

Alicia Montaner Ramón

Utilidad del péptido natriurético
cerebral como marcador de
sobrecarga hemodinámica en el
ductus arterioso persistente y de
evolución neonatal en el recién
nacido prematuro

Departamento

Pediatría, Radiología y Medicina Física

Director/es

Rite Gracia, Segundo

Samper Villagrasa, María Pilar

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>



Reconocimiento – NoComercial – SinObraDerivada (by-nc-nd): No se permite un uso comercial de la obra original ni la generación de obras derivadas.

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

UTILIDAD DEL PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO
CEREBRAL COMO MARCADOR DE SOBRECARGA
HEMODINÁMICA EN EL DUCTUS ARTERIOSO
PERSISTENTE Y DE EVOLUCIÓN NEONATAL EN
EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

Autor

Alicia Montaner Ramón

Director/es

Rite Gracia, Segundo
Samper Villagrasa, María Pilar

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Pediatria, Radiología y Medicina Física

2019



**Departamento de
Pediatria, Radiología
y Medicina Física**

Universidad Zaragoza

**UTILIDAD DEL PROPEPTIDO NATRIURÉTICO
CEREBRAL COMO MARCADOR DE
SOBRECARGA HEMODINÁMICA EN EL DUCTUS
ARTERIOSO PERSISTENTE Y DE EVOLUCIÓN
NEONATAL EN EL RECIÉN NACIDO
PREMATURO**

ALICIA MONTANER RAMÓN

TESIS DOCTORAL

Para optar al grado de
DOCTORA EN MEDICINA Y CIRUGÍA
POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

2019



**Departamento de
Pediatría, Radiología
y Medicina Física**
Universidad Zaragoza

Tesis doctoral

**Utilidad del propéptido natriurético cerebral
como marcador de sobrecarga hemodinámica en
el ductus arterioso persistente y de evolución
neonatal en el recién nacido prematuro**

Licenciada en Medicina

Alicia Montaner Ramón

Directores

Dra. María Pilar Samper Villagrasa

Dr. Segundo Rite Gracia

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA

2019

Esta tesis se ha elaborado como un compendio de publicaciones, cuyas referencias bibliográficas son las siguientes:

1. Montaner Ramón A, Serrano Viñuales I, Ruiz de la Cuesta Martín C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino: experiencia en una Unidad de referencia de nivel IIIB. *Bol Pediatr Arag Rioj Sor.* 2018; 48:44-50.
2. Montaner Ramón A, Galve Pradel Z, Fernández Espuelas C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable. *An Pediatr (Barc).* 2017; 86(6): 321-8.
3. Montaner A, Pinillos R, Galve Z, Boix H, Ruiz de la Cuesta C, Jiménez L, Samper P, Rite S. Brain natriuretic propeptide as an early marker of bronchopulmonary dysplasia or death in the preterm newborn. *Klin Padiatr.* 2017; 229(4): 223-8.
4. Montaner Ramón A, Serrano Viñuales I, Jiménez Montañés L, Ruiz de la Cuesta Martín C, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Propéptido natriurético cerebral como marcador de evolución digestiva en el recién nacido prematuro. *Nutr Hosp.* 2019; 36(2): 261-6.

A Alberto, Jesús y María José

AGRADECIMIENTOS

Estas líneas son para transmitir mi más sincero agradecimiento a todas las personas que de una forma u otra, me han ayudado y apoyado para poder realizar este trabajo y sin las cuales, seguro, hubiera sido imposible realizarlo.

En primer lugar, a mis directores de tesis, Segundo y Pilar, por su tiempo y dedicación, por su paciencia y por ser capaces de transmitirme su entusiasmo por el trabajo bien hecho. Sin ellos, esto no hubiera sido posible.

A todos esos pequeños grandes pacientes que han sido objeto de este estudio, y a sus familias, por haber participado y permitir que todos juntos sigamos avanzando.

A los neonatólogos y a todo el personal de la Unidad Neonatal del Hospital Universitario Miguel Servet, por haberme contagiado, de forma bastante inesperada, el amor por la Neonatología, por haberme enseñado gran parte de lo que sé y por haberme hecho sentir una persona más del equipo durante todo el tiempo que compartimos juntos.

A mis amigas del Servet, mayores, coR y pequeñas, por haber logrado que todo fuera mucho más fácil durante los años que trabajamos juntas y por poder seguir compartiendo con ellas logros y alegrías.

En especial a Laura, por haberse convertido en mi compañera de viaje en estos últimos años y facilitarme tanto la vida.

A todos mis compañeros del Hospital Vall d'Hebron, por seguir alimentando en mí la pasión por los neonatos, por apoyarme siempre, por acompañarme en el camino, hacer que todo parezca más sencillo y, sobretodo, por haberme ayudado, día a día y de guardia en guardia, a convertirme en la persona que ahora mismo soy a nivel profesional.

A Nuria, Patri, Marta, Cris, Cinzia, Laura, Paula... por facilitar los momentos de distracción que tanto necesitamos, por hacer que el trabajo siempre sea divertido, y por ser casi como mi familia de Barcelona.

A mis "Viejas glorias", por ser las mejores amigas que se podría tener y un apoyo imprescindible e infalible a pesar de las distancias.

A mis tías y al resto de mi familia, por compartir la vida conmigo y por quererme como soy de forma incondicional.

Y, por último, a mis padres, por todo lo que me han enseñado, por su ejemplo de responsabilidad, compromiso y esfuerzo; y a ellos y Alberto, por ser un pilar fundamental en mi vida.

ÍNDICE

ABREVIATURAS	17
1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA	21
1.1. Circulación fetal.....	23
1.2. Cambios postnatales.....	25
1.3. Ductus arterioso persistente en el recién nacido prematuro.....	26
1.3.1. Fisiopatología.....	27
1.3.2. Incidencia.....	32
1.3.3. Manifestaciones clínicas.....	33
1.3.4. Diagnóstico.....	35
1.3.5. Tratamiento.....	44
1.3.6. Situación actual del ductus arterioso persistente.....	58
1.4. Péptido natriurético cerebral y propéptido natriurético cerebral.....	60
1.5. Propéptido natriurético cerebral y ductus arterioso persistente.....	64
1.6. Ductus arterioso persistente y displasia broncopulmonar.....	68
1.7. Ductus arterioso persistente y enterocolitis necrotizante.....	78
1.8. Justificación de la unidad temática.....	83
2. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	85
3. COMPENDIO DE PUBLICACIONES.....	89
3.1. Artículo 1: “Persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino: experiencia en una Unidad de referencia de nivel IIIB”.....	93
3.2. Artículo 2: “Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable”.....	103
3.3. Artículo 3: “Brain natriuretic propeptide as an early marker of bronchopulmonary dysplasia or death in the preterm newborn”.....	113
3.4. Artículo 4: “Propéptido natriurético cerebral como marcador de evolución digestiva en el recién nacido prematuro”.....	121
4. CONTRIBUCIÓN DE LA DOCTORANDA.....	129
5. MATERIAL Y MÉTODO.....	133

5.1. Población y ámbito de realización del estudio	135
5.2. Protocolo de actuación ante el ductus arterioso persistente en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Miguel Servet	137
5.3. Diseño del estudio	140
5.4. Aspectos éticos	143
5.5. Limitaciones del estudio	144
6. CONCLUSIONES.....	145
7. BIBLIOGRAFÍA.....	149
8. ANEXOS	169

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ACA: Arteria cerebral anterior

ACM: Arteria cerebral media

AD: Aurícula derecha

AI: Aurícula izquierda

AINEs: Antiinflamatorios no esteroideos

ANP: Péptido natriurético atrial

BNP: Péptido natriurético cerebral

CNP: Péptido natriurético tipo C

COX: Ciclooxygenasa

DA: Ductus arterioso

DAP: ductus arterioso persistente

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

DBP: Displasia broncopulmonar

ECN: Enterocolitis necrotizante

EG: Edad gestacional

EPM: Edad postmenstrual

ET-1: Endotelina-1

HIV: Hemorragia intraventricular

HTP: Hipertensión pulmonar

HUMS: Hospital Universitario Miguel Servet

IL-6: Interleukina 6

IR: Insuficiencia renal

LMPV: Leucomalacia periventricular

NE: Nutrición enteral

NO: Óxido nítrico

NP: Nutrición parenteral

NT-proANP o proANP: Propéptido natriurético atrial, fragmento N-terminal

NT-proBNP o proBNP: Propéptido natriurético cerebral, fragmento N-terminal

PCI: Parálisis cerebral infantil

PG: Prostaglandinas

PGE2: Prostaglandina E2

PN: Peso al nacimiento

proET-1: Proendotelina-1

RNAT: Recién nacido a término

RNPT: recién nacido pretérmino

ROC: Receiver Operating Characteristic

ROP: Retinopatía de la prematuridad

RPI: Rama pulmonar izquierda

TnT: Troponina T

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

VCI: Vena cava inferior

VD: Ventrículo derecho

VI: Ventrículo izquierdo

VM: Ventilación mecánica

VNI: Ventilación no invasiva

INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA

1.1. CIRCULACIÓN FETAL

Durante la vida fetal, el sistema circulatorio presenta una serie de características que lo diferencian del sistema circulatorio en la vida extrauterina.

Las dos diferencias fundamentales son que el feto debe transportar la sangre desde y hacia la placenta, y que sus pulmones no son funcionales, por lo que hace que éstos apenas necesitan llegada de sangre a su lecho vascular.

El desarrollo fetal depende de un correcto intercambio de nutrientes, gases, líquido y productos de desecho entre las porciones materna y fetal de la placenta. El sistema circulatorio fetal cuenta con una serie de cortocircuitos que hace que los órganos no funcionales durante la vida fetal apenas reciban irrigación. Además, presenta resistencias vasculares pulmonares elevadas, mientras que las sistémicas son bajas, lo que produce una redirección de la sangre mejor oxigenada al corazón y el cerebro de forma preferente, y de la sangre más pobre en oxígeno hacia la placenta¹⁻³.

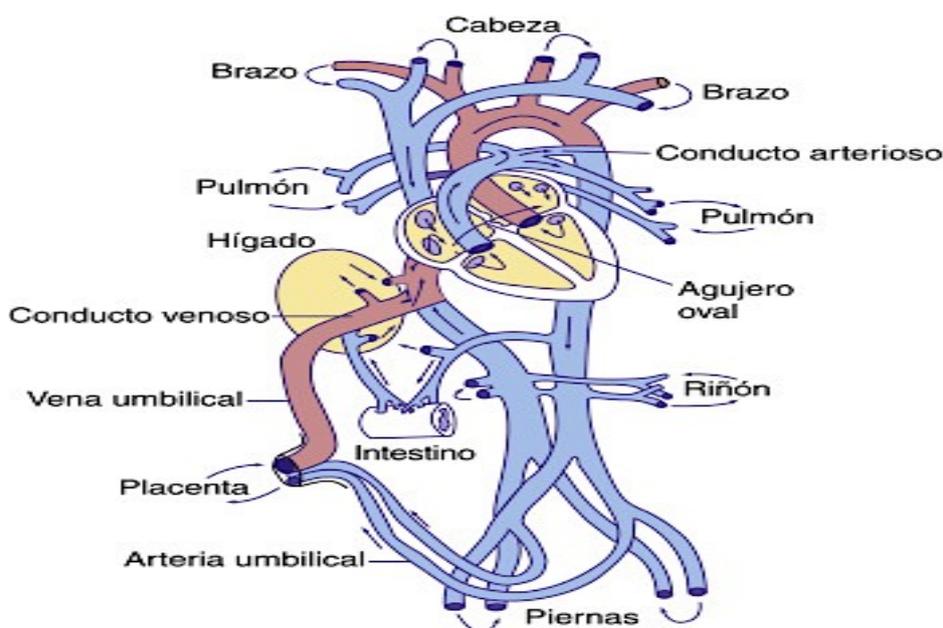


Figura 1. Circulación fetal⁴

La sangre fetal es oxigenada en la placenta y entra en el feto a través de la vena umbilical. Por medio del ductus venoso evita la circulación hepática, de forma que llega al corazón a través de la vena cava inferior (VCI). Parte de la sangre que llega a la aurícula derecha (AD) pasa mediante el foramen oval hacia la aurícula izquierda (AI). Ésta se dirige hacia el ventrículo izquierdo (VI) y de éste hacia la aorta ascendente, de forma que la sangre más oxigenada llega al cerebro fetal. El retorno venoso de la parte superior del cuerpo entra a la AD y posteriormente al ventrículo derecho (VD), de donde fluye a la arteria pulmonar, desde la cual, debido a las presiones pulmonares elevadas, es redirigida a través del ductus arterioso hacia la aorta descendente, volviendo a la placenta posteriormente mediante las arterias umbilicales^{1,3,4} (Figuras 1 y 2).

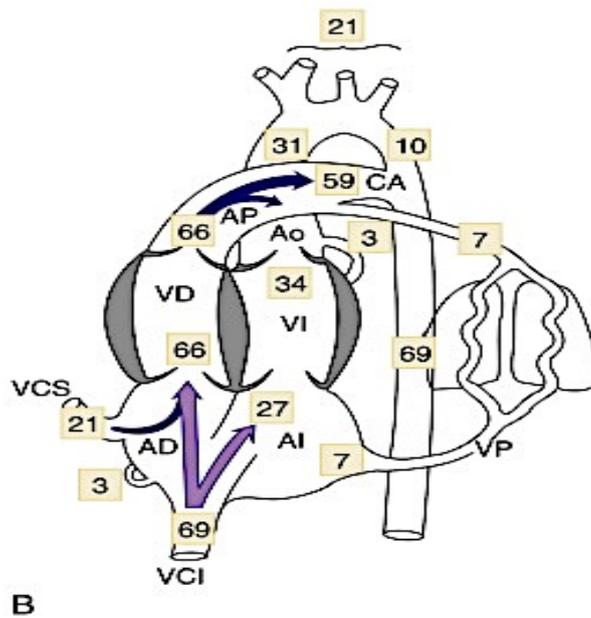


Figura 2. Porcentajes del gasto ventricular a través de los cortocircuitos de la circulación fetal⁴

AD: Aurícula derecha; AI: Aurícula izquierda; Ao: Arteria aorta; AP: Arteria pulmonar; CA: Conducto arterioso; VCI: Vena cava inferior; VCS: Vena cava superior; VD: Ventrículo derecho; VI: Ventrículo izquierdo; VP: Venas pulmonares.

1.2. CAMBIOS POSTNATALES

Tras el nacimiento se producen una serie de cambios en la circulación que favorecen el cierre de los cortocircuitos fetales y el aumento del volumen minuto.

La expansión pulmonar secundaria a la primera inspiración y el aumento de la concentración plasmática de óxido nítrico (NO) y oxígeno, que actúan como vasodilatadores pulmonares, producen una caída en las resistencias vasculares pulmonares que favorecen la llegada de flujo a la circulación pulmonar^{1,3}.

La ligadura del cordón umbilical y la separación del recién nacido de la circulación placentaria, produce una disminución del retorno venoso a la VCI y el corazón a través del ductus venoso. Esto produce su colapso pasivo y el cierre funcional. Además, también debido a ello disminuye la presión en AD, que junto con el aumento de presión en AI secundaria al aumento del flujo pulmonar, favorecen el cierre del foramen oval. Por otro lado, el aumento de la oxigenación y la disminución de prostaglandina E2 (PGE2) como consecuencia de la separación de la placenta, favorecen la constricción y el cierre del ductus arterioso (DA)³.

El cierre del foramen oval y del ductus arterioso da como resultado la separación del corazón derecho del izquierdo, produciendo una circulación en serie, que lleva la sangre no oxigenada hacia los pulmones y la oxigenada hacia la circulación sistémica.

1.3. DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO

El DA o conducto arterioso de Botalli es una estructura vascular fetal que comunica la arteria aorta con la arteria pulmonar, produciendo un cortocircuito entre la circulación pulmonar y sistémica redirigiendo hacia ésta la sangre oxigenada procedente de la placenta y evitando la inoperante circulación pulmonar durante la vida fetal.

Tras el nacimiento, se produce el cierre del DA, quedando separadas ambas circulaciones. Su cierre es inicialmente funcional, por constricción del músculo liso (habitualmente en las primeras 72 horas tras el nacimiento), y posteriormente se produce una oclusión anatómica de la luz a lo largo de los días siguientes (2 o 3 semanas tras el nacimiento)^{5,6}.

La persistencia del DA en los recién nacidos a término (RNAT) es excepcional, objetivándose su cierre en el 50% a las 24 horas de vida, en el 90% a las 48 horas y en casi el 100% de los RNAT en las primeras 72 horas^{5,7,8}. En los recién nacidos prematuros (RNPT), sobre todo en aquellos con una edad gestacional al nacimiento menor de 30 semanas, un peso inferior a 1500 gramos y síndrome de distrés respiratorio, el ductus arterioso persistente (DAP) es la patología cardiovascular más frecuente, siendo mayor su incidencia a menor edad gestacional (EG) y peso al nacimiento (PRN)^{1,5,9}.

El DAP está relacionado con una mayor morbi-mortalidad en los RNPT, presentando mayor riesgo de hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN) o displasia broncopulmonar (DBP)¹⁰⁻¹².

1.3.1. FISIOPATOLOGÍA

1.3.1.1. Mecanismos de cierre ductal

La persistencia o cierre del DA está determinada por el equilibrio entre los factores que favorecen la dilatación de éste y aquellos que favorecen su constricción⁶.

Así, el cierre funcional del DA después del nacimiento se ve favorecido por el aumento de la presión arterial de oxígeno, de calcio intracelular y de endotelina-1, así como por la disminución de la presión arterial en la luz ductal, de PGE2 circulantes debido a la pérdida de la producción placentaria y del número de receptores de PGE2 en las capas íntima y media de la pared del conducto, de modo que disminuye también su capacidad de responder a éstas^{1,5,6,13}.

Esto origina una contracción de las fibras musculares de la capa media, produciendo un descenso del flujo sanguíneo luminal e isquemia de la pared interna. Como consecuencia de esta isquemia, se produce el cierre anatómico definitivo, que generalmente se completa entre días y semanas tras el nacimiento. Ello produce el acortamiento del DA, formando una estructura fibrosa conocida como el ligamento arterioso¹.

En los RNPT, comparados con los RNAT, es menos probable la constricción de la pared ductal tras el nacimiento. Esto se debe a múltiples mecanismos. Por un lado, existe una disminución del número de fibras musculares y del tono intrínseco de la pared ductal, así como un escaso tejido subendotelial. Por otro lado, en el RNPT existe un aumento de la concentración de prostaglandinas (PG) circulantes y una inmadurez de los mecanismos implicados en la sensibilidad de la pared ductal a las PGE2 y al NO que hace que se encuentre incrementada. Otros factores como la concentración de hormonas tiroideas y de cortisol, así como múltiples factores genéticos, también se han relacionado con la regulación del cierre del DA en los RNPT^{5,6,14,15}.

1.3.1.2. Factores de riesgo de fracaso del cierre ductal

Además de la propia prematuridad y el bajo peso al nacimiento, otros factores que parecen influir en el aumento de la incidencia del DAP son la diabetes materna, el embarazo múltiple, la hemorragia preparto, un Apgar bajo a los 5 minutos de vida, el síndrome de distrés respiratorio, la anemia, la administración de furosemida y la sobrecarga de volumen y el exceso de líquidos intravenosos durante los primeros días de vida^{1,16-18}.

La infección e inflamación también se han relacionado con el DAP debido al aumento de PG circulantes que podrían condicionar una posible reapertura del DA y una escasa respuesta al tratamiento con inhibidores de la ciclooxigenasa^{16,19}.

La administración prenatal de sulfato de magnesio se ha asociado al DAP, mientras que la de corticoides prenatales parece que podría disminuir su incidencia, al mejorar la respuesta ductal al oxígeno y disminuir su sensibilidad a las PG²⁰.

1.3.1.3. Efectos de la persistencia del ductus arterioso hemodinámicamente significativo

El DAP provoca el mantenimiento de un cortocircuito entre la arteria pulmonar y la arteria aorta tras el nacimiento. Los efectos de este cortocircuito sobre el organismo del recién nacido son variables, en función de la magnitud de éste y de la capacidad del recién nacido para manejar la sobrecarga de volumen a nivel cardíaco. Cuando el cortocircuito es importante, el DAP es considerado hemodinámicamente significativo (DAP-HS). Éste produce un aumento del flujo sanguíneo a través del DA, que en situación de disminución de las presiones pulmonares tras el nacimiento, será preferente hacia el territorio pulmonar (cortocircuito izquierda-derecha) y podrá provocar una situación de hipotensión arterial sistémica y disminución del flujo sistémico, principalmente en diástole, lo que se conoce como robo ductal^{1,5,21}.

A pesar de la capacidad del ventrículo izquierdo para aumentar su gasto cardíaco (principalmente mediante aumento del volumen sistólico) frente al cortocircuito izquierda-derecha, la distribución del flujo sanguíneo hacia los

diferentes órganos se ve alterada, incluso con cortocircuitos pequeños. El flujo de sangre hacia la piel, huesos y el músculo esquelético es el que habitualmente se ve afectado en primer lugar, seguido del flujo hacia el tracto gastrointestinal y los riñones, debido a la acción combinada de una disminución de la presión de perfusión (robo ductal) y de una vasoconstricción localizada como medida compensatoria^{5,9}.

Aunque tradicionalmente se ha asociado una determinada morbi-mortalidad al DAP, no se sabe si el desarrollo de estas patologías se debe propiamente al ductus, o puede ser también consecuencia de la propia prematuridad, de los tratamientos y medidas de soporte empleadas o si es consecuencia del efecto combinado de todos ellos⁵.

Efectos a nivel pulmonar

La capacidad disminuida del RNPT para mantener una vasoconstricción pulmonar, puede ser la responsable del desarrollo temprano de un cortocircuito importante izquierda-derecha a través del ductus. Diversos estudios clínicos aleatorizados han mostrado que el DAP incrementa el flujo sanguíneo y favorece el edema y la hemorragia pulmonar^{22,23}.

El aumento del fluido intersticial y alveolar junto con el aumento de la permeabilidad capilar producen además una fuga de proteínas plasmáticas hacia el espacio alveolar, que inhibe la función del surfactante, aumenta la tensión superficial y reduce la distensibilidad del espacio aéreo, disminuyendo el volumen pulmonar y la capacidad funcional residual⁵. El aumento del soporte respiratorio para poder superar estos cambios a nivel pulmonar, en forma de mayores presiones para mantener una adecuada oxigenación y ventilación, así como el aumento de la fracción inspirada de oxígeno y la prolongación de la duración de la ventilación mecánica (VM), pueden desempeñar un papel en el desarrollo de enfermedad pulmonar crónica o DBP^{5,24,25}.

Los efectos a nivel pulmonar mejoran tras el cierre del DA, sin embargo, el cierre precoz mediante tratamiento médico o quirúrgico no ha demostrado disminuir la incidencia de DBP²⁶⁻³¹.

Efectos a nivel cardiaco

Existen importantes diferencias entre la capacidad del RNAT y del RNPT para manejar la sobrecarga de volumen. Los ventrículos de los recién nacidos más inmaduros poseen menos inervación simpática, son menos distensibles que en los RNAT y generan menos fuerza por gramo de miocardio.

La presencia de un cortocircuito izquierda-derecha aumenta el retorno venoso al corazón izquierdo a través de las venas pulmonares, produciendo dilatación de cavidades izquierdas (principalmente AI), más importante a mayor magnitud del cortocircuito. La relativa falta de distensibilidad ventricular izquierda en el RNPT produce un aumento de la presión telediastólica en VI a menores volúmenes ventriculares. Esto se traduce en un aumento retrógrado de la presión venosa pulmonar generando congestión pulmonar^{5,32,33}.

Estudios en RNPT animales y humanos han mostrado que a pesar de esto, son capaces de aumentar el gasto del VI para mantener un flujo sistémico efectivo incluso con cortocircuitos izquierda-derecha de hasta el 50% del gasto del VI. Por encima de esta cifra, el gasto sistémico disminuye y se produce una redistribución del flujo sanguíneo que prioriza los órganos más importantes^{34,35}.

Efectos a nivel cerebral

Algunos estudios han sugerido que el flujo sanguíneo cerebral se mantiene a pesar de la presencia de un DAP-HS, ya que el riego sanguíneo del territorio cerebral depende de la circulación preductal^{33,34}. Sin embargo, muchos trabajos han mostrado que la hipotensión arterial y la hipoperfusión sistémica producidas por el robo ductal, así como la hipoxia que puede ir asociada al DAP-HS, provocan una alteración del flujo sanguíneo a nivel cerebral, en forma de una disminución de la velocidad de flujo al final de la diástole en la arteria cerebral media (ACM) y arteria cerebral anterior (ACA) y un aumento de los índices de resistencia^{11,36,37}.

El DAP se ha relacionado con mayor incidencia de HIV y de leucomalacia periventricular (LMPV) en los RNPT, lo que conlleva mayor riesgo de parálisis cerebral infantil (PCI) y algunos autores, como Jones o Knight, afirman que el tratamiento médico precoz podría asociarse con una disminución de la HIV

grave³⁸⁻⁴⁰; mientras que otros estudios, como el de Sung et al, no han mostrado beneficio, y sobretodo el tratamiento quirúrgico y la frecuente inestabilidad hemodinámica posterior, se han relacionado con un peor desarrollo neurocognitivo a largo plazo. No está claro si ello se debe únicamente al tratamiento o a que los pacientes que reciben dicho tratamiento están clínicamente peor a nivel basal en el momento de decidir la indicación del tratamiento^{11,12,27,41}.

Efectos sistémicos

A nivel sistémico, el DAP se ha relacionado con una disminución del flujo sanguíneo a nivel de los órganos abdominales en general, y en particular en la arteria mesentérica superior y la arteria celiaca, y predominantemente durante la diástole. Incluso con cortocircuitos pequeños se ha visto una hipoperfusión intestinal significativa^{1,9}. Estos efectos dificultan conocer el momento y la forma idónea de alimentar al RNPT con DAP, pero cada vez existe menos controversia sobre la seguridad del inicio precoz de la nutrición enteral (NE) y además se ha demostrado que la ausencia de nutrientes en el tubo digestivo puede producir atrofia de la mucosa y las vellosidades intestinales, dificultando posteriormente una adecuada tolerancia intestinal⁴²⁻⁴⁴.

Los cambios hemodinámicos a nivel del flujo de la aorta descendente aumentan el riesgo de acidosis metabólica y de hipoxia a nivel renal, intestinal o hepático, habiéndose relacionado con insuficiencia hepática y renal, mala tolerancia digestiva y ECN^{45,46}.

El tratamiento médico del DAP con indometacina también afecta al flujo mesentérico y compromete la capacidad del intestino del RNPT de autorregular su consumo de oxígeno. El ibuprofeno, sin embargo, favorece el cierre ductal con menor compromiso del flujo intestinal y parece que podría asociarse a una menor incidencia de ECN comparado con la indometacina.

La hipoxia y la hipoperfusión sistémicas igualmente se revierten tras el cierre ductal, sin embargo, los efectos producidos por la hipoxia-isquemia a nivel orgánico podrían prolongarse en el tiempo y tardar días en corregirse^{9,38,45-47}.

1.3.2. INCIDENCIA

La prematuridad y el bajo peso son los principales factores de riesgo del DAP, de manera que su incidencia aumenta de forma inversamente proporcional a la EG y PRN.

La incidencia es variable según estudios, pero aproximadamente más de un 20-30% de los RN menores de 30 semanas de gestación o de 1500 gramos de peso al nacimiento presentan un DAP a las 72 horas de vida, mientras que lo hacen más del 50-60% de los RN de menos de 28 semanas y prácticamente el 80-90% de los menores de 26 semanas^{5,7,8,48} (**Tablas 1 y 2**).

Tabla 1. Incidencia y tratamiento del ductus arterioso persistente según edad gestacional en las Unidades Neonatales de la red SEN1500 en el año 2017⁴⁸

Tabla 6 (EG)	Morbilidad e intervenciones terapéuticas. SEN1500, año 2017. % (RIQ)					
	Total	Edad gestacional al nacimiento en semanas				
	N=2468	<24 N=23	24-25 N=241	26-27 N=419	28-29 N=614	≥30 N=1171
Persistencia del conducto arterioso (PCA)*	27,2 (15,8-35,1) N=670	82,6 (54,2-100,0) N=19	77,1 (52,9-100,0) N=185	47,6 (33,3-66,7) N=199	28,3 (9,1-37,3) N=174	8,0 (0,0-13,6) N=93
Cierre farmacológico	66,7 (33,3-75,0)	77,8 (0,0-100,0)	80,2 (33,3-100,0)	73,7 (50,0-100,0)	54,9 (0,0-100,0)	46,2 (0,0-66,7)
Indometacina ^a	4,4 (0,0-0,0)	7,1 (0,0-0,0)	7,2 (0,0-0,0)	3,5 (0,0-0,0)	1,1 (0,0-0,0)	4,8 (0,0-0,0)
Ibuprofeno ^a	84,0 (81,6-100,0)	78,6 (66,7-100,0)	82,6 (83,3-100,0)	85,3 (96,2-100,0)	84,2 (85,0-100,0)	85,7 (100,0-100,0)
Paracetamol ^a	22,7 (0,0-30,0)	28,6 (0,0-50,0)	25,4 (0,0-39,7)	20,3 (0,0-22,7)	21,1 (0,0-21,7)	23,8 (0,0-75,0)
Cierre quirúrgico ^a	13,9 (0,0-21,3)	36,8 (0,0-100,0)	24,3 (0,0-33,3)	14,1 (0,0-25,0)	5,2 (0,0-0,0)	4,3 (0,0-0,0)

*Sobre el total de niños ingresados más de 72 horas; ^a Sobre el total de niños con la patología

Tabla 2. Incidencia y manejo del ductus arterioso persistente según peso al nacimiento en las Unidades neonatales de la red SEN1500 en el año 2017⁴⁸

Tabla 6 (PESO)	Morbilidad e intervenciones terapéuticas. SEN1500, año 2017. % (RIQ)					
	Total	Peso al nacimiento en gramos				
	N=2468	< 501 N=24	501-750 N=263	751-1000 N=516	1001-1250 N=623	1251-1500 N=1042
Persistencia del conducto arterioso (PCA)*	27,2 (15,8-35,1) N=670	62,5 (0,0-100,0) N=15	67,0 (41,7-95,8) N=175	38,8 (21,1-58,6) N=200	24,4 (11,8-33,3) N=152	12,3 (0,0-19,1) N=128
Cierre farmacológico	66,7 (33,3-75,0)	85,7 (50,0-100,0)	78,9 (50,0-100,0)	68,9 (50,0-100,0)	63,1 (21,3-100,0)	49,2 (0,0-91,7)
Indometacina ^a	4,4 (0,0-0,0)	8,3 (0,0-0,0)	5,3 (0,0-0,0)	3,8 (0,0-0,0)	4,3 (0,0-0,0)	3,2 (0,0-0,0)
Ibuprofeno ^a	84,0 (81,6-100,0)	100,0 (100,0-100,0)	81,7 (81,7-100,0)	85,0 (100,0-100,0)	81,9 (80,9-100,0)	87,1 (89,3-100,0)
Paracetamol ^a	22,7 (0,0-30,0)	8,3 (0,0-0,0)	25,2 (0,0-33,3)	24,1 (0,0-41,7)	21,3 (0,0-45,0)	19,4 (0,0-33,3)
Cierre quirúrgico ^a	13,9 (0,0-21,3)	33,3 (0,0-87,5)	26,9 (0,0-41,8)	14,5 (0,0-25,0)	6,6 (0,0-0,0)	1,6 (0,0-0,0)

*Sobre el total de niños ingresados más de 72 horas; ^a Sobre el total de niños con la patología

1.3.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La aparición de síntomas clínicos como consecuencia del DAP depende de la magnitud del cortocircuito izquierda-derecha a través de éste, y de la capacidad del recién nacido para manejar la sobrecarga de volumen, que suele ser menor cuanto más inmaduro es.

Los signos y síntomas del DAP suelen aparecer a partir de las 48-72 horas de vida, cuando mejora la enfermedad pulmonar y disminuyen las resistencias vasculares pulmonares, empeorando la sobrecarga de volumen y el robo diastólico. Sin embargo, pueden aparecer más precozmente en RNPT tratados con surfactante, debido a la disminución de la resistencia pulmonar que dicho tratamiento conlleva^{1,49,50}.

Aunque los síntomas y signos clínicos producidos por el DAP no son específicos de esta patología, la aparición de determinada sintomatología en el RNPT debe hacer sospechar su presencia^{9,31,51-53}.

- **Síntomas cardiovasculares:**

- Soplo sistólico o continuo (“en maquinaria”) en borde esternal izquierdo
- Taquicardia
- Latido precordial hiperdinámico,
- Pulsos “saltones” o exaltados
- Hipotensión de predominio diastólico
- Aumento de la presión diferencial sisto-diastólica
- Caída de la presión arterial media

- **Síntomas no cardiovasculares:**

- Empeoramiento respiratorio con mayor necesidad de asistencia respiratoria
- Taquipnea, apneas
- Hipoxemia y/o hipercapnia, acidosis respiratoria
- Hemorragia pulmonar
- Acidosis metabólica
- Insuficiencia renal (IR), oligo-anuria
- Mala tolerancia digestiva, distensión abdominal.

Además de la clínica mencionada, la persistencia del DA se ha asociado a un aumento de la incidencia de complicaciones relacionadas con la prematuridad, como la DBP, la ECN, la HIV, la LMPV o la retinopatía de la prematuridad (ROP), así como con el aumento de la estancia hospitalaria y de la edad postmenstrual (EPM) al alta a domicilio^{51,52}.

1.3.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del DAP puede sospecharse por la presencia de los signos y síntomas clínicos mencionados en el apartado anterior y por los hallazgos en la radiografía de tórax, pero debe confirmarse mediante la realización de una ecografía cardiaca, que es, hasta el momento, el “*gold estándar*” para el diagnóstico del DAP.

La clínica asociada al DAP no es ni muy específica ni muy sensible para el diagnóstico de éste.

Por un lado, existen otras patologías que podrían dar una clínica similar y es importante demostrar ecocardiográficamente la existencia del DAP, así como descartar otras cardiopatías congénitas estructurales y otras situaciones, como la hipertensión pulmonar (HTP), que pudieran contraindicar el cierre ductal.

Por otro lado, a pesar de los signos ecocardiográficos de afectación hemodinámica, la aparición de los síntomas y signos clínicos puede retrasarse hasta 48-72 horas respecto al diagnóstico ecográfico. Así pues, los signos clínicos no son de gran valor para diagnosticar un DAP-HS de forma precoz, ya que cuando se presentan, puede haberse producido ya un daño sistémico⁵⁴⁻⁵⁸.

Por todo esto, en el RNPT de muy bajo peso, tradicionalmente se ha establecido el despistaje sistemático del DAP sin esperar a la aparición de sintomatología, mediante la realización de una ecocardiografía a las 48-72 horas de vida.

Sin embargo, con los cambios progresivos en los últimos años en el manejo del DAP, y debido a la controversia existente respecto a la indicación de tratamiento y al momento óptimo para su inicio, en algunos centros la realización sistemática de ecocardiografía a RNPT asintomáticos ya no está protocolizada, y solo se indica en aquellos RNPT con manifestaciones clínicas sugestivas de DAP o en los RNPT más inmaduros^{52,59}.

1.3.4.1. Radiografía de tórax

Los signos radiográficos que pueden aparecer en la radiografía de tórax en los pacientes con DAP dependen de la magnitud del cortocircuito. Puede mostrar signos de congestión o edema pulmonar debido al hiperflujo, aumento de la silueta cardíaca (cardiomegalia) secundaria a la dilatación de cavidades izquierdas y prominencia de la arteria pulmonar^{9,52,53}.

Los signos objetivados en la radiografía pueden ser útiles para la evaluación y evolución del DAP, pero al igual que las manifestaciones clínicas, podrían encontrarse en otras patologías y es poco sensible y específica para el diagnóstico del DAP^{9,53}. **(Figura 3)**

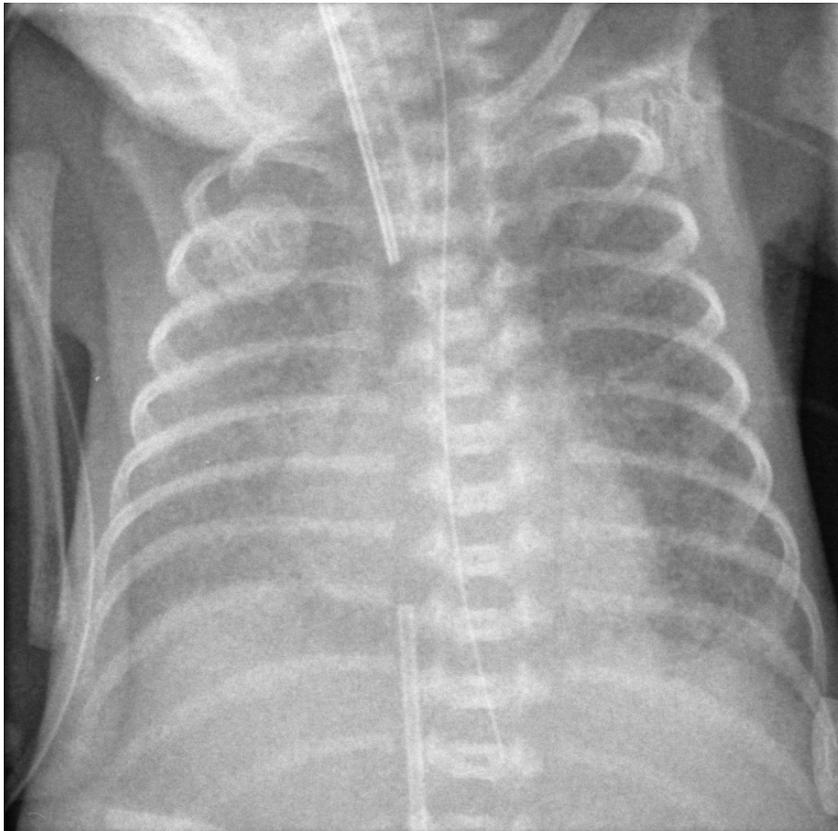


Figura 3. Radiografía de tórax en paciente afecto de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

1.3.4.2. Ecografía cardiaca

En la actualidad, la ecografía cardiaca sigue siendo el “*gold estándar*” para el diagnóstico y evaluación del DAP en el RNPT.

La ecografía bidimensional con Doppler color ha demostrado ser el método más seguro para diagnosticar el DAP en RNPT, incluso en aquellos que no presentan clínica. Se ha calculado una sensibilidad en torno al 89% y una especificidad del 91% para el diagnóstico del DAP⁶⁰.

Aunque hoy en día existe un auge progresivo de otras técnicas para la evaluación morfológica y funcional de los cortocircuitos congénitos, como la resonancia magnética cardiaca, las características particulares y la labilidad clínica de los RNPT limita su utilidad en este grupo de pacientes, que además, suelen presentar mejor ventana ecocardiográfica que pacientes de mayor edad^{61,62}.

La ecografía cardiaca permite cuantificar el tamaño ductal y la importancia del cortocircuito, mediante el análisis de las características y velocidades de flujos, medición de relación entre las diferentes cavidades cardiacas, etc. Sin embargo, una limitación importante de la ecografía es la variabilidad inter-observador, que se ha comprobado en diferentes estudios, observando que la repetibilidad de los parámetros ecocardiográficos mediante ecografía Doppler en RNPT está lejos de ser óptima⁶³⁻⁶⁶.

Por otro lado, no existe claro consenso entre los diferentes protocolos en cuanto a los criterios ecocardiográficos para considerar un DAP como hemodinámicamente significativo y tributario de tratamiento.

Dentro de los parámetros ecocardiográficos esenciales para la evaluación de la importancia hemodinámica de un DAP deberían incluirse⁶⁷:

1. Las características de las dimensiones y flujo del DAP:

- Diámetro (mm)
- Dirección del flujo (izquierda-derecha, derecha-izquierda, bidireccional con flujo derecha-izquierda \leq o $>$ 30% del ciclo cardiaco)
- Velocidad del flujo en sístole y diástole (m/s) y gradiente

2. Signos de hiperaflujo pulmonar

- Gasto del ventrículo izquierdo (mL/kg/min)
- Signos de sobrecarga de volumen en corazón izquierdo (relación aurícula izquierda/aorta, velocidad de onda en la vena pulmonar, velocidad diastólica en la arteria pulmonar izquierda).
- Signos de sobrecarga de presión en corazón izquierdo (relación E/A (entre la frase precoz pasiva (E: early) y tardía activa (A)) en válvula mitral, tiempo de relajación isovolumétrica)

3. Signos de afectación de la circulación sistémica por el cortocircuito:

identificación de la dirección del flujo (anterógrado, ausente, reverso) en alguna arteria postductal (aorta descendente, tronco celiaco, arteria mesentérica superior o arteria cerebral media).

En la práctica actual, los parámetros más estudiados y sus valores más aceptados para la identificación de un DAP-HS se resumen a continuación y en la **Tabla 3**^{60,67-69}:

- **Tamaño ductal:** el diámetro ductal es uno de los parámetros más empleados para determinar la significación hemodinámica del DAP. Los mejores planos ecocardiográficos para valorar el DAP son el paraesternal corto y el supraesternal. Su sensibilidad (94%) y especificidad (90%) son altas si se realiza mediante ecografía bidimensional, disminuyendo ligeramente al realizarse por Doppler color. Los valores más aceptados para considerar un DAP-HS son un diámetro mayor a 1.5 mm medido por Doppler color o superior a 1.4 mm/kg mediante ecocardiografía bidimensional^{9,60,67,70}. **(Figura 4)**
- **Relación aurícula izquierda / aorta (AI/Ao):** La dilatación de cavidades izquierdas es otra de las medidas empleadas para determinar si un DAP es hemodinámicamente significativo. La medida se realiza en el plano longitudinal largo a nivel del anillo aórtico, empleando el modo M para realizar la medición. Una relación superior a 1.4 es sugestiva de un DAP-HS. Este índice presenta una sensibilidad y especificidad similares al tamaño ductal^{60,67}. **(Figura 5)**

- **Patrón del flujo pulsado o continuo a través del DAP:** También es indicativo de la presencia de un DAP-HS. Para determinar el tipo de patrón de flujo es necesario el empleo del Doppler.
- **Flujo en aorta descendente o tronco celiaco:** Cuando el flujo arterial a nivel postductal es retrógrado, principalmente en la diástole, es indicativo de robo sistémico por aumento del flujo hacia la circulación pulmonar. Cuanto mayor sea el flujo invertido, mayor significación hemodinámica del DAP.
- **Velocidad transductal y del flujo diastólico en la arteria pulmonar izquierda:** La rama pulmonar izquierda (RPI) es quien habitualmente recibe el cortocircuito izquierda-derecha provocado por el DA. Una velocidad media en la RPI superior a 0.42 m/s o una velocidad en el flujo diastólico final mayor a 0.20 m/s son sugestivas de DAP-HS.

Tabla 3. Parámetros ecocardiográficos más aceptados para definir un ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo^{9,60,67}.

Signos ecocardiográficos de magnitud del cortocircuito	Pequeño	Moderado	Grande
Características del ductus			
Diámetro del ductus (mm)	<1.5	1.5-2.0	≥2.0
Ratio DAP/RPI	<0.5	0.5-1.0	≥1.0
Diámetro del ductus respecto al peso (mm/kg)	-	-	≥1.4
Pico de velocidad máxima sistólica transductal (m/s)	>2.0	1.5-2.0	<1.5
Gradiente de velocidad sistólica-diaastólica transductal	<2.0	2.0-4.0	>4.0
Parámetros de hiperaflujo pulmonar			
Ratio AI/Aorta	<1.5	1.5-2.0	≥2.0
Diámetro del VI al final de la diástole (Z-score)			
Gasto del VI (mL/kg/min)	<200	200-300	>300
Ratio E/A en válvula mitral	>1	1	>1
Tiempo de relajación isovolumétrica (ms)	>40	30-40	<30
Velocidad de flujo al final de la diástole en RPI (cm/s)	<20	20-50	>50
Parámetros de hipoperfusión sistémica			
Patrón del flujo diastólico en arterias postductales (DescAo, ACM, TC, AMS)	Anterógrado	Ausente	Retrógrado

DAP: Ductus arterioso persistente; RPI: Rama pulmonar izquierda; AI: Aurícula izquierda; VI: Ventrículo izquierdo; DescAo: Aorta descendente; ACM: Arteria cerebral media; TC: tronco celiaco; AMS: Arteria mesentérica superior.

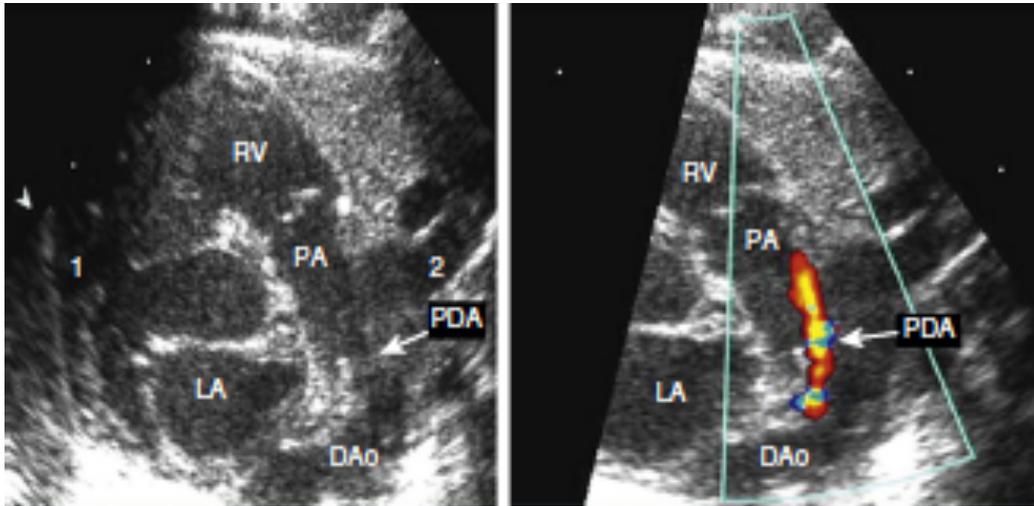


Figura 4. Ductus arterioso persistente valorado mediante ecografía bidimensional (primera imagen) y Doppler color (segunda imagen), en donde se aprecia el ductus arterioso en color rojo (flujo hacia el transductor)⁹
LA: Aurícula izquierda; RV: Ventriculo derecho; PA: Arteria pulmonar; PDA: Ductus arterioso persistente; DAo: Aorta descendente

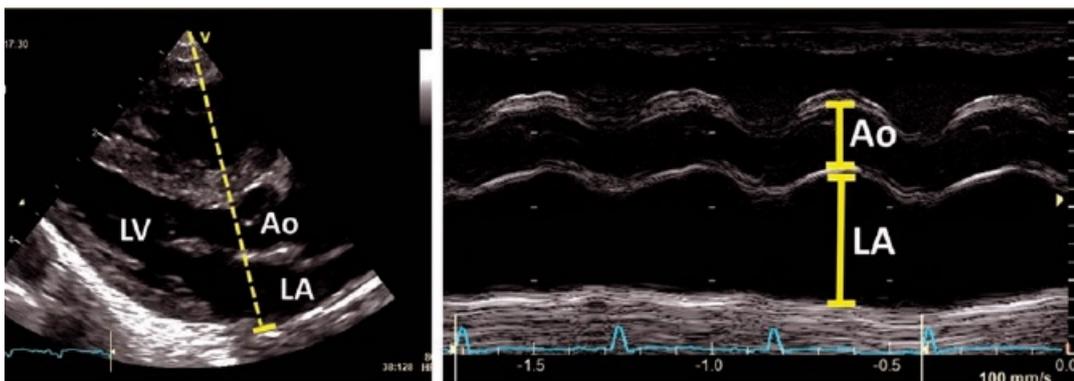


Figura 5. Ecografía en plano longitudinal largo, modo M para medición de la relación aurícula izquierda / aorta⁹
LV: Ventriculo izquierdo; LA: Aurícula izquierda; Ao: Arteria aorta

1.3.4.3. Sistemas de estadiaje combinados

En vista de la falta de consenso y de la dificultad para identificar adecuadamente el grado de afectación hemodinámica del DAP y aquellos DAP que pueden producir morbilidad con mayor probabilidad y que serían tributarios de tratamiento, algunos autores, como Fink et al, han propuesto el uso de sistemas de estadiaje que combinan datos clínicos y ecocardiográficos o diversos datos ecocardiográficos. La base de estos sistemas es que existe un continuum entre el ductus cerrado y el DAP-HS y que conseguir graduar la afectación hemodinámica puede ayudar a la toma de decisiones frente a la necesidad de una intervención terapéutica⁷¹.

En 2007, McNamara et al propusieron un sistema de estadiaje que combinaba criterios clínicos (índice de oxigenación, episodios de bradicardia, desaturación o apnea, soporte respiratorio, intolerancia digestiva, insuficiencia renal, necesidad de soporte inotrópico, acidosis...) con criterios ecocardiográficos⁷².

Algunos autores, como El Hajjar et al en 2005, Sehgal et al en 2013 y El-Khuffash et al en 2015 han sugerido sistemas de puntuación en base a los hallazgos ecocardiográficos para identificar los pacientes con mayor riesgo de desarrollar DBP a largo plazo^{21,73,74}.

Otros trabajos, como el de Kindler et al en 2017 han desarrollado sistemas de estadiaje en base a criterios clínicos⁷⁵.

Sin embargo, a pesar de que estos sistemas de estadiaje se encuentran en fase de investigación activa, no han probado su efectividad, sensibilidad y especificidad en ensayos controlados y aleatorizados, por lo que su empleo sistemático todavía no se puede recomendar⁷⁶.

1.3.4.4. Marcadores bioquímicos

Ante la falta de un acuerdo claro para establecer los criterios clínicos y hemodinámicos que definen un DAP-HS, en los últimos años se está produciendo un auge en el estudio de marcadores bioquímicos relacionados con el DAP que puedan aportar datos añadidos a la clínica y la ecografía cardiaca, con el objetivo de poder clasificarlo mejor.

Los marcadores bioquímicos que más se han analizado son los marcadores cardíacos, como las troponinas, el péptido natriurético atrial (ANP) y, en especial, el péptido natriurético cerebral (BNP) y su fragmento N-terminal inactivo o propéptido natriurético cerebral (NT-proBNP o proBNP)^{76,77}.

La *troponina T* (TnT) es un marcador específico de daño isquémico miocárdico, por lo que la presencia de un DAP puede afectar a sus niveles por isquemia secundaria a robo diastólico en las arterias coronarias. En la población neonatal también se han visto niveles elevados de TnT en pacientes con asfixia perinatal, en prematuros con síndrome de distrés respiratorio y en situaciones de insuficiencia placentaria^{78,79}.

Diversos grupos han estudiado la relación entre la TnT y la presencia de un DAP-HS, habiendo encontrado relación estadísticamente significativa con los parámetros ecocardiográficos de significación hemodinámica, con el cierre ductal e incluso en algún estudio se ha visto asociación entre una TnT más elevada y complicaciones como la HIV grado III-IV o el fallecimiento⁷⁷⁻⁸⁰.

El ANP fue el primero de los biomarcadores en que se analizó su relación con el DAP, ya en 1987⁸¹. El ANP es una hormona polipeptídica cíclica compuesta por 28 aminoácidos, sintetizada y secretada principalmente por las aurículas en el corazón. En pacientes con insuficiencia cardiaca, las concentraciones plasmáticas circulantes de ANP están elevadas, debido a que el sistema hormonal cardiaco se activa al incrementarse el estiramiento de la pared de las aurículas⁸².

Varios trabajos han investigado la relación entre los niveles de ANP o de su fragmento N-terminal (NT-proANP), encontrando también asociación estadística entre los parámetros ecocardiográficos de significación hemodinámica del DAP y sus valores⁸³⁻⁸⁷.

Otros biomarcadores estudiados en relación con el DAP han sido la *endotelina-1* (ET-1) y la *proendotelina-1* (proET-1). Las endotelinas son una familia de péptidos distribuidas en una variedad de células y tejidos, donde actúan como moduladores del tono vasomotor, proliferación celular y de producción hormonal. La ET-1 es sintetizada predominantemente por células del endotelio, aunque también es sintetizada por células de músculo liso vascular. En algunos trabajos también se ha encontrado asociación estadística entre los niveles de ET-1 o proET-1 y los índices ecocardiográficos del DAP, así como con el fracaso del cierre ductal tras tratamiento^{85,86,88}.

Sin embargo, globalmente hay pocos trabajos que hayan analizado la utilidad de estos grupos de marcadores bioquímicos y además tienen la limitación añadida de que apenas se han relacionado con la morbilidad neonatal y la evolución a largo plazo⁷⁷.

En los últimos años, los marcadores que más se han investigado en relación con el DAP y que además se han intentado relacionar con la morbilidad neonatal y la evolución a largo plazo son el *BNP* y el *proBNP*. Sus características y los estudios relacionados se detallan en el [punto 1.5](#).

1.3.5. TRATAMIENTO

1.3.5.1. Indicaciones del tratamiento

Como ya se ha mencionado previamente, el DAP-HS puede ser una causa importante de morbimortalidad. El manejo ha variado ampliamente con el paso de los años, evolucionando desde estrategias defensivas como el tratamiento profiláctico a todos los RNPT iniciado a las pocas horas de vida, hasta la tendencia actual en muchas unidades neonatales, de limitar el inicio del tratamiento a los pacientes sintomáticos o incluso de adoptar una actitud más conservadora y ofrecer únicamente tratamiento de soporte^{12,31,89,90}.

El objetivo del tratamiento del DAP no debe ser únicamente el de cerrar el ductus, sino que debe ir más enfocado a disminuir la incidencia de las morbilidades más importantes asociadas a su persistencia, para mejorar el pronóstico de estos pacientes a largo plazo^{27,91,92}.

Sin embargo, los ensayos clínicos realizados hasta el momento, así como los metaanálisis que estudian la morbi-mortalidad asociada al DAP en función del tratamiento y del éxito o fracaso del cierre ductal, no han mostrado grandes diferencias como consecuencia de conseguir el cierre del DA⁹³⁻⁹⁵.

En los estudios que analizan el tratamiento farmacológico y que han encontrado diferencias en la morbilidad a largo plazo respecto al no tratamiento, es difícil saber si ésta es consecuencia de la afectación hemodinámica producida por el DAP o de los tratamientos de soporte empleados para hacer frente al cortocircuito mientras el DA se cierra por sí mismo^{91,92}.

Por este motivo, la clave del manejo debería ser intentar conseguir un equilibrio entre la agresividad del tratamiento del DAP y sus efectos secundarios y las consecuencias negativas del DAP-HS sobre el paciente prematuro^{29,89,96,97}.

Aunque a día de hoy es aún un tema de amplio debate y no está clara la estrategia idónea para su manejo, la tendencia actual en muchas unidades neonatales, es el empleo de medidas conservadoras y solo tratar farmacológicamente los casos en los que se considera hemodinámicamente significativo por la clínica o los hallazgos ecocardiográficos^{91,92,96}. Incluso en algunas unidades, ante la posibilidad del cierre espontáneo del DAP, se está

optando por estrategias conservadoras mediante tratamiento de soporte, sobretudo hemodinámico y respiratorio, sin iniciar de entrada tratamiento farmacológico para el DAP y limitándolo únicamente a los pacientes más inestables^{51,89,96,98}.

1.3.5.2. Tiempo de inicio del tratamiento

Como casi todos los aspectos que afectan al manejo del DAP, el momento de inicio del tratamiento también es un punto controvertido y sin consenso. Algunos autores consideran que el DAP es siempre patológico y se debe tratar de forma precoz y agresiva; mientras que otros, ante la falta de evidencia del beneficio del tratamiento en términos de morbimortalidad y pronóstico a largo plazo, consideran que el tratamiento del DAP debe reservarse a pacientes hemodinámica o respiratoriamente inestables^{91,92,99}.

Así, en función del tiempo de inicio del tratamiento, se pueden distinguir diferentes estrategias.

Tratamiento profiláctico

Se ha empleado durante años en muchas unidades neonatales, indometacina o ibuprofeno en las primeras 24 horas de vida, antes del inicio de los síntomas del DAP y de comprobar ecográficamente su persistencia. Incluso se ha empleado el cierre quirúrgico profiláctico en algunos centros.

Esta estrategia terapéutica reduce la incidencia de DAP, la necesidad de cierre quirúrgico y se ha asociado con una menor incidencia de hemorragia pulmonar y una disminución de la incidencia de HIV, pero implica el tratamiento de todos los RNPT extremos, independientemente de la presencia o ausencia de DAP-HS y por tanto sin excluir a aquellos sin DAP o en los que el DAP podría cerrarse espontáneamente, exponiendo a este grupo de pacientes a los posibles efectos secundarios del tratamiento^{51,90,100}.

Por este motivo, y ante la falta de evidencia de un mejor pronóstico en los pacientes que reciben un tratamiento profiláctico, parece que hoy en día es una estrategia ya casi obsoleta, no recomendada y que solo perdura en escasos centros^{29,101-104}.

Tratamiento precoz dirigido

Se considera tratamiento precoz al iniciado antes de las 72 horas de vida en los pacientes que comienzan a tener síntomas leves de DAP o que incluso todavía están asintomáticos, en los que se ha demostrado la presencia de DAP mediante ecocardiografía Doppler y seleccionando aquellos que tienen menos probabilidades de un cierre espontáneo.

Parece que el tratamiento precoz se asocia a una tasa mayor de cierre ductal, sin embargo no está claro que ello tenga una clara repercusión sobre una disminución en la morbilidad neonatal^{51,89,91}.

Algunos estudios han demostrado que el tratamiento precoz en fase asintomática disminuye la incidencia de hemorragia pulmonar y la estancia hospitalaria, sin embargo, no se asocian a disminución de DBP, ECN ni lesiones cerebrales graves^{99,102,105,106}.

Una revisión de la Cochrane en 2003 relaciona el tratamiento precoz con indometacina con una menor incidencia de DAP sintomático y con menor duración de las necesidades de oxígeno suplementario, aunque no estudia otras morbilidades a largo plazo, por lo que tampoco puede recomendar esta estrategia¹⁰⁷.

Algunos autores, como Benitz y Clyman, sin embargo, afirman que el tratamiento precoz antes de los 3 días de vida frente a pacientes que mantienen el DAP o reciben tratamiento a partir de la semana de vida, podría reducir la incidencia de DBP y del resultado combinado DBP-éxitus^{92,108}.

El tratamiento precoz dirigido tiene los beneficios de la estrategia profiláctica con las ventajas de seleccionar a los pacientes con menos probabilidades de cierre ductal espontáneo y disminuyendo el número de RNPT que se someten a un tratamiento innecesario. No obstante, como se ha mencionado previamente, no están claros sus beneficios en el pronóstico a largo plazo y, aunque en menor medida respecto al tratamiento profiláctico, probablemente todavía se tratan pacientes de manera innecesaria, ya que cierto porcentaje de los mismos podrían experimentar un cierre espontáneo o mantener un DAP no-HS⁸⁹. Esta estrategia se está probando actualmente en grandes ensayos aleatorios en espera de resultados⁹¹.

Tratamiento sintomático

El tratamiento sintomático del DAP-HS se reserva a los pacientes con síntomas o signos clínicos sugestivos y confirmación ecocardiográfica de DAP-HS a partir de las 72 horas de vida. Es la estrategia más empleada en los últimos años, evitando la exposición innecesaria al tratamiento como ocurre en el tratamiento profiláctico o en el tratamiento precoz.

El tratamiento sintomático puede ser precoz (a partir de los 2-5 días de vida) o más tardío (hasta 10-14 días de vida), en un intento de dejar que se produzca el cierre espontáneo del DA^{89,91}.

A pesar de ser la estrategia más utilizada, tampoco hay clara evidencia de beneficio en el pronóstico a largo plazo. Lo que sí se ha visto es que aunque el retraso del tratamiento farmacológico, unos días después del nacimiento, no aumenta la incidencia de DBP, diferirlo hasta después de la primera semana puede asociarse con un aumento de la incidencia de DBP y DBP-éxitus^{51,91,92}. Sin embargo, los distintos trabajos no han estudiado bien si este aumento de la incidencia se debe al DAP en sí mismo, o a los efectos del tratamiento de soporte empleado para estabilizar al RNPT mientras se espera al cierre espontáneo^{92,99}.

Otro dato interesante es que parece que las consecuencias del DAP-HS a nivel respiratorio vienen determinadas por sus efectos sobre el pulmón inmaduro durante la primera semana de vida y que el cierre ductal a partir de ese momento no parece alterar el curso del desarrollo de la DBP. Esto se ha visto en estudios que comparan el tratamiento en la primera semana de vida respecto al inicio en la segunda semana, donde se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de DBP. Por el contrario, los estudios que comparan el tratamiento en la segunda semana frente a no tratamiento, no han encontrado diferencias en la incidencia de DBP⁹¹.

Si bien se ha visto que pacientes que tienen un DA cerrado o un DAP no-HS o pequeño en la primera semana de vida y presentan su reapertura objetivando un DAP-HS a partir de los 7 días de vida, presentan baja incidencia de DBP, casi similar a los pacientes con el ductus cerrado a los 7 días^{11,91}.

Así pues, podría ser que el tratamiento farmacológico a partir de los 7 días de vida ya no altere el curso del desarrollo de la DBP(91,92)^{88,89}. Además,

se ha observado que el tratamiento a partir de la semana de vida podría ser más frecuentemente inefectivo, ya que los mecanismos no dependientes de PG participan en el mantenimiento de la permeabilidad del conducto a esas edad^{106,109}.

1.3.5.3. Opciones terapéuticas

Tratamiento conservador

Varios autores defienden el manejo conservador del DAP mediante el tratamiento de soporte para intentar disminuir el hiperflujo pulmonar y mejorar el gasto sistémico y mediante tratamiento de las complicaciones mientras se espera al cierre espontáneo del ductus. Este enfoque se basa en el hecho de que en diferentes estudios se ha visto que en gran parte de los RNPT el DAP se puede cerrar espontáneamente y en la falta de evidencia de un claro beneficio del tratamiento médico o quirúrgico a largo plazo^{26,110-113}.

Varios autores han investigado la evolución natural del DAP cuando se lleva a cabo un manejo conservador, encontrando un cierre espontáneo durante el periodo de ingreso en gran parte de los pacientes, variando entre un 40 y un 75% según las series y siendo incluso superiores en el seguimiento tras el alta hospitalaria. Las tasas de cierre espontáneo son superiores a mayor EG y PN, por lo que consecuentemente, el tiempo de exposición al cortocircuito izquierda-derecha producido por el DAP es inversamente proporcional a éstos^{27,91,92,114} (**Figuras 6 y 7**).

El tratamiento conservador incluye:

- Limitar el hiperflujo pulmonar: aumento de presión positiva en la vía aérea, corrección de la alcalosis, evitar vasodilatadores pulmonares como el oxígeno o el óxido nítrico, mantener una adecuada cifra de hemoglobina mediante transfusión de concentrado de hematíes.
- Incrementar el gasto sistémico: soporte inotrópico si precisa (principalmente dopamina), evitar hipovolemia.
- Mejorar el edema pulmonar: restricción de líquidos, tratamiento diurético, corrección de la hipoproteinemia.
- Minimizar morbilidades asociadas: tratamiento de la infección/inflamación, evitar hipoxemia e hipercapnia, evitar medicaciones nefrotóxicas, etc.

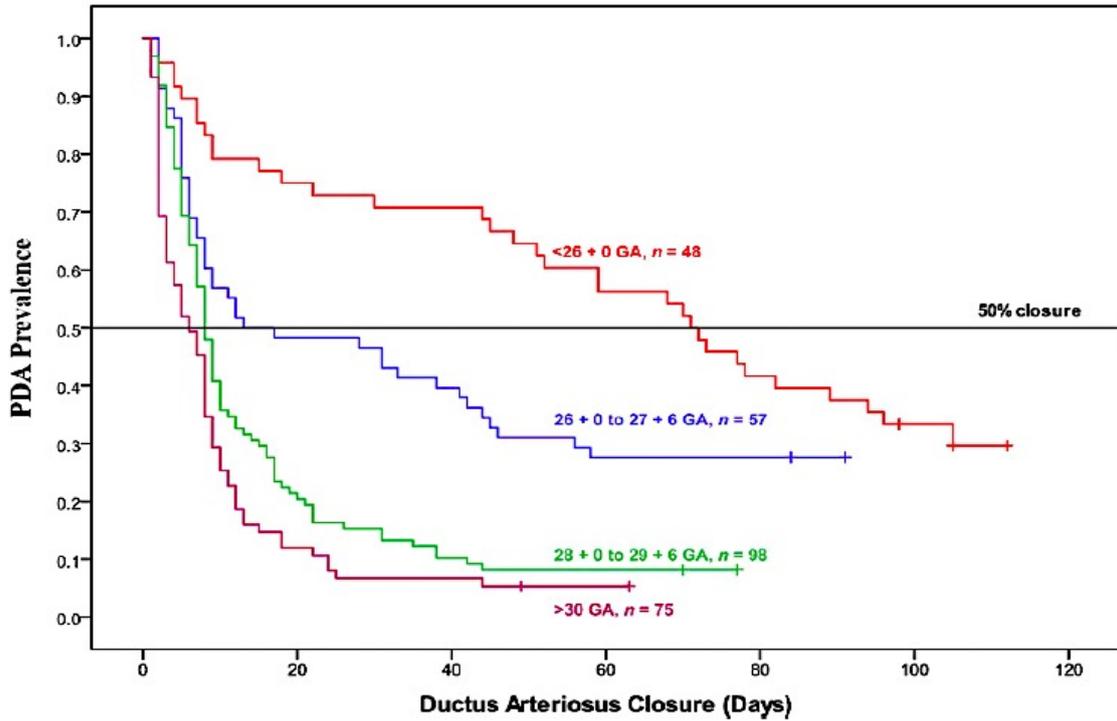


Figura 6. Prevalencia de la persistencia del ductus arterioso (PDA) estratificada por edad gestacional (GA) durante el ingreso hospitalario. El signo más indica los pacientes dados de alta antes del cierre ductal¹¹⁴.

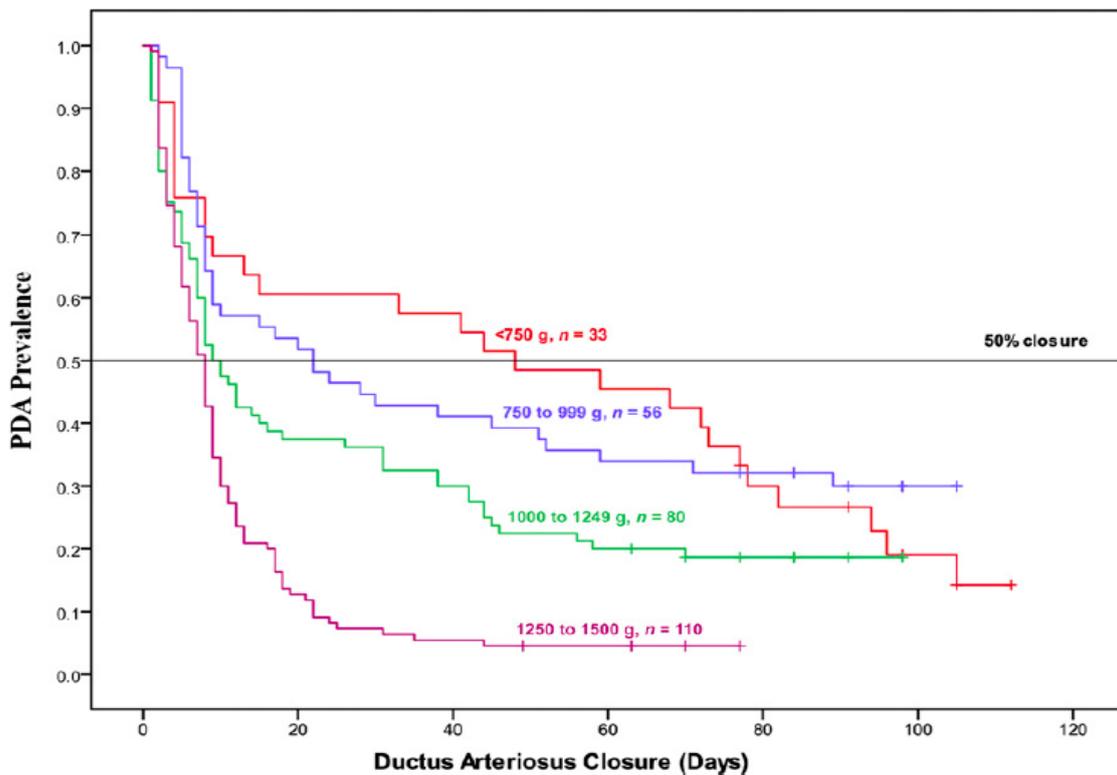


Figura 7. Prevalencia de la persistencia del ductus arterioso (PDA) estratificada por peso al nacimiento durante el ingreso hospitalario. El signo más indica los pacientes dados de alta antes del cierre ductal¹¹⁴.

El tratamiento conservador está ganando interés progresivamente, aunque faltan estudios fiables que respalden esta estrategia. Hasta hace poco, la mayoría de los trabajos disponibles eran de carácter retrospectivo y comparan el manejo conservados frente al tratamiento en épocas previas. Estos estudios observacionales no han mostrado un aumento de la mortalidad y morbilidad secundarias a una disminución del tratamiento farmacológico o quirúrgico. Sin embargo, los cambios progresivos introducidos con el paso de los años en el manejo de estos pacientes, como por ejemplo una ventilación menos agresiva, podrían actuar como factor de confusión en la valoración de las morbilidades^{110,115-117}.

En 2018, Hundscheid et al publicaron el inicio de un estudio multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad, realizado en unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de nivel III comparando un manejo conservador frente a tratamiento precoz con ibuprofeno (antes de las 72 horas de vida), esperando aportar algo de evidencia que respalde esta estrategia¹¹⁸.

Las ventajas del tratamiento conservador radican en que se evita la exposición a los efectos secundarios de un tratamiento que no ha demostrado claramente disminuir la incidencia de morbilidad en los RNPT y podría ser una opción terapéutica sobretodo en los pacientes de menor riesgo (de PN superior a 1000g, sin necesidad de soporte respiratorio agresivo, DAP moderados, etc). Por el contrario, implica una menor tasa de cierre ductal, una prolongación del tiempo de exposición al DAP-HS y eventualmente una mayor necesidad de soporte respiratorio y/o hemodinámico que en los pacientes en que se cierra el DA más precozmente^{91,92,110}.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento médico del DAP se basa en el papel que tiene la disminución de PG circulantes en el cierre ductal.

Durante muchos años, el tratamiento farmacológico del ductus se ha realizado con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), cuyo mecanismo de acción es la inhibición de la ciclooxygenasa (COX), enzima encargada de la conversión del ácido araquidónico en PG. En los últimos años, el paracetamol también se ha perfilado como un tratamiento prometedor en el cierre del DAP,

aunque todavía no hay evidencia suficiente para recomendar su empleo rutinario^{119,120}. El paracetamol disminuye la concentración de PG circulantes mediante la inhibición de la peroxidasa (POX), la tercera enzima implicada en la conversión a PG^{121,122} (**Figura 8**).

La disminución de los niveles de PG circulantes conduce a la constricción de la pared muscular del DA a través de la hipoxia de los “vasa vasorum” ductales y la consecuente angiogénesis local, la formación de tejido neointimal y apoptosis. Estos mecanismos, junto con el reclutamiento y activación de las plaquetas, conducen a procesos de obstrucción y fibrosis, dando como resultado el cierre ductal anatómico^{122,123}.

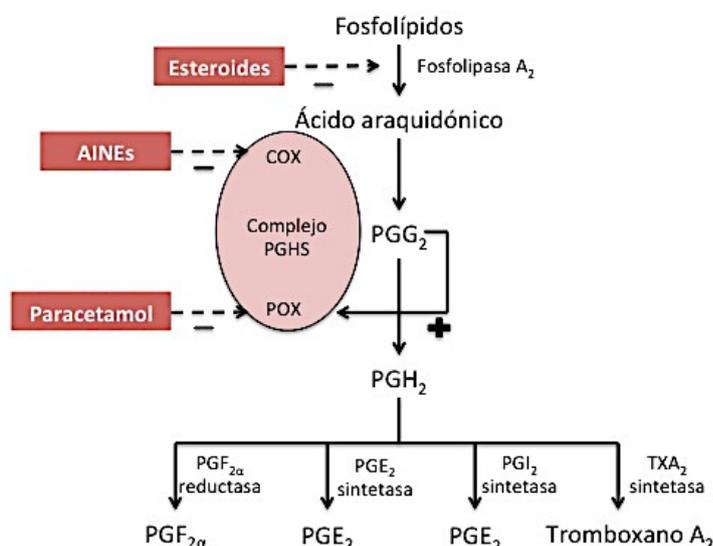


Figura 8. Metabolismo de síntesis de las prostaglandinas y fármacos que pueden inhibirlo¹²¹

- Indometacina

Es el primer inhibidor no selectivo de la COX que se empleó en el tratamiento del DAP, mostrando una tasa de efectividad en el cierre de cerca del 70-85%, sin demostrar otros beneficios a corto plazo, aunque su empleo profiláctico si que se ha relacionado posteriormente con una disminución de la incidencia de HIV grave, de hemorragia pulmonar, de DAP sintomático y de la necesidad de cierre quirúrgico, aunque sin efectos a largo plazo en la mortalidad o el neurodesarrollo¹²⁴⁻¹²⁷.

Debido a su elevado efecto vasoconstrictor, la indometacina se ha asociado a efectos secundarios graves, como empeoramiento de la función

renal (incluso IR aguda o crónica), oliguria, proteinuria, hiperpotasemia, afectación de la sustancia blanca cerebral, ECN, perforación intestinal (especialmente si se asocia a tratamiento con corticoides) y disfunción de las plaquetas. Los efectos a nivel renal son la complicación más frecuente y la oliguria generalmente se resuelve en 48-72 horas tras la administración de la última dosis del fármaco^{121,122}.

Aunque la vía de administración habitual es la intravenosa, se han utilizado también las vías: oral, rectal e intraarterial. Las dosis de indometacina más estudiada y empleada consiste en la administración de 0.1-0.2 mg/kg/dosis cada 12-24 horas durante un periodo de tiempo de 48-72 horas. Su farmacocinética es variable, con una vida media más larga a menor edad gestacional. Habitualmente se administra en infusión lenta, para evitar los picos de concentración por su administración en bolus por el potencial impacto sobre el flujo sanguíneo a nivel cerebral, renal y esplácnico^{5,121}.

Las contraindicaciones para su empleo son la presencia de insuficiencia renal, oliguria por debajo de 1 mL/kg/h, trombopenia grave (menos de 50.000/mm³), hemorragia activa, la presencia de ECN o perforación intestinal o la disfunción hepática con hiperbilirrubinemia grave, así como las cardiopatías congénitas y otras situaciones clínicas que requieran mantener el DA abierto^{1,122}.

- Ibuprofeno

El ibuprofeno puede ser tan efectivo como la indometacina para el cierre del DA (tasa de cierre del 70-85%), compartiendo el mismo mecanismo de acción sobre la COX, y su empleo profiláctico ha demostrado una disminución de la incidencia de DAP, de la necesidad de rescate con inhibidores de la COX y de la necesidad de cierre quirúrgico, pero sin tampoco demostrar una clara reducción de la morbilidad a largo plazo.

A diferencia de la indometacina, presenta menor efecto vasoconstrictor con el consecuente menor impacto a nivel de la microcirculación, función renal y flujo sanguíneo cerebral e intestinal. Sin embargo, se han descrito otros efectos secundarios como consecuencia del empleo del ibuprofeno, como un

aumento del riesgo de hipertensión pulmonar o hiperbilirrubinemia, por lo que tampoco se ha recomendado su uso profiláctico^{100,121,128}.

Al igual que la indometacina, los efectos secundarios más frecuentes son a nivel renal, aunque se ha demostrado una disminución de la insuficiencia renal transitoria, la oliguria y el riesgo de ECN respecto a ésta^{122,129}.

La pauta de tratamiento más establecida consiste en la administración de una primera dosis a 10 mg/kg y posteriormente 2 dosis más a 5 mg/kg cada 24 horas, pudiendo administrarse vía oral o intravenosa. Aunque el pico de concentración se alcanza antes con la administración intravenosa, la eliminación más lenta cuando se administra vía enteral hace que no se haya establecido un ajuste de dosis según la vía de administración.

Sus contraindicaciones son similares a las de la indometacina. El ibuprofeno se metaboliza en el hígado y se excreta vía renal, por lo que la disfunción renal o hepática podrían llevar a un mayor riesgo de reacciones adversas^{52,121,122}.

- Paracetamol

En los últimos años se está estudiando la efectividad del paracetamol en el cierre ductal como un fármaco prometedor por la disminución de los efectos secundarios respecto a los inhibidores de la COX. El mecanismo de acción del paracetamol también consiste en una disminución de la producción de PG circulantes, en este caso mediante inhibición de la POX, aunque no tiene los efectos de vasoconstricción periférica que poseen los inhibidores de la COX.

La primera vez que se describió la posible utilidad del paracetamol en el cierre ductal fue en 2011 por Hammerman et al. Desde entonces diferentes estudios han evaluado la eficacia del paracetamol, encontrando tasas de cierre similares a las del ibuprofeno o la indometacina. Sin embargo, la mayoría de estudios son pequeños, no controlados ni aleatorizados o evalúan la eficacia del paracetamol cuando hay contraindicación para los inhibidores de la COX o cuando éstos han fracasado^{121,123,130-132}.

En los últimos años sí que se están realizando más estudios prospectivos, aleatorizados y controlados que evalúan la eficacia del paracetamol respecto a ibuprofeno o indometacina. Los resultados disponibles hasta el momento son

prometedores en el sentido de que se ha visto una eficacia similar (no superior) a los inhibidores de la COX para el cierre ductal, sin un aumento de complicaciones como ECN, HIV, DBP, ROP, sepsis o éxitus y asociándose a una disminución de la incidencia de insuficiencia renal o sangrado intestinal.

Además, los estudios de seguridad a corto plazo tampoco han mostrado una mayor incidencia de afectación hepática ni de otros efectos secundarios por las dosis empleadas de paracetamol¹³³⁻¹³⁷.

Sin embargo, la evidencia disponible todavía no permite recomendar el empleo rutinario del paracetamol como primera elección en el manejo del DAP. Asimismo, se han descrito posibles efectos sobre el desarrollo neurocognitivo y todavía no hay estudios suficientes que evalúen este aspecto u otras posibles complicaciones a largo plazo^{119,138-140}.

Cierre quirúrgico

Una de las opciones terapéuticas del DAP ha sido clásicamente su ligadura quirúrgica y en algunas series hasta un 20% de los RNPT con DAP-HS han sido sometidos a este tratamiento. Algunos autores abogan por realizar este tratamiento en los RNPT que han presentado un fracaso del tratamiento médico tras dos ciclos o máximo 3 y continúan presentando gran repercusión clínica. En otros centros incluso se ha realizado ligadura quirúrgica precoz en pacientes con inestabilidad clínica y contraindicación para el tratamiento médico, con el objetivo de disminuir el periodo de exposición al DAP-HS^{52,60}.

No obstante, el cierre quirúrgico no está exento de complicaciones como inestabilidad hemodinámica que requiere un aumento del soporte inotrópico secundaria a bajo gasto izquierdo y/o deterioro de la función miocárdica global (conocido como síndrome postligadura), alteración en la perfusión cerebral, inestabilidad respiratoria por disminución de la complianza pulmonar con mayores necesidades de oxigenoterapia y riesgo aumentado de neumotórax y atelectasias, infección, quilotórax o lesión de las cuerdas vocales entre otras.

Igualmente, varios estudios demuestran que los RNPT tratados con ligadura quirúrgica presentan mayor necesidad de VM prolongada, mayores concentraciones de oxígeno, mayor incidencia de DBP, de ROP grave y de alteraciones en el neuro-desarrollo a largo plazo^{60,141-144}.

Por estos motivos, para algunos autores, como Clyman, el cierre quirúrgico, especialmente el cierre precoz, debería ser considerado como una morbilidad en sí misma y la estrategia debería ser evitarlo o, al menos, retrasarlo lo máximo posible. Otros autores, sin embargo, han demostrado que el cierre quirúrgico no se asocia a un peor desarrollo neurocognitivo ni a otras complicaciones como DBP o ROP, y que estos resultados podrían estar sesgados por las indicaciones del cierre quirúrgico, defendiendo que si el cierre se realiza únicamente en los pacientes en que está indicado, se asocia a una disminución de la mortalidad^{91,142,143,145}.

Así pues, parece que la estrategia actual debería ser reservar el cierre quirúrgico para aquellos pacientes más inestables, que no han respondido a tratamiento médico o presentan contraindicación para su empleo y que precisan elevado soporte inotrópico o respiratorio, si bien diferenciar hasta donde la insuficiencia respiratoria es consecuencia del DAP y hasta donde es consecuencia de la propia prematuridad continúa siendo un gran reto para los neonatólogos^{60,145,146}.

La ligadura quirúrgica se realiza mediante toracotomía, y se puede realizar únicamente ligadura del ductus o también ligadura y sección de éste (*Figura 9*).

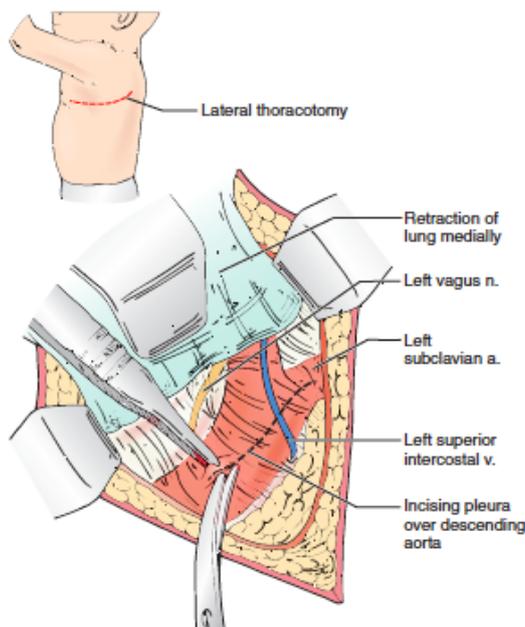


Figura 9. Abordaje quirúrgico del ductus arterioso mediante toracotomía¹

Tradicionalmente se ha realizado vía transpleural, pero recientemente, se está imponiendo el abordaje extrapleural que presenta varias ventajas respecto al transpleural, como una mejor visualización del DAP y las estructuras relacionadas, incluyendo el nervio laríngeo recurrente, mantenimiento de la integridad del espacio pleural y que evita la necesidad de colocar un tubo torácico. La técnica extrapleural se ha asociado a menores tiempos quirúrgicos, pero no se han estudiado los beneficios a largo plazo en el cierre ductal respecto a la técnica transpleural¹⁴⁷⁻¹⁵⁰.

En los últimos años se han desarrollado técnicas teóricamente menos invasivas, como el abordaje por videotoroscopia, la cervicotomía transversa o la mini-toracotomía posterior, pero todavía no hay evidencia suficiente de sus beneficios clínicos^{147,148} (**Figuras 10 y 11**).

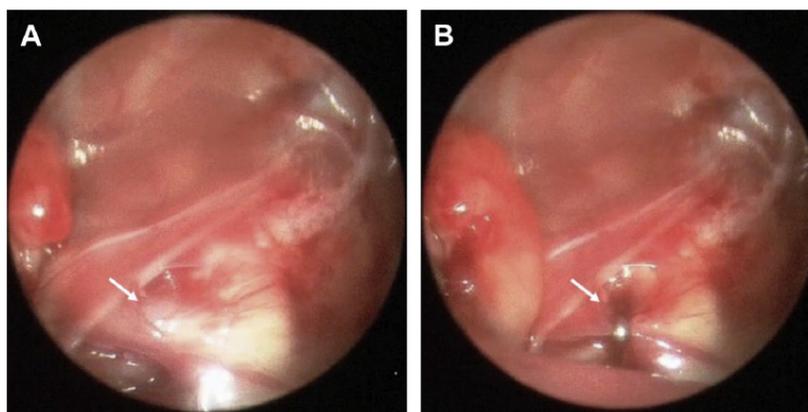


Figura 10. Cierre quirúrgico del ductus arterioso mediante toracoscopia¹⁵⁰
(A) Flecha: ductus arterioso tras disección; (B) Flecha: clips de metal para cierre ductal

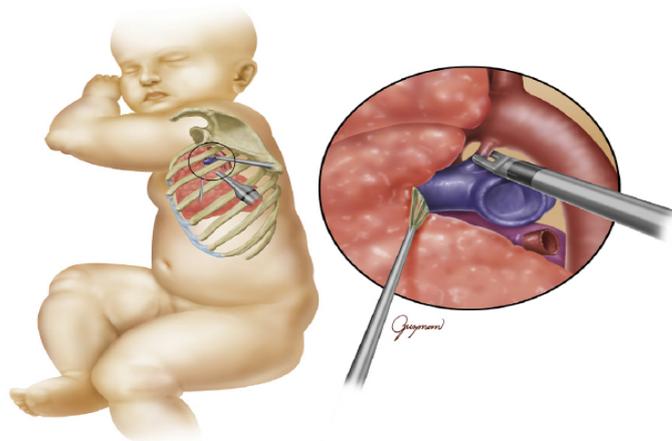


Figura 11. Esquema del abordaje del cierre del ductus arterioso mediante toracoscopia¹⁵⁰

Cierre percutáneo por cateterismo

La oclusión del DAP mediante cateterismo por acceso arterial es el tratamiento estándar para el cierre ductal en adultos, en RNAT o en ex-prematuros cuando ya han alcanzado un peso adecuado, sin embargo, hay poca evidencia de su empleo en el RNPT de muy bajo peso, donde tradicionalmente no se ha utilizado por la dificultad técnica y la posibilidad de complicaciones secundarias a la canalización arterial en un RN de tan bajo peso.

El cierre percutáneo del ductus arterioso persistente fue descrito por primera vez por Porstmann en 1966. Desde entonces, se han utilizado para ello diferentes tipos de coils y dispositivos oclusores como el dispositivo de Amplatz, con resultados variables^{149,150}.

Sin embargo, en los últimos años, cada vez hay más autores, como Zahn, Fernández Ruiz o Narin, que publican sus resultados del cierre ductal en RN de bajo peso (incluso de menos de 1000 gramos), con escasa incidencia de complicaciones graves y con buena evolución¹⁴⁹⁻¹⁵¹. Diferentes autores han documentado excelentes datos de seguridad con dispositivos de nueva generación como el Amplatzer Duct Occluder II Additional Size (ADO-II-AS), el Medtronic Microvascular Plug o el Amplatzer Vascular Plug-II¹⁵².

Este procedimiento en RNPT puede ofrecer una mejoría en la recuperación respiratoria y una menor necesidad de soporte respiratorio posterior respecto al cierre quirúrgico. Sin embargo, todavía no hay ensayos clínicos aleatorizados y controlados que comparen el cierre quirúrgico con el cierre mediante cateterismo entre los RNPT de menor peso para recomendar este abordaje. Además, el gran inconveniente es que el paciente tiene que estar lo suficientemente estable como para poder trasladarse a una sala de hemodinámica¹⁵²⁻¹⁵⁵.

1.3.6. SITUACIÓN ACTUAL DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

A pesar de todos los esfuerzos de los diferentes autores por aportar evidencia en el manejo óptimo del DAP, la realidad es que tanto los criterios diagnósticos del DAP-HS, como las indicaciones, tiempo y tipo de tratamiento continúan siendo un tema de amplia controversia y un verdadero reto para los especialistas en Neonatología.

Parece que el DAP-HS se asocia a mayor morbi-mortalidad en el RNPT y que ésta es superior a mayor afectación hemodinámica y tiempo de exposición al cortocircuito izquierda-derecha, aunque sigue siendo una incógnita si la causa es el propio DAP o el tratamiento necesario para hacer frente a dicho cortocircuito. Sin embargo, la afectación debe producirse en la primera semana, ya que el cierre ductal a partir de este momento, no ha demostrado que mejore el pronóstico de las morbilidades asociadas.

Tanto el tratamiento médico como el quirúrgico han evidenciado efectividad en el cierre ductal, pero presentan efectos secundarios importantes. Hay multitud de estudios existentes que evalúan la eficacia y las consecuencias del tratamiento, pero la presencia de tantas opciones terapéuticas disponibles tanto en tipo como en momento, hace difícil las comparaciones para averiguar qué tipo de estrategia es la mejor.

Además, la mayoría de los estudios que comparan efectividad en el cierre, habitualmente no evalúan evolución a largo plazo y viceversa. Por este motivo, tampoco hay consenso sobre cual de los diferentes tratamientos disponibles debe ser el de primera elección en el manejo de esta patología. Por otro lado, existe amplia controversia sobre los beneficios a largo plazo del tratamiento para el cierre ductal, por lo que cada vez hay más autores que abogan por un manejo conservador. Sin embargo, tampoco hay grandes estudios que comparen el desarrollo neurocognitivo del RNPT llevando a cabo una estrategia conservadora respecto al tratamiento médico.

La estrategia ideal sería aquella que permitiera identificar a los RNPT con mayor riesgo de desarrollar morbilidades graves y de presentar peor evolución a largo plazo como consecuencia del cortocircuito izquierda-derecha; y que esta identificación se produjera lo más precozmente posible, con el objetivo de poder hacer frente al DAP-HS lo antes posible, que es cuando mayor tasas de

cierre ductal se objetivan con el tratamiento y cuando se consigue menor tiempo de exposición al DAP-HS si se consigue cerrarlo.

En este contexto es donde se sitúa el presente trabajo, que evalúa la eficacia del proBNP en la identificación del DAP-HS y como marcador de morbilidad neonatal en términos de DBP y ECN.

1.4. PÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL Y PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL

Los péptidos natriuréticos son una familia de péptidos estructuralmente similares, pero no relacionados genéticamente, que juegan un papel importante en la regulación de la homeostasis renal, cardiovascular y endocrina. Hasta el momento se han identificado 4 tipos de péptidos natriuréticos (auricular (ANP) y cerebral (BNP) que son de origen cardíaco, péptido tipo C (CNP) que es de origen endotelial y el péptido tipo D, que se ha aislado en serpientes), de los cuales los más útiles desde el punto de vista clínico son el ANP y el BNP.

El BNP es un péptido de 32 aminoácidos, que está codificado por un gen formado por 3 exones y 2 intrones en el cromosoma 1. Contiene una estructura circular compuesta por 17 aminoácidos común a todos los péptidos natriuréticos. El BNP es sintetizado como una prohormona, el proBNP (108 aminoácidos), el cual es descompuesto en las moléculas activa (BNP) e inactiva (NT-proBNP) (*Figura 12*).

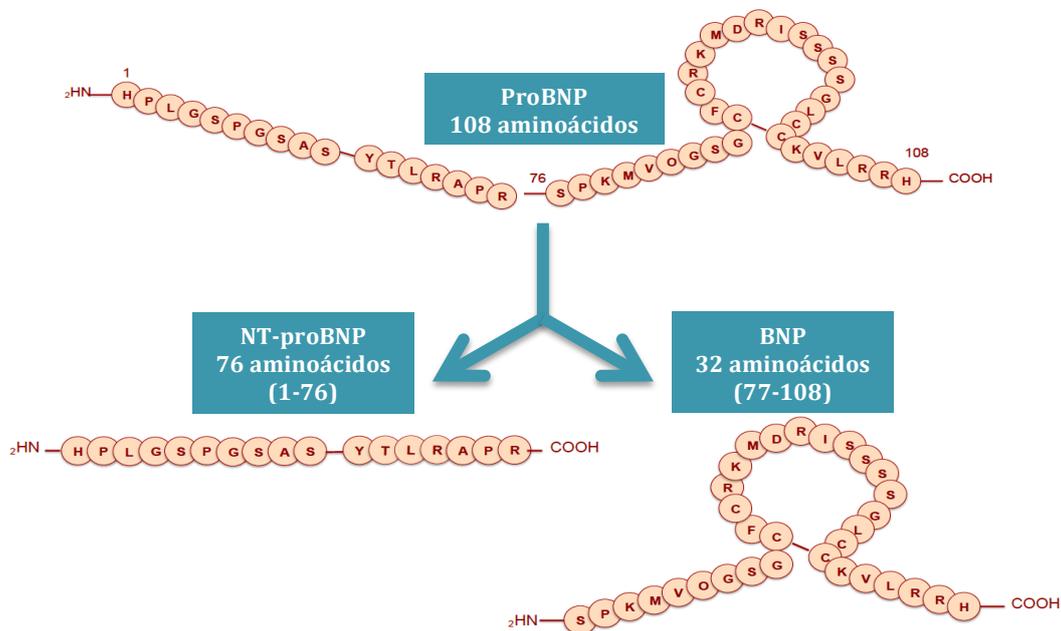


Figura 12. Descomposición de la prohormona (proBNP) en BNP y el fragmento N-terminal (NT-proBNP)

Tanto el BNP como el NT-proBNP pueden estar presentes en el miocardio y el plasma. El BNP es más estable que el ANP en el plasma y tiene una vida media más larga (22 minutos), lo que puede ser atribuido a su menor afinidad por los receptores. La vida media del NT-proBNP es de 70 minutos, unas 15 veces mayor que el BNP. El NT-proBNP parece ser un marcador más sensible de disfunción ventricular izquierda que el BNP por el mayor aumento de sus niveles ante disfunción ventricular (hasta 2-10 veces superior respecto al BNP)^{82,156}.

En pacientes con insuficiencia cardiaca, las concentraciones plasmáticas circulantes de ANP, BNP y los fragmentos terminales de sus prohormonas (entre ellos el NT-proBNP) están elevadas, debido a que el sistema hormonal cardiaco se activa al incrementarse el estiramiento de la pared. El BNP es producido tanto por las aurículas como por los ventrículos. En condiciones normales, las concentraciones de BNP son inferiores a las de ANP, pero en situación de enfermedad, el BNP y NT-proBNP sufren un aumento mucho mayor, por lo que han experimentado mayor utilidad clínica. Las concentraciones séricas del BNP se incrementan notablemente en respuesta a la sobrecarga cardiaca. El principal estímulo para su secreción es el estrés de la pared, de forma que la cantidad de BNP liberado es proporcional a la expansión del volumen ventricular, la sobrecarga de presión y el estrés de la pared ventricular. Mientras que el ANP se libera de forma rápida frente a una situación de sobrecarga aguda, el BNP no se eleva tanto y lo hace más en situación de sobrecarga crónica^{82,156,157}.

Funciones de los péptidos natriuréticos

Los péptidos natriuréticos juegan un papel importante en la regulación del volumen extracelular, a través de sus diferentes funciones a nivel renal, vascular, cardiaco y del sistema nervioso autónomo, que van a ejercer efectos beneficiosos en la insuficiencia cardiaca, disminuyendo tanto la precarga como la postcarga.

En el riñón presentan un efecto diurético y natriurético y efecto inhibitorio sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, produciendo un aumento del filtrado glomerular y una disminución de la reabsorción de sodio.

A nivel vascular producen una disminución del tono arterial y venoso, disminuyendo las resistencias periféricas y la presión arterial. Además, aumenta la permeabilidad del lecho capilar y presenta un efecto antiproliferativo.

En el corazón presentan un efecto inotrópico negativo, lusotrópico mejorando el llenado del VI y además inhibe la proliferación de fibroblastos miocárdicos (antifibrótico) y tiene un efecto antiproliferativo.

Por último, en el sistema nervioso autónomo, produce un aumento del tono vagal y una disminución de la actividad del sistema nervioso simpático^{82,156}.

Factores que afectan a los niveles del péptido y propéptido natriurético cerebral

Los péptidos natriuréticos no atraviesan la placenta, por lo que las variaciones en los niveles plasmáticos en el RN son consecuencia de factores fetales o neonatales.

En algunos estudios que han valorado los niveles en RN sanos, han encontrado también una correlación inversa con la EG, aunque otros, por el contrario, no han encontrado asociación con ésta.

Los péptidos natriuréticos se eliminan a nivel renal, por lo que pueden estar elevados en situación de insuficiencia renal, en la que además, la sobrecarga de volumen puede producir un estímulo para su producción a nivel cardiaco^{76,158-160}.

Además de la insuficiencia renal, otras situaciones pueden producir una elevación de los niveles de péptidos natriuréticos en el RN, como las cardiopatías congénitas (sobretudo aquellas que implican sobrecarga de volumen o presión), la hipertensión pulmonar persistente del RN o la disfunción ventricular secundaria a situaciones de asfixia o hipoxia perinatal. Los niveles de proBNP también pueden encontrarse aumentados en situaciones de infección sistémica sin presentar DAP(161). Los neonatos con distrés respiratorio sin aumento de presiones en cavidades derechas, no presentan variaciones en sus niveles de péptidos natriuréticos^{76,159,162}.

Péptido y propéptido natriurético cerebral en el recién nacido prematuro

En los últimos años se está estudiando su papel en el RNPT, por su posible relación con la presencia de DAP-HS y como predictor de morbilidad a largo plazo. Sin embargo, hay poca información sobre los niveles normales de BNP y proBNP en el prematuro sin DAP y además es difícil saber si la prematuridad o sus problemas asociados, como el distrés respiratorio o la inmadurez del miocardio, pueden tener un efecto sobre los niveles de estos marcadores. Varios autores han estudiado los niveles de BNP en RNPT sin DAP y en RNAT sanos, mostrando que se encuentran elevados tras el nacimiento, más a menos edad gestacional, probablemente por la incapacidad del miocardio inmaduro para manejar la sobrecarga de volumen, y con un pico a las 48-72 horas de vida. Hacia el final de la primera semana de vida, los valores inician un descenso, normalizándose prácticamente al mes de vida, cuando los RNPT sin patología alcanzan valores similares al RNAT^{158-160,162,163}.

Las concentraciones de BNP y proBNP en plasma se relacionan adecuadamente con el grado de disfunción del VI y las presiones de llenado de las cavidades cardíacas en el contexto de insuficiencia cardíaca¹⁵⁷.

1.5. PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL Y DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE

En los últimos años, ante la controversia existente en torno a los criterios diagnósticos de un DAP-HS, las indicaciones de tratamiento y el tipo y tiempo de terapia, ha habido un creciente interés en definir con mayor precisión y caracterizar a los RNPT con DAP y mayor riesgo de desarrollar morbilidades como, HIV, DBP, ECN o incluso el fallecimiento.

Idealmente, esta predicción debería ocurrir en las primeras 48-72 horas de vida, que es cuando el tratamiento ha demostrado mayor tasa de cierre ductal y además se evitaría una exposición prolongada al cortocircuito izquierda-derecha producido por el DAP, que es lo que parece aumentar la morbilidad. La identificación de estos pacientes, además, permitiría limitar el número de RNPT expuestos a los efectos secundarios del tratamiento, maximizando el beneficio de los pacientes tratados.

La evidencia reciente sugiere que los parámetros ecocardiográficos y los sistemas de estadiaje existentes no predicen con precisión las morbilidades relacionadas con el DAP⁷⁶.

Desde hace más de una década, se está estudiando la utilidad de los biomarcadores en la identificación del DAP-HS. La existencia de un marcador bioquímico que caracterice la gravedad del cortocircuito, determine la indicación de tratamiento, monitorice la respuesta a éste y pueda predecir las morbilidades relacionadas con el DAP sería un avance importante en el tratamiento de esta patología.

Entre los biomarcadores evaluados en relación con el DAP, los que más se han estudiado son el BNP y el proBNP, siendo éste último el que parece presentar mayor utilidad clínica, probablemente por su mayor vida media y por su mayor sensibilidad, para identificar la disfunción ventricular izquierda^{76,156}.

En los últimos 10 años se han publicado multitud estudios que evalúan la relación entre el DAP y el proBNP. La mayoría de ellos muestran una asociación estadísticamente significativa entre los criterios ecocardiográficos del DAP-HS y los niveles del marcador, sin embargo, las diferencias encontradas entre los diferentes estudios en cuanto a los criterios diagnósticos

ecocardiográficos, las indicaciones de tratamiento, la técnica de laboratorio empleada para la determinación del proBNP y el momento de medición del parámetro, hacen que los resultados sean poco comparables y extrapolables a todas las unidades neonatales.

En la **Tabla 4** se muestran los resultados principales de los estudios más importantes publicados en los últimos años que estudian la relación entre el proBNP y la presencia de un DAP-HS^{79,164-173}.

Tabla 4. Trabajos que estudian la relación entre ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo y los niveles plasmáticos de NT-proBNP entre 2008 y 2018^{79,164-173}

Autor (año)	EG media (semanas)	PN medio (gramos)	N (DAP-HS)	Edad media (días)	Área bajo la curva ROC (IC 95%)	Punto de corte	S (%)	E (%)
El-Khuffash ¹ (2008)	27	980	48 (25)	3	0.866 (0.763-0.969)	42285	70	87
Farombi-Oghuvbu ¹ (2008)	30	1220	49 (18)	3	0.978 (0.930-1.016)	11395	100	95
Ramakrishnan ¹ (2009)	28.2	1162	56 (20)	3	0.897 (0.806-0.988)	10824 24102,4	95 90	58 89
Nuntnarumit ¹ (2009)	29	1250	35 (12)	2	0.964 (0.906-1.022)	10180	100	91.3
Martinovici ¹ (2011)	28	1080	31 (12)	2	0.92 (0.67-0.99)	10000	89	100
Buddhe ² (2012)	27	981	69 (22)	3-5	0.981	5900	96	90
Cambonie ³ (2012)	28	1159	140 (26)	1-3	0.870 (0.810-0.920)	8500	90	76
Letshwiti ¹ (2014)	28.6	1119	69 (20)	7	0.930	3587	100	79
Occhipinti ¹ (2014)	28.3	1085	41 (32)	0	0.860 (0.740-0.977)	9854	71.8	100
Alenazi ¹ (2016)	28.6	991	33 (18)	2		61330		
Harris ¹ (2018)	27.4	1054	51 (25)	3	0.982	2097 6427	100 83	84 100
Rodríguez-Blanco ¹ (2018)	27.6	995	85 (28)	2-4	0.941	5099	94	82

EG: Edad gestacional; PN: peso al nacimiento; N: número de pacientes en el estudio; DAP-HS: ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo; ROC: Receiver Operating Characteristic; S: sensibilidad; E: especificidad

Los valores de NT-proBNP se expresan en pg/mL (o ng/L). Los valores de NT-proBNP de los estudios que los expresan en pmol/L se han convertido a pg/mL (1 pmol/L=8.457 pg/mL)

El número en superíndice en la columna de Autor indica el kit de laboratorio empleado para la determinación:

1. Roche Elecsys, Roche Diagnostics
2. VITROS NTproBNP reagent pack, Ortho Clinical Diagnostics
3. RxL-Dimension clinical chemistry system, Siemens Healthcare Diagnostics
4. BRAHMS KRYPTOR automated immunofluorescent assays, Thermo Fisher Scientific

Como se puede comprobar, y por los factores previamente mencionados, los estudios disponibles presentan resultados muy diversos, con un rango extremadamente amplio en los niveles de proBNP para definir un DAP-HS y también con bastante variabilidad en la sensibilidad y especificidad de los puntos de corte que se establecen, incluso entre centros donde se emplea el mismo kit de laboratorio para la determinación^{164,174-176}.

Por ello, aunque parece clara su utilidad para identificar la afectación hemodinámica producida por el DAP, no pueden sacarse conclusiones claras, sobre los niveles aceptados para definirla, ni los resultados son extrapolables a todas las unidades, como ocurre con otro tipo de biomarcadores (proteína C reactiva, cifra de hemoglobina), cuyos valores de alarma en el RNPT están un poco más claros.

Así pues, respecto a implementar el uso rutinario del proBNP en el diagnóstico del DAP-HS, cada unidad debería estudiar sus resultados, en base a la técnica de laboratorio disponible en su centro, los criterios ecocardiográficos, los resultados de morbilidad en función de su manejo del DAP y las indicaciones de tratamiento¹⁶⁶⁻¹⁷⁰.

Además de la relación entre el proBNP y el DAP, también se ha estudiado la concordancia del marcador con el cierre espontáneo del ductus, encontrando que los pacientes que lo experimentan en los primeros días de vida, presentan valores inferiores de proBNP a los pacientes que permanecen con el ductus abierto, independientemente de que sea o no hemodinámicamente significativo^{166,171-173}.

También se ha evaluado la variación en los niveles de proBNP en función de la respuesta al tratamiento médico y consecución del cierre ductal, encontrando que los niveles séricos, en pacientes no respondedores al tratamiento, permanecían significativamente más altos que en aquellos que sí que respondieron^{177,178}, aunque algún autor, como Hammerman, ha sugerido que hay pacientes no respondedores al tratamiento que también experimentan un descenso en los niveles de proBNP y tal vez, atendiendo a este aspecto, no sería tan buena herramienta clínica^{165,167,172,173}.

Escasos trabajos han evaluado las cifras de proBNP para predecir la necesidad de cierre quirúrgico del DAP, encontrando también correlación

estadística entre unos niveles más altos y la realización de la cirugía, aunque con la tendencia actual de evitar en la medida de lo posible esta estrategia terapéutica y la gran variabilidad entre centros a la hora de indicarla, la utilidad del marcador para predecirla es limitada^{173,179}.

Pero probablemente el aspecto más interesante de todos los estudiados en torno al proBNP en el RNPT, es su posible asociación con la morbilidad neonatal, lo que podría guiar en un futuro, cuando hubiera más evidencia disponible, hacia las verdaderas indicaciones de tratamiento, que deberían ser aquellas que permitieran disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida futura de estos pacientes.

Todavía no hay suficiente investigación que haya permitido evaluar el uso clínico del proBNP como predictor de peor evolución neonatal a largo plazo, pero la mayoría de los trabajos disponibles por el momento han mostrado asociación estadística entre el marcador extraído en los primeros días de vida y diferentes patologías dependientes de la prematuridad, como la DBP o la ROP^{169,180-184}.

1.6. DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE Y DISPLASIA BRONCOPULMONAR

La DBP es la secuela más frecuente relacionada con la prematuridad extrema y especialmente en aquellos RNPT con pesos extremadamente bajos. Pese a los avances en la prevención y los cuidados de la insuficiencia respiratoria asociada a la prematuridad, la incidencia de DBP no ha experimentado un claro descenso en esta población, aunque sí ha presentado un cambio en su expresión clínica y en su gravedad por los cambios experimentados en el manejo de la insuficiencia respiratoria del prematuro¹⁷⁵⁻¹⁸⁷.

Actualmente, la asistencia respiratoria del RN inmaduro es cada vez menos invasiva, y esto, junto con el empleo de concentraciones de oxígeno cada vez menores y la monitorización de la saturación de oxígeno más generalizada y de mejor calidad, probablemente modificará la evolución de la DBP en los próximos años^{185,188}.

Por el momento la clasificación más empleada para identificar la gravedad de la DBP continúa siendo la propuesta por Jobe y Bancalari (*Tabla 5*), sin embargo, con los progresivos cambios introducidos en el soporte respiratorio no invasivo, como la generalización del empleo de las cánulas de alto flujo, probablemente la clasificación de la DBP también sufrirá modificaciones incluyendo estos cambios^{189,190}.

Tabla 5. Criterios diagnósticos para la clasificación de la displasia broncopulmonar¹⁸⁹

Edad gestacional	< 32 semanas	≥ 32 semanas
Momento de la evaluación	36 semanas EPM o alta a domicilio (lo que suceda antes)	56 días de vida o alta a domicilio (lo que suceda antes pero más de 28 días de vida)
Criterio diagnóstico	Necesidad de tratamiento con oxígeno (FiO2 más de 0.21) al menos 28 días o más	
DBP leve (grado 1)	Respirando aire ambiente a las 36s EPM o al alta	Respirando aire ambiente a los 56 días de vida o al alta
DBP moderada (grado 2)	Necesidad de oxígeno suplementario con FiO2 menor de 0.30 a las 36s EPM o al alta (fallo para mantener saturación de oxígeno superior a 90% en el test de reducción de oxígeno)	Necesidad de oxígeno suplementario con FiO2 menor de 0.30 a los 56 días de vida o al alta (fallo para mantener saturación de oxígeno superior a 90% en el test de reducción de oxígeno)
DBP grave (grado 3)	Necesidad de oxígeno suplementario con FiO2 superior o igual a 0.30 y/o presión positiva continua (CPAP) o ventilación mecánica invasiva a las 36s EPM o al alta	Necesidad de oxígeno suplementario con FiO2 superior o igual a 0.30 y/o presión positiva continua (CPAP) o ventilación mecánica invasiva a los 56 días de vida o al alta

DBP; Displasia broncopulmonar; EPM: Edad postmenstrual

Además, en los últimos años se está explorando cada vez más la utilidad de diferentes técnicas de imagen, como la ecografía o la tomografía computarizada pulmonares, para intentar añadir herramientas que permitan mejorar la clasificación de la DBP^{191,192}.

La fisiopatología de la nueva DBP se caracteriza por una simplificación alveolar y vascular pulmonar y anomalías persistentes en el intercambio gaseoso, la función de las vías respiratorias, la mecánica respiratoria y los volúmenes pulmonares^{193,194}.

Los pacientes afectados de DBP continúan presentando anomalías de la función pulmonar cuando abandonan la época de lactante, con potenciales consecuencias a corto y largo plazo, como una dependencia prolongada de oxigenoterapia, una alteración de todos los parámetros de función pulmonar, de predominio obstructivo, y predisposición a infecciones respiratorias bajas de repetición, que pueden ser graves y complicadas^{185,188,190}.

La patogenia de la DBP parece ser multifactorial, y los cambios a nivel pulmonar comienzan ya en el útero, habiéndose relacionado con la administración prenatal de corticoides, la EG, el PN, el sexo y la inflamación y el índice de masa corporal maternos(195,196). A nivel postnatal, el desarrollo de DBP se ha relacionado con la VM, la exposición excesiva al oxígeno, las infecciones postnatales, la nutrición y el crecimiento y la administración de determinadas medicaciones¹⁹⁷⁻²⁰⁰.

La influencia del DAP-HS en el desarrollo de la DBP es un tema controvertido y el papel del DAP en la patogenia de la DBP no está bien establecido. Los RNPT con DAP-HS están expuestos a múltiples factores que pueden aumentar el riesgo de lesión pulmonar, como la VM, el oxígeno, las infecciones, etc y que pueden ser factores de confusión en la posible asociación entre el DAP y la DBP^{96,190,201,202}.

El tejido pulmonar del feto humano durante la fase canalicular del desarrollo pulmonar (17-27 semanas de gestación) tiene escasas unidades respiratorias capaces de realizar el intercambio gaseoso y la producción de surfactante. En esta etapa los RNPT tienen mayor riesgo de desarrollar una DBP y además por debajo de las 28 semanas frecuentemente precisan VM y necesitan soporte respiratorio más agresivo. Estos RN, además de tener un

riesgo aumentado de desarrollar DBP, tienen más predisposición a presentar un DAP prolongado. De esta forma, la exposición al DAP-HS se produce justo en el momento en que los prematuros son más susceptibles al daño pulmonar que lleva a la DBP^{114,195}.

Los efectos del DAP sobre el pulmón son variados. El aumento del flujo sanguíneo pulmonar a partir del cortocircuito izquierda-derecha aumenta el retorno sanguíneo al pulmón izquierdo a través de las venas pulmonares, y si este flujo excede la capacidad del ventrículo izquierdo, puede tener un impacto negativo significativo en la función pulmonar.

Debido a la baja presión oncótica plasmática y al aumento de la permeabilidad capilar en los RNPT con dificultad respiratoria, el aumento del flujo sanguíneo pulmonar y de la presión microvascular pueden llevar a un aumento del edema intersticial y alveolar, produciendo alteración de la mecánica pulmonar y el intercambio gaseoso.

Los neonatos con un DAP-HS presentan una disminución de la complianza pulmonar, con aumento de las resistencias y necesidades incrementadas de soporte respiratorio, con presiones medias en la vía aérea más altas y aumento de la concentración de oxígeno requerida para mantener una adecuada oxigenación. Además, pueden presentar riesgo de edema pulmonar hemorrágico con un deterioro aún más marcado de la función pulmonar^{188,190,201,203} (**Figura 13**).

Los efectos de una exposición prolongada al oxígeno a nivel alveolar se traducen en una simplificación de éstos, mientras que el aumento de las presiones en la vía aérea, sobre todo a través de una VM invasiva, lleva a una apoptosis de las células alveolares y a una angiogénesis alterada a nivel de la microvasculatura pulmonar^{24,195,204}.

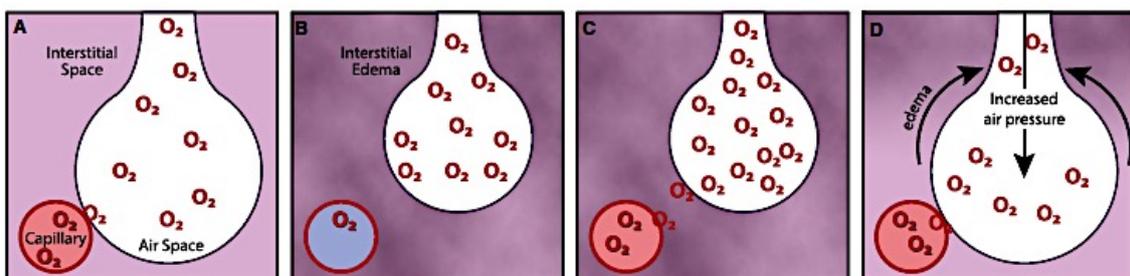


Figura 13. Alteración del intercambio gaseoso en situación de edema intersticial (B). Tanto el aumento de la concentración de oxígeno (C) como de la presión en la vía aérea (D), pueden mejorar la oxigenación²⁰³.

A nivel vascular, la persistencia del DA expone a los vasos pulmonares a presiones más altas y a un flujo sanguíneo excesivo, lo que puede afectar negativamente al desarrollo de la vasculatura pulmonar, con fibrosis de la íntima e hipertrofia medial. Esto puede provocar un aumento de la resistencia vascular pulmonar y una vasorreactividad anormal^{25,190}.

Diversos estudios apoyan una asociación entre el DAP-HS y la DBP de manera independiente a otros factores, y parece que a mayor tamaño del cortocircuito y mayor duración de éste, se vería incrementando el riesgo. Sin embargo, la inconsistencia en los criterios diagnósticos del DAP-HS, la imprecisión diagnóstica de la DBP y la heterogeneidad en el diseño de los ensayos clínicos limitan la evidencia al respecto, por lo que todavía faltan ensayos clínicos prospectivos que confirmen esta relación.

Por otra parte, algunos estudios han evaluado el desarrollo de DBP comparando estrategias de ventilación no invasiva (VNI) y VM, encontrando una disminución significativa de las tasas de DBP independientemente de la incidencia de DAP-HS. Por tanto, parece que no solo es la simple presencia de un DAP lo que incrementa el riesgo de DBP, sino también su combinación con el daño pulmonar producido por la VM y la toxicidad del oxígeno^{190,201,204}.

El cierre ductal espontáneo o tras tratamiento, se asocia con una rápida mejoría de la dinámica pulmonar. Estudios en babuinos prematuros apoyan el efecto deletéreo del aumento del flujo sanguíneo pulmonar en el desarrollo pulmonar.

Los babuinos prematuros que experimentaron un cierre farmacológico precoz con ibuprofeno (tercer día) presentaron mejor desarrollo alveolar y mejor área de superficie alveolar que aquellos que mantuvieron el DA abierto. Esta mejoría en el desarrollo pulmonar no se observó en los babuinos a los que se cerró quirúrgicamente el DAP el sexto día de vida^{190,205}.

No obstante, no está claro que las intervenciones dirigidas al cierre ductal en RNPT humanos disminuyan el riesgo de DBP. Varios estudios han mostrado que las tasas de desarrollo de DBP se mantienen similares a pesar del cambio de estrategia en el tratamiento del DAP hacia un manejo conservador.

A pesar de ello, la mayoría de estos estudios comparan épocas diferentes en el tiempo y a la par que algunas unidades se han encaminado hacia un manejo conservador del DAP, también con el paso del tiempo las estrategias ventilatorias se han vuelto menos agresivas y más permisivas, lo que podría disminuir el daño pulmonar asociado a la VM y sesgar estos resultados^{98,112,115,195}.

En otra línea, varios ensayos aleatorios han comparado el cierre farmacológico precoz del DAP frente al cierre tardío, demostrando una disminución de la morbilidad a nivel pulmonar, aunque estas diferencias solo se han demostrado cuando el cierre se produce antes de los 7 días de vida, y parece que a partir de este momento, el cierre del ductus no produciría una disminución de las tasas de DBP^{91,190,195}.

Diversos estudios que han evaluado el cierre quirúrgico del DAP han mostrado un aumento en la incidencia de DBP, probablemente secundario a la inestabilidad hemodinámica y respiratoria que sufren algunos pacientes en el periodo post-intervención. Pero estos resultados también podrían estar influenciados por el hecho de que el tratamiento quirúrgico cada vez se reserva más para los pacientes en que fracasa el tratamiento médico y que están clínicamente más inestables, por lo que probablemente el pulmón ya ha presentado un daño importante previo a la cirugía^{91,142,195}.

Así pues, una vez más, la evidencia disponible todavía no es suficiente ni para demostrar una asociación clara entre un DAP-HS y el desarrollo de DBP; ni para recomendar ninguna de las estrategias terapéuticas disponibles para el cierre del DAP con el objetivo de disminuir la morbilidad respiratoria.

El hallazgo un marcador, tanto sensible como específico, para identificar el DAP-HS y más objetivo y menos operador-dependiente que los datos ecocardiográficos, podría aclarar la relación entre la presencia de un DAP y el desarrollo de DBP. Uno de estos marcadores podría ser el proBNP, cuyo empleo clínico para el diagnóstico de DAP-HS está progresivamente en auge¹⁹⁵.

Propéptido natriurético cerebral y displasia broncopulmonar

Hasta la actualidad, pocos trabajos han evaluado la relación entre los niveles de proBNP y el desarrollo de DBP, pero la mayoría de ellos han encontrado asociación significativa entre ambos, sugiriendo que el proBNP podría ser un marcador prometedor, capaz de identificar a los pacientes con mayor riesgo de presentar peor evolución respiratoria a largo plazo.

La publicación de Joseph et al en 2010²⁰⁶ es la primera que hace referencia al empleo del proBNP en la valoración de la DBP, bajo la hipótesis de que los pacientes que la desarrollaban presentaban valores más elevados de proBNP. Desarrollaron un estudio prospectivo que incluyó RNPT de menos de 34 SG a los 28 días de vida, sin cardiopatía congénita, DAP ni sepsis en el momento de inclusión en el estudio.

Los niveles de proBNP se extrajeron en ese momento y se definió DBP como la necesidad de oxigenoterapia suplementaria para mantener saturaciones de 92% o superior a las 4 semanas de vida, iniciando entonces tratamiento diurético con hidroclorotiazida y espironolactona, según su protocolo. Se incluyeron 36 pacientes, de los cuales 11 se catalogaron como afectados de DBP. La EG y el PN del grupo control fueron significativamente superiores a los del grupo DBP. Los autores hallaron que los niveles de proBNP extraídos a los 28 días de vida se correlacionaban con la DBP, independientemente de otras variables como el PN, la EG, el sexo o la puntuación de Apgar a los 5 minutos de vida.

Además, observaron que los pacientes con DBP presentaron una disminución progresiva en los valores de proBNP tras el inicio del tratamiento y con la mejoría respiratoria, con lo que concluyen que las concentraciones séricas de proBNP están bien relacionadas con la gravedad de la situación respiratoria.

Las limitaciones del estudio son el escaso tamaño muestral y la ausencia de un grupo control con similares características basales al grupo DBP. Por otro lado, no evalúa el proBNP como predictor precoz de DBP, sino que sólo relaciona sus niveles con la sintomatología en el mismo momento, por lo que no aporta mucha más información sobre la evolución del RNPT de la que ya se tiene por la clínica respiratoria.

Tampoco se incluyen datos sobre la evolución previa y las morbilidades de los pacientes durante su ingreso, lo que hace imposible saber si, por ejemplo, los pacientes del grupo DBP han presentado mayor incidencia de DAP que el grupo control, ni hasta cuando han mantenido el ductus abierto.

El mismo año, Arad et al¹⁸³, publicaron un estudio en el que correlacionaban los niveles de interleukina 6 (IL-6) y NT-proBNP en sangre de cordón de RNPT con algunas variables perinatales. Desarrollaron un estudio prospectivo que incluyó 89 RNPT de menos de 32 SG, con un PN medio de 1167.9 gramos y una EG media de 28.3 semanas, a los que se extrajo muestras de sangre de cordón para determinación de IL-6 y proBNP. Estratificando por grupos de EG (24-27, 28-29 y 30-31 semanas respectivamente), no encontraron diferencias estadísticas en los valores de proBNP entre ellos y de las variables prenatales analizadas solo encontraron asociación con la presencia de corioamnionitis (significativamente más alto en los pacientes del grupo corioamnionitis).

En este estudio, curiosamente, los pacientes que desarrollaron DBP (definida como necesidad de oxígeno o VM a las 36 semanas de edad postmenstrual (EPM)), presentaron niveles de proBNP al nacimiento más bajos que los pacientes que no la desarrollaron, aunque sin diferencias estadísticamente significativas y con un número de pacientes con DBP y determinación de proBNP bajo (5 pacientes).

En la línea del trabajo de Joseph et al, el grupo de Kalra et al²⁰⁷ publicó en 2014 un estudio prospectivo en el que evaluaron los niveles de BNP extraídos a las 36 semanas de EPM y los compararon con el grado de DBP en RNPT de 32 SG o menos, clasificada como leve si requerían oxígeno a los 28 días pero ya no a las 36 semanas EPM, moderada si a las 36 semanas EPM precisaban oxigenoterapia con FiO2 menor de 0.30 y grave si la FiO2 era igual o superior a 0.30 o necesitaban soporte respiratorio con presión positiva.

La muestra de estudio fue de 60 pacientes, con una EG media de 26 semanas y un PN medio de 885 gramos. Un 55% de pacientes desarrolló DBP moderada o grave, observando que estos pacientes tenían unas concentraciones séricas de BNP significativamente superiores a los pacientes del grupo sin DBP.

Los pacientes del grupo DBP tuvieron una EG y PN significativamente inferiores al grupo control. En el análisis multivariante, encontraron asociación entre los niveles de BNP y la DBP grave de forma independiente al resto de variables, incluida la EG. Al igual que en el estudio de Joseph et al, este trabajo no evalúa el proBNP como predictor precoz de DBP, sino que sólo relaciona sus niveles con la sintomatología a las 36 semanas EPM. En este caso, sí se investigó el estado del DA en los pacientes, observando que el 91% de los pacientes con DBP lo tenían cerrado en los 14 días previos a la extracción de la muestra.

En 2015, Sellmer et al²⁰⁸ publicaron un estudio prospectivo que incluyó a 134 neonatos de 32 SG o menos, a los que se les extrajeron niveles de proBNP a los 3 días de vida. Se definió DBP como la necesidad de oxigenoterapia a las 36 semanas EPM, presentando su desarrollo el 31% de los 125 RNPT que sobrevivieron a esta edad. Los pacientes con DBP o que fallecieron, presentaron características basales más desfavorables que los pacientes sin DBP, como una EG y PN más bajos, mayor necesidad de surfactante, VM, mayor incidencia de DAP y de sepsis.

Los autores encontraron asociación significativa entre las concentraciones séricas de proBNP y el desarrollo de DBP o muerte, con un riesgo que aumenta 1.7 veces (OR=1.7; intervalo de confianza 95%: 1.3-2.3) por cada aumento de una unidad en el logaritmo natural de la concentración de proBNP. Esta diferencia se mantiene incluso ajustando por EG, por diámetro del DAP, por relación AI/aorta y por características perinatales.

La asociación se mantuvo también en los pacientes sin DAP (aunque era más fuerte en los pacientes con DAP-HS), por lo que los autores sugieren que la asociación entre el proBNP y el resultado combinado de DBP y muerte no se explica solo por la presencia de un DAP.

Este es el primer estudio que valoró la posible utilidad del proBNP, extraído en los primeros días de vida, como predictor de peor evolución neonatal, lo que podría ser útil en la selección de pacientes subsidiarios de tratamiento del DAP.

Tras este primer trabajo, en 2018, Rodríguez-Blanco et al¹⁸¹ realizaron un estudio observacional prospectivo que incluyó 110 pacientes, a los que se

determinaron niveles de proBNP a las 48-96 horas de vida y a los 5-10 días. De toda la muestra, 28 desarrollaron DBP (15) o fallecieron (13). Respecto a las características basales, los grupos “no DBP” y “DBP y/o éxitus” difirieron en cuanto a EG y PN, necesidad de surfactante y soporte respiratorio, inotrópico e incidencia de DAP. Los pacientes del grupo DBP/éxitus presentaron concentraciones séricas significativamente superiores de proBNP tanto a las 48-96 horas de vida como a los 5-10 días, con un área bajo la curva ROC (Receiver Operating Characteristic) superior a los 5-10 días.

El análisis multivariante mostró que el logaritmo natural de proBNP a las 48-96 horas, se asocia al resultado DBP/éxitus en el modelo ajustado por EG, puntuación de Apgar a los 5 minutos, puntuación de CRIB y DAP-HS, así como ajustado por EG, puntuación de Apgar a los 5 minutos, puntuación de CRIB y variables respiratorias.

Sin embargo, al combinar DAP-HS y las variables respiratorias en el mismo modelo, el DAP-HS se asoció fuertemente al resultado DBP/éxitus. A los 5-10 días de vida, en cambio, las concentraciones de proBNP se asociaron al resultado de forma independiente al resto de variables.

Méndez-Abad et al²⁰⁹ efectuaron otro estudio observacional prospectivo, incluyendo 101 RNPT de igual o menos de 32 SG y/o 1500 gramos, a los que se realizó determinación de proBNP los días 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 42 y 49 tras el nacimiento. La definición de DBP fue el requerimiento de oxígeno a las 36 semanas de EPM y 15 pacientes fueron diagnosticados. En este trabajo, el grupo sin DBP y el grupo con DBP también difieren en EG y PN, así como en otras variables de evolución neonatal, incluida la presencia de un DAP-HS.

Los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo sin DBP y el grupo con DBP en las determinaciones de proBNP a los 14, 21, 28 y 35 días de vida, sin encontrar diferencias en las determinaciones de los días previos ni los posteriores. Las diferencias encontradas a los 14 días de vida fueron independientes de la presencia de un DAP-HS. No se especifica en el trabajo cuántas muestras se incluyen en cada comparación, lo que puede afectar a que alguno de los resultados mostrados no sea estadísticamente significativo.

Estos dos estudios, en la línea del de Sellmer et al, apoyan el uso del proBNP como predictor de DBP, aunque los resultados son variables y las muestras son relativamente pequeñas. Los 3 estudios emplearon para la determinación del proBNP el kit Elecsys de Roche Diagnostics.

Todavía falta mucha evidencia que demuestre la utilidad de este marcador como predictor de DBP para recomendarlo en la práctica clínica, pero su implantación permitiría el diseño de estudios experimentales en que se evaluase la eficacia del tratamiento médico del DAP-HS en función del riesgo potencial de desarrollo de DBP.

En la **Tabla 6** se resumen los resultados principales de estos 3 estudios que evalúan la eficacia del proBNP extraído en los primeros días de vida como predictor del desarrollo de DBP^{181,208,209}.

Tabla 6. Trabajos que estudian la relación entre los niveles plasmáticos de NT-proBNP extraídos los primeros días de vida y el desarrollo de displasia broncopulmonar^{181,208,209}

Autor (año)	EG media (semanas)	PN medio (gramos)	Resultado	N (resultado)	Edad media	Área bajo la curva ROC (IC 95%)	Punto de corte de proBNP (pg/mL)	S (%)	E (%)
Sellmer (2015)	26	835	BDP/éxitus	134 (39)	3	0.760			
Rodríguez-Blanco (2018)	26.7	840	DBP/éxitus	110 (28)	48-96 horas	0.730	12054	61	73
					5-10 días	0.870	3348	82	83
Méndez-Abad (2019)	27.27	850	DBP	101 (15)	14	0.930	2264	100	86

EG: Edad gestacional; PN: peso al nacimiento; N: número de pacientes en el estudio; ROC: Receiver Operating Characteristic; S: sensibilidad; E: especificidad

1.7. DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE Y ENTEROCOLITIS NECROTIZANTE

La ECN es una infección grave del intestino que afecta predominantemente a los RNPT y es una causa importante de mortalidad y morbilidad en esta población. La patología abarca un espectro clínico que incluye la inflamación generalizada de la mucosa intestinal, la invasión del intestino inmaduro por bacterias formadoras de gas y la disección de la pared intestinal por el gas, que a menudo culmina en una necrosis isquémica del intestino^{210,211} (*Tabla 7*).

Tabla 7. Criterios modificados de Bell para el estadiaje de la enterocolitis necrotizante (ECN)^{210,211}

Estadio	Signos sistémicos	Signos intestinales	Signos radiológicos
IA - Sospecha de ECN	Inestabilidad térmica, apnea, bradicardia, letargia	Aumento de retenciones gástricas, leve distensión abdominal, vómitos	Normal o dilatación intestinal, fíleo leve
IB- Sospecha de ECN	Igual que IA	Igual que IA + hematoquecia	Igual que IA
IIA - ECN confirmada (enfermedad leve)	Igual que IA y IB	Igual que IB + disminución de ruidos intestinales	Dilatación intestinal, fíleo, neumatosis intestinal
IIB - ECN confirmada (enfermedad moderada)	Igual que IIA + trombopenia + acidosis metabólica	Igual que IIA + sensibilidad cutánea ± edema de pared abdominal ± masa fija en abdomen	Igual que IIA ± ascitis ± gas en vena porta
IIIA - ECN avanzada (enfermedad grave, intestino íntegro)	Igual que IIB + inestabilidad sistémica (shock, coagulopatía intravascular diseminada, empeoramiento de apneas)	Igual que IIB + signos de peritonitis	Igual que IIB ± empeoramiento de ascitis
IIIB - ECN avanzada (enfermedad grave, intestino perforado)	Igual que IIIA	Igual que IIIA	Neumoperitoneo

La variabilidad en la incidencia entre centros está relacionada con la dificultad para definir la enfermedad. En su forma más leve, la ECN se asemeja a condiciones neonatales relativamente frecuentes, como la sepsis o la dismotilidad intestinal relacionada con la prematuridad. Además, la perforación intestinal espontánea a menudo se registra como ECN, aunque fisiopatológicamente se trata de una entidad distinta que comprende una perforación intestinal de inicio temprano con una inflamación intestinal mínima²¹⁰.

El factor de riesgo más importante para el desarrollo de ECN es la prematuridad, siendo mayor a menor edad gestacional. Más del 90% de los casos de ECN se producen en RNPT que ya han recibido alimentación enteral, sugiriendo que la leche podría actuar como un sustrato para el crecimiento de la flora bacteriana disbiótica. Además, los RNPT expuestos a situaciones repetidas de estrés, como una hipoxemia grave, pueden tener una pérdida de la actividad del NO que conduce a la perpetuación de la isquemia intestinal y la necrosis tisular^{210,212,213}.

En la etiopatogenia de la ECN se ha implicado la alimentación con fórmula artificial, cada vez menos frecuente, debido a la extensión de los bancos de leche materna, así como otros factores: la isquemia ya mencionada (principalmente asociada a asfixia perinatal, insuficiencia placentaria en recién nacidos con restricción del crecimiento intrauterino, pacientes con shock hemodinámico o ductus arterioso persistente), el sexo masculino, la ingesta materna de tóxicos como cocaína, la ingesta de soluciones hiperosmolares, etc²¹³⁻²¹⁵.

Existe controversia y una importante variabilidad entre las distintas unidades neonatales en relación a la forma de nutrir al RNPT^{216,217}. No obstante, cada vez más estudios están demostrando que la ingesta de nutrientes debe restablecerse lo más precozmente posible tras el nacimiento, sobre todo en los RNPT más inmaduros y principalmente en aquellos de 32 o menos SG y/o PN menor o igual a 1.500 gramos. Las estrategias de nutrición parenteral (NP) precoz y agresiva pretenden evitar el estado catabólico que acontece en los primeros días de vida e intentar conseguir un aporte de nutrientes para alcanzar un crecimiento extrauterino similar al intrauterino durante el tercer trimestre de la gestación, ya que se ha visto que una velocidad de crecimiento adecuada en las primeras semanas de la vida implica un mejor neuro-desarrollo y crecimiento posterior^{214,218,219}. Sin embargo, conseguir este ritmo de crecimiento habitualmente es difícil durante las primeras semanas de vida, al verse limitado por la inmadurez del sistema metabólico y digestivo y por las morbilidades asociadas. Así, la mayoría de RNPT, a pesar de nacer con un percentil de peso adecuado a su edad gestacional, son dados de alta hospitalaria con un percentil inferior²²⁰.

En los últimos años se ha demostrado la seguridad del inicio precoz de la NE. Además, se ha observado que la ausencia de alimento en el tubo digestivo puede producir atrofia de la mucosa y las vellosidades^{42,43,221}. El objetivo es intentar encontrar un equilibrio entre minimizar la duración de la NP para disminuir los riesgos asociados a su mantenimiento prolongado y a la presencia de catéteres centrales y no realizar aumentos enterales demasiado rápidos que pudieran, hipotéticamente, incrementar el riesgo de ECN^{44,222,223}.

Diversos estudios han demostrado que el incremento rápido de volumen de NE (20-35 ml/kg/ día) comparado con el incremento lento (menos de 20 ml/kg/día) no aumenta el riesgo de ECN²²⁴⁻²²⁶.

La frecuente presencia de un DAP en los pacientes prematuros, provoca una confusión en la relación causa-efecto entre el DAP y la ECN. El DAP afecta al flujo sanguíneo a los órganos vitales, mediante el fenómeno previamente mencionado del robo ductal, que se ha relacionado con isquemia cerebral, HIV, empeoramiento del distrés respiratorio, hemorragia pulmonar y ECN entre otras.

Diversos estudios han relacionado al DAP con una disminución de la saturación regional de oxígeno a nivel mesentérico, que podría favorecer una isquemia relativa a nivel intestinal^{227,229}. Además, se ha objetivado una disminución del flujo a nivel de la arteria mesentérica superior y de la arteria celiaca, en presencia de un DAP-HS. Esta reducción del flujo se produce predominantemente durante la diástole, y se ha asociado con un empeoramiento de la tolerancia digestiva y el desarrollo de ECN^{46,230-233}.

Algunos trabajos también han demostrado un flujo disminuido en arteria mesentérica superior durante los periodos de alimentación, así como respuestas atenuadas del flujo sanguíneo intestinal tras la alimentación en periodo postprandial, respecto a los RNPT sin DAP-HS. Asimismo encontraron mayores tasas de intolerancia enteral y ECN en los pacientes con DAP grande, mostrando una asociación estadística de forma independiente a otros posibles factores de riesgo de ECN^{230,234-236}.

Un estudio publicado en 2014 por Kirtsman et al²³⁷ también relacionó la incidencia de ECN con mayor duración de la dieta absoluta previamente al inicio de la patología digestiva, con unas características basales de ambos

grupos similares salvo por la incidencia de DAP, la duración de la antibioterapia y la necesidad de tratamiento inotrópico, factores que podrían actuar como confusores por su posible implicación tanto en el retraso del inicio de la NE como en la patogenia de la ECN.

Aunque el DAP-HS se ha vinculado, de forma independiente, con el desarrollo de la ECN, el tratamiento médico empleado para el cierre del DAP también se ha asociado tradicionalmente a un mayor riesgo de perforación intestinal y ECN. Ello se explicaría por la hipótesis de que la indometacina, en mayor grado, y el ibuprofeno, exacerbaban la reducción del flujo sanguíneo a nivel intestinal producido por el propio DAP^{45,47,238-241}.

Sin embargo, es difícil discernir si la ECN se ha producido como consecuencia del tratamiento o si se trata de un factor de confusión y el tratamiento se ha decidido sobre un peor estado hemodinámico y respiratorio del paciente que hubiera podido favorecer la ECN. Lo que sí parece claro es que en los pacientes con ECN, la presencia de un DAP le confiere mayor gravedad y un riesgo incrementado de fallecimiento^{242,243}.

En publicaciones con una muestra grande de pacientes no se ha encontrado asociación significativa entre el tratamiento médico y un mayor riesgo de ECN, incluso alguno de ellos ha comprobado un aumento del flujo diastólico a nivel intestinal, vía reducción del robo ductal, aunque tampoco ninguno ha demostrado que el tratamiento sea eficaz para disminuir la incidencia de esta grave complicación^{92,244-246}.

Como se deduce de los párrafos anteriores, al igual que en el caso de la DBP, todavía queda mucho por investigar en la posible relación del DAP con la tolerancia digestiva y el desarrollo de ECN, y no hay suficiente evidencia para demostrar una asociación causal entre ambos ni entre el tratamiento médico y la patología digestiva.

Bajo la suposición de una relación causal, parece lógico pensar que la importancia de ésta se vería afectada por la magnitud del cortocircuito izquierda-derecha y la disminución del flujo intestinal provocada por el robo ductal. Así, el proBNP, que parece relacionarse con la magnitud de la afectación hemodinámica producida por el DAP y que ya se ha asociado a

otras morbilidades propias de la prematuridad^{181,182,184,208}, podría también tener un papel como marcador de la evolución digestiva.

Propéptido natriurético cerebral y enterocolitis necrotizante

Hasta el momento, tan solo hay constancia de un trabajo publicado en el que se relacionan los niveles de proBNP con el desarrollo de ECN. Se trata del estudio previamente mencionado de Arad et al¹⁸³, en el que se correlacionaban los niveles de IL-6 y NT-proBNP en sangre de cordón de RNTP con algunas variables perinatales. Los pacientes que desarrollaron ECN grado 2-3 presentaron niveles de proBNP al nacimiento más bajos que los pacientes que no la desarrollaron, aunque sin diferencias estadísticamente significativas y con un número de pacientes con ECN y determinación de proBNP reducido (5 pacientes).

1.8. JUSTIFICACIÓN DE LA UNIDAD TEMÁTICA

El DAP se ha asociado tradicionalmente a un aumento de la morbi-mortalidad neonatal, pudiendo provocar inestabilidad respiratoria y hemodinámica, así como un aumento del riesgo de patologías como la ECN, la DBP o la ROP. Sin embargo, no está claro si este riesgo aumentado se debe a la afectación hemodinámica producida por el cortocircuito izquierda-derecha producido por el DAP o si es consecuencia global de toda la situación neonatal, incluyendo la afectación del DAP, el soporte necesario para mantener la estabilidad clínica, los diferentes tratamientos empleados y las complicaciones que van surgiendo durante la evolución.

Por otro lado, no existe un consenso universal de los criterios ecocardiográficos para definir un DAP-HS, además de que las mediciones ecográficas pueden ser operador-dependientes.

Además, debido a que los tratamientos propuestos y los distintos tiempos de inicio de la terapia para hacer frente al DAP, no han demostrado hasta la actualidad una clara mejoría en el pronóstico de estos pacientes a largo plazo, sigue sin existir consenso sobre la estrategia óptima de manejo del DAP, por lo que hay gran variabilidad en el mismo.

Por todo esto, la existencia de un parámetro bioquímico, de obtención rápida, objetivo y no operador-dependiente, que nos informara de la significación hemodinámica del DAP y de los pacientes con mayor riesgo de presentar una peor evolución a largo plazo, podría resultar de gran ayuda en el manejo de esta patología.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN

3.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar la utilidad de la determinación de propéptido natriurético cerebral a las 48-72 horas de vida como marcador de sobrecarga hemodinámica en el ductus arterioso persistente y de evolución neonatal en los recién nacidos prematuros con edad gestacional menor o igual a 32 semanas y peso al nacimiento menor o igual a 1500 gramos.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Describir la epidemiología y tratamiento del ductus arterioso persistente de los recién nacidos prematuros con edad gestacional menor o igual a 32 semanas y peso al nacimiento menor o igual a 1500 gramos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales objeto del estudio y analizar la morbi-mortalidad en este grupo de pacientes, así como su asociación con el ductus arterioso persistente.
- Analizar la relación entre las concentraciones de propéptido natriurético cerebral a las 48-72 horas de vida y el cierre espontáneo del ductus arterioso, la indicación de tratamiento médico, la respuesta al tratamiento y la indicación de cierre quirúrgico.
- Estudiar la asociación entre las concentraciones de propéptido natriurético cerebral a las 48-72 horas de vida y la evolución a displasia broncopulmonar moderada-grave o éxitus.
- Comprobar la correlación entre las concentraciones de propéptido natriurético cerebral a las 48-72 horas de vida y la evolución digestiva (tolerancia enteral, incidencia de enterocolitis necrotizante y ganancia ponderal en las primeras semanas de vida).

COMPENDIO DE PUBLICACIONES

3. COMPENDIO DE PUBLICACIONES

3.1. ARTÍCULO 1

“Persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino: experiencia en una Unidad de referencia de nivel IIIB”

3.2. ARTÍCULO 2:

“Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable”

3.3. ARTÍCULO 3:

“Brain natriuretic propeptide as an early marker of bronchopulmonary dysplasia or death in the preterm newborn”

3.4. ARTÍCULO 4:

“Propéptido natriurético cerebral como marcador de evolución digestiva en el recién nacido prematuro”

3.1. ARTÍCULO 1

TÍTULO:

Persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino: experiencia en una Unidad de referencia de nivel IIIB

AUTORES:

Alicia Montaner Ramón, Itziar Serrano Viñuales, Carmen Ruiz de la Cuesta Martín, Lorenzo Jiménez Montañés, María Pilar Samper Villagrasa, Segundo Rite Gracia.

CITA BIBLIOGRÁFICA:

Montaner Ramón A, Serrano Viñuales I, Ruiz de la Cuesta Martín C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino: experiencia en una Unidad de referencia de nivel IIIB. Bol Pediatr Arag Rioj Sor. 2018; 48:44-50.

Aceptado para su publicación el 20 de mayo de 2018

REVISTA: Boletín de la Sociedad de Pediatría de Aragón, La Rioja y Soria
Revista indexada en Dialnet, sin factor de impacto en JCR

Artículo original

Persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino: experiencia en una unidad neonatal de referencia de nivel IIIB

A. Montaner Ramón⁽¹⁾, I. Serrano Viñuales⁽²⁾, C. Ruiz de la Cuesta Martín⁽³⁾, L. Jiménez Montañés⁽⁴⁾, M. P. Samper Villagrasa⁽⁵⁾, S. Rite Gracia⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

⁽²⁾ Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

⁽³⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

⁽⁴⁾ Unidad de Cardiología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

⁽⁵⁾ Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina física. Universidad de Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2018; 48: 44-50]

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: El ductus arterioso persistente (DAP) es una patología prevalente en el recién nacido pretérmino (RNPT) que puede relacionarse con mayor morbimortalidad, siendo la tendencia actual el manejo conservador. El objetivo es describir nuestra experiencia en una unidad neonatal de nivel IIIB, en relación a la epidemiología, manejo y morbi-mortalidad asociada al DAP. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional analítico, que incluyó RNPT menores de 32 semanas de gestación o 1.500 g, con estudio ecocardiográfico. **Resultados:** De 117 pacientes, 75,2% presentó DAP, el 87,5% de los cuales fue hemodinámicamente significativo (DAP-HS). Todos, salvo uno, recibieron tratamiento médico. 17,2% de los DAP precisó cierre quirúrgico. Los pacientes con DAP-HS presentaron más displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave ($p < 0,001$), enterocolitis necrotizante ($p < 0,001$) y retinopatía ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias entre la evolución a DBP-moderada-grave y el cierre ductal tras tratamiento ($p = 0,473$). Los pacientes con DAP-HS fueron dados de alta con edad postmenstrual superior ($p = 0,003$), también sin diferencias con el cierre ductal ($p = 0,186$). **Conclusiones:** El DAP-HS asocia mayor riesgo de DBP moderada-grave, enterocolitis necrotizante o retinopatía y mayor estancia hospitalaria. El cierre del ductus con tratamiento médico o quirúrgico no ha demostrado disminuir la incidencia de DBP ni la duración de la estancia.

PALABRAS CLAVE

Prematuridad, ductus arterioso persistente, displasia broncopulmonar.

Patent ductus arteriosus in the newborn preterm: experience in a IIIB level neonatal unit

ABSTRACT

Background and objectives: Patent ductus arteriosus (PDA) is a prevalent condition in preterm infants that may be related to increased morbidity and mortality. Current trend is a conservative management. The aim of the study was to describe our experience in a IIIB level neonatal unit in relation to the epidemiology, management and morbi-mortality associated with PDA. **Patients and methods:** A retrospective observational and analytical study was conducted on preterm infants less than 32 weeks of gestation or weight less than 1500 grams, in which echocardiogram was performed. **Results:** Of 117 patients enrolled, 75.2% had PDA, of which 87.5% were hemodynamically significant (HS-PDA). All of them, but one, received medical treatment. Surgical closure was performed in 17.2% of PDA. Patients with HS-PDA presented higher incidence of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia (BPD) ($p < 0.001$), necrotizing enterocolitis ($p < 0.001$) or retinopathy ($p < 0.001$). No differences were found between the incidence of moderate-severe BPD and ductal closure after treatment ($p = 0.473$). Patients with HS-PDA were discharged with higher postmenstrual age ($p = 0.003$), also without differences with ductal closure ($p = 0.186$). **Conclusions:** HS-PDA is associated with higher incidence of moderate-severe BPD, necrotizing enterocolitis or retinopathy, and longer duration of hospital stay. Ductus closure with medical or surgical treatment has not been shown to decrease the incidence of BPD or the length of hospital stay.

KEY WORDS

Prematurity, patent ductus arteriosus, bronchopulmonary dysplasia.

Correspondencia: Alicia Montaner Ramón

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron
Paseo de la Val d'Hebron 119-129. Área materno-infantil, planta -I. 08035 Barcelona
alicia87mr@gmail.com

Recibido: abril 2018. Aceptado: mayo 2018

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

El ductus o conducto arterioso (DA) es una estructura vascular fetal que comunica la arteria aorta con la arteria pulmonar, produciendo un cortocircuito entre la circulación pulmonar y sistémica en la vida fetal. El cierre del DA es un fenómeno funcional y anatómico que se produce tras el nacimiento.

En la mayoría de los niños a término, se cierra en los primeros 3 días de vida; sin embargo, en los recién nacidos pretérmino (RNPT), sobre todo en aquellos con peso inferior a 1.500 gramos, la incidencia de ductus arterioso persistente (DAP) es elevada^(1,2).

La persistencia del DA se ha relacionado con una mayor morbilidad en los niños prematuros, como mayor riesgo de hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN) o displasia broncopulmonar (DBP), pero está en discusión si esta asociación se debe únicamente al ductus o a otros factores asociados⁽³⁻⁸⁾.

Aunque el DAP es una patología que puede encontrarse también en el recién nacido a término, su mayor prevalencia en el paciente pretérmino, hace que principalmente esta condición se encuentre en unidades neonatales de nivel III, donde se facilita asistencia a los recién nacidos por debajo de 32 semanas de gestación o 1.500 gramos de peso⁽⁹⁾.

Aunque a día de hoy es un tema de amplio debate, la tendencia actual en muchas de estas unidades neonatales, es la de utilizar medidas conservadoras en el manejo del DAP y solo tratar farmacológicamente los casos en los que se considera hemodinámicamente significativo; bien por la clínica o bien por los hallazgos ecocardiográficos. Incluso algunas unidades, ante la posibilidad del cierre espontáneo del DAP, optan por tratamiento de soporte en aquellos pacientes que solo necesitan ventilación no invasiva y tratan únicamente a los que se encuentran hemodinámica o respiratoriamente inestables^(10,11).

Por ello, aunque tradicionalmente se ha realizado ecografía cardiaca de forma sistemática para su diagnóstico en esta población de riesgo, ante la controversia sobre la necesidad de tratamiento, en algunas unidades la realización de la ecografía se va limitando cada vez más solo a los pacientes con clínica sugestiva de presentar un DAP hemodinámicamente significativo, como dificultad respiratoria importante que precisa ventilación invasiva, hipotensión de predominio diastólico con necesidad de drogas vasoactivas, insuficiencia renal o acidosis metabólica severa⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Tampoco existe claro consenso en cuanto a los criterios ecocardiográficos para considerar un DAP hemodinámicamente significativo (DAP-HS), pero los más aceptados en la actualidad son el diámetro del ductus mayor de 1,5 mm, la presencia de flujo retrógrado en más del 30% de la diástole en aorta descendente, la distensión importante de la aurícula izquierda (con relación AI/Aorta mayor a 1,4) o la velocidad del Doppler transductal menor a 2 m/s^(12,18-20).

El objetivo del presente trabajo es describir en nuestra población de RNPT de 32 o menos semanas de edad gestacional (SEG) y/o peso al nacimiento (PRN) de 1.500 g o menos, la epidemiología y manejo del DAP durante un período de tiempo de 3 años y analizar si existe asociación entre el DAP y la evolución neonatal y la morbilidad de este grupo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, que incluyó RNPT de menos de 1.500 g de peso al nacimiento o menos de 32 SEG, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza (España) entre el 1 de junio de 2013 y el 31 de mayo de 2016.

Se incluyó en el estudio a todos los RNPT con edad gestacional menor a 32 semanas o peso al nacer menor a 1.500 g a los que se realizó ecografía cardiaca en las primeras 72 horas de vida.

Fueron excluidos los RNPT a los que no se les realizó la evaluación ecocardiográfica, aquellos que presentaban otra patología cardiaca importante, que generase sobrecarga circulatoria (salvo el DAP) y aquellos con signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar que contraindicaban el tratamiento en el momento de la evaluación ecocardiográfica.

El protocolo de actuación para el despistaje del DAP en nuestra unidad incluye la realización de estudio ecocardiográfico en las primeras 48-72 horas de vida en todos los recién nacidos con igual o menos de 28 semanas de edad gestacional y/o peso igual o menor a 1.000 g y en aquellos que, con mayor edad gestacional o peso, presentan sospecha clínica (empeoramiento de la situación hemodinámica o respiratoria con aumento de necesidad de soporte ventilatorio, soplo a la auscultación, acidosis metabólica).

La ecografía se realiza en todos los casos por un miembro del equipo de Cardiología pediátrica, con el

equipo ALOKA ProSound Alpha7 (Hitachi®). Habitualmente se establece el diagnóstico ecográfico de DAP-HS sobre los criterios ecocardiográficos previamente definidos y se inicia tratamiento médico con ibuprofeno en todos ellos salvo aquellos que cumplen criterios de hipertensión pulmonar en los que cerrar el ductus puede suponer un empeoramiento de la situación y aquellos que presentan contraindicación para el tratamiento (trombocitopenia, ECN, HIV, hemorragia activa o insuficiencia renal (IR)). Por protocolo el ibuprofeno se administra por vía intravenosa a 10 mg/kg la primera dosis y posteriormente 2 dosis más a 5 mg/kg cada 24 horas. En caso de contraindicación, se emplea paracetamol intravenoso u oral durante 5 días a 15 mg/kg cada 6 horas.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité ético de investigación clínica de Aragón.

Para la obtención de los datos se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes, recogiendo variables antenatales y del período neonatal inmediato (tipo de embarazo (único o gemelar), sexo, motivo del parto, administración de corticoides prenatales, edad gestacional (EG), peso al nacimiento (PRN), test de Apgar, reanimación en la sala de partos, administración de surfactante endotraqueal), variables de evolución neonatal (soporte respiratorio y hemodinámico, desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP), HIV, IR, sepsis tardía, retinopatía de la prematuridad (ROP) y éxitus), variables de evolución nutricional (días para alcanzar la nutrición enteral total, días de NP, desarrollo de ECN, perforación intestinal, cirugía de ECN, ganancia ponderal) y datos de ecografía cerebral.

Para la definición de DBP moderada-grave, se ha considerado la necesidad de oxigenoterapia o soporte respiratorio a las 36 semanas de edad postmenstrual⁽²¹⁾.

Análisis estadístico

Todos los datos se registraron en una base de datos con el paquete estadístico SPSS statistics 21.0 y fueron analizados en la misma.

Se realizó un estudio descriptivo para conocer frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. El estudio analítico se realizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y el test de Saphiro-Wilk para análisis de normalidad de las variables cuantitativas, y para la comparación de dichas variables entre los subgrupos se utilizó el test de la U de Mann-Whitney (2 muestras con datos independientes), el test de Wilcoxon (2 muestras con datos relacionados) y el test de Kruskal-Wallis (varias

muestras con datos independientes). Para las variables cualitativas se utilizó el test de la chi al cuadrado o test exacto de Fisher. Con las variables significativas en el análisis univariante, se realizó un análisis multivariante de regresión logística.

Se ha considerado significativa una $p < 0,005$.

RESULTADOS

Durante el período del estudio, ingresaron en nuestra UCIN un total de 163 RNPT de igual o menos de 32 SEG y/o 1.500 g, de los cuales 117 (71,8%) cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. El 70,1% de los pacientes tuvieron una edad gestacional menor o igual a 28 semanas y el 63,2% un peso al nacimiento menor o igual a 1.000 gramos.

Las causas del parto prematuro se exponen en la tabla I.

La EG media de la muestra fue de $27,8 \pm 2,1$ semanas (rango 24-35) y el PRN de $949,7 \pm 267,5$ gramos (rango 470-1.700).

En la ecografía realizada a las 48-72 horas de vida, 88 neonatos presentaron un DAP (75,2%), de los cuales 77 (el 87,5%) se consideraron hemodinámicamente significativos por los hallazgos ecográficos. Todos ellos recibieron tratamiento médico salvo uno por presentar contraindicación en ese momento para el empleo de ibuprofeno por insuficiencia renal severa.

El algoritmo del manejo terapéutico y evolución del DAP que se realizó en nuestros pacientes se muestra en la figura I.

Tabla I. Motivo del parto prematuro

Motivo del parto	Frecuencia (%)
Dinámica de parto y/o rotura prematura bolsa	46 (39,3%)
Sospecha de corioamnionitis	29 (24,8%)
Crecimiento intrauterino restringido y/o Doppler patológico	17 (14,5%)
Síndrome de HELLP materno	6 (5,1%)
Desprendimiento de placenta	6 (5,1%)
Preeclampsia materna	5 (4,3%)
Prolapso de cordón	5 (4,3%)
Sospecha de pérdida de bienestar fetal	3 (2,6%)

Persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino: experiencia en una unidad neonatal de referencia de nivel IIIB

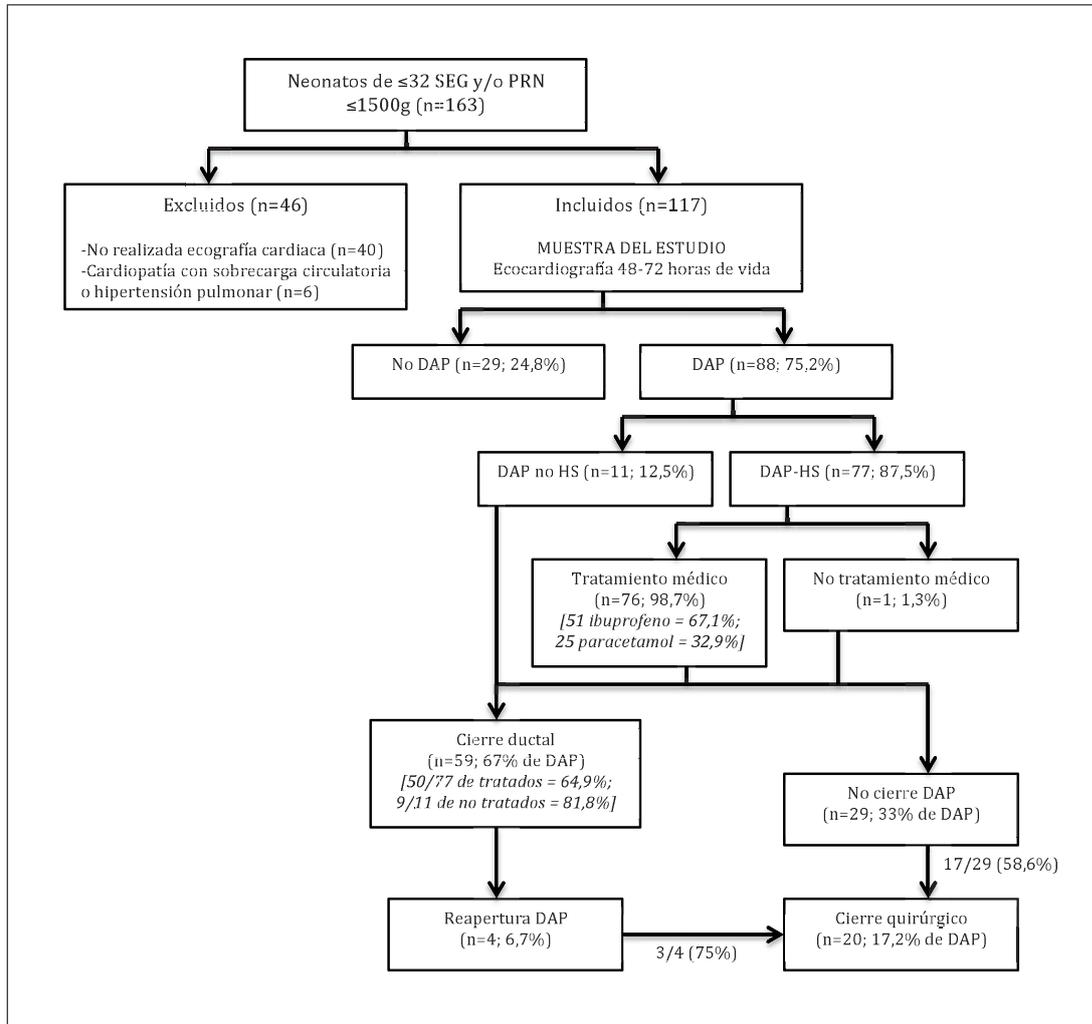


Figura 1. Algoritmo del manejo terapéutico y evolución del ductus arterioso persistente en nuestra muestra.

Las características descriptivas de los pacientes de la muestra global y en función de la presencia o no de DAP-HS se reflejan en la tabla 2.

Los pacientes con DAP-HS, presentaron más frecuentemente evolución a DBP moderada-grave o éxitus (ver tabla 2), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la evolución a DBP moderada-grave entre aquellos pacientes a los que se les cerró el ductus (tras tratamiento médico o cirugía) respecto a aquellos en los que no se cerró (cierre del ductus 26/67=38.8%; no cierre ductal 5/9=55.6%; $p=0,473$).

En el análisis multivariante de regresión logística, se encontró que las variables que se asociaron de forma independiente al desarrollo de DBP moderada-grave o éxitus fueron el peso al nacimiento (OR 0,994; IC95% 0,991-0,997; $p<0,001$), el tener un DAP-HS (OR 22,523; IC95% 2,695-188,210; $p=0,004$) y el haber precisado medicación inotrópica (OR 5,293; IC95% 1,647-17,010; $p=0,005$).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la duración de la estancia hospitalaria (en días) entre los pacientes sin DAP-HS (incluyendo los pacientes

Tabla 2. Características descriptivas de la población total y en función de la presencia o ausencia de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAP-HS). Variables cualitativas expresadas en n (%), cuantitativas en mediana (rango)

	TOTAL	DAP-HS (n = 77)	No DAP-HS (n = 40)	p
Gestación única	68 (58,1%)	46 (59,7%)	22 (55%)	0,622
Varón	62 (53%)	42 (54,7%)	20 (50%)	0,640
Corticoides prenatales (2 o más dosis)	78 (66,7%)	49 (63,6%)	29 (72,5%)	0,335
Retraso de crecimiento intrauterino	17 (14,5%)	11 (14,3%)	6 (15%)	0,917
Peso al nacimiento (gramos)	900 (470-1700)	820 (470-1670)	1033,5 (580-1700)	0,008
Edad gestacional (semanas)	27,57 (24-35,14)	27,14 (24-35,14)	28,07 (25,86-31,43)	0,079
Edad gestacional ≤ 28 semanas	82 (70,1%)	55 (71,4%)	27 (67,5%)	0,660
Peso al nacimiento ≤ 1.000 gramos	74 (63,2%)	56 (72,7%)	18 (45%)	0,003
Intubación al nacimiento	73 (62,4%)	57 (74%)	16 (40%)	<0,001
Administración de surfactante	92 (78,6%)	66 (85,7%)	26 (65%)	0,010
Ventilación mecánica	85 (72,6%)	65 (84,4%)	20 (50%)	<0,001
Inotrópicos	59 (50,4%)	48 (62,3%)	11 (27,5%)	<0,001
Sepsis tardía/nosocomial (>72 horas de vida)	51 (43,6%)	42 (54,5%)	9 (23,1%)	0,001
Enterocolitis necrotizante (cualquier grado de Bell)	29 (24,8%)	27 (35,1%)	2 (5%)	<0,001
Hemorragia intraventricular	50 (42,7%)	39 (50,6%)	25 (62,5%)	0,314
Hemorragia intraventricular grados III-IV	27 (23,1%)	19 (24,6%)	8 (20%)	0,496
Retinopatía que precisa tratamiento	16 (13,6%)	16 (20,8%)	0 (0%)	<0,001
Displasia broncopulmonar moderada-grave	32 (27,4%)	31 (40,3%)	1 (2,5%)	<0,001
Éxito	8 (6,8%)	8 (10,4%)	0 (0%)	0,035

DBP moderada-grave: necesidad de soporte respiratorio u oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual;
DAP-HS: ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

sin DAP y los que tenían DAP no hemodinámicamente significativo) y los pacientes con DAP-HS (DAP-HS 79,41 ± 31,2 días; no DAP-HS 62,97 ± 18,1 días; p=0,004). También se encontraron diferencias significativas entre la edad postmenstrual al alta de los pacientes con DAP-HS y el resto de pacientes (DAP-HS 39,09 ± 4,12 semanas; no DAP-HS 37,11 ± 5,19 semanas; p=0,003). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la duración de la estancia hospitalaria (p=0,330) ni en la edad postmenstrual al alta (p=0,186) entre los pacientes con DAP-HS a los que se cerró el ductus con tratamiento y entre aquellos con DAP-HS que persistió abierto.

DISCUSIÓN

La hipoxemia, el retraso en la caída de las presiones pulmonares o la necesidad de soporte respiratorio agresivo en los primeros días de vida, pueden favorecer la persistencia del ductus arterioso. Así mismo, se ha relacionado la necesidad de ventilación mecánica y su duración con una mayor incidencia de DBP⁽²¹⁻²³⁾.

En nuestro estudio observamos que los pacientes con DAP-HS presentan mayores tasas de intubación al nacimiento, administración de surfactante, ventilación mecánica y DBP moderada-grave. Sin embargo, en el análisis multivariante observamos que el DAP-HS se asocia al

desarrollo de DBP moderada-severa o muerte de manera independiente del resto de variables de evolución respiratoria, incluidas las relacionadas con la necesidad de soporte respiratorio, lo que nos hace pensar que además del daño pulmonar que pueda implicar la necesidad de soporte ventilatorio agresivo por el hiperflujo pulmonar, puede ser más el grado de afectación hemodinámica producida por el ductus lo que pueda tener un papel más importante en el desarrollo de DBP.

En nuestra muestra hemos encontrado que los pacientes con menor peso al nacimiento tienen más incidencia de DAP-HS, sin encontrar tanta relación con la edad gestacional^(1,2).

Probablemente no es tanto el peso, sino la peor evolución en los primeros días de vida, sobre todo a nivel respiratorio, lo que influye en una mayor incidencia de sepsis nosocomiales de los pacientes con DAP-HS, en relación con una mayor duración de las vías centrales y necesidad de manipulación de estas. Suponemos que este factor añadido a la inestabilidad hemodinámica y respiratoria producidas por el DAP-HS, son también los responsables principales de una mayor incidencia de fallecimientos en este grupo respecto a los pacientes sin DAP-HS.

Bajo la premisa de que el DAP-HS se ha relacionado con mayor morbimortalidad en los pacientes prematuros, como una mayor tasa de enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar moderada-grave o retinopatía de la prematuridad^(4,5,24,25), en nuestra unidad todos los pacientes que se diagnosticaron ecográficamente de un DAP-HS recibieron tratamiento médico con ibuprofeno o paracetamol salvo uno, en el que existía contraindicación por insuficiencia renal severa.

En nuestro estudio, en el análisis univariante, también encontramos que el haber presentado un DAP-HS se relacionó con el desarrollo de retinopatía de la prematuridad y de enterocolitis necrotizante, aunque no de hemorragia intraventricular.

A pesar de que hemos encontrado asociación entre el desarrollo de DBP moderada-grave y haber tenido un DAP-HS, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la evolución a DBP moderada-grave entre aquellos pacientes con DAP-HS en los que se consiguió su cierre tras tratamiento (médico o quirúrgico) y aquellos en los que el ductus se mantuvo abierto a pesar del tratamiento, lo que nos hace planteamos si los cambios producidos a nivel pulmonar que a largo plazo vayan a dar como consecuencia el desarrollo de una DBP, ya se han producido en el momento en que diagnosticamos

la persistencia del ductus arterioso e iniciamos el tratamiento.

Con esta hipótesis, sería conveniente valorar si el tratamiento del DAP-HS en los primeros días de vida para conseguir su cierre, realmente tiene consecuencias favorables en la evolución respiratoria a largo plazo, tal y como se ha descrito previamente en la bibliografía, o si el grado de afectación hemodinámica producida durante el tiempo que éste permanece abierto, ya es suficiente para producir ese daño pulmonar a largo plazo y no consigue solucionarse con el cierre del ductus en los primeros días de vida^(25,26).

En nuestro análisis también hemos visto que los pacientes con DAP-HS precisaron más días de ingreso hospitalario y se fueron de alta a domicilio con una edad postmenstrual superior a los pacientes con un DAP no hemodinámicamente significativo o sin el ductus abierto. Sin embargo, en nuestra población el cierre del ductus con tratamiento médico o quirúrgico tampoco ha demostrado que tenga un beneficio para reducir la estancia hospitalaria o para que los pacientes sean dados de alta con una edad postmenstrual más baja. Probablemente un peso al nacimiento más bajo en el grupo de pacientes con DAP-HS también puede influir en que su estancia hospitalaria sea mayor.

Habría que plantear otros estudios más exhaustivos, de carácter prospectivo, para comparar la morbimortalidad a largo plazo entre recién nacidos prematuros a los que se les trate el DAP-HS y aquellos a los que se les deje evolucionar sin tratamiento, para valorar el grado de beneficio en términos de morbilidad, de exponer a estos pacientes a un tratamiento que puede tener efectos secundarios significativos como un mayor riesgo de sangrado o la perforación intestinal puntual⁽²⁷⁻²⁹⁾ y para tratar de encontrar nuevos marcadores o parámetros que nos permitieran hacer una selección más concreta de aquellos pacientes que realmente podrían obtener un beneficio más claro del tratamiento a largo plazo, como los péptidos natriuréticos, cuya utilidad en este campo ya ha comenzado a estudiarse en los últimos años^(7,30,31).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001; 107(1): E1.
2. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arte-

- rius in neonates at a birth weight of 1,000 grams or less. *Pediatrics*. 2006;117(4): 1113-21.
3. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2010; 125(5): 1020-30.
 4. Chen H-L, Yang R-C, Lee W-T, et al. Lung function in very preterm infants with patent ductus arteriosus under conservative management: an observational study. *BMC Pediatr*. 2015; 15(1): 167.
 5. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013; 98: F505-10.
 6. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Phillips JB. The Role of Patent Ductus Arteriosus Ligation in Bronchopulmonary Dysplasia: Reexamining a Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2009; 154(6): 873-6.
 7. Montaner A, Pinillos R, Galve Z, et al. Brain Natriuretic Peptide as an Early Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in the Preterm Newborn. *KlinPadiatr*. 2017; 229: 223-8.
 8. Brown E. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1979; 95(5): 865-6.
 9. Rite Gracia S, Fernández Lorenzo J, Echániz Urcelay I, et al. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr*. 2013; 79(1): 51.e1-51.e11.
 10. Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Clin Perinatol*. 2016; 43: 113-29.
 11. Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Effects on Neonatal Outcomes. *J Pediatr*. 2017; 187: 119-126.
 12. Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99(5): F431-6.
 13. Gudmundsdottir A, Johansson S, Håkansson S, Norman M, Källen K, Bonamy A-K. Timing of pharmacological treatment for patent ductus arteriosus and risk of secondary surgery, death or bronchopulmonary dysplasia: a population-based cohort study of extremely preterm infants. *Neonatology*. 2015; 107(2): 87-92.
 14. Jain A, Shah P. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(9): 863-72.
 15. Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *J Perinatol*. 2010; 30: S31-7.
 16. Lee JH, Greenberg RG, Quek BH, et al. Association between early echocardiography, therapy for patent ductus arteriosus, and outcomes in very low birth weight infants. *Cardiol Young*. 2017; 27(9): 1732-9.
 17. Mercanti I, Boubred F, Simeoni U. Therapeutic closure of the ductus arteriosus: Benefits and limitations. *J Matern Neonatal Med*. 23 de enero de 2009; 22(sup3): 14-20.
 18. Philips J. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of patent ductus arteriosus in premature infants. In: *UpToDate*, Kim MS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.
 19. Harling S, Hansen-Pupp I, Baigi A, Pesonen E. Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention. *Acta Paediatr*. 2011; 100(2): 231-5.
 20. Arlettaz R. Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2017; 5: 147.
 21. Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003; 8(1): 63-71.
 22. Speer C. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11(5): 354-62.
 23. Doyle L, Anderson P. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009; 14(6): 391-5.
 24. Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013; 37(2): 102-7.
 25. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *JAMA*. 2018; 319(12): 1221.
 26. Sosenko IRS, Fajardo MF, Claure N, Bancalari E. Timing of Patent Ductus Arteriosus Treatment and Respiratory Outcome in Premature Infants: A Double-Blind Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2012; 160(6): 929-935.
 27. 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; 135(6): 733-8.
 28. 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; 164(3): 135-40.
 29. Sinha R, Negi V, Dalal SS. An Interesting Observation of PDA Closure with Oral Paracetamol in Preterm Neonates. *J Clin Neonatol*. 2013; 2(1): 30-2.
 30. Sellmer A, Hjortdal VE, Bjerre JV, et al. N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide as a Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Very Preterm Neonates: A Cohort Study. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0140079.
 31. Joseph L, Nir A, Hammerman C, Goldberg S, Ben Shalom E, Picard E. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Am J Perinatol*. 2010; 27(5): 381-6.

3.2. ARTÍCULO 2

TÍTULO:

Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable

AUTORES:

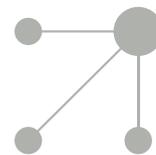
Alicia Montaner Ramón, Zenaida Galve Pradel, Cristina Fernández Espuelas, Lorenzo Jiménez Montañés, María Pilar Samper Villagrasa, Segundo Rite Gracia.

CITA BIBLIOGRÁFICA:

Montaner Ramón A, Galve Pradel Z, Fernández Espuelas C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable. An Pediatr (Barc). 2017; 86(6): 321-8.

Aceptado para su publicación el 11 de enero de 2016

REVISTA: Anales de Pediatría
Indexada en JCR
Factor de impacto: **1,318**



ORIGINAL

Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable[☆]



Alicia Montaner Ramón^{a,*}, Zenaida Galve Pradel^a, Cristina Fernández Espuelas^a, Lorenzo Jiménez Montañés^b, María Pilar Samper Villagrasa^c y Segundo Rite Gracia^a

^a Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Unidad de Cardiología pediátrica, Servicio de Pediatría, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, España

^c Servicio de Pediatría, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 13 de agosto de 2015; aceptado el 11 de enero de 2016

Disponibile en Internet el 28 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Propéptido natriurético cerebral; Ductus arterioso persistente; Prematuridad; Sensibilidad; Especificidad

Resumen

Introducción: El ductus arterioso persistente (DAP) es una patología muy prevalente en el recién nacido pretérmino (RNPT), que puede relacionarse con mayor morbimortalidad en los prematuros más inmaduros. Estudios recientes han valorado la utilidad del propéptido natriurético cerebral (proBNP) en su diagnóstico. El objetivo fue evaluar la eficacia diagnóstica del proBNP como marcador de sobrecarga hemodinámica en el DAP y su capacidad para identificar la necesidad de tratamiento.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo observacional, que incluyó a RNPT menores de 32 semanas de gestación y/o 1.500 g, con estudio ecocardiográfico y determinación de niveles de proBNP. Se comparó por subgrupos en función de la presencia de DAP y sus características hemodinámicas.

Resultados: De los 60 pacientes incluidos, el 71,7% presentó DAP, el 86% de los cuales fue hemodinámicamente significativo (DAP-HS). Todos, salvo uno, recibieron tratamiento médico con ibuprofeno o paracetamol. El 29,7% de los DAP-HS precisó cierre quirúrgico.

Se encontraron valores superiores de proBNP en los pacientes con DAP-HS ($33.338 \pm 34.494,47$ pg/mL; $p=0,000$), respecto a los pacientes con ductus cerrado o no hemodinámicamente significativo. Los pacientes que precisaron cirugía también presentaron valores más elevados ($30.596,8 \pm 14.910,9$ pg/mL; $p=0,004$). El grupo en el que se constató cierre ductal tras tratamiento farmacológico presentó mayor descenso de los niveles de proBNP ($68 \pm 24,69\%$ vs. $-12,22 \pm 99,4\%$; $p=0,030$). Mediante curva ROC se calculó valor de corte de proBNP para el diagnóstico de DAP-HS que fue de $9.321,5$ pg/mL (E 100%, S 94,6%).

[☆] Presentado como comunicación oral en el 63.º Congreso de la Asociación Española de Pediatría (Bilbao, junio del 2015). Premio Mención Especial a las mejores comunicaciones orales del 63.º Congreso de la AEP (Bilbao, junio 2015).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alicia87mr@hotmail.com (A. Montaner Ramón).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2016.01.007>

1695-4033/© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Patent arteriosus ductus;
Brain natriuretic propeptide;
Prematurity;
Sensitivity;
Specificity

Conclusiones: Los niveles de proBNP se relacionan con la presencia o ausencia de ductus persistente hemodinámicamente significativo y sus variaciones con la respuesta al tratamiento. Valores elevados también se relacionan con la necesidad de cirugía.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Usefulness of brain natriuretic propeptide in the diagnosis and management of patent ductus arteriosus

Abstract

Introduction: Patent ductus arteriosus (PDA) is a prevalent condition in preterm infants, and may be related to increased morbidity and mortality in the most immature newborns. Recent studies have examined the usefulness of brain natriuretic propeptide (proBNP) in the diagnosis of this pathology. The aim of the study was to evaluate the diagnostic efficacy of proBNP as a marker of hemodynamic overload in PDA.

Patients and methods: A retrospective study was conducted on preterm infants less than 32 weeks of gestation and/or weight less than 1500 grams. Echocardiogram and determination of proBNP levels were performed on all patients. Comparison was made by subgroups according to the presence of PDA and their haemodynamic characteristics.

Results: Of the 60 patients enrolled, 71.7% had PDA, of which 86% had haemodynamically significant patent ductus arteriosus (HS-PDA). All of them, but one, received medical treatment with ibuprofen or acetaminophen. Surgical closure was required in 29.7% of HS-PDA.

Higher values of proBNP were found in patients with HS-PDA (33338 ± 34494.47 pg/mL; $p = .000$) compared with patients with closed or non-haemodynamically significant ductus arteriosus. Higher values were also found in patients who required surgical closure of PDA (30596.8 ± 14910.9 ; $p = .004$). A greater decrease in proBNP levels was found in the group of patients which duct closure after pharmacological treatment ($68 \pm 24.69\%$ vs $-12.22 \pm 99.4\%$; $p = .030$). ProBNP cutoff-level for HS-PDA was calculated by ROC curve and it was 9321.5 pg/mL (Specificity: 100%, Sensitivity: 94.6%).

Conclusions: ProBNP levels are related to the presence or absence of haemodynamically significant patent ductus arteriosus; and its variations with treatment response. High values are also related to the need for surgical closure of PDA.

© 2015 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El ductus arterioso (DA) es una estructura vascular que comunica la arteria aorta con la arteria pulmonar durante la vida fetal, produciendo un cortocircuito entre la circulación pulmonar y sistémica. En la mayoría de los recién nacidos a término, el DA se cierra en los primeros 3 días de vida; sin embargo, en los recién nacidos pretérmino (RNPT) con peso al nacimiento inferior a 1.500 g o menores de 32 semanas de gestación (SEG), la incidencia de DA persistente (DAP) es elevada, aumentando de forma inversamente proporcional a la edad gestacional y el peso al nacimiento. Aproximadamente el 20% de los recién nacidos menores de 32 SEG, presentan DAP, mientras que lo hacen más del 50% de los recién nacidos de extremado bajo peso (< 1.000 g)^{1,2}.

La aparición de los síntomas depende de la magnitud del cortocircuito izquierda-derecha a través del DAP y de la capacidad del recién nacido para manejar la sobrecarga de volumen producida, que suele ser menor cuanto más inmaduro sea.

Los RNPT con DAP hemodinámicamente significativo (DAP-HS) pueden no desarrollar signos clínicos y, si los desarrollan, suele ser a partir de los 2-3 primeros días de vida, cuando mejora la enfermedad pulmonar. Sin embargo, los RNPT tratados con surfactante pueden presentar síntomas de forma más precoz, debido a la disminución de la resistencia pulmonar que conlleva la administración de surfactante^{3,4}.

Debido al retraso en la aparición de síntomas clínicos, en el RNPT de muy bajo peso, diversos autores han propuesto el despistaje sistemático mediante ecocardiografía a las 48-72 h de vida^{5,6}.

El DAP-HS puede ser una causa importante de morbilidad en los RNPT más inmaduros (sobre todo de menos de 28 SEG y 1.000 gramos), produciendo síntomas de bajo gasto cardíaco, empeorando la enfermedad respiratoria por hiperflujo pulmonar e incrementando el riesgo de patologías como enterocolitis necrosante (ECN), hemorragia intraventricular (HIV), retinopatía de la prematuridad (ROP), insuficiencia renal (IR) con oligoanuria o incluso,

aunque se trate de un tema controvertido, displasia broncopulmonar (DBP)^{7,8}. Aunque a día de hoy es un tema de amplio debate, la tendencia actual en muchas unidades neonatales es utilizar medidas conservadoras en el manejo del DAP y solo tratar farmacológicamente los casos en los que se considera hemodinámicamente significativo por la clínica o los hallazgos ecocardiográficos⁹⁻¹².

Tampoco existe claro consenso en cuanto a los criterios ecocardiográficos para considerar un DAP hemodinámicamente significativo, pero los más aceptados en la actualidad son el diámetro del ductus mayor de 1,5 mm, la presencia de flujo retrógrado en más del 30% de la diástole en aorta descendente, la distensión importante de la aurícula izquierda (con relación AI/Aorta mayor a 1,4) o la velocidad del Doppler transductal menor a 2 m/s⁹.

El tratamiento quirúrgico se reserva para los casos en que el tratamiento médico fracasa o está contraindicado^{13,14}.

La situación respiratoria, la hipotensión arterial con descenso más significativo de la presión arterial diastólica, así como los hallazgos ecocardiográficos indicativos de repercusión hemodinámica, son los criterios más utilizados para establecer la indicación del tratamiento del DAP. Sin embargo, en ocasiones la valoración ecocardiográfica puede ofrecer dudas sobre la repercusión hemodinámica y hasta la fecha no existen marcadores bioquímicos fiables que apoyen la existencia o no de esta y que permitan apoyar al estudio ecocardiográfico en la toma de decisiones.

Recientemente, se han publicado varios estudios que proponen al propéptido natriurético cerebral (proBNP) como marcador bioquímico del DAP-HS. Estos estudios han demostrado que la determinación de los niveles de proBNP en los primeros días de vida puede ser útil para evaluar el compromiso hemodinámico y contribuir en la toma de decisiones terapéuticas^{15,16}. Sin embargo, no está claro que las variaciones en sus niveles, si se determinan de forma seriada, sean útiles para predecir el cierre con el tratamiento^{17,18}.

Los péptidos natriuréticos son una familia de péptidos estructuralmente similares pero no relacionados genéticamente, que desempeñan un papel importante en la regulación de la homeostasis renal, cardiovascular y endocrina, y sus concentraciones en sangre se relacionan adecuadamente con el grado de disfunción del ventrículo izquierdo, la gravedad de los síntomas y las presiones de llenado de las cavidades cardíacas en el contexto de insuficiencia cardíaca¹⁹.

El presente estudio analiza la contribución de los niveles de proBNP en el diagnóstico del DAP y en la estimación del compromiso hemodinámico en recién nacidos prematuros con edad gestacional menor de 32 semanas y/o peso menor de 1.500 g.

Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, que incluyó RNPT de menos de 1.500 g de peso al nacimiento y/o menos de 32 SEG, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil Miguel Servet entre el 1 de junio de 2013 y el 31 de enero del 2015. Desde dicha fecha se determinan de forma sistemática en nuestra unidad los niveles de proBNP de forma paralela al cribado ecocardiográfico del DAP.

Se incluyó a un total de 60 RNPT con edad gestacional menor a 32 semanas y/o peso al nacer menor a 1.500 g.

El protocolo de actuación para el despistaje del DAP en nuestra unidad incluye la realización de estudio ecocardiográfico en las primeras 48-72 h de vida en todos los recién nacidos con menos de 28 semanas de edad gestacional y/o peso menor a 1.000 g y en aquellos que con mayor edad gestacional o peso presentan sospecha clínica (empeoramiento de la situación hemodinámica o respiratoria con aumento de necesidad de soporte ventilatorio, soplo a la auscultación, acidosis metabólica) o factores de riesgo pre o posnatales de DAP como sobrecarga hídrica, ausencia de maduración con corticoides, hijo de madre diabética o sepsis. Asimismo, se realizó extracción analítica previa al inicio del tratamiento, con determinación de hematemetría, iones, creatinina y proBNP coincidiendo en el tiempo con la ecocardiografía, que fue realizada en todos los casos por un cardiólogo pediátrico, el cual desconocía el resultado de la determinación de proBNP, con el equipo ALOKA ProSound Alpha7 (Hitachi®). Las muestras se analizaron con el kit NT-proBNP (Roche Diagnostic®) y los resultados se expresaron en pg/ml. La determinación de proBNP no precisó incrementar la cantidad de muestra sanguínea realizada habitualmente para la determinación bioquímica de rutina.

El tratamiento farmacológico del DAP empleado en nuestro centro es el ibuprofeno por vía intravenosa (3 dosis cada 24 h, la primera a 10 mg/kg y la segunda y tercera a 5 mg/kg) y en los casos en que este está contraindicado (trombocitopenia, ECN, HIV, hemorragia activa o insuficiencia renal), se emplea como alternativa paracetamol por vía intravenosa (durante 5 días a 15 mg/kg cada 6 h).

Posteriormente, se realizaron niveles seriados de proBNP coincidiendo con los controles ecocardiográficos. Se realizó control ecocardiográfico a aquellos pacientes que recibieron tratamiento, dentro de las 24 h siguientes a la finalización de cada ciclo farmacológico, decidiéndose en ese momento nueva tanda de tratamiento en caso de persistir criterios de DAP-HS o actitud expectante si el ductus estaba cerrado o permanecía abierto pero sin criterios de compromiso hemodinámico.

Se estableció el diagnóstico de DAP-HS sobre la base de los criterios ecocardiográficos previamente definidos⁹.

Fueron excluidos los RNPT a los que no se les realizó la evaluación ecocardiográfica y bioquímica (por fallecimiento previo al despistaje del DAP o por ser mayores de 28 SEG y 1.000 g sin sospecha clínica de DAP), aquellos que presentaban otra patología cardíaca importante, que generase sobrecarga circulatoria (salvo el DAP), aquellos con signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar que contraindicaban el tratamiento en el momento de la evaluación ecocardiográfica y los que presentaron sepsis clínica en el momento del estudio cardiológico y analítico. Se definió sepsis clínica como el aumento de marcadores de infección acompañado de síntomas, como alteraciones en la temperatura, vómitos, irritabilidad, taquipnea o taquicardia y episodios recurrentes de apnea. El motivo de exclusión se debió a que los niveles de proBNP pueden encontrarse aumentados en situaciones de infección sistémica sin presentar DAP²⁰.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité ético de investigación clínica de Aragón.

Para la obtención de los datos se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes, recogiendo variables antenatales y del periodo neonatal inmediato (tipo de embarazo (único o gemelar), sexo, motivo del parto, administración de corticoides prenatales, edad gestacional, antropometría al nacimiento, test de Apgar, reanimación en la sala de partos, administración de surfactante endotraqueal), variables de evolución neonatal (soporte respiratorio y hemodinámico, desarrollo de DBP, ECN, HIV, IR, sepsis tardía, ROP y defunción), hallazgos ecocardiográficos, ecografía cerebral y determinaciones analíticas (hemograma, iones, creatinina y niveles seriados de proBNP).

Análisis estadístico

Todos los datos se registraron en una base de datos con el paquete estadístico SPSS statistics 21.0 y fueron analizados en la misma.

Se realizó un estudio descriptivo para conocer frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. El estudio analítico se realizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y el test de Saphiro-Wilk para análisis de normalidad de las variables cuantitativas, y para la comparación de dichas variables entre los subgrupos se utilizó el test de la U de Mann-Whitney (2 muestras con datos independientes), el test de Wilcoxon (2 muestras con datos relacionados) y el test de Kruskal-Wallis (varias muestras con datos independientes). Para las variables cualitativas se utilizó el test de la chi al cuadrado o test exacto de Fisher.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 60 pacientes, con una edad gestacional media de 27,88 ± 2,18 semanas y un peso medio al nacimiento de 954,22 ± 271,20 g. Las características descriptivas de la muestra y causas del parto prematuro se exponen en las tablas 1 y 2.

El algoritmo de actuación diagnóstico-terapéutico del DAP se refleja en la figura 1.

De entre los pacientes de menos de 28 SEG y/o menos de 1.000 g de peso al nacimiento, el 75,6% de la muestra presentó DAP (85,3% de estos fueron DAP-HS).

Se dividió la muestra en 2 subgrupos, el primero correspondiente a los pacientes con DAP-HS (n = 37) y el segundo a los pacientes sin DAP-HS (n = 23), incluyendo este grupo a los pacientes con DAP pero no hemodinámicamente significativo y a los pacientes con el DA cerrado en la primera ecografía.

Tabla 1 Características antenatales y al nacimiento de la población a estudio

	Sí	No
Gestación única	65%	35%
Varón	60%	40%
Corticoides prenatales	83,3%	16,7%
Intubación al nacimiento	70%	30%
Administración de surfactante	51,7%	48,3%
Peso ≤ 1.000 g y/o edad gestacional ≤ 28 semanas	75%	25%

Tabla 2 Motivo del parto prematuro

Motivo del parto	Frecuencia (%)
Dinámica de parto y/o rotura prematura bolsa	24 (40)
Crecimiento intrauterino restringido y/o Doppler patológico	12 (20)
Corioamnionitis	11 (18,3)
Preeclampsia materna	3 (5)
Síndrome de HELLP materno	3 (5)
Desprendimiento de placenta	3 (5)
Riesgo de pérdida de bienestar fetal	2 (3,3)
Prolapso de cordón	2 (3,3)

No se encontraron diferencias en los datos relativos al nacimiento, salvo en la variable del peso, siendo menor en los pacientes con DAP-HS (902,35 ± 288,29 g vs. 1.037,65 ± 222,36 g; p = 0,018).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a la necesidad de soporte respiratorio, siendo este mayor en el grupo con DAP-HS (tabla 3).

No se encontró correlación estadísticamente significativa entre los niveles de proBNP y la edad gestacional y el peso al nacimiento.

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de proBNP de los RNPT con DAP y aquellos en los que se evidenció cierre ductal en la primera ecografía (29.773 ± 33.778,74 pg/ml vs. 3.722,5 ± 2.669,76; p = 0,000); entre los que presentaron DAP-HS y los que no tenían DAP con afectación hemodinámica (33.338,1 ± 39.325,6 pg/ml vs 3.390,7 ± 2.338,3 pg/ml; p = 0,000). Dentro del subgrupo de RNPT sin DAP-HS, en un total de 6 pacientes se evidenció DAP pero sin signos ecocardiográficos de repercusión hemodinámica; en este subgrupo los niveles de proBNP fueron de 4.387,1 ± 2.260,2 pg/ml, encontrando diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo con DAP-HS (p = 0,000).

Los niveles de proBNP iniciales fueron también significativamente mayores en los RNPT que finalmente precisaron ligadura quirúrgica (30.596,82 ± 14.910,94 pg/ml vs. 19.221,13 ± 32.891,21 pg/ml; p = 0,004).

Tabla 3 Necesidad de soporte respiratorio en relación al diagnóstico de DAP-HS

	DAP-HS	DAP no HS	p
	%	%	
Ventilación mecánica	88,9%	58,3%	0,006
VAFO	37,1%	4,3%	0,004
Ventilación mecánica a los 28 días de vida	29,4%	4,5%	0,036
CPAP a los 28 días de vida	58,8%	41,2%	0,190
Oxígeno a las 36 semanas de edad corregida	37,5%	9,1%	0,019
Oxígeno al alta	23,1%	0%	0,026

CPAP: presión positiva continua en la vía aérea; VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria.

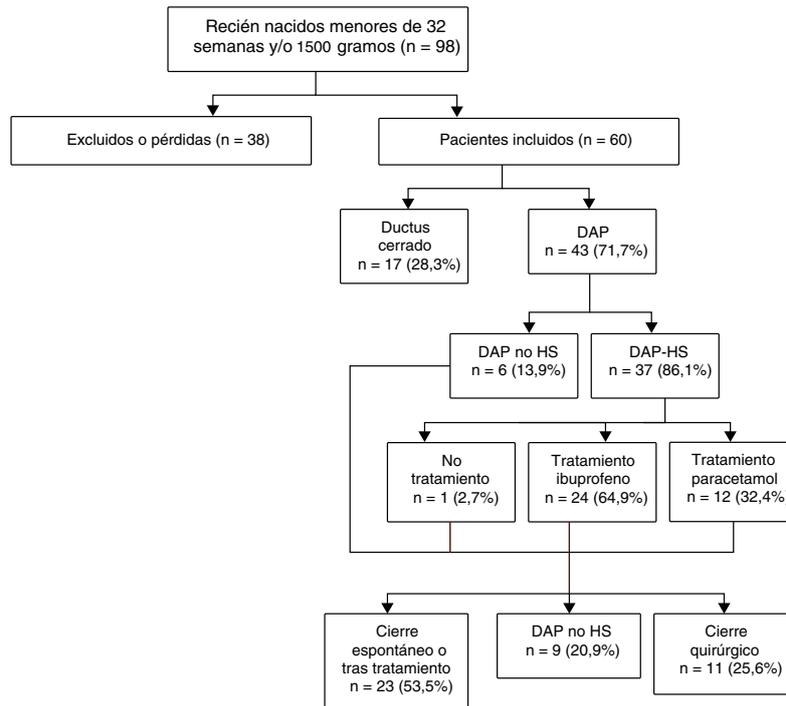


Figura 1 Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio. DAP: ductus arterioso persistente; HS: hemodinámicamente significativo.

Finalmente, se comprobó que el porcentaje de descenso de los niveles de proBNP fue significativamente mayor en el grupo en el que se constató cierre ductal tras el tratamiento ($68 \pm 24,69\%$ vs. $-12,22 \pm 99,4\%$; $p = 0,030$) (figs. 2 y 3).

Mediante curvas ROC se calcularon los puntos de corte óptimos en nuestra población en relación con el diagnóstico de DAP, DAP-HS y riesgo de precisar ligadura quirúrgica (tabla 4; fig. 4).

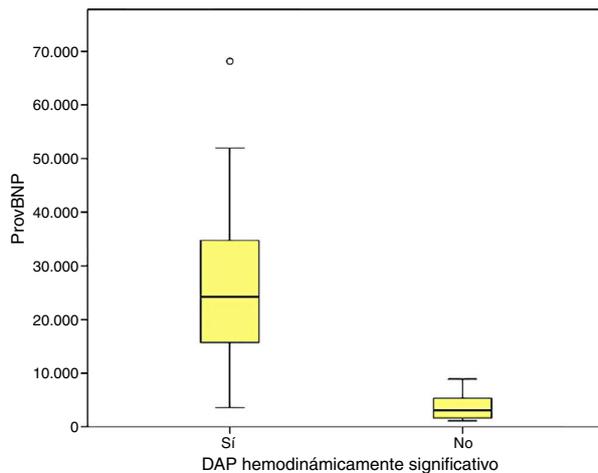


Figura 2 Niveles de proBNP (pg/ml) en función de la presencia de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo.

Discusión

El DAP es una patología prevalente entre los RNPT, que aumenta de forma inversamente proporcional a la edad gestacional y peso al nacimiento.

Puede ser una causa importante de morbilidad en los recién nacidos más inmaduros, aumentando el riesgo de desarrollar determinadas patologías propias de esta población e incluso se ha especulado con un mayor riesgo de desarrollar DBP si bien este hecho sigue siendo

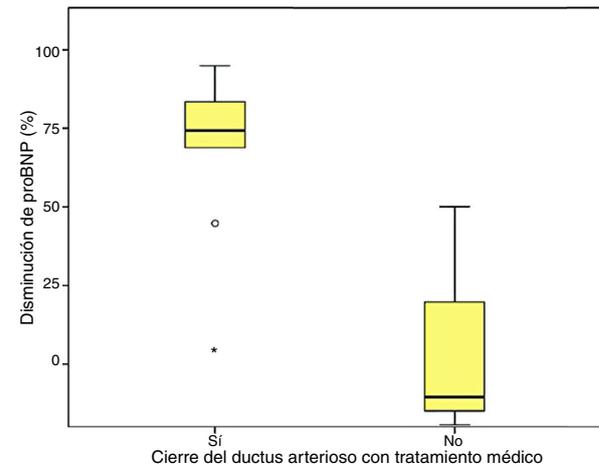


Figura 3 Disminución de los valores de proBNP (%) en función del cierre del ductus arterioso tras tratamiento médico.

Tabla 4 Puntos de corte en los niveles de proBNP según curva ROC

	Punto de corte de proBNP (pg/ml)	Sensibilidad	Especificidad
DAP	7.267	83,7%	94,1%
DAP hemodinámicamente significativo	9.321,5	94,6%	100%
Cierre quirúrgico ductus arterioso	17.972,5	81,8%	66,6%

DAP: ductus arterioso persistente.

controvertido^{7,8,21}. Por este motivo, las estrategias para conseguir su cierre son aun motivo de debate, ya que la optimización de su manejo mediante la selección de los pacientes candidatos a tratamiento es clave para reducir probablemente dicha morbimortalidad pero sin tratar a aquellos que no lo precisen, ya que el tratamiento presenta efectos adversos^{12,22}.

En los últimos años continúa la controversia sobre los criterios y el momento idóneo para el tratamiento del DAP, sin existir indicaciones universalmente aceptadas para su manejo. Así, las estrategias han ido modificándose, desde estrategias ya menos empleadas, como el tratamiento profiláctico en los primeros días de vida, hasta llegar en la actualidad a estrategias dirigidas a tratar a aquellos RNPT con DAP con compromiso hemodinámico^{9,13,21,23}.

En nuestra población, el 71,7% de los pacientes presentó DAP en la primera ecografía, cifra algo superior a lo referido en la bibliografía, donde se refieren tasas en torno al 50% para la presencia de DAP en los RNPT de menos de 32 SEG y/o menos de 1.500 g de peso al nacimiento²⁴, si bien en otras series alcanza el 60-70%²⁵. En nuestra serie este dato se ve influenciado porque la exclusión de aquellos que no tuvieron realizada ecocardiografía influía fundamentalmente en la franja entre 28 y 32 SEG.

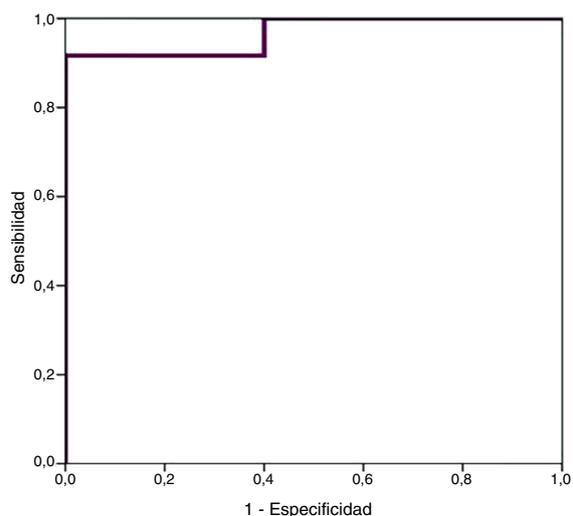


Figura 4 Representación mediante curva ROC de los valores de sensibilidad y especificidad para distintos puntos de corte de proBNP en relación con el diagnóstico de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo.

De entre los pacientes de menos de 28 SEG y/o menos de 1.000 g de peso al nacimiento, el 75,6% de la muestra presentó DAP (85,3% de estos fueron DAP-HS).

En nuestra muestra, se encontró una asociación entre los niveles de proBNP en las primeras 48-72 h de vida y la presencia de DAP, lo que, en la línea de lo expuesto por otros autores^{26,27}, parece indicar que los niveles de proBNP son un parámetro fiable para predecir la presencia o ausencia de DAP.

Además, el 61,7% presentó DAP-HS, objetivándose niveles de proBNP en estos pacientes superiores a los encontrados en el grupo sin DAP-HS (que incluía a aquellos con ductus abierto pero no hemodinámicamente significativo y aquellos con ductus arterioso cerrado). Teniendo en cuenta únicamente a los pacientes con DAP, también se objetivó que el proBNP es capaz de diferenciar a aquellos con afectación hemodinámica. Mediante curva ROC, se obtuvo un valor de corte óptimo para el DAP-HS en nuestra población de 9.321,50 pg/ml, con una sensibilidad del 91,7% y una especificidad del 100%, lo que supone que, en nuestra población, una concentración plasmática de proBNP por encima de este valor es indicativa de DAP-HS, apoyando a la ecocardiografía en la indicación de tratamiento médico. El punto de corte obtenido, además, también presenta una sensibilidad óptima, de forma que, por debajo de este nivel, pocos casos con DAP-HS quedan sin identificar. Sobre la base de estos hallazgos, nuestro estudio confirma que los niveles de proBNP son un parámetro fiable para identificar el DAP con afectación hemodinámica. En línea con este resultado, en otras poblaciones^{17,27,28} se ha tratado el DAP sobre la base de las determinaciones analíticas de este marcador bioquímico, sin esperar a la realización de ecocardiografía, confirmándose que sólo un pequeño porcentaje de DAP-HS no recibe tratamiento mediante esta estrategia y pocos pacientes son tratados innecesariamente. En cualquier caso, creemos razonable no apoyarse exclusivamente en los niveles de proBNP de cara a la indicación de tratamiento y que la ecocardiografía continúa siendo el método gold standard para el diagnóstico del DAP. Los niveles de proBNP deberían ser considerados como una herramienta adicional a la ecocardiografía.

Por otro lado, en consonancia con otras series^{17,27}, se ha constatado que el porcentaje de disminución de los niveles de proBNP se correlaciona bien con el cierre del DAP, prediciéndolo con fiabilidad si esta caída es significativa²⁹.

Asimismo, en nuestra población se objetivó que los niveles de proBNP iniciales se relacionan con una mayor incidencia de cierre quirúrgico del ductus¹⁷, aunque en este caso la utilidad clínica para predecir el tratamiento quirúrgico se ve limitada por una especificidad y una sensibilidad reducidas, y la importante controversia respecto a esta alternativa

que hace que la variabilidad entre unidades de Neonatología sea muy importante.

En conclusión, los resultados obtenidos en nuestra población permiten confirmar comunicaciones previas^{18,19,26-28} en las que los niveles de proBNP se han relacionado con la sobrecarga hemodinámica producida por el DAP en el RNPT. Este marcador se relaciona con la presencia o ausencia de DAP hemodinámicamente significativo y sus variaciones con la respuesta al tratamiento.

La presencia de unos niveles elevados de proBNP apoyan a los hallazgos ecocardiográficos en la necesidad de tratamiento médico y su disminución informa adecuadamente de la buena respuesta a éste.

Aunque la ecocardiografía es y seguirá siendo el método diagnóstico principal del DAP, los hallazgos de nuestro trabajo permiten proponer el proBNP como una herramienta adicional a esta en el diagnóstico y seguimiento evolutivo del DAP, pudiéndonos apoyar en sus niveles a la hora de tomar decisiones en su manejo.

En cualquier caso, es necesario realizar estudios prospectivos con un mayor tamaño muestral para obtener puntos de corte más fiables en los niveles de proBNP en relación a esta patología³⁰.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001;107:E1.
- Koch J. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics*. 2006;117:1113-21.
- Kääpä P, Seppänen M, Kero P, Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1993;123:115-9.
- Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125:1020-30.
- Huhta JC, Cohen M, Gutgesell HP. Patency of the ductus arteriosus in normal neonates: Two-dimensional echocardiography versus Doppler assessment. *J Am Coll Cardiol*. 1984;4:561-4.
- Harling S, Hansen-Pupp I, Baigi A, Pesonen E. Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention. *Acta Paediatr*. 2011;100:231-5.
- Chen H-L, Yang R-C, Lee W-T, Lee P-L, Hsu J-H, Wu J-R, et al. Lung function in very preterm infants with patent ductus arteriosus under conservative management: An observational study. *BMC Pediatr*. 2015;15:167.
- Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98:F505-10.
- Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: Current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99:F431-6.
- Gudmundsdottir A, Johansson S, Håkansson S, Norman M, Källén K, Bonamy A-K. Timing of pharmacological treatment for patent ductus arteriosus and risk of secondary surgery, death or bronchopulmonary dysplasia: A population-based cohort study of extremely preterm infants. *Neonatology*. 2015;107:87-92.
- Jain A, Shah P. Diagnosis, evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA Pediatr*. 2015;169:863-72.
- Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: To treat or not to treat? *J Perinatol*. 2010;30 Suppl:S31-7.
- Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, et al. First SIBEN clinical consensus: Diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:454-81.
- Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol*. 2001;6:63-73.
- Nuntnarumit P, Chongkongkiat P, Khositseth A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide: a guide for early targeted indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2011;100:1217-21.
- Mine K, Ohashi A, Tsuji S, Nakashima J, Hirabayashi M, Kaneko K. B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants. *Acta Paediatr*. 2013;102:e347-52.
- 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;31:62-5.
- Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol*. 2010;30:780-5.
- Ichiki T, Lee C, Burnett J. Biology of the natriuretic peptides. *Cardiac biomarkers in clinical practice* EDN 1st ed. Sudbury, Massachusetts: Jones & Bartlett Learning; 2011. p. 357-75.
- Samransamruajkit R, Uppala R, Pongsanon K, Deelodejanawong J, Sritipayawan S, Prapphal N. Clinical outcomes after utilizing surviving sepsis campaign in children with septic shock and prognostic value of initial plasma NT-proBNP. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18:70-6.
- Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013;37:102-7.
- 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*. 2013;4:CD003481.
- Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist? *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20:272-7.
- Tejera Ramirez C, Bas Suárez M, Suárez Cabrera P, Antúnez Jiménez M, Falcón González H. Ductus arterioso persistente en el prematuro. Internet [consultado 8 Jun 2010]. Disponible en: http://www.secardioped.org/Descargas/PyB/LP_cap13.pdf
- Philips J. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of patent ductus arteriosus in premature infants. In: UpToDate, Kim MS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2015.
- Martinovici D, Vanden Eijnden S, Unger P, Najem B, Gulbis B, Maréchal Y. Early NT-proBNP is able to predict spontaneous closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates, but not the need of its treatment. *Pediatr Cardiol*. 2011;32:953-7.
- Occhipinti F, de Carolis MP, de Rosa G, Bersani I, Lacerenza S, Cota F, et al. Correlation analysis between echocardiographic flow pattern and N-terminal-pro-brain natriuretic peptide for early targeted treatment of patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;7058:1800-4.
- Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD, Guerin H, Corcoran JD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: A measure of

- significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F257-60.
29. Ding Y, Han B, Yang B, Zhu M. NT-proBNP plays an important role in the effect of ibuprofen on preterm infants with patent ductus arteriosus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18:2596-8.
30. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeflang M, Pammi M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: A systematic review. *Pediatrics.* 2015;135:e510-25.

3.3. ARTÍCULO 3

TÍTULO:

Brain natriuretic propeptide as an early marker of bronchopulmonary dysplasia or death in the preterm newborn

AUTORES:

Alicia Montaner, Raquel Pinillos, Zenaida Galve, Héctor Boix, Carmen Ruiz de la Cuesta, Lorenzo Jiménez, María Pilar Samper, Segundo Rite.

CITA BIBLIOGRÁFICA:

Montaner A, Pinillos R, Galve Z, Boix H, Ruiz de la Cuesta C, Jiménez L, Samper P, Rite S. Brain natriuretic propeptide as an early marker of bronchopulmonary dysplasia or death in the preterm newborn. *Klin Padiatr.* 2017; 229(4): 223-8.

Aceptado para su publicación el 17 de mayo de 2017

REVISTA: Klinsche Pädiatrie
Indexada en JCR
Factor de impacto: **0,698**

Brain Natriuretic Propeptide as an Early Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in the Preterm Newborn

B-Typ-natriuretisches Propeptid als Marker zur Früherkennung der bronchopulmonale Dysplasie oder Tod von Frühgeborenen

Authors

Alicia Montaner¹, Raquel Pinillos¹, Zenaida Galve¹, Hector Boix², Carmen Ruiz de la Cuesta¹, Lorenzo Jimenez¹, Pilar Samper³, Segundo Rite¹

Affiliations

- 1 Pediatrics, Hospital Infantil Miguel Servet, Zaragoza, Spain
- 2 Neonatology, Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, Spain
- 3 Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Radiology and Physical Medicine, University of Zaragoza, Zaragoza, Spain

Key words

neonatal care, brain natriuretic propeptide, bronchopulmonary dysplasia, prematurity

Schlüsselwörter

Frühgeburt, B-typ natriuretisches Propeptid, Neonatale Pflege, Bronchopulmonale Dysplasie

Bibliography

DOI <https://doi.org/10.1055/s-0043-111597>

Klin Padiatr 2017; 229: 223–228

© Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York

ISSN 0300-8630

Correspondence

Alicia Montaner

Pediatrics

Hospital Infantil Miguel Servet

Paseo Isabel la Católica 1-3

50009 Zaragoza

Spain

Tel: + 34/976 76 55 00, Fax: + 34/976 76 55 09

alicia87mr@hotmail.com

ABSTRACT

Aim To investigate whether increased brain natriuretic propeptide (NT-proBNP) levels at 48 to 72 h of life are associated with the development of bronchopulmonary dysplasia (BPD) or death in premature neonates.

Methods A retrospective study was performed in neonates born before 32 weeks' gestation or with birth weight below 1500 grams,

in whom NT-proBNP determination and echocardiography were performed at 48 to 72 h of life. Associations between NT-proBNP levels and the combined outcome BPD or death were analyzed using multivariate logistic regression analysis.

Results 117 neonates with mean gestational age 27.8 ± 2.1 weeks and birth weight 949.7 ± 267.5 grams were included. Forty (34.2%) had an outcome of BPD or death. The risk of this combined outcome was found to be 3.95-fold higher (OR 3.95; 95% CI 1.1–14.6) in neonates with NT-proBNP levels above 17800 pg/mL.

Conclusion Increased NT-proBNP levels may be associated with a significant decrease in BPD-free survival in very immature newborns.

ZUSAMMENFASSUNG

Ziel Studie über die Verbindung zwischen erhöhter Konzentration von B-Typ Natriuretisches Peptid (NT-proBNP) in der 48. bis 72. Lebensstunde und der Entwicklung von bronchopulmonaler Dysplasie (BPD) oder Tod bei Frühgeborenen.

Methode Die Bestimmung von NT-proBNP sowie die Durchführung einer Echokardiographie zwischen der 48. und 72. Lebensstunde bei Frühgeborenen mit einem Gestationsalter von weniger als 32 Schwangerschaftswochen oder einem Geburtsgewicht unter 1500 Gramm. Mittels multivariater logistischer Regression wurde analysiert ob es eine Verbindung zwischen den NT-proBNP-Konzentration und dem BPD-Ergebnis oder dem Tod gibt.

Ergebnisse 117 Frühgeborene mit mittlerem Gestationsalter von $27,8 \pm 2,1$ Wochen und Geburtsgewicht von $949,7 \pm 267,5$ gr. wurden einbezogen. Bei 40 Frühgeborenen (34,2%) kam es zu dem BPD oder dem Tod. Das Risiko erhöhte sich um das 3,95-Fache (OR 3,95; 95% CI 1,1–14,6) bei Frühgeborenen mit einer NT-proBNP-Konzentration über 17800 pg/mL.

Schlussfolgerung Eine erhöhte NT-proBNP-Konzentration könnte mit einer signifikanten Senkung der Wahrscheinlichkeit auf ein BPD-freies Überleben bei sehr unreifen Neugeborenen in Verbindung gebracht werden.

List of abbreviations

IUGR	intrauterine growth restriction
BPD	bronchopulmonary dysplasia
HS-PDA	hemodynamically significant patent ductus arteriosus
PDA	patent ductus arteriosus
NT-proBNP	N-terminal pro-B type natriuretic peptide
NICU	neonatal intensive care unit
LA	left atrial
nCPAP	nasal continuous positive airway pressure
ROC	receiver operating characteristic
FiO ₂	Fraction of inspired oxygen

Introduction

Bronchopulmonary dysplasia (BPD) is a common complication of prematurity with potentially serious long-term consequences [1, 9]. Although advances in neonatal care have led to a progressive decline in mortality in preterm infants, there may be a parallel increase in some specific prematurity-related morbidities, with BPD being the main exponent [27].

The pathogenesis of BPD seems to be multifactorial, involving prematurity, inflammation, oxygen toxicity, and lung injury caused by mechanical ventilation [1, 3, 9, 20, 26]. The influence of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HS-PDA) on the development of BPD is controversial, with some authors citing the effect of aggressive, prolonged ventilatory support and the hemodynamic impairment caused by a patent ductus arteriosus (PDA) to support this association [1, 3, 6, 9, 23, 24].

Because of the potentially severe repercussions of lung disease in these patients, it could be of benefit to identify early markers related to the risk of progression to BPD in order to minimize the effect of modifiable factors on the pathogenesis of this condition.

Natriuretic peptides are a family of structurally similar peptides that have an important role in the regulation of renal, cardiovascular, and endocrine homeostasis. Brain natriuretic peptide and N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) levels increase in situations of systolic and diastolic heart failure, as the main stimulus for their secretion is stretching of the myocardial wall by volume overload [12].

Several recent studies have described an association between NT-proBNP levels and ductus patency, and a possible influence of ductus patency on the development of BPD [5, 10, 16, 18, 19, 21]. One study has investigated whether NT-proBNP might be a useful marker of BPD in preterm neonates. The authors found that NT-proBNP analysis in samples collected on the third day of life can identify neonates at an increased risk of death or developing BPD, and that the association is higher in patients with a clinically significant PDA [25].

The aim of this study was to evaluate whether NT-proBNP levels determined in the first 48 to 72 h of life are associated with progression to BPD or death in our neonatal population, and to establish a cut-off point for this peptide to identify at-risk neonates.

Methods

A retrospective, observational, descriptive, analytical study was conducted in preterm infants born before 32 weeks' gestation or

weighing less than 1500 g at birth, admitted to the Neonatal Intensive Care Unit (NICU) of Miguel Servet University Hospital (Zaragoza, Spain) between 1 June 2013 and 31 May 2016. All such neonates completing regular PDA screening were included.

In our unit, PDA screening is performed in neonates born before 28 weeks' gestation or weighing less than 1000 g, and in those with a higher gestational age or weight when PDA is clinically suspected (worsening of hemodynamic situation, increased need of ventilatory support, heart murmur or metabolic acidosis) or the patient has risk factors for this condition (absence of antenatal steroids administration, volume overload or sepsis). Screening includes echocardiography and laboratory analyses (blood count, serum creatinine and NT-proBNP levels) in the first 48 to 72 h of life. Patients who did not complete the echocardiographic and biochemical evaluation, those presenting a cardiac disease causing circulatory overload other than PDA, and those with other important malformations or chromosome disorders were excluded.

In all cases, echocardiography was performed by a pediatric cardiologist blinded to the NT-proBNP results at the time of the examination, using an Aloka ProSound Alpha7 system (Hitachi, Tokyo, Japan). The following criteria defined a clinically significant PDA: ductus diameter > 1.5 mm, retrograde diastolic flow in the descending aorta > 30 %, increased left atrial (LA) distension (LA/aorta ratio > 1.4), and transductal Doppler speed < 2 m/s [18]. Management of clinically significant PDA was carried out according to our Neonatal Unit guidelines: medical treatment with ibuprofen (first dose 10 mg/kg, second and third doses 5 mg/kg, separated by 24 h), and surgical ligation for patients in whom medical treatment failed or was contraindicated [13, 22].

Blood samples were immediately transferred to the hospital laboratory to determine the blood count, ions, creatinine, and NT-proBNP levels. NT-proBNP was determined by chemiluminescence immunoassay using the Roche Diagnostics kit (Basel, Switzerland); results are expressed in pg/mL.

Data were collected by reviewing the patients' medical records. The following clinical information was obtained: antenatal steroid administration, obstetric cause of prematurity, intrauterine growth restriction (IUGR), mode of delivery, multiple gestation, sex, weight and gestational age at birth, Apgar score at 1 and 5 min, resuscitation requirement in the delivery room, surfactant administration, duration of oxygen supplementation, mechanical ventilation (MV), nasal continuous positive airway pressure (nCPAP), echocardiography findings, cerebral ultrasound features, and analytical determinations (including NT-proBNP). The consensus definition was used to define moderate to severe BPD as the need for oxygen supplementation or respiratory support at 36 weeks of postmenstrual age [2].

In our center, obstetric management of prematurity includes antenatal administration of 2 doses of corticosteroids to all mothers with risk of preterm birth, unless maternal or fetal pathology obliges to finish gestation before.

All data were recorded in a database and analyzed with SPSS 21.0 (IBM, Armonk, North Castle, NY). The Kolmogorov-Smirnov and Shapiro-Wilk tests were used for the normality analysis. The Mann-Whitney U test was used to compare quantitative variables and the chi-square test or Fisher exact test to compare qualitative variables. Multivariate logistic regression analysis was performed

with the following variables: gestational age in weeks, birth weight in grams, sex, IUGR, need of surfactant, need of MV and nCPAP, HS-PDA, time elapsed from birth to echocardiographic confirmation of ductus arteriosus closure, surgical closure of PDA, NT-proBNP above 17800 pg/mL, need of inotropes and late-onset sepsis. A P-value < 0.05 was considered statistically significant for all the comparisons carried out.

Results

In total, 163 patients born before 32 gestational weeks and weighing less than 1500 g were admitted to the NICU during the period studied. Echocardiographic and analytical data were obtained in 117 patients, 53% male and 47% female, with a mean gestational age of 27.8 ± 2.1 weeks and birth weight of 949.7 ± 267.5 g (► Fig. 1).

In our study population of 117 patients, 75.2% had a PDA at 48 to 72 h of life, and 87.5% of PDAs were deemed clinically significant based on echocardiographic criteria. Outcome was BPD or death in 40 patients (34.2%): 32 patients (27.4%) developed BPD and 8 died (6.8%). Demographic characteristics in patients with and without the combined outcome are summarized in ► Tab. 1.

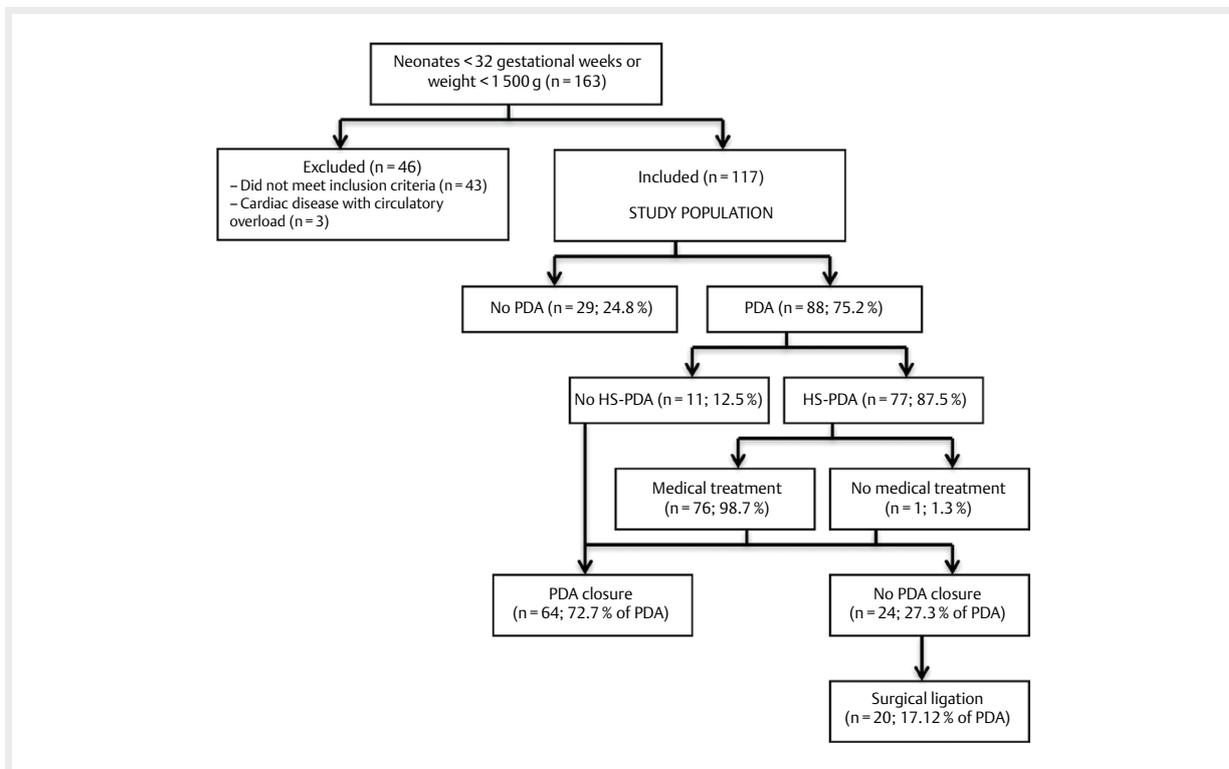
Comparison of the time elapsed from birth to echocardiographic confirmation of ductus arteriosus closure between patients who developed BPD or died and those who survived without BPD showed statistical differences (BPD or death, 21 days, 95% CI: 8.5–33.5; survival without BPD, 7.9 days, 95% CI: 6.4–9.5; p = 0.001).

A statistically significant association was found between NT-proBNP levels in the first 48 to 72 h of life and the presence of hemodynamically significant ductus patency, (HS-PDA 41039.9 pg/mL, 95% CI: 31479.9–50599.8, no HS-PDA 3851.7 pg/mL, 95% CI: 2966.5–4736.8; p = 0.000).

In addition, patients with HS-PDA progressed more often to death or the development of BPD than those without HS-PDA (HS-PDA 50.6% vs no HS-PDA 2.1%; p = 0.000). On receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, the optimal NT-proBNP cutoff value to predict HS-PDA was 9309.5 pg/mL (97.4% sensitivity, 99.5% specificity).

We also found that NT-proBNP levels at 48 to 72 h of life were higher in patients who developed BPD or died than in the remaining patients (no BPD or death, 15577.7 pg/mL, 95% CI 11021–20134.3 vs BPD or death, 52866.3 pg/mL, 95% CI 36327.5–69405.2; p = 0.000) (► Fig. 2). On ROC curve analysis, the optimal NT-proBNP cutoff value to predict BPD or death was 17805.5 pg/mL (85% sensitivity, 71.4% specificity). The area under the curve for NT-proBNP was 0.844 (95% CI: 0.776–0.913) (► Fig. 3).

Multivariate logistic regression showed a significant association of BPD or death with birth weight and NT-proBNP > 17 800 pg/mL, independently of the other variables, including gestational age, sex, IUGR, HS-PDA or time elapsed from birth to echocardiographic confirmation of ductus arteriosus closure. The risk of BPD or death was 3.95 times higher in patients with NT-proBNP > 17800 pg/mL in the first 48 to 72 h of life than in patients with lower NT-proBNP levels (OR 3.95, 95% CI 1.1–14.6; p = 0.010).

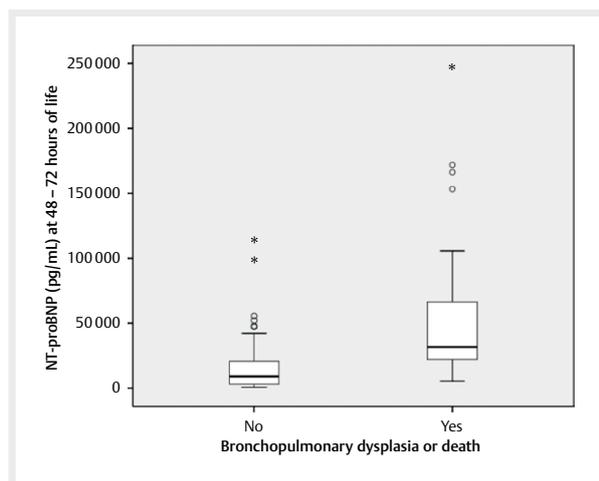


► Fig. 1 Flow diagram of patient inclusion. Abbreviations: HS-PDA, hemodynamically significant patent ductus arteriosus; PDA, patent ductus arteriosus.

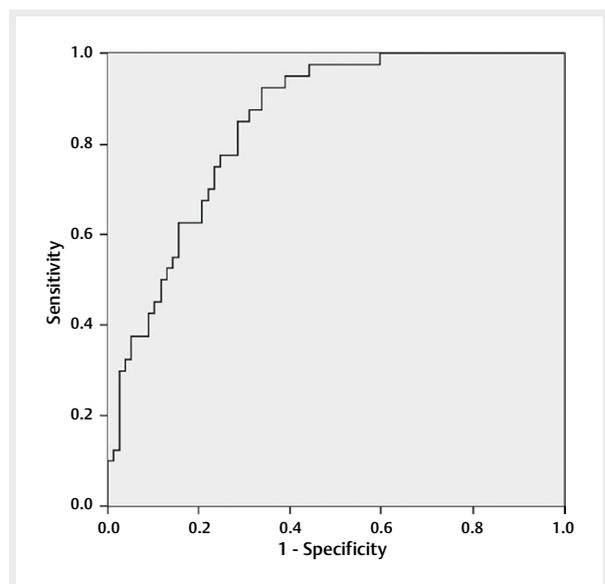
► Table 1

Characteristics	No BPD or death n=77 (65.8%)	BPD or death n=40 (34.2%)	p-value
Gestational age weeks, median (range)	28.1 (24–35.1)	26.6 (24.3–34)	<0.001
Birth weight, g, median (range)	1 040 (580–1 700)	755 (470–1 190)	<0.001
Obstetric cause of prematurity			
Chorioamnionitis	18 (23.4%)	11 (27.5%)	0.624
IUGR and Doppler alteration	10 (13%)	7 (17.5%)	0.511
Preeclampsia or HELLP syndrome	4 (5.2%)	7 (17.5%)	0.054
Premature rupture of membranes and/or labor	32 (41.6%)	14 (35%)	0.491
Others (placental abruption, cord prolapse, severe maternal non obstetric pathology)	13 (16.8%)	1 (2.5%)	0.032
Male, n (%)	21 (55.3%)	15 (68.2%)	0.325
Antenatal steroids, n (%)	64 (83.1%)	33 (82.5%)	0.933
Antenatal steroids 2 doses, n (%)	50 (64.9%)	28 (70%)	0.581
Surfactant, n (%)	53 (68.8%)	39 (97.5%)	<0.001
Mechanic ventilation, n (%)	47 (61%)	38 (95%)	<0.001
MV, h, median (range)	103 (1–864)	432 (5–2 064)	<0.001
nCPAP, n (%)	76 (98.7%)	33 (84.6%)	0.006
nCPAP, h, median (range)	480 (24–1 176)	720 (48–1 464)	<0.001
Total ventilatory support, h, median (range)	792 (48–1 728)	1 728 (60–4 152)	<0.001
PDA, n (%)	49 (63.6%)	39 (97.5%)	<0.001
HS-PDA, n (%)	38 (49.4%)	39 (97.5%)	<0.001
Surgical closure of PDA, n (%)	9 (11.7%)	11 (28.2%)	0.026
NT-proBNP>17 800pg/mL, n (%)	22 (28.6%)	34 (85%)	<0.001
Inotropes, n (%)	27 (35.1%)	32 (80%)	<0.001
Late-onset sepsis, n (%)	28 (36.8%)	23 (57.5%)	0.033

BPD, bronchopulmonary dysplasia; IUGR, intrauterine growth restriction; HS-PDA, hemodynamically significant PDA; MV, mechanical ventilation; nCPAP, nasal continuous positive airway pressure; PDA, patent ductus arteriosus; Antenatal steroids: Includes all mothers who have received at least 1 dose of steroids (1, 2 or more doses); nCPAP hours: duration of nCPAP support, excluding time on mechanical ventilation; Total ventilatory support: including duration of mechanical ventilation, nCPAP, and oxygen therapy



► Fig. 2 Distribution of NT-proBNP values according to evolution to bronchopulmonary dysplasia or death.



► Fig. 3 Receiver operator characteristic curve of NT-proBNP at 48–72h of life to predict bronchopulmonary dysplasia or death.

Discussion

Ductus arteriosus patency, a prevalent condition in preterm infants, is a major cause of morbidity and mortality in very immature newborns [3, 4, 20]. The causal relationship between PDA and BPD is controversial and the absence of adequate randomized controlled trials that specifically examine the risks of prolonged exposure to PDA makes this relationship uncertain [4, 6, 24, 28].

Ductus patency leads to increases in FiO₂ requirements and mean airway pressure, causing changes in lung compliance. Thus, this may be an important factor in the development of chronic lung disease. It is believed that prompt closure of the ductus may reduce progression to BPD by decreasing the need for prolonged mechanical ventilation, but the current evidence does not suffice to establish that lengthier exposure to a PDA increases the risk of BPD [3, 6, 23, 28]. In the present study, we found that patients in whom the PDA closed later were at higher risk of developing BPD.

A large left-to-right PDA leads to shunting of blood to the lungs and an increase in lung fluid. PDA treatment with ibuprofen or indomethacin has been associated with clearance of lung edema, improved alveolar development, and decreased inflammation, indicated by a decline in activated neutrophils. However, it is uncertain whether this response is the result of PDA closure or the effect of the medication, itself [2, 6, 7, 17].

The increased pulmonary flow also leads to left heart overload. Thus, the utility of NT-proBNP levels as a biomarker for screening, diagnosis, and monitoring of ductus patency is physiologically explained by the increases occurring in this parameter in situations of hemodynamic overload with stretching of the myocardial wall [5, 10, 18, 21]. In a previous study [19], we found a strong association between HS-PDA and increased NT-proBNP levels, with a specificity of 100%; that is, patients with an NT-proBNP value above the cutoff level of 9321.5 pg/mL will have HS-PDA [19].

Based on the presumed influence of ductus patency on the development of BPD and the confirmed association between increased NT-proBNP levels and the presence of an HS-PDA, recent studies have investigated whether NT-proBNP levels determined in the first days of life are useful for predicting long-term outcome in premature infants [8, 25].

In 2011, Czernik et al. reported a link between NT-proBNP and retinopathy of prematurity [8], and in 2015, Sellmer et al. found that that NT-proBNP levels determined on the third day of life are associated with the development of BPD [25]. This association had been described previously by Joseph et al. in 2010, but these authors determined NT-proBNP levels at 4 weeks of life [15].

In the present study, we also found that the risk of BPD or death was independently associated with elevated NT-proBNP plasma levels at 48 to 72 h of life, even after adjusting for gestational age, sex, IUGR and birth weight, and regardless of the effect of other variables such as inotrope use, late-onset sepsis, duration of ventilatory support, a previous diagnosis of HS-PDA or the time elapsed from birth to echocardiographic confirmation of ductus arteriosus closure. In our population, NT-proBNP values greater than 17800 pg/mL indicated a risk of progression to BPD or death almost 4 times higher than the risk in patients with values below that level.

This independent association suggests that the relationship between NT-proBNP and BPD or death may not be mediated only by

the presence of a PDA [25]. It may also be related to the degree of hemodynamic overload and increased pulmonary flow, which are among the factors responsible for mediating the histopathological changes occurring in BPD.

Limitations

The main limitations of this study are its retrospective nature. The group of patients without PDA was particularly limited because blood samples were not taken if patients did not require analyses for other reasons. Lastly, the sample included few patients in the gestational age range of 29 to 32 weeks, as these neonates underwent the PDA screening protocol only when PDA was clinically suspected.

Conclusions

The results of this study showed that NT-proBNP increases at 48 to 72 h of life may be associated with a significant decrease in BPD-free survival in very immature newborns. This association was independent of the presence of a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in the first days of life.

Contributor's Statement

Alicia Montaner, Segundo Rite: Design, data collection, analysis and writing; Raquel Pinillos, Zenaida Galve, Carmen Ruiz de la Cuesta, Lorenzo Jimenez: data collection; Hector Boix: writing, revision of the language; M. Pilar Samper: Analysis, methodological review.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

References

- [1] Bancalari E, Claure N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol* 2003; 8: 63–71
- [2] Bhatt A, Pryhuber G, Huyck H et al. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1971–1980
- [3] Brown E. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr* 1979; 95: 865–866
- [4] Chen H-L, Yang R-C, Lee W-T et al. Lung function in very preterm infants with patent ductus arteriosus under conservative management: an observational study. *BMC Pediatr* 2015; 15: 167
- [5] Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol* 2010; 30: 780–785
- [6] Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol* 2013; 37: 102–107

- [7] Coalson J, Winter V, Siler-Khodr T et al. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1333–1346
- [8] Czernik C, Metz B, Müller C et al. Urinary N-terminal B-type natriuretic peptide predicts severe retinopathy of prematurity. *Pediatrics* 2011; 128: e454–e459
- [9] Doyle L, Anderson P. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009; 14: 391–395
- [10] Hammerman C, Shchors I, Schimmel MS et al. N-terminal-pro-B-type natriuretic peptide in premature patent ductus arteriosus: a physiologic biomarker, but is it a clinical tool? *Pediatr Cardiol* 2010; 31: 62–65
- [11] Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2014; 99: F431–F436
- [12] Ichiki T, Lee C, Burnett J. Biology of the Natriuretic Peptides. In: Januzzi J, (Ed.) *Cardiac Biomarkers in Clinical Practice*. 1st ed Burlington, Massachusetts: Jones & Bartlett Learning; 2011
- [13] Jain A, Shah P. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr* 2015; 169: 863–872
- [14] Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1723–1729
- [15] Joseph L, Nir A, Hammerman C et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Am J Perinatol* 2010; 27: 381–386
- [16] Martinovici D, Vanden Eijnden S, Unger P et al. Early NT-proBNP is able to predict spontaneous closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates, but not the need of its treatment. *Pediatr Cardiol* 2011; 32: 953–957
- [17] McCurnin D, Seidner S, Chang L et al. Ibuprofen-induced patent ductus arteriosus closure: physiologic, histologic, and biochemical effects on the premature lung. *Pediatrics* 2008; 121: 945–956
- [18] Mine K, Ohashi A, Tsuji S et al. B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants. *Acta Paediatr* 2013; 102: e347–e352
- [19] Montaner Ramón A, Galve Pradel A, Fernández Espuelas C et al. Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable. *An Pediatría* 2016 [Epub ahead of print]
- [20] Nakamura T, Takasaki J, Ogawa Y. Inflammatory changes in the lungs of premature infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *Pediatr Int* 2002; 44: 363–367
- [21] Nuntnarumit P, Chongkongkiat P, Khositseth A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide: a guide for early targeted indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm Infants. *Acta Paediatr* 2011; 100: 1217–1221
- [22] Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Clin Perinatol* 2016; 43: 113–129
- [23] Schmidt B, Davis P, Moddemann D et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med* 2001; 344: 1966–1972
- [24] Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98: F505–F510
- [25] Sellmer A, Hjortdal VE, Bjerre JV et al. N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide as a Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Very Preterm Neonates: A Cohort Study. *PLoS One* 2015; 10: e0140079
- [26] Speer C. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med* 2006; 11: 354–362
- [27] Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF et al. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012. *JAMA* 2015; 314: 1039–1051
- [28] Varsila E, Hallman M, Venge P et al. Closure of patent ductus arteriosus decreases pulmonary myeloperoxidase in premature infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate* 1995; 67: 167–171

3.4. ARTÍCULO 4

TÍTULO:

Propéptido natriurético cerebral como marcador de evolución digestiva en el recién nacido prematuro

AUTORES:

Alicia Montaner Ramón, Itziar Serrano Viñuales, Lorenzo Jiménez Montañés, Carmen Ruiz de la Cuesta Martín, María Pilar Samper Villagrasa, Segundo Rite Gracia.

CITA BIBLIOGRÁFICA:

Montaner Ramón A, Serrano Viñuales I, Jiménez Montañés L, Ruiz de la Cuesta Martín C, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Propéptido natriurético cerebral como marcador de evolución digestiva en el recién nacido prematuro. Nutr Hosp. 2019; 36(2): 261-6.

Aceptado para su publicación el 14 de agosto de 2018

REVISTA: Nutrición hospitalaria
Indexada en JCR
Factor de impacto: **0,845**



Nutrición Hospitalaria



Trabajo Original

Pediatría

Propéptido natriurético cerebral como marcador de evolución digestiva en el recién nacido prematuro

Brain natriuretic peptide as a marker of digestive evolution in the premature newborn

Alicia Montaner Ramón^{1,5}, Itziar Serrano Viñuales¹, Lorenzo Jiménez Montañés², Carmen Ruiz de la Cuesta Martín³, María Pilar Samper Villagrasa⁴ y Segundo Rite Gracia¹

Unidades de ¹Neonatología y ²Cardiología Pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ³Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ⁴Departamento de Pediatría. Medicina Física y Rehabilitación. Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza. Zaragoza. ⁵Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona

Resumen

Antecedentes y objetivo: el ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAP-HS) se asocia a mayor riesgo de enterocolitis necrotizante (ECN) y peor tolerancia enteral en los recién nacidos prematuros (RNPT). Se ha demostrado asociación entre el propéptido natriurético cerebral (proBNP) y el DAP-HS. Nuestro objetivo fue analizar la relación entre los niveles de proBNP y la tolerancia enteral, el riesgo de ECN y la ganancia ponderal en el RNPT.

Material y métodos: estudio retrospectivo observacional, que incluyó a RNPT menores de 32 semanas de gestación y/o 1.500 g, con estudio ecocardiográfico y determinación de niveles de proBNP a las 48-72 horas de vida.

Resultados: de 117 pacientes incluidos, el 65,8% tuvo un DAPHS y el 9,4% presentó ECN confirmada. El DAP-HS se asoció a mayor duración de la nutrición parenteral ($p < 0,001$), a ECN confirmada ($p = 0,006$) y a peor ganancia ponderal durante el ingreso ($p < 0,001$). Los valores de proBNP se relacionaron con la ECN (no ECN 12.189,5 pg/ml, rango 654-247.986; ECN 41.445 pg/ml, rango 15.275-166.172; $p < 0,001$), sin encontrar asociación con el resto de variables de evolución digestiva. En el análisis multivariante de regresión logística, las variables relacionadas de forma independiente con el desarrollo de ECN fueron la edad gestacional y el proBNP superior a 22.400 pg/ml (OR 13,386; IC 95% 1,541-116,262; $p = 0,019$).

Conclusiones: el proBNP podría ser un marcador precoz de patología digestiva grave en el RNPT. Los niveles elevados podrían relacionarse con mayor riesgo de ECN en los neonatos más inmaduros.

Palabras clave:

Prematuridad.
Enterocolitis necrotizante.
Nutrición parenteral.
Propéptido natriurético cerebral.

Abstract

Background and objective: hemodynamically significant patent ductus arteriosus (HS-PDA) is associated with an increased risk of necrotizing enterocolitis (NEC) and worse enteral tolerance in preterm newborns (PN). An association has been demonstrated between brain natriuretic propeptide (proBNP) and HS-PDA. Our objective was to analyze the relationship between proBNP levels and enteral tolerance, NEC risk and weight gain in PN.

Material and methods: a retrospective study was performed in neonates born before 32 weeks' gestation or with birth weight below 1500 grams, in whom proBNP determination and echocardiography were performed at 48 to 72 h of life.

Results: 117 patients were included. 65.8% had a HS-PDA and 9.4% had an outcome of NEC. HS-PDA was associated with longer duration of parenteral nutrition ($p < 0.001$), a confirmed NEC ($p = 0.006$) and worse weight gain during admission ($p < 0.001$). ProBNP levels were associated to NEC (no NEC 12189.5 pg / mL, range 654-247986; NEC 41445 pg/mL, range 15275-166172, $p < 0.001$). No association was found with the rest of gastrointestinal outcomes. Multivariate logistic regression analysis showed a significant association of NEC with gestational age and proBNP above 22,400 pg/mL (OR 13,386, 95% CI 1,541-116,262, $p = 0.019$).

Conclusions: proBNP could be an early marker of severe digestive pathology in PN. Increased proBNP levels could be associated with a significant increased risk of NEC in very immature newborns.

Key words:

Prematurity.
Necrotizing enterocolitis.
Parenteral nutrition.
Brain natriuretic propeptide.

Recibido: 28/06/2018 • Aceptado: 21/11/2018

Montaner Ramón A, Serrano Viñuales I, Jiménez Montañés L, Ruiz de la Cuesta Martín C, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Propéptido natriurético cerebral como marcador de evolución digestiva en el recién nacido prematuro. Nutr Hosp 2019;36(2):xxx-xxx

DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.2178>

Correspondencia:

Alicia Montaner Ramón. Servicio de Neonatología.
Hospital Universitario Vall d'Hebron. Passeig de la Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona
e-mail: alicia87mr@hotmail.com

©Copyright 2019 SENPE y ©Arán Ediciones S.L. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-SA (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

El nacimiento prematuro supone una interrupción brusca del suministro de nutrientes a través de la placenta que garantizaba el crecimiento fetal durante la vida intrauterina.

Existe controversia y una importante variabilidad entre las distintas unidades neonatales en relación a la forma de nutrir al recién nacido prematuro (RNPT) (1,2). Sin embargo, cada vez más estudios están demostrando que la ingesta de nutrientes debe restablecerse lo más precozmente posible tras el nacimiento, sobre todo en los RNPT más inmaduros, principalmente aquellos de 32 o menos semanas de gestación (SEG) y/o peso de recién nacido (PRN) menor o igual a 1.500 gramos, mediante estrategias de nutrición parenteral (NP) precoz y agresiva que pretenden evitar el estado catabólico que acontece en los primeros días de vida (3-5).

La tendencia actual es intentar conseguir un aporte de nutrientes para alcanzar un crecimiento extrauterino similar al que hubiera tenido dentro del útero durante el tercer trimestre de la gestación, ya que se ha visto que una velocidad de crecimiento adecuada en las primeras semanas de la vida implica un mejor neurodesarrollo y crecimiento posterior. Sin embargo, conseguir este ritmo de crecimiento habitualmente es difícil durante las primeras semanas de vida, al verse limitado por la inmadurez del sistema metabólico y digestivo y por las morbilidades asociadas. Así, la mayoría de RNPT, a pesar de nacer con un percentil de peso adecuado a su edad gestacional, son dados de alta hospitalaria con un percentil inferior (5,6).

Cada vez existe menos controversia sobre la seguridad del inicio precoz de la nutrición enteral. Además, se ha demostrado que la ausencia de alimento en el tubo digestivo puede producir atrofia de la mucosa y las vellosidades (7-9). De esta manera, el objetivo nutricional debe ser alcanzar lo más precozmente posible una nutrición enteral completa (140-160 ml/kg/día) durante los primeros días de vida (9,10), manteniendo el soporte parenteral hasta lograr dicho objetivo. Lo que se intenta es encontrar un equilibrio entre minimizar la NP para disminuir los riesgos asociados a su mantenimiento prolongado y a la presencia de catéteres centrales y no realizar aumentos enterales demasiado rápidos que pudieran, hipotéticamente, incrementar el riesgo de enterocolitis necrosante (ECN) (9,11,12).

En los últimos años, diversos estudios han demostrado que el incremento rápido de volumen de nutrición enteral (20-35 ml/kg/día) comparado con el incremento lento (menos de 20 ml/kg/día) no aumenta el riesgo de ECN (10,13,14).

En la etiopatogenia de la ECN se ha implicado la alimentación con fórmula artificial, cada vez menos frecuente debido a la extensión de los bancos de leche materna, así como otros factores como la isquemia (principalmente asociada a asfisia perinatal, insuficiencia placentaria en pacientes con restricción del crecimiento intrauterino, pacientes con *shock* hemodinámico o ductus arterioso persistente), el sexo masculino, la ingesta materna de tóxicos como cocaína, la ingesta de soluciones hiperosmolares, etc. (15,16).

En el ductus arterioso persistente (DAP), la isquemia producida por una disminución del flujo diastólico a nivel intestinal y el tra-

tamiento farmacológico (ibuprofeno o indometacina) podrían ser, entre otros, los factores implicados en un aumento del riesgo de ECN y una peor tolerancia a la nutrición enteral (17,18).

En los últimos años, se ha estudiado la utilidad de algunos biomarcadores, entre ellos el propéptido natriurético cerebral (proBNP), en el diagnóstico y la evolución del DAP, y se ha encontrado también una asociación con diferentes morbilidades que clásicamente se han asociado a DAP, como la displasia broncopulmonar (DBP) o la retinopatía de la prematuridad (ROP) (19-23).

En base a estos resultados, el objetivo del presente estudio es analizar la posible asociación de los niveles de proBNP como marcador bioquímico de la repercusión del DAP con la tolerancia enteral del RNPT, el riesgo de ECN y la ganancia ponderal en las primeras semanas de vida.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, que incluyó RNPT de menos de 1.500 g de peso al nacimiento y/o menos de 32 SEG, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza (España) entre el 1 de junio de 2013 y el 31 de mayo de 2016. Desde 2013, se determinan de forma sistemática en nuestra unidad los niveles de proBNP de forma paralela al cribado ecocardiográfico del DAP.

El protocolo de actuación para el despistaje del DAP en nuestra unidad incluye la realización de estudio ecocardiográfico en las primeras 48-72 horas de vida en todos los recién nacidos con menos de 28 SEG y/o PRN menor a 1.000 g y en aquellos que, con mayor edad gestacional o peso, presentan sospecha clínica (empeoramiento de la situación hemodinámica o respiratoria con aumento de necesidad de soporte ventilatorio, soplo a la auscultación, acidosis metabólica) o factores de riesgo pre o posnatales de DAP como sobrecarga hídrica, ausencia de maduración con corticoides, hijo de madre diabética o sepsis. Asimismo, incluye la realización de extracción analítica previa al inicio del tratamiento, con determinación de hematemetría, iones, creatinina y proBNP, coincidiendo en el tiempo con el estudio ecocardiográfico. Las muestras se analizan con el kit NT-proBNP (Roche Diagnostic®) y los resultados se expresan en pg/ml. La determinación de proBNP no precisa incrementar la cantidad de muestra sanguínea realizada habitualmente para la determinación bioquímica de rutina.

Fueron excluidos los RNPT a los que no se les realizó la evaluación ecocardiográfica y bioquímica (por fallecimiento previo al despistaje del DAP o por ser mayores de 28 SEG y 1.000 g sin sospecha clínica de DAP), aquellos que presentaban otra patología cardíaca importante que generase sobrecarga circulatoria (salvo el DAP), aquellos con signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar que contraindicaban el tratamiento en el momento de la evaluación ecocardiográfica y los que presentaron sepsis clínica-analítica en el momento del estudio cardiológico y analítico. Se definió sepsis clínica-analítica como el aumento de marcadores de infección acompañado de síntomas (alteraciones en la temperatura, vómitos, irritabilidad, taquipnea o taquicardia

y episodios recurrentes de apnea). El motivo de exclusión se debe a que los niveles de proBNP pueden encontrarse aumentados en situaciones de infección sistémica sin presentar DAP.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.

Para la obtención de los datos se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes, recogiendo variables antenatales y del periodo neonatal inmediato (tipo de embarazo [único o gemelar], sexo, motivo del parto, administración de corticoides prenatales, edad gestacional, antropometría al nacimiento, test de Apgar, reanimación en la sala de partos, administración de surfactante endotraqueal), variables de evolución neonatal (soporte respiratorio y hemodinámico, desarrollo de DBP, hemorragia intraventricular [HIV], insuficiencia renal, sepsis tardía, ROP y *exitus*), variables de evolución nutricional (días para alcanzar la nutrición enteral total, días de NP, desarrollo de ECN, perforación intestinal, cirugía de ECN, ganancia ponderal), datos de ecografía cerebral y determinaciones analíticas (hemograma, iones, creatinina y niveles seriados de proBNP).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los datos se incluyeron en una base de datos con el paquete estadístico SPSS Statistics 21.0.

Se realizó un estudio descriptivo para conocer frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. El estudio analítico se realizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y el test de Saphiro-Wilk se empleó para análisis de normalidad de las variables cuantitativas. Para la comparación de dichas variables entre los subgrupos se utilizaron el test de la U de Mann-Whitney (dos muestras con datos independientes), el test de Wilcoxon (dos muestras con datos relacionados) y el test de Kruskal-Wallis (varias muestras con datos independientes). Para las variables cualitativas se utilizó el test de Chi-cuadrado o test exacto de Fisher.

Con las variables que resultaron significativas en el análisis univariante se realizó posteriormente un análisis multivariante mediante regresión logística.

RESULTADOS

Se obtuvo una muestra de 117 pacientes, con una edad gestacional media de 27,79 semanas (rango 24-35,14) y un PRN de 949,71 g (470-1.700). Las causas del parto prematuro y las características descriptivas de la muestra se exponen en las tablas I y II.

El tiempo medio necesario para alcanzar la nutrición enteral total y suspender la NP fue de 18,6 días (rango 8-122). Los pacientes que requirieron ventilación mecánica (VM) precisaron más tiempo para alcanzar la tolerancia enteral completa (VM 23,07 días [8-108]; no VM 8,68 días [8-38]; $p < 0,001$), así como los que recibieron ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) (VAFO 33,48 días [6-108]; no VAFO 14,32 días [8-64]; p

Tabla I. Motivo del parto prematuro

Motivo del parto	Frecuencia (%)
Dinámica de parto y/o rotura prematura bolsa	46 (39,3%)
Sospecha de corioamnionitis	29 (24,8%)
Crecimiento intrauterino restringido y/o Doppler patológico	17 (14,5%)
Síndrome de HELLP materno	6 (5,1%)
Desprendimiento de placenta	6 (5,1%)
Preeclampsia materna	5 (4,3%)
Prolapso de cordón	5 (4,3%)
Sospecha de pérdida de bienestar fetal	3 (2,6%)

Tabla II. Características descriptivas de la población a estudio. Expresado en n (%)

	Sí	No
Gestación única	68 (58,1%)	49 (41,9%)
Varón	62 (53%)	55 (47%)
Corticoides prenatales (dos o más dosis)	78 (66,7%)	39 (33,3%)
Intubación al nacimiento	73 (62,4%)	44 (37,6%)
Administración de surfactante	92 (78,6%)	25 (21,4%)
Ventilación mecánica	85 (72,6%)	32 (27,4%)
Inotrópicos	59 (50,4%)	58 (49,6%)
Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo	77 (65,8%)	40 (34,2%)
Cirugía cierre ductus arterioso	20 (17,1%)	97 (82,9%)
Sepsis tardía/nosocomial	51 (43,6%)	66 (56,4%)
Displasia broncopulmonar moderada-grave	32 (27,4%)	85 (72,6%)
Exitus	8 (6,8%)	109 (93,2%)

Displasia broncopulmonar moderada-grave: necesidad de soporte respiratorio u oxígeno a las 36 semanas de edad posmenstrual.

$< 0,001$). No se encontró asociación entre el tiempo para alcanzar la nutrición enteral y el resto de variables de evolución neonatal.

En 31 pacientes (26,5%) hubo una sospecha inicial de ECN por episodios de distensión abdominal con afectación de la tolerancia digestiva que motivó dejar a dieta absoluta, iniciar antibioterapia y reiniciar o prolongar la NP. Se confirmó la sospecha de ECN por imagen radiológica, afectación analítica o por requerimiento de cirugía abdominal en once de estos pacientes (9,4%). De los pacientes con ECN, siete (63,6%) precisaron intervención quirúrgica (seis presentaron perforación intestinal y uno, empeoramiento clínico-analítico a pesar de tratamiento antibiótico).

Se analizó si existía asociación entre la ECN y otras variables de evolución neonatal, y se halló de forma estadísticamente significativa con el PRN (no ECN 977,5 gramos, rango 470-1.700; ECN 680 gramos, rango 520-890; $p < 0,001$), con la edad gestacional

(no ECN 28 semanas, rango 24,29-35,14; ECN 26 semanas; rango 24-28; $p < 0,001$), con el soporte inotrópico previo (inotrópicos 16,9%; no inotrópicos 1,7%; $p = 0,003$), con la necesidad de VM (sí 12,9%; no 0%; $p = 0,032$) y con la necesidad de VAFO (sí 21,2%; no 4,8%; $p = 0,004$).

Se estudió si existían diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que presentaron un DAP hemodinámicamente significativo (DAP-HS) y los que no, en las variables relativas a la evolución de la tolerancia enteral y enterocolitis necrotizante. Los resultados se muestran en la tabla III.

Asimismo, se analizó la relación entre estas variables y los valores de proBNP a las 48-72 horas de vida y se hallaron diferencias estadísticamente significativas en la sospecha inicial de ECN (no sospecha: 14.747 pg/ml, rango 654-171.753; sospecha: 56.597,35 pg/ml, rango 3.013-247.986; $p < 0,001$) y en la ECN confirmada (no ECN 12.189,5 pg/ml, rango 654-247.986; ECN 41.445 pg/ml, rango 15.275-166.172; $p < 0,001$) (Fig. 1). No se encontró asociación entre el resto de variables de evolución gastrointestinal y los valores de proBNP.

Mediante curva ROC se calculó el punto óptimo de corte para identificar los pacientes con mayor riesgo de ECN, que fue de 22.384,5 pg/ml (área bajo la curva 0,848; sensibilidad 90,9%; especificidad 68,7%).

Por último, se realizó un análisis multivariante de regresión logística y se encontró que las variables relacionadas de forma independiente con la ECN fueron la edad gestacional (OR 2,151; IC 95% 1,183-3,910; $p = 0,012$) y los niveles de proBNP superiores a 22.400 pg/ml (OR 13,386; IC 95% 1,541-116,262; $p = 0,019$).

DISCUSIÓN

A pesar de la realización de protocolos de NP y enteral en las unidades de neonatología, sigue existiendo una gran variabilidad en la evolución de la tolerancia enteral, la duración de la NP y las curvas de peso entre diferentes centros que, *a priori*, no difieren mucho en sus incidencias de complicaciones y morbilidades relacionadas con la prematuridad.

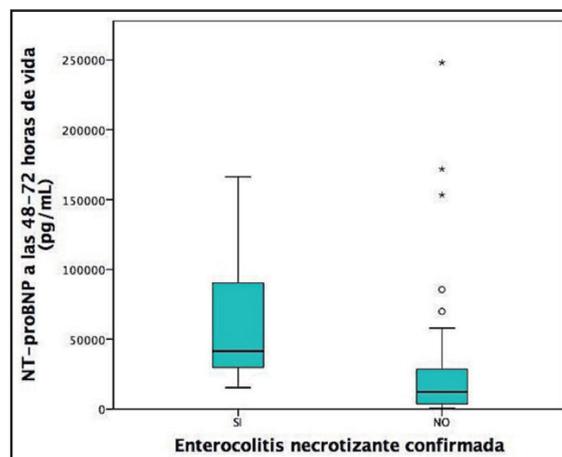


Figura 1.

Valores de NT-proBNP en función del desarrollo de enterocolitis necrotizante.

La fisiopatología de la intolerancia digestiva y de la ECN en el RNPT no está del todo clara, pero se piensa que pueden estar influenciadas por diferentes factores, entre otros la inmadurez de la mucosa intestinal, cierto grado de isquemia o hipoxia tisular, la introducción de la alimentación enteral, especialmente fórmulas artificiales, y un sistema inmune inmaduro que hace al RNPT especialmente vulnerable a la presencia de agentes infecciosos.

Diversos estudios han relacionado la persistencia del ductus arterioso con una disminución de la saturación regional de oxígeno a nivel mesentérico, que podría favorecer una isquemia relativa a nivel intestinal (24,25). A su vez, la alteración en el flujo sanguíneo de la arteria mesentérica superior se ha relacionado con una peor tolerancia digestiva en los RNPT y un mayor riesgo de ECN (26-28), lo que podría explicar a nivel fisiopatológico la relación entre estas alteraciones digestivas y el DAP.

Sin embargo, aunque la intolerancia digestiva y el riesgo de ECN se han relacionado con el DAP-HS, la administración de ibuprofeno o indometacina para su cierre también pueden disminuir el flujo mesentérico, lo que a veces dificulta averiguar si su

Tabla III. Evolución digestiva del grupo con ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAP-HS) frente al grupo sin DAP-HS. Variables cualitativas expresadas en n (%) y cuantitativas en mediana (rango)

	DAP-HS (n = 77)	No DAP-HS (n = 40)	P
Días para alcanzar la nutrición enteral completa y suspender la parenteral	32 (9-122)	15 (8-53)	< 0,001
Sospecha clínica de enterocolitis necrotizante que motivó dejar a dieta y antibioterapia	30 (38,9%)	1 (2,5%)	< 0,001
Enterocolitis necrotizante confirmada (radiología y/o cirugía)	11 (14,3%)	0 (0%)	0,006
Cirugía por perforación intestinal/enterocolitis necrotizante	11 (14,3%)	2 (5%)	0,214
Ganancia ponderal primeros 15 días de vida (gramos/día)	10,73 (-5,8-31,67)	8 (-8,67-18)	< 0,001
Ganancia ponderal días 16 a 30 (gramos/día)	13,2 (-16,40-36,86)	20 (1,20-38,20)	0,002
Ganancia ponderal días 31 a 45 (gramos/día)	17,73 (-6,27-41,27)	29,07 (6,73-41,67)	< 0,001

verdadero origen está más relacionado con el grado de afectación hemodinámica o con el tratamiento empleado (17,18,29).

Previamente, en un primer estudio analizamos si los niveles de proBNP determinado en las primeras 48-72 horas de vida podía ser un marcador útil para valorar la significación hemodinámica del DAP, encontrando que los niveles elevados se asociaban con el grado de repercusión ecográfica. Este hecho fue constatado por otros grupos (19,20,30). En segundo lugar, valoramos si este marcador podía ser un predictor de peor evolución respiratoria a largo plazo y, al igual que en el grupo de Sellmer y cols., se encontró una asociación entre los niveles de proBNP en los primeros días de vida y la disminución de la supervivencia libre de displasia broncopulmonar (21,22).

Dada la relevancia que en los últimos años está adquiriendo la nutrición del RNPT extremo, en este trabajo nos hemos planteado si este biomarcador, ampliamente utilizado en especialidades de adultos pero cuyo uso todavía no se ha generalizado en pediatría y que se ha asociado con otras morbilidades propias de la prematuridad (20-23), podría tener también un papel como biomarcador ligado a la evolución digestiva.

En el presente estudio, hemos evidenciado que el DAP-HS se asocia a un tiempo más prolongado para alcanzar la nutrición enteral completa y, por tanto, a mayor duración de la NP, al desarrollo de ECN y a una ganancia ponderal menor respecto a los pacientes sin DAP o con un DAP no ecográficamente significativo.

Los niveles de proBNP no se han relacionado con la duración de la NP y la ganancia ponderal, lo que sugiere que la intolerancia digestiva y el aumento más paulatino de la alimentación probablemente están más relacionados con la inestabilidad respiratoria, la necesidad de ventilación mecánica y el temor a aumentos rápidos ante la persistencia y el tratamiento del DAP, y no tanto con la propia afectación hemodinámica producida por este.

Sin embargo, sí hemos observado una relación entre niveles de proBNP más elevados y el riesgo de desarrollar ECN. De hecho, el análisis multivariante demostró que, en nuestra población, la menor edad gestacional y unos niveles de proBNP superiores a 22.400 pg/ml en las primeras 72 horas se asociaba al desarrollo de ECN, con un riesgo relativo de 13,38 e independientemente del resto de variables, incluido el DAP-HS.

Este hecho podría confirmar que el grado de afectación hemodinámica producida por el DAP puede tener más importancia en la fisiopatología y el desarrollo de la ECN que no la sola persistencia del ductus arterioso.

Los niveles de proBNP, al igual que se ha relacionado con otras morbilidades propias de la prematuridad, como la displasia broncopulmonar o la retinopatía de la prematuridad (21-23), también podrían ser un buen marcador del riesgo de patología digestiva grave en el RNPT.

Sin embargo, debemos ser cautelosos con los resultados y tener en cuenta que se trata de un estudio retrospectivo y en el que no se ha analizado la relación entre la patología digestiva y el tipo de tratamiento empleado para lograr el cierre del ductus.

El hecho de que la determinación de los niveles de proBNP se realice a las 48-72 horas de vida hace pensar que el daño producido a nivel intestinal por esta afectación hemodinámica es

muy precoz, pero tampoco se ha estudiado si la consecución o el fracaso en el cierre del ductus tras su tratamiento se relacionan con mayor o menor riesgo de ECN.

Sería razonable la realización de estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral, en los que se analicen todos estos aspectos que no han sido estudiados en el presente estudio, para poder extraer conclusiones más sólidas respecto a la posible utilidad de este marcador en la valoración del riesgo de patología digestiva en los recién nacidos más inmaduros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dsilna A, Christensson K, Alfredsson L, Lagercrantz H, Blennow M. Continuous feeding promotes gastrointestinal tolerance and growth in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2005;147(1):43-9. DOI: 10.1016/j.jpeds.2005.03.003
2. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(3):CD000504. DOI: 10.1002/14651858.CD000504.pub4
3. Sluncheva B. Strategies for nutrition of the preterm infant with low and very low birth weight. *Akush Ginekol (Sofia)* 2010;49(2):33-9.
4. Hay WW Jr. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology* 2008;94(4):245-54. DOI: 10.1159/000151643
5. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics* 2009;124(2):649-57. DOI: 10.1542/peds.2008-3258
6. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104(2):280-9.
7. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr* 2007;85(2):629S-34S. DOI:10.1093/ajcn/85.2.629S
8. Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet* 2014;110:201-14. DOI: 10.1159/000358468
9. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, et al. Guidelines for feeding very low birth weight infants. *Nutrients* 2015;7(1):423-42. DOI: 10.3390/nu7010423
10. Krishnamurthy S, Gupta P, Debnath S, Gomber S. Slow versus rapid enteral feeding advancement in preterm newborn infants 1000-1499 g: a randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2010;99(1):42-6. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2009.01519.x
11. Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster-Reicher A, Amitay M, Shinwell ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2004;89(4):289-92. DOI: 10.1136/adc.2002.021923
12. Härtel 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;48(4):464-70. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31818c5fc3
13. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;10. DOI:10.1002/14651858.CD001241.pub6
14. Morgan J, Young L, McGuire W. Rapid feed advancement appears protective in very low birth weight infants. *J Pediatr* 2009;170(3):342. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.12.055
15. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr* 2010;156(4):562-7.e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.10.040
16. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics* 2005;116(2):400-6. DOI: 10.1542/peds.2004-1974
17. 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;224(3):350-5;discussion 355-7.

18. Dollberg S, Luskay A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;40(2):184-8.
19. Harris SL, More K, Dixon B, Troughton R, Pemberton C, Horwood J, et al. Factors affecting N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in preterm infants and use in determination of haemodynamic significance of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr* 2018;177(4):521-32. DOI: 10.1007/s00431-018-3089-y
20. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeffang M, Pammi M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics* 2015;135(2):e510-25. DOI: 10.1542/peds.2014-1995
21. Sellmer A, Hjortdal VE, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Bech BH, et al. N-terminal pro-B type natriuretic peptide as a marker of bronchopulmonary dysplasia or death in very preterm neonates: a cohort study. *PLoS One* 2015;10(10):e0140079. DOI: 10.1371/journal.pone.0140079
22. Montaner A, Pinillos R, Galve Z, Boix H, De la cuesta C, Jiménez L, et al. Brain natriuretic propeptide as an early marker of bronchopulmonary dysplasia or death in the preterm newborn. *Klin Pädiatrie* 2017;229(04):223-8. DOI: 10.1055/s-0043-111597
23. Bühner C, Erdeve Ö, Van Kaam A, Berger A, Lechner E, Bar-Oz B, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide urinary concentrations and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2017;82(6):958-63. DOI: 10.1038/pr.2017.179
24. Petrova A, Bhatt M, Mehta R. Regional tissue oxygenation in preterm born infants in association with echocardiographically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol* 2011;31(7):460-4. DOI: 10.1038/jp.2010.200
25. Meier SD, Eble BK, Stapleton GE, Morales DL, Chang AC, Andropoulos DB. Mesenteric oxyhemoglobin desaturation improves with patent ductus arteriosus ligation. *J Perinatol* 2006;26(9):562-4. DOI: 10.1038/sj.jp.7211559
26. Patole SK, Kumaran V, Travadi JN, Brooks JM, Doherty DA. Does patent ductus arteriosus affect feed tolerance in preterm neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92(1):F53-5. DOI: 10.1136/adc.2006.093708
27. Stapleton GE, Eble BK, Dickerson HA, Andropoulos DB, Chang AC. Mesenteric oxygen desaturation in an infant with congenital heart disease and necrotizing enterocolitis. *Texas Hear Inst J* 2007;34(4):442-4.
28. Havranek T, Rahimi M, Hall H, Armbrrecht E. Feeding preterm neonates with patent ductus arteriosus (PDA): intestinal blood flow characteristics and clinical outcomes. *J Matern Neonatal Med* 2015;28(5):526-30. DOI: 10.3109/14767058.2014.923395
29. Bellander M, Ley D, Polberger S, Hellström-Westas L. Tolerance to early human milk feeding is not compromised by indomethacin in preterm infants with persistent ductus arteriosus. *Acta Paediatr* 2003;92(9):1074-8.
30. Montaner Ramón A, Galve Pradel A, Fernández Espuelas C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrana MP, Rite Gracia S. Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable. *An Pediatr* 2017;86(6):321-8. DOI: 10.1016/j.anpedi.2016.01.007

CONTRIBUCIÓN

5. CONTRIBUCIÓN DE LA DOCTORANDA

De acuerdo con los objetivos de la presente tesis, se ha diseñado un estudio para analizar la incidencia y manejo del DAP en nuestra población de RNPT de igual o menos de 32 SG y 1500 gramos de peso y para intentar añadir algo más de evidencia a las publicaciones ya existentes sobre la relación entre el proBNP y el DAP y la morbilidad neonatal, con el objeto de encontrar un parámetro objetivo, de rápida obtención y no operador-dependiente que nos pueda aportar información a la hora de identificar a los pacientes tributarios de recibir tratamiento para el cierre del DAP o que se encuentran en mayor riesgo de presentar una peor evolución neonatal.

Para ello, se ha seguido un esquema de trabajo que ha incluido cronológicamente los siguientes puntos:

- Revisión de la bibliografía actualizada, resumen y redacción de los antecedentes.
- Solicitud y redacción del informe para la aprobación del estudio por parte del Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón.
- Diseño de la base de datos para la recopilación de información.
- Recogida de datos mediante revisión de las historias clínicas en papel e informatizadas de los pacientes que forman parte del estudio.
- Análisis de los datos y realización de las estadísticas pertinentes.
- Redacción y envío para su publicación de los 4 artículos científicos que comprenden la presente tesis doctoral.

Todo ello se resume en el compendio de publicaciones que acompañan a la tesis.

En un primer trabajo, se procedió a estudiar las características basales de la población que componen la muestra, así como la epidemiología y el manejo que se realizaba del DAP en la unidad durante el periodo de estudio de 3 años. También se evaluó la morbi-mortalidad de esta población y se analizó si existía asociación entre las características del DAP y si el tratamiento del DAP y la respuesta a éste tenían repercusión sobre la morbilidad a largo plazo.

En el segundo trabajo, se analizó la asociación entre las concentraciones de proBNP extraídas a las 48-72 horas de vida y la presencia de un DAP-HS y

la indicación de tratamiento médico o quirúrgico, así como las variaciones en sus niveles con la presencia de cierre ductal.

Probablemente las aportaciones más interesantes sean las de la tercera y cuarta publicación, en las que se relacionaron las concentraciones de proBNP extraídas a las 48-72 horas de vida con la morbilidad a largo plazo, estudiando la evolución respiratoria (DBP moderada-grave) y la evolución digestiva (incidencia de ECN, tolerancia enteral, ganancia ponderal).

Si esta asociación entre la determinación precoz de proBNP durante los primeros días de vida y la morbilidad neonatal se confirma en el futuro con estudios más amplios y prospectivos, posiblemente este parámetro bioquímico se perfilará como un marcador de pronóstico a largo plazo que permitirá identificar precozmente a los pacientes con mayor riesgo de presentar una peor evolución. Quizás este es el aspecto más relevante e interesante del proBNP, que en este caso nos permitirá seleccionar a los pacientes tributarios de tratamiento de una forma más objetiva que mediante la ecografía cardiaca, pues los criterios ecográficos, aunque pueden orientarnos sobre la significación hemodinámica del DAP, no han demostrado ser capaces de discernir los pacientes que van a evolucionar peor.

De confirmarse esta asociación, será posible plantear ensayos clínicos que valoren si el tratamiento precoz a estos pacientes con mayor riesgo, se relaciona con una mejoría en el pronóstico.

MATERIAL Y MÉTODO

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. POBLACIÓN Y ÁMBITO DE REALIZACIÓN DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, descriptivo y analítico, para valorar la utilidad de la determinación de proBNP a las 48-72 horas de vida como marcador de sobrecarga hemodinámica en el DAP y como marcador pronóstico de evolución neonatal en el RNPT.

Criterios de selección de pacientes

- Criterios de inclusión: Recién nacidos prematuros, con edad gestacional igual o menor a 32 semanas y/o peso al nacimiento igual o menor a 1500 gramos

- Criterios de exclusión:
 - Pacientes que por cualquier motivo (pérdida de la muestra, error en la aplicación del protocolo) no tuvieran determinación analítica de proBNP y/o realización de ecografía cardiaca a las 48-72 horas de vida.
 - Pacientes de más de 28 SG y 1000 gramos de peso al nacimiento sin sospecha clínica de DAP (ver punto de “protocolo de actuación”).
 - Pacientes con anomalías cromosómicas o cardiopatía congénita con cortocircuito intracardiaco que genere sobrecarga hemodinámica (excepto DAP, foramen oval permeable o comunicaciones interauriculares pequeñas, comunicaciones interventriculares inferiores a 3 mm o estenosis valvulares aórtica o pulmonar ligeras con gradiente máximo menor a 300 mmHg).
 - Pacientes con hipertensión pulmonar grave y predominio de cortocircuito derecha-izquierda a través del DAP.
 - Pacientes con sepsis clínico-analítica grave en el momento del estudio analítico y cardiológico.

- Tamaño muestral: Al tratarse de un estudio retrospectivo durante un periodo limitado de tiempo, se incluyeron todos los pacientes que cumplían los criterios previamente citados.

Ámbito de realización del estudio

El estudio se diseñó para su realización en la UCIN del Hospital Universitario Miguel Servet (HUMS) de Zaragoza. Se recogieron pacientes ingresados en dicha unidad y que nacieron entre el 1 de junio de 2013 y el 31 de mayo de 2016. La UCIN del HUMS es una unidad de nivel IIIB²⁴⁷, cuenta, con 14 puestos de Cuidados Intensivos Neonatales y atiende anualmente una media de 90-100 RNPT con EG igual o menor a 32 semanas y/o PN igual o menor a 1500 gramos.

5.2. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE EL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS NEONATALES DEL HOSPITAL MIGUEL SERVET

El protocolo de actuación ante el DAP en el RNPT en la UCIN del HUMS durante el periodo de realización del estudio, consistía en la realización de ecografía cardiaca a las 48-72 horas de vida, por parte de un pediatra de la Unidad de Cardiología Pediátrica de dicho centro, a los siguientes pacientes:

- RNPT con EG menor de 28 semanas
- RNPT con PN menor de 1000 gramos
- RNPT que con mayor EG o PN presenten sospecha clínica de DAP (empeoramiento de la situación hemodinámica o respiratoria con aumento de la necesidad de soporte respiratorio o inotrópico, acidosis metabólica no explicada por otra causa, pulsos saltones, soplo cardiaco, hipotensión arterial de predominio diastólico).
- RNPT con sospecha clínica de DAP y factores de riesgo prenatales o postnatales de persistencia del DA (sobrecarga hídrica, ausencia de maduración con corticoides, hijo de madre diabética, sepsis).

El equipo disponible para la realización de la ecografía cardiaca fue el ALOKA ProSound Alpha7 (Hitachi®, Tokio, Japón) y se realizó de forma ciega al resultado analítico de la determinación de proBNP.

A todos los pacientes se les efectuaba analítica sanguínea coincidiendo con la realización de la ecografía cardiaca (con menos de 24 horas de diferencia respecto a la ecografía) que incluía hemograma, iones, función renal y desde junio de 2013 se añadió de forma rutinaria la determinación de proBNP.

El protocolo incluía la realización de controles evolutivos tanto de ecografía como del marcador bioquímico si en la primera ecografía presentaban un DAP-HS tributario de recibir tratamiento médico.

Las muestras de sangre se transferían inmediatamente al laboratorio del hospital y la determinación de NT-proBNP se realizó mediante inmunoensayo de quimioluminiscencia con el kit Elecsys (Roche Diagnostic®, Basel, Suiza) y los resultados se expresaron en pg/mL. La determinación de proBNP no precisó incrementar la cantidad de sangre extraída respecto a la cantidad de

muestra que se recogía ya previamente para la realización de la bioquímica rutinaria.

Los criterios ecográficos para clasificar un DAP como hemodinámicamente significativo fueron la presencia de un diámetro ductal mayor de 1.5mm, de robo ductal definido como flujo retrógrado en más del 30% de la diástole en aorta descendente, de distensión de la AI con una relación AI/Aorta mayor a 1.4 y de una velocidad Doppler transductal menor a 2 m/seg.

Los pacientes con criterios ecográficos de DAP-HS recibieron indicación de tratamiento médico. El tratamiento de elección en la Unidad es la administración intravenosa de ibuprofeno, con una primera dosis a 10 mg/kg y 2 dosis posteriores a 5 mg/kg separadas por 24 horas. En caso de contraindicación para el tratamiento con ibuprofeno, se valora la administración de paracetamol oral o intravenoso a 15 mg/kg cada 6 horas durante 5 días.

Las contraindicaciones para la administración de ibuprofeno fueron las siguientes:

- Insuficiencia renal con creatinina superior a 1. mg/dL y/o oliguria inferior a 0.5 mL/kg/hora en las 6-8 horas previas a la administración.
- Hemorragia activa renal o digestiva o coagulopatía grave.
- Hemorragia intraventricular activa o grave (grados III-IV).
- Trombopenia inferior a 60000/mm³, aunque si es la única contraindicación podría realizarse trasfusión de plaquetas previo al tratamiento.
- Sospecha clínica o radiológica de ECN

El tratamiento quirúrgico quedaba reservado para aquellos pacientes que mantenían un DAP-HS tras 2 o máximo 3 ciclos de tratamiento médico o cuando el tratamiento farmacológico estaba contraindicado y presentaban inestabilidad respiratoria o hemodinámica. El tratamiento quirúrgico se realizaba en quirófano bajo anestesia general mediante toracotomía y ligadura transpleural por parte del Servicio de Cirugía Cardiovascular del HUMS.

En caso de ligadura quirúrgica, se realizaba control de ecografía cardiaca aproximadamente al mes de la cirugía para comprobar la ausencia de cortocircuito residual a través del DAP (*Figura 14*).

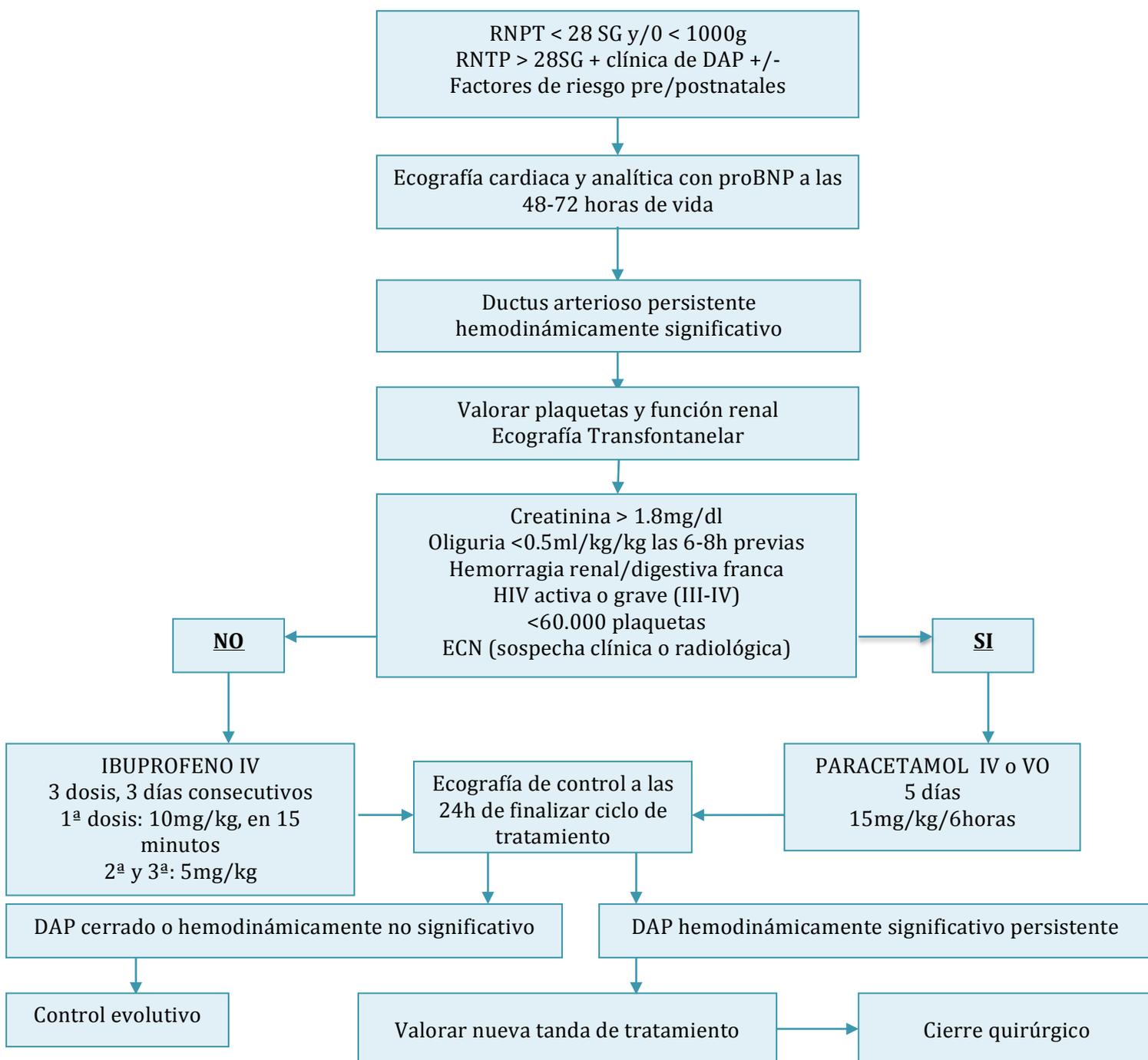


Figura 14. Protocolo de actuación ante el ductus arterioso persistente en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Universitario Miguel Servet entre el 1 de junio de 2013 y el 31 de mayo de 2016

RNPT: Recién nacido pretérmino; DAP: Ductus arterioso persistente; HIV: Hemorragia intraventricular; ECN: Enterocolitis necrotizante

5.3. DISEÑO DEL ESTUDIO

Recogida de datos

Se seleccionaron los pacientes que cumplían los criterios de inclusión a través de una búsqueda en la base de datos “Neosoft”, accesible en la Unidad de Neonatología únicamente mediante contraseña.

Los datos se obtuvieron tanto de esta base de datos, como de la revisión de los documentos de la historia clínica, incluyendo datos informatizados dentro de la Intranet del HUMS e historias en formato papel; y se recogieron en una base de datos mediante el programa SPSS Statistics versión 21.0 para Mac.

Las variables recogidas fueron las siguientes:

- Variables prenatales: tipo de embarazo (único o gemelar), sexo, administración de corticoides prenatales y sulfato de magnesio, patología materna.
- Variables del parto: tipo de parto, motivo del parto prematuro, fecha de nacimiento, EG al nacimiento, tipo de medidas necesarias para estabilización en sala de partos, puntuación del test de Apgar, peso, longitud y perímetro craneal al nacimiento.
- Variables relacionadas con el DAP: fecha de realización de cada una de las ecografías, hallazgo de cardiopatía congénita, presencia de cortocircuito intracardiaco, variables ecográficas (diámetro del ductus, relación A1/aorta, presencia de flujo retrógrado en aorta descendente, estimación de presiones pulmonares), clasificación como DAP-HS, indicación de tratamiento, fecha de inicio y fin de cada uno de los ciclos de tratamiento, tipo de tratamiento, fármaco empleado, consecución del cierre ductal, necesidad de cierre quirúrgico y fecha de éste.
- Variables respiratorias: necesidad de soporte respiratorio invasivo y no invasivo, necesidad de administración de surfactante endotraqueal, duración de ventilación mecánica invasiva y no invasiva, duración de oxigenoterapia, desarrollo de DBP y clasificación de su gravedad en función de los criterios previamente mencionados(189), necesidad de oxigenoterapia al alta a domicilio.

- Variables de evolución neonatal: necesidad de drogas vasoactivas, sepsis precoz y tardía y número de episodios, fecha de inicio de la NE, fecha de fin de la nutrición parenteral, días totales de nutrición parenteral, sospecha de enterocolitis necrotizante y gravedad, peso semanal y al alta, resultado de ecografía cerebral (presencia de HIV o LMPV) incluyendo índice de resistencia, resultado de fondo de ojo (presencia de ROP y gravedad), insuficiencia renal, necesidad de transfusiones de hemoderivados (tipo de hemoderivado y número de veces de cada uno), resultado de electroencefalograma (EEG) y potenciales evocados auditivos de troncoencéfalo (PEAT) al alta, éxitus (incluyendo causa y fecha), fecha del alta, EPM al alta y peso, longitud y perímetro craneal al alta.
- Variables analíticas: fecha de las distintas analíticas, valores de hemograma, creatinina y proBNP.

Análisis estadístico

Para el estudio descriptivo y analítico, así como para la realización de representaciones gráficas se empleó el mismo programa SPSS Statistics versión 21.0 para Mac.

Se realizó un estudio descriptivo inicial para conocer frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión.

Para el estudio analítico se emplearon diferentes test estadísticos en función de la naturaleza de las variables. Se emplearon los test de Kolmogorov-Smirnov y Saphiro-Wilk para análisis de normalidad, los test de la t de Student y la U de Mann Whitney para comparar variables cualitativas dicotómicas con cuantitativas, el test de la Chi cuadrado o el test exacto de Fisher para comparar variables cualitativas, el test de Kruskal-Wallis para comparar variables cualitativas no dicotómicas con cuantitativas y el test de Wilcoxon para variables apareadas cuantitativas pre y post-tratamiento.

Se realizaron curvas ROC para identificar los puntos de corte óptimos en los valores de proBNP, con las variables en las que se encontró asociación significativa con las cifras de proBNP.

Posteriormente, se realizó un análisis multivariante mediante regresión logística con las variables que resultaron significativas en el análisis univariante.

5.4. ASPECTOS ÉTICOS

El estudio se desarrolló siguiendo las normas deontológicas reconocidas por la Declaración de Helsinki (52ª Asamblea General Edimburgo, Escocia, octubre 2000), las Normas de Buena Práctica Clínica y cumpliendo la legislación vigente y la normativa legal vigente española que regula la investigación clínica en humanos.

El presente estudio fue aprobado por el Comité ético de Investigación Clínica de Aragón bajo el proyecto titulado “**Utilidad del propéptido natriurético cerebral como marcador de sobrecarga hemodinámica en el ductus arterioso persistente del recién nacido prematuro y como marcador de evolución neonatal adversa**” (anexo 1).

Para el estudio se seleccionó por igual a todos los sujetos que cumplieron los criterios de inclusión. Los investigadores no presentaron ningún conflicto de interés con la realización del estudio y el proyecto no estuvo financiado.

La selección de los pacientes se realizó mediante la base de datos Neosoft, a la cual sólo se puede acceder desde la Unidad de Neonatología y mediante contraseña.

Todas las exploraciones ecográficas y las determinaciones analíticas se realizaron como pruebas de rutina en base a la aplicación del protocolo de actuación de la UCIN del HUMS, por lo que el presente estudio no ha supuesto la realización de exploraciones añadidas para los pacientes.

La inclusión o exclusión de los pacientes en el estudio no supuso cambios en la actitud terapéutica de los pacientes.

Los datos recogidos son confidenciales y ninguna persona ajena al equipo investigador revisó ni tiene acceso a los datos recopilados. Además, para garantizar el anonimato de los pacientes, no se recogieron datos identificativos y se empleó un código disociado para registrar a cada paciente.

Debido a las condiciones de confidencialidad de la recogida de datos y al carácter retrospectivo de ésta, que hace que la mayoría de pacientes incluidos en la muestra ya estaban dados de alta en el momento del estudio, no se solicitó consentimiento informado para la realización del estudio.

5.5. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La principal limitación del estudio es su carácter retrospectivo. El hecho de revisar retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes, ha provocado la exclusión del estudio de muchos pacientes por carecer de datos fundamentales para su inclusión en el estudio (como la determinación del proBNP o la realización de ecografía cardiaca), por lo que de 163 pacientes de EG igual o menos a 32 semanas y PN igual o menor a 1500 gramos que ingresaron en la unidad durante el periodo de estudio, finalmente se incluyó únicamente a 117.

En ausencia de indicación de tratamiento y por decisión facultativa, se decidió no realizar extracción analítica, si no la necesitaban por otro motivo, a muchos RNPT sin DAP-HS.

Además, los RNPT con EG en el rango entre 28 y 32 semanas sólo entraron en el protocolo de detección del DAP si había una sospecha clínica y no realizó ecografía cardiaca por rutina.

Ambos hechos, han provocado la exclusión del estudio de numerosos recién nacidos sin DAP-HS y por encima de 28 semanas; y que estos conjuntos de pacientes hayan quedado claramente reducidos, dificultando las comparaciones entre subgrupos.

El carácter retrospectivo del estudio también ha supuesto que algunos de los pacientes incluidos carezcan de información en algunas de las variables, principalmente en las determinaciones seriadas de proBNP, lo que ha limitado el análisis de las variaciones del marcador.

Otra limitación importante es la dificultad para generalizar los resultados a otras unidades, debido a la gran variabilidad tanto en el protocolo diagnóstico como en el manejo del DAP entre las diferentes UCIN y los diferentes equipos de determinación del proBNP.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

- El ductus arterioso persistente es un hallazgo frecuente en el recién nacido prematuro, mayor a menor edad gestacional y peso al nacimiento.
- El ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo se relaciona con mayor morbi-mortalidad: mayor incidencia de displasia broncopulmonar moderada-grave, enterocolitis necrotizante, retinopatía de la prematuridad, tiempo más prolongado para alcanzar la nutrición enteral completa, mayor duración de la nutrición parenteral y menor ganancia ponderal en los recién nacidos prematuros con edad gestacional menor o igual a 32 semanas y peso al nacimiento menor o igual a 1500 gramos.
- El cierre ductal tras tratamiento médico no se ha asociado a una disminución de la incidencia de displasia broncopulmonar ni de la estancia hospitalaria.
- Los niveles de propéptido natriurético cerebral, determinados a las 48-72 horas de vida, en los recién nacidos prematuros con edad gestacional menor o igual a 32 semanas y peso al nacimiento menor o igual a 1500 gramos, se relacionan con la presencia de un ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo y la indicación de tratamiento y la respuesta a éste.
- La determinación precoz de propéptido natriurético cerebral se asocia con el desarrollo de displasia broncopulmonar moderada-grave o éxitus de forma independiente a la presencia de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo, edad gestacional, sexo y peso al nacimiento.
- Las cifras de propéptido natriurético cerebral se relacionan con el desarrollo de enterocolitis necrotizante pero no con la duración de la nutrición parenteral ni la ganancia ponderal.
- El propéptido natriurético cerebral podría ser un marcador precoz de evolución neonatal, independiente de los hallazgos ecocardiográficos, pero debe confirmarse con estudios prospectivos y con mayor tamaño muestral.

- El enfoque del ductus arterioso persistente debe ir dirigido a identificar los pacientes con mayor riesgo, con la finalidad de disminuir la incidencia de la morbilidad asociada.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Ungerleider RM. Patent Ductus Arteriosus. En: Ungerleider RM, Meliones JM, McMillan KN, Cooper DS, Jacobs JP, editores. *Critical heart disease in infants and children*. 3a Ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2019. p536-43.
2. Horeczko T, Inaba AS. Cardiac Disorders. En: Walls RM, Hockberger RS, Gausche-Hill M, editores. *Rosen's Emergency Medicine: Concepts and clinical practice*. 9a Ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2018. p2099-125.
3. Noori S, Seri I. Principles of developmental cardiovascular physiology and pathophysiology. En: Seri I, Kluckow M, editores. *Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies*. 3a Ed. Philadelphia: Elsevier; 2019. p3-27.
4. Bernstein D. Transición de la circulación fetal a la neonatal. En: Kliegman R, Stanton B, St Geme J, Schor N, editores. *Nelson Tratado de Pediatría*. 20a Ed. Barcelona: Elsevier España; 2016. p2262-3.
5. Clyman RI. Conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros. En: Gleason CA, Juul SE, editores. *Avery. Enfermedades del recién nacido*. 10a Ed. Barcelona: Elsevier España, S.L.U.; 2019. p790-800.
6. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate*. 2006;89(4):330-5.
7. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001;107(1): E1.
8. 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;117(4):1113-21.
9. El-Khuffash AF, Mcnamara PJ, Noori S. Diagnosis, evaluation and monitoring of patent ductus arteriosus in the very preterm infant. En: Seri I, Kluckow M, editores. *Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies*. 3a Ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2019. p387-410.
10. Chen H-L, Yang R-C, Lee W-T, Lee P-L, Hsu J-H, Wu J-R, et al. Lung function in very preterm infants with patent ductus arteriosus under conservative management: an observational study. *BMC Pediatr*. 2015;15(1):167.
11. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98: F505-10.
12. Sung SI, Chang YS, Kim J, Choi JH, Ahn SY, Park WS. Natural evolution of ductus arteriosus with noninterventional conservative management in extremely preterm infants born at 23-28 weeks of gestation. *PLoS One*. 2019;14(2): e0212256.
13. Clyman R, Mauray F, Roman C, Rudolph A, Heymann M. Circulating prostaglandin E2 concentrations and patent ductus arteriosus in fetal and neonatal lambs. *J Pediatr*. 1980; 97:455-61.

14. Guarnieri GF, Laforgia N, Mautone A, Balducci G. Delayed closure of ductus arteriosus in term newborns with congenital hypothyroidism: effect of L-thyroxine therapy. *Pediatr Cardiol.* 2008;29(2):455-6.
15. 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;98(1):123-6.
16. Kim ES, Kim E, Choi CW, Kim H, Kim B II, Choi J, et al. Intrauterine inflammation as a risk factor for persistent ductus arteriosus patency after cyclooxygenase inhibition in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* 2010;157(5):745-50. e1.
17. 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;70(5):723-7.
18. Chen Y-Y, Wang H-P, Chang J-T, Chiou Y-H, Huang Y-F, Hsieh K-S, et al. Perinatal factors in patent ductus arteriosus in very low-birthweight infants. *Pediatr Int.* 2014;56(1):72-6.
19. 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;128(4):470-8.
20. Wright L, Verter J, Younes N, Stevenson D, Fanaroff AA, Shankaran S, et al. Antenatal corticosteroid administration and neonatal outcome in very low birth weight infants: the NICHD Neonatal Research Network. *Am J Obs Gynecol.* 1995; 173:269-74.
21. El-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, Dicker P, Franklin O, Elsayed YN, et al. A patent ductus arteriosus severity score predicts chronic lung disease or death before discharge. *J Pediatr.* 2015;167(6):1354-61. e2.
22. Alpan G, Scheerer R, Bland R, Clyman R. Patent ductus arteriosus increases lung fluid filtration in preterm lambs. *Pediatr Res.* 1991; 30:616-21.
23. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr.* 2000;137(1):68-72.
24. Mokres LM, Parai K, Hilgendorff A, Ertsey R, Alvira CM, Rabinovitch M, et al. Prolonged mechanical ventilation with air induces apoptosis and causes failure of alveolar septation and angiogenesis in lungs of newborn mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2010;298(1): L23-35.
25. McCurnin D, Seidner S, Chang L, 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;121(5):945-56.
26. Jhaveri N, Moon-Grady A, Clyman RI. Early surgical ligation versus a conservative approach for management of patent ductus arteriosus that fails to close after indomethacin treatment. *J Pediatr.* 2010;157(3):381-7. e1.
27. Sung SI, Chang YS, Chun JY, Yoon SA, Yoo HS, Ahn SY, et al. Mandatory closure versus nonintervention for patent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Pediatr.* 2016; 177:66-71. e1.
28. Kaempf JW, Wu YX, Kaempf AJ, Kaempf AM, Wang L, Grunkemeier G. What happens when the patent ductus arteriosus is treated less

- aggressively in very low birth weight infants? *J Perinatol.* 2012;32(5):344-8.
29. Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic indomethacin compared with delayed conservative management of the patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: effects on neonatal outcomes. *J Pediatr.* 2017; 187:119-26. e1.
 30. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2009;154(6):873-6.
 31. Härkin P, Marttila R, Pokka T, Saarela T, Hallman M. Morbidities associated with patent ductus arteriosus in preterm infants. Nationwide cohort study. *J Matern Neonatal Med.* 2018;31(19):2576-83.
 32. Romero TE, Friedman WF. Limited left ventricular response to volume overload in the neonatal period: a comparative study with the adult animal. *Pediatr Res.* 1979;13(8):910-5.
 33. Baylen BG, Ogata H, Oguchi K, Ikegami M, Jacobs H, Jobe A, et al. The contractility and performance of the preterm left ventricle before and after early patent ductus arteriosus occlusion in surfactant-treated lambs. *Pediatr Res.* 1985;19(10):1053-8.
 34. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. *J Pediatr.* 1994;125(2):270-7.
 35. 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;45(3):255-62.
 36. 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;101(4):587-93.
 37. Lemmers PMA, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics.* 2008;121(1):142-7.
 38. Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkinstian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(1): F45-52.
 39. Kort EJ. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: an update on morbidity and mortality. *Curr Pediatr Rev.* 2016;12(2):98-105.
 40. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol.* 2001;6(1):63-73.
 41. Eras Z, Gokmen T, Erdeve O, Ozyurt B, Saridas B, Dilmen U. Impact of oral versus intravenous ibuprofen on neurodevelopmental outcome: a randomized controlled parallel study. *Am J Perinatol.* 2013;30(10):857-62.
 42. Neu J. Gastrointestinal development and meeting the nutritional needs of premature infants. *Am J Clin Nutr.* 2007;85(2):629S-634S.
 43. Senterre T. Practice of enteral nutrition in very low birth weight and extremely low birth weight infants. *World Rev Nutr Diet* 2014; 110:201-14.
 44. Dutta S, Singh B, Chessell L, Wilson J, Janes M, McDonald K, et al. Guidelines for Feeding Very Low Birth Weight Infants. *Nutrients.* 2015;7(1):423-42.

45. 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;224(3):350-5; discussion 355-7.
46. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: a population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005;40(2):184-8.
47. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, Ohlsson A, Allen AC, Aziz K, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr.* 2012;161(4):689-694.e1.
48. Figueras J, Guzmán J, García-Muñoz F, Díaz C, Ares S, Ordoñez M, et al. Análisis de resultados de los datos de morbi-mortalidad 2017 de los centros de la red SEN1500. Madrid: Sociedad Española de Neonatología; 2018.p31-32.
49. Seppänen M, Kääpä P, Kero P. Acute effects of synthetic surfactant replacement on pulmonary blood flow in neonatal respiratory distress syndrome. *Am J Perinatol.* 1994; 11:382-5.
50. Kääpä P, Seppänen M, Kero P, Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 1993;123(1):115-9.
51. Benitz WE, Committee on Fetus and Newborn AA of P. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics.* 2016;137(1): e20153730.
52. Jain A, Shah P. Diagnosis, Evaluation, and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA Pediatr.* 2015;169(9):863-72.
53. Prescott S, Keim-Malpass J. Patent ductus arteriosus in the preterm infant. *Adv Neonatal Care.* 2017;17(1):10-8.
54. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, et al. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr.* 2008;69(5):454-81.
55. Huhta JC, Cohen M, Gutgesell HP. Patency of the ductus arteriosus in normal neonates: two-dimensional echocardiography versus Doppler assessment. *J Am Coll Cardiol.* 1984;4(3):561-4.
56. Harling S, Hansen-Pupp I, Baigi A, Pesonen E. Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention. *Acta Paediatr.* 2011;100(2):231-5.
57. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics.* 2010;125(5):1020-30.
58. Urquhart DS, Nicholl RM. How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate? *Arch Dis Child.* 2003;88(1):85-6.
59. Lee JH, Greenberg RG, Quek BH, Clark RH, Laughon MM, Smith PB, et al. Association between early echocardiography, therapy for patent ductus arteriosus, and outcomes in very low birth weight infants. *Cardiol Young.* 2017;27(09):1732-9.
60. Bas Suárez M, Tejera Ramírez C, Falcón González H, Suárez Cabrera P. Ductus arterioso persistente en el prematuro. En: *Cardiología pediátrica y cardiopatías congénitas del niño y del adolescente Volumen I.* Madrid: CTO Editorial SL; 2015. p241-7.

61. Oliver-Ruiz JM, Bret-Zurita M. Resonancia magnética en la valoración de los cortocircuitos congénitos. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60(9):895-8.
62. Broadhouse KM, Price AN, Durighel G, Cox DJ, Finnemore AE, Edwards AD, et al. Assessment of PDA shunt and systemic blood flow in newborns using cardiac MRI. *NMR Biomed.* 2013;26(9):1135-41.
63. Schwarz CE, Preusche A, Baden W, Poets CF, Franz AR. Repeatability of echocardiographic parameters to evaluate the hemodynamic relevance of patent ductus arteriosus in preterm infants: a prospective observational study. *BMC Pediatr.* 2016; 16:18.
64. 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;93(1): F24-8.
65. Skinner JR, Boys RJ, Heads A, Hey EN, Hunter S. Estimation of pulmonary arterial pressure in the newborn: study of the repeatability of four Doppler echocardiographic techniques. *Pediatr Cardiol.* 1996;17(6):360-9.
66. Hudson I, Houston A, Aitchison T, Holland B, Turner T. Reproducibility of measurements of cardiac output in newborn infants by Doppler ultrasound. *Arch Dis Child.* 1990;65(1 Spec No):15-9.
67. van Laere D, van Overmeire B, Gupta S, El Khuffash A, Savoia M, McNamara PJ, et al. Application of NPE in the assessment of a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2018;84(Suppl 1):46-56.
68. J. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of patent ductus arteriosus in premature infants. In: Uptodate. Kim MS (Ed). UpToDate. Waltham, MA. 2017.
69. Arlettaz R. Echocardiographic evaluation of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Front Pediatr.* 2017;5:147.
70. de Boode WP, Kluckow M, McNamara PJ, Gupta S. Role of neonatologist-performed echocardiography in the assessment and management of patent ductus arteriosus physiology in the newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(4):292-7.
71. Fink D, El-Khuffash A, McNamara P, Nitzan I, Hammerman C. Tale of two patent ductus arteriosus severity scores: similarities and differences. *Am J Perinatol.* 2018;35(1):55-8.
72. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(6): F424-7.
73. Sehgal A, Paul E, Menahem S. Functional echocardiography in staging for ductal disease severity: role in predicting outcomes. *Eur J Pediatr.* 2013;172(2):179-84.
74. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(5): F419-22.
75. Kindler A, Seipolt B, Heilmann A, Range U, Rüdiger M, Hofmann SR. Development of a diagnostic clinical score for hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Front Pediatr.* 2017; 5:280.
76. Weisz DE, Mcnamara PJ, El-khuffash A. Cardiac biomarkers and haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *Early Hum Dev.* 2017; 105:41-7.

77. Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers or ultrasound? *Semin Perinatol.* 2012;36(2):114-22.
78. Asrani P, Aly AM, Jiwani AK, Niebuhr BR, Christenson RH, Jain SK. High-sensitivity troponin T in preterm infants with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2018;38(11):1483-9.
79. El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, Davis PG, Molloy EJ. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(6): F407-12.
80. El-Khuffash AF, Molloy EJ. Influence of a patent ductus arteriosus on cardiac troponin t levels in preterm infants. *J Pediatr.* 2008;153(3):350-3.
81. Rascher W, Seyberth HW. Atrial natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1987;62(11):1165-7.
82. Almenar Bonet L, Martínez-Dolz L. Péptidos natriuréticos en insuficiencia cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2006;6(Supl.F):15-26.
83. Pesonen E, Merritt AT, Heldt G, Sahn DJ, Elias W, Tikkanen I, et al. Correlation of patent ductus arteriosus shunting with plasma atrial natriuretic factor concentration in preterm infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Res.* 1990;27(2):137-9.
84. Holmström H, Hall C, Thaulow E. Plasma levels of natriuretic peptides and hemodynamic assessment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2001;90(2):184-91.
85. Letzner J, Berger F, Schwabe S, Benzing J, Morgenthaler NG, Bucher HU, et al. Plasma C-terminal pro-endothelin-1 and the natriuretic pro-peptides NT-proBNP and MR-proANP in very preterm infants with patent ductus arteriosus. *Neonatology.* 2012;101(2):116-24.
86. Grass B, Baumann P, Arlettaz R, Fouzas S, Meyer P, Spanaus K, et al. Cardiovascular biomarkers pro-atrial natriuretic peptide and pro-endothelin-1 to monitor ductus arteriosus evolution in very preterm infants. *Early Hum Dev.* 2014;90(6):293-8.
87. Weir FJ, Smith A, Littleton P, Carter N, Hamilton PA. Atrial natriuretic peptide in the diagnosis of patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* 1992;81(9):672-5.
88. Zanardo V, Vedovato S, Chiozza L, Faggian D, Favaro F, Trevisanuto D. Pharmacological closure of patent ductus arteriosus: effects on pulse pressure and on endothelin-1 and vasopressin excretion. *Am J Perinatol.* 2008;25(6):353-8.
89. Sallmon H, Koehne P. Recent advances in the treatment of preterm newborn infants with Patent Ductus Arteriosus. *Clin Perinatol.* 2016; 43:113-29.
90. Jensen EA, Foglia EE, Schmidt B. Association between prophylactic indomethacin and death or bronchopulmonary dysplasia: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Semin Perinatol.* 2018; 42:228-34.
91. Clyman RI. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin Perinatol.* 2018; 42:235-42.
92. Clyman RI, Liebowitz M. Treatment and nontreatment of the patent ductus arteriosus: identifying their roles in neonatal morbidity. *J Pediatr.* 2017; 189:13-7.

93. Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(5):F431-6.
94. Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *J Perinatol.* 2010;30 Suppl:S31-7.
95. Mercanti I, Boubred F, Simeoni U. Therapeutic closure of the ductus arteriosus: Benefits and limitations. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22(sup3):14-20.
96. Schena F, Francescato G, Cappelleri A, Picciolli I, Mayer A, Mosca F, et al. Association between hemodynamically significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2015;166(6):1488-92.
97. Landry JS, Menzies D. Occurrence and severity of bronchopulmonary dysplasia and respiratory distress syndrome after a preterm birth. *Paediatr Child Health.* 2011;16(7):399-403.
98. Bixler GM, Powers GC, Clark RH, Walker MW, Tolia VN. Changes in the diagnosis and management of Patent Ductus Arteriosus from 2006 to 2015 in United States Neonatal Intensive Care Units. *J Pediatr.* 2017; 189:105-12.
99. Sosenko IRS, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2012;160(6):929-935.e1.
100. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(7):CD004213. doi: 10.1002/14651858.CD004213.pub3.
101. Wyllie JP, Gupta S. Prophylactic and early targeted treatment of patent ductus arteriosus. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2018;23(4):250-4.
102. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2): F99-104.
103. 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;148(6):730-4. e1.
104. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts R, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001;344(26):1966-72.
105. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, et al. Association between early screening for patent ductus arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. *JAMA.* 2015;313(24):2441-8.
106. Gudmundsdottir A, Johansson S, Håkansson S, Norman M, Källen K, Bonamy A-K. Timing of pharmacological treatment for patent ductus arteriosus and risk of secondary surgery, death or bronchopulmonary dysplasia: a population-based cohort study of extremely preterm infants. *Neonatology.* 2015;107(2):87-92.
107. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD003745. doi: 10.1002/14651858.CD003745.

108. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol.* 2010;30(4):241-52.
109. Sekar K, Corff K. Treatment of patent ductus arteriosus: Indomethacin or ibuprofen? *J Perinatol.* 2008;28: S60-2.
110. Letshwiti JB, Semberova J, Pichova K, Dempsey EM, Franklin OM, Miletin J. A conservative treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Early Hum Dev.* 2017; 104:45-9.
111. Borràs-Novell C, Riverola A, Aldecoa-Bilbao V, Izquierdo M, Domingo M, Iriando M. Clinical outcomes after more conservative management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr (Rio J).* 2018. doi: 10.1016/j.jpmed.2018.10.004. [Epub ahead of print].
112. Chock V, Goel V, Palma J, Luh T, Wang N, Gaskari S, et al. Changing management of the patent ductus arteriosus: effect on neonatal outcomes and resource utilization. *Am J Perinatol.* 2017;34(10):990-5.
113. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(1): F55-8.
114. Semberova J, Sirc J, Miletin J, Kucera J, Berka I, Sebkova S, et al. Spontaneous closure of patent ductus arteriosus in infants ≤ 1500 g. *Pediatrics.* 2017;140(2): e20164258.
115. Lokku A, Mirea L, Lee S, Shah P, Canadian Neonatal Network. Trends and outcomes of patent ductus arteriosus treatment in very preterm infants in Canada. *Am J Perinatol.* 2016;34(05):441-50.
116. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh M-R, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(4): F244-7.
117. Slaughter JL, Reagan PB, Newman TB, Klebanoff MA. Comparative effectiveness of nonsteroidal anti-inflammatory drug treatment vs no treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants. *JAMA Pediatr.* 2017;171(3): e164354.
118. Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, Dijk P, van Kaam AHLC, Dijkman KP, et al. Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial). *BMC Pediatr.* 2018;18(1):262.
119. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(4):CD010061. doi: 10.1002/14651858.CD010061.pub3.
120. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. *JAMA.* 2018;319(12):1221-38.
121. Shah PS. Pharmacologic management of Patent Ductus Arteriosus in the very preterm neonate. En: Seri I, Kluckow M, editores. *Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies.* 3a Ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2019. p 411-25.
122. Bardanzellu F, Neroni P, Dessì A, Fanos V. Paracetamol in patent ductus arteriosus treatment: efficacious and safe? *Biomed Res Int.* 2017; 2017:1438038.

123. Jasani B, Weisz DE, Mcnamara PJ. Evidence-based use of acetaminophen for hemodynamically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Semin Perinatol.* 2018; 42:243-52.
124. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: A continuing conundrum for the neonatologist? *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(4):272-7.
125. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD000174. doi: 10.1002/14651858.CD000174.pub2.
126. 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;93(4):543-50.
127. Alfaleh K, Smyth JA, Roberts RS, Solimano A, Asztalos E V., Schmidt B. Prevention and 18-Month Outcomes of serious pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *Pediatrics.* 2008;121(2): e233-8.
128. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda J V. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 2005;164(3):135-40.
129. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;(9):CD003481. doi: 10.1002/14651858.CD003481.pub7.
130. Yurttutan S, Oncel MY, Arayıcı S, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. A different first-choice drug in the medical management of patent ductus arteriosus: oral paracetamol. *J Matern Neonatal Med.* 2013;26(8):825-7.
131. Terrin G, Conte F, Oncel M, Scipione A, Mcnamara PJ, Simons S, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2016;101(2): F127-36.
132. Sinha R, Negi V, Dalal SS. An interesting observation of PDA closure with oral paracetamol in preterm neonates. *J Clin Neonatol.* 2013;2(1):30-2.
133. Yang B, Gao X, Ren Y, Wang Y, Zhang Q. Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized controlled trial. *Exp Ther Med.* 2016;12(4):2531-6.
134. Bagheri MM, Niknafs P, Sabsevari F, Torabi MH, Bahman Bijari B, Noroozi E, et al. Comparison of oral acetaminophen versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus. *Iran J Pediatr.* 2016;26(4): e3975.
135. El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, Ahmed MG, Abdel-Moez DG. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Matern Neonatal Med.* 2018; 9:1-8.
136. Oncel MY, Yurttutan S, Erdeve O, Uras N, Altug N, Oguz SS, et al. Oral Paracetamol versus oral ibuprofen in the management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2014;164(3):510-14. e1.

137. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2013;8(11): e77888.
138. Viberg H, Eriksson P, Gordh T, Fredriksson A. Paracetamol (acetaminophen) administration during neonatal brain development affects cognitive function and alters its analgesic and anxiolytic response in adult male mice. *Toxicol Sci*. 2014;138(1):139-47.
139. Avella-Garcia CB, Julvez J, Fortuny J, Rebordosa C, García-Esteban R, Galán IR, et al. Acetaminophen use in pregnancy and neurodevelopment: attention function and autism spectrum symptoms. *Int J Epidemiol*. 2016;45(6):1987-96.
140. El-Mashad AE-R, El-Mahdy H, El Amrousy D, Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur J Pediatr*. 2017;176(2):233-40.
141. Rodríguez Ogando A, Planelles Asensio I, Rodríguez Sánchez de la Blanca A, Ballesteros Tejerizo F, Sánchez Luna M, Gil Jaurena J, et al. Surgical ligation versus percutaneous closure of patent ductus arteriosus in very low-weight preterm infants: which are the real benefits of the percutaneous approach? *Pediatr Cardiol*. 2018;39(2):398-410.
142. Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah PS. PDA Ligation and health outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2014;133(4): e1024-46.
143. Bourgoin L, Cipierre C, Hauet Q, Basset H, Gournay V, Rozé JC, et al. Neurodevelopmental outcome at 2 years of age according to patent ductus arteriosus management in very preterm infants. *Neonatology*. 2016;109(2):139-46.
144. Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013;37(2):102-7.
145. Weisz DE, Mirea L, Rosenberg E, Jang M, Ly L, Church PT, et al. Association of patent ductus arteriosus ligation with death or neurodevelopmental impairment among extremely preterm infants. *JAMA Pediatr*. 2017;171(5):443-9.
146. Weisz D, Ting J, Mcnamara P. Surgical management of Patent Ductus Arteriosus in the very preterm infant and postligation cardiac compromise. En: Seri I, Kluckow M, editores. *Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies*. 3a Ed. Philadelphia: Elsevier Inc.; 2019. p427-46.
147. Avila-Alvarez A, Serantes Lourido M, Barriga Bujan R, Blanco Rodriguez C, Portela-Torron F, Bautista-Hernandez V. Cierre quirúrgico del ductus arterioso persistente del prematuro: ¿influye la técnica quirúrgica en los resultados? *An Pediatr*. 2017;86(5):277-83.
148. Garcia A V, Lukish J. Minimally invasive patent ductus arteriosus ligation. *Clin Perinatol*. 2017;44(4):763-71.
149. Zahn EM, Nevin P, Simmons C, Garg R. A novel technique for transcatheter patent ductus arteriosus closure in extremely preterm infants using commercially available technology. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2015;85(2):240-8.
150. Fernández Ruiz A, del Cerro Marín M., Rubio Vidal D, Castro Gussoni M, Moreno Granados F. Cierre percutáneo del ductus arterioso persistente

- con dispositivo de Amplatz: resultado inmediato y seguimiento a medio plazo. *Rev Esp Cardiol.* 2013;55(10):1057-62.
151. Narin N, Pamukcu O, Baykan A, Sunkak S, Ulgey A, Uzum K. Percutaneous PDA Closure in extremely low birth weight babies. *J Interv Cardiol.* 2016;29(6):654-60.
 152. Sathanandam S, Justino H, Waller BR, Radtke W, Qureshi AM. Initial clinical experience with the Medtronic Micro Vascular Plug™ in transcatheter occlusion of PDAs in extremely premature infants. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2017;89(6):1051-8.
 153. Francis E, Singhi AK, Lakshmvienkateshaiah S, Kumar RK. Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus in pre-term infants. *JACC Cardiovasc Interv.* 2010;3(5):550-5.
 154. Backes CH, Cheatham SL, Deyo GM, Leopold S, Ball MK, Smith C V, et al. Percutaneous patent ductus arteriosus (PDA) closure in very preterm infants: feasibility and complications. *J Am Heart Assoc.* 2016;5(2):e002923.
 155. Pavlek LR, Slaughter JL, Berman DP, Backes CH. Catheter-based closure of the patent ductus arteriosus in lower weight infants. *Semin Perinatol.* 2018; 42:262-8.
 156. Ichiki T, Lee C, Burnett J. Biology of the Natriuretic Peptides. En: Januzzi J, editor. *Cardiac Biomarkers in Clinical Practice.* 1a Ed. USA: Jones & Bartlett Learning; 2011. p357-75.
 157. De S, Tang W. Natriuretic peptides and structural heart disease: cardiac correlates of natriuretic peptide elevation. En: Januzzi J, editor. *Cardiac Biomarkers in Clinical Practice.* 1a Ed. USA: Jones & Bartlett Learning; 2011. p403-23.
 158. Tauber KA, Doyle R, Granina E, Munshi U. B-type natriuretic peptide levels normalise in preterm infants without a patent ductus arteriosus by the fifth postnatal day. *Acta Paediatr.* 2016;105(8):352-5.
 159. Nir A, Lindinger A, Rauh M, Bar-Oz B, Laer S, Schwachtgen L, et al. NT-pro-B-type natriuretic peptide in infants and children: reference values based on combined data from four studies. *Pediatr Cardiol.* 2009;30(1):3-8.
 160. Mannarino S, Garofoli F, Mongini E, Cerbo RM, Codazzi AC, Tziolla C, et al. BNP concentrations and cardiovascular adaptation in preterm and fullterm newborn infants. *Early Hum Dev.* 2010;86(5):295-8.
 161. Samransamruajkit R, Uppala R, Pongsanon K, Deelodejanawong J, Sritippayawan S, Prapphal N. Clinical outcomes after utilizing surviving sepsis campaign in children with septic shock and prognostic value of initial plasma NT-proBNP. *Indian J Crit Care Med.* 2014;18(2):70-6.
 162. Koch A, Singer H. Normal values of B type natriuretic peptide in infants, children, and adolescents. *Heart.* 2003;89(8):875-8.
 163. Mannarino S, Ciardelli L, Garofoli F, Perotti G, Mongini E, Damiano S, et al. Correlation between cord blood, perinatal BNP values and echocardiographic parameters in healthy Italian newborns. *Early Hum Dev.* 2009;85(1):13-7.
 164. Ramakrishnan S, Heung YM, Round J, Morris TP, Collinson P, Williams AF. Early N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurements predict clinically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2009;98(8):1254-9.

165. 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;31(1):62-5.
166. Martinovici D, Vanden Eijnden S, Unger P, Najem B, Gulbis B, Maréchal Y. Early NT-proBNP is able to predict spontaneous closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates, but not the need of its treatment. *Pediatr Cardiol.* 2011;32(7):953-7.
167. Buddhe S, Dhuper S, Kim R, Weichbrod L, Mahdi E, Shah N, et al. NT-proBNP levels improve the ability of predicting a hemodynamically significant patent ductus arteriosus in very low-birth-weight infants. *J Clin Neonatol.* 2012;1(2):82-6.
168. Cambonie G, Dupuy AM, Combes C, Vincenti M, Mesnage R, Cristol JP. Can a clinical decision rule help ductus arteriosus management in preterm neonates? *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2012;101(5):213-8.
169. Harris SL, More K, Dixon B, Troughton R, Pemberton C, Horwood J, et al. Factors affecting N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels in preterm infants and use in determination of haemodynamic significance of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr.* 2018;177(4):521-32.
170. Rodriguez-Blanco S, Oulego-Eroz I, Gautreaux-Minaya S, Perez-Muñuzuri A, Couce-Pico ML. Early NT-proBNP levels as a screening tool for the detection of hemodynamically significant patent ductus arteriosus during the first week of life in very low birth weight infants. *J Perinatol.* 2018;38(7):881-8.
171. Letshwiti JB, Sirc J, O'Kelly R, Miletin J. Serial N-terminal pro-brain natriuretic peptide measurement as a predictor of significant patent ductus arteriosus in preterm infants beyond the first week of life. *Eur J Pediatr.* 2014;173(11):1491-6.
172. Occhipinti F, De Carolis MP, De Rosa G, Bersani I, Lacerenza S, Cota F, et al. Correlation analysis between echocardiographic flow pattern and N-terminal-pro-brain natriuretic peptide for early targeted treatment of patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;7058(17):1800-4.
173. Mine K, Ohashi A, Tsuji S, Nakashima J, Hirabayashi M, Kaneko K. B-type natriuretic peptide for assessment of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in premature infants. *Acta Paediatr.* 2013;102(8): e347-52.
174. Farombi-Oghuvbu I, Matthews T, Mayne PD, Guerin H, Corcoran JD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide: a measure of significant patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(4): F257-60.
175. Nuntnarumit P, Khositseth A, Thanomsingh P. N-terminal probrain natriuretic peptide and patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Perinatol.* 2009; 29:137-42.
176. Nuntnarumit P, Chongkongkiat P, Khositseth A. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide: a guide for early targeted indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm Infants. *Acta Paediatr.* 2011;100(9):1217-21.
177. Chen S, Tacy T, Clyman R. How useful are B-type natriuretic peptide measurements for monitoring changes in patent ductus arteriosus shunt magnitude? *J Perinatol.* 2010;30(12):780-5.

178. Ding Y, Han B, Yang B, Zhu M. NT-proBNP plays an important role in the effect of ibuprofen on preterm infants with patent ductus arteriosus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(18):2596-8.
179. Ohashi A, Kaneko K. Serum brain natriuretic peptide for prediction of successful medical treatment of patent ductus arteriosus in premature infants. *J Thorac Cardiovasc Surg.*; 2009;138(1):261-2.
180. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeflang M, Pammi M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135(2): e510-25.
181. Rodríguez-Blanco S, Oulego-Eroz I, Alonso-Quintela P, Terroba-Seara S, Jiménez-González A, Palau-Benavides M. N-terminal-probrain natriuretic peptide as a biomarker of moderate to severe bronchopulmonary dysplasia in preterm infants: A prospective observational study. *Pediatr Pulmonol.* 2018;53(8):1073-81.
182. Bühner C, Erdeve Ö, van Kaam A, Berger A, Lechner E, Bar-Oz B, et al. N-terminal B-type natriuretic peptide urinary concentrations and retinopathy of prematurity. *Pediatr Res.* 2017;82(6):958-63.
183. Arad I, Bar-Oz B, Ergaz Z, Nir A, Barak V. Interleukin-6 and n-terminal pro-brain natriuretic peptide cord blood levels in premature infants: Correlations with perinatal variables. *Isr Med Assoc J.* 2010;12(7):419-23.
184. Czernik C, Metze B, Müller C, Müller B, Bühner C. Urinary N-terminal B-type natriuretic peptide predicts severe retinopathy of prematurity. *Pediatrics.* 2011;128(3):e454-9.
185. Sánchez Luna M, Moreno Hernando J, Botet Mussons F, Fernández Lorenzo JR, Herranz Carrillo G, Rite Gracia S, et al. Displasia broncopulmonar: definiciones y clasificación. *An Pediatr.* 2013;79(4): 262.e1-262.e6.
186. Speer C. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006;11(5):354-62.
187. Stoll BJ, Hansen NI, Bell EF, Walsh MC, Carlo WA, Shankaran S, et al. Trends in care practices, morbidity, and mortality of extremely preterm neonates, 1993-2012. *JAMA.* 2015;314(10):1039-51.
188. Kalikkot Thekkeveedu R, Guaman MC, Shivanna B. Bronchopulmonary dysplasia: A review of pathogenesis and pathophysiology. *Respir Med.* 2017; 132:170-7.
189. Jobe AH, Bancalari E. Bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(7):1723-9.
190. Bancalari E. Patent ductus arteriosus and short- and long-term respiratory outcomes. *Am J Perinatol.* 2016;33(11):1055-7.
191. Semple T, Akhtar MR, Owens CM. Imaging Bronchopulmonary Dysplasia—A Multimodality Update. *Front Med.* 2017; 4:88.
192. van Mastrigt E, Logie K, Ciet P, Reiss I, Duijts L, Pijnenburg M, et al. Lung CT imaging in patients with bronchopulmonary dysplasia: A systematic review. *Pediatr Pulmonol.* 2016;51(9):975-86.
193. Bhatt A, Pryhuber G, Huyck H, Wetkins R, Metlay L, Maniscalco W. Disrupted pulmonary vasculature and decreased vascular endothelial growth factor, Flt-1, and TIE-2 in human infants dying with bronchopulmonary dysplasia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10):1971-80.

194. Coalson J, Winter V, Siler-Khodr T, Yoder B. Neonatal chronic lung disease in extremely immature baboons. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1333-46.
195. Willis KA, Weems MF. Hemodynamically significant patent ductus arteriosus and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Congenit Heart Dis.* 2019;14(1):27-32.
196. Varsila E, Hallman M, Venge P, Andersson S. Closure of patent ductus arteriosus decreases pulmonary myeloperoxidase in premature infants with respiratory distress syndrome. *Biol Neonate.* 1995;67(3):167-71.
197. Bancalari E, Claire N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol.* 2003;8(1):63-71.
198. Brown E. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1979;95(5 Pt 2):865-6.
199. Doyle L, Anderson P. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14(6):391-5.
200. Nakamura T, Takasaki J, Ogawa Y. Inflammatory changes in the lungs of premature infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *Pediatr Int.* 2002;44(4):363-7.
201. Ovalı F, Gürsoy T. Hemodynamically significant ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2015;167(5):1174.
202. Edstedt Bonamy AK, Gudmundsdottir A, Maier RF, Toome L, Zeitlin J, Bonet M, et al. Patent ductus arteriosus treatment in very preterm infants: a european population-based cohort study (EPICE) on variation and outcomes. *Neonatology.* 2017;111(4):367-75.
203. Dumpa V, Northrup V, Bhandari V. Type and timing of ventilation in the first postnatal week is associated with bronchopulmonary dysplasia/death. *Am J Perinatol.* 2011;28(4):321-30.
204. Fischer H, Buhner C. Avoiding endotracheal ventilation to prevent bronchopulmonary dysplasia: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2013;132(5):e1351-60.
205. Chang LY, McCurnin D, Yoder B, Shaul PW, Clyman RI. Ductus arteriosus ligation and alveolar growth in preterm baboons with a patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2008;63(3):299-302.
206. Joseph L, Nir A, Hammerman C, Goldberg S, Ben Shalom E, Picard E. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Am J Perinatol.* 2010;27(5):381-6.
207. Kalra VK, Aggarwal S, Arora P, Natarajan G. B-type natriuretic peptide levels in preterm neonates with bronchopulmonary dysplasia: A marker of severity? *Pediatr Pulmonol.* 2014;49(11):1106-11.
208. Sellmer A, Hjortdal VE, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Bech BH, et al. N-Terminal pro-B type natriuretic peptide as a marker of bronchopulmonary dysplasia or death in very preterm neonates: a cohort study. *PLoS One.* 2015;10(10): e0140079.
209. Méndez-Abad P, Zafra-Rodríguez P, Lubián-López S, Benavente-Fernández I. NTproBNP is a useful early biomarker of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants. *Eur J Pediatr.* 2019; 178(5):755-761
210. Gupta A, Paria A. Etiology and medical management of NEC. *Early Hum Dev.* 2016;97(2016):17-23.

211. Lee JS, Polin RA. Treatment and prevention of necrotizing enterocolitis. *Semin Neonatol.* 2003;8(6):449-59.
212. Lucas A, Cole TJ. Breast milk and neonatal necrotising enterocolitis. *Lancet.* 1990; 336:1519-23.
213. Cacho NT, Parker LA, Neu J. Necrotizing enterocolitis and human milk feeding. *Clin Perinatol.* 2017;44(1):49-67.
214. Sullivan S, Schanler RJ, Kim JH, Patel AL, Trawöger R, Kiechl-Kohlendorfer U, et al. An exclusively human milk-based diet is associated with a lower rate of necrotizing enterocolitis than a diet of human milk and bovine milk-based products. *J Pediatr.* 2010;156(4):562-7. e1.
215. Schanler RJ, Lau C, Hurst NM, Smith EO. Randomized trial of donor human milk versus preterm formula as substitutes for mothers' own milk in the feeding of extremely premature infants. *Pediatrics.* 2005;116(2):400-6.
216. Dsilna A, Christensson K, Alfredsson L, Lagercrantz H, Blennow M. Continuous feeding promotes gastrointestinal tolerance and growth in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2005;147(1):43-9.
217. Morgan J, Bombell S, McGuire W. Early trophic feeding versus enteral fasting for very preterm or very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(3):CD000504. doi: 10.1002/14651858.CD000504.pub4
218. Hay, Jr. WW. Strategies for feeding the preterm infant. *Neonatology.* 2008;94(4):245-54.
219. Martin CR, Brown YF, Ehrenkranz RA, O'Shea TM, Allred EN, Belfort MB, et al. Nutritional practices and growth velocity in the first month of life in extremely premature infants. *Pediatrics.* 2009;124(2):649-57.
220. Ehrenkranz RA, Younes N, Lemons JA, Fanaroff AA, Donovan EF, Wright LL, et al. Longitudinal growth of hospitalized very low birth weight infants. *Pediatrics.* 1999;104(2):280-9.
221. Morgan J, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(10):CD001241. doi: 10.1002/14651858.CD001241.pub6.
222. Härtel 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;48(4):464-70.
223. Flidel-Rimon O, Friedman S, Lev E, Juster-Reicher A, Amitay M, Shinwell ES. Early enteral feeding and nosocomial sepsis in very low birthweight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89(4):F289-92.
224. Krishnamurthy S, Gupta P, Debnath S, Gomber S. Slow versus rapid enteral feeding advancement in preterm newborn infants 1000-1499 g: a randomized controlled trial. *Acta Paediatr.* 2010;99(1):42-6.
225. Oddie SJ, Young L, McGuire W. Slow advancement of enteral feed volumes to prevent necrotising enterocolitis in very low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;(8):CD001241. doi: 10.1002/14651858.CD001241.pub7.
226. Amin S. Rapid feed advancement appears protective in very low birth weight infants. *J Pediatr.* 2016;170:342.

227. Petrova A, Bhatt M, Mehta R. Regional tissue oxygenation in preterm born infants in association with echocardiographically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2011;31(7):460-4.
228. Meier SD, Eble BK, Stapleton GE, Morales DL, Chang AC, Andropoulos DB. Mesenteric oxyhemoglobin desaturation improves with patent ductus arteriosus ligation. *J Perinatol.* 2006;26(9):562-4.
229. Stapleton GE, Eble BK, Dickerson HA, Andropoulos DB, Chang AC. Mesenteric oxygen desaturation in an infant with congenital heart disease and necrotizing enterocolitis. *Texas Hear Inst J.* 2007;34(4):442-4.
230. Havranek T, Rahimi M, Hall H, Armbrrecht E. Feeding preterm neonates with patent ductus arteriosus (PDA): intestinal blood flow characteristics and clinical outcomes. *J Matern Neonatal Med.* 2015;28(5):526-30.
231. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol.* 2006;26 Suppl 1: S14-8; discussion S22-3.
232. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: Patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Neonatal Med.* 2011;24(Suppl. 1):15-6.
233. Patole SK, Kumaran V, Travadi JN, Brooks JM, Doherty DA. Does patent ductus arteriosus affect feed tolerance in preterm neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(1):F53-5.
234. 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;25(7):459-62.
235. 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;9(3):125-30.
236. McCurnin D, Clyman RI. Effects of a Patent Ductus Arteriosus on Postprandial Mesenteric Perfusion in Premature Baboons. *Pediatrics.* 2008;122(6): e1262-7.
237. Kirtsman M, Yoon EW, Ojah C, Cieslak Z, Lee SK, Shah PS. Nil-per-os days and necrotizing enterocolitis in extremely preterm infants. *Am J Perinatol.* 2014; 32:785-94.
238. 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; 65:1067-71.
239. 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;135(6):733-8.
240. Van Bel F, Van Zoeren D, Schipper J, Guit GL, Baan J. Effect of indomethacin on superior mesenteric artery blood flow velocity in preterm infants. *J Pediatr.* 1990;116(6):965-70.
241. Fujii AM, Brown E, Mirochnick M, O'Brien S, Kaufman G. Neonatal necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2002;22(7):535-40.
242. Kessler U, Schulte F, Cholewa D, Nelle M, Schaefer SC, Klimek PM, et al. Outcome in neonates with necrotizing enterocolitis and patent ductus arteriosus. *World J Pediatr.* 2016;12(1):55-9.

243. Bellander M, Ley D, Polberger S, Hellström-Westas L. Tolerance to early human milk feeding is not compromised by indomethacin in preterm infants with persistent ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* 2003;92(9):1074-8.
244. O'Donovan D, Baetiong A, Adams K, Chen A, O'Brian Smith E, Adams JM, et al. Necrotizing enterocolitis and gastrointestinal complications after indomethacin therapy and surgical ligation in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2003;23(4):286-90.
245. Louis D, Torgalkar R, Shah J, Shah PS, Jain A. Enteral feeding during indomethacin treatment for patent ductus arteriosus: Association with gastrointestinal outcomes. *J Perinatol.* 2016;36(7):544-8.
246. Maruyama K, Fujiu T. Effects of prophylactic indomethacin on renal and intestinal blood flows in premature infants. *Pediatr Int.* 2012;54(4):480-5.
247. Rite Gracia S, Fernandez Lorenzo J, Echaniz Urcelay I, Botet Mussons F, Herranz Carrillo G, J MH, et al. Niveles asistenciales y recomendaciones de minimos para la atencion neonatal. *An Pediatr.* 2013;79(1):51.e1-51.e11.

ANEXOS



**Informe Dictamen Favorable
Proyecto Investigación Biomédica**

C.P. - C.I. PI15/0180

29 de julio de 2015

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 29/07/2015, Acta Nº 13/2015 ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: Utilidad del propéptido natriurético cerebral como marcador de sobrecarga hemodinámica en el ductus arterioso persistente del recién nacido prematuro y como marcador de evolución neonatal adversa.

Investigador Principal: Segundo Rite Gracia. HU Miguel Servet

Versión protocolo: julio/2015

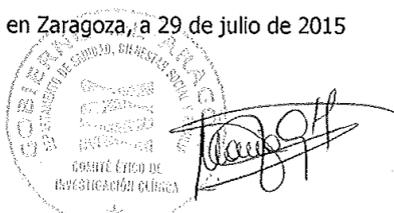
2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y su realización es pertinente.
- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el tratamiento de los datos.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.
- La capacidad de los Investigadores y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto.**

Lo que firmo en Zaragoza, a 29 de julio de 2015

Fdo:



Dña. María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



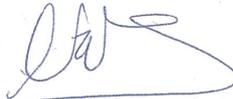
Escuela de Doctorado
Universidad Zaragoza

**RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS
COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE
COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: FERNÁNDEZ ESPUELAS	Nombre: CRISTINA	
DNI/Pasaporte/NIE: 25464200 A	Teléfono 620402607	Correo electrónico fdezcris@gmail.com

2.- Tesis Doctoral
Título: UTILIDAD DEL PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL COMO MARCADOR DE SOBRECARGA HEMODINÁMICA EN EL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE Y DE EVOLUCIÓN NEONATAL EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO
Autor: ALICIA MONTANER RAMÓN +
Programa de doctorado: MEDICINA

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
- Montaner Ramón A, Galve Pradel Z, Fernández Espuelas C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable. An Pediatr (Barc). 2017; 86(6): 321-328.

RENUNCIA:
Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.
<lugar>, <fecha> Zaragoza, 8/10/18
Firma: 

De acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99, de Protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasan a formar parte del fichero de estudiantes, cuya finalidad es la gestión académica y administrativa así como la gestión de su participación en los servicios de la UZ. Puede ejercer los derechos de acceso, rectificación y cancelación de sus datos remitiendo un escrito al Sr. Gerente.



Escuela de Doctorado
Universidad Zaragoza

**RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS
COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE
COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

1.- Datos personales del coautor

Apellidos: SERRANO VIÑUALES	Nombre: ITZIAR	
DNI/Pasaporte/NIE: 15057289-S	Teléfono 696663896	Correo electrónico itziar.fha@gmail.com

2.- Tesis Doctoral

Título: UTILIDAD DEL PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL COMO MARCADOR DE SOBRECARGA HEMODINÁMICA EN EL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE Y DE EVOLUCIÓN NEONATAL EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO
Autor: ALICIA MONTANER RAMÓN
Programa de doctorado: MEDICINA

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor

- Montaner Ramón A, Serrano Viñuales I, Ruiz de la Cuesta Martín C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino: experiencia en una Unidad de referencia de nivel IIIB. Bol Pediatr Arag Rioj Sor. 2018.

- Montaner Ramón A, Serrano Viñuales I, Jiménez Montañés L, Ruiz de la Cuesta Martín C, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Propéptido natriurético cerebral como marcador de evolución digestiva en el recién nacido prematuro. Nutr Hosp.2018.

RENUNCIA:

Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.

Zaragoza, <lugar> 5 / octubre / 2018. <fecha>

Firma:

De acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99, de Protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasan a formar parte del fichero de estudiantes, cuya finalidad es la gestión académica y administrativa así como la gestión de su participación en los servicios de la UZ. Puede ejercer los derechos de acceso, rectificación y cancelación de sus datos remitiendo un escrito al Sr. Gerente.



Escuela de Doctorado
Universidad Zaragoza

**RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS
COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE
COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: JIMENEZ MONTAÑÉS	Nombre: LORENZO	
DNI/Pasaporte/NIE: 17.724.309-A	Teléfono: 679-80-59-48	Correo electrónico: jimenezlo@salud.aragon.es
2.- Tesis Doctoral		
Título: UTILIDAD DEL PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL COMO MARCADOR DE SOBRECARGA HEMODINÁMICA EN EL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE Y DE EVOLUCIÓN NEONATAL EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO		
Autor: ALICIA MONTANER RAMÓN		
Programa de doctorado: MEDICINA		

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
<p>- Montaner Ramón A, Serrano Viñuales I, Ruiz de la Cuesta Martín C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino: experiencia en una Unidad de referencia de nivel IIIB. Bol Pediatr Arag Rioj Sor. 2018; *****</p> <p>- Montaner Ramón A, Galve Pradel Z, Fernández Espuelas C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable. An Pediatr (Barc). 2017; 86(6): 321-328.</p> <p>- Montaner A, Pinillos R, Galve Z, Boix H, Ruiz de la Cuesta C, Jiménez L, Samper P, Rite S. Brain natriuretic propeptide as an early marker of bronchopulmonary dysplasia or death in the preterm newborn. Klin Padiatr. 2017; 229(4): 223-228.</p> <p>- Montaner Ramón A, Serrano Viñuales I, Jiménez Montañés L, Ruiz de la Cuesta Martín C, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Propéptido natriurético cerebral como marcador de evolución digestiva en el recién nacido prematuro. Nutr Hosp.</p>

RENUNCIA:
<p>Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.</p> <p><lugar>, <fecha> Zaragoza 8/10/2018</p> <p><i>[Firma]</i></p> <p>Firma:</p>

De acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99, de Protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasan a formar parte del fichero de estudiantes, cuya finalidad es la gestión académica y administrativa así como la gestión de su participación en los servicios de la UZ. Puede ejercer los derechos de acceso, rectificación y cancelación de sus datos remitiendo un escrito al Sr. Gerente.



Escuela de Doctorado
Universidad Zaragoza

**RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS
COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE
COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: GALVE PRADEL	Nombre: ZENAIDA	
DNI/Pasaporte/NIE: 17752218 J.	Teléfono 670570433	Correo electrónico zenagalva@yilioo.es.

2.- Tesis Doctoral	
Título: UTILIDAD DEL PROPÉPTIDO NATRIURÉTICO CEREBRAL COMO MARCADOR DE SOBRECARGA HEMODINÁMICA EN EL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE Y DE EVOLUCIÓN NEONATAL EN EL RECIÉN NACIDO PREMATURO	
Autor: ALICIA MONTANER RAMÓN	+
Programa de doctorado: MEDICINA	

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
<p>- Montaner Ramón A, Galve Pradel Z, Fernández Espuelas C, Jiménez Montañés L, Samper Villagrasa MP, Rite Gracia S. Utilidad del propéptido natriurético cerebral en el diagnóstico y manejo del ductus arterioso permeable. An Pediatr (Barc). 2017; 86(6): 321-328.</p> <p>- Montaner A, Pinillos R, Galve Z, Boix H, Ruiz de la Cuesta C, Jiménez L, Samper P, Rite S. Brain natriuretic propeptide as an early marker of bronchopulmonary dysplasia or death in the preterm newborn. Klin Padiatr. 2017; 229(4): 223-228.</p>

RENUNCIA:
<p>Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.</p> <p><lugar>, <fecha> Zaragoza 8 Octubre 2018.</p> <p style="text-align: right;"> Firma:</p>

De acuerdo con lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99, de Protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasan a formar parte del fichero de estudiantes, cuya finalidad es la gestión académica y administrativa así como la gestión de su participación en los servicios de la UZ. Puede ejercer los derechos de acceso, rectificación y cancelación de sus datos remitiendo un escrito al Sr. Gerente.



Escuela de Doctorado
Universidad Zaragoza

**RENUNCIA DE LOS COAUTORES DE LOS TRABAJOS PRESENTADOS
COMO PARTE DE UNA TESIS DOCTORAL EN LA MODALIDAD DE
COMPENDIO DE PUBLICACIONES**

1.- Datos personales del coautor		
Apellidos: Boix Alonso	Nombre: Héctor	
DNI/Pasaporte/NIE: 52634196F	Teléfono: 645840994	Correo electrónico: hboix@vhebron.net

2.- Tesis Doctoral	
Título: Utilidad del propéptido natriurético cerebral como marcador de sobrecarga hemodinámica en el ductus arterioso persistente y de evolución neonatal en el recién nacido prematuro	
Autor: ALICIA MONTANER RAMÓN	
Programa de doctorado: MEDICINA	

3.- Publicaciones que formarán parte de la tesis y de las que el firmante es coautor
Montaner A, Pinillos R, Galve Z, Boix H, Ruiz de la Cuesta C, Jiménez L, Samper P, Rite S. Brain natriuretic propeptide as an early marker of bronchopulmonary dysplasia or death in the preterm newborn. Klin Padiatr. 2017; 229(4): 223-8.

RENUNCIA:
Renuncio a que las publicaciones anteriores puedan ser presentadas como parte de otra tesis doctoral en la modalidad de compendio de publicaciones.
<lugar>, <fecha> Barcelona 26 de junio de 2019
 Firma: Héctor Boix Alonso

Conforme a lo dispuesto en la legislación vigente (Reglamento (UE) 2016/679, de 27 de abril), de protección de datos de carácter personal, le informamos que sus datos pasarán a ser tratados por la Universidad de Zaragoza con la finalidad de tramitar la gestión académica y administrativa de sus estudiantes, así como su participación en actividades y servicios universitarios. Puede ejercer sus derechos de acceso, rectificación, limitación, oposición o portabilidad ante el Gerente de la UZ