ventricular, de acuerdo con la clasificación sistematizada de lesión cerebral detectada por ultrasonografía (96, 97). Según este protocolo, las diferentes categorías diagnósticas de lesión estructural fueron definidas:

- HIV
 - i. Grado 1, si la hemorragia se localizaba únicamente en la matriz germinal subependimaria.
 - ii. Grado 2, si existía contenido de sangre intraventricular, ocupando menos del 50 % del área ventricular en una proyección parasagital.
 - iii. Grado 3, se diagnosticó ante la presencia de sangre que ocupara más del 50% del área ventricular distendiéndola.
- Ecogenicidad periventricular persistente (EPP), en presencia de hiperecogenicidad bilateral generalmente simétrica con una intensidad igual o superior a los plexos coroideos (moderada-acusada), adyacente a los ventrículos laterales, mantenida por encima de dos semanas, pudiendo dar

lugar ventriculomegalia de contorno irregular .

- Infarto hemorrágico periventricular en caso de existir una imagen hiperecogénica, con forma de media luna o triangular, extendiéndose desde el ángulo externo del ventrículo lateral pero que pudiera incluso alcanzar la región cortico-subcortical en los casos más graves. Esta lesión, generalmente unilateral y asimétrica, evolutivamente pudiera dar lugar a ventriculomegalia ipsilateral de contorno irregular.
- Leucomalacia periventricular quística, cuando se evidenciaron imágenes anecoicas, generalmente periventriculares, que pudieran o no ser confluentes, ubicadas en zonas de hiperecogenicidad moderada-acusada o evolutivamente sobre áreas previamente identificadas como EPP, dando lugar a ventriculomegalia de contorno irregular.

Los estudios de velocidad de flujo sanguíneo a nivel de la arteria cerebral anterior (ACA) y arteria cerebral media (ACM), fueron realizados mediante power Doppler (PD), a través de la fontanela anterior y la escama del temporal, respectivamente. A partir del análisis espectral de la onda de velocidad de flujo se obtuvieron la velocidad pico sistólica (VPS), velocidad diastólica (VD) y velocidad temporal media (VTM). Así mismo, se calcularon los índices de resistencia [$IR = \frac{VPS - VD}{VPS}$] y de pulsatilidad [$IP = \frac{VPS - VD}{VTM}$] (Figura 16 y Figura 17) (98, 99).

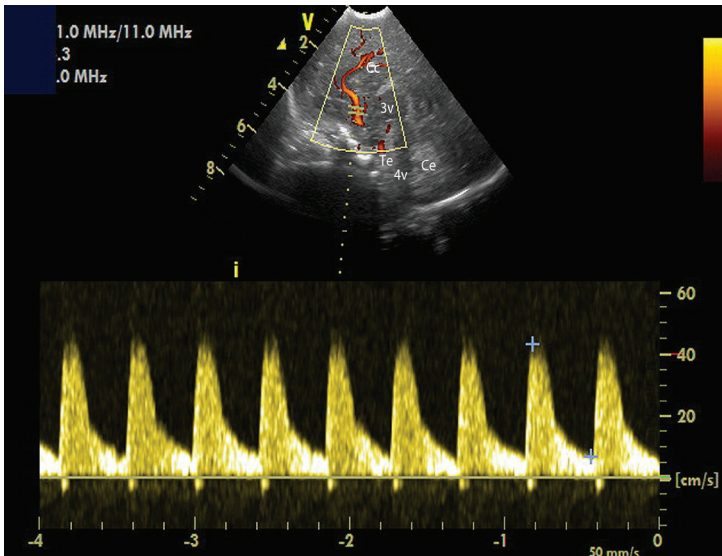
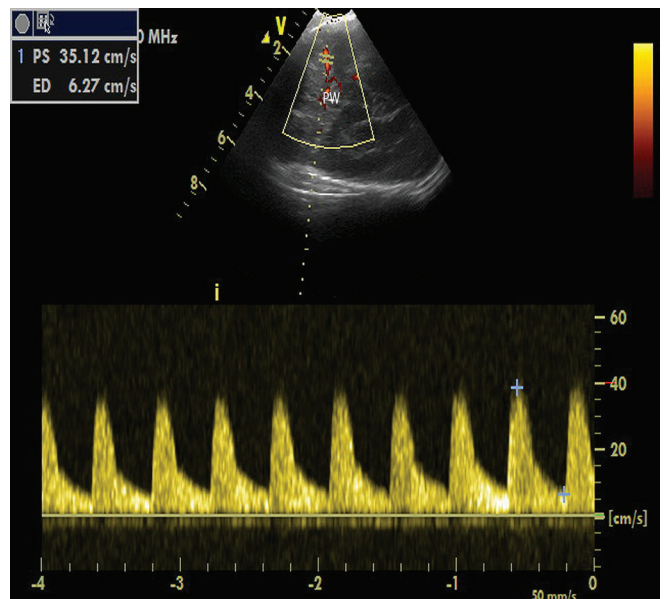


Figura 16. Corte sagital a través de la fontanela anterior donde se visualizan, en la línea media, el cuerpo calloso (CC), tercer (3v) y cuarto ventrículos (4v), tronco del encéfalo (TE) y cerebelo (Ce). Para el estudio de la velocidad de flujo sanguíneo con power-Doppler el cursor de Doppler pulsado se sitúa en la ACA (identificada en la imagen con el cursor). La VPS se mide en el punto más alto de la curva de análisis espectral de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral y la VD, en el punto más bajo de la curva.

Figura 17. Corte axial a través de la escama del temporal. Estudio de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral en la ACM con power-Doppler. En la imagen se visualizan la ACM (identificada en la imagen con el cursor) y, de forma incompleta, el polígono de Willis (PW). El cursor de Doppler pulsado se sitúa en la ACM. La VPS se mide en el punto más alto de la curva del análisis espectral de la velocidad de flujo sanguíneo cerebral y la VD, en el punto más bajo de la curva.



III.2. Espectroscopia de luz cercana al infrarrojo-Espectroscopía de resolución espacial

III.2.1. Generalidades

La tecnología Espectroscopia de luz cercana al infrarrojo-Espectroscopía de resolución espacial (NIR-SRS) permite evaluar la oxigenación y la perfusión tisular del territorio explorado de forma no invasiva merced a la detección de cambios en la concentración de hemoglobina oxigenada (HbO_2) y reducida (HHb). Estas sustancias se comportan como cromóforos, es decir, sustancias capaces de absorber la luz en el rango cercano al infrarrojo (Figura 18) (100)

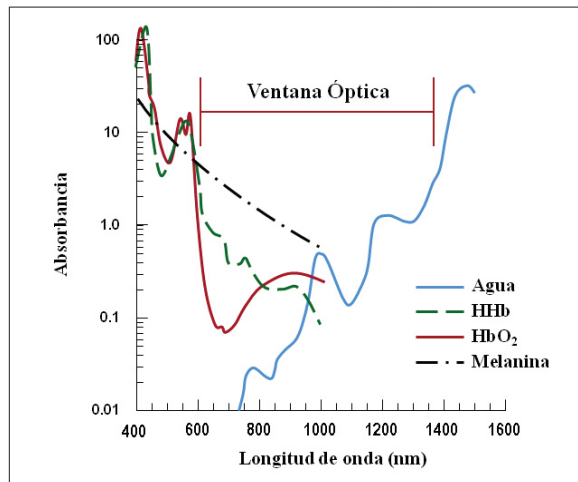


Figura 18. Espectro de absorción de la luz de diferentes cromóforos en el tejido. El agua, lípidos, melanina y mioglobina muestran una absorción constante, mientras que la concentración de la HbO_2 y la HHb varía según el estado de oxigenación.

El equipo NIR-SRS que se ha utilizado en este estudio es el NIRO-300, Hamamatsu Photonics (Hamamatsu, Japón). El equipo consta de dos optodos, un emisor y un receptor de luz infrarroja, los cuales se conectan a una unidad de medida previamente calibrada. El optodo emisor de luz consta de 4 diodos láser que operan a las longitudes de onda de 775, 810, 847 y 919 nm. La diferencia entre la cantidad de luz emitida y la recibida tras atravesar el haz de luz el territorio objeto de estudio se expresa en densidades ópticas. Aplicando los coeficientes de extinción de la HbO₂ y HHb para cada una de las longitudes de onda, y mediante una modificación de la ley de Beer-Lambert (101-103), podemos obtener un registro continuo de las variaciones en la concentración de HbO₂, HHb y de la suma de ambas, la hemoglobina total (HbT) del tejido en estudio, expresadas en unidades micromolares (101-103).

Utilizamos la tecnología NIR-SRS para explorar la hemodinámica y el metabolismo del oxígeno a **nivel cerebral**. A partir de la monitorización continua de la HbT calculamos los cambios del volumen sanguíneo cerebral (ΔVSC) en términos absolutos, a partir de la ecuación :

$$\Delta VSC = \Delta HbT \times K \times H$$

donde K es una constante derivada de la densidad del tejido cerebral, el peso molecular de la hemoglobina, y la razón entre el hematocrito central y periférico (98, 99, 104-106).

Así mismo, la monitorización de la oxigenación intravascular (ΔDHb) calculada a partir de la diferencia entre HbO₂ y HHb, permitió estimar de forma continua los cambios de flujo sanguíneo efectivo a dicho territorio. Estudios basados en modelos experimentales, donde se utilizaron microesferas radiactivas para medir flujo sanguíneo

cerebral en términos absolutos, encontraron muy buena correlación con los cambios del ΔDHb (107, 108). En este estudio, se monitorizaron los cambios en la oxigenación intravascular cerebral que denominaremos $\Delta\text{DHb-c}$.

Dado que la distancia recorrida por el haz de luz es mayor que la distancia interoptodo, debido a la refracción de la luz al atravesar un tejido no uniforme (cerebro e hígado) (104), en el presente estudio se utilizó un factor de corrección que denominamos *path-length factor*, el cual se obtuvo multiplicando una constante de refracción inherente al tejido por la distancia interoptodo (DPF, *differential pathlength factor*). La velocidad de muestreo utilizada fue de 0,5 seg.

El desarrollo de la tecnología NIRS, esto es la espectroscopía de resolución espacial (SRS), permite calcular la saturación de oxígeno de la hemoglobina tisular a partir de la curva de atenuación de la luz a lo largo del recorrido desde el punto emisor, merced a la utilización de múltiples distancias en el receptor de la señal. En el NIRO-300, el optodo receptor consta de tres fotodiodos montados en paralelo a distancias crecientes. Esto permite un efecto de distribución local que individualiza la atenuación de la luz debida a la absorción de la atribuible a la refracción (100, 109, 110) (Figura 19).

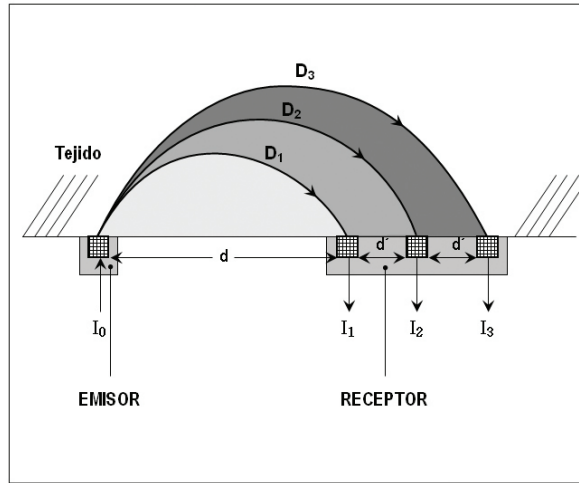


Figura 19. Representación gráfica del funcionamiento de los espectrofotómetros NIR-SRS. El optodo emisor se localiza a varios centímetros de distancia del detector. D (1→3) es la distancia que recorre el haz de luz en el tejido explorado.

Así, pueden derivarse los coeficientes de absorción relativos y calcular el cociente HbO_2/HbT (%) en términos absolutos, el cual denominaremos TOI (*tissue oxygenation index* o índice de oxigenación tisular). Este valor de TOI representa la saturación de la sangre en los tres compartimentos vasculares, con una contribución proporcional teóricamente estimada de un 75% para el componente venoso, 25% del arterial y 5% del capilar. Por ello, siendo el compartimento venoso el más representado en un determinado tejido, se asume el valor TOI como un subrogado de la saturación venosa tisular de oxígeno. Así, se ha encontrado una buena correlación entre el TOI cerebral (TOI-c) y los valores de saturación de oxígeno por co-oximetría en sangre del bulbo de la vena yugular (111, 112). Además, utilizando el procedimiento de oclusión venosa descrito por Yoxal

y cols (113) para el cálculo de la saturación venosa cerebral, Ferrari y cols han obtenido una buena correlación entre dicho valor y el TOI durante la oclusión de la vena yugular (114). Por tanto, en este estudio consideramos que los valores de TOI derivados de la monitorización continua a nivel cerebral representaban el valor actual de la saturación venosa tisular cerebral.

La **exploración de la oxigenación-perfusión esplácnica** mediante NIR-SRS se ha llevado a cabo con éxito en recién nacidos (84, 115, 116). Para ello se utilizó el hígado dado que esta víscera, representante del territorio esplácnico, está esencialmente constituida por un tejido homogéneo, capaz de transmitir una señal estable (84, 115, 116). A diferencia de éste, el intestino muestra continuos cambios en las propiedades ópticas del tejido estudiado debido al continuo movimiento de las asas intestinales con la interfase aire-líquido.

El tejido hepático ha mostrado ser muy sensible a los cambios hemodinámicos (84, 116). En este sentido, se ha observado un incremento de la oxigenación hepática durante la alimentación en el recién nacido, lo que refuerza el uso de la monitorización no invasiva de la perfusión-oxigenación de este órgano en respuesta a nuestras intervenciones (83). El efecto de la absorción de otros cromóforos hepáticos, como la mioglobina, no se conoce. No obstante, podría asumirse que dicho efecto es estable, por lo que el posible error inducido sería constante. La variabilidad en los datos reportada es menor del 3% (115).

Utilizamos el TOI medido a nivel hepático como un estimador continuo de las variaciones en la saturación venosa tisular esplácnica (TOI-e). Además, los cambios en la oxigenación intravascular a nivel hepático ($\Delta\text{DHb-e}$) sirvieron como estimador de los

cambios en el flujo sanguíneo al órgano.

Las variables de monitorización continua mediante NIR-SRS, así como la SaO_2 medida por pulsioximetría, fueron registradas en tiempo real en un ordenador personal y analizadas posteriormente mediante un programa diseñado por los investigadores (98, 99, 105, 106). Utilizando herramientas del programa Matlab R2009b, sobre el registro continuo de variables, se analizaron ventanas con una periodicidad de 10 minutos. Promediamos todos los valores derivados de la monitorización NIR-SRS y pulsioximetría correspondiente a 20 segundos de cada ventana siempre que no existiera una modificación de la $\text{SaO}_2 > 2\%$, para obtener la representación continua de los cambios en el ΔVSC , $\Delta\text{DHb-c}$, $\Delta\text{DHb-e}$, TOI-c , TOI-e y SaO_2 .

III.2.2. Consideraciones técnicas de la aplicación del método NIR-SRS según la región explorada

- **Monitorización cerebral**

Los optodos del equipo de espectroscopia NIRO-300, Hamamatsu, se posicionaron a nivel bifrontal, o fronto parietal, según las características de la convexidad cerebral en cada paciente, siempre procurando obtener la mejor calidad de señal. Los optodos emisor y receptor se situaron siempre en un porta-optodos de goma a una distancia de 4 cm, y se mantuvieron sujetos al cráneo mediante una banda elástica no adhesiva, sin compresión.

- **Monitorización esplácnica**

Los optodos del NIRO-300 se posicionaron sobre el hígado palpable entre el arco costal derecho y el filo inferior hepático. La distancia entre el punto emisor y el receptor de señal fue de 4 cm, manteniéndose en el porta-optodos de goma. El dispositivo se mantuvo sujeto mediante una banda elástica no adhesiva procurando no aplicar presión. En los pacientes de extremado bajo peso cuyo borde hepático palpable fue escaso, se disminuyó la distancia interoptodo a 3 cm, y se fijó a la piel con un anillo doblemente adhesivo (ambas caras). Es importante no disminuir la distancia interoptodo $< 2,5$ cm debido a que a estas distancias aumenta mucho la refracción de la luz por tejidos como la piel (117). La distancia interoptodo garantiza la capacidad de transiluminar en profundidad, guardando una relación directa con ésta. Dado que hasta la

fecha no existen estudios que hayan cuantificado el DPF para el hígado, se utilizó el mismo DPF que el utilizado para las mediciones cerebrales (Figura 20).



Figura 20. Monitorización cerebral y esplácnica simultánea con NIR-SRS en un recién nacido. El paciente permanece en decúbito supino, decúbito prono o decúbito lateral. Los optodos (emisor y receptor) se colocan en un porta-optodos de goma y se posicionan a nivel biparietal o fronto parietal para la monitorización cerebral, y sobre el hígado para la monitorización esplácnica. Ambos optodos se fijan al paciente con una banda elástica no adhesiva.

III.3 Estudio de marcadores biológicos: niveles séricos del fragmento

N-terminal del péptido cerebral natriurético y creatinina plasmática

El péptido natriurético cerebral (BNP) es uno de los péptidos natriuréticos cardíacos y juega un importante papel en la regulación del volumen vascular y la presión arterial. El BNP induce la vasodilatación arterial y venosa, natriuresis y diuresis, a través de un antagonismo con el sistema renina-angiotensina-aldosterona, teniendo como efecto neto la reducción del volumen intravascular, precarga y postcarga ventricular. Se ha observado correlación negativa entre el nivel de BNP y la edad postnatal, así como correlación positiva entre los niveles plasmáticos del BNP y la gravedad del DA en RNBP (118-120)

El precursor inactivo del BNP es el pro-BNP que se fracciona en el componente activo BNP y en el fragmento N-terminal inactivo, NT-proBNP. Se ha demostrado en estudios clínicos una excelente correlación entre el BNP y el NT-proBNP. La mayor estabilidad de éste último y su vida media más larga hacen que se muestre como un mejor marcador biológico (121).

Estudios previos señalan la utilidad del NT-proBNP para evaluar la gravedad del DA, dada la correlación que existe entre el valor de este péptido, el diámetro del DA y la razón AI/Ao. Así, ha sido reportado que valores superiores a 5.000 pmol/L (42.735 pg/ml) se correlacionan con presencia de DA con una sensibilidad del 70% y una especificidad del 87% (122).

Para determinar el NT-proBNP se recogieron muestras de plasma en heparina de sodio o heparina de litio, siendo el volumen de muestra necesario de 50 μ L. Las muestras se centrifugaron de forma inmediata a 3000G durante 10 minutos siendo el sobrenadante

analizado con el test de inmunoensayo Dimension Vista ® - Siemens Healthcare Diagnostics en el Laboratorio de Urgencias del Hospital Universitario La Paz. Los valores de referencia del laboratorio para adultos < 55 años son 32,1 (\pm 38,2 DE) pg/ml, habiendo sido descritos valores para recién nacidos sanos en el primer día de vida entre 65 y 641 pmol/L (121).

También se determinó la creatinina plasmática en las mismas muestras con el método cinético modificado de Jaffe Dimension Vista ® - Siemens Healthcare Diagnostics.

III.4. Otras medidas de monitorización estándar

Dado que nuestra población de estudio eran pacientes potencialmente inestables, admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, muchos de ellos con ventilación mecánica, se mantuvieron las medidas de monitorización habituales, esencialmente:

- Registro continuo de frecuencia cardíaca (FC) y electrocardiograma.
- Registro continuo de frecuencia respiratoria.
- Monitorización de presión arterial invasiva siempre que fue posible (continua) o no invasiva: PAS (presión arterial sistólica), PAM (presión arterial media), PAD (presión arterial diastólica)
- Registro continuo de temperatura corporal central (T^aC), periférica (T^aP) y cálculo del gradiente térmico (ΔT^a) como la diferencia entre T^aC y T^aP .

Todas estas variables se registraron mediante un sistema integrado de monitorización IntelliVue MP50 ®, Phillips.

- Pulsioximetría (SaO_2 , saturación arterial de oxígeno), con monitor Masimo ®, Masimo Corporation.
- Monitorización continua transcutánea de presión parcial de oxígeno ($TC-O_2$) y carbónico ($TC-CO_2$) con monitor Microgas 7650 ®, Kontron Instruments.

III.5. Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado antes de su inicio por el Comité de Ética en Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario La Paz.

La comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, el representante legal puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del estudio.

Los datos recogidos para el estudio fueron identificados mediante un código y sólo el investigador principal del estudio o colaboradores pudieron relacionar dichos datos con el paciente y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no fue revelada a persona alguna salvo en las excepciones contempladas legalmente como son en caso de urgencia médica o requerimiento legal. El acceso a la información personal quedó restringido al equipo investigador, autoridades sanitarias y al CEIC para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

IV. SUBESTUDIO DA 1

Tratamiento convencional versus tratamiento guiado con ecocardiografía del DA: estudio piloto de la eficacia y seguridad.

IV.1 Diseño y sujetos de estudio

Tipo de estudio

Ensayo clínico aleatorizado y controlado que se desarrolló en la Unidad de Neonatología del Hospital Universitario La Paz entre mayo de 2009 y marzo de 2010.

Pacientes

Durante el período de estudio, todos los recién nacidos prematuros con menos de 29 semanas de edad gestacional o menos de 1000 gramos al nacer y aquellos entre 29 y 33 semanas con síndrome de distrés respiratorio que precisó la administración de surfactante en las primeras 24 horas de vida fueron evaluados ecocardiográficamente entre las 12 y las 72 horas de vida. Además, otros recién nacidos prematuros de edad gestacional inferior a 37 semanas, fueron igualmente evaluados en caso de existir sospecha clínica de la presencia de DA.

Los pacientes con $DA \geq 1,5$ mm en los que se indicó tratamiento con ibuprofeno y que contaron con consentimiento informado fueron incluidos en el estudio. Los criterios de exclusión fueron: presencia de alteraciones congénitas amenazantes para la vida, cardiopatías congénitas o contraindicación para la administración de ibuprofeno. Se consideraron contraindicaciones para el cierre farmacológico del DA con ibuprofeno los casos de oligoanuria (diuresis $< 1\text{cc/kg/h}$), sangrado intraventricular reciente grave (HIV grado III o infarto hemorrágico periventricular extenso), una cifra de creatinina sérica $> 1,5$ mg/dl o sospecha clínica de isquemia intestinal. La cifra de creatinina fue elegida

según la práctica clínica habitual de nuestro servicio, dado que no existe unanimidad en la literatura sobre un valor exacto que limite la administración de ibuprofeno (24).

IV.2. Fármaco y dosis

Se utilizó el preparado comercial Pedea ® (Orphan Europe, Paris, France), 5mg/ml. La 1ª dosis de ibuprofeno fue de 10mg/kg. Las dosis adicionales de ibuprofeno (2ª y 3ª) fueron de 5mg/kg, separadas entre sí 24 horas. Para su infusión lenta intravenosa, la medicación se diluyó con cloruro sódico al 0,9% o suero glucosado al 5% , y se administró durante 15 minutos.

IV.3 Protocolo experimental

Los recién nacidos pretérmino que presentaron un DA $\geq 1,5$ mm recibieron la primera dosis de ibuprofeno, siendo aleatorizados según estrato de edad gestacional (<28 o ≥ 28 semanas) a los grupos de intervención:

- Grupo tratamiento guiado por ecocardiografía (**grupo EcoG**): Los pacientes sólo recibían dosis adicionales de ibuprofeno si el DA era $\geq 1,5$ mm en el momento en que debieran recibir la siguiente dosis de ibuprofeno, según el protocolo de tratamiento estándar.
- Tratamiento estándar (**grupo TE**): Los pacientes recibían tres dosis totales de ibuprofeno, con un intervalo de 24 horas.

El tratamiento de rescate, en caso de fracaso terapéutico o reapertura del DA, consistió en la administración de un ciclo completo del fármaco. Éste se realizó cuando, a partir de veinticuatro horas después de finalizar el tratamiento con ibuprofeno, según el

grupo de intervención, el paciente presentaba un DA $\geq 1,5$ mm asociado a la necesidad de soporte respiratorio, acidosis metabólica o inestabilidad hemodinámica, sin existir contraindicación para dicho tratamiento médico.

Se indicó el cierre quirúrgico ante la presencia de un DA $\geq 1,5$ mm sintomático, tras haber recibido el tratamiento de rescate descrito, así como en los casos en los que hubo una contraindicación para el uso de ibuprofeno.

IV.4 Variables

Todos los recién nacidos incluidos en el estudio fueron evaluados seriadamente mediante ecocardiografía y USC-PD los días 1, 2, 3, 4, 7, 10 y 17, considerados a partir de la fecha de aleatorización.

IV.4.1. Variable principal

Tasa de reapertura del DA, definida por la presencia de DA sintomático tras haberse confirmado el cierre ecocardiográfico.

IV.4.2 Variables secundarias

- Fracaso terapéutico, definido como la presencia de DA $\geq 1,5$ mm 24 horas después de administrar el primer ciclo de ibuprofeno.
- Número de dosis de ibuprofeno administradas.
- Mortalidad antes del alta de la unidad de Neonatología.
- EPC, definida como necesidad de oxígeno suplementario a las 36 semanas de edad postmenstrual.
- Hemorragia pulmonar, diagnosticada ante la presencia de sangre fresca o secreción teñida de sangre extraída del tubo endotraqueal, asociado a deterioro

respiratorio y radiológico, o diagnóstico en autopsia.

- Hipertensión pulmonar secundaria, en caso de que el paciente presentara una presión pulmonar estimada por ecocardiografía ≥ 60 % de la presión sistémica, una vez iniciado el tratamiento con ibuprofeno.
- ECN, definida como la presencia de neumatosis intestinal radiológica, neumoperitoneo o aire en vena porta.
- ECN que precisó cirugía.
- Tiempo en alcanzar la nutrición enteral exclusiva.
- Sangrado gastrointestinal, en caso de presencia de líquido sanguinolento o sangre fresca en los restos gástricos recogidos por aspiración de la sonda nasogástrica durante el tratamiento con ibuprofeno.
- Oligoanuria, definida como diuresis < 1 cc/kg/h.
- Diagnóstico de lesión estructural del sistema nervioso central por USC.
- ROP.
- Evolucion de variables hemodinámicas (FC, PAS, PAM y PAD).
- Evolución de variables ecocardiográficas (FVCS, GCD, AI/Ao) y USC-PD (VPS, VD, IR e IP).
- Evolución marcadores bioquímicos (NT-proBNP y creatinina plasmática).
- Evolución de la diuresis.

IV.5. Valoración de eficacia y seguridad de la intervención

La confirmación del cierre del DA así como la evaluación de la tasa de reapertura, se establecieron en base al estudio ecocardiográfico practicado a las 24 horas, 3, 7 y 14

días de la finalización del tratamiento con ibuprofeno, según protocolo.

IV.6. Aleatorización y justificación del tamaño muestral

Se realizó una asignación aleatoria de los pacientes a los distintos grupos de tratamiento para evitar sesgos de asignación, para aumentar la probabilidad de que las características conocidas y desconocidas de los pacientes (características demográficas y basales, entre otras) se distribuyeran de forma equilibrada entre los dos grupos de estudio, así como para aumentar la validez de las comparaciones estadísticas entre los grupos de tratamiento.

Una vez se obtuvo el consentimiento, los pacientes fueron asignados a cada grupo de tratamiento mediante un sistema de números aleatorios, según el programa de aleatorización preparado por la Unidad de Bioestadística del HULP. Se utilizó una aleatorización estratificada por edad gestacional (< 28 semanas y ≥ 28 semanas). En cada estrato se asignaron aleatoriamente los pacientes en una proporción 1:1 a cada grupo de estudio.

No se ha podido establecer la potencia del estudio dado que desconocíamos el número de pacientes necesario para encontrar diferencias significativas entre ambos grupos. Por ello, planteamos el estudio como un ensayo clínico exploratorio y estimamos la muestra en 60 pacientes a partir del número aproximado de potenciales candidatos a estudio ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en un periodo de observación de 12 meses. A partir de los datos obtenidos en este estudio piloto se podría establecer el tamaño muestral para un estudio multicéntrico capaz de demostrar diferencias clínicamente relevantes, con un nivel de significación de 0,05 y una potencia del 80%.

IV.7 Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS 9.0 ® y SAS 9.1.3 ® para Windows (Cary, NC, USA).

Se diseñó una base de datos que reflejaba exactamente el contenido del cuaderno de recogida de datos (CRD), en la que se estableció la matriz de entrada de datos con los rangos o valores posibles, así como las diferentes reglas de coherencia entre variables. Se controló la calidad de la información recibida mediante la realización de un análisis exploratorio orientado a la detección de valores discrepantes, fuera de rango o ausentes. El análisis exploratorio también informó respecto a la distribución de las principales variables a estudiar y orientó sobre posibles transformaciones. El análisis de datos se realizó basándose en intención de tratamiento.

Se presentan estadísticas descriptivas resumen de las variables cuantitativas incluyendo: número de niños en el grupo, media (m), desviación típica (DE), mediana (M), mínimo, máximo y cuartiles 25% (Q25) y 75% (Q75). Para los datos categóricos, se presentarán las distribuciones de frecuencia (absoluta y relativa).

Las características demográficas y antecedentes se resumen por grupo de estudio para evaluar la comparabilidad de los grupos de tratamiento en el momento basal. Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizaron principalmente mediante pruebas paramétricas, utilizando la *t de Student*. En caso de tamaño muestral menor de 30 individuos, la significación estadística en este tipo de análisis se obtuvo mediante pruebas no paramétricas, *Kruskal-Wallis* o *U de Mann-Whitney*. El análisis de frecuencias entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher, en caso de tamaño muestral inferior a 20 o algún valor en la tabla de

valores esperados menor de 5. Cuando se utilizó la χ^2 se aplicó en todos los casos la corrección de Yates.

Para evaluar la correlación entre el tamaño del DA y las variables hemodinámicas de monitorización clínica estándar, bioquímicas y ultrasonográficas, se realizó un análisis de regresión lineal. Se creó una curva ROC con todas las variables que mostraron una correlación estadísticamente significativa para obtener el indicador más sensible y específico para identificar la presencia de una $DA \geq 1,5$ mm.

Todas las pruebas fueron consideradas bilaterales y se definieron valores estadísticamente significativos si $p < 0,05$.

IV.8. Resultados

IV.8 1. Evaluar si el tratamiento del ductus con ibuprofeno guiado con ecocardiografía reduce el número de dosis del fármaco sin aumentar la tasa de reapertura.

Durante los 11 meses de estudio, 111 niños prematuros fueron evaluados ecocardiográficamente para descartar la presencia de DA. Entre ellos, 9 pacientes fueron considerados no elegibles para el estudio por diferentes causas, y en 35 el DA fue $< 1,5$ mm o no existía ductus en dicho examen. Los 67 pacientes restantes presentaron un $DA > 1,5$ mm, de los que 49 fueron incluidos en el estudio.

Los pacientes fueron aleatoriamente asignados al grupo EcoG (n=28) o grupo TE (n=21). Los motivos por los que los 18 potenciales candidatos que completan la muestra no fueron incluidos en el estudio se recojen en el diagrama de flujo de pacientes (Figura 21).

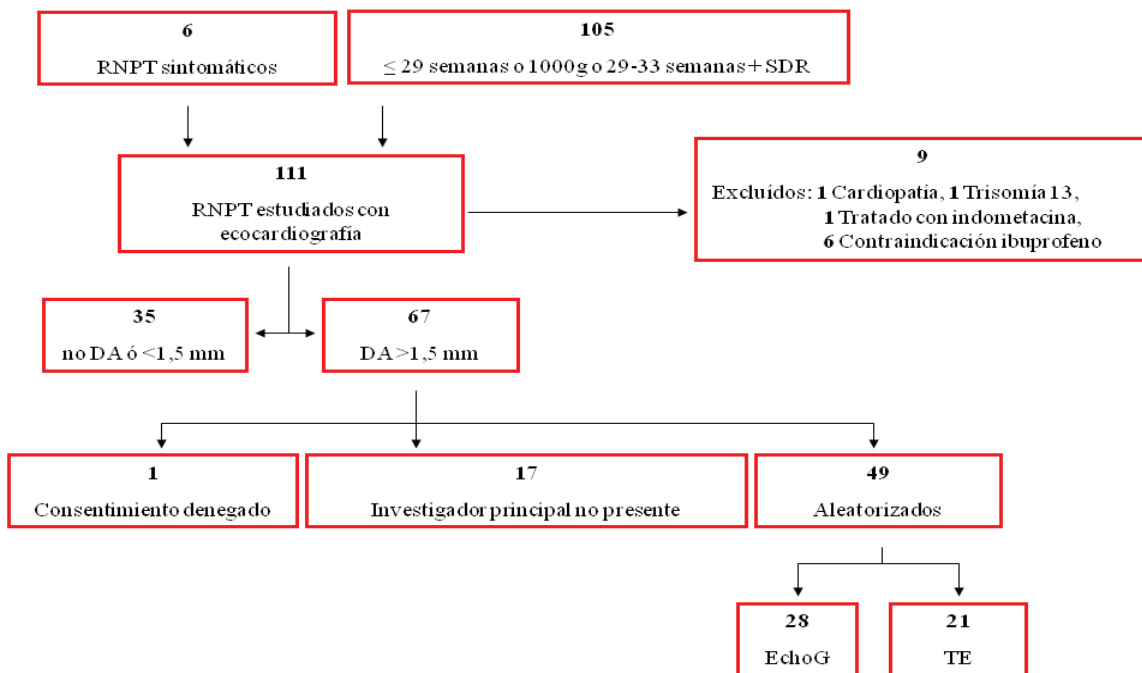


Figura 21. Diagrama de flujo de pacientes. RNPT, recién nacidos < 37 semanas de edad gestacional; SDR, síndrome de distrés respiratorio inmediato.

Ambos grupos fueron comparables en relación con las principales variables perinatales (Tabla 3).

	EcoG	TE	p≤
	n=28	n=21	
Edad gestacional, semanas	27,2 (2,2)	27,3 (3)	0,3
Peso al nacer, g	1032 (280)	1165 (376)	0,2
Apgar 1 min	5,8 (1,8)	6,3 (1,8)	0,3
Apgar 5 min	7,3 (1,4)	8,1 (1,1)	0,01
Varón	39,3	33,3	0,7
Hipertensión materna	17,6	14,3	1
Corticoides antenatales	90,5	92,9	1
RPM > 18 h	17,9	4,8	0,2
Parto múltiple	51,9	60	0,7
PEG	14,3	19	0,7
Reanimación avanzada	32,1	33,3	1
Cesárea	92,9	81	0,3

Tabla 3. Variables perinatales. Los datos cuantitativos se presentan con las medias (DE). Las variables cualitativas se presentan en forma de porcentaje. RPM, rotura prolongada de membranas; PEG, pequeño para la edad gestacional (<percentil 10 de peso); SDR, síndrome respiratorio inmediato. Corticoides antenatales significa que la madre ha recibido 2 dosis antes del parto. Reanimación avanzada significa necesidad de intubación endotraqueal durante la reanimación.

También la distribución de pacientes entre grupos fue homogénea en la subpoblación < 28 semanas, sin embargo, en el estrato \geq 28 semanas de edad gestacional los pacientes del grupo TE fueron más maduros ($p=0,04$) y tuvieron mayor puntuación en el test de Apgar a los 5 minutos de vida y ($p=0,03$) respecto a los pacientes del grupo EcoG (Tabla 4).

	< 28 semanas			≥28 semanas		
	n=19		p≤	n=30		p≤
	EcoG n=11	TE n=8		EcoG n=17	TE n=13	
Edad gestacional, semanas	25,8 (1,3)	25,5 (1,3)	0,5	29,4 (1,2)	30,7 (1,6)	0,04
Peso al nacer, g	830 (183)	835 (164)	0,9	1163 (256)	1367 (322)	0,08
Apgar 1 min	5 (2)	5,3 (1,6)	0,6	6,4 (1,4)	6,9 (1,7)	0,2
Apgar 5 min	7,8	6,7	0,1	7,7 (1,1)	8,3 (1,2)	0,03
Varón	36,4	75	0,17	41,2	7,7	0,09
Hipertensión materna	9,1	0	1	23,5	23,1	1
Corticoides antenatales	90,9	75	0,5	94,1	100	1
RPM > 18 h	36,4	12,5	3,3	5,9	0	1
Parto múltiple	36,4	37,5	1	62,5	75	0,6
PEG	0	12,5	0,4	23,5	23,1	1
Reanimación avanzada	54,5	62,5	1	17,6	15,4	1
Cesárea	90,9	87,5	1	94,1	76,9	0,29

Tabla 4. Variables perinatales en el grupo EcoG y TE estratificado por edad gestacional (<28 semanas y ≥ 28 semanas). Los datos cuantitativos se presentan con las medias (DE). Las variables cualitativas se presentan en forma de porcentaje. RPM, rotura prolongada de membranas; PEG, pequeño para la edad gestacional (<percentil 10 de peso); SDR, síndrome respiratorio inmediato. Corticoides antenatales significa que la madre ha recibido 2 dosis antes del parto. Reanimación avanzada significa necesidad de intubación endotraqueal durante la reanimación.

El tratamiento inicial con ibuprofeno según protocolo no pudo completarse en 1 paciente del grupo EcoG y en 3 del grupo TE. Las diferentes causas se recogen en la Tabla 5. El DA se cerró después de la primera dosis de ibuprofeno en 18 niños, encontrándose con una luz residual de 0,5 mm en otros 3 pacientes (Tabla 5).

Paciente	Grupo de estudio	Nº dosis	Tamaño del DA basal	Tamaño del DA antes de la 2ª dosis	Tamaño del DA antes de la 3ª dosis	Reapertura	Cierre quirúrgico	Contraindicación para la administración de ibuprofeno
1	EcoG	5	1,96	1,72	0	sí	sí	no
2	EcoG	6	2	1,93	1,5	no	sí	no
3	EcoG	6	2	1,75	1,9	no	sí	no
4	TE	5	1,9	1,7	1	sí	no	ECN
5	EcoG	5	2,2	1,4	1,06	sí	sí	no
6	TE	3	2,6	1,8	1,54	no	no	no
7	TE	3	1,7	0	0	no	no	no
8	TE	3	3	1,7	0	no	no	no
9	TE	3	2,7	1,7	0	no	no	no
10	EcoG	6	2,2	1,7	1,5	no	sí	no
11	EcoG	1	1,7	0	0	no	no	no
12	TE	6	1,7	1,6	1,6	no	sí	no
13	EcoG	1	1,55	0	0	no	no	no
14	EcoG	1	2,3	0	0	no	no	no
15	EcoG	4	1,8	0	2,1	sí	no	no
16	TE	2	2,2	0	0	no	no	Isquemia intestinal
17	TE	3	1,7	0	0	no	no	no
18	EcoG	1	2,1	0	0	no	no	no
19	TE	3	3	1,7	1	no	no	no
20	EcoG	6	2,5	1,9	2,5	no	sí	no
21	EcoG	1	2,9	0	0	no	no	no
22	TE	3	3,5	1,7	0	no	no	no
23	EcoG	6	3,7	3,2	3,1	no	no	no
24	EcoG	1	1,7	0	0	no	no	no
25	TE	3	1,6	0,5	0,5	no	no	no
26	EcoG	2	1,9	1,13	1,2	no	no	no
27	TE	6	2,1	2,6	1,6	no	no	no
28	EcoG	2	2,6	1,54	0	no	no	no
29	EcoG	6	2,7	2,2	2,2	no	no	no
30	EcoG	1	1,7	0	0	no	no	no
31	EcoG	1	2,1	0	0	no	no	no
32	TE	3	3,3	0	0	no	no	no
33	EcoG	6	2	1,7	1,9	no	sí	no
34	EcoG	1	2,2	0	0	no	no	no
35	EcoG	1	2,2	0	0	no	no	no
36	EcoG	2	2,7	1,6	0	no	no	no
37	EcoG	1	3,4	2,1	2,1	no	sí	HIV grado III
38	TE	3	2,5	2	2,5	no	no	no
39	EcoG	1	2	0	0	no	no	no
40	TE	3	2,5	0	0	no	no	no
41	EcoG	2	2	1,5	0	no	no	no
42	TE	2	1,8	0,5	0	no	no	Elevación creatinina
43	TE	6	3	2	3	no	no	no
44	EcoG	3	3,1	2,7	2,8	no	no	no
45	EcoG	1	2,7	0	0	no	no	no
46	TE	6	3,2	2,5	2,5	no	sí	no
47	TE	1	2,2	0,5	0	no	no	HIV grado III
48	TE	3	1,7	1,7	1,7	no	no	no
49	TE	3	2,3	2,3	2,3	no	no	no

Tabla 5. Respuesta individual de los pacientes del ensayo clínico después de cada una de las dosis de ibuprofeno.

La media de edad postnatal en la que se inició la medicación fue de 43,5 horas para el grupo EcoG y 54 horas para el grupo TE ($p=0,6$). El número de dosis recibida fue significativamente superior en el grupo TE, siendo la mediana en el grupo EcoG de 2 dosis (1-5,75) y en el grupo TE de 3 (3-4) ($p=0,04$).

No se encontraron diferencias significativas en la variable de evaluación principal, es decir, tasa de reapertura del DA en función del grupo de intervención. Así, la tasa de reapertura fue un 10,7% (3/28) en el grupo EcoG y un 4,7% (1/21) en el grupo TE ($p=0,6$).

La reapertura del DA no se asoció a ninguna variable perinatal como EG, PRN, hipertensión arterial maternal, rotura prolongada de membranas, cesárea, parto múltiple, reanimación avanzada al nacer, el hecho de ser pequeño para la edad gestacional, distrés respiratorio al nacer, corticoides antenatales o test de Apgar. Tampoco se relacionó con la edad postnatal a la que se inició el tratamiento, tamaño del DA (diámetro basal del ductus) o la cantidad de líquidos recibidos durante el tratamiento con ibuprofeno.

Es interesante destacar que en 23 de los 49 pacientes que constituyen la población de estudio (15 en el grupo EcoG y 8 en el grupo TE), el tamaño del ductus fue $<1,5\text{mm}$ (constricción precoz) tras la primera dosis de ibuprofeno, y se mantuvo en la ecocardiografía realizada 24 horas después de finalizar el tratamiento, siendo por tanto nula la tasa de fracaso terapéutico por protocolo. Únicamente 2 de estos pacientes, ambos del grupo EcoG, presentaron reapertura del DA (Tabla 5). Al analizar las características clínicas de los pacientes en los que se produjo la constricción precoz del DA, no observamos diferencias en cuanto a madurez y peso al nacer. Sin embargo, estos pacientes presentaron un diámetro del DA significativamente menor en el momento del reclutamiento ($p < 0,05$) (Figura 22).

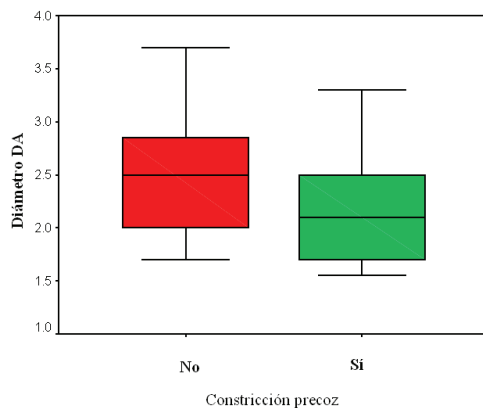


Figura 22. Representación gráfica del tamaño del DA en el momento del reclutamiento en función de la respuesta a la primera dosis de ibuprofeno. Se representan en rojo a los pacientes sin constricción precoz y en verde los que sí la presentaron. El tamaño basal (pre-ibuprofeno) del DA se muestra con su mediana (línea gruesa en el interior de las cajas) y el rango intercuartílico 25-75 (extremos de las cajas).

A partir de los datos obtenidos, se calculó el tamaño muestral necesario para demostrar una hipótesis de no inferioridad del tratamiento del DA guiado por ecocardiografía frente al tratamiento estándar en términos de eficacia. Se redefinió para este análisis la variable fracaso terapéutico como la persistencia del DA $\geq 1,5$ mm 24 horas después de haber finalizado el tratamiento con ibuprofeno (de 1 a 3 dosis, según el grupo de estudio asignado) en cualquier momento a lo largo de todo el período neonatal. Se observó que, para aceptar la hipótesis de no inferioridad, con una significación estadística $< 0,05$, y una potencia del 80%, sería necesario reclutar un total de 318

pacientes, 159 por grupo de estudio. El límite de no inferioridad fue definido con los datos del presente estudio, en el que se observó una diferencia del 11% en esta nueva variable entre ambos grupos de estudio.

La prevalencia de los efectos colaterales relacionados con la presencia del DA o su tratamiento, se muestran en la Tabla 6. No observamos diferencias entre los grupos en las variables de estudio secundarias analizadas. Sin embargo, se observó una tendencia hacia un mayor nivel de creatinina plasmática en el grupo TE [-1% (-26,7- 9,1) en el grupo EcoG; 20% (-12,1-28) en el grupo TE; (p=0,09)]. Es interesante destacar que en nuestros pacientes observamos una disminución significativa de la diuresis después de la primera dosis de ibuprofeno (-27,2%) (p=0,008), con independencia del grupo, como refleja la Figura 23.

Variable	EcoG		TE		p≤		
		n=28		n=21			
Fracaso terapéutico	<28 semanas	2	7 (25)	1	4 (19)	1	0,7
	≥28 semanas	5		3		1	
Cierre quirúrgico	<28 semanas	4	8 (28,5)	1	2 (9,5)	0,3	0,1
	≥28 semanas	4		1		0,3	
Muerte	<28 semanas	2	3 (10,7)	3	4 (19)	0,6	0,4
	≥28 semanas	1		1		1	
EPC	<28 semanas	5	9 (32,1)	3	5 (23,8)	1	0,75
	≥28 semanas	4		2		0,6	
ECN	<28 semanas	1	2 (7,1)	2	4 (19)	0,5	0,3
	≥28 semanas	1		2		0,5	
ECN quirúrgica	<28 semanas	1	1 (3,5)	1	3 (14,2)	1	0,3
	≥28 semanas	0		2		0,1	
Supervivencia libre de EPC y ECN	<28 semanas	4	15 (53,6)	1	10 (47,6)	0,3	0,7
	≥28 semanas	11		9		1	
Oliguria	<28 semanas	1	3 (10,7)	0	0 (0)	1	0,2
	≥28 semanas	2		0		0,5	
HIV grado II o III	<28 semanas	7	10 (35,7)	5	5 (23,8)	1	0,5
	≥28 semanas	3		0		0,2	
EPP	<28 semanas	3	5 (17,8)	2	2 (9,5)	1	0,6
	≥28 semanas	2		0		0,5	
Laserterapia por ROP	<28 semanas	4	6 (21,4)	2	2 (9,5)	1	0,4
	≥28 semanas	2		0		0,5	

Tabla 6. Variables de resultado secundarias, representadas según el grupo de estudio y estrato de edad gestacional (< 28 semanas y ≥ 28 semanas). Los resultados se presentan con la frecuencia absoluta (frecuencia relativa).

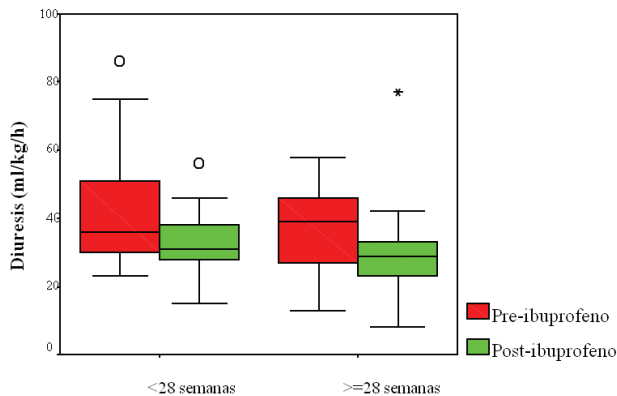


Figura 23. Diuresis 24 horas antes y después de la primera dosis de ibuprofeno, estratificado por edad gestacional (<28 y \geq 28 semanas). El gráfico representa a la totalidad de pacientes reclutados, con independencia del grupo de intervención.

Además de las variables resultado recogidas en la Tabla 6, destacamos que las alteraciones pulmonares fueron poco frecuentes, observándose hipertensión pulmonar en 3 recién nacidos (1 del grupo EcoG y 2 del grupo TE) y hemorragia pulmonar en 1 paciente (grupo EcoG). Únicamente 2 pacientes (grupo TE) presentaron sangrado gastrointestinal. En cuanto a la incidencia de otros diagnósticos de lesión estructural del sistema nervioso central, además de la HIV, se observó un infarto hemorrágico periventricular en 2 pacientes (grupo TE). No detectamos, sin embargo, ningún caso de leucomalacia periventricular quística. No se evidenciaron tampoco diferencias en relación al tiempo en alcanzar la nutrición enteral total entre ambos grupos [15 días (11-25, 2) en el grupo EcoG y 13 días (9-23) en el grupo TE, ($p=0,2$)].

IV.8.2 Evaluación del valor de los parámetros clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos como marcadores predictivos del cierre del ductus

Estudiamos el comportamiento de las variables hemodinámicas de monitorización rutinaria en clínica, como la frecuencia cardíaca, presión arterial (PAS, PAD, PAM), presión arterial diferencial (la diferencia entre PAS y PAD), y los diferentes parámetros ecocardiográficos (FVCS, GCD, GCI, AI/Ao), de USC-PD y bioquímicos (NT-proBNP) en relación al tamaño del DA, con el objeto de determinar su importancia como marcadores de la persistencia de esta estructura vascular una vez finalizado el ciclo terapéutico. Para este análisis se utilizaron las variables objeto de interés que presentaban los pacientes veinticuatro horas después de administrar la última dosis de ibuprofeno según el grupo de intervención e independientemente del número de dosis recibidas.

El análisis de regresión lineal ajustado por la edad postnatal y la presión media en la vía aérea (PMVA) mostró que, tanto la FC como la PAS se correlacionaban positivamente con el tamaño del DA. Es de destacar, no obstante, que la correlación fue baja, lo que impidió encontrar un punto de corte sensible y específico para identificar la presencia de un $DA \geq 1,5$ mm. Las variables ecocardiográficas estudiadas (FVCS, GCI, GCD o AI/Ao) no se correlacionaron con el tamaño del DA (Tabla 7).

Variables	r ²	p≤
FC, lpm	0,15	0,01
PAS, mm Hg	0,12	0,04
PAM, mm Hg	0,6	0,2
PAD, mm Hg	0,29	0,7
PA diferencial, mm Hg	0,1	0,07
FVCS, cc/kg/min	0,02	0,9
GCI, cc/kg/min	0,1	0,08
GCD, cc/kg/min	0,3	0,3
AI/Ao	0,06	0,3

Tabla 7. *Correlación ente el tamaño del DA y las variables hemodinámicas clínicas y ecocardiográficas, ajustada por la edad postnatal y la presión media en vía aérea.*

Igualmente, el valor sérico de NT-proBNP al final del tratamiento mostró una asociación positiva con el tamaño del DA, tras ajustar por la edad postnatal ($r^2=0,2$; $p < 0,01$). Como en el caso anterior, no nos fue posible identificar un punto de corte suficientemente sensible y específico para señalar la persistencia de un $DA \geq 1,5$ mm dada la gran dispersión de valores observados en la muestra.

La Tabla 8 representa la asociación entre las variables hemodinámicas medidas a nivel cerebral por USC-PD y el tamaño ductal. Tanto la VPS como los IR se correlacionaron positivamente con el diámetro del DA. A partir de dicha asociación,

se buscó si alguna de éstas variables podría predecir con una adecuada sensibilidad y especificidad la presencia de DA, siendo el IR en la ACM el valor que mejor discriminaba esta situación (Figura 24). Así, se observó que un IR de 0,74 tenía una sensibilidad del 82% (52-95) y una especificidad del 72% (55-84), con un valor predictivo positivo del 50% (29-71) y un valor predictivo negativo del 92% (75-98) para detectar un $DA \geq 1,5$ mm.

Variable		r^2	$p \leq$
ACM	VPS	0,36	0,000
	VD	0,39	0,7
	IR	0,26	0,002
	IP	0,14	0,03
ACA	VPS	0,31	0,000
	VD	0,03	0,8
	IR	0,13	0,04
	IP	0,07	0,2

Tabla 8. *Análisis de regresión lineal para explorar la asociación entre el tamaño del DA y las variables ultrasonográficas medidas en ACA y ACM, ajustado por la edad postnatal y presión media en vía aérea. Coeficiente de correlación (r^2)*

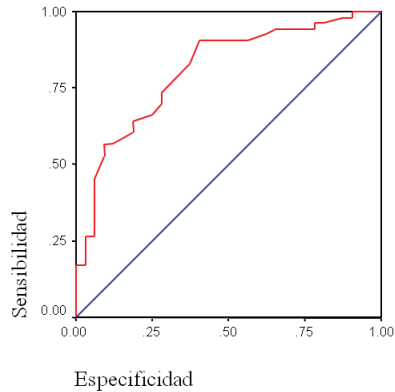


Figura 24. Curva ROC de la sensibilidad del IR en la ACM. En esta figura se representa gráficamente la relación entre la sensibilidad y la especificidad de los valores del IR en ACM para la identificación de un DA $\geq 1,5$ mm (línea quebrada). La línea diagonal representa la relación teórica entre ellas si la sensibilidad de los valores fuera igual a su especificidad.

IV.9. Discusión

Este estudio piloto muestra unos resultados prometedores en cuanto al uso de la ecocardiografía para guiar el tratamiento farmacológico del DA con ibuprofeno.

En nuestro estudio hemos observado una reducción significativa en el número de dosis de ibuprofeno administradas en el grupo EcoG. Además, en nuestro estudio hemos evidenciado que en aquellos pacientes en los que se comprueba el cierre del DA no hay mayor riesgo de reapertura aunque el ciclo estándar de tres dosis de ibuprofeno no se

haya completado. No obstante, la confirmación de la no inferioridad de nuestra propuesta de tratamiento del DA con ibuprofeno EcoG deberá realizarse mediante un estudio que cuente con la muestra adecuada.

El cierre precoz del DA antes de completar el ciclo fue reportada en un estudio (87). Al igual que nuestro trabajo, dichos autores observaron una baja tasa de reapertura cuando aparece una constricción precoz del DA, sin embargo en ese trabajo se completó el ciclo farmacológico independientemente de la persistencia del mismo. Así, el tratamiento estándar que se utiliza universalmente, independientemente de que se produzca dicho cierre después de la primera o la segunda dosis del fármaco, somete a los pacientes a dosis adicionales hasta acometer un ciclo completo, definido como 3 dosis. Por tanto, nuevas estrategias terapéuticas merecen ser evaluadas.

En este estudio elegimos como variable principal la tasa de reapertura que precisa tratamiento adicional, ya que el DA de pequeño tamaño y asintomático no se considera relevante en cuanto a la patogénesis de la morbilidad relacionada con el DA (57). El beneficio hipotético que ofrecería el tratamiento estándar, con la administración de tres dosis de ibuprofeno, aún en el supuesto de que el DA se hubiera cerrado ya, sería consolidar dicho cierre. En este caso, la hipótesis de no inferioridad del tratamiento no se sustentaría.

No existe acuerdo en la literatura científica para discriminar entre los sujetos respondedores y los no respondedores a la medicación (3, 5, 6, 51, 55, 123). No obstante, estudios ecocardiográficos seriados realizados en pacientes que recibieron indometacina para el cierre del DA, utilizando el diámetro interno ductal para monitorizar la eficacia del tratamiento, identificaron a una población de pacientes en los que se producía una

constricción precoz del DA después de la primera dosis del fármaco (55). Además, se ha utilizado el patrón de flujo Doppler con el mismo propósito (54). Con estos procedimientos utilizados para monitorizar la secuencia del cierre del DA en respuesta al tratamiento, se identificó como factor identitario de los pacientes que alcanzaban el éxito terapéutico con un número reducido de dosis de indometacina, al tamaño del DA antes de iniciar el tratamiento (124) al igual que ocurre en nuestra población de estudio. Este grupo de pacientes con DA susceptible de recibir tratamiento constituiría la población diana más beneficiada del tratamiento farmacológico guiado con ecocardiografía. Por tanto, es imperativo identificar a dicha población.

En nuestro estudio, los grupos fueron comparables en cuanto a las variables clínicas de interés, salvo por el hecho que, en el estrato de pacientes ≥ 28 semanas, los adscritos al grupo EcoG fueron más inmaduros que los del grupo TE. A pesar de ello, observamos una tendencia hacia una menor repercusión del tratamiento a nivel renal, caracterizado por menor nivel de creatinina sérica en el grupo EcoG. Estos hallazgos fueron documentados en un estudio similar en el que se exploró el cierre farmacológico del DA con indometacina guiado ecocardiográficamente (54). Si bien han sido reportados menos efectos colaterales sobre la función renal con el uso de ibuprofeno en relación a la indometacina (28), entendemos que este es un efecto derivado de la intervención, ya que con independencia del grupo, observamos una reducción significativa de la diuresis tras la primera dosis de ibuprofeno. Los efectos adversos renales podrían explicarse por el aumento de resistencia vascular en la circulación de la corteza y médula renal, según datos reportados en modelos animales tras la infusión de ibuprofeno (75). Este hecho podría tener un impacto pronóstico, ya que la retención hídrica asocia peores resultados clínicos (125).

Si bien no hemos sido capaces en este estudio piloto de evidenciar diferencias en otras variables de evolución clínica, es muy posible que esté justificado por el insuficiente tamaño muestral.

El manejo tradicional del DA se ha basado en parámetros clínicos, no sólo para señalar la pertinencia del tratamiento, sino para monitorizar la respuesta al mismo. En nuestro estudio hemos analizado el valor de las variables hemodinámicas de uso rutinario en clínica para monitorizar la eficacia del cierre farmacológico. La presión arterial baja se utiliza tradicionalmente como un marcador de DA patente. Contrariamente a lo que se piensa, la presión arterial diferencial es generalmente normal, incluso en presencia de DA grandes (126). Esto es así porque la presión arterial sistólica puede disminuir incluso más que la diastólica cuando existen grandes cortocircuitos. En nuestro estudio, tanto la frecuencia cardíaca como la presión arterial sistólica se correlacionaron positivamente con el tamaño del DA. Sin embargo, estas asociaciones no parecen tener un significado clínico, ya que la correlación fue pobre para ambas variables. Estos hallazgos están en concordancia con publicaciones previas que encontraron baja sensibilidad y especificidad entre las variables clínicas y la presencia de DA (42,127). Enfatizamos, por tanto, la necesidad de otras herramientas, entre ellas la ecocardiografía, para la detección y seguimiento del DA.

Para monitorizar el impacto del tratamiento del DA se utilizaron diferentes medidas ecocardiográficas, pero ni el cociente AI/Ao , ni el GCD, ni el FVCS fueron útiles como marcadores de DA moderado-grande en nuestro estudio.

El cociente AI/Ao puede aumentar en relación con un cortocircuito a través del DA, pero existen factores de confusión, como la disfunción ventricular, que puede dar

lugar a un aumento del tamaño de las cavidades izquierdas del corazón sin que exista un DA, o situaciones de deshidratación, que pueden infraestimar dicho cociente debido a la disminución del volumen sanguíneo global. Por todo ello, el cociente AI/Ao no es suficientemente fiable para detectar un DA grande, sin embargo proporciona información adicional sobre la función cardíaca.

En relación a la ausencia de asociación entre el GCD y el FVCS con el tamaño del DA en nuestro estudio, pensamos que probablemente se deba a la situación clínica de nuestra población, por definición presintomática o paucisintomática. Muy posiblemente, el cierre del DA no produjo cambios hemodinámicos al tratarse de pacientes que estaban en una situación clínica hemodinámicamente compensada. Se exploró el GCD en lugar del izquierdo dado que éste refleja mejor el flujo sistémico real cuando el DA está abierto (128).

Respecto a los marcadores bioquímicos, aunque el NT-proBNP se asoció a la persistencia de DA, la enorme dispersión de los valores encontrados no permitió su uso como marcador de respuesta terapéutica, al menos en esta situación presintomática (129). Este hallazgo no contradice lo reportado previamente, ya que se ha señalado su idoneidad como marcador cuando el DA es sintomático, después del tercer día de vida (122).

Un hallazgo interesante de nuestro estudio es la sensibilidad observada para los estudios USC-PD como marcadores del éxito terapéutico. La elevación del IR se ha asociado a la presencia de cortocircuito izquierda a derecha por la reducción, ausencia o incluso flujo negativo en el componente diastólico de la velocidad de flujo sanguíneo a nivel de las arterias cerebrales (60, 62, 63). Sin embargo, esta es la primera vez que se reporta un punto de corte fiable para esta variable que defina la presencia de DA

ecocardiográficamente relevante ($\geq 1,5$ mm de diámetro). Este hallazgo es importante, ya que amplía el papel de la USC-PD en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, donde la posibilidad de disponer de un cardiólogo las 24 horas del día para evaluar el cierre del DA no es siempre una realidad. Una sospecha de persistencia de DA por USC-PD podría ser una llamada de atención al cardiólogo sobre la necesidad de evaluar al paciente mediante ecocardiografía. Esta estrategia podría reducir el número de consultas al servicio de cardiología por el alto valor predictivo negativo que ha mostrado tener este valor para identificar el DA moderado-grande.

Una limitación de este estudio es la falta de enmascaramiento del investigador que realizó los estudios ecográficos, ya que participó en el cuidado médico de los recién nacidos. Para preservar el ciego el mayor tiempo posible, sólo se reveló el grupo al que pertenecía cada paciente si el DA fue $< 1,5$ mm en algún momento y, por tanto, candidato a que se interrumpiera el tratamiento.

En resumen, el tratamiento del DA guiado por ecocardiografía disminuye el número de dosis administrada sin diferencias en la eficacia terapéutica. Los pacientes que recibieron el tratamiento del DA guiado por ecocardiografía mostraron menor tendencia a presentar efectos secundarios renales. Los pacientes con un DA de menor tamaño al principio del tratamiento presentaron más frecuentemente una constricción precoz del mismo y esta constricción parece asociarse al éxito terapéutico. La USC-PD es un instrumento útil en la monitorización de la eficacia del tratamiento del DA con ibuprofeno.

V. SUBESTUDIO DA 2

Impacto del momento en que se inicia el cierre farmacológico del ductus con ibuprofeno en la eficacia y seguridad

V.1. Diseño y sujetos de estudio

Tipo de estudio

Estudio de cohortes que se realizó en el Hospital Universitario La Paz entre mayo de 2008 y marzo de 2010

Pacientes

Durante el período de estudio, todos los recién nacidos prematuros con edad gestacional inferior a 29 semanas o peso al nacimiento inferior a 1000 gramos, y aquellos entre 29 y 33 semanas con síndrome de distrés respiratorio que precisó la administración de surfactante en las primeras 24 horas de vida, fueron evaluados ecocardiográficamente entre las 12 y las 72 horas de vida. Además, otros recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de edad gestacional fueron igualmente evaluados en caso de existir una sospecha clínica de presentar un DA.

Los pacientes con $DA \geq 1,5$ mm en los que se indicó tratamiento con ibuprofeno en las primeras 72 horas de vida y que contaron con consentimiento informado, fueron incluidos en el *grupo de estudio*. Estos pacientes forman parte de la población aleatorizada en el ensayo clínico cuyos resultados han sido presentados en el subestudio DA 1. Por tanto, los criterios de inclusión, exclusión así como los criterios por los que se contraindicó el uso de ibuprofeno fueron definidos en el subestudio DA 1. El *grupo control* lo constituyó una cohorte histórica compuesta por todos los recién nacidos prematuros que recibieron tratamiento con ibuprofeno para el cierre del DA y

que fueron admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos el año previo al período de reclutamiento de la muestra del subestudio DA 1. Todos los recién nacidos del grupo control recibieron ibuprofeno cuando el DA era sintomático.

V.2 Variables

(se utilizó la misma definición para las variables de interés utilizada en el subestudio DA 1)

V.2.1. Variable principal

Fracaso terapéutico

V.2.2. Variables secundarias

1. Tasa de reapertura del DA
2. Número de dosis de ibuprofeno administradas
3. Mortalidad antes del alta de la Unidad de Neonatología
4. EPC
5. ECN
6. ECN que precisó cirugía
7. Supervivencia libre de EPC y ECN
8. Tiempo que se tardó en alcanzar la nutrición enteral exclusiva
9. HIV
10. Laserterapia por ROP
11. Cambio relativo en la creatinina plasmática: cociente entre la diferencia de creatinina 24 horas después de finalizar el ciclo de ibuprofeno y creatinina basal, y creatinina basal)

V.3. Análisis estadístico

Los datos se analizaron con el paquete estadístico SPSS 9.0 ® y SAS 9.1.3 ® para Windows (Cary, NC, USA). Se presentan estadísticas descriptivas resumen de las variables cuantitativas incluyendo: número de niños en el grupo, media, desviación estándar o mediana y cuartiles 25% y 75%. Para los datos categóricos, se presentaron las distribuciones de frecuencia (absoluta y relativa). Las características demográficas y de antecedentes se resumieron por grupo de estudio para evaluar la comparabilidad de los grupos de tratamiento en el momento basal. Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizaron principalmente mediante pruebas paramétricas, utilizando la *t de Student* o si los tamaños muestrales eran menores de 30 individuos, la significación estadística en este tipo de análisis se obtuvo mediante pruebas no paramétricas, *Kruskal-Wallis* o *U de Mann-Whitney*. El análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se realizó mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher, en caso de tamaño muestral menor de 20, o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5. Cuando se utilizó la χ^2 se aplicó en todos los casos la corrección de Yates. Todas las pruebas estadísticas fueron consideradas bilaterales y se determinó que existía significación estadística si el valor $p < 0,05$.

V.4. Resultados

Durante los 11 meses de estudio prospectivo, 111 niños prematuros fueron evaluados ecocardiográficamente para descartar la presencia de DA. Entre ellos, 9 pacientes fueron considerados no elegibles para el estudio por diferentes causas, y 35 presentaron un DA $< 1,5$ mm o ausencia de ductus en el examen ecocardiográfico. Los 67

pacientes restantes presentaron un DA $\geq 1,5$ mm, de los que 49 fueron aleatorizados para el ensayo clínico del tratamiento del DA guiado por ecocardiografía (subestudio DA 1). De ellos, 40 recibieron ibuprofeno para el cierre del DA dentro de las primeras 72 horas de vida y constituyeron el *grupo estudio* del subestudio DA 2 (Figura 25).

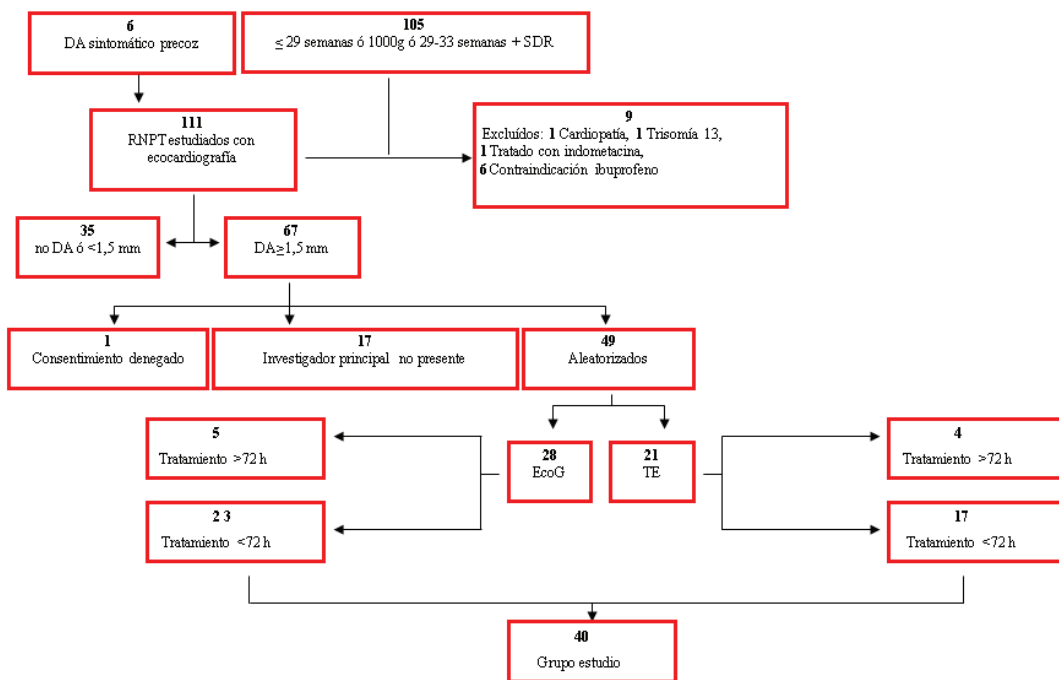


Figura 25. Diagrama de flujo de pacientes. RNPT, recién nacidos < 37 semanas de edad gestacional; SDR, síndrome de distrés respiratorio inmediato.

El grupo control lo constituye una cohorte histórica de 50 niños prematuros nacidos entre mayo de 2008 y marzo de 2009 y que recibieron ibuprofeno para el tratamiento del DA sintomático. Se introdujo en la base de datos del servicio de neonatología un filtro para detectar a todos los recién nacidos que en ese periodo hubiesen presentado un DA (n= 90) y posteriormente se descartaron los pacientes que no eran RNPT o no habían recibido ibuprofeno por distintos motivos que se reflejan en la Figura 26.

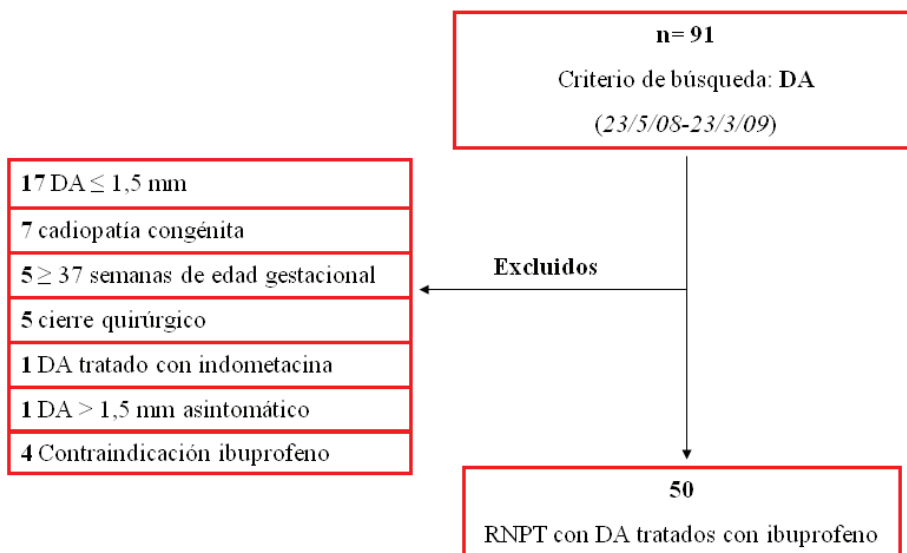


Figura 26. Diagrama de flujo de pacientes de la cohorte histórica (grupo control). RNPT, recién nacidos < 37 semanas de EG

Los grupos fueron similares en relación a las principales variables perinatales, según se recoge en la Tabla 9. Observamos, no obstante, en el grupo estudio mayor tasa de maduración pulmonar antenatal con un ciclo completo de corticoides, así como de gestación múltiple.

	Grupo estudio	Grupo control	p≤
	n=40	n=50	
Edad gestacional, semanas	28,5 (2,4)	28,3 (2,1)	0,3
Peso al nacimiento, g	1110 (333)	1032 (336)	0,2
Apgar 1 min	6,1 (1,8)	5,5 (1,8)	0,2
Apgar 5 min	7,6 (1,4)	7,2 (1,1)	0,1
Varón	37,5	36,7	1
Hipertensión arterial materna	17,5	22	0,8
Corticoides antenatales	92,5	61,7	0,001
RPM > 18 horas	7,5	16	0,3
Parto múltiple	57,9	30	0,01
PEG	20	14	0,5
Reanimación avanzada	32,5	46	0,2
Cesárea	90	80	0,2
SDR	89,3	85,7	1

Tabla 9. Variables perinatales. Los datos cuantitativos se presentan con las medias (DE). Las variables cualitativas se presentan en forma de porcentaje. RPM, rotura prolongada de membranas; PEG, pequeño para la edad gestacional (< percentil 10 de peso); SDR, síndrome respiratorio inmediato. Corticoides antenatales significa que la madre ha recibido 2 dosis antes del parto. Reanimación avanzada significa necesidad de intubación endotraqueal durante la reanimación.

En relación al tratamiento con ibuprofeno, la mediana de dosis administrada fue menor en el grupo estudio 3 (2 -5,7) que en el grupo control 3,5 (3-6) (p=0,004). Además, los pacientes del grupo estudio recibieron el tratamiento más precozmente [edad postnatal (horas): 43,1 (33,5-55), grupo estudio; 92 (72-150), grupo control; (p<0,001)].

Como queda reflejado en la Tabla 10, hubo una tendencia a que las variables de resultados (principales y secundarios) se presentaran con mayor frecuencia en el grupo control respecto al grupo de estudio, si bien la mayoría de las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Únicamente, el tiempo en alcanzar la nutrición enteral total fue significativamente superior en el grupo control [edad postnatal (días):16,8 (8,9), grupo estudio; 22,5 (10,7), grupo control; (p=0,01)]. El cambio relativo en la creatinina plasmática al final del tratamiento respecto al momento basal fue similar en ambos grupos [- 7% (48,6), grupo estudio; 1,2 % (17,9), grupo control; (p=0,9)].

Variables	Grupo estudio	Grupo control	p≤
	n=40	n=50	
Fracaso	10 (25)	20 (40)	0,1
Reapertura	3 (7,5)	9 (18)	0,2
DA quirúrgico	9 (22,5)	16 (32)	0,3
Mortalidad	4 (10)	3 (6)	0,7
EPC	11 (27,5)	18 (37,5)	0,3
ECN	6 (15)	3 (6)	0,1
ECN quirúrgica	4 (10)	1 (2)	0,1
Supervivencia libre de EPC y ECN	21 (52,5)	29 (58)	0,6
HIV	12 (31,6)	13 (26)	0,6
Laserterapia por ROP	6 (15)	6 (12,5)	0,75

Tabla 10. Variables principal y secundarias. Comparación entre los pacientes del grupo estudio y del grupo control. Los valores se presentan con las frecuencias absolutas (frecuencias relativas).

Para eliminar el potencial efecto que la posología del ibuprofeno pudiera ejercer en los anteriores resultados, dado que 23 de los 40 pacientes del grupo estudio recibieron el tratamiento EcoG (subestudio DA 1), se comparó el subgrupo que había recibido el tratamiento estándar, TE, (n=17) con el grupo control, observándose similares resultados

a los anteriormente descritos (Tabla 11). En este caso el número de dosis no alcanzó la significación estadística [mediana de dosis administradas: 3 (3-5,5), grupo estudio con tratamiento estándar; 3,5 (3-6), grupo control; ($p=0,18$)].

Variables	TE n=17	Grupo control n=50	p≤
Fracaso	4 (23,5)	20 (40)	0,2
Reapertura	1 (5,9)	9 (18)	0,4
DA quirúrgico	2 (11,8)	16 (32)	0,1
Mortalidad	3 (17,6)	3 (6)	0,16
EPC 36 semanas	4 (23)	18 (36)	0,3
ECN	4 (23,5)	3 (6)	0,06
ECN quirúrgica	3 (17,6)	1 (2)	0,3
Supervivencia libre de EPC y ECN	8 (47)	29 (58)	0,5
HIV	3 (17,6)	13 (26)	0,7
Laserterapia por ROP	1 (5,9)	6 (12)	0,6

Tabla 11. Variables principales y secundarias. Comparación entre los pacientes del grupo estudio que recibieron tratamiento estándar, TE, con ibuprofeno y el grupo control. Las variables se presentan con las frecuencias absolutas (frecuencias relativas).

El objetivo secundario de este subestudio fue identificar los factores de riesgo asociados al fracaso terapéutico y a la reapertura del DA (Tabla 12). En nuestra población de estudio hemos observado que los niños con menor peso al nacer eran más resistentes al tratamiento con ibuprofeno, presentando una tasa significativamente más alta de fracaso terapéutico. Del mismo modo, la reapertura fue más prevalente en los más pequeños e inmaduros.

	Fracaso n=30	No fracaso n=60	p≤	Reapertura n=12	No reapertura n=78	p≤
Edad gestacional, semanas	27,8 (2,1)	28,6 (2,2)	0,1	27,1 (2,2)	28,6 (2,2)	0,03
Peso al nacer, g	969 (282)	1115 (351)	0,04	880 (266)	1095 (337)	0,03
Apgar 1 min	5,8 (1,7)	5,8 (2)	0,8	5 (1,7)	5,9 (1,9)	0,09
Apgar 5 min	7,6 (1,2)	7,4 (1,5)	0,8	7,1 (1,4)	7,5 (1,4)	0,33
Varón	41,4	35	0,6	41,7	36,4	0,7
Hipertensión arterial materna	23,3	18,3	0,5	41,7	16,7	0,058
Corticoides antenatales	78,6	74,6	0,8	90	74	0,4
RPM > 18 h	10	13,3	0,7	8,3	13,2	1
Parto múltiple	31	47,5	0,1	50	40,8	0,5
PEG	20	15	0,5	25	15,4	0,4
Reanimación avanzada	33,3	43,3	0,5	66,7	35,9	0,059
Cesárea	90	81,7	0,3	66,7	87,2	0,08
SDR	89,7	84,7	0,7	100	84,2	0,2
Edad inicio tratamiento, horas	119,4 (128)	71,3 (48,5)	0,07	80,9 (51,1)	88,3 (90)	0,5

Tabla 12. Análisis de los datos perinatales en relación con el fracaso terapéutico y la reapertura del DA. Los datos cuantitativos se presentan con la media (DE). Las variables cualitativas se presentan en forma de porcentaje. RPM, rotura prolongada de membranas; PEG, pequeño para la edad gestacional (<percentil 10 de peso; SDR, síndrome respiratorio inmediato. Corticoides antenatales significa que la madre ha recibido 2 dosis antes del parto. Reanimación avanzada significa necesidad de intubación endotraqueal durante la reanimación.

V.5. Discusión

En este estudio se compararon dos estrategias terapéuticas para el cierre del DA. En el grupo estudio se realizó un despistaje precoz en pacientes con especial riesgo para desarrollar posteriormente un DA sintomático. Esta actitud ha sido descrita como una estrategia que incrementa la tasa de éxito terapéutico (130). De hecho, la proporción de pacientes en los que el DA no se trató porque éste era pequeño o ya se había cerrado en

el momento en el que se realizó el despistaje precoz, coincide con la incidencia de cierre espontáneo reportado por otros autores previamente (51). De este modo, los criterios que se utilizaron para iniciar el tratamiento del DA no parecen sobreexponer a los niños a una terapia innecesaria. El tratamiento del grupo estudio comenzó dentro de las primeras 72 horas de edad postnatal (tratamiento precoz). Seis pacientes fueron evaluados por la presencia de murmullo cardíaco o acidosis metabólica, pero fueron incluidos también en el grupo estudio ya que recibieron tratamiento precoz. Las comparaciones se realizaron con una cohorte histórica en la que se administró ibuprofeno para el cierre del DA sólo en el caso de que apareciera sintomatología asociada a su presencia. El nuevo protocolo terapéutico mostró una tendencia a ser más eficaz en consonancia con publicaciones previas (3). Además, derivado del protocolo específico de intervención (subgrupo EcoG), el número total de dosis de ibuprofeno administradas fue menor.

Globalmente hemos observado una tendencia hacia una menor morbilidad en el grupo estudio. Así, la persistencia más prolongada del DA en los pacientes del grupo control podría haber tenido un impacto sobre dichas variables clínicas como se ha sido descrito por otros autores (131). Aunque es difícil comparar datos procedentes de distintos centros, otros grupos que han tratado el DA de forma tardía, han reportado una incidencia muy superior de EPC (51). Es destacable que los recién nacidos prematuros tratados precozmente alcanzaron la nutrición enteral completa antes que el grupo control. Este hecho, además de ser estadísticamente significativo, es clínicamente relevante. Los pacientes que reciben todos los aportes nutricionales por vía enteral tienen menos riesgo de presentar una sepsis nosocomial relacionada con la presencia de catéter intravascular (132), siendo la infección un factor de riesgo determinante de mala evolución clínica (133). Por otra parte, la

precocidad del tratamiento no aumentó la incidencia de efectos secundarios renales o gastrointestinales, como ya se ha descrito por otros autores (3). Los resultados de nuestro análisis difieren, por tanto, de los reportados en estudios previos donde la comparación entre tratamiento precoz y tardío se realizó en pacientes tratados con indometacina (48).

Factores de riesgo como menor edad gestacional y menor peso al nacimiento asociados a una disminución de la eficacia del tratamiento ya han sido descritos cuando se utiliza tanto indometacina (5, 124) como ibuprofeno (134, 135) para el cierre del DA. Si bien, la hipertensión arterial materna no fue un factor asociado al fracaso terapéutico en nuestro estudio, observamos una asociación próxima a la significación estadística con la reapertura del DA. Se ha publicado una pérdida de eficacia del tratamiento profiláctico del DA con indometacina si las madres de los recién nacidos prematuros han recibido sulfato de magnesio para el tratamiento de la hipertensión arterial antes del parto (136), pero este hallazgo no se ha confirmado en el caso de tratamiento sintomático del DA con indometacina (5). En nuestro trabajo, el tratamiento que recibieron las madres hipertensas de nuestra población de estudio no fue sistemáticamente registrado, por lo que no podemos confirmar la presencia o no de interacción entre esta medicación y el ibuprofeno. Aunque el tiempo de inicio del tratamiento médico no se asoció de forma significativa al fracaso terapéutico, sí que observamos una tendencia a que la precocidad del tratamiento se relacionara con el mayor éxito del mismo.

Una limitación de este trabajo deriva del propio diseño del estudio, dado que una de las dos cohortes no fue incluida prospectivamente. Así, la cohorte histórica recibió corticoides antenatales menos frecuentemente que el grupo estudio, probablemente debido a la mejora continua en el manejo antenatal de los recién nacidos prematuros.

Además, los embarazos múltiples fueron más prevalentes en el grupo estudio. Esto podría deberse al incremento progresivo en el número de gestaciones mediante técnicas de reproducción asistida y en mujeres de mayor edad, con el consiguiente incremento en el número de gestaciones múltiples. Sin embargo, ni la exposición a corticoides antenatales ni la gestación múltiple se asoció al fracaso terapéutico.

Otra limitación de este estudio es la ausencia de registro del tamaño ductal residual y la insuficiente documentación de los episodios de sepsis nosocomial en la cohorte histórica, lo que impidió analizar estos potenciales factores de riesgo en la mala respuesta al ibuprofeno (5, 124, 135).

En conclusión, el tratamiento precoz con ibuprofeno muestra una tendencia a ser más eficaz en el cierre del DA que el tratamiento sintomático, sin que esto suponga una mayor incidencia de efectos secundarios. La menor edad gestacional y la inmadurez de los pacientes se relacionan de forma inversa con el éxito terapéutico del cierre del DA con ibuprofeno.

VI. SUBESTUDIO DA 3

Evaluación sistemática del efecto directo del ibuprofeno, utilizado para el cierre del ductus, sobre la circulación, entrega y consumo de oxígeno cerebral y esplácnica

VI.1. Diseño y sujetos de estudio

Tipo de estudio

Estudio clínico observacional que se realizó en el Hospital Universitario La Paz entre julio de 2009 y marzo de 2010.

Pacientes

Todos los recién nacidos prematuros que recibieron ibuprofeno para el cierre del DA durante el período de reclutamiento de pacientes del subestudio DA 1 fueron candidatos a ser incluidos en el presente trabajo, previo consentimiento de los representantes legales. Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron cardiopatías congénitas o malformaciones amenazantes para la supervivencia. Durante el período de estudio, la política de tratamiento del DA consistió en realizar una ecocardiografía entre las 12 y las 72 horas de vida a aquellos recién nacidos menores de 29 semanas de edad gestacional o con un peso menor de 1000 gramos al nacer y aquellos entre 29 y 33 semanas con síndrome de distrés respiratorio que precisaron la administración de surfactante en las primeras 24 horas de vida. Además, otros recién nacidos prematuros menores de 37 semanas de edad gestacional fueron evaluados también si se sospechaba clínicamente la presencia de DA. Todos los pacientes que se incluyeron en este estudio habían sido reclutados para el ensayo clínico sobre el tratamiento del DA guiado ecocardiográficamente versus tratamiento estándar (subestudio DA 1).

VI.2. Protocolo experimental

Todos los pacientes fueron monitorizados con tecnología NIR-SRS durante 15 minutos antes de iniciar la infusión de ibuprofeno, manteniéndose ininterrumpidamente durante las tres horas posteriores a su administración. Se realizó una ecocardiografía y una USC-PD antes de la infusión del fármaco y después de retirar el monitor NIR-SRS. Veinticuatro horas después de que hubiese finalizado el ciclo de ibuprofeno, consistente en 1, 2 o 3 dosis del fármaco, según el grupo de intervención al que fuera asignado cada paciente (subestudio DA 1), fueron nuevamente monitorizados durante 30-60 minutos con NIR-SRS, y se les practicó una USC-PD y ecocardiografía de control. Los niños permanecieron a dieta o fueron alimentados con pequeñas cantidades de leche hasta un máximo de 24 cc/kg/día mientras duró el tratamiento con ibuprofeno.

VI.3 Variables

VI.3.1 Variables principales

- Cambios relativos del VSC (Δ VSC)
- Cambios relativos del flujo sanguíneo cerebral (Δ HbD-c) y esplácnico (Δ HbD-e)
- Cambios en la oxigenación cerebral (TOI-c) y esplácnica (TOI-e)

VI.3.2 Variables secundarias

- Cambios del patrón de VFSC, IR e IP
- Cambio en el FVCS, GCI, GCD, AI/Ao y tamaño ductal
- Cambio en las variables clínicas (frecuencia cardíaca, presión arterial media, glucosa, T^aC, T^aP y Δ T^a)

VI.4. Análisis estadístico

Los análisis se realizaron con el programa SAS 9.1 ®, Enterprise 3.0 y SPSS 9.0 ®; Inc Chicago, IL, USA).

Se estudiaron registros NIR-SRS y de SaO₂ simultáneos con el programa Matlab R2009b ®. Se utilizó un modelo lineal mixto para controlar el efecto de medidas repetidas no balanceadas. Con este modelo se exploraron cambios en las variables clínicas (frecuencia cardíaca, presión arterial media, glucosa y ΔT^a) y las variables NIR-SRS (ΔVSC , $\Delta HbD-c$, $\Delta HbD-e$, TOI-c, TOI-e) a lo largo del tiempo y según el efecto del tratamiento. El tiempo fue incluido en el modelo como una covariante con efecto aleatorio y el tratamiento como covariante con efecto fijo. Se asumió en el modelo lineal mixto una estructura de matriz de varianza-covarianza con componentes de varianza. El test de Wilcoxon fue utilizado para comparar variables no continuas como el estado ácido-base, glucemia y las variables ultrasonográficas (USC-PD y ecocardiografía). Los datos cuantitativos se muestran como medias (DE) o medianas (rango intercuartílico) y las variables cualitativas como valores absolutos y porcentajes. Todos los análisis estadísticos se consideraron bilaterales y los valores $p < 0,05$ como significativos.

VI.5. Resultados

Durante los 9 meses en los que se realizó el estudio fueron incluidos 15 de los 42 recién nacidos prematuros que recibieron ibuprofeno por presentar un $DA \geq 1,5$ mm. Los 27 recién nacidos restantes no se estudiaron porque no estaba disponible el aparato NIR-SRS.

Treinta y tres dosis de ibuprofeno fueron sistemáticamente evaluadas. La primera dosis fue administrada a las 52,1 (32-56) horas de edad postnatal, siendo la mediana de dosis infundidas por paciente 2,6 (1-3). Los principales datos perinatales se representan en la Tabla 13.

Edad gestacional, semanas	28,7 (27,4-30,1)
Peso al nacer, gramos	1069 (871-1337)
Apgar 1 minuto	7 (5-8)
Apgar 5 minutos	8 (7-9)
Varón	46,7
Hipertensión arterial materna	13,3
Corticoides antenatales	93,3
Rotura de membranas > 18 horas	6,7
Parto múltiple	42,9
PEG	13,3
Reanimación avanzada	26,7
Cesárea	86,7
SDR	73,3

Tabla 13. Principales variables perinatales. Los datos cuantitativos se presentan con las medias (DE). Las variables cualitativas se presentan en forma de porcentaje. RPM, rotura prolongada de membranas; PEG, pequeño para la edad gestacional (<percentil 10 de peso); SDR, síndrome respiratorio inmediato. Corticoides antenatales significa que la madre ha recibido 2 dosis antes del parto. Reanimación avanzada significa necesidad de intubación endotraqueal durante la reanimación.

Los pacientes permanecieron hemodinámicamente estables durante la monitorización NIR-SRS sin que se produjeran cambios en la FC, PAM, SaO₂, glucemia o ΔT^a a lo largo de las 3 horas de estudio.

Respecto a las variables NIR-SRS, a nivel de la circulación cerebral se observaron, después de cada dosis de ibuprofeno y a lo largo del tiempo, un aumento

en el ΔVSC ($p < 0,0001$) (Figura 27) y en el $\Delta HbD-c$ ($p = 0,02$) (Figura 28), que no se acompañaron de cambios del TOI-c. A nivel de la circulación esplácnica no observamos cambios en $\Delta HbD-e$ o TOI-e tras la administración del ibuprofeno.

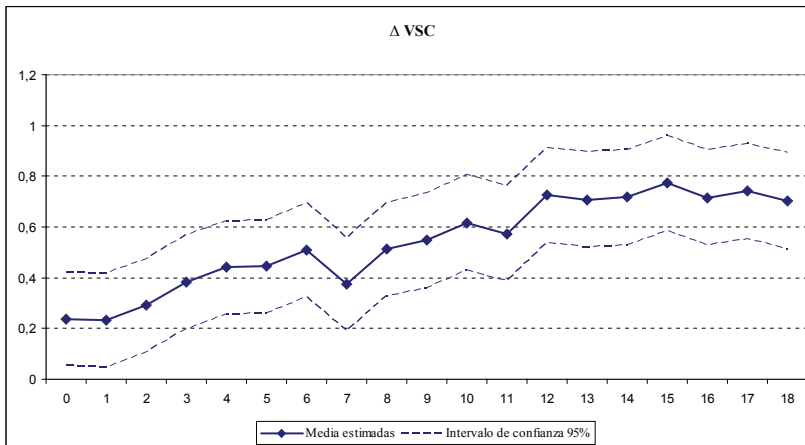
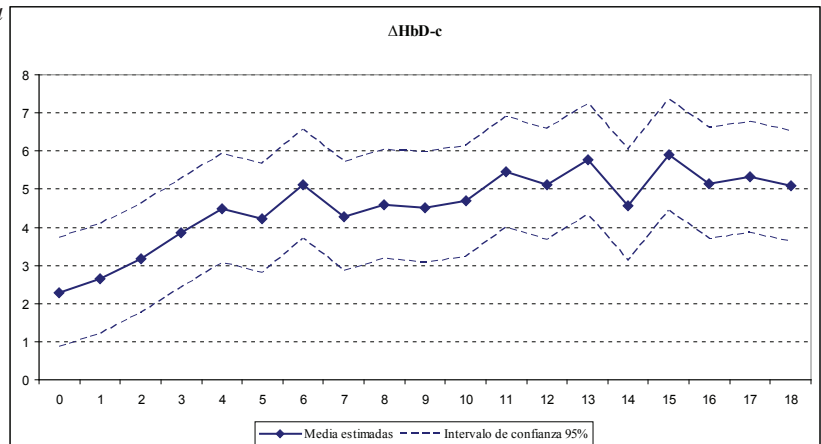


Figura 27. Representación gráfica de la evolución del ΔVSC a lo largo de 3 horas tras la administración del ibuprofeno. Análisis de la varianza ajustando modelos mixtos de medidas repetidas. La línea continua representa la evolución del valor medio de ΔVSC y las líneas discontinuas los límites del intervalo de confianza. Los cambios se representan cada 10 minutos desde el momento basal (0) hasta los 180 minutos (18).

Figura 28. Representación gráfica de la evolución del $\Delta HbD-c$ a lo largo de 3 horas tras la administración del ibuprofeno. Análisis de la varianza ajustando modelos mixtos de medidas repetidas. La línea continua representa la evolución del valor medio de $\Delta HbD-c$ y las líneas discontinuas los límites del intervalo de confianza. Los cambios se representan cada 10 minutos desde el momento basal (0) hasta los 180 minutos (18).



La USC-PD realizada 3 horas después de la infusión de ibuprofeno mostró un aumento en la VD y una disminución del IR e IP, respecto a los valores basales obtenidos antes de cada una de las dosis.

Del mismo modo, la ecocardiografía practicada 3 horas después de la administración de ibuprofeno reflejó cambios tanto en el cociente AI/Ao como en el tamaño del DA, los cuales disminuyeron significativamente después de cada dosis del fármaco. Ningún paciente presentó flujo ausente o retrógrado en la aorta descendente (Tabla 14).

		Basal M(Q25-Q75)	Pos-dosis M (Q25-Q75)	p≤
USC-PD ACM	VPS, m/s	35,6 (31,3-41,5)	36 (30,9-39,8)	0,5
	VD, m/s	7,6 (5,8-10,2)	10,2 (8,4-11,6)	0,07
	IR	0,79 (0,73-0,84)	0,66 (0,73-0,78)	0,02
	IP	1,5 (1,28-1,7)	1,3 (1,1-1,5)	0,004
USC-PD ACA	VPS, m/s	30,5 (25,4-33,9)	29,7 (25,4-31,3)	0,1
	VD, m/s	5,9 (4,6-7,6)	8,5 (7-10,2)	0,003
	IR	0,79 (0,74-0,86)	0,69 (0,65-0,73)	0,000
	IP	1,6 (1,4-1,9)	1,2 (1-1,4)	0,000
Ecocardiografía	FVCS, cc/kg/min	108 (77,5-145)	104 (77-139)	0,9
	GCD, cc/kg/min	271 (178-338)	251 (176-362)	0,6
	AI/Ao	1,6 (1,4-1,8)	1,4 (1,2-1,7)	0,01
	Tamaño del DA	1,9 (1,3-2,5)	1,4 (0-1,8)	0,000

Tabla 14. Estudios de ultrasonografía cerebral- power Doppler y ecocardiografía. Los estudios se realizaron pre-dosis (basal) y tres horas después de la correspondiente dosis de ibuprofeno (post-dosis).

VI.6. Discusión

Este es el primer estudio que ha explorado sistemáticamente los cambios inmediatos en la circulación cerebral, sistémica y esplácnica tras la administración de dosis repetidas de ibuprofeno para el cierre del DA en recién nacidos pretérmino. Los niños recibieron el fármaco alrededor del segundo día de vida estando la mayor parte de ellos en una situación hemodinámica presintomática. Después de la administración del ibuprofeno se observó un incremento en la perfusión cerebral determinado por el ascenso en el volumen (ΔVSC) y en el flujo ($\Delta HbD-c$) sanguíneo cerebral. No creemos que estos cambios se deban a la infusión intravenosa de fluido dependiente del vehículo utilizado para la dilución del ibuprofeno, ya que la cantidad administrada es realmente pequeña (1-2 cc por kg de peso, dependiendo de que se tratara de la primera o segunda y tercera dosis, respectivamente) y limitada en el tiempo.

Estos resultados están en concordancia con los publicados en un trabajo previo en el que se observó un aumento del volumen sanguíneo cerebral 60 minutos después de la administración de ibuprofeno (73). Otros trabajos no encontraron cambios en la perfusión cerebral después de la administración de ibuprofeno cuando se comparó con placebo (25, 76), si bien estas diferencias pueden explicarse por el propio diseño de los estudios. De hecho, en uno de estos trabajos (76) el ibuprofeno se administró profilácticamente, por lo que la situación clínica de los pacientes evaluados podría haber sido determinante en los resultados obtenidos. Por otro lado, el período de monitorización fue más corto en dichos estudios (25, 76), por ello es posible que estas tendencias fueran obviadas.

Los hallazgos observados en nuestro estudio mediante monitorización con NIR-SRS, están en consonancia con los cambios observados en los parámetros de

monitorización hemodinámica cerebral medidos por USC-PD. Así, nuestros resultados parecen indicar que los cambios fueran consecuencia del efecto del ibuprofeno sobre la constricción del DA y la consecuente reducción del robo de sangre a través del mismo, y no a un efecto directo del fármaco sobre los vasos cerebrales. Como ha sido previamente descrito, tanto en recién nacidos humanos (25) como en modelos animales neonatales (74), la inhibición de la ciclooxigenasa por ibuprofeno no ejerce un efecto directo sobre el flujo sanguíneo cerebral (75, 137, 138); posiblemente, otros efectos adicionales no relacionados con la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas, expliquen la reducción de la perfusión cerebral observada tras la infusión de indometacina (75, 137, 138).

El efecto que ejerce el robo ductal sobre la circulación cerebral ha sido objeto de estudio en diferentes publicaciones (13, 62, 66, 71, 139). En general, la presencia de cortocircuito izquierda a derecha se asocia cambios en la VFSC, que consiste en su disminución, ausencia o incluso velocidad de flujo diastólica retrógrada (60, 62, 63) con un incremento en el IP (60, 61) y en el IR (63). Nuestros resultados muestran que, con la constricción del DA tres horas después de la administración de ibuprofeno, reflejado por la reducción del tamaño ductal y del AI/Ao, se observa justamente el efecto contrario, es decir el aumento de la velocidad de flujo diastólico y la reducción de los índices de resistencia.

La reducción del tamaño del DA no se asoció a ningún cambio en el gasto cardíaco. Estudios previos han mostrado que la disminución del tamaño del DA aumentó el GCD sin que se produjeran cambios en el FVCS dos horas después de infundir indometacina (73). Este estudio fue realizado en las primeras cuatro horas de vida,

durante el período de transición de la vida intrauterina a la extrauterina; por tanto, la vulnerabilidad circulatoria sistémica en este período de vida asociada a la presencia de un DA podría explicar este efecto. Se estudió específicamente el GCD, en lugar del GCI en este estudio para monitorizar el flujo sistémico ya que éste último puede sobreestimarlos hasta en un 100% en caso de que exista un DA (128).

El hígado ha sido propuesto como un marcador representativo de la circulación esplácnica cuando se monitoriza con NIR-SRS merced a su homogeneidad, proporcionando una señal estable con una razonable relación señal-ruido. De hecho, estudios previos han encontrado una buena correlación entre el TOI-e y la saturación venosa mixta (83, 116) o el flujo intestinal (140). En este estudio no se observaron cambios en los parámetros derivados de la monitorización NIR-SRS a nivel esplácnico como consecuencia de la administración de ibuprofeno, al igual que fue reportado en modelos animales (75, 138, 141).

Estudios que utilizaron métodos semicuantitativos para el cálculo del flujo esplácnico, como las técnicas Doppler, observaron un aumento en la velocidad de flujo sanguíneo en el territorio esplácnico 2 horas después de administrar el ibuprofeno (87). Diferencias en el momento en el que se indicó el ibuprofeno, o cambios en la situación clínica entre los pacientes derivado de lo anterior (DA clínicamente significativo en dicho estudio), podrían justificar estos hallazgos. Además, otros autores han observado con técnicas Doppler que existe una disminución en el flujo sanguíneo celíaco en presencia de DA, pero sólo después del tercer día de vida, por lo que el cierre precoz del DA, en las primeras 72 horas de vida postnatal, no produciría ningún cambio en el flujo esplácnico (81).

Los resultados de recientes metaanálisis favorecen el uso de ibuprofeno sobre la indometacina en relación con el pronóstico gastrointestinal (28); por tanto, un efecto directo del ibuprofeno sobre los vasos espláncnicos, reduciendo la perfusión a ese nivel, no parece ser muy realista.

En conclusión, dosis repetidas de ibuprofeno producen cambios significativos en la perfusión cerebral que parecen derivarse de la disminución del robo de sangre a través del ductus en lugar de ser un efecto directo del fármaco sobre el lecho vascular cerebral. El tratamiento precoz del DA con ibuprofeno no ejerce un efecto directo sobre la circulación esplácnica.

VII. CONCLUSIONES

1. El cierre farmacológico del ductus arterioso con ibuprofeno guiado por ecocardiografía permite disminuir el número total de dosis recibidas por el paciente subsidiario de tratamiento, respecto a la terapia convencional.
2. Los recién nacidos prematuros que presentan constricción precoz del ductus arterioso tras la administración de la primera dosis de ibuprofeno son subsidiarios de recibir menos dosis del fármaco sin que se reduzca la eficacia de la terapia.
3. El único factor determinante de la ausencia de constricción precoz del ductus arterioso en respuesta al tratamiento con ibuprofeno es el mayor tamaño ductal antes de iniciar el tratamiento.
4. El tratamiento del ductus arterioso con ibuprofeno guiado por ecocardiografía tiende a disminuir los efectos secundarios renales respecto a la terapia convencional.
5. Los biomarcadores fisiológicos y bioquímicos de utilización rutinaria en clínica no son sensibles ni específicos para identificar la constricción del ductus arterioso durante el tratamiento con ibuprofeno.
6. La ultrasonografía cerebral con power-Doppler es un instrumento útil para la monitorización de la eficacia del tratamiento del ductus arterioso con ibuprofeno.
7. Hemos observado una tendencia hacia una mayor eficacia del tratamiento precoz del ductus arterioso con ibuprofeno respecto al tratamiento sintomático, siendo menor el número de dosis administradas a los pacientes.

8. El tratamiento precoz del ductus arterioso con ibuprofeno tiende a disminuir la morbilidad de los recién nacidos durante el período neonatal.
9. El bajo peso al nacimiento es un factor de riesgo asociado al fracaso del tratamiento precoz del ductus arterioso con ibuprofeno.
10. La menor edad gestacional y el bajo peso al nacimiento son factores de riesgo asociados a la reapertura del ductus arterioso tras el tratamiento precoz del mismo con ibuprofeno.
11. La administración de ibuprofeno para el cierre farmacológico del conducto arterioso produce un aumento de la perfusión cerebral en relación con la disminución del robo de sangre de la circulación sistémica a través del cortocircuito ductal.
12. La administración de ibuprofeno para el cierre farmacológico del conducto arterioso no ejerce un efecto directo sobre la circulación esplácnica.

VIII. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar quiero agradecer a mis directores de tesis su entusiasmo, su profesionalidad y su capacidad de trabajo que ha permitido la consecución de esta tesis doctoral.

En segundo lugar, agradezco a todo el personal del Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz (médicos, enfermeros y auxiliares de enfermería), su ayuda para llevar a cabo cada uno de los estudios realizados y, muy especialmente, al Profesor José Quero y al Profesor Jesús Pérez, por su apoyo para que estos trabajos pudieran llevarse a cabo.

En tercer lugar querría agradecer a todos los recién nacidos incluidos en estos estudios y a sus familiares, su generosidad para participar en estos estudios y así haber podido obtener la valiosa información que, sin duda, ayudará a los profesionales de la medicina a continuar aprendiendo para mejorar el cuidado de los recién nacidos prematuros.

También agradezco el buen hacer de la Unidad de Bioestadística y muy especialmente la ayuda que Elia Pérez, Belén San José y Rosario Madero me ha brindado en el análisis matemático de los resultados que se presentan en esta tesis.

Agradezco al Dr Antonio Buño y a todo el equipo del Servicio de Laboratorio de Urgencias su ayuda para realizar los análisis bioquímicos.

Agradezco a la red SAMID (RD08/0072/0018) de investigación de salud materno infantil y desarrollo su asesoramiento científico.

Por último, y no por ello menos importante, agradezco la labor de Joan Riera Banal (Ingeniero Superior en Telecomunicaciones), su asesoramiento y ayuda que han sido imprescindibles para realizar el análisis de las variables NIR-SRS.

IX. CONFLICTOS DE INTERESES

No ha existido financiación específicamente destinada al desarrollo de ninguno de los trabajos que se presentan en esta tesis doctoral.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006 Oct 24;114(17):1873-1882.
- (2) Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol* 2006 May;26 Suppl 1:S14-8; discussion S22-3.
- (3) Aranda JV, Clyman R, Cox B, Van Overmeire B, Wozniak P, Sosenko I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 2009 Mar;26(3):235-245.
- (4) Evans NJ, Archer LN. Postnatal circulatory adaptation in healthy term and preterm neonates. *Arch Dis Child* 1990 Jan;65(1 Spec No):24-26.
- (5) Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr* 1995 Sep;127(3):466-471.
- (6) Quinn D, Cooper B, Clyman RI. Factors associated with permanent closure of the ductus arteriosus: a role for prolonged indomethacin therapy. *Pediatrics* 2002 Jul;110(1 Pt 1):e10.
- (7) Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics* 2009 Jan;123(1):e138-44.
- (8) Waleh N, Hodnick R, Jhaveri N, McConaghy S, Dagle J, Seidner S, et al. Patterns of gene expression in the ductus arteriosus are related to environmental and genetic risk factors for persistent ductus patency. *Pediatr Res* 2010 Oct;68(4):292-297.

- (9) Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1981 Jan;98(1):123-126.
- (10) Cotton RB, Lindstrom DP, Stahlman MT. Early prediction of symptomatic patent ductus arteriosus from perinatal risk factors: a discriminant analysis model. *Acta Paediatr Scand* 1981 Sep;70(5):723-727.
- (11) Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1996 Nov;75(3):F183-6.
- (12) Szymonowicz W, Yu VY. Periventricular haemorrhage: association with patent ductus arteriosus and its treatment with indomethacin or surgery. *Aust Paediatr J* 1987 Feb;23(1):21-25.
- (13) Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000 May;82(3):F188-94.
- (14) Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics* 2003 Jul;112(1 Pt 1):33-39.
- (15) Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Gut blood flow velocities in the newborn: effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child* 1990 Oct;65(10 Spec No):1067-1071.
- (16) Ryder RW, Shelton JD, Guinan ME. Necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter investigation. *Am J Epidemiol* 1980 Jul;112(1):113-123.
- (17) Wong SN, Lo RN, Hui PW. Abnormal renal and splanchnic arterial Doppler pattern

- in premature babies with symptomatic patent ductus arteriosus. *J Ultrasound Med* 1990 Mar;9(3):125-130.
- (18) Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr* 2000 Jul;137(1):68-72.
- (19) Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr* 1995 Apr;126(4):605-610.
- (20) Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. *Pediatrics* 1999 Dec;104(6):1345-1350.
- (21) Bose CL, Laughon M. Treatment to prevent patency of the ductus arteriosus: beneficial or harmful? *J Pediatr* 2006 Jun;148(6):713-714.
- (22) Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YQ, Cox W, Seidner SR, et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res* 1999 Jan;45(1):19-29.
- (23) Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23;(1)(1):CD003951.
- (24) Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabanas F, Fajardo C, et al. First SIBEN clinical consensus: diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns. *An Pediatr (Barc)* 2008 Nov;69(5):454-481.
- (25) Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-

- blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2000 Jan;47(1):36-42.
- (26) Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2005 Mar;164(3):135-140.
- (27) Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD004213.
- (28) Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2010 Apr 14;4:CD003481.
- (29) Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23;(1):CD003481.
- (30) Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkestian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2011 Jan;96(1):F45-52.
- (31) Mandhan PL, Samarakkody U, Brown S, Kukkady A, Maoate K, Blakelock R, et al. Comparison of suture ligation and clip application for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006 Sep;132(3):672-674.
- (32) Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J*

Med 2001 Jun 28;344(26):1966-1972.

(33) Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic indomethacin for preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 Nov;88(6):F464-6.

(34) Ment LR, Oh W, Ehrenkranz RA, Philip AG, Vohr B, Allan W, et al. Low-dose indomethacin and prevention of intraventricular hemorrhage: a multicenter randomized trial. *Pediatrics* 1994 Apr;93(4):543-550.

(35) Van Overmeire B, Allegaert K, Casaer A, Debauche C, Decaluwe W, Jespers A, et al. Prophylactic ibuprofen in premature infants: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 Nov 27-Dec 3;364(9449):1945-1949.

(36) Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr* 2006 Jun;148(6):730-734.

(37) Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet* 2002 Apr 27;359(9316):1486-1488.

(38) Gournay V, Roze JC, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM, et al. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004 Nov 27-Dec 3;364(9449):1939-1944.

(39) Cassady G, Crouse DT, Kirklín JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, et al. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med* 1989 Jun 8;320(23):1511-1516.

- (40) Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB,3rd. The Role of Patent Ductus Arteriosus Ligation in Bronchopulmonary Dysplasia: Reexamining a Randomized Controlled Trial. *J Pediatr* 2009; 154(6): 873-876
- (41) Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2006 Jan 25;(1)(1):CD004213.
- (42) Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health* 1994 Oct;30(5):406-411.
- (43) Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1994 Mar;70(2):F112-7.
- (44) Skinner J, Alverson D, Hunter S, Hunter AS. *Echocardiography for the Neonatologist*. : Churchill Livingstone; 2000.
- (45) Kaapa P, Lanning P, Koivisto M. Early closure of patent ductus arteriosus with indomethacin in preterm infants with idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand* 1983 Mar;72(2):179-184.
- (46) Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2)(2):CD003745.
- (47) McCurnin D, Seidner S, Chang LY, Waleh N, Ikegami M, Petershack J, et al. Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics* 2008 May;121(5):945-956.
- (48) Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with

respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001 Feb;138(2):205-211.

(49) Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, Langhendries JP, Marguglio A, Eisinger MJ, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol* 2008 May;65(5):629-636.

(50) Evans N. Patent ductus arteriosus and effects of low oxygen saturation limits. *J Perinatol* 2009 Aug;29(8):529-530.

(51) Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics* 2006 Apr;117(4):1113-1121.

(52) Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol* 2008 Nov;25(10):661-666.

(53) Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV. Early ibuprofen administration to prevent patent ductus arteriosus in premature newborn infants. *JAMA* 1996 Feb 21;275(7):539-544.

(54) Su BH, Peng CT, Tsai CH. Echocardiographic flow pattern of patent ductus arteriosus: a guide to indomethacin treatment in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999 Nov;81(3):F197-200.

(55) Carmo KB, Evans N, Paradisis M. Duration of Indomethacin Treatment of the Preterm Patent Ductus Arteriosus as Directed by Echocardiography. *J Pediatr* 155(6):819-822.

(56) Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh

- MR, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007 Jul;92(4):F244-7.
- (57) Herrman K, Bose C, Lewis K, Laughon M. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2009 Jan;94(1):F48-50.
- (58) Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr* 1978 Oct;93(4):647-651.
- (59) Brion LP, Soll RF. Diuretics for respiratory distress syndrome in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 Jan 23;(1)(1):CD001454.
- (60) Perlman JM, Hill A, Volpe JJ. The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: ductal steal in the premature newborn infant. *J Pediatr* 1981 Nov;99(5):767-771.
- (61) Martin CG, Snider AR, Katz SM, Peabody JL, Brady JP. Abnormal cerebral blood flow patterns in preterm infants with a large patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1982 Oct;101(4):587-593.
- (62) Wilcox WD, Carrigan TA, Dooley KJ, Giddens DP, Dykes FD, Lazzara A, et al. Range-gated pulsed Doppler ultrasonographic evaluation of carotid arterial blood flow in small preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1983 Feb;102(2):294-298.
- (63) Weir FJ, Ohlsson A, Myhr TL, Fong K, Ryan ML. A patent ductus arteriosus is associated with reduced middle cerebral artery blood flow velocity. *Eur J Pediatr* 1999 Jun;158(6):484-487.
- (64) Underwood MA, Milstein JM, Sherman MP. Near-infrared spectroscopy as a

screening tool for patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants.

Neonatology 2007;91(2):134-139.

(65) Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, Archer LN, Evans DH, Shaw DE. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. Dev Med Child Neurol 1990 May;32(5):386-393.

(66) Pladys P, Beuchee A, Wodey E, Treguier C, Lassel L, Betremieux P. Patent ductus arteriosus and cystic periventricular leukomalacia in preterm infants. Acta Paediatr 2001 Mar;90(3):309-315.

(67) Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2007 Apr 18;(2)(2):CD003480.

(68) Chung MY, Fang PC, Chung CH, Huang CB, Ou Yang MH, Chen CC. Risk factors for hemodynamically-unrelated cystic periventricular leukomalacia in very low birth weight premature infants. J Formos Med Assoc 2005 Aug;104(8):571-577.

(69) Ichihashi K, Shiraishi H, Endou H, Kuramatsu T, Yano S, Yanagisawa M. Cerebral and abdominal arterial hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. Acta Paediatr Jpn 1990 Aug;32(4):349-356.

(70) Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. Pediatrics 2008 Jan;121(1):142-147.

(71) Kurtis PS, Rosenkrantz TS, Zalneraitis EL. Cerebral blood flow and EEG changes in preterm infants with patent ductus arteriosus. Pediatr Neurol 1995 Feb;12(2):114-119.

(72) Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation

- of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1997 Oct;131(4):549-554.
- (73) Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Effect of early targeted indomethacin on the ductus arteriosus and blood flow to the upper body and brain in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003 Nov;88(6):F477-82.
- (74) Pellicer A, Aparicio M, Cabanas F, Valverde E, Quero J, Stiris TA. Effect of the cyclo-oxygenase blocker ibuprofen on cerebral blood volume and cerebral blood flow during normocarbica and hypercarbia in newborn piglets. *Acta Paediatr* 1999 Jan;88(1):82-88.
- (75) Speziale MV, Allen RG, Henderson CR, Barrington KJ, Finer NN. Effects of ibuprofen and indomethacin on the regional circulation in newborn piglets. *Biol Neonate* 1999 Oct;76(4):242-252.
- (76) Naulaers G, Delanghe G, Allegaert K, Debeer A, Cossey V, Vanhole C, et al. Ibuprofen and cerebral oxygenation and circulation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005 Jan;90(1):F75-6.
- (77) Loeliger M, Shields A, McCurnin D, Clyman RI, Yoder B, Inder TE, et al. Ibuprofen treatment for closure of patent ductus arteriosus is not associated with increased risk of neuropathology. *Pediatr Res* 2010 Oct;68(4):298-302.
- (78) Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW, et al. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg* 1996 Sep;224(3):350-5; discussion 355-7.
- (79) Shimada S, Kasai T, Hoshi A, Murata A, Chida S. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress

syndrome. *Pediatr Int* 2003 Jun;45(3):255-262.

(80) Freeman-Ladd M, Cohen JB, Carver JD, Huhta JC. The hemodynamic effects of neonatal patent ductus arteriosus shunting on superior mesenteric artery blood flow. *J Perinatol* 2005 Jul;25(7):459-462.

(81) El-Khuffash A, Higgins M, Walsh K, Molloy EJ. Quantitative assessment of the degree of ductal steal using celiac artery blood flow to left ventricular output ratio in preterm infants. *Neonatology* 2008;93(3):206-212.

(82) Teller J, Schwendener K, Wolf M, Keel M, Bucher HU, Fanconi S, et al. Continuous monitoring of liver oxygenation with near infrared spectroscopy during naso-gastric tube feeding in neonates. *Schweiz Med Wochenschr* 2000 May 6;130(18):652-656.

(83) Schulz G, Weiss M, Bauersfeld U, Teller J, Haensse D, Bucher HU, et al. Liver tissue oxygenation as measured by near-infrared spectroscopy in the critically ill child in correlation with central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2002 Feb;28(2):184-189.

(84) Kanto WP, Jr, Wilson R, Breart GL, Zierler S, Purohit DM, Peckham GJ, et al. Perinatal events and necrotizing enterocolitis in premature infants. *Am J Dis Child* 1987 Feb;141(2):167-169.

(85) Gordon PV. Understanding intestinal vulnerability to perforation in the extremely low birth weight infant. *Pediatr Res* 2009 Feb;65(2):138-144.

(86) Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr* 1983 Jun;102(6):895-906.

(87) Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of

- indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1999 Dec;135(6):733-738.
- (88) Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. *Circulation* 1978 Dec;58(6):1072-1083.
- (89) Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed* 2000;82;182-187
- (90) Osborn DA, Evans N, Kluckow M, Bowen JR, Rieger I. Low superior vena cava flow and effect of inotropes on neurodevelopment to 3 years in preterm infants. *Pediatrics* 2007 Aug;120(2):372-380.
- (91) Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986 Feb 8;1(8476):307-310.
- (92) Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Echocardiographic assessment of blood flow volume in the superior vena cava and descending aorta in the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008 Jan;93(1):F24-8.
- (93) Musewe NN, Poppe D, Smallhorn JF, Hellman J, Whyte H, Smith B, et al. Doppler echocardiographic measurement of pulmonary artery pressure from ductal Doppler velocities in the newborn. *J Am Coll Cardiol* 1990 Feb;15(2):446-456.
- (94) Evans N, Malcolm G. Practical echocardiography for the neonatologist. CD ROM parts 1 & 2. Sydney: Royal Prince Alfred Hospital 2000 & 2002 .
- (95) Subhedar NV, Hamdan AH, Ryan SW, Shaw NJ. Pulmonary artery pressure: early predictor of chronic lung disease in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998 Jan;78(1):F20-4.

- (96) Pellicer A, Cabanas F, Garcia-Alix A, Perez Rodriguez J, Quero J. Natural history of ventricular dilatation in preterm infants: prognostic significance. *Pediatr Neurol* 1993 Mar-Apr;9(2):108-114.
- (97) Volpe JJ. *Neurology of the Newborn*. : Saunders; 2008.
- (98) Pellicer A, Valverde E, Gaya F, Quero J, Cabanas F. Postnatal adaptation of brain circulation in preterm infants. *Pediatr Neurol* 2001 Feb;24(2):103-109.
- (99) Pellicer A, Valverde E, Elorza MD, Madero R, Gaya F, Quero J, et al. Cardiovascular support for low birth weight infants and cerebral hemodynamics: a randomized, blinded, clinical trial. *Pediatrics* 2005 Jun;115(6):1501-1512.
- (100) Pellicer A, Bravo MC. Near-infrared spectroscopy: A methodology-focused review. *Semin Fetal Neonatal Med* 2010 Jun 25.
- (101) Jobsis FF. Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 1977 Dec 23;198(4323):1264-1267.
- (102) Cope M, Delpy DT. System for long-term measurement of cerebral blood and tissue oxygenation on newborn infants by near infra-red transillumination. *Med Biol Eng Comput* 1988 May;26(3):289-294.
- (103) Wray S, Cope M, Delpy DT, Wyatt JS, Reynolds EO. Characterization of the near infrared absorption spectra of cytochrome aa3 and haemoglobin for the non-invasive monitoring of cerebral oxygenation. *Biochim Biophys Acta* 1988 Mar 30;933(1):184-192.
- (104) Wyatt JS, Cope M, Delpy DT, van der Zee P, Arridge S, Edwards AD, et al. Measurement of optical path length for cerebral near-infrared spectroscopy in newborn infants. *Dev Neurosci* 1990;12(2):140-144.
- (105) Pellicer A, Gaya F, Stiris TA, Quero J, Cabanas F. Cerebral haemodynamics in

preterm infants after exposure to dexamethasone. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 1998 Sep;79(2):F123-8.

(106) Pellicer A, Gaya F, Madero R, Quero J, Cabanas F. Noninvasive continuous monitoring of the effects of head position on brain hemodynamics in ventilated infants. Pediatrics 2002 Mar;109(3):434-440.

(107) Soul JS, Taylor GA, Wypij D, Duplessis AJ, Volpe JJ. Noninvasive detection of changes in cerebral blood flow by near-infrared spectroscopy in a piglet model of hydrocephalus. Pediatr Res 2000 Oct;48(4):445-449.

(108) Soul JS, Eichenwald E, Walter G, Volpe JJ, du Plessis AJ. CSF removal in infantile posthemorrhagic hydrocephalus results in significant improvement in cerebral hemodynamics. Pediatr Res 2004 May;55(5):872-876.

(109) Matcher J, Kirkpatrick P, Nahid K, Cope M, Delpy DT 1995 Absolute quantification methods in tissue near infrared spectroscopy. Proc SPIE 2389:486-495

(110) Suzuki S, Takasaki S, Ozaki T, Takasaki S, Ozaki T, Takasaki S, Ozaki T, Kobayashi Y A tissue oxygenation monitor using NIR spatially resolved spectroscopy. Proc SPIE 1999; 3597:582-92.

(111) Shimizu N, Gilder F, Bissonnette B, Coles J, Bohn D, Miyasaka K. Brain tissue oxygenation index measured by near infrared spatially resolved spectroscopy agreed with jugular bulb oxygen saturation in normal pediatric brain: a pilot study. Childs Nerv Syst 2005 Mar;21(3):181-184.

(112) Tyree K, Tyree M, DiGeronimo R. Correlation of brain tissue oxygen tension with cerebral near-infrared spectroscopy and mixed venous oxygen saturation during extracorporeal membrane oxygenation. Perfusion 2009 Sep;24(5):325-331.

- (113) Yoxall CW, Weindling AM, Dawani NH, Peart I. Measurement of cerebral venous oxyhemoglobin saturation in children by near-infrared spectroscopy and partial jugular venous occlusion. *Pediatr Res* 1995 Sep;38(3):319-323.
- (114) Quaresima V, Sacco S, Totaro R, Ferrari M. Noninvasive measurement of cerebral hemoglobin oxygen saturation using two near infrared spectroscopy approaches. *J Biomed Opt* 2000 Apr;5(2):201-205.
- (115) Teller J, Wolf M, Keel M, Bucher HU, Fanconi S, Baenziger O. Can near infrared spectroscopy of the liver monitor tissue oxygenation? *Eur J Pediatr* 2000 Jul;159(7):549.
- (116) Weiss M, Schulz G, Teller I, Dullenkopf A, Kolarova A, Sailer H, et al. Tissue oxygenation monitoring during major pediatric surgery using transcutaneous liver near infrared spectroscopy. *Paediatr Anaesth* 2004 Dec;14(12):989-995.
- (117) van der Zee P, Cope M, Arridge SR, Essenpreis M, Potter LA, Edwards AD, et al. Experimentally measured optical pathlengths for the adult head, calf and forearm and the head of the newborn infant as a function of inter optode spacing. *Adv Exp Med Biol* 1992;316:143-153.
- (118) da Graca RL, Hassinger DC, Flynn PA, Sison CP, Nesin M, Auld PA. Longitudinal changes of brain-type natriuretic peptide in preterm neonates. *Pediatrics* 2006 Jun;117(6):2183-2189.
- (119) Choi BM, Lee KH, Eun BL, Yoo KH, Hong YS, Son CS, et al. Utility of rapid B-type natriuretic peptide assay for diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics* 2005 Mar;115(3):e255-61.
- (120) Flynn PA, da Graca RL, Auld PA, Nesin M, Kleinman CS. The use of a bedside assay for plasma B-type natriuretic peptide as a biomarker in the management of patent

ductus arteriosus in premature neonates. *J Pediatr* 2005 Jul;147(1):38-42.

(121) El-Khuffash A, Molloy EJ. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007 Jul;92(4):F320-4.

(122) El-Khuffash AF, Amoruso M, Culliton M, Molloy EJ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of ductal haemodynamic significance in preterm infants: a prospective observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007 Sep;92(5):F421-2.

(123) Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr* 1996 Apr;128(4):470-478.

(124) Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong-Junina F. Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore Med J* 2006 Sep;47(9):763-768.

(125) Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3)(3):CD000503.

(126) Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child* 1992 Oct;67(10 Spec No):1169-1173.

(127) Hirsimaki H, Kero P, Wanne O. Doppler ultrasound and clinical evaluation in detection and grading of patent ductus arteriosus in neonates. *Crit Care Med* 1990 May;18(5):490-493.

(128) Evans N, Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting. *J Pediatr* 1994 Nov;125(5 Pt 1):778-785.

- (129) Hammerman C, Shchors I, Schimmel MS, Bromiker R, Kaplan M, Nir A. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in premature patent ductus arteriosus: a physiologic biomarker, but is it a clinical tool? *Pediatr Cardiol* 2010 Jan;31(1):62-65.
- (130) Zanardo V, Milanesi O, Trevisanuto D, Rizzo M, Ronconi M, Stellin G, et al. Early screening and treatment of “silent” patent ductus arteriosus in prematures with RDS. *J Perinat Med* 1991;19(4):291-295.
- (131) O’Rourke DJ, El-Khuffash A, Moody C, Walsh K, Molloy EJ. Patent ductus arteriosus evaluation by serial echocardiography in preterm infants. *Acta Paediatr* 2008 May;97(5):574-578.
- (132) Hartel C, Haase B, Browning-Carmo K, Gebauer C, Kattner E, Kribs A, et al. Does the enteral feeding advancement affect short-term outcomes in very low birth weight infants? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009 Apr;48(4):464-470.
- (133) Doyle LW, Gultom E, Chuang SL, James M, Davis P, Bowman E. Changing mortality and causes of death in infants 23-27 weeks’ gestational age. *J Paediatr Child Health* 1999 Jun;35(3):255-259.
- (134) Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med* 2000 Sep 7;343(10):674-681.
- (135) Dani C, Bertini G, Corsini I, Elia S, Vangi V, Pratesi S, et al. The fate of ductus arteriosus in infants at 23-27 weeks of gestation: from spontaneous closure to ibuprofen resistance. *Acta Paediatr* 2008 Sep;97(9):1176-1180.
- (136) Katayama Y, Minami H, Enomoto M, Takano T, Hayashi S, Lee YK. Antenatal magnesium sulfate and the postnatal response of the ductus arteriosus to indomethacin in

extremely preterm neonates. *J Perinatol* 2011 Jan;31(1):21-4.

(137) Chemtob S, Beharry K, Rex J, Varma DR, Aranda JV. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. *Stroke* 1990 May;21(5):777-784.

(138) Malcolm DD, Segar JL, Robillard JE, Chemtob S. Indomethacin compromises hemodynamics during positive-pressure ventilation, independently of prostanoids. *J Appl Physiol* 1993 Apr;74(4):1672-1678.

(139) Lipman B, Serwer GA, Brazy JE. Abnormal cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics* 1982 Jun;69(6):778-781.

(140) Naulaers G, Meyns B, Miserez M, Leunens V, Van Huffel S, Casaer P, et al. Measurement of the liver tissue oxygenation by near-infrared spectroscopy. *Intensive Care Med* 2005 Jan;31(1):138-141.

(141) Feigen LP, King LW, Ray J, Beckett W, Kadowitz PJ. Differential effects of ibuprofen and indomethacin in the regional circulation of the dog. *J Pharmacol Exp Ther* 1981 Dec;219(3):679-684.

XI. ANEXO I:

Hoja de información al paciente (subestudio DA 1 y DA 2)

Título: “Ensayo clínico aleatorizado sobre el cierre farmacológico del ductus arterioso persistente con ibuprofeno: Tratamiento estándar versus tratamiento guiado por ecocardiografía”

Investigadores responsables

Médicos: María del Carmen Bravo

Fernando Cabañas

José Quero

Adelina Pellicer

Matemático: Rosario Madero

Antecedentes

El ductus arterioso persistente (DA) es una enfermedad muy frecuente en el recién nacido prematuro. El DA es un vaso propio de la circulación fetal que comunica la arteria aorta con la arteria pulmonar. Dicho vaso, que durante la vida del feto dentro del útero materno es necesario, debe cerrarse lo antes posible una vez ha nacido el niño, ya que de lo contrario puede generar complicaciones en diferentes órganos, tanto por exceso de flujo sanguíneo en unos (pulmón), como por defecto en otros (cerebro, intestino, riñón). A pesar de su importancia por su frecuencia y potenciales complicaciones, todavía hay muchas controversias e incertidumbres en su abordaje clínico, ya que es difícil precisar si las eventuales complicaciones descritas en relación al DA son debidas a los cambios

circulatorios propios del DA, al momento de la vida del bebé en que se manifiesta clínicamente, o al tratamiento utilizado para su cierre. Es decir, actualmente siguen existiendo dudas sobre cuál es el momento óptimo para tratar el DA en el prematuro y cuál es el mejor tratamiento para ello, dado que se han descrito efectos adversos de la medicación empleada sobre el riñón (disminución de la producción de orina), intestinales (inflamación intestinal) y cerebrales (cambios en el flujo de sangre al cerebro).

En la práctica clínica, la mayoría de los neonatólogos proponen el cierre del DA cuando éste se prolonga varios días y produce sintomatología, esencialmente definida por empeoramiento de la enfermedad respiratoria, bajada de la presión arterial, y mala tolerancia a la alimentación. Muy habitualmente, estos cambios clínicos se acompañan de signos que llamamos de “sobrecarga hemodinámica”, que esencialmente reflejan el tamaño del DA y de las cavidades del corazón, y son medibles por ecocardiografía. Generalmente, el cierre del DA se realiza con un fármaco llamado ibuprofeno. Éste se administra por vía intravenosa en 3 dosis consecutivas separadas entre sí 24 horas. Aunque este fármaco no se asocia frecuentemente a efectos secundarios, se han descrito complicaciones médicas, como el aumento de presión en la arteria pulmonar, que clínicamente se traduce en una peor oxigenación del paciente, entre otras.

En un intento de reducir el número de dosis de este fármaco necesarias para obtener el efecto terapéutico deseado, y de este modo limitar los posibles efectos adversos, el grupo de investigadores arriba mencionado pretende estudiar si el tratamiento con ibuprofeno en niños con DA guiado por ecocardiografía consigue disminuir el número de dosis del fármaco sin disminuir las probabilidades de cierre del DA.

¿Cómo se realiza este estudio?

Cuando el médico que atiende a su hijo/a sospeche la presencia de DA, se realizará una ecocardiografía confirmatoria y en base a ella, se tomará la decisión de iniciar tratamiento o no, en función del tamaño del DA y signos clínicos acompañantes. Si ustedes acceden a que su hijo/a participe en este estudio, se le asignará por azar al grupo que seguirá el tratamiento convencional de la unidad (3 dosis consecutivas de ibuprofeno), o al grupo en que el tratamiento será guiado por ecocardiografía. Los niños que se encuentren en este segundo grupo, sólo recibirán la 2ª y la 3ª dosis de ibuprofeno en caso de que el tamaño del DA continúe grande en controles de ecocardiografía que se irán realizando durante el curso del tratamiento. El grupo de investigadores que llevan a cabo este estudio consultarán los datos de la historia clínica de su hijo/a para comprobar la presencia de posibles efectos secundarios asociados a la medicación.

¿Cuanto va a durar el estudio?

La duración del estudio será 14 días: la duración del ciclo de ibuprofeno y 3 controles ecocardiográficos durante las 2 semanas posteriores para confirmar que no exista reapertura del DA. Si su hijo presenta DA tras recibir un ciclo completo de ibuprofeno, podrá recibir un segundo ciclo con 3 dosis del fármaco, si no existen contraindicaciones, pero ya no se realizará guiado por ecocardiografía.

¿Cuáles son los beneficios esperables y riesgos potenciales de este estudio?

La participación de su bebé en este estudio nos permitirá conocer si la

ecocardiografía nos puede ayudar a reducir el número de dosis de esta medicación en aquellos niños en que el DA se cierre antes de terminar un ciclo completo. Este hecho creemos que es importante ya que pensamos que se podrían reducir los posibles efectos secundarios asociados a este fármaco. Si deciden que su hijo/a participe en este estudio, no se expondrá a riesgos potenciales añadidos al uso habitual de esta medicación (disminución de la producción de orina, inflamación intestinal, cambios en el flujo de sangre al cerebro) ya que recibirá el mismo fármaco y a las mismas dosis que el resto de los niños, salvo aquellos que eventualmente presenten un ductus cerrado o muy pequeño en el que se limitará el número de dosis si se encuentra en el grupo de pacientes en que el tratamiento se hará guiado por ecocardiografía.

Su participación es voluntaria

La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede negarse a participar o suspender su participación en cualquier momento. Tanto si decide no participar como si se retira del estudio, su hijo/a será tratado con los mismos cuidados que si participase.

Información de datos relevantes

Cualquier nueva información referente a los fármacos utilizados en el estudio y que pueda afectar a la disposición de su hijo/a para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible. Si usted decide retirar el consentimiento para la participación de su hijo/a en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos. También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor los investigadores del estudio lo consideran oportuno, ya sea por motivos

de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la medicación en estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad.

Confidencialidad y protección de datos

Para poder realizar el estudio, será preciso recoger datos de la historia clínica de su bebé. Los miembros que participamos en el estudio nos comprometemos a guardar la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la ley 41/2002.

De acuerdo con la ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal, los datos que se requieren son los necesarios para cumplir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá el nombre o identidad de su bebé.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones, siempre guardando el anonimato y la confidencialidad. Igualmente, de acuerdo con la ley vigente, Ud. tiene derecho al acceso, cancelación o rectificación de los datos personales de su bebé comunicándoselo al investigador.

Personas de contacto para hacer preguntas sobre el estudio.

Si desea tratar esta información más detalladamente o si quiere hacer alguna pregunta sobre el estudio y los derechos del paciente que participa, por favor no dude en contactar con:

Nombre del médico :

María del Carmen Bravo (Médico adjunto)

Adelina Pellicer (Médico adjunto)

Dirección :

Servicio de Neonatología,

Hospital Universitario La Paz,

Paseo de la Castellana 261, 28046, Madrid

Teléfono:

91 727 7416

Si durante el estudio, surgiera alguna información nueva que pudiera ser relevante para su bebé se le comunicará.

MUCHAS GRACIAS POR DEDICARNOS SU TIEMPO

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Estudio: **“Ensayo clínico aleatorizado sobre el cierre farmacológico del ductus arterioso persistente con ibuprofeno: Tratamiento estándar versus tratamiento guiado por ecocardiografía”**

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante (Tutor)

Firma del Investigador

XII. ANEXO II:

Hoja de información al paciente (subestudio DA 3)

Título: Evaluación sistemática del efecto directo del ibuprofeno, utilizado para el cierre del ductus, sobre la circulación, entrega y consumo de oxígeno cerebral y esplácnica

Investigadores responsables

Médicos: **María Carmen Bravo**

Adelina Pellicer

José Quero

Fernando Cabañas

Matemático: Rosario Madero

Antecedentes

El ductus arterioso persistente (DA) es una enfermedad muy frecuente en el recién nacido prematuro. El DA es un vaso propio de la circulación fetal que comunica la arteria aorta con la arteria pulmonar. Dicho vaso, que durante la vida del feto dentro del útero materno es necesario, debe cerrarse lo antes posible una vez ha nacido el niño, ya que de lo contrario puede generar complicaciones en diferentes órganos, tanto por exceso de flujo sanguíneo en unos (pulmón) como por defecto en otros (cerebro, intestino, riñón). A pesar de su importancia por su frecuencia y potenciales complicaciones, todavía hay muchas controversias e incertidumbres en su abordaje clínico, ya que es difícil precisar si las eventuales complicaciones descritas en relación al DA son debidas a los cambios circulatorios propios del DA, al momento de la vida del bebé en que se manifiesta clínicamente, o al tratamiento utilizado para su cierre. Es decir, actualmente siguen

existiendo dudas sobre cuál es el momento óptimo para tratar el DA en el prematuro y cuál es el mejor tratamiento para ello, dado que se han descrito efectos adversos sobre el riñón (disminución de la producción de orina), intestinales (inflamación intestinal) y cerebrales (cambios en el flujo de sangre al cerebro).

En la práctica clínica, la mayoría de los neonatólogos proponen el cierre del DA cuando éste se prolonga varios días y produce sintomatología, esencialmente definida por empeoramiento pulmonar, bajada de la presión arterial, intolerancia a la alimentación. Muy habitualmente, estos cambios clínicos se acompañan de signos que llamamos de “sobrecarga hemodinámica” que reflejan esencialmente el tamaño del DA y de las cavidades del corazón, y son medibles por ecocardiografía. Sin embargo, la tendencia actual es tratar de evaluar de forma más objetiva estas alteraciones.

El grupo de investigadores arriba mencionado pretende estudiar los cambios que acontecen en la circulación del cerebro y del territorio digestivo en relación al DA y su tratamiento. Para ello se utilizarán las técnicas de exploración:

1.- La ecografía-Doppler cerebral: con ella estudiaremos el cerebro para poder descartar evolutivamente cambios sugestivos de daño cerebral. Así mismo, aplicaremos Doppler para medir el flujo de sangre al cerebro. Estos son procedimientos diagnósticos de rutina para la vigilancia de la lesión cerebral del prematuro en la unidad de cuidados intensivos neonatales.

2.- Ecocardiografía: para estudiar el DA y su evolución en relación al tratamiento. Al igual que en el caso anterior, es el procedimiento de rutina empleado en la unidad.

3.- NIRS (del inglés, Near Infrared Spectroscopy): constituye un tipo

de monitorización que usamos exclusivamente en estudios de investigación. Es absolutamente inocua, y nos permite valorar de forma continua los cambios de concentración de la hemoglobina (elemento de la sangre que transporta el oxígeno a los tejidos) así como la cantidad de oxígeno que lleva; a partir de ello se pueden calcular diferentes parámetros circulatorios relativos al flujo sanguíneo y oxigenación de la zona del cuerpo donde se posiciona el sensor. Utilizaremos en este estudio dicha técnica para explorar los cambios de la circulación sanguínea del cerebro e hígado (representante del territorio intestinal) en relación al DA y su tratamiento.

¿Cómo se realiza este estudio?

Cuando el médico que atiende a su hijo/a sospeche la presencia de DA, se realizará una ecocardiografía confirmatoria y en base a ella, se tomará la decisión de iniciar tratamiento o no, en función del tamaño del DA y signos clínicos acompañantes. Si ustedes acceden a que su hijo/a participe en este estudio, se le realizará también una ecografía cerebral y una monitorización con NIRS para ver la situación basal en relación al flujo de sangre y oxigenación del cerebro e hígado (antes del tratamiento del DA). La duración del periodo de monitorización con NIRS será inferior a 4 h en cada día de estudio. Tras 24 horas de finalizar el tratamiento, se volverá a extraer la misma muestra sanguínea y se volverá a realizar una evaluación con ecografía cerebral y NIRS.

¿Cuanto va a durar el estudio?

La duración del estudio dependerá del tiempo que tarde el DA en cerrarse. En la mayoría de los niños, durará 3-4 días.

¿Cuáles son los beneficios esperables y riesgos potenciales de este estudio?

La participación de su bebé en este estudio nos permitirá conocer mejor cómo repercute en la circulación y oxigenación del cerebro e hígado la presencia del DA y los diferentes tratamientos que existen. De este modo podremos optar en un futuro por la actitud terapéutica más adecuada. Para estas evaluaciones se utilizan técnicas inocuas que no producen complicaciones.

Su participación es voluntaria

La participación en este estudio es voluntaria. Usted puede negarse a participar o suspender su participación en cualquier momento. Tanto si decide no participar como si se retira del estudio, su hijo/a será tratado con los mismos cuidados que si participase.

Confidencialidad y protección de datos

Para poder realizar el estudio, será preciso recoger datos de la historia clínica de su bebé. Los miembros que participamos en el estudio nos comprometemos a guardar la más estricta confidencialidad, de acuerdo con la ley 41/2002.

De acuerdo con la ley Orgánica 15/1999 de protección de datos de carácter personal, los datos que se requieren son los necesarios para cumplir los objetivos del estudio. En ninguno de los informes del estudio aparecerá el nombre o identidad de su bebé.

Los resultados del estudio podrán ser comunicados a la comunidad científica a través de congresos y/o publicaciones, siempre guardando el anonimato y la confidencialidad. Igualmente, de acuerdo con la ley vigente, Ud. tiene derecho al acceso, cancelación, rectificación u oposición de los datos personales de su bebé comunicándoselo al investigador.

Personas de contacto para hacer preguntas sobre el estudio.

Si desea tratar esta información más detalladamente o si quiere hacer alguna pregunta sobre el estudio y los derechos del paciente que participa, por favor no dude en contactar con:

Nombre médico :

María Carmen Bravo (Médico adjunto)

Adelina Pellicer (Médico adjunto)

Dirección :

Servicio de Neonatología,

Hospital Universitario La Paz,

Paseo de la Castellana 261, 28046, Madrid

Teléfono:

91 727 7416

Si durante el estudio, surgiera alguna información nueva que pudiera ser relevante para su bebé se le comunicará.

MUCHAS GRACIAS POR DEDICARNOS SU TIEMPO

CONSENTIMIENTO INFORMADO POR ESCRITO

Título del Proyecto de Investigación: **Evaluación sistemática del efecto directo del ibuprofeno, utilizado para el cierre del ductus, sobre la circulación, entrega y consumo de oxígeno cerebral y esplácnica**

Yo (nombre y apellidos)

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:

.....

(Nombre del investigador)

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

1º Cuando quiera

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante (Tutor)

Firma del Investigador