



Universitat Autònoma de Barcelona

DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA, OBSTETRICIA, GINECOLOGÍA  
Y MEDICINA PREVENTIVA.  
ÁREA DE PEDIATRÍA

**ANÁLISIS DE LA OXIGENACIÓN TISULAR CEREBRAL Y  
ESPLÁCNICA EN EL PREMATURO EXTREMO: INFLUENCIA  
DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE Y SU TRATAMIENTO  
CON IBUPROFENO.**

TESIS PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR EN  
MEDICINA POR  
**ANA LEDO GARCÍA**

DIRECTORES

**Dr. ANTONIO CARRASCOSA LEZCANO**

**Dr. MÁXIMO VENTO TORRES**

**BARCELONA, 2015**



El **Prof. Dr. Máximo Vento Torres**, Profesor titular de Pediatría, director del grupo acreditado “Grupo de Investigación en Perinatología” del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe (Valencia) y Coordinador Nacional de la Red de Salud Materno Infantil y del Desarrollo (Retic Red SAMID RD012/0026) del Instituto Carlos III, y Jefe de Sección del Servicio de Neonatología del Hospital Universitari i Politècnic la Fe (Valencia)

CERTIFICA:

Que Ana Ledo García ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación que ha dado lugar a la memoria titulada “**Análisis de la oxigenación tisular cerebral y esplácnica en el prematuro extremo: influencia del ductus arterioso persistente y su tratamiento con ibuprofeno**”. Dicha memoria está concluida y se considera apta para optar al grado de Doctor y reúne los requisitos para su exposición y defensa ante el tribunal oportuno.

---

**Dr. Máximo Vento Torres**  
**Barcelona, marzo 2015**

---

El **Prof. Dr. Antonio Carrascosa Lezcano**, Catedrático de Pediatría de la Universitat Autònoma de Barcelona y Director del Departamento de Pediatría, Obstetricia, Ginecología y Medicina Preventiva de la Universitat Autònoma de Barcelona y jefe de servicio de Pediatría del Hospital Universitario Vall d'Hebrón.

CERTIFICA:

Que Ana Ledo García ha realizado bajo su dirección el trabajo de investigación que ha dado lugar a la memoria titulada **“Análisis de la oxigenación tisular cerebral y esplácnica en el prematuro extremo: influencia del ductus arterioso persistente y su tratamiento con ibuprofeno”**. Dicha memoria está concluida y se considera apta para optar al grado de Doctor y reúne los requisitos para su exposición y defensa ante el tribunal oportuno.

---

**Prof. Dr. Antonio Carrascosa Lezcano**  
**Barcelona, marzo 2015**

---



*A mis padres, Ángeles y Manuel, y a mi hermana Núria  
con todo mi amor, por vuestro apoyo incondicional,  
gracias por hacerlo todo posible.*

*A Jose, por tu paciencia, cariño y dedicación,  
y a nuestro hijo, que está por venir y  
que nos llena de ilusión cada momento.*

**AGRADECIMIENTOS**

---



En primer lugar, quiero agradecer al Dr. Máximo Vento, director de tesis, por transmitirme el espíritu investigador y la importancia de no dejar de hacerse preguntas. Por sus sabios consejos y experiencia, así como por su apoyo constante y su amistad desde el primer año de residencia.

Al Dr. Antonio Carrascosa, director de tesis, por su gran eficiencia y permanente disposición en la corrección de este trabajo.

A todo el personal del servicio de Neonatología, por su ayuda y desinteresada colaboración, sobre todo a Antonio, Pilar, María y muy en especial a Marta Aguar, por sus ideas, su tiempo y su integridad, ha sido un pieza clave en la realización de este proyecto.

Al responsable de la Unidad de Bioestadística del Hospital Universitario y Politécnico la Fe, por su asesoramiento y eficacia en el análisis estadístico.

A mis compañeros de Sagunto, por su apoyo y sus consejos a lo largo de estos últimos meses.

Y por último, y no menos importante, a los padres de los niños prematuros y a nuestros pequeños pacientes, por su confianza y voluntad en participar en este estudio, sin ellos la investigación no sería posible.







---

**Title: "Analysis of brain and splanchnic tissue oxygenation in very preterm infants: influence of persistent ductus arteriosus and its treatment with ibuprofen "**

**Introduction:** Presence of a haemodynamically significant ductus arteriosus (hsDA) is the most common cardiovascular abnormality in preterm infants. Left to right shunting through hsDA has been associated with impaired regional perfusion and as a consequence development of brain injury, renal insufficiency and necrotizing enterocolitis (NEC).

The growing controversy concerning the optimal management of a hsPDA underscores the need to investigate this pathologic situation and pharmacologic treatment.

Near infrared spectroscopy (NIRS) is a non-invasive, bedside technique, which can be used to monitor, mixed regional saturation ( $rSO_2$ ), and estimates of oxygen supply to the brain ( $rSO_2C$ ) and mesenteric regions ( $rSO_2M$ ).

**Objectives:** To analyse the feasibility and utility of NIRS in identifying VLBW infants who are at risk of hypo-perfusion in association with hsDA and its treatment with ibuprofen.

**Methods:** This is a prospective observational clinical study in which consecutively admitted preterm infants with gestational age (GA) < 32 weeks' gestation. All patients were enrolled before 48 hrs of life and monitored using an INVOS 5100 NIRS device. Presence of DA was routinely confirmed by echocardiography. PDA was considered haemodynamically significant when the transductal diameter was >1,5 mm and reversal diastolic flow in the abdominal aorta (DAo) was present. Statistical analysis including Bland Altman plots was performed to assess NIRS intraobserver repeatability. The IRB of HUIP La Fe approved the study protocol and informed consent was signed by parents of all participants.

**Results:** A total of 72 preterm infants were enrolled. The daily mean  $rSO_2$  for preterm infants was determined in cerebral and mesenteric sites for each group and plotted against time. We identified a differential temporary baseline  $rSO_2$  by postnatal and gestational age (GA). The results of our study show lower blood pressures during an hsDA and a lower regional cerebral and splanchnic oxygenation with an increased oxygen extraction (FOE). There was a significant relationship between reversal diastolic flow in the DAo and the  $rSO_2M$ , which remained significant after controlling for ductal size.

The effect of the ductal size on regional tissue oxygenation was studied in general regression models. The lowest  $rSO_2$  was seen in infants with a large hsDA with a different evolving pattern with respect of the studied area.

Furthermore, subsequent treatment with ibuprofen caused a sustained increase in  $rSO_2\text{-C}$  but had no further negative effect on splanchnic oxygenation, as indicated by the stable  $rSO_2\text{M}$  and FOE values.

**Discussion:** This study confirms that continuous, long-term, multisite monitoring of NIRS in premature infants is both safe and feasible.

The haemodynamic status of the DA can change rapidly with time and with altered pulmonary function. Clinical and echocardiography markers are normally used to assess haemodynamic significance in the clinical practice. Hypoperfusion and hypoxia may contribute to the development of NEC, so we hypothesized that NIRS (as an adjunct to other methods) could be useful in identifying infants with systemic steal from the DAo and therefore be at risk for intestinal hypo-perfusion.

NIRS technology provides a more comprehensive appraisal of the ductus, which may facilitate differentiating an hsDA from the innocent bystander ductus. Moreover, our study also showed that ibuprofen treatment had no further negative effect on regional oxygenation.

Finally, we have identified temporal trends in  $rSO_2$  with postnatal age and GA, and distinct  $rSO_2$  patterns in cerebral and mesenteric tracts. These changes in the  $rSO_2$  baseline over time may represent developmental maturation of the physiological control of oxygen delivery and utilization at regional organ vascular beds.

Limitations to our study include that clinicians were not blinded to saturation values; however the principal investigator was not implicated in the clinical practice.

**Conclusion:** We have demonstrated that  $rSO_2\text{-M} + \text{TAD}$  correlates with ductal steal in the DAo, and can therefore be used as an indicator of hypo-perfusion. This approach does not aim to replace echography. It's designed to support clinical judgment and provide a better understanding of the physiological processes, and monitor the response to treatment.

---

**TITULO: “Análisis de la oxigenación tisular cerebral y esplácnica en el prematuro extremo: influencia del ductus arterioso persistente y su tratamiento con ibuprofeno”**

**Introducción:** El ductus arterioso (DA) es la anomalía cardiovascular más frecuente en prematuros y se ha asociado con alteración de la perfusión regional con el subsiguiente riesgo de daño cerebral, insuficiencia renal y/o enterocolitis necrotizante (ECN) debido al cortocircuito izquierda derecha a través del mismo.

La controversia existente sobre el manejo óptimo del DA justifica la necesidad de investigar esta situación patológica así como el tratamiento médico indicado para su cierre.

La espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS) es una técnica no invasiva utilizada a pie de incubadora que se utiliza para monitorizar de forma continua la saturación regional mixta de oxígeno (rSO<sub>2</sub>). La NIRS estima el suministro de oxígeno regional, tanto cerebral (rSO<sub>2</sub>C) como mesentérico (rSO<sub>2</sub>M).

**Objetivos:** Analizar la factibilidad y la utilidad de la tecnología NIRS para identificar prematuros en riesgo de hipoperfusión tras la evaluación del DA mediante ecocardiografía, así como estimar el efecto del tratamiento con ibuprofeno.

**Métodos:** Se trata de un estudio clínico prospectivo observacional en el que se reclutaron prematuros de <32 semanas de gestación de forma consecutiva. Todos los pacientes se reclutaron antes de las 48 horas de vida y se monitorizaron mediante NIRS (modelo INVOS 5100). La presencia de DA fue estimada mediante ecocardiografía. Se consideró DA hemodinámicamente significativo (DAhs) cuando el diámetro transductal fue >1,5 mm y además presentaba flujo diastólico reverso en aorta descendente (DAo). Realizamos un análisis Bland-Altman para estimar la repetibilidad intraobservador de la tecnología NIRS. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del HUIP La Fe y todos los padres de los pacientes reclutados firmaron el consentimiento informado.

**Resultados:** Se reclutaron un total de 72 prematuros. La media diaria de rSO<sub>2</sub> en cada región evaluada se representó en función del tiempo. Se identificó un patrón evolutivo característico en cada región con el paso de los días y según la edad gestacional (EG). Los resultados de nuestro estudio mostraron cifras de tensión arterial (TA) menores y una menor oxigenación tisular regional tanto cerebral como mesentérica así como una fracción de extracción de oxígeno mayor en presencia de un DAhs.

Se encontró una relación significativa entre el flujo diastólico reverso en DAo y  $rSO_2M$  que permaneció significativa tras controlar el tamaño ductal.

El efecto del tamaño ductal en la oxigenación tisular regional se estudió en modelos de regresión. Las cifras menores de  $rSO_2$  se observaron en pacientes con un gran DAhs con un patrón evolutivo diferente según la región explorada. Además, tras el tratamiento con ibuprofeno, se observó un aumento significativo de la  $rSO_2C$  sin que hubiera efecto negativo adicional en la  $rSO_2M$  como se demuestra por la estabilidad en los valores de  $rSO_2M$  y FOE.

**Discusión:** Este estudio confirma que la monitorización continua mediante NIRS en nacidos pretérmino durante períodos prolongados, en diversas regiones simultáneas, es factible, segura y reproducible.

La hemodinámica del DA puede variar con el paso de los días y con cambios en la función pulmonar. En la práctica clínica se utilizan hallazgos clínicos junto con la ecocardiografía para estimar la repercusión hemodinámica. Hipoperfusión e hipoxia pueden contribuir al desarrollo de ECN de modo que hipotetizamos que la tecnología NIRS (junto con otros métodos) puede ser útil en la identificación de prematuros con robo ductal en DAo y, por tanto, en riesgo de hipoperfusión intestinal.

La tecnología NIRS proporciona una evaluación más exhaustiva del DA y puede ayudar a diferenciar un DAhs de un espectador inocente. Además, nuestro estudio muestra que el tratamiento con ibuprofeno no tiene efecto negativo adicional en la oxigenación regional.

Finalmente, hemos identificado patrones evolutivos de  $rSO_2$  según la edad postnatal y la EG diferentes según el territorio explorado. Estos cambios en la línea de base con el paso del tiempo pueden representar la maduración del control fisiológico de la entrega y utilización de oxígeno en los lechos vasculares regionales.

Una limitación de nuestro estudio fue que los clínicos no estuvieron enmascarados para los valores de  $rSO_2$ . Sin embargo, el investigador principal no estuvo implicado en el cuidado clínico de los pacientes.

**Conclusiones:** Nuestro estudio demuestra que  $rSO_2M$  + TAD se relacionan con el robo ductal en DAo, y por tanto, pueden usarse como indicadores de hipoperfusión. Este estudio no pretende sustituir a la ecocardiografía, sino que está diseñado para apoyar la valoración clínica de estos pacientes, proporcionar una mejor comprensión de fisiopatología, y asimismo, monitorizar la respuesta al tratamiento.





## Lista de abreviaturas

Por orden de aparición en el texto:

INE, instituto nacional de estadística

SG, semanas de gestación

PCI, parálisis cerebral infantil

UCIN, unidad de cuidados intensivos neonatales

DA, ductus arterioso

DAP, ductus arterioso persistente

RNPT, recién nacido pretérmino

RNT, recién nacido a término

EG, edad gestacional

PN, peso al nacimiento

ECN, enterocolitis necrotizante

DBP, displasia broncopulmonar

VD, ventrículo derecho

PGE<sub>2</sub>, prostaglandina E<sub>2</sub>

PGI<sub>2</sub>, prostaciclina I<sub>2</sub>

NO, óxido nítrico

VEGF, factor de crecimiento vascular

TGF- $\beta$ , factor de transformación del crecimiento  $\beta$

CE, corticoesteroides

COX, ciclooxigenasa

EMH, enfermedad de membrana hialina

CC I-D, cortocircuito izquierda derecha

TIPP, *Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterm*

GC, gasto cardíaco

VI, ventrículo izquierdo

TAD, tensión arterial diastólica

TAM, tensión arterial media

VPP, valor predictivo positivo

DAhs, ductus arterioso hemodinámicamente significativo

AI, aurícula izquierda

SIBEN, Sociedad Iberoamericana de Neonatología

PEEP, presión al final de la espiración

FDA, *Food and Drug Administration (USA)*

## ABREVIATURAS

---

LPV, leucomalacia periventricular  
RNMBPN, recién nacido de muy bajo peso al nacimiento  
RR, riesgo relativo  
ROP, retinopatía de la prematuridad  
OR, *odds ratio*  
HIV, hemorragia intraventricular  
NIRS, *Near Infrared Spectroscopy*  
rSO<sub>2</sub>, saturación regional de oxígeno  
HbO<sub>2</sub>, hemoglobina oxigenada  
HHb, hemoglobina reducida  
Caa<sub>3</sub>, citocromo oxidasa  
TOI, índice de oxigenación tisular  
HbT, hemoglobina total  
SvO<sub>2</sub>, saturación venosa de oxígeno  
AR, autoregulación  
TA, tensión arterial  
EEG, electroencefalograma  
CSOR, cociente TOI cerebral/TOI mesentérico  
AEG, adecuado a la edad gestacional  
PEG, pequeño para la edad gestacional  
FOE, fracción de extracción de oxígeno  
GCC, gastroclisis continua  
RMN, resonancia magnética nuclear  
CPAP, presión continua al final de la espiración  
FC, frecuencia cardíaca  
SaO<sub>2</sub>, saturación arterial de oxígeno  
HUiP, Hospital Universitario y Politécnico  
CR, coeficiente de repetibilidad  
DE, desviación estándar  
S, sensibilidad  
E, especificidad  
Ao, aorta  
USC, ultrasonografía cerebral  
TAC, tomografía axial computerizada  
AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios  
EMA, European Medicines Agency

SAFB-SM, *small adult SomaSensor*  
SPFB, *pediatric SomaSensor*  
CNN, *Oxyalert Neonatal Sensor*  
CVU, catéter venoso umbilical  
CF, calprotectina fecal  
ELISA, enzimoimmunoanálisis  
TNF, factor de necrosis tumoral  
Lpm, latidos por minuto  
MMSS, miembro superior  
TAS, tensión arterial sistólica  
DRT, disfunción renal transitoria  
IRT, insuficiencia renal transitoria  
RPM, rotura prematura de membranas  
APP, amenaza de parto prematuro  
IMVn, ventilación mandatoria intermitente nasal  
PSV VG, ventilación presión soporte con volumen garantizado  
AC VG, ventilación asistida controlada con volumen garantizado  
VAFO, ventilación de alta frecuencia oscilatoria  
FIO<sub>2</sub>, fracción inspiratoria de oxígeno  
NPO, nada por boca  
SPSS, *Statistical Package for Social Sciences*  
Coa, coartación de aorta  
CIV, comunicación interventricular  
BE, buena evolución digestiva  
DATam, tamaño del ductus arterioso  
RoboD, robo ductal  
VPN, valor predictivo negativo  
CPP, cociente de probabilidad positivo  
CPN, cociente de probabilidad negativo  
FSC, flujo sanguíneo cerebral  
EE, error estándar  
VCS, vena cava superior  
AMS, arteria mesentérica superior  
EII, enfermedad inflamatoria intestinal



## **INDICE DE CONTENIDOS**

---



Agradecimientos

Resumen

Abreviaturas

**Indice de Contenidos**

<b>1.ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL.....</b>	<b>29</b>
1.1.Marco de estudio.....	29
1.2.Ductus arterioso (DA).....	31
1.2.1.Generalidades. Incidencia.....	32
1.2.2.Circulación transicional. Mecanismos de cierre ductal.....	33
1.2.3.Fisiopatología e implicaciones clínicas.....	37
1.2.4.Diagnóstico. Ductus hemodinámicamente significativo.....	38
1.2.5.Líneas de tratamiento y Controversia actual.....	42
1.2.5.1.Tratamiento profiláctico.....	42
1.2.5.2.Tratamiento pre-sintomático.....	42
1.2.5.3.Tratamiento sintomático.....	43
1.3.Espectroscopia Cercana al Infrarrojo (NIRS).....	44
1.3.1.Aspectos generales.....	44
1.3.2.Fundamentos físicos.....	45
1.3.3.Aplicaciones de la tecnología NIRS en neonatología.....	47
1.3.3.1.Evaluación de la oxigenación cerebral en prematuros mediante NIRS.....	47
1.3.3.2.Evaluación de la oxigenación esplácnica en prematuros mediante NIRS.....	49
1.4.DA y tratamiento: consideraciones hemodinámicas cerebrales y NIRS.....	54
1.5.DA y tratamiento: consideraciones hemodinámicas en el territorio esplácnico y NIRS.....	55
<b>2.JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>59</b>
<b>3.HIPÓTESIS.....</b>	<b>63</b>
<b>4.OBJETIVOS.....</b>	<b>67</b>
4.1.Principal.....	69
4.2.Secundarios.....	69
<b>5.PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>	<b>71</b>
5.1.Consideraciones éticas.....	73
5.2.Tipo de estudio.....	73
5.3.Emplazamiento.....	73
5.4.Periodo de estudio.....	73
5.5.Tamaño muestral.....	74
5.6.Población del estudio.....	74
5.6.1.Criterios de inclusión.....	74
5.6.2.Criterios de exclusión.....	74
5.7.Protocolo de estudio y reproducibilidad.....	75
5.7.1.Protocolo de estudio.....	75
5.7.2.Reproducibilidad.....	78
5.8.Métodos para la obtención de datos.....	81
5.8.1.Ecocardiografía.....	81
5.8.2.Ecografía cerebral.....	86
5.8.3.Espectroscopia cercana al infrarrojo-resolución espacial: INVOS 5100.....	87
5.8.3.1.Componentes.....	87

5.8.3.2.Consideraciones técnicas .....	88
5.8.3.3.Seguridad de la piel.....	90
5.8.3.4.Monitorización cerebral.....	90
5.8.3.8.Estudio de un marcador no invasivo de inflamación intestinal: Calprotectina Fecal .....	94
5.8.3.9.Otras medidas de monitorización estándar .....	95
5.9.Tratamiento Estadístico.....	98
5.9.1.Descriptivo .....	98
5.9.2.Inferencial.....	99
<b>6.RESULTADOS .....</b>	<b>101</b>
6.1. Análisis descriptivo grupo total.....	103
6.2.Análisis descriptivo bivariante según presencia de ductus .....	109
6.3.Análisis de la oxigenación tisular regional según grupos de estudio.....	111
6.4.Análisis multivariante de la oxigenación tisular mesentérica a partir de marcadores ecocardiográficos y clínicos.....	115
6.5.Evaluación de la influencia del tamaño ductal sobre la perfusión regional cerebral y esplácnica.....	119
6.6. Análisis del efecto de la exposición a ibuprofeno en los patrones de perfusión, entrega y consumo de oxígeno cerebral y mesentérico. ....	123
6.7.Estudio de un marcador no invasivo de inflamación intestinal: Calprotectina fecal. ....	129
6.8.Estudio piloto para determinar los valores normales de perfusión cerebral y esplácnica mediante NIRS.....	131
<b>7.DISCUSIÓN .....</b>	<b>135</b>
7.1.Análisis de la oxigenación tisular regional en presencia de DA.....	137
7.1.1.Evaluación de la influencia del tamaño ductal sobre la perfusión regional cerebral y esplácnica .....	143
7.2. Análisis de la línea de base de la oxigenación tisular cerebral y esplácnica .....	145
7.2.1.Comparabilidad de diferentes sensores y dispositivos NIRS.....	146
7.3.Estudio de la exposición a ibuprofeno en los patrones de perfusión, entrega y consumo de oxígeno cerebral y mesentérico.....	149
7.4. Análisis de la calprotectina fecal según grupos de estudio .....	153
7.5.Oxigenación tisular mesentérica y patología abdominal aguda.....	155
<b>8.CONCLUSIONES .....</b>	<b>157</b>
<b>9.CONFLICTO DE INTERESES .....</b>	<b>161</b>
<b>10.REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....</b>	<b>165</b>
<b>11.ANEXOS .....</b>	<b>179</b>
1.Hoja informativa al paciente.....	181
2.Modelo de consentimiento informado.....	184
3.Notificación al ministerio fiscal .....	185
4.Declaración de cumplimiento de la ley orgánica 15/99.....	186

**INDICE DE TABLAS**

<b>Tablas 1 y 2.</b> Estudios que evalúan la oxigenación esplácnica en prematuros mediante NIRS, Near Infrared Spectroscopy .....	51
<b>Tabla 3.</b> Análisis de la reproducibilidad intra-observador para el estudio de perfusión mediante NIRS cerebral y mesentérico .....	78
<b>Tabla 4.</b> Estudio de repetibilidad intra-observador .....	81
<b>Tabla 5.</b> Características demográficas, obstétricas, perinatales y clínicas de la población total .....	106
<b>Tabla 6.</b> Variables clínicas y de laboratorio en el grupo total .....	106
<b>Tabla 7.</b> Variables de imagen y evolución gastrointestinal en el grupo total .....	108
<b>Tabla 8.</b> Variables obstétricas y perinatales estratificadas según grupo de estudio .....	110
<b>Tabla 9.</b> Variables clínicas y de laboratorio estratificadas según grupo de estudio .....	111
<b>Tabla 10.</b> Variables de evolución gastrointestinal y ecografía cerebral estratificadas según grupo de estudio .....	112
<b>Tabla 11.</b> Resultados del modelo de regresión logística empleado para predecir la existencia de robo en aorta descendente .....	117
<b>Tabla 12.</b> Resultados de modelo de regresión lineal para $rSO_2C$ .....	120
<b>Tabla 13.</b> Resultados de modelo de regresión lineal para $rSO_2M$ .....	120
<b>Tabla 14.</b> Valores de perfusión, entrega y consumo de oxígeno en los pacientes que recibieron tratamiento con ibuprofeno .....	120
<b>Tabla 15.</b> Modelo de regresión lineal múltiple para el análisis del efecto independiente de la calprotectina fecal .....	131
<b>Tabla 16.</b> Modelo de regresión de percentiles para la perfusión cerebral, $rSO_2C$ .....	133
<b>Tabla 17.</b> Modelo de regresión de percentiles para la perfusión mesentérica, $rSO_2M$ .....	134

**INDICE DE FIGURAS**

<b>Figura 1.</b> Parámetros hemodinámicos de la circulación pulmonar en el feto a término comparado con el recién nacido a término a los 2-3 días de vida .....	34
<b>Figura 2.</b> Espectro de absorción de la luz de diferentes cromóforos en el tejido .....	46
<b>Figura 3.</b> Diagrama de flujo del protocolo del estudio .....	73
<b>Figura 4.</b> Representación gráfica de la relación entre las diferencias intra-observador en la frecuencia cardíaca en 20 pacientes .....	79
<b>Figura 5.</b> Representación gráfica de la relación entre las diferencias intra-observador en la $SaO_2$ en 20 pacientes .....	79
<b>Figura 6.</b> Representación gráfica de la relación entre las diferencias intra-observador en la $rSO_2-C$ en 20 pacientes .....	80
<b>Figura 7.</b> Representación gráfica de la relación entre las diferencias intra-observador en la $rSO_2M$ en 20 pacientes .....	80
<b>Figura 8.</b> Representación de los planos ecocardiográficos y la colocación del transductor sobre el paciente .....	82
<b>Figura 9.</b> Imagen del ductus desde el plano paraesternal corto .....	83
<b>Figura 10.</b> Curva de flujo de ductus arterioso mediante doppler continuo .....	84
<b>Figura 11.</b> Imagen modo M de aurícula izquierda/raíz aórtica .....	85
<b>Figura 12.</b> Doppler pulsado en Aorta abdominal I .....	85
<b>Figura 13.</b> Doppler pulsado en Aorta abdominal II .....	86
<b>Figura 14.</b> Sistema de monitorización de espectroscopia del infrarrojo cercano .....	88
<b>Figura 15.</b> Representación gráfica del funcionamiento del espectrofotómetro NIRS, INVOS 5100 .....	89
<b>Figura 16.</b> Sensores del sistema de monitorización INVOS .....	89
<b>Figura 17.</b> Representación de la monitorización cerebral y esplácnica simultánea mediante NIRS en un prematuro extremo .....	91

<b>Figura 18.</b> Representación gráfica de la monitorización cerebral y esplácnica simultánea de un paciente pretérmino .....	92
<b>Figura 19.</b> Causas de prematuridad en porcentaje sobre 100 y orden ascendente. ....	103
<b>Figura 20.</b> Diagrama de flujo de reclutamiento de pacientes .....	104
<b>Figura 21.</b> Tipo de asistencia respiratoria en el grupo total.....	107
<b>Figura 22.</b> Representación descriptiva de la ecografía cerebral en el grupo total.....	108
<b>Figura 23.</b> Representación gráfica del patrón evolutivo de la oxigenación tisular cerebral, $rSO_2C$ , según el grupo de estudio .....	112
<b>Figura 24.</b> Representación gráfica del patrón evolutivo de la extracción de oxígeno cerebral, $FOE-C$ , según el grupo de estudio .....	113
<b>Figura 25.</b> Representación gráfica del patrón evolutivo de la oxigenación tisular mesentérica, $rSO_2M$ , según el grupo de estudio.....	114
<b>Figura 26.</b> Representación gráfica del patrón evolutivo de la extracción de oxígeno mesentérica, $FOE-M$ , según el grupo de estudio.....	114
<b>Figura 27.</b> Representación gráfica de modelo de regresión logística para predecir la existencia de hipoperfusión esplácnica.....	116
<b>Figura 28.</b> Nomograma predictivo de hipoperfusión esplácnica según datos de $rSO_2M$ y TAD .....	117
<b>Figura 29.</b> Representación gráfica de la probabilidad de hipoperfusión mesentérica según el porcentaje de robo aórtico.....	118
<b>Figura 30.</b> Representación gráfica del modelo de regresión lineal para $rSO_2C$ . ....	121
<b>Figura 31.</b> Representación gráfica del modelo de regresión lineal para $rSO_2M$ .....	122
<b>Figura 32.</b> Representación gráfica del modelo multivariante para $rSO_2M$ según evolución digestiva.....	123
<b>Figura 33.</b> Representación gráfica de la evolución de la diuresis (ml/kg/h) en el grupo DAhs .....	124
<b>Figura 34.</b> Representación gráfica de la evolución de la creatinina (mg/dl) en el grupo DAhs .....	124
<b>Figura 35.</b> Representación gráfica de la perfusión cerebral, $rSO_2C$ , en los pacientes que recibieron tratamiento con ibuprofeno.....	125
<b>Figura 36.</b> Representación gráfica de la fracción de extracción de oxígeno cerebral, $FOE-C$ , en los pacientes que recibieron tratamiento con ibuprofeno .....	126
<b>Figura 37.</b> Representación gráfica de la perfusión mesentérica, $rSO_2M$ , en los pacientes que recibieron tratamiento con ibuprofeno.....	127
<b>Figura 38.</b> Representación gráfica de la fracción de extracción de oxígeno mesentérica, $FOE-M$ , en los pacientes que recibieron tratamiento con ibuprofeno.....	127
<b>Figura 39.</b> Representación gráfica de la oxigenación tisular cerebral, $rSO_2-C$ , estratificado según evolución a cierre del DA, ductus arterioso .....	128
<b>Figura 40.</b> Representación gráfica de la oxigenación tisular mesentérica, $rSO_2-M$ , estratificado según evolución a cierre del DA, ductus arterioso .....	129
<b>Figura 41.</b> Representación gráfica de la distribución de los valores de calprotectina fecal (CF) (ug/g) .....	130
<b>Figura 42.</b> Estudio piloto de los valores normales de perfusión cerebral, $rSO_2C$ , en prematuros estables.....	131
<b>Figura 43.</b> Estudio piloto de los valores normales de perfusión mesentérica, $rSO_2M$ , en prematuros estables.....	133

**ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL**

---



## 1.ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL

### 1.1.Marco de estudio:

En nuestro país, según datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), nacen anualmente, alrededor de 4000 prematuros menores de 32 semanas de gestación (SG). Esto supone el 0,8% de todos los recién nacidos. A pesar del descenso en la tasa de natalidad en los últimos años esta incidencia se mantiene constante debido, entre otros, al aumento de edad materna y a las técnicas de reproducción asistida con el consecuente aumento del número de gestaciones múltiples.

La incidencia es similar en Europa, donde se producen 25.000 nacimientos anuales de neonatos prematuros. En otros países como EEUU, la incidencia anual de prematuridad global se sitúa en el 12,5%, y aproximadamente un 2,2% son < de 32 SG (1, 2).

Durante la última década, la supervivencia ha mejorado, sobre todo en prematuros extremos. Los nacidos en centros especializados de alto riesgo, especialmente aquellos con un elevado volumen de ingresos, tienen mejores resultados a corto plazo comparados con los niños trasladados después de nacer (1).

Sin embargo, a pesar de los avances en el cuidado obstétrico y neonatal, la incidencia de complicaciones médicas asociadas a la prematuridad se ha mantenido relativamente estable, a pesar de la mejoría en la supervivencia. En recién nacidos menores de 28 SG, la mortalidad se sitúa alrededor del 20% y aproximadamente un 25% sobrevivirán con algún tipo de secuela como parálisis cerebral infantil (PCI) o bajo coeficiente intelectual (3).

En EEUU se calcula que el gasto sanitario generado anualmente por niños prematuros supone la mitad del gasto hospitalario para el cuidado de recién nacidos, situándose esta cifra en 18 billones de dólares anuales (1).

Los pacientes prematuros van a precisar un elevado soporte asistencial, tanto en el periodo neonatal como el resto de su vida, ya que en muchas ocasiones presentarán algún tipo de secuela que requerirá asistencia sanitaria continuada. La mayoría de las investigaciones sobre las estrategias de gestión para los RNPT se han centrado en la prevención de las complicaciones de la prematuridad. Dado que estas complicaciones están estrechamente relacionadas con trastornos del neurodesarrollo, se espera una reducción en su incidencia y en la gravedad a largo plazo.

Por tanto, en la actualidad, los esfuerzos se centran en mejorar técnicas diagnósticas y terapéuticas, de modo que, la prevención de secuelas es un reto diario en las unidades de cuidados intensivos neonatales (UCIN). Las líneas de investigación tienen

un objetivo común: implementar la supervivencia sin aumentar el número de niños con discapacidad.

## **1.2.Ductus arterioso**

### **1.2.1.Generalidades. Incidencia**

El ductus arterioso (DA) es una estructura vascular indispensable en la circulación fetal, cuyo origen embrionario es el sexto arco aórtico. Su función es comunicar la arteria pulmonar izquierda con la aorta descendente. Durante la circulación fetal favorece un cortocircuito pulmonar sistémico, con un diámetro aproximado de 5-10 mm, similar a la aorta descendente (4).

Tras el nacimiento se produce el cierre funcional en las primeras 72 horas de vida y, posteriormente el cierre anatómico definitivo, a las 2-3 semanas de nacer. La persistencia del DA (DAP) más allá de los 3 días de vida, se debe a una alteración en la adaptación al medio extrauterino y se considera la anomalía cardiovascular más frecuente en el recién nacido prematuro (RNPT) (5).

En recién nacidos a término (RNT) la incidencia del DAP se estima en 1 de cada 5.000 recién nacidos vivos (4). Mediante ecocardiografía doppler se ha comprobado que en el RNT el cierre funcional ductal se produce espontáneamente en el 50% a las 24 horas, en el 90% a las 48 horas y en todos a las 72 horas de vida (6-9).

Sin embargo en nacidos pretérmino, la incidencia de DAP aumenta con la disminución de la edad gestacional (EG). Se estima la incidencia de DAP en el 53% de los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación (SG) y hasta en el 65% de los menores de 30 SG con distrés respiratorio severo (10). Si nos referimos al peso al nacimiento (PN), la incidencia global es del 40-70 % en nacidos pretérmino con peso inferior a 1.000 g y hasta en el 80% en menores de 750 g, aunque estos datos pueden variar según los estudios (10, 11). De todos ellos, al menos el 60-70% va a requerir tratamiento para inducir el cierre ductal (8).

La persistencia patológica del DA se ha asociado a incremento de la mortalidad perinatal (12), y al desarrollo de diversas comorbilidades: patología isquémica o hemorrágica cerebral (13-16); enterocolitis necrotizante (ECN) (17), hipoperfusión renal (18) e insuficiencia renal secundaria, así como afectación pulmonar con edema, hemorragia pulmonar y aumento de la incidencia de displasia broncopulmonar (DBP)(19, 20).

### 1.2.2. Circulación transicional. Mecanismos de cierre ductal

El DA es una estructura vascular esencial durante la vida fetal. Intraútero, la sangre desaturada que eyecta el ventrículo derecho (VD) sale por las arterias pulmonares, el 80-90 % pasa a través del DA hacia la aorta y de aquí se dirige a la placenta, donde se produce el intercambio gaseoso. Debido a las elevadas resistencias vasculares pulmonares, sólo un 6-8% de la sangre procedente de las arterias pulmonares pasará a los pulmonares para satisfacer sus necesidades metabólicas (21).

Los factores que contribuyen a mantener patente el ductus durante el periodo fetal, son una combinación de factores neuro-humorales, concentración de oxígeno y de las peculiaridades de la estructura del musculo liso de la pared vascular ductal.

Histológicamente, la capa media del DA está compuesta por fibras musculares lisas dispuestas de modo longitudinal y helicoidal, dentro de un tejido elástico concéntrico, lo que facilita su contracción y acortamiento. Esta composición difiere de la estructura de la aorta y la arteria pulmonar (22).

En el feto las concentraciones de prostanoïdes, prostaglandina  $E_2$  ( $PGE_2$ ) y prostaciclina  $I_2$  ( $PGI_2$ ), son elevadas debido a la producción por la placenta y a la ausencia del metabolismo a nivel pulmonar.

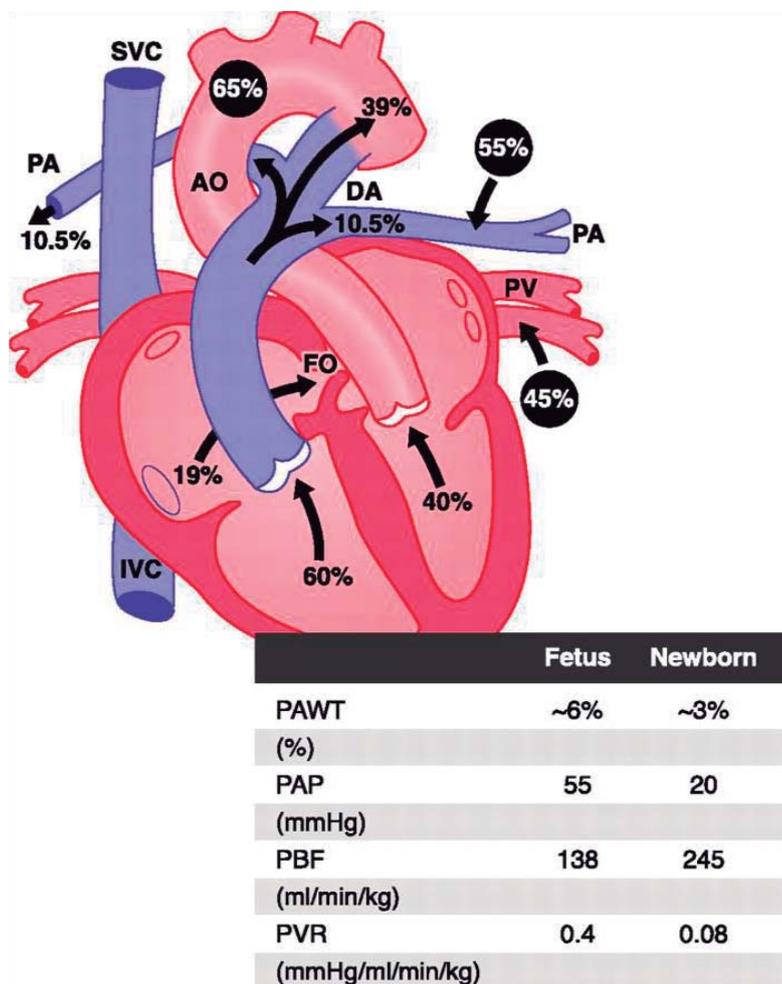
En situación de hipoxia fetal, el ductus se mantiene abierto. Tras el nacimiento, con la primera inspiración se expanden los pulmones y aumenta la tensión superficial de oxígeno, se produce vasodilatación pulmonar y disminución de las resistencias vasculares pulmonares. Con el aumento de la tensión de oxígeno, se inhiben los canales de potasio voltaje dependientes en el músculo liso y aumenta el calcio intracelular. Al mismo tiempo una disminución de los niveles circulantes de  $PGE_2$  y  $PGI_2$ , así como de óxido nítrico (NO) contribuyen a mantener la vasoconstricción ductal inicial. En una primera etapa se produce el cierre ductal funcional y posteriormente el cierre anatómico definitivo. El mecanismo a través del cual el aumento de la  $PaO_2$  induce el cierre ductal se desconoce y sigue siendo objeto de numerosos estudios.

Al desaparecer la conexión entre la aorta y la placenta aumentan las resistencias vasculares sistémicas y se produce una inversión del cortocircuito sanguíneo, que pasa de ser de derecha-izquierda durante la etapa fetal a convertirse en izquierda-derecha al nacimiento.

El éxito en la contracción a nivel local induce la formación de una "zona hipóxica" que inicia los mecanismos de muerte celular y la producción de diversos factores de crecimiento (*factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)* y *factor de transformación del crecimiento  $\beta$  (TGF- $\beta$ )*) que inducen la remodelación vascular y el cierre anatómico

definitivo (23). Una inadecuada formación de esta zona hipóxica podría explicar la reapertura ductal, hecho que se produce con cierta frecuencia en el RNPT tras la confirmación de su cierre mediante ecocardiografía (24). Finalmente se produce el cierre anatómico con la formación de una banda fibrosa sin luz en su interior denominada ligamento arterioso.

Recientemente, en diversos estudios epidemiológicos, se ha propuesto a la trombocitopenia como factor predictor independiente de fallo en el cierre ductal (25, 26). También se ha demostrado que tras el nacimiento se produce un reclutamiento de plaquetas en la luz ductal, de modo que éstas, mediante sellado trombótico, podrían tener un papel crucial en la constricción y el remodelamiento vascular (25). Sin embargo, este hallazgo tiene que ser confirmado en estudios clínicos y experimentales.



**Figura 1.** Parámetros hemodinámicos de la circulación pulmonar en el feto a término comparado con el recién nacido a término a los 2-3 días de vida. Los círculos negros representan la saturación de oxígeno de la hemoglobina fetal. AO, aorta; PA, arteria pulmonar; PV, vena pulmonar; PVR, resistencia vascular pulmonar; DA, ductus arterioso; IVC, vena cava inferior; FO, foramen oval; PWT, grosor de la pared de la arteria pulmonar; PAP, presión en la arteria pulmonar. Adaptado de Gao Y. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn (27).

### 1.2.3. Fisiopatología e implicaciones clínicas

El factor más relevante que se ha asociado con la presencia de DA, ha sido la prematuridad, además su incidencia está inversamente relacionada con la EG. Uno de los mecanismos implicados en el fallo del cierre ductal se debe a las características histológicas peculiares del tejido ductal, en el prematuro presenta menor tono intrínseco y menor número de fibras musculares, lo que aumenta la probabilidad de fracaso en el cierre ductal (28).

Cabe reseñar que el prematuro presenta unas concentraciones más elevadas de sustancias como PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub> y NO y además la pared ductal es más sensible a sus propiedades vasodilatadoras (28).

En estudios epidemiológicos y experimentales se ha comprobado que la administración prenatal de corticoesteroides (CE) parece disminuir la sensibilidad del tejido ductal a la acción vasodilatadora de la PGE<sub>2</sub>, esto podría explicar la disminución de la incidencia del DAP en RNPT en madres que han recibido maduración pulmonar previa al parto (29, 30). Aunque existe controversia acerca de si la menor incidencia de DAP se debe a la menor sensibilidad ductal a los prostanoides o a la disminución de la incidencia de distrés respiratorio.

La inflamación y la infección se han relacionado con el DAP, así como con su reapertura y con la escasa respuesta al tratamiento médico con inhibidores de la enzima ciclooxigenasa (COX), debido al aumento de la producción de prostaglandinas circulantes (31).

Otros factores que se han asociado al DAP son administración prenatal de sulfato de magnesio (32), la fototerapia (33), la hemorragia prenatal, la gestación múltiple y la diabetes materna (34).

Al nacimiento, las presiones en la aorta y en el territorio pulmonar se igualan, por lo que no se establece paso de flujo a su través. En ausencia de patología pulmonar, las presiones pulmonares disminuyen progresivamente y si el ductus permanece abierto, se establece un cortocircuito sanguíneo izquierda-derecha (CC I-D). Como consecuencia, se produce un paso excesivo de sangre al territorio vascular pulmonar junto disminución del flujo sanguíneo sistémico e hipoperfusión periférica. Las consecuencias clínicas de este "robo ductal" dependen del grado del cortocircuito y de la respuesta compensatoria de los órganos implicados (35).

En el pretérmino con enfermedad de membrana hialina (EMH), las resistencias pulmonares persisten elevadas de modo que se puede producir un cortocircuito derecha izquierda a través del ductus, provocando aún mayor hipoxia. El tratamiento con

surfactante reduce la gravedad de la enfermedad pulmonar y puede provocar disminución de las resistencias vasculares pulmonares con incremento del CC I-D (36).

El excesivo paso de flujo sanguíneo a través del DA, produce sobrecarga de volumen sanguíneo en el lecho pulmonar; en prematuros con menor presión oncótica y aumento de la permeabilidad capilar, el DAP genera edema y disminución de la distensibilidad pulmonar, aumentando la necesidad de soporte respiratorio, necesidades de oxígeno y el riesgo de hemorragia pulmonar (10). Clásicamente estudios epidemiológicos han asociado la presencia de DAP con DBP (19), sin embargo, datos del TIPP (Ensayo de Profilaxis con Indometacina en Pretérminos) parecen indicar que el cierre profiláctico del ductus no disminuye la incidencia de DBP (37). Tampoco la disminuye el cierre quirúrgico precoz (38). De modo que hasta el momento no se ha podido establecer una clara relación causal, aunque cabe decir que estos resultados han de ser interpretados con cautela debido a que el criterio para considerar DBP difiere de unos estudios a otros.

Como medida para compensar el CC I-D, el VI incrementa el gasto cardíaco (GC) aumentando el volumen minuto, para mantener el flujo sanguíneo. Esta capacidad compensatoria va a depender de la magnitud del cortocircuito. De modo que cuando se produce un hiperaflujo superior al 50% del gasto del VI, éste fracasa y se produce robo de flujo a nivel sistémico, con la consecuente disminución de la tensión arterial diastólica (TAD). La respuesta del organismo se basa en mecanismos de adaptación junto con aumento de la extracción tisular de oxígeno y vasoconstricción arteriolar reactiva cutánea, muscular y ósea y en último lugar en los territorios esplácnico y renal (38).

Por tanto, el DA moderado o grande determina un robo diastólico de flujo sanguíneo a nivel aórtico que ocasiona hipoperfusión de órganos vitales cuya perfusión es presión-pasiva, disminuyendo el flujo sanguíneo mesentérico y renal con el consecuente aumento de ECN (39) y de insuficiencia renal (18) según diversos consensos y estudios epidemiológicos.

En el cerebro se han detectado alteraciones en el flujo sanguíneo y en la oxigenación, mediante ecografía doppler y espectroscopia, respectivamente, en presencia de DA. Estas alteraciones se han relacionado con aumento del riesgo de desarrollar patología isquémica o hemorrágica cerebral (13-16).

A pesar de ser una patología relativamente frecuente, son escasos los estudios que establecen causalidad en relación a las morbilidades citadas, y sigue habiendo muchas controversias e incertidumbres al respecto (40).

Los hallazgos clínicos que pueden aparecer en presencia de DA son:

- Soplo cardíaco continuo a nivel infraclavicular.

- Pulsos saltones (pulso celer).
- Precordio hiperdinámico
- Taquicardia
- Disminución de la tensión arterial media (TAM) y diastólica (TAD).
- Aumento de la presión de pulso diferencial.
- Taquipnea, aumento de los episodios de apnea, aumento de la asistencia respiratoria o imposibilidad para el destete, hepatomegalia, intolerancia digestiva, disminución de la diuresis, acidosis metabólica.

Sin embargo estos hallazgos no son de gran valor para diagnosticar un DA precozmente, ya que muchos de ellos son de aparición tardía (41), varían según la EG, la existencia de patología previa, el peso y la magnitud del cortocircuito. La presencia de un soplo cardíaco continuo y un precordio hiperdinámico tiene alto valor predictivo positivo (VPP) el 6º día de vida, pero es muy poco sensible durante los primeros días.

La radiografía de tórax es una técnica que puede ayudar en el diagnóstico del DAP. A medida que aumenta la magnitud del CC I-D, se puede observar un aumento de la silueta cardíaca y de las marcas vasculares pulmonares.

#### **1.2.4. Diagnóstico. Ductus hemodinámicamente significativo**

Hasta el momento la ecocardiografía es el “gold standard” para el diagnóstico de DAP. La combinación de la ecocardiografía bidimensional junto con el Doppler color diagnostica de manera precoz el DAP, con una sensibilidad y especificidad muy superior a la clínica. Actualmente es la técnica de elección para el diagnóstico anatómico y hemodinámico de DAP. Se recomienda realizar siempre ecocardiografía antes de iniciar tratamiento debido a que, aunque es muy infrecuente, hay que descartar la existencia de una cardiopatía congénita en la que el flujo sistémico o pulmonar dependan del ductus.

Mediante ecocardiografía se evalúa el tamaño del ductus, la dirección del flujo y sus efectos sobre la circulación sistémica y pulmonar. A pesar de los múltiples avances en este campo, no existe acuerdo unánime para definir unos criterios ecocardiográficos estrictos que se correlacionen con hipoperfusión y aumento de morbilidad.

La definición actual de DA hemodinámicamente significativo (DAhs) es problemática porque se basa principalmente en el diámetro transductal. Clásicamente, un diámetro mayor de 1.5 mm se ha asociado a hipoperfusión regional (42, 43), además el diámetro ductal precoz predice la persistencia del DA y el fallo en su cierre espontáneo (43). Sin embargo, esta definición está limitada porque no tiene en cuenta el peso del paciente, la EG, o la clínica asociada. Otros criterios que se utilizan para definir un DAhs

son: flujo continuo a través del DA, flujo retrógrado en aorta descendente, distensión de la aurícula izquierda (AI), cociente AI/Aorta descendente, relación tamaño ductal/diámetro de aorta descendente superior a 0,5, disminución del GC del ventrículo derecho (VD).

Según Evans y colaboradores los mejores marcadores de DAhs son la combinación del diámetro ductal medido por doppler color y el flujo diastólico retrógrado en aorta abdominal (postductal) (44).

Sehgal y McNamara han propuesto un sistema de estratificación de la repercusión ductal, que se basa en la combinación de hallazgos clínicos, ecocardiográficos y de laboratorio(45).

A pesar de todo lo anterior, sigue siendo objeto de debate y continua investigación, no sólo la decisión de iniciar tratamiento para inducir el cierre ductal, sino también, cómo y cuando debe iniciarse; aspectos que aún no han sido aclarados (46-48). El grupo de consenso clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN), recomienda tratar siempre un DA con repercusión hemodinámica, para evitar la aparición de comorbilidades, muchas de ellas implicadas en el neurodesarrollo, así como complicaciones potencialmente letales (35).

Aunque es de crucial importancia la valoración individualizada de cada prematuro, evaluando la repercusión hemodinámica y respiratoria del DAP, la EG, así como los potenciales beneficios y efectos secundarios del tratamiento (35).

### **1.2.5.Líneas de tratamiento y Controversia actual**

El tratamiento actual del DAP incluye 3 estrategias terapéuticas y su combinación: (i) Manejo conservador con tratamiento de soporte; (ii) Tratamiento farmacológico con inhibidores de la COX y, (iii) Cierre quirúrgico. Respecto al tratamiento de soporte son pocos los autores que lo defienden como única opción en presencia de DAhs. En cuanto al tratamiento médico y la ligadura quirúrgica, hasta la fecha no existe suficiente evidencia que soporte la preferencia de un tratamiento sobre otro (49). Sin embargo, es práctica clínica habitual utilizar el tratamiento médico como primera opción terapéutica y proceder al cierre quirúrgico cuando existen contraindicaciones para el tratamiento médico o han fracasado varias tandas de tratamiento con inhibidores de la COX (50).

El manejo conservador está basado en diversas estrategias como la restricción de fluidos. Aunque la mayoría de estudios al respecto se realizaron hace casi 30 años (51), los resultados de la colaboración Cochrane del 2008 indican que mediante la restricción del aporte fluidos en nacidos pretérmino se consigue disminución significativa del peso

respecto al nacimiento y consecuentemente disminuye el riesgo de DA, ECN y muerte. El grupo de consenso de la SIBEN considera prudente evitar las infusiones en “bolo” e individualizar estrictamente los aportes para conseguir un balance negativo(35).

Otra de las estrategias del manejo conservador es evitar el uso de diuréticos, la administración de furosemida no se recomienda debido a que produce aumento de la síntesis renal de PGE<sub>2</sub> y podría aumentar no sólo la prevalencia del DA, sino disminuir el efecto de los inhibidores de la COX (52, 53).

También se preconiza que el mantenimiento de un hematocrito superior a 40% puede aumentar la resistencia vascular pulmonar y disminuir el CC I-D, aunque no existen ensayos clínicos que hayan evaluado su utilidad (54).

Por último, el aumento de la presión positiva espiratoria (PEEP) parece disminuir el CC I-D y aumentar el flujo sanguíneo sistémico (55).

Son escasos los estudios en los que el DA se trata exclusivamente con manejo conservador. Existe un estudio prospectivo en el que los autores concluyen menores tasas de DBP y desarrollo de ECN en el grupo tratado de forma conservadora (55). Sin embargo no existe suficiente evidencia que apoye esta práctica clínica.

Parece una aproximación acertada tratar únicamente con manejo conservador a los que presentan un DA de pequeño tamaño en el período neonatal tardío (35, 56).

En cuanto al tratamiento médico, existen dos fármacos inhibidores no selectivos de la enzima COX que han sido aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA): la indometacina y el ibuprofeno.

La efectividad de ambos inhibidores de la COX para lograr el cierre del DA ha sido evaluada en varias revisiones sistemáticas (50, 56-58). Ambos fármacos son igualmente eficaces en la inducción del cierre primario del DA, con tasas de éxito que varían entre el 60-80%, 66-70% en menores de 32 SG. Se ha descrito menor eficacia y mayor tasa de reapertura con menor EG y menor PN, en general cuanto más inmaduro es el prematuro, más difícil es inducir el cierre ductal mediante fármacos, sobre todo en menores de 26 SG (59).

Al mismo tiempo, cuando la EG es mayor de 33-34 SG, la sensibilidad del tejido ductal a la PGE<sub>2</sub> disminuye drásticamente, por lo que el efecto de los inhibidores de la COX es mucho menor. Otro factor importante es la edad postnatal, si el tratamiento se inicia precozmente (entre los 2 y 5 días de vida), se logra mayor efectividad en la tasa de cierre del DA (8, 59, 60).

Tampoco se encuentran diferencias entre la indometacina y el ibuprofeno en las tasas de mortalidad hospitalaria y neonatal total, tasa de reapertura del DA, necesidad de cierre quirúrgico, grado de HIV, leucomalacia periventricular (LPV), días hasta alcanzar la

alimentación enteral completa, ROP, DBP, duración de la asistencia respiratoria, días de oxígeno suplementario, duración de la hospitalización y fracaso del cierre con 3 dosis (35).

Ohlsson en su último metaanálisis de la colaboración Cochrane que incluye 27 ensayos clínicos, indica que el riesgo de desarrollar ECN fue menor en los pacientes tratados con ibuprofeno (oral o iv) comparado con indometacina (oral o iv) RR 0,68 (0,47-0,99). Como ya se conocía previamente, también se asocia al tratamiento con indometacina mayor incidencia de oliguria e insuficiencia renal transitoria (50).

Ambos fármacos pueden tener numerosos efectos adversos porque producen constricción vascular no selectiva del territorio ductal, afectando a las arterias coronarias, cerebrales, renales e intestinales. En estudios experimentales la indometacina se ha asociado con mayor reducción en el flujo sanguíneo coronario (61), cerebral y mesentérico (62, 63). Está contraindicada tanto la administración de indometacina como ibuprofeno en presencia de insuficiencia renal, oligoanuria grave, creatinina > 2,5 mg/dl, trombopenia inferior a 25.000 plaquetas, hemorragia activa y/o ECN.

A pesar de estudios con resultados dispares, no se ha demostrado una asociación clara entre ECN o perforación intestinal y el uso de inhibidores de la COX. Según algunas investigaciones, en recién nacidos de muy bajo peso al nacimiento (RNMBPN) la administración precoz (64, 65) o prolongada de indometacina (66) constituye un factor de riesgo independiente para el desarrollo de patología intestinal como ECN o perforación intestinal (64, 67). Este riesgo es aún mayor cuando se utiliza indometacina junto con hidrocortisona (68).

Existen estudios que evalúan la utilidad de la monitorización del tratamiento farmacológico guiado por ecografía, cuya finalidad es tratar con el menor número de dosis necesarias para inducir el cierre ductal. Con esta aproximación terapéutica no se producen diferencias en la tasa de cierre, reapertura, ni necesidad de cierre quirúrgico y se obtiene la ventaja de disminuir la morbilidad atribuible al tratamiento (69-71). Sin embargo, esta aproximación requiere entrenamiento y disponibilidad de la ecocardiografía de forma reiterada.

En los últimos años se está evaluando la utilidad del paracetamol, inhibidor no selectivo de la COX, para el tratamiento del DA en prematuros. Inicialmente, 4 pequeñas series de casos presentaban resultados positivos referentes al uso de paracetamol tanto en su administración oral como intravenosa (72). En todos los casos se utilizó para tratar RNPT con DAhs en los que el tratamiento con ibuprofeno había fallado o estaba contraindicado. Hasta la fecha existen 2 ensayos clínicos aleatorizados que comparan paracetamol con ibuprofeno para el tratamiento del DAP, ambos en su preparación oral, y no se encuentran diferencias en la tasa de cierre ductal ni en la reapertura (73, 74). En uno

de los ensayos observan menor incidencia de hiperbilirrubinemia y hemorragia gastrointestinal en el grupo tratado con paracetamol, pero no hay diferencias significativas en cuanto a seguridad y efectos adversos (73).

Se ha creado un protocolo de la Colaboración Cochrane cuyos objetivos principales durante los próximos años, van a ser evaluar la seguridad y eficacia del paracetamol frente a placebo, indometacina o ibuprofeno. Por lo tanto, tendremos que esperar a los resultados de este estudio para poder evaluar con evidencia suficiente el fármaco más idóneo para el tratamiento de la PDA (75).

En la actualidad, la mayor parte de unidades neonatales utilizan ibuprofeno intravenoso como fármaco de primera elección para inducir el cierre ductal en el prematuro extremo. En Europa el ibuprofeno intravenoso se comercializa con el nombre de Pedeia® (concentración de 5 mg/ml en frasco ampolla de 2 ml). Se han descrito casos de hipertensión pulmonar asociada al uso de ibuprofeno trometanol (76) y, parece que la forma L-lisina es más segura (77).

Actualmente el cierre quirúrgico, necesario en el 8-14% de los casos, queda relegado a una segunda opción terapéutica cuando ha fallado el tratamiento médico o cuando existe contraindicación para su uso. Esto se debe al riesgo de complicaciones, algunas de ellas reversibles como neumotórax, infecciones, atelectasias o hemorragia y otras irreversibles como quilotórax o lesión del nervio laríngeo recurrente (78). La mortalidad varía según series entre el 0-10% (79). Además, no es infrecuente que se produzca el síndrome postligadura quirúrgica que consiste en disfunción ventricular izquierda, hipotensión con necesidad de soporte inotrope y edema pulmonar con fallo en la oxigenación (80).

Kabra en el estudio TIPP encontró asociación entre la ligadura quirúrgica y riesgo de desarrollar DBP, ROP y peor evolución neurológica. Aunque no es posible determinar si esta relación refleja causalidad o si fue consecuencia de una mayor exposición al DA (37). En 2008 una revisión sistemática de la colaboración Cochrane concluye que el cierre quirúrgico precoz (durante los primeros 3 días de vida) no disminuye la mortalidad ni la incidencia de DBP, de modo que, debido a las potenciales complicaciones tanto a corto como a largo plazo de la ligadura quirúrgica, no estaría indicada en el manejo del RNPT (38).

Recientemente en un metaanálisis realizado por Weisz en el que se analizan 39 estudios observacionales y un ensayo clínico aleatorizado, parece que, comparado con el tratamiento médico, el cierre quirúrgico disminuye la mortalidad (OR 0,54 (0,38-0,77)) pero incrementa el riesgo de DBP, ROP y secuelas neurológicas en los pacientes que sobreviven (81).

### **1.2.5.1. Tratamiento profiláctico**

Los beneficios a corto y a largo plazo del uso profiláctico de indometacina (en las primeras 24 horas de vida) han sido ampliamente evaluados. En 2002 en una revisión sistemática que incluye 19 ensayos clínicos se observa que el tratamiento con indometacina disminuye la incidencia de DA sintomático, HIV severa (13 vs 9%) y la necesidad de cierre quirúrgico. Sin embargo, aumenta 1,5 veces el riesgo de desarrollar DBP, así como las necesidades de oxígeno adicional a partir del 3º día de vida y no mejora la supervivencia libre de discapacidad a los 18 meses (82, 83).

Del mismo modo, un meta-análisis que incluye 7 ensayos clínicos aleatorizados en los que se evalúa la profilaxis con ibuprofeno frente a placebo, indica que no existen diferencias en cuanto a incidencia de mortalidad, HIV o DBP; sin embargo, se observó una mayor tasa de hipertensión pulmonar grave y de insuficiencia renal transitoria en el grupo tratado con ibuprofeno (84).

En consecuencia, con la evidencia disponible hasta el momento, se desaconseja el uso de los inhibidores de la COX para inducir el cierre profiláctico del DAP. Además tampoco se recomienda realizar nuevos estudios al respecto. Esto se debe a que no se han encontrado beneficios en la evolución a largo plazo y la exposición a indometacina o ibuprofeno no está exenta de riesgos, en una población en la que está descrita una tasa de cierre espontáneo alrededor del 60%.

### **1.2.5.2. Tratamiento pre-sintomático**

Esta aproximación de tratamiento se basa en identificar mediante ecocardiografía en las primeras 72 horas de vida a los pacientes más vulnerables, en los que no se ha producido el cierre precoz espontáneo. En esta fase, el DAP es silente desde el punto de vista clínico (41). Evans propone realizar ecografía precoz en las primeras 6 horas de vida en prematuros de riesgo e iniciar tratamiento si el DAP mide más de 2 mm. Según diversos autores el tratamiento pre-sintomático (entre las 24 horas y el 5º día de vida) evitaría la activación de la cascada fisiopatológica que desencadena la morbilidad atribuible al DA (HIV, hemorragia pulmonar, DBP, ECN, ROP, LPV) (11).

Un estudio experimental en un modelo animal pretérmino, demuestra alteraciones en la mecánica pulmonar y detención en la alveolarización tras 14 días de exposición a un DAP moderado, alteraciones que no se producen cuando se induce el cierre presintomático del mismo (85, 86). Otro dato a favor del cierre pre-sintomático sería la

mayor respuesta al tratamiento farmacológico cuando éste se instaura precozmente (11, 87).

Sin embargo, en un meta-análisis en el que se evalúan los resultados de 3 ensayos clínicos, el tratamiento pre-sintomático con indometacina reduce la incidencia de DAP sintomático y la duración del tratamiento con oxígeno adicional, pero no existen diferencias en la tasa de mortalidad, DPB, HIV, ROP o duración de la ventilación asistida. Cabe destacar que no se recogen datos de supervivencia libre de discapacidad neurológica a largo plazo (88). Posteriormente a esta revisión se han publicado 3 ensayos clínicos que evalúan el tratamiento pre-sintomático frente a placebo: Van Overmeire compara el tratamiento con indometacina a los 3 vs 7 días de vida y observa una mayor incidencia de efectos secundarios renales cuando se administra a los 3 días, sin diferencias en el resto de variables (87). Aranda, en un ensayo clínico controlado de placebo frente a ibuprofeno, con 136 prematuros menores de 30 SG, obtuvo menor necesidad de tratamiento de rescate y menor tasa combinada de muerte (31 vs 53%  $p < 0,005$ ) en el grupo que recibió ibuprofeno. También observó una tendencia hacia menor incidencia de LPV (0% vs 6%,  $p = 0,057$ ) (11). El último ensayo clínico que evalúa esta aproximación terapéutica, DETECT trial, tuvo que interrumpirse precozmente debido a un problema en el suministro de indometacina. Se llegaron a aleatorizar 48 pacientes en el grupo placebo y 44 en el grupo indometacina. No se encontraron diferencias en la incidencia de muerte o desarrollo de HIV o LPV. El grupo tratado con indometacina tuvo menor necesidad de tratamiento adicional (20% vs 40%), menor incidencia de hemorragia pulmonar (2% vs 21%) y una tendencia no significativa hacia menor HIV y LPV (4,5% vs 14,5%). Aunque es posible que la interrupción precoz del tratamiento afectara a la capacidad del estudio de encontrar diferencias ya que no se alcanzó el tamaño muestral (89).

El grupo de Consenso Clínico de la SIBEN en 2008, con la evidencia disponible hasta el momento, se inclinó por el tratamiento precoz, aunque es fundamental la valoración individualizada de cada caso (35).

### **1.2.5.3. Tratamiento sintomático**

Según la red Vermont Oxford el DAP sintomático se define mediante ecocardiografía: evidencia de DA con CC I-D o mediante signos clínicos evidentes de cortocircuito I-D: soplo continuo, precordio hiperdinámico, pulsos saltones, presión de pulso elevada e insuficiencia cardíaca congestiva; hallazgos radiográficos: aumento de las marcas vasculares pulmonares o cardiomegalia o bien, aumento en la necesidad de oxígeno adicional.

Esperar a iniciar tratamiento en los pacientes que desarrollan sintomatología tiene la ventaja de evitar los efectos secundarios del tratamiento innecesario, ya que durante la primera semana de vida se va a producir el cierre espontáneo en el 30-65% de los pacientes (7, 8).

Al mismo tiempo, uno de los inconvenientes de esta vertiente es que se ha demostrado que el tratamiento tardío, tanto con indometacina como con ibuprofeno, es menos eficaz en inducir el cierre ductal (11, 87). Además, se han descrito tasas de DBP hasta en el 50% de los RNPT de extremado bajo peso cuando se utiliza esta estrategia terapéutica (8). Existe un ensayo clínico multicéntrico realizado en la década de los 80 (The National Collaborative Trial) en el que se observó que no existía beneficio en tratar un DAP al inicio de presentar sintomatología frente a retrasar el tratamiento en uno o dos días (90).

De modo que, aunque no existe una indicación clara al respecto, el manejo más lógico teniendo en cuenta la investigación actual, sería iniciar tratamiento médico justo antes de que el DA sea sintomático. Sin embargo, esta decisión debe basarse no sólo en criterios ecocardiográficos, sino también, en la necesidad de soporte respiratorio y en la valoración de la repercusión en la perfusión regional (cerebral, renal, intestinal).

En el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario y Politécnico (HUiP) la Fe es práctica clínica habitual realizar despistaje precoz mediante ecocardiografía entre las 24 y 72 horas de vida en los pacientes menores de 28 SG y entre las 28-32 SG en pacientes en riesgo de presentar DAP como enfermedad de membrana hialina, aumento de la necesidad de soporte respiratorio, sepsis o signos clínicos de hipoperfusión regional. Según el protocolo del servicio el medicamento de elección es el ibuprofeno intravenoso (Pedeo®, preparación 5 mg/ml) con 3 dosis administradas en infusión durante 30 minutos cada 24 horas, la primera dosis de 10 mg/kg y las restantes a 5 mg/kg.

### **1.3. Espectroscopia cercana al infrarrojo - de resolución espacial**

#### **1.3.1. Aspectos generales**

La espectroscopia cercana al infrarrojo de resolución espacial, Near InfraRed Spectroscopy (NIRS), es un método no invasivo y continuo que mide la saturación regional de oxígeno de la hemoglobina ( $rSO_2$ ). Se basa en la misma tecnología que la pulsioximetría pero, a diferencia de ésta, no busca una señal arterial pulsátil y no depende de la temperatura. De modo que, la tecnología NIRS se considera complementaria de la pulsioximetría y es ideal en la monitorización en condiciones de bajo flujo, como bajo GC y

en situaciones de asistencia cardiocirculatoria no-pulsátil.

En neonatos se ha demostrado que puede detectar pausas de apnea antes que la pulsioximetría (91).

Proporciona una estimación en tiempo real de la saturación venosa regional, de modo que permite estimar la oxigenación y perfusión tisular de una determinada región corporal.

### **1.3.2.Fundamentos físicos**

Una ventana óptica entre 700-900 nm permite a la luz pasar a través de la piel o hueso al tejido subyacente hasta al menos 8 cm de profundidad. A diferencia de la luz visible que se encuentra entre las longitudes de onda 450-700 nm y es capaz de penetrar únicamente hasta 1 cm por debajo de la piel.

Según las leyes de la física, la transmisión de la luz depende de una combinación de 3 principios: reflectancia, dispersión y absorción. La reflectancia depende del haz de luz que atraviesa la superficie, mientras que la dispersión disminuye al aumentar la longitud de onda favoreciendo la transmisión de la luz del infrarrojo cercano. La absorción ocurre a determinadas longitudes de onda, las cuales son específicas y dependen de las propiedades moleculares del tejido atravesado. El rango de absorción de la hemoglobina oxigenada ( $HbO_2$ ) varía de 800-850 nm, de la deoxi-hemoglobina (HHb) de 650-800 nm y del citocromo oxidasa (Caa3) de 820-840 nm.

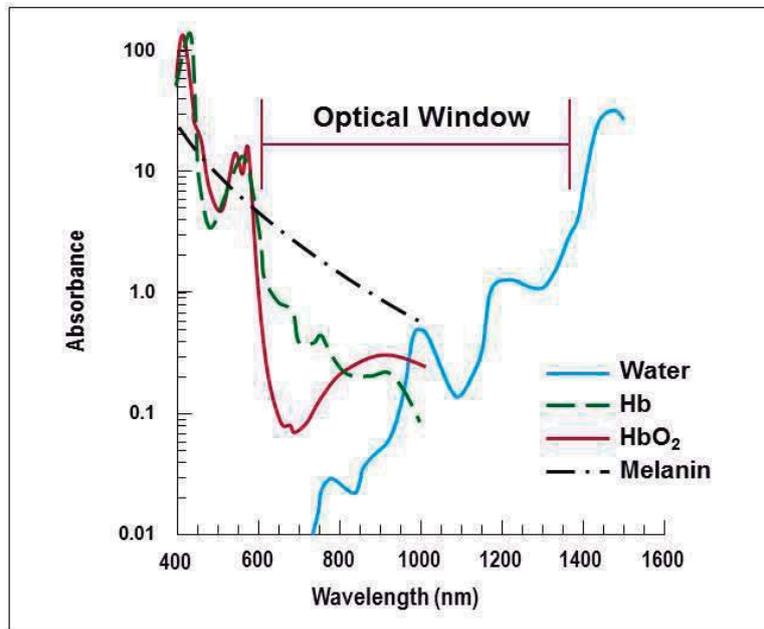
En conclusión, la tecnología NIRS se basa en 3 fundamentos:

- El tejido humano es relativamente transparente a la luz en la región del infrarrojo cercano.
- Diversos pigmentos conocidos como “cromóforos” absorben la luz a su paso a través del tejido.
- En el tejido hay componentes cuya absorción es diferente según su estado de oxigenación (92).

Inicialmente, se emite un haz de fotones y la luz infrarroja a su paso a través del tejido es absorbida por moléculas “cromóforas” predominantes como son la  $HbO_2$ , HHb y Caa3. Posteriormente, un fotodetector analiza la señal luminosa reflejada y cuantifica la luz que ha sido absorbida, lo que permite medir la concentración de los cromóforos que contiene un tejido.

La mayor parte de la señal del infrarrojo cercano procede de la hemoglobina Hb, con un error combinado menor de un 1% del total de la medición de la Hb (92). La presencia de pequeñas cantidades de otros cromóforos (Caa3 y mioglobina) no pueden

distinguirse mediante esta tecnología (92).



**Figura 2.** Espectro de absorción de la luz de diferentes cromóforos en el tejido. Agua y melanina presentan una absorción constante. A diferencia de la concentración de HbO<sub>2</sub> y HHb que varían según el estado de oxigenación. Adaptado de Pellicer A. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review (93).

Con la finalidad de compensar el artefacto que supone el tejido extra-cerebral, los dispositivos más novedosos incluyen la técnica de resolución espacial. Esta técnica permite calcular la saturación de oxígeno de la hemoglobina tisular a partir de la curva de atenuación de la luz a lo largo del recorrido desde el punto emisor. Esto se consigue mediante la incorporación de diferentes distancias en el receptor de la señal. De modo que como se conoce la distancia interdetector y la atenuación intradetector mediante una modificación de la ley de Beer-Lambert, se puede obtener el cociente que nombraremos saturación regional de oxígeno: rSO<sub>2</sub> (C cerebral, M mesentérico), también nombrado Índice de oxigenación tisular (TOI) en otros dispositivos (93).

$$rSO_2: HbO_2 \text{ (Hemoglobina oxigenada)}/HbT \text{ (hemoglobina total) expresado en \%}.$$

Tanto TOI como rSO<sub>2</sub> reflejan la saturación de oxígeno de la sangre de los tres compartimentos vasculares, con una distribución venosa (70-80%), capilar (5%) y arterial (20-25%). El compartimento venoso es el más representado, por lo que asumimos que el valor de rSO<sub>2</sub> es un subrogado de la saturación venosa tisular de oxígeno. Este método ha sido validado con mediciones cruentas de sangre del bulbo de la yugular y

saturación venosa central de oxígeno ( $SvO_2$ ) (94, 95).

La fracción de extracción de oxígeno (FOE) representa la relación entre la entrega y el consumo de oxígeno. Es decir, la cantidad de oxígeno consumido del total de oxígeno entregado.

$$FOE = \frac{VO_2}{DO_2}$$

Teniendo en cuenta que:

$VO_2 =$  gasto cardíaco  $\times ((Hb \times 1.39) \times (SaO_2 - SvO_2))$  y

$DO_2 =$  gasto cardíaco  $\times (Hb \times 1.39) \times SaO_2$ , podemos simplificar la ecuación (92):

$$FOE = \frac{SaO_2 - SvO_2}{SaO_2}$$

Wardle en 1998 fue el primero en describir y validar la medición de FOE mediante NIRS (96). Posteriormente, Naulaers en un modelo experimental obtuvo correlación entre la FOE determinada por NIRS y la extracción cerebral de oxígeno, determinada de forma invasiva (97).

De modo que calculamos la FOE, basándonos en la siguiente asunción, tal y como se describe en estudios previos (98, 99):

$$FOE = \frac{SaO_2 - rS0_2}{SaO_2}$$

### 1.3.3. Aplicaciones clínicas en neonatología

#### 1.3.3.1. Evaluación de la oxigenación cerebral en prematuros mediante NIRS

En 1977, Jobsis utilizó por primera vez la tecnología NIRS en el estudio del cerebro humano. Pero no fue hasta 1985, cuando Brazy y Lewis utilizaron esta tecnología en la monitorización cerebral de neonatos. Desde entonces, se han realizado múltiples estudios en neonatología, sobre todo durante los últimos 5-10 años.

La tecnología NIRS ha sido validada como una herramienta no invasiva para monitorizar de forma continua e incruenta la oxigenación cerebral regional a pie de incubadora, con buena reproducibilidad en neonatos (100, 101).

Inicialmente, la mayoría de investigaciones mediante NIRS, se llevaron cabo en pacientes con cardiopatías estructurales, sobre todo en el síndrome de corazón izquierdo hipoplásico durante la cirugía o en el periodo perioperatorio. Existen estudios

observacionales que relacionan valores bajos de saturación venosa cerebral durante la cirugía con peores resultados neurológicos a los 2 años de vida (102). En esta línea, diversas investigaciones demuestran que la monitorización continua cerebral en pacientes que requieren cirugía cardiotorácica puede ser crucial para evitar el daño isquémico regional y servir de guía para optimizar el tratamiento (92).

Adicionalmente, en la última década se han llevado a cabo diversos estudios que persiguen caracterizar mejor la autoregulación (AR) cerebral en nacidos pretérmino. Estudios que aportan solidez y experiencia respecto al uso de la tecnología NIRS en UCIN.

Tsuji fue el primero que encontró una fuerte correlación entre cambios en la tensión arterial (TA) y la oxigenación cerebral. Mediante la tecnología NIRS, evaluó la presión pasiva de perfusión cerebral y demostró la pérdida de la AR en RNPT críticos (103). Posteriormente, se han realizado más investigaciones en este campo que corroboran dichos hallazgos, tanto estudios clínicos en humanos (104-106) como en modelos experimentales animales (107).

En neonatología también se ha evaluado la utilidad de la tecnología NIRS para monitorizar la perfusión cerebral durante periodos de apnea o eventos hipóxicos (98, 108). Se ha informado que la hipoxia que acontece tras episodios de apnea, tiene un efecto negativo en la oxigenación cerebral, como se demuestra por valores bajos de  $rSO_2$  en esta condición. Para acelerar la recuperación de las apneas, muchas veces se administra exceso de  $O_2$  durante un corto periodo de tiempo. En esta situación, se ha observado un aumento rápido y brusco de la  $rSO_2$ , por encima de la línea de base, sugiriendo una oxigenación preferencial por tejidos cerebrales. Estos hallazgos enfatizan la importancia de que la monitorización mediante la tecnología NIRS puede evitar también la hiperoxia. Es especialmente importante optimizar el manejo respiratorio en pretérminos inmaduros, extremadamente susceptibles a los efectos deletéreos estrés oxidativo (109, 110).

Diversos estudios observacionales pretenden establecer valores de referencia de  $rSO_2$  cerebral durante los primeros días de vida (111), aunque la mayoría se tratan de estudios de pequeño tamaño (5-20 pacientes).

No existen hasta la fecha ensayos clínicos aleatorizados que establezcan guías de práctica clínica adecuados. En relación a esto, actualmente están en elaboración dos ensayos clínicos internacionales, uno de ellos denominado TOHOP (NCT01434251) Tratamiento de la Hipotensión de la Prematuridad, en el cual se utiliza la tecnología NIRS como parte de la monitorización cerebral. Y el otro ensayo denominado Safe Boos (Safeguarding the Brain of our Smallest Children) ensayo clínico en fase II, cuyos objetivos son examinar la posibilidad de reducir el efecto deletéreo de la hipo e hiperoxia en

pretérminos mediante la aplicación de NIRS, y la elaboración de una guía de práctica clínica (112).

Por tanto, debido a la escasez de ensayos clínicos controlados, la American Heart Association and the American College of Cardiology Task Force, recomendaron en 2011 la monitorización mediante NIRS con un grado de evidencia B. Esto significa que la tecnología NIRS hasta la fecha, parece tener un beneficio-riesgo favorable y puede ser efectiva en la monitorización hemodinámica de pacientes críticos (113).

Es importante señalar que valores de  $rSO_2$ -C inusual y persistentemente elevados en los primeros días de vida tras asfixia severa, se han asociado en el RNT, con anomalías en el electroencefalograma (EEG) y peor evolución neurológica a los 2 años de vida (114).

### **1.3.3.2. Evaluación de la oxigenación esplácnica en prematuros mediante NIRS**

Mientras que el territorio cerebral ha sido ampliamente estudiado, pocos investigadores han explorado otras zonas corporales en el prematuro extremo.

El territorio esplácnico presenta una elevada sensibilidad a sufrir daño isquémico, debido a que está bajo control simpático, a su rica inervación y a la mayor vulnerabilidad a los efectos deletéreos de la angiotensina. Se trata de un territorio cuya perfusión es presión pasiva y la isquemia puede ocurrir en pacientes asintomáticos si la resistencia vascular regional está comprometida. La interpretación del  $rSO_2$  mesentérico ( $rSO_2$ -M), supone un reto debido a que el intestino es un órgano hueco, a la presencia de gas, heces y al peristaltismo. Además se ha observado que la medición del  $rSO_2$ -M presenta mayor variabilidad que en otros territorios (115-117). A pesar de todo, la exploración de la oxigenación o perfusión esplácnica mediante NIRS ha sido llevada a cabo con éxito en diversos estudios en neonatología (Referencias en tabla 1). Mediante ecografía doppler se ha confirmado que la perfusión esplácnica estimada mediante NIRS es un fiel reflejo del flujo sanguíneo intestinal (118, 119).

En 2011 McNeill estudió la perfusión regional mediante NIRS en una cohorte de 12 pretérminos de 29-32 SG sanos, durante los primeros 21 días de vida. En este estudio se define un patrón evolutivo cerebral, renal e intestinal característico. Los valores de la línea de base de  $rSO_2$ -M fueron persistentemente menores que los valores cerebrales o renales, y se observó una tendencia a presentar mayores valores absolutos al aumentar la EG; estos hallazgos sugieren una posible adaptación de la vascularización mesentérica con la mayor madurez (115).

La isquemia intestinal que acontece en patología intestinal aguda como la ECN, también ha sido evaluada mediante NIRS en pequeñas series de casos (120, 121) y en estudios observacionales (116, 122-124). En 1999, Fortune estudió una cohorte de pretérminos y evaluó la utilidad del cociente CSOR (TOI abdominal/TOI cerebral) para predecir el desarrollo de isquemia intestinal (122).

Posteriormente Cortez evalúa la viabilidad y seguridad de NIRS para monitorizar de forma continua el territorio esplácnico en pretérminos durante los primeros 14 ddv. En su estudio identifica 3 patrones de  $rSO_2$ -M según la evolución intestinal: tolerancia a alimentación enteral, intolerancia digestiva o el desarrollo de ECN (116). Patel en un estudio muy reciente también evalúa la perfusión regional mesentérica durante la primera semana de vida. En este estudio se observa que los pacientes que posteriormente desarrollan ECN presentan valores de  $rSO_2$ -M menores y con mayor variabilidad (124). Mediante ecografía doppler se ha comprobado un aumento de la resistencia en la arteria mesentérica superior asociado con un aumento del riesgo de ECN (125). Aunque se trata de estudios observacionales pequeños los hallazgos son consistentes y concuerdan biológicamente.

También se ha utilizado la tecnología NIRS para evaluar la perfusión esplácnica durante la alimentación. En prematuros tardíos con alimentación enteral completa intermitente se ha observado un aumento en los índices de oxigenación mesentérica tras la administración del bolo. Efecto que no se produce en el territorio cerebral (126, 127). También se ha comparado la alimentación con bolo vs continua, en pretérminos adecuados a la edad gestacional (AEG) y pequeños para la edad gestacional (PEG). Parece que la oxigenación esplácnica aumenta y la FOE-M permanece estable en ambos grupos tras la alimentación en bolo. Al contrario, durante la alimentación continua no se observan diferencias en la  $rSO_2$ -M ni en la FOE-M en ambos grupos. Es interesante reseñar que los valores absolutos de oxigenación esplácnica son mayores en AEG independientemente del modo de alimentación (128). De forma congruente, estudios previos mediante ecografía doppler han observado un aumento de la velocidad de flujo sanguíneo en la arteria mesentérica superior (AMS) tras la alimentación (129).

Diversos autores han estudiado los cambios que se producen en la perfusión regional durante la infusión de concentrado de hematíes en prematuros anémicos mediante NIRS (130-132). Durante la transfusión se observa un aumento de los valores de perfusión regional ( $rSO_2$ ) tanto en el territorio cerebral, esplácnico y renal, así como una disminución de la FOE. Además, se ha observado que el mantenimiento de la alimentación durante la transfusión puede aumentar el riesgo de isquemia intestinal y el desarrollo de ECN (132).

A continuación, se exponen una relación de investigaciones publicadas en las que se estudia el territorio esplácnico mediante NIRS (tablas 1 y 2).

**Tablas 1 y 2.** *Estudios que evalúan la oxigenación esplácnica en prematuros mediante espectroscopia cercana al infrarrojo. NIRS, Near Infrared Spectroscopy; SG, semanas de gestación; Ddv, días de vida.*

<b>Año</b>	<b>Autor</b>	<b>n</b>	<b>SG/ddv</b>	<b>Dispositivo NIRS</b>	<b>Territorio Explorado</b>	<b>Sensor abdominal</b>	<b>Objetivo</b>
<b>1999</b>	Petros(108)	3	28-37/?	NIRO-500	Esplácnico	Supraumbilical	Hipoxia esplácnica durante episodios de apnea
<b>2001</b>	Fortune(122)	40	27-40/?	NIRO-300	Cerebral Esplácnico	Infraumbilical	CSOR(TOIabdominal/TOIcerebral) para predecir isquemia intestinal.
<b>2006</b>	Meier (133)	1	32/27	INVOS 5100	Cerebral Esplácnico	Infraumbilical	Evaluación de la perfusión regional tras ligadura quirúrgica del DAP.
<b>2007</b>	Stapleton(120)	1	RNT/34	INVOS 5100	Esplácnico	Infraumbilical	Descripción un caso de ECN + Cardiopatía
<b>2009</b>	Dave (126)	32	32-36/34	NIRO-300	Cerebral Esplácnico	Infraumbilical	Evaluación de la perfusión regional tras alimentación en bolus.
<b>2010</b>	Dani (130)	15	<30/32	INVOS 5100	Cerebral Esplácnico Renal	Infraumbilical	Evaluación de la perfusión regional en la transfusión de concentrado de hematies.
<b>2011</b>	Zabaneh (121)	2	33/12	Foresight	Cerebral Esplácnico	Alrededor ombiligo	Descripción un caso ECN.
<b>2011</b>	Petrova(99) Bath (134)	38	<32/1-28	INVOS 5100	Cerebral Esplácnico Renal	Infraumbilical	Evalúa influencia del tamaño ductal y el tratamiento con inhibidores de la COX.
<b>2011</b>	McNeill(115)	14	29-36/1-21	INVOS 5100	Cerebral Esplácnico Renal	Infraumbilical	Descripción de la perfusión regional durante los primeros 21 ddv.

<b>2011</b>	Cortez(116)	19	$\leq 30 / > 14$	INVOS 5100	Esplácnico	Lateral izquierdo paraumbilical	Evaluación de perfusión abdominal según tolerancia a alimentación o ECN.
<b>2011</b>	Bailey (131)	52	$< 37 / 30$	INVOS 5100	Cerebral Esplácnico	Infraumbilical	CSOR para identificar necesidad de transfusión
<b>2013</b>	Dani (128)	12	$< 32$	INVOS 5100	Esplácnico	Infraumbilical	Comparación alimentación bolus vs gastroclisis continua (GCC), AEG vs PEG
<b>2013</b>	Krakauer(119)	18	$< 31 / < 14$	INVOS 5100	Esplácnico	Infraumbilical	Evaluación relación entre doppler y perfusión regional durante alimentación
<b>2013</b>	Guzoglu (135)	30	$< 32 / 3$	INVOS 5100	Renal Esplácnico	Infraumbilical	Evaluación del efecto de Ibuprofeno oral
<b>2014</b>	Corvaglia(127)	30	$< 33 / ?$	NIRO-200	Cerebral Esplácnico	Infraumbilical	Evaluación de la perfusión regional según bolus vs GCC
<b>2014</b>	Mintzer (136)	10	$26 / 1-7$	INVOS 5100	Cerebral Esplácnico Renal	Infraumbilical	Evaluación de la perfusión regional en transfusión concentrado de hematies
<b>2014</b>	Marin (132)	17	$< 33 / 7$	INVOS 5100	Esplácnico	Infraumbilical	Perfusión esplácnica durante transfusión según alimentación o dieta absoluta
<b>2014</b>	Schat (123)	24	$< 32 / 9$	INVOS 5100	Hepático Esplácnico	Arco costal derecho e infraumbilical	Compara valores de perfusión abdominal en ECN según localización del sensor
<b>2014</b>	Patel (124)	92	$< 32 / 1-7$	InSpectra 650	Esplácnico	Lateral derecho paraumbilical	Evaluación de la perfusión abdominal y riesgo de ECN

#### **1.4. DA y tratamiento: Consideraciones hemodinámicas cerebrales y NIRS**

En los últimos años se han realizado diferentes estudios dirigidos a evaluar la repercusión del CC I-D a nivel ductal, sobre el territorio cerebral. La presencia de DA se ha asociado con un aumento del riesgo de HIV, en algunos estudios (13, 137), pero no en otros (138); Con la presencia de lesión isquémica cerebral (137) y con un mayor riesgo de encontrar anomalías cerebrales moderadas-severas en RNM (139).

Durante la década de los 90 diversos estudios pusieron de manifiesto una alteración de la hemodinámica cerebral con disminución del flujo sanguíneo en la arteria cerebral media y alteración de la perfusión cerebral, en pretérminos en presencia de DA. (140-143).

Aunque nuestro estudio se centra en la evaluación de la oxigenación y perfusión esplácnica, también se monitoriza de forma continua la oxigenación cerebral mediante NIRS. A lo largo de la última década se han realizado diversas investigaciones que evalúan la hemodinámica cerebral mediante NIRS en pacientes con DA, con resultados dispares. Se ha observado una disminución de la oxigenación tisular cerebral con aumento de la extracción fraccional de oxígeno en algunos estudios (144), pero no en otros (5) o con mínimas diferencias (145). Tampoco se ha evidenciado una disminución de la actividad eléctrica cortical en situación de DAhs (146). Cambios en el propio diseño de dichos estudios o en la situación basal de los pacientes podrían explicar dichas diferencias.

Respecto a estudios que analizan la repercusión del tratamiento con inhibidores de la COX sobre la oxigenación cerebral, la mayor parte proceden del estudio del efecto de la indometacina, ya que fue el primer fármaco que se aceptó para el tratamiento médico del cierre ductal. Tanto indometacina como ibuprofeno han mostrado un comportamiento heterogéneo sobre la circulación y la oxigenación cerebral (147, 148). Ambos parecen actuar en el cierre ductal a través de la disminución de la síntesis de prostaglandinas por inhibición de la enzima COX.

En estudios mediante NIRS, la indometacina no tuvo efecto negativo adicional sobre la oxigenación cerebral, administrada en infusión en 30 minutos, (144) como también se postula en otros estudios (149). Otros autores tampoco encuentran diferencias en la saturación de oxígeno cerebral, tras la administración de indometacina (5, 145). Cuando se produce infusión en bolo, se producen cambios precoces en la hemodinámica y oxigenación cerebral, con disminución de la perfusión cerebral (147). Además, estudios con ecografía doppler, así como de NIRS demuestran que estos cambios persisten en el tiempo (148, 150).

Independientemente de su acción sobre el cierre del DA, parece que la hipoperfusión cerebral atribuida a la indometacina se debe además, a un efecto directo de ésta sobre los vasos cerebrales (151).

En cuanto al tratamiento con ibuprofeno, existen pocos estudios clínicos al respecto. En un ensayo clínico multicéntrico que evaluó la oxigenación cerebral mediante NIRS del ibuprofeno administrado de forma profiláctica (antes de las 6 horas de vida) frente a placebo, no se encontraron diferencias en el volumen sanguíneo cerebral, flujo sanguíneo o TOI entre ambos grupos (152). Estos hallazgos corroboran estudios previos en los que se compara ibuprofeno con indometacina para el cierre ductal y no se encuentran cambios en el flujo sanguíneo cerebral y volumen sanguíneo cuando se usa ibuprofeno (147).

Sin embargo, otros estudios mediante NIRS, que evalúan el tratamiento presintomático con inhibidores de la COX concluyen, que se produce un descenso en la saturación vascular cerebral en el 34.2% de los pacientes, mientras que aumenta o permanece sin cambios en el resto de pacientes. En este estudio, el descenso se iniciaba durante la infusión del fármaco, con independencia del uso de ibuprofeno o indometacina (134).

En estudios experimentales, no se han observado cambios en la circulación cerebral con el uso de ibuprofeno cuando se utiliza como tratamiento de DAP (151, 153). Éste tampoco se ha asociado a cambios histológicos en el cerebro inmaduro en modelos animales (154).

### **1.5. DA y tratamiento: consideraciones hemodinámicas en el territorio esplácnico y NIRS**

El efecto que ejerce el DA en el territorio esplácnico aún no ha sido esclarecido. Existen diversos estudios epidemiológicos que sugieren una relación entre el DA y el riesgo de ECN (155, 156). Esto sería plausible fisiológicamente debido a la redistribución del flujo sanguíneo, con la consecuente baja TAD y vasoconstricción.

Mediante ecografía doppler se ha demostrado la existencia de redistribución en el flujo sanguíneo con robo diastólico en el territorio arterial esplácnico (157, 158). En investigaciones en modelos animales se ha evaluado mediante ecografía doppler el efecto del DA sobre la perfusión intestinal durante la alimentación (86).

Como se ha comentado previamente, Gillam-Krakauer en 2011 demuestra que la tecnología NIRS puede ser un fiel estimador del flujo sanguíneo intestinal cuando se compara con la ecografía doppler (118).

La información referente al uso de NIRS y el efecto del DA en el territorio esplácnico es escasa y se limita a series de casos (133) y a algún estudio observacional (99). Petrova en 2011 en una pequeña cohorte de pretérminos con DA moderado vs grande, compara los resultados de la perfusión regional mediante NIRS. De este estudio se concluye que los pacientes con DA grande ventilados con CPAP presentaban menores cifras de perfusión esplácnica (99).

Aproximadamente el 60-70% de los pretérminos de 28 SG precisan tratamiento farmacológico o quirúrgico del DA. Los inhibidores de la COX podrían contribuir a alterar la regulación del flujo sanguíneo esplácnico (159). Sin embargo, estudios epidemiológicos que incluyen a miles de recién nacidos no demuestran esta asociación (155, 156). Asociación que sí parece existir cuando el DA no se trata (160). Es importante destacar que en estudios sobre el uso profiláctico de indometacina (TIPP) se observa que la incidencia de ECN no aumenta en el grupo tratado (161, 162). Sin embargo, el tratamiento prolongado con indometacina, así como el uso combinado de indometacina e hidrocortisona aumenta el riesgo de ECN (66, 68). En relación a la perforación intestinal aislada parece que no se produce un aumento de la incidencia en presencia de DA. Aunque se ha descrito la asociación entre perforación intestinal y el uso de indometacina, actualmente se necesitan más estudios que demuestran dicha asociación.

Respecto al ibuprofeno, estudios epidemiológicos no demuestran que sea diferente a la indometacina en cuanto a eventos gastrointestinales. Parece que no aumenta el riesgo de ECN ni perforación intestinal (58, 163) y tampoco se ha detectado un aumento de la ECN o perforación intestinal cuando se administra de modo profiláctico ni asociado a hidrocortisona (164). En la revisión de Ohlson para la Cochrane (2013), los autores concluyen que el ibuprofeno disminuye el riesgo de ECN comparado con indometacina y en base a la información disponible, ibuprofeno debería ser el fármaco de primera elección (50).

En consonancia con lo anterior, investigaciones en modelos animales no encuentran cambios significativos del flujo sanguíneo en el intestino delgado cuando se administra ibuprofeno (62, 153). Debido a que el ibuprofeno es un inhibidor no selectivo de la COX podría tener menor compromiso vascular y menor reducción del flujo sanguíneo esplácnico. Es más, se ha sugerido un efecto citoprotector en el tracto gastrointestinal (160).

Los estudios mediante NIRS que evalúan el tratamiento farmacológico del DA son escasos. En 2012 Bhatt, en la misma cohorte de pretérminos con DA mencionada anteriormente, estudia el efecto de los inhibidores de la COX sobre la perfusión regional mediante NIRS. Al subdividir los grupos encontró una disminución significativa de los

valores de  $rSO_2$ -M en un tercio de los pacientes, en la gran mayoría este descenso empezó durante la infusión de indometacina o ibuprofeno (134).

Guzoglu en un estudio reciente en el cual utilizan ibuprofeno oral para el tratamiento del DA, concluyen que éste no afecta negativamente a la perfusión regional mesentérica y renal (135).

Se ha descrito un aumento de la línea de base de  $rSO_2$ -M en pacientes con DA tras ser sometidos a ligadura quirúrgica (133).



**JUSTIFICACIÓN**

---



## **2. JUSTIFICACIÓN**

La incidencia de la prematuridad permanece constante o tiende a aumentar, y está asociada a elevadas tasas de mortalidad o secuelas importantes, a pesar de los avances en el campo de la perinatología. Al mismo tiempo, la decisión de iniciar tratamiento para cerrar el ductus arterioso está sometida a continua revisión y los resultados de estudios previos ofrecen resultados controvertidos y deben ser interpretados con cautela. En este sentido la utilización de la Espectroscopia Cercana al Infrarrojo, puede constituir una herramienta adicional muy valiosa que facilite al clínico la toma de decisiones en cuanto al tratamiento del ductus arterioso persistente, y la evaluación de las consecuencias en el territorio esplácnico de su utilización, con objeto de minimizar el riesgo de enterocolitis necrotizante.

Este estudio parte de la necesidad de evaluar la viabilidad y utilidad de la tecnología NIRS como herramienta de apoyo para el diagnóstico y tratamiento en los pacientes pretérminos menores de 32 SG con DA. Mediante el dispositivo NIRS, INVOS 5100 y el sensor neonatal ubicado en una localización factible y reproducible, evaluaremos si es posible predecir la hipoperfusión esplácnica en diversas situaciones, como el DAP. Además, estudiaremos el efecto sobre la perfusión regional del tratamiento médico con ibuprofeno.

En este escenario, un método no invasivo y continuo, que requiere un mínimo entrenamiento, que proporciona datos en tiempo real a pie de incubadora sobre el estado de oxigenación y perfusión tisular, cuya reproducibilidad ha sido validada en múltiples estudios, puede considerarse un avance en el campo de los cuidados intensivos neonatales, todo ello sin interferir en el cuidado y confort del RNPT.



**HIPÓTESIS**

---



### 3. HIPÓTESIS

La hipótesis en que se basa nuestro estudio es que la monitorización continuada de la saturación regional de oxígeno mediante espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS) es un procedimiento útil y seguro en la predicción y evaluación de la hipoperfusión regional mesentérica que acontece en una situación de alteración hemodinámica propia de la presencia de un ductus arterioso hemodinámicamente significativo (DAhs) en recién nacidos prematuros menores de 32 semanas de gestación. Por lo tanto la monitorización NIRS podría servir de guía clínica para decidir la realización de una ecocardiografía o iniciar el tratamiento médico.







## **4.OBJETIVOS**

### **4.1.Principal**

Determinar la seguridad, eficacia y viabilidad de la tecnología de la espectroscopia cercana al infrarrojo (NIRS) en la monitorización esplácnica continua en recién nacidos pretérmino < 32 semanas de gestación.

Analizar la capacidad de la tecnología NIRS en la detección de hipoperfusión mesentérica en pacientes con ductus arterioso hemodinámicamente significativo (DAhs).

### **4.2.Secundarios**

Estimar la capacidad de la tecnología NIRS en la detección de hipoperfusión cerebral en pacientes con DAhs.

Evaluar los parámetros clínicos, ecocardiográficos y de perfusión regional cerebral y mesentérica como marcadores predictivos de DAhs.

Determinar el efecto de la exposición a ibuprofeno en la oximetría perfusión cerebral y esplácnica.

Evaluar la utilidad de la calprotectina fecal como marcador no invasivo de inflamación intestinal

Aproximarnos mediante un estudio piloto a los valores normales de oxigenación cerebral y esplácnica mediante NIRS, en nuestra muestra de prematuros < 32 semanas de gestación durante los primeros 7 días de vida.

Estudiar la utilidad de la tecnología NIRS en situación de patología abdominal aguda.







## **5.PACIENTES Y MÉTODOS**

### **5.1.Consideraciones éticas**

El estudio fue aprobado antes de su inicio por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe de Valencia con fecha de 10 de septiembre de 2013.

A los representantes legales de los pacientes incluidos en el estudio se les entregó una hoja de información por escrito y firmaron el consentimiento informado (*anexo 1 y 2*).

La comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustó a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, el representante legal puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse al investigador principal del estudio (*anexo 3*).

El presente estudio no interfiere en los hábitos de prescripción del médico. Todos los medicamentos tanto en el grupo de estudio como en el grupo control se prescriben según criterio médico y práctica clínica habitual e independientemente de la participación del paciente en el estudio.

### **5.2.Tipo de estudio**

Estudio observacional, longitudinal, prospectivo, de cohortes, con muestreo de casos consecutivos.

### **5.3.Emplazamiento**

Estudio unicéntrico, realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales Nivel IIIC (165) del Hospital Universitario y Politécnico la Fe (HUiP), centro de referencia regional en la Comunidad Valenciana, donde se registran un promedio de 5000 partos al año y 150 pretérminos menores de 32 SG.

### **5.4.Periodo de estudio**

El periodo de estudio estuvo condicionado por el reclutamiento de pacientes, se estableció inicialmente un periodo de 18 meses o cuando se alcanzara el tamaño muestral.

La duración total fue de 12 meses, comprendido entre el 1 de octubre de 2013 y el 30 de septiembre de 2014.

### **5.5.Cálculo del tamaño muestral**

El cálculo del tamaño muestral para estimar diferencias entre ambos grupos (No DA y DAhs) de saturación regional esplácnica mediante NIRS se ha realizado con el programa para análisis epidemiológico de datos tabulados, Epidat® versión 3.1. (Conselleria de Sanidade, Xunta de Galicia, Spain).

Considerando relevante una diferencia de las medias de la  $rSO_2$  de al menos 10 puntos, aceptando una potencia estadística de 90% y un error  $\alpha$  del 5%, con datos previos de la literatura consultada, se precisan **22** pacientes con DAhs y un número no inferior de pacientes sin DA.

Además se calcula el tamaño muestral para realizar una estimación poblacional de medias, para lo cual utilizamos el programa para análisis epidemiológico de acceso libre GRANMO® versión 7.12. (IMIM, Barcelona, Spain). Con datos de años previos, en los que se registran un nacimiento total aproximado de 300 pretérminos menores de 32 SG en la Comunidad Valenciana una muestra aleatoria de **41** individuos es suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de +/- 5 unidades, la media poblacional de unos valores que es previsto que tengan una desviación estándar de alrededor de 18 unidades.

### **5.6.Población**

#### **5.6.1. Criterios de inclusión. Población Elegible.**

Pacientes prematuros menores de 32 SG (hasta 31+6 SG) nacidos en el HUiP la Fe, en los que se obtuvo el consentimiento informado por escrito.

#### **5.6.2. Criterios de exclusión:**

- Daño cutáneo previo en la zona de colocación de los sensores o piel muy inmadura o gelatinosa.
- Debidos a posibles interferencias en la lectura:
  - Hydrops/Anasarca
  - Hiperbilirrubinemia severa
- Factores de confusión en la interpretación de resultados:

- Malformaciones congénitas mayores.
  - Anomalías cromosómicas.
  - Cardiopatías congénitas
  - Hipotensión arterial que requiera vasopresores o corticoides\*
  - HIV mayor a grado II (Papile et al) (166) determinada por ecografía
- \*\*

\* Se seleccionaron estos criterios de exclusión porque la administración de catecolaminas puede reducir la perfusión esplácnica por vasoconstricción patológica (167).

\*\*Se excluyeron del estudio pacientes con HIV III-IV, porque la lectura de NIRS podría resultar sobreestimada, como se ha descrito en estudios previos (106).

## **5.7. Protocolo del estudio y Reproducibilidad**

### **5.7.1. Protocolo del estudio**

Durante el periodo de tiempo del estudio se seleccionaron consecutivamente todos los pacientes menores de 32 SG nacidos en el HUIP la Fe que cumplían los criterios de inclusión y cuyos representantes legales habían firmado el consentimiento informado.

Todos los pacientes fueron reclutados antes de las 48 horas de vida, a continuación se colocaron los sensores cerebral y esplácnico. Se permitió la ventana de 48 horas para poder reclutar al mayor número de pacientes, ya que algunos de ellos nacieron con la piel demasiado gelatinosa para incluirlos previamente. Se realizaron mediciones de forma continua durante los 7 días posteriores siempre que fue posible.

Se realizó la ecocardiografía por un cardiólogo pediatra antes de las 72 horas de vida, en los pacientes en los que estaba indicada según protocolo del servicio. En el resto se comprobó el cierre ductal mediante ecocardiografía realizada por un miembro del equipo investigador. En los pacientes en los que se diagnosticó DA, se realizó una segunda ecografía alrededor de las 48 horas de finalizar el tratamiento para comprobar el cierre ductal.

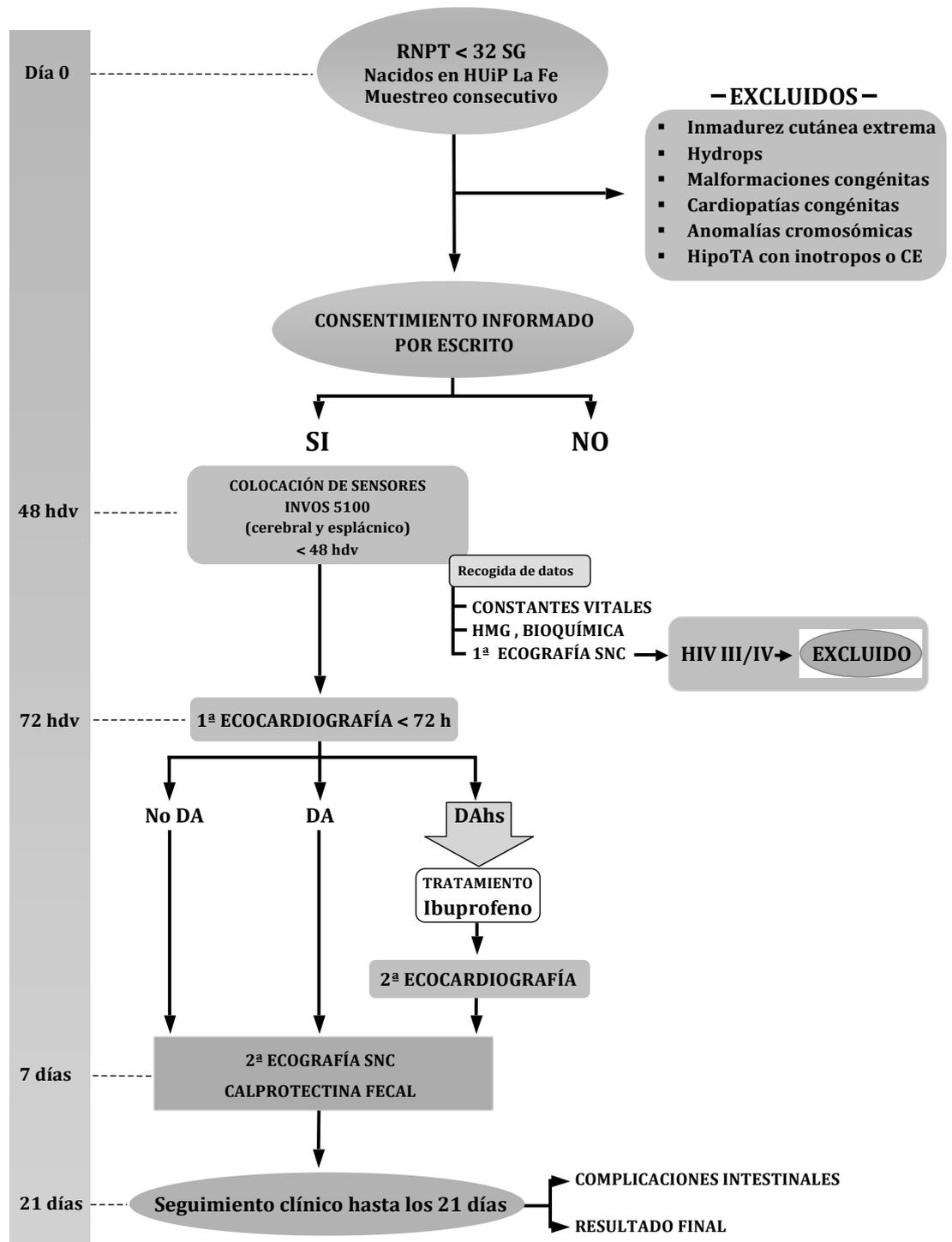
A continuación, fueron clasificados en la cohorte DA y no DA, y se evaluó la perfusión regional mediante NIRS. Ambos grupos se subdividieron según la presencia de complicaciones intestinales (ECN, perforación intestinal) y además en el grupo DAhs se estudió el efecto sobre la oxigenación tisular regional de la administración de ibuprofeno. Se utilizó el preparado comercial Pedeia® (Orphan Europe, Paris, France), 5 mg/ml, diluida con cloruro sódico al 0,9% o suero glucosado al 5%, en concentración 2 mg/ml. Se realizó infusión lenta en 30 minutos.

La decisión de iniciar tratamiento con ibuprofeno, así como alimentación, volumen

y resto de decisiones clínicas no se afectaron por el hecho de incluir al paciente en el estudio. Dichas decisiones fueron determinadas por la práctica clínica habitual.

Realizamos seguimiento clínico de los pacientes durante las 3 primeras semanas de vida y se recogieron datos clínicos referentes a complicaciones gastrointestinales, cerebrales y de resultado final.

PROTOCOLO DEL ESTUDIO



**Figura 3. Diagrama de flujo del protocolo del estudio.** RNPT, recién nacido pretérmino; SG, semanas de gestación; HUIP, Hospital Universitario y Politécnico; HipoTA, hipotensión arterial; CE, corticoesteroides; HMG, hemograma; SNC, sistema nervioso central; HIV, hemorragia intraventricular; No DA, no ductus arterioso; DA, ductus arterioso; DAhs, ductus arterioso hemodinámicamente significativo.

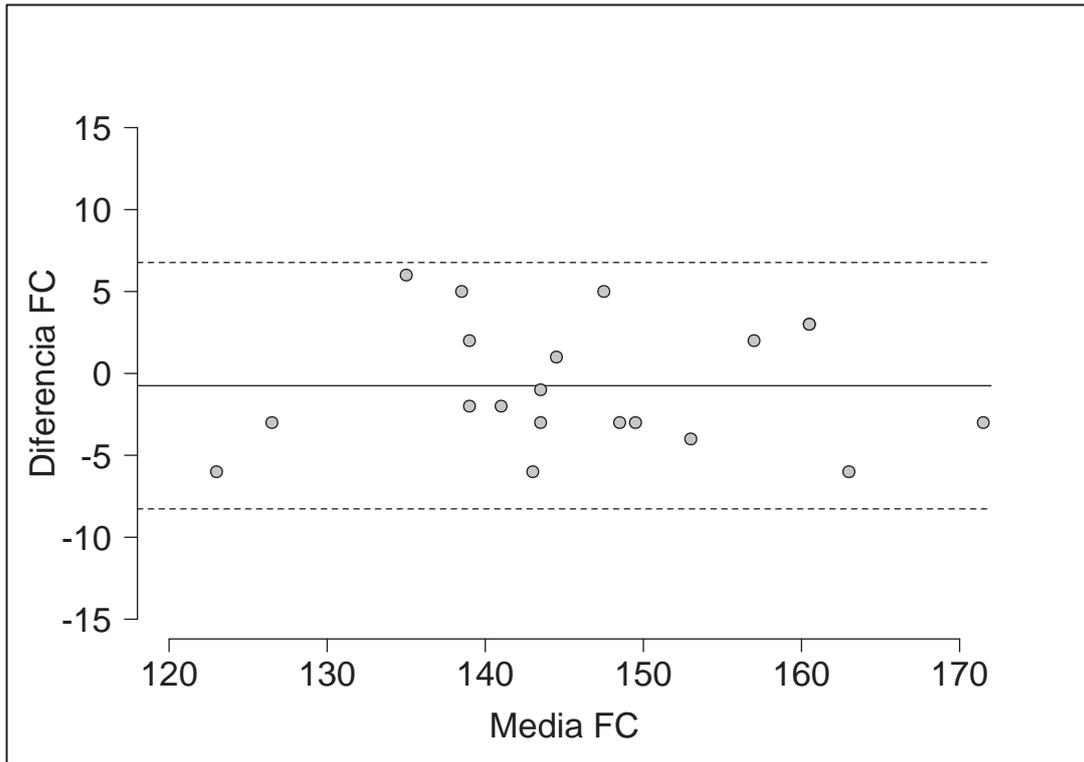
### 5.7.2. Reproducibilidad

Se testó la reproducibilidad intra-observador de los valores de oximetría tisular cerebral y esplácnica, junto con la SaO<sub>2</sub> y la frecuencia cardíaca (FC). Se realizó el estudio en 20 pacientes. En cada uno de ellos se tomaron 2 medidas, consistentes en lecturas medias de 2-3 minutos de duración separadas entre sí una hora (**tabla 3**).

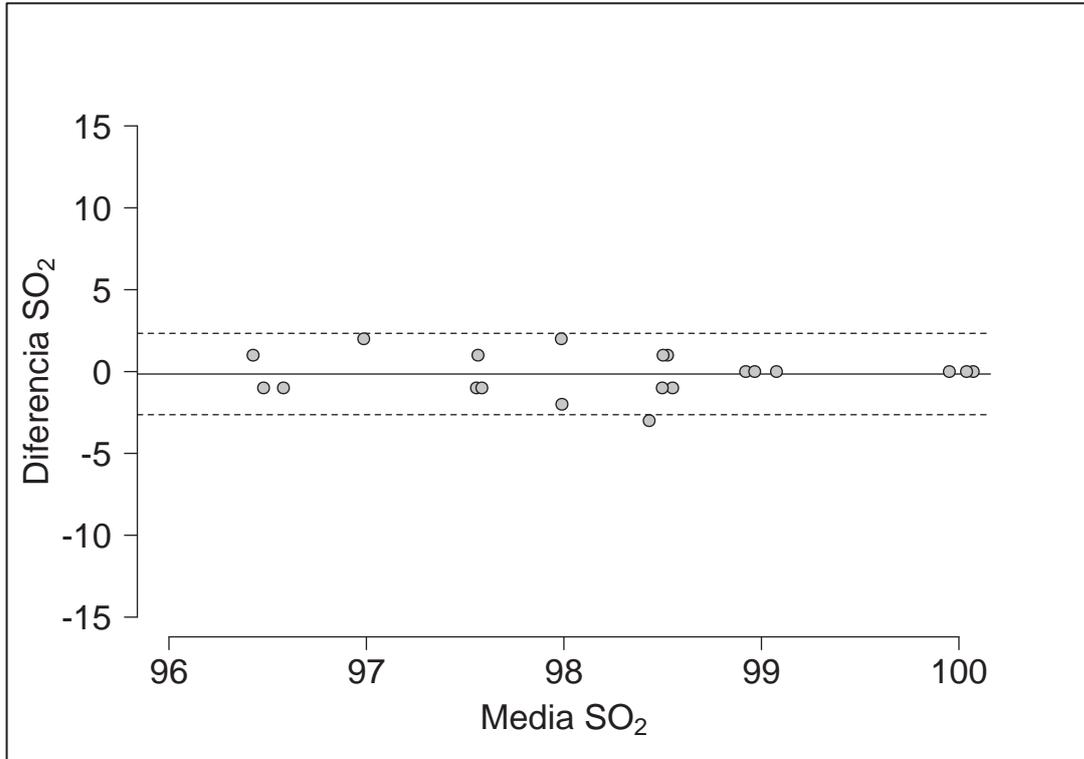
En la tabla 4, se representa el *coeficiente de repetibilidad (CR)* calculado según publicó Bland Altman (168) como el doble de la desviación estándar (DE) de las diferencias (**Figuras 4-7**) y los *límites de concordancia al 95%*. El método Bland Altman es un método alternativo para analizar la concordancia entre 2 observaciones repetidas que se miden en una escala continua. El CR indica la diferencia que deberíamos observar entre las medidas para que no se debiera a imprecisión de la técnica con una probabilidad del 95%. Los límites de concordancia al 95% nos informan entre qué diferencias oscilan la mayor parte de las medidas tomadas.

Paciente	Peso	FC1	FC2	SO <sub>2</sub> 1	SO <sub>2</sub> 2	rSO <sub>2</sub> C1	rSO <sub>2</sub> C2	rSO <sub>2</sub> M1	rSO <sub>2</sub> M2
1	1100	140	146	99	98	86	89	85	82
2	1380	120	126	99	99	75	77	80	75
3	700	141	136	100	100	95	92	82	85
4	770	151	155	96	97	78	76	66	69
5	830	138	132	97	100	80	80	92	88
6	950	140	142	99	99	90	95	70	63
7	1275	160	166	97	98	83	82	78	84
8	1430	143	144	97	96	81	77	86	83
9	930	158	156	98	97	71	68	87	90
10	940	140	138	99	97	89	86	87	90
11	1240	170	173	98	99	88	93	71	76
12	850	162	159	99	99	92	87	72	72
13	910	150	145	99	98	72	76	66	73
14	1100	138	140	100	100	66	69	81	75
15	1216	145	144	97	98	71	72	72	76
16	1185	142	145	98	99	68	70	66	66
17	670	125	128	96	97	83	86	68	74
18	1365	148	151	97	99	75	75	69	63
19	980	147	150	100	100	92	90	72	80
20	760	162	159	98	96	84	81	83	77

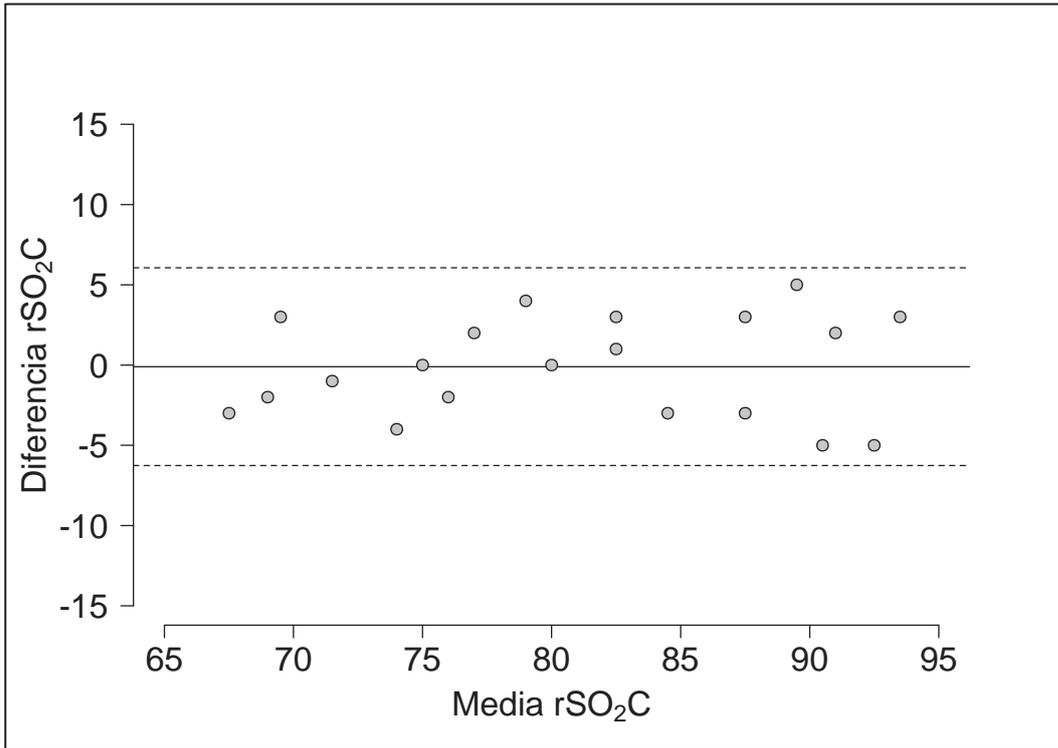
**Tabla 3. Análisis de la reproducibilidad intra-observador para el estudio de perfusión mediante NIRS cerebral y mesentérico.** Datos crudos de 40 mediciones realizadas en 20 pacientes. Cada estudio está constituido por la media de los valores de 2-3 minutos separados entre sí 1 hora. FC, frecuencia cardíaca. SO<sub>2</sub>, saturación de oxígeno. rSO<sub>2</sub>-C, medición NIRS cerebral. rSO<sub>2</sub>-M, medición NIRS mesentérica. 1; valores de los diferentes parámetros en la primera evaluación; 2, valores de los diferentes parámetros en la segunda evaluación.



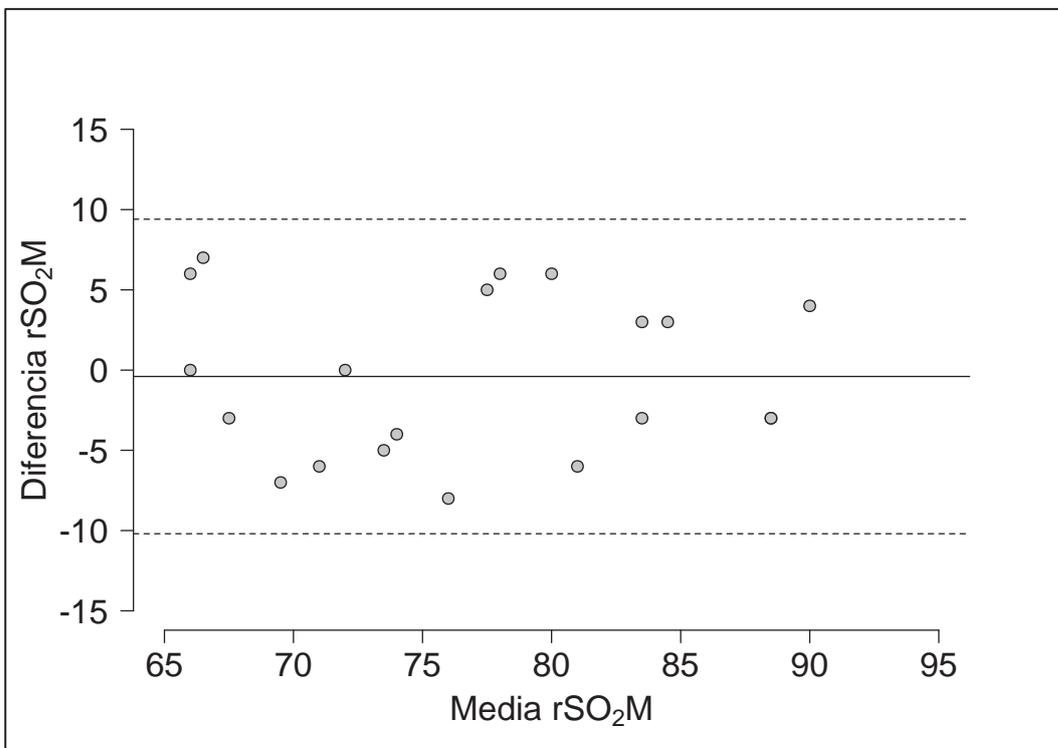
**Figura 4.** Representación gráfica de la relación entre las diferencias intra-observador en la frecuencia cardíaca en 20 pacientes. En cada uno de ellos se realizaron 2 mediciones y se calculó el promedio de la FC de 2-3 min. La línea continua representa la diferencia media entre los valores de FC y las líneas discontinuas indican  $-2DS$  y  $+2DS$  de las diferencias.



**Figura 5.** Representación gráfica de la relación entre las diferencias intra-observador en la  $SaO_2$  en 20 pacientes. En cada uno de ellos se realizaron 2 mediciones y se calculó el promedio de la  $SaO_2$  de 2-3 min. La línea continua representa la diferencia media entre los valores de  $SaO_2$  y las líneas discontinuas indican  $-2DS$  y  $+2DS$  de las diferencias.



**Figura 6.** Representación gráfica de la relación entre las diferencias intra-observador en la rSO<sub>2</sub>-C en 20 pacientes. En cada uno de ellos se realizaron 2 mediciones y se calculó el promedio de la rSO<sub>2</sub>-C de 2-3 min. La línea continua representa la diferencia media entre los valores de rSO<sub>2</sub>-C y las líneas discontinuas indican - 2DS y + 2DS de las diferencias.



**Figura 7.** Representación gráfica de la relación entre las diferencias intra-observador en la rSO<sub>2</sub>M en 20 pacientes. En cada uno de ellos se realizaron 2 mediciones y se calculó el promedio de la rSO<sub>2</sub>M de 2-3 min. La línea continua representa la diferencia media entre los valores de rSO<sub>2</sub>M y las líneas discontinuas indican - 2DS y + 2DS de las diferencias.

De modo que, al utilizar el mismo dispositivo para medición de NIRS y asumiendo un sesgo de 0, sería esperable encontrar el 95% de las veces diferencias máximas entre 2 mediciones realizadas consecutivamente sobre el mismo paciente, de 5,98 y 9,47 rSO<sub>2</sub>-C y M, respectivamente (**tabla 4**).

Medida	Sesgo	Límites de concordancia al 95%	Coefficiente de repetibilidad
FC, lpm	-0.75	[-8.27, 6.77]	7.32
SO <sub>2</sub> , %	-0.15	[-2.64, 2.34]	2.38
rSO <sub>2</sub> C, %	-0.1	[-6.26, 6.06]	5.98
rSO <sub>2</sub> M, %	-0.4	[-10.20, 9.40]	9.47

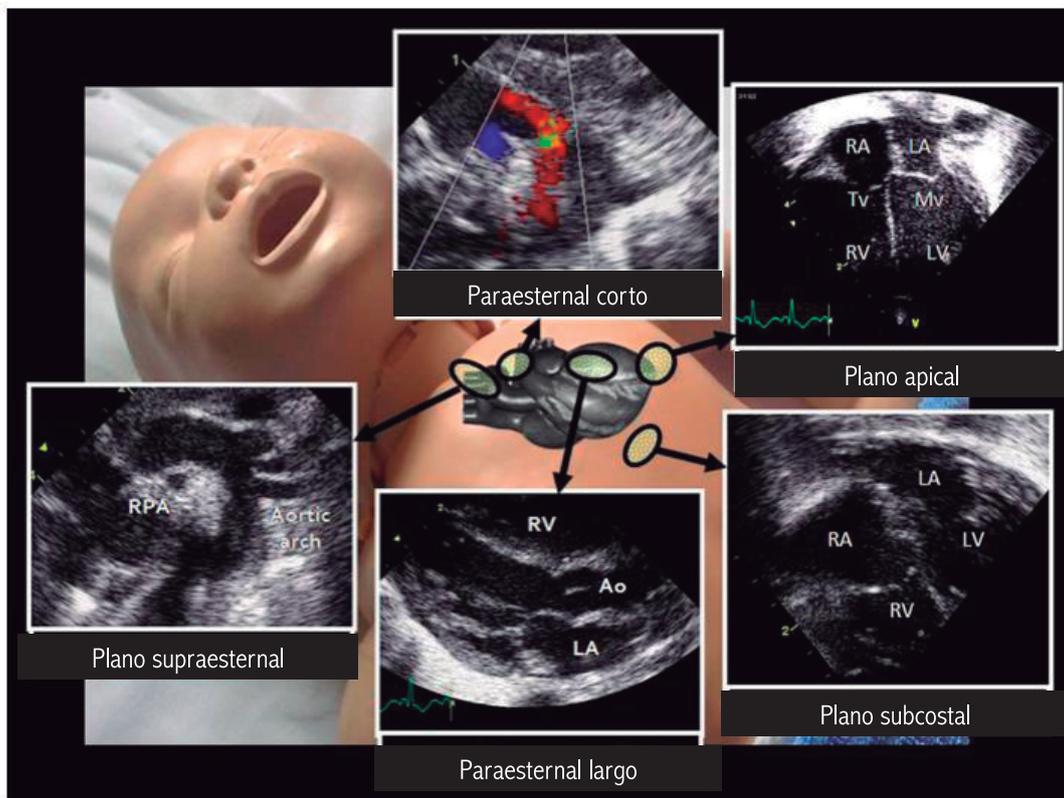
**Tabla 4. Estudio de repetibilidad intra-observador.** Variabilidad intra-observador para la medida de frecuencia cardíaca (FC), saturación de oxígeno (SO<sub>2</sub>), oximetría perfusión mediante NIRS cerebral (rSO<sub>2</sub>C), oximetría perfusión mediante NIRS mesentérica (rSO<sub>2</sub>M). Datos de 40 estudios realizados en 20 pacientes consistentes en valores promedios de 2-3 minutos de duración separados 1 hora. Los límites de concordancia al 95% se expresan en forma de porcentaje. El coeficiente de repetibilidad se representa como valor absoluto.

## 5.8. Métodos para la obtención de datos:

### 5.8.1. Ecocardiografía

La ecocardiografía cardíaca fue realizada entre las 24-72 horas de vida por un cardiólogo pediatra cuando estaba indicada por protocolo, mediante el Ecógrafo *Philipps HD7* y un transductor de 10 MHz. En los casos restantes se realizó una ecocardiografía de despistaje para comprobar el cierre DA por un miembro del equipo investigador.

A continuación se detalla la colocación del transductor para obtener los diferentes planos de la ecocardiografía (**figura 8**).

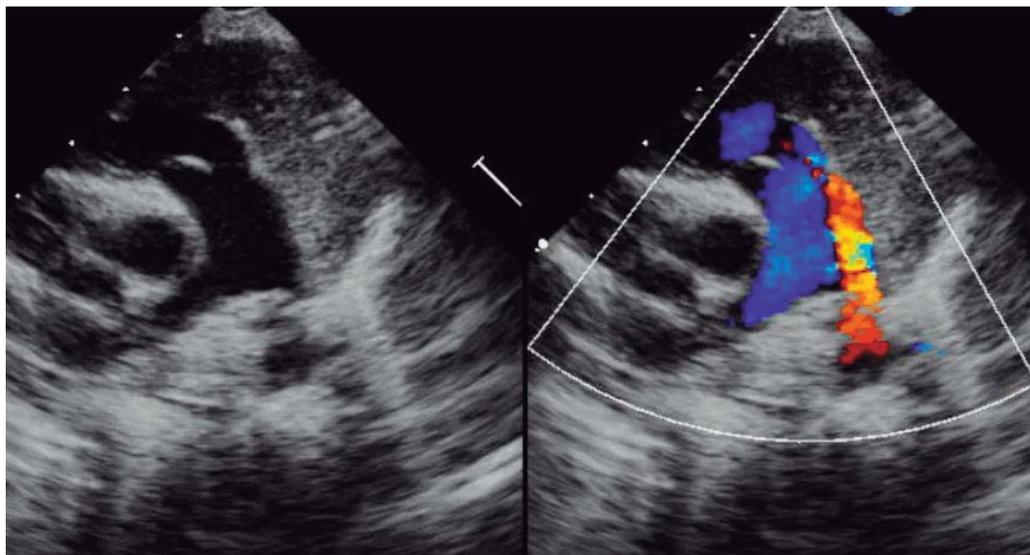


**Figura 8. Representación de los planos ecocardiográficos y la colocación del transductor sobre el paciente.** De izquierda a derecha y de arriba a abajo se muestran: plano supraesternal, paraesternal eje corto (vista ductal), paraesternal eje longitudinal largo, apical y subcostal. RPA, arteria pulmonar derecha. Aortic arch, arco aórtico. RV, ventrículo derecho. LA, aurícula izquierda. Ao, aorta. RA, aurícula derecha. LV, ventrículo izquierdo. Tv, válvula tricúspide. Mv, válvula mitral. Adaptado de El-Khuffash, A. F. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit (169).

Se utilizaron los siguientes criterios para definir un DAhs:

**Tamaño del ductus:**

Mediante la ecografía bidimensional 2D y el doppler color medimos el diámetro interno del ductus. Desde el plano paraesternal corto en la vista de los grandes vasos con una discreta rotación antihoraria e inclinación anterior. La medición del diámetro se realizó en el punto de máxima constricción, próximo al origen de la arteria pulmonar izquierda a nivel de la vena contracta, ajustando previamente la ganancia y la escala de color para evitar una sobreestimación del diámetro (**figura 9**).



**Figura 9. Imagen del ductus desde el plano paraesternal corto.** Ecografía bidimensional 2D (derecha) y doppler color (izquierda). Se identifica de izquierda a derecha, arteria pulmonar (azul) y DA (rojo).

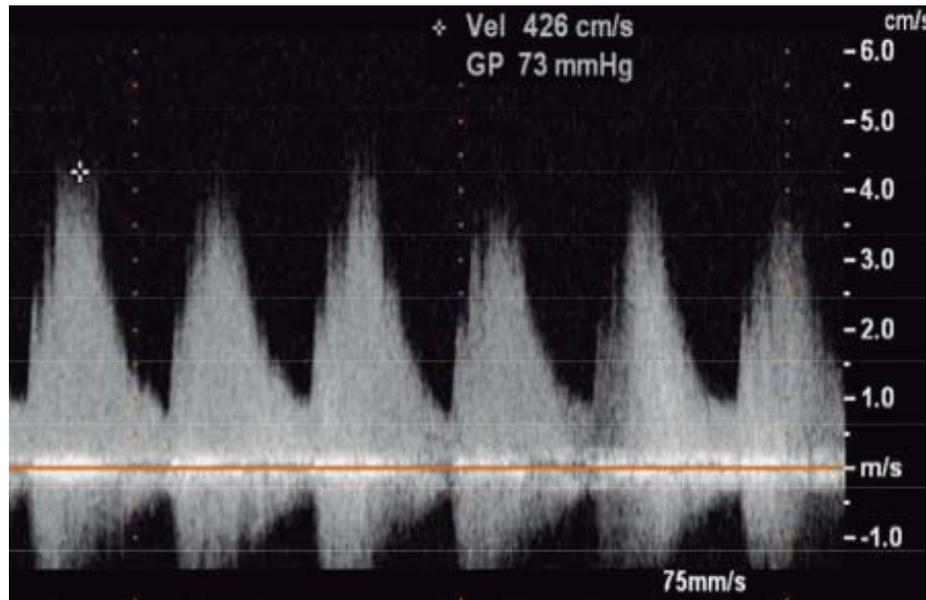
Otro plano utilizado para valorar el tamaño ductal es el supraesternal, donde se visualiza el arco aórtico, inclinando el transductor hacia la izquierda obtenemos todo el recorrido del ductus desde la aorta descendente hasta la arteria pulmonar principal.

Se realizaron varias medidas y se hizo la media para aumentar la precisión. Se ha estimado que un diámetro  $> 1,5$  mm se relaciona con persistencia del DA y con repercusión hemodinámica (Sensibilidad (S) 80%, Especificidad (E) 85%) (43, 170).

#### **Patrón de flujo del ductus:**

Mediante doppler continuo en el plano paraesternal corto, colocamos el cursor en la zona donde se visualiza el flujo ductal (mediante doppler color).

En presencia de DA con repercusión hemodinámica se obtiene una curva en aumento o pulsátil (S 65%, E 95%) (S 93%, E 100%) respectivamente (**Figura 10**).



**Figura 10. Curva de flujo de ductus arterioso mediante doppler continuo.** Representa cortocircuito continuo izquierda-derecha del ductus arterioso con repercusión hemodinámica.

#### Valoración del hiperflujo pulmonar:

En presencia de un DA amplio, con CC I-D elevado, la sangre se dirige de la aorta hacia aurícula izquierda (AI), generando una sobrecarga de volumen en las cavidades izquierdas. Este hiperflujo sanguíneo genera dilatación de la AI con aumento de la relación AI/raíz aórtica (Ao) y dilatación del ventrículo izquierdo (VI). Otra consecuencia será producir robo de flujo sanguíneo en la aorta descendente.

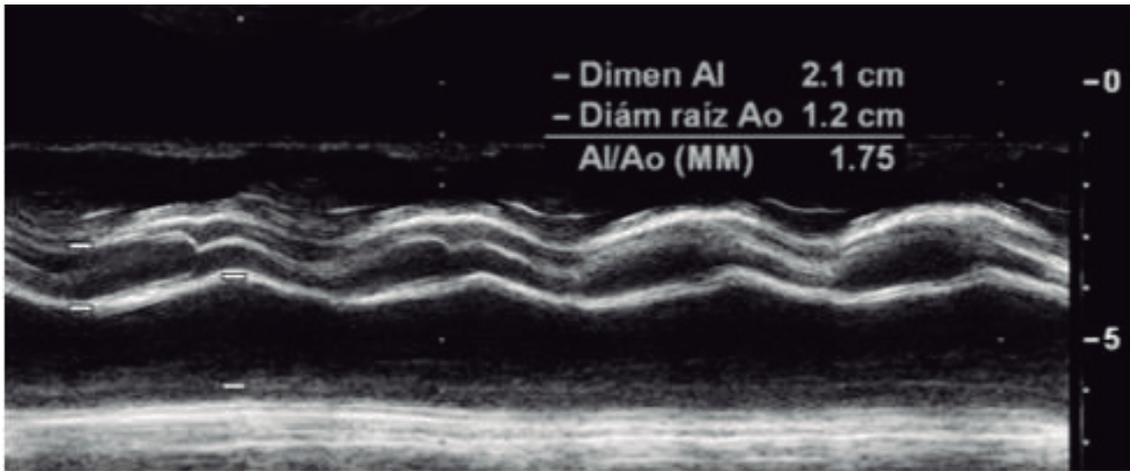
Utilizamos 2 medidas para valorar de forma indirecta la repercusión del DA sobre la circulación sistémica y pulmonar.

Dilatación de cavidades izquierdas, valor >p95. (43)

Relación Aurícula Izquierda: raíz aórtica (AI:Ao)

Desde el plano paraesternal largo, con el cursor en modo M, de forma que atraviese las valvas de la aorta y la aurícula izquierda. El cálculo del diámetro Ao, se realizó en telediástole, desde la parte anterior de la pared anterior de la Ao hasta la parte anterior de la pared posterior de la Ao. El diámetro AI se realizó en telesístole, midiendo desde la parte anterior de la pared posterior de la Ao hasta la parte anterior de la pared posterior de la AI (Figura 11).

El cociente AI/Ao >1,4 se ha relacionado con la existencia de un DA significativo (S: 92%, E: 91%) (43, 170).

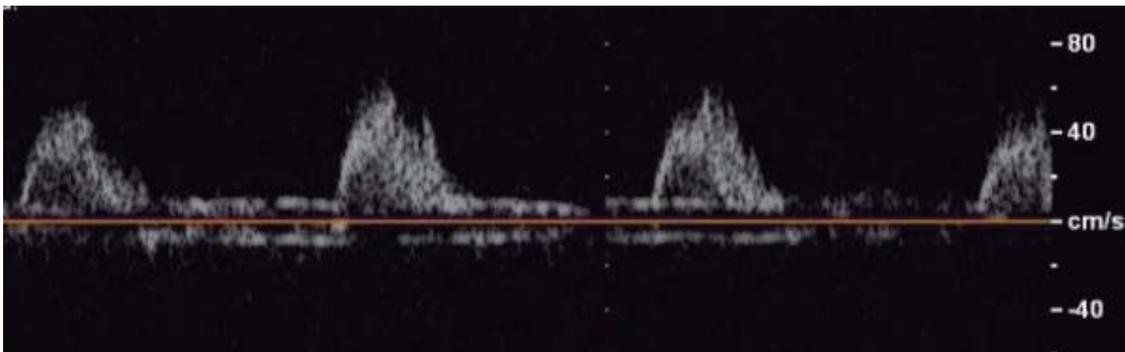


**Figura 11. Imagen modo M de aurícula izquierda/raíz aórtica. Dilatación severa de aurícula izquierda con cociente AI/Ao: 1,75.**

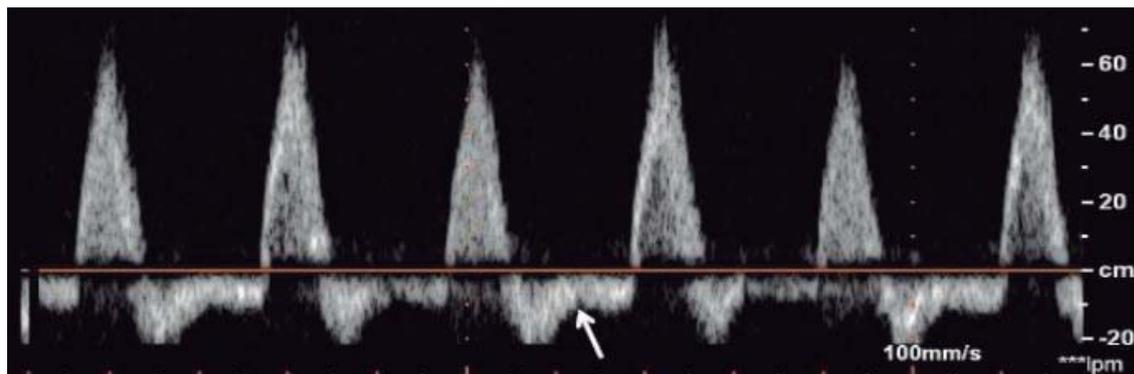
#### **Valoración de la hipoperfusión sistémica:**

En el plano subcostal con ligera inclinación hacia la izquierda se localiza la aorta abdominal, mediante el doppler pulsado se obtiene el flujo de la aorta abdominal. Se trata de una curva pulsátil en sístole. La inversión diastólica de esta curva indica robo de flujo sanguíneo en aorta descendente provocado por el CC I-D de la circulación sistémica a la pulmonar.

Se considera que cuando la inversión se produce en más del 30% de la diástole es indicativo de DA amplio (S 68%, E 85%)(43). Un robo diastólico  $\leq 30\%$  estima DA moderado.



**Figura 12. Doppler pulsado en Aorta abdominal II. Patrón normal exclusivo en sístole.**



**Figura 13. Doppler pulsado en Aorta abdominal II.** Inversión pandiastólica del flujo indicativa de ductus arterioso con repercusión hemodinámica.

Se consideró **DA restrictivo**, predictivo de cierre inminente, desde el eje paraesternal corto, cuando su diámetro era menor de 1,5 mm y el patrón de flujo transductal era continuo, de alta velocidad con CC I-D, y **DA cerrado** si no podía visualizarse y no se detectaba flujo mediante doppler pulsado. Ambos se consideraron como una única variable en el análisis estadístico.

Se definió **DA hemodinámicamente significativo** DAhs, con CC I-D, y por tanto susceptible de recibir tratamiento con ibuprofeno, cuando presentaba un diámetro ductal  $\geq 1,5-2$  mm, junto con alguno de los datos ecocardiográficos de hiperaflujo pulmonar e hipoperfusión sistémica descritos anteriormente, en todos los casos excepto uno presentaron inversión del flujo (robo diastólico) en aorta descendente.

Se consideró **DA** susceptible de cierre espontáneo, cuando el diámetro era inferior a 2 mm y no se obtenían datos ecocardiográficos de hiperaflujo pulmonar ni de hipoperfusión sistémica.

### 5.8.2. Ecografía cerebral

En todos los pacientes se realizó ultrasonografía cerebral (USC) transfontanelar según práctica clínica habitual. Realizada por un médico especialista en radiología pediátrica, mediante el ecógrafo *Siemens® Acuson Antares*. Se consideraron las lesiones más graves en la primera semana de vida.

Se definieron los diversos grados de hemorragia cerebral según su extensión, de acuerdo con la primera clasificación de Papile et al basada en los hallazgos de la tomografía axial computerizada (TAC) (166).

- I: hemorragia subependimaria aislada
- II: hemorragia intraventricular sin dilatación ventricular
- III: hemorragia intraventricular con dilatación ventricular
- IV: hemorragia intraventricular con extensión parenquimatosa

Hiperecogenicidad de la sustancia blanca periventricular, se definió como ecogenicidad de intensidad superior a los plexos coroideos, adyacente a los ventrículos laterales.

En caso de presentar HIV III-IV no se incluyó al paciente en el estudio. Los pacientes que desarrollaron HIV III-IV no se consideraron para el análisis estadístico pero se describen en el grupo al que pertenecían.

Se utilizó la USC transfontanelar, por haber sido reconocida herramienta estándar para el diagnóstico neonatal de patología cerebral, y además ha sido ampliamente relacionada con morbilidad neurológica posterior:

En un estudio en el que se incluyen 1636 pacientes menores de 32 SG, se obtuvo que el 5% (76 de 1460 supervivientes) desarrollaron PCI. De estos, el 83% presentaban anomalías mayores en la ecografía cerebral neonatal, definidas como grados III -IV, LPV, lesiones en los ganglios basales e infarto focal. EL 17% de los que desarrollaron algún grado de PCI presentaban anomalías ecográficas menores (HIV grados I y II)(171).

Una USC sin hallazgos patológicos se ha relacionado con un 94% (86-92%) de posibilidad de evolución motora normal y con un 82% (79-85%) de normalidad cognitiva. Además, para la HIV I-II, la probabilidad de una evolución neurológica anormal es del 9%, y para el grado III del 26% (13-45%). La LPV predice con un VPP del 77% (59-89%) la evolución a PCI (172).

### **5.8.3. Espectroscopia del infrarrojo cercano de resolución espacial:**

#### **INVOS 5100 (COVIDIEN, Mansfield MA, USA)**

##### **5.8.3.1. Componentes**

Aprobado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). El sistema de monitorización INVOS está compuesto por un monitor (**figura 14**), un adaptador de la señal y diversos sensores (**Figura 16**).

El SomaSensor del INVOS 5100, está formado por un diodo de emisión de luz que genera dos longitudes de onda de 730 y 810 nm y dos detectores situados a una distancia mínima de 3 y 4 cm del foco de luz. El receptor más cercano detecta la absorción de las regiones superficiales y el detector distal mide la absorción tisular global, mediante una sustracción se calcula el valor absoluto correspondiente a la absorción de los tejidos profundos, que abarcan aproximadamente 1 cm<sup>3</sup> en volumen y 2-3 cm en profundidad por debajo del sensor (113) (**Figura 15**).



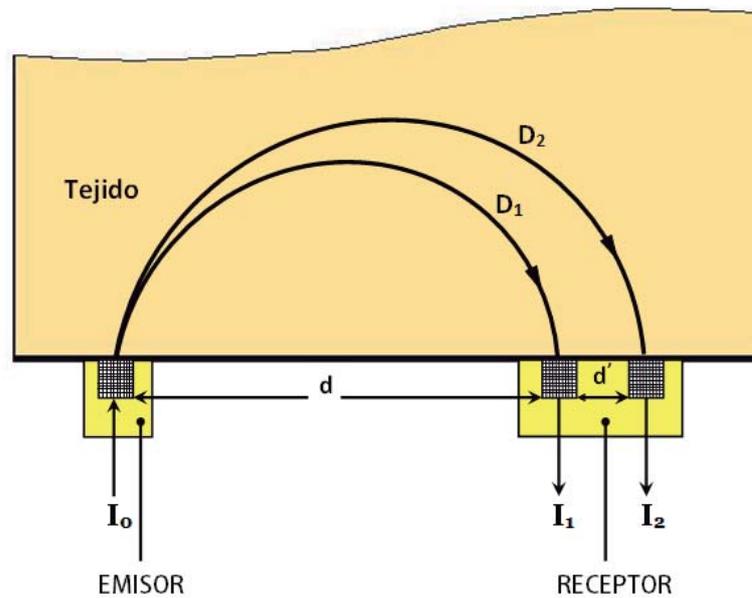
**Figura 14.** Sistema de monitorización de espectroscopia del infrarrojo cercano. Se representa el monitor INVOS 5100. A la derecha se observan valores absolutos de  $rSO_2$ , L (cerebral) y R (somático). El sistema realiza mediciones cada 5 segundos. A la izquierda representación de la línea de base.

El emisor de luz y los fotodetectores están montados sobre un material adhesivo que se coloca directamente en la piel previa limpieza con una solución alcohólica. El sistema registra los datos cada 5 segundos.

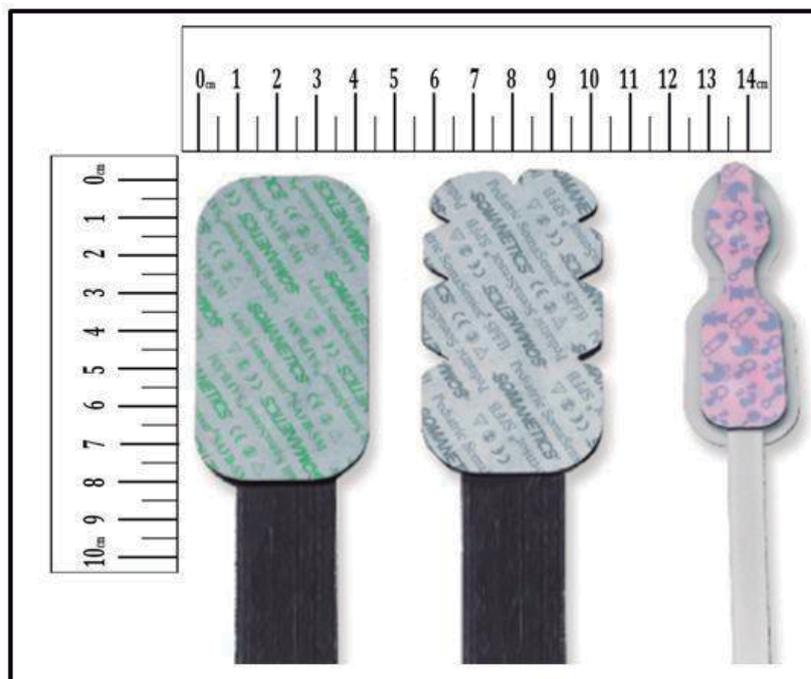
### 5.8.3.2. Consideraciones técnicas

En nuestro estudio utilizamos el OxyAlert SomaSensor neonatal ® (Figura 16) debido a sus menores dimensiones y forma anatómica, que nos facilitaba su posicionamiento en prematuros extremos. Las características antropométricas de estos pacientes con su escasa superficie corporal y múltiples dispositivos colocados sobre la piel para su monitorización ( $pCO_2$ , catéteres umbilicales, sensores de electrocardiograma) hacen que con este dispositivo de menor tamaño se pueda realizar una monitorización efectiva. Existen diversos estudios que utilizan el sensor neonatal que parecen indicar que realiza lecturas un 10% mayores que con el sensor de adultos (173-176).

Los dispositivos y sensores NIRS no son estériles. Los sensores se usaron mientras transmitían señal, normalmente de 3 a 6 días.



**Figura 15.** Representación gráfica del funcionamiento del espectrofotómetro NIRS, INVOS 5100.  $I_0$ : el optodo emisor del luz se localiza a varios centímetros de distancia del detector.  $D_1$ - $D_2$  distancia que recorre el haz de luz en el tejido explorado.  $I_1$ ,  $I_2$ , detectores superficial y profundo montados en paralelo.  $d$ , distancia entre emisor y receptor,  $d'$ , distancia entre detector superficial y profundo. Modificado de Pellicer A. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review (93) Para INVOS 5100.



**Figura 16.** Sensores del sistema de monitorización INVOS. De izquierda a derecha. Small adult SomaSensor (SAFB-SM) estándar, pediatric SomaSensor (SPFB) y OxyAlert Neoanatal Sensor (CNN) para monitorización cerebral y somática. Testigo métrico (escala cm).

### **5.8.3.3. Seguridad de la piel**

La integridad de la piel fue evaluada cada 24 horas. En la mayoría de casos no se utilizó barrera adicional de protección tipo Mepitel® por posible interferencia con la medición.

Prolongamos el tiempo de reclutamiento hasta 48 horas, de acuerdo con estudios previos (116), con el propósito de poder incluir a pacientes que al nacimiento presentaban la piel gelatinosa.

### **5.8.3.4. Monitorización Cerebral**

El OxyAlert Sensor neonatal ® se colocó sobre la zona bifrontal o frontoparietal lateral según las características de la convexidad cerebral de cada paciente, con la finalidad de obtener la mejor calidad de señal posible (93). Por el mismo motivo, en caso de iluminación importante o uso concomitante de fototerapia, se cubrió el sensor con material opaco adhesivo sin compresión.

Con respecto a la zona de posicionamiento del sensor, diversos estudios que han comparado los valores de rSO<sub>2</sub> en diferentes localizaciones cerebrales y mediante el uso de diferentes dispositivos NIRS, no han encontrado diferencias entre las mediciones obtenidas entre la zona frontoparietal derecha e izquierda (173, 176) ni comparando éstas con las regiones temporooccipitales en situación de estabilidad clínica (174).

### **5.8.3.5. Monitorización Esplácnica**

Para realizar la monitorización esplácnica, colocamos el OxyAlert Sensor neonatal® en la zona lateral izquierda paraumbilical, con el fin de evitar la posible contribución hepática y de la vejiga, como se ha publicado previamente (116). Además, dado que el estudio no interfiere en la práctica clínica habitual, se evitó la zona infraumbilical, inmediatamente por encima de la sínfisis púbica, porque según protocolo de la UCIN, esta zona se utiliza para fijar el catéter venoso umbilical (CVU), necesario en nuestra población los primeros días de vida. También se cubrió el sensor con material opaco en caso de iluminación excesiva.

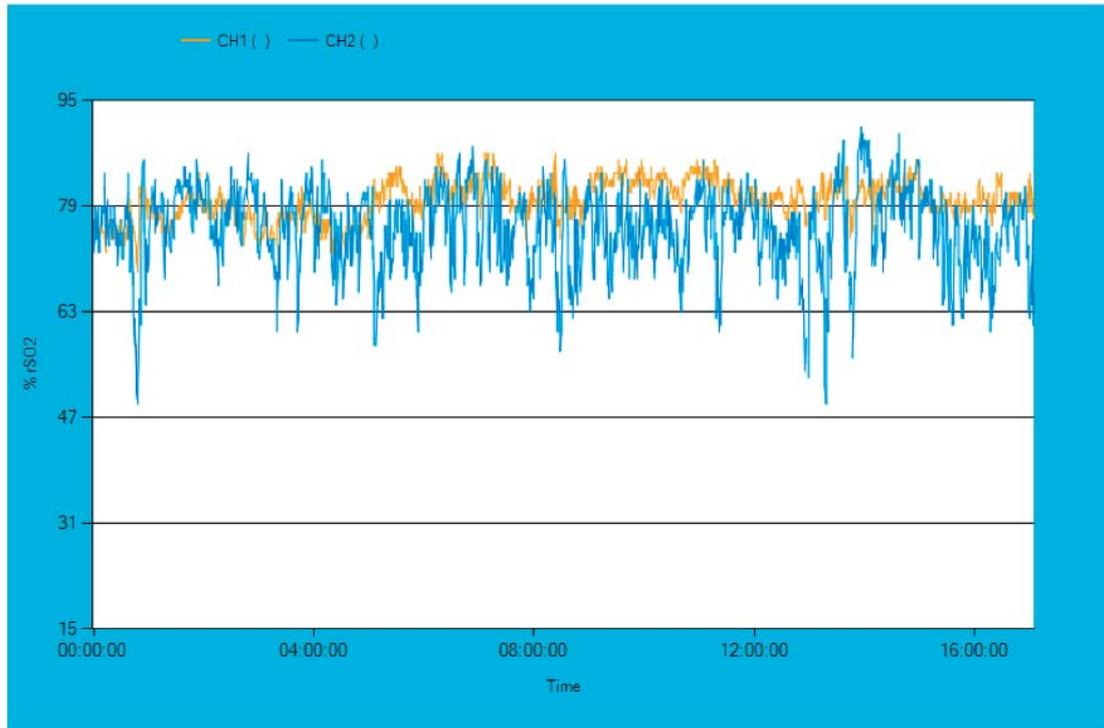


**Figura 17.** *Representación de la monitorización cerebral y esplácnica simultánea mediante NIRS en un prematuro extremo. El paciente se sitúa en decúbito supino, decúbito lateral o decúbito prono. El OxyAlert Sensor Neonatal® cerebral colocado en la zona frontal y el mesentérico en el lateral izquierdo paraumbilical con material autoadhesivo.*

#### **5.8.3.6. Procesamiento de datos:**

Los datos fueron descargados individualmente desde el monitor INVOS 5100 a un USB portable y analizados en un ordenador personal con el Software específico Nellcor™ Analytic Tools (Covidien, Mansfield, MA, USA).

El dispositivo INVOS 5100 ofrece valores mínimos y máximos que oscilan entre 15 y 95 % de  $rSO_2$ , respectivamente. En el RNPT durante los primeros días de vida se han descrito lecturas prolongadas de  $rSO_2$ -M de 15%, en ausencia de patología intestinal y sin presencia de variabilidad, estos datos han sido considerados, como en estudios previos, mediciones de mala calidad e inconsistentes con lecturas reales, de modo que no se incluyeron en el análisis estadístico (115, 119, 177).



**Figura 18. Representación gráfica de la monitorización cerebral y esplácnica simultánea de un paciente prematuro.** Se utiliza el Software específico Nellcor™ Analytic Tools (Covidien, Mansfield MA USA) para analizar los datos procedentes del monitor INVOS 5100. CH1: monitorización cerebral (línea amarilla) CH2: monitorización esplácnica (línea azul).

- **Saturación regional de oxígeno : rSO<sub>2</sub>**

*rSO<sub>2</sub>: HbO<sub>2</sub> (hemoglobina oxigenada)/HbT (hemoglobina total), expresado en %.*

*rSO<sub>2</sub>-C: cerebral*

*rSO<sub>2</sub>-M: esplácnico*

Para el análisis se realizó el promedio de los valores de rSO<sub>2</sub> registrados, cerebrales y esplácnicos correspondientes a 30 minutos. El análisis se realizó en intervalos cada 24 horas desde el reclutamiento hasta los 7 días posteriores siempre que fue posible, denominados rSO<sub>2</sub>-1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, respectivamente. Además, en el grupo DAhs, se analizaron los valores de rSO<sub>2</sub> cerebral y esplácnico correspondientes a la hora previa, durante la infusión y las 2 horas posteriores a la administración de ibuprofeno, para evaluar el efecto sobre la oxigenación tisular regional de la administración de este fármaco.

- **Otras medidas rSO<sub>2</sub> dependientes**

#### **Fracción de extracción de oxígeno (FOE)**

Descrito en el apartado de la introducción, representa la relación entre la entrega y el consumo de oxígeno. Es decir, la cantidad de oxígeno consumido del total de oxígeno entregado.

Calculamos la FOE, basándonos en la siguiente asunción, tal y como se describe en estudios previos (98, 99):

$$FOE = \frac{SaO_2 - rSO_2}{SaO_2}$$

#### **5.8.3.7. Comparabilidad de diferentes dispositivos**

Existen otros dispositivos que utilizan la tecnología NIRS de resolución espacial y que son candidatos comparables, en todos ellos se muestran valores absolutos de oxigenación regional con una proporción aproximada 3:1 sangre venosa: arterial.

Todos los dispositivos NIRS se basan en que la mayoría de tejidos biológicos son relativamente transparentes a la luz infrarroja en un rango cercano al espectro visual y en el espectro de absorción de la Hb depende de su estado de oxigenación. Por tanto, todos emiten luz a longitudes de onda dentro del espectro del infrarrojo cercano (700-1000 nm) y analizan los fotones que vuelven al transductor. Se diferencian según: la fuente de luz que emite la señal (láser o diodo), el número de longitudes de onda utilizadas, y la distancia entre la fuente emisora de luz y los receptores (178).

Actualmente existen 4 dispositivos NIRS de resolución espacial disponibles:

- Fore-Sight (CAS Medical Systems Inc., Brandford, Connecticut, USA), el último aprobado por la FDA, utiliza una fuente de luz láser con 4 longitudes de onda (670, 780, 805 y 850 nm). Dispone de un sensor neonatal.
- Equanox (Nonin Medical Inc., Plymouth, Michigan, USA), usa dos LEDs (diodos emisores de luz) y tres longitudes de onda (730, 810 y 880 nm). Los 2 LEDs están en la mitad del sensor, flanqueados por 2 fotodiodos que captan la luz reflejada. Sólo dispone de un sensor de adultos (Classic Sensor 8000 CA).
- NIRO-300 (Hamamatsu Photonics, Hamamatsu City, Japan), usa cuatro diodos láser con cuatro longitudes de onda y receptores a tres distancias diferentes.
- INVOS 5100 (Covidien, Mansfield MA, USA), comentado en este apartado, dispone de un sensor de adultos pequeño (SAFB-SM estándar), un Pediatric SomaSensor

(SPFB) y el OxyAlert Neonatal Sensor (CNN)(Figura 13).

Uno de los dispositivos más usados junto con el INVOS 5100, es el NIRO 300 (Hamamatsu Photonics, Hamamatusu City, Japan) que mide el índice de oxigenación tisular (TOI), su reproducibilidad ha sido comparada con INVOS 5100 en diversos estudios (179, 180). Además, en un estudio muy reciente que compara 4 dispositivos NIRS, se obtienen diferencias que oscilan entre un mínimo de 2,93% al comparar las mediciones con NIRO-300 e INVOS 5100 y un máximo de 12.66% al compararlo con otros dispositivos(173).

A pesar de diferencias en la técnica de medición y en el algoritmo utilizado por ambos dispositivos, se han descrito como monitores útiles para registrar tendencias en la práctica clínica (173, 181).

#### **5.8.3.8. Estudio de un marcador no invasivo de inflamación intestinal:**

##### **Calprotectina fecal**

La calprotectina fecal (CF) fue descubierta originalmente como una proteína antimicrobiana, presente en el citoplasma de los granulocitos neutrófilos, donde constituye alrededor del 60 % de las proteínas solubles del citosol. También se expresa en las membranas de monocitos y en algunas células epiteliales de la mucosa. Es un heterodímero de 36,5 kDa compuesto por una luz (MRP8) y dos cadenas pesadas (MRP14) (8 y 14 kDa) y pertenece a la familia S-100 de las proteínas de unión a calcio. Aunque su función biológica exacta no se conoce, la CF ha demostrado tener propiedades bactericidas y fungicidas.

Unida al calcio, la CF es notablemente resistente a la proteólisis y a la degradación bacteriana, lo que permite que las muestras de heces se mantengan estables hasta 1 semana a temperatura ambiente sin degradación significativa. Además, la CF es estable a -20°C durante al menos 6 meses. El método cuantitativo más difundido para su cuantificación en heces es el enzimoimmunoanálisis (ELISA) (182). Es suficiente una única muestra de 0,1 g. El valor de referencia dado por la mayoría de los laboratorios disponibles es de 50 ug/g de heces para los adultos sanos y niños mayores de 4 años, independientemente de sexo.

La estabilidad frente a la degradación bacteriana es la principal ventaja que ha permitido el desarrollo de test diagnósticos frente a otros marcadores como la

lactoferrina, la elastasa neutrofílica, la esterasa leucocitaria, la IL-1b, el factor de necrosis tumoral (TNFa) y la proteína catiónica eosinófila entre otros.

La CF se secreta a partir de neutrófilos y monocitos estimulados o se libera por ruptura celular o la muerte. Cuando existe un proceso inflamatorio se produce una migración leucocitaria a la luz intestinal a través de la mucosa inflamada, de modo que se libera.

Los niveles de CF varían con la edad. Tanto los recién nacidos a término como RNPT, tienen niveles muy elevados de CF durante las primeras semanas de vida. A los 5 años, los niveles ya son comparables a los de los adultos. No se han encontrado diferencias entre sexos.

En adultos, la CF ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y monitorización de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), el cáncer colorrectal, la enteropatía producida por antiinflamatorios no esteroideos (AINES).

Existen escasas investigaciones centradas en el estudio de la CF en situación de “estrés intestinal” en el RNPT. En éstas, se sugiere que los niveles de CF son más elevados en los pacientes con ECN, con una especificidad de 93% , y una sensibilidad de 86% a partir de 286,2 ug/g de heces (183).

En nuestra población de estudio se recoge una única muestra de heces menor de 5 gramos en cada sujeto, en los casos que evolucionaron a ECN o perforación intestinal se recogió una muestra lo más cercana posible al diagnóstico. En la mayoría de sujetos la muestra se envió inmediatamente a laboratorio o se mantuvo refrigerada durante un máximo de 2 días. En el laboratorio se congeló la muestra a -20°C hasta su procesado. Se analizan los resultados mediante ELISA y se expresan los resultados en ug/g.

#### **5.8.3.9.Otras medidas de monitorización estándar**

Mediante los datos en tiempo real descargados al monitor *Philips Intellivue MX800* y el sistema integrado con el programa *ICIP* se registraron el resto de variables.

- Frecuencia cardíaca (FC) continua mediante la colocación de 3 sensores en el tórax, latidos por minuto (lpm).
- Saturación arterial de oxígeno, mediante pulsioximetría (SaO<sub>2</sub>) en %.
  - Radical 7, Masimo ®, Masimo Corporation, situado normalmente en la mano derecha del neonato.
- T<sup>a</sup> corporal central, °C.
- Tensión arterial (mmHg) (TA), siempre que fue posible cruenta, en el resto de casos mediante manguito en MMSS derecho. TA sistólica (TAS), TA diastólica

(TAD), TA media (TAM).

Además se recogen datos demográficos, obstétricos y perinatales, así como datos de laboratorio de cada paciente, lo más cercanos al momento del estudio.

- Edad gestacional (EG), semanas.
- Peso al nacimiento (PN), gramos.
- Apgar al minuto y a los 5 minutos.
- pH arterial de cordón umbilical.
- Sexo (varón, mujer).
- Tipo de gestación (única, múltiple).
- Etnia de la madre (caucásico, hispano, asiático, afroamericano).
- Causas de prematuridad, (184)
  - RPM, rotura prematura de membranas: consiste en la pérdida de integridad de las membranas ovulares antes del inicio del parto.
  - APP, amenaza de parto prematuro, se define como la presencia de contracciones con un ritmo de 4 cada 20 minutos o de 8 en 60 minutos entre la 22 y 37 semanas de gestación. Este hecho se debe asociar al menos a una de las siguientes circunstancias: modificación progresiva del cérvix y dilatación cervical  $\geq$  a 2 cm y borramiento  $\geq$  80%.
  - Preeclampsia, el diagnóstico se establece cuando existe hipertensión (TA>140/90) y proteinuria (>300mg/24 horas), después de las 20 semanas en una gestante previamente sana, aparezcan o no edemas.
  - Corioamnionitis, criterios clínicos: presencia de fiebre ( $\geq$  37,8 °C) y al menos dos de los siguientes criterios: I) Taquicardia materna >100 lpm. II) Taquicardia fetal >160 lpm. III) Dolor uterino. IV) Líquido amniótico maloliente, fétido. V) Leucocitosis materna > 15.000 leucocitos/mm<sup>3</sup>, con desviación izquierda.
  - Eclampsia, presencia de convulsiones en el contexto clínico de preeclampsia o hiperreflexia.
  - Síndrome de Hellp, plaquetopenia: plaquetas < 100.000, elevación de enzimas hepáticas: GOT >70 UI, y hemólisis: LDH >600 UI, bilirrubina >1,2 mg/dL o esquistocitos en el frotis sanguíneo.
  - Transfusión Fetofetal: desequilibrio hemodinámico entre dos o más

fetos provocado por anastomosis vasculares intraplacentarias. Definida por una diferencia en la concentración de hemoglobina superior a 5 g/dl en la sangre de cordón de ambos gemelos en el momento del parto.

- Doppler patológico, definido como flujo diastólico ausente en arteria umbilical: flujo ausente algún momento de la diástole, de manera constante (>50% de los ciclos), persistente (en 2 determinaciones separadas más de 12 horas) y en ambas arterias; o bien flujo diastólico reverso en arteria umbilical: flujo reverso en algún momento de la diástole, de manera constante (>50% de los ciclos), persistente (en 2 determinaciones separadas más de 12 horas) y en ambas arterias.
  - Placenta previa, definida por ecografía cuando la placenta se inserta parcialmente o en su totalidad en el segmento inferior del útero (184).
- Administración prenatal de sulfato de magnesio.
  - Finalización de la gestación (parto, cesárea).
  - Maduración pulmonar, definida como la administración prenatal de al menos 2 dosis de corticoides antes del parto (110).
  - Administración de tocolítico (ej Atosibán®).
  - Distrés respiratorio, según la Red Vermont Oxford, se define por una  $\text{PaO}_2 < 50 \text{ mmHg}$  ( $< 6.6 \text{ kPa}$ ) en aire ambiente, cianosis central o la necesidad de oxígeno suplementario para mantener  $\text{PaO}_2 > 50 \text{ mmHg}$  ( $> 6,6 \text{ kPa}$ ), así como presentar una radiografía de tórax compatible (110).
  - Tipo de asistencia ventilatoria: Espontánea, CPAPn (presión continua al final de la espiración), IMVn (ventilación mandatoria intermitente nasal), PSV VG (ventilación presión soporte con volumen garantizado), AC VG (ventilación asistida controlada con volumen garantizado), VAFO (ventilación de alta frecuencia oscilatoria).
  - $\text{FiO}_2$  (fracción inspiratoria de oxígeno).
  - Alimentación, NPO (dieta absoluta), alimentación trófica (definida por aportes de 10 a 20 ml/kg/día), aportes crecientes (definida por aportes mayores de 20 ml/kg/día).
  - Hemoglobina (g/dl).
  - Hematocrito (%).
  - Creatinina basal (mg/dl).

- Creatinina 24 horas tras la administración de ibuprofeno (mg/dl).
- Diuresis basal (ml/kg/hora).
- Diuresis 24 horas tras la administración de ibuprofeno (ml /kg/hora).
- Número de dosis de ibuprofeno administradas.
- Fracaso terapéutico, definido como la presencia de DA  $\geq 1,5$ -2 mm 48 horas después de administrar la primera tanda de ibuprofeno (3 dosis).
- Administración de cafeína.
- Mortalidad antes del alta de la unidad de neonatología.
- ECN, definida (según estadios de Bell  $\geq$  IIa) como la presencia de neumatosis intestinal radiológica, neumoperitoneo o aire en vena porta.
- Perforación intestinal.
- Tolerancia digestiva; mala tolerancia: definida como vómitos o restos gástricos persistentes que generan interrupción de alimentación durante 2 o más tomas. Buena tolerancia.
- Disfunción renal transitoria (DRT), definida por descenso en la diuresis un 50% del ritmo basal, sin llegar a menos de 1 ml/kg/hora o un aumento de la creatinina del 50% sobre el valor basal sin llegar a 1,8 mg/dl.
- Insuficiencia renal transitoria (IRT), se definió como descenso de la diuresis por debajo de 1 ml/kg/h o un ascenso de la creatinina por encima de 1,8 mg/dl.

### **5.9.Tratamiento estadístico**

#### **5.9.1.Descriptivo**

Las distribución de las variables cualitativas (o categóricas) se presenta en forma de frecuencias absolutas y relativas en porcentaje sobre 100.

En cuanto a la variables cuantitativas continuas, en caso de tamaño muestral menor de 30 individuos, se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si su distribución se ajustaba a la distribución normal. Las variables continuas normales (Kolmogorov-Smirnov,  $p > 0.05$ ) se describen mediante media y desviación típica (o desviación estándar) (DE). Las variables continuas no normales (Kolmogorov-Smirnov,  $p < 0.05$ ) se describen con mediana y rango intercuartil (P25-P75).

Las variables obstétricas, perinatales, de imagen y laboratorio se resumen en la población total y por grupos de estudio para evaluar la comparabilidad de los pacientes.

### 5.9.2. Inferencial

En el análisis bivalente se utilizó “t” de Student en caso de variables cuantitativas continuas normales. El análisis de frecuencias entre variables cualitativas se realizó mediante la prueba de  $\chi^2$  o el test exacto de Fisher, en caso tablas 2 x 2 o algún valor en la tabla de valores esperados menor del 20%.

Para la construcción de un modelo predictivo para DAhs, se utilizó un modelo de regresión logística en el que la variable respuesta fue la existencia o no de robo diastólico en aorta abdominal y se contemplaron como variables predictoras la TAD, la perfusión regional ( $rSO_2$ ), la EG y el tamaño ductal. Se realizó un modelo predictivo para cada variable cerebral y mesentérica  $rSO_2C$  y  $rSO_2M$ , respectivamente. Se utilizó el método de reducción de sesgo para regresión logística desarrollado por Firth (1993). La capacidad de discriminación del modelo se evaluó mediante curvas ROC. A partir del modelo final se desarrolló un nomograma para facilitar la realización de predicciones.

Para evaluar la asociación entre tamaño ductal y perfusión regional ( $rSO_2$ ) se utilizó un modelo de regresión lineal para cada una de las medidas (cerebral y mesentérico).

Se estudió el efecto de la exposición a ibuprofeno en los patrones de perfusión, entrega y consumo de oxígeno cerebral y mesentérico mediante la utilización de modelos de regresión mixtos para medidas repetidas.

Adicionalmente, y únicamente a modo exploratorio, se realizó una regresión de percentiles para determinar en cada medición los percentiles 10, 90 y la mediana tanto para los valores de  $rSO_2C$  como los de  $rSO_2M$ .

Se estudió el efecto independiente de la CF en la evolución a abdomen agudo y la presencia de DAhs mediante un modelo de regresión lineal múltiple.

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

Los análisis estadísticos y las gráficas se realizaron mediante el software R (versión 3.1.1) y el estudio descriptivo mediante el paquete estadístico SPSS 21.0 ®.



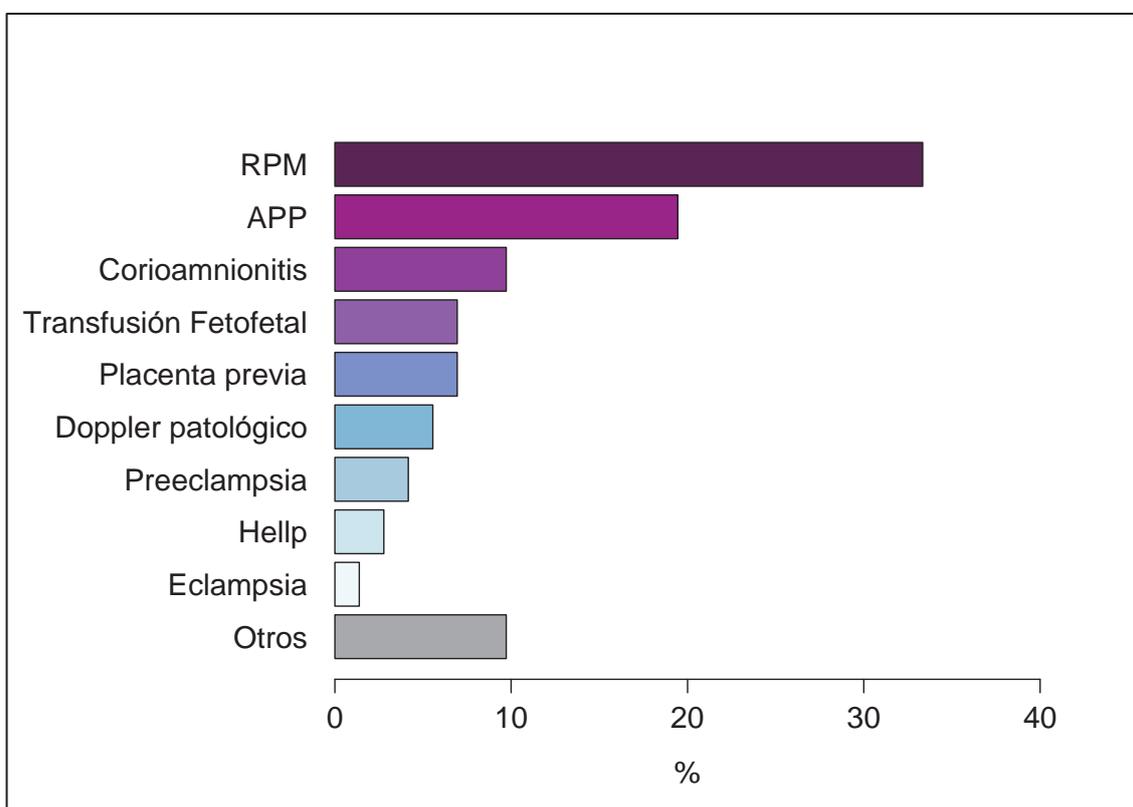




### 6.1. Análisis descriptivo grupo total:

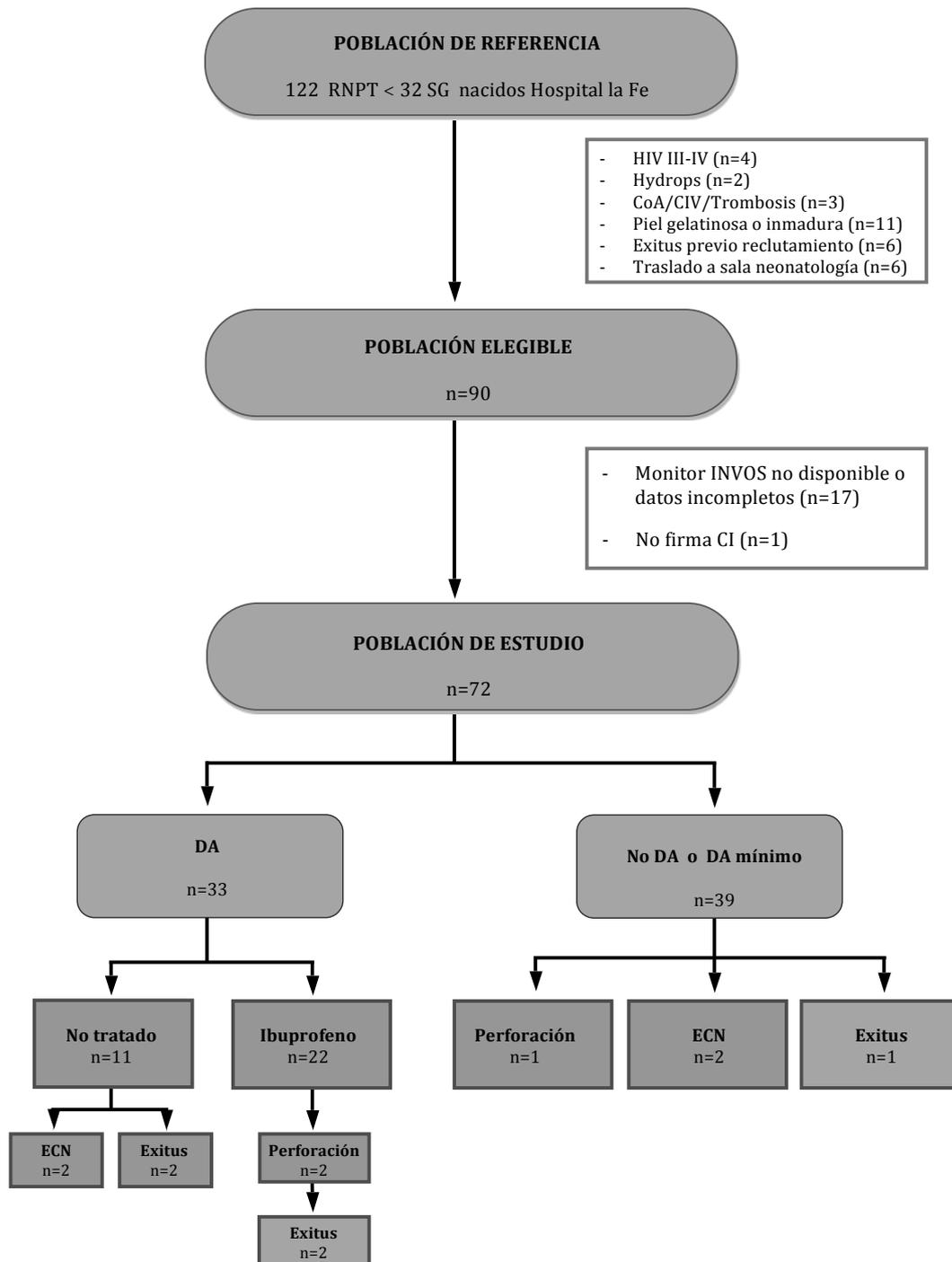
Durante los 12 meses del estudio, nacieron 122 neonatos prematuros menores de 32 SG en el HUIP La Fe. De éstos, 32 pacientes fueron considerados no elegibles por diferentes motivos. De los 90 pacientes restantes, 72 fueron incluidos de forma consecutiva en el estudio. Los motivos de exclusión, así como de no elegibilidad se detallan en el **diagrama de flujo de reclutamiento de pacientes (Figura 20)**.

Dentro de las causas de prematuridad (**Figura 19**), (definidas en apartado **5.8.3.9**) destaca la rotura prematura de membranas RPM (33,3%), la amenaza de parto prematuro APP (19,4%), la corioamnionitis (9,7%), la transfusión fetofetal (6,9%), la placenta previa (6,9%), el doppler patológico (5,6%), y la preeclampsia (4,2%).



**Figura 19. Causas de prematuridad en porcentaje sobre 100 y orden ascendente.** Abreviaturas: RPM, rotura prematura de membranas. APP, amenaza de parto prematuro. Síndrome de Hellp.

**Figura 20. Diagrama de Flujo de reclutamiento de pacientes.** Abreviaturas: DA, ductus arterioso; HIV, hemorragia intraventricular, definida según Papile et al (166); CoA, coartación de aorta; CIV, comunicación interventricular; CI, consentimiento informado; ECN, enterocolitis necrotizante (estadios de Bell  $\geq$  IIa).



La EG mediana de la población estudiada fue de 28 SG (mínimo-máximo 24-31), con un peso mediano al nacimiento (PN) de 1127,50 gramos (mínimo-máximo 595-1700). La distribución por sexos fue: masculino 40 pacientes (55,6%) y femenino 32 pacientes (44,4%) y por etnias fue: caucásicos 62,5%, hispanos 22,2%, asiáticos 9,7% y africanos 5,6% (**tabla 5**).

Los datos demográficos, clínicos y de laboratorio fueron lo más cercanos al momento del reclutamiento, alrededor de las 48 horas de vida (**Tabla 5 y 6**).

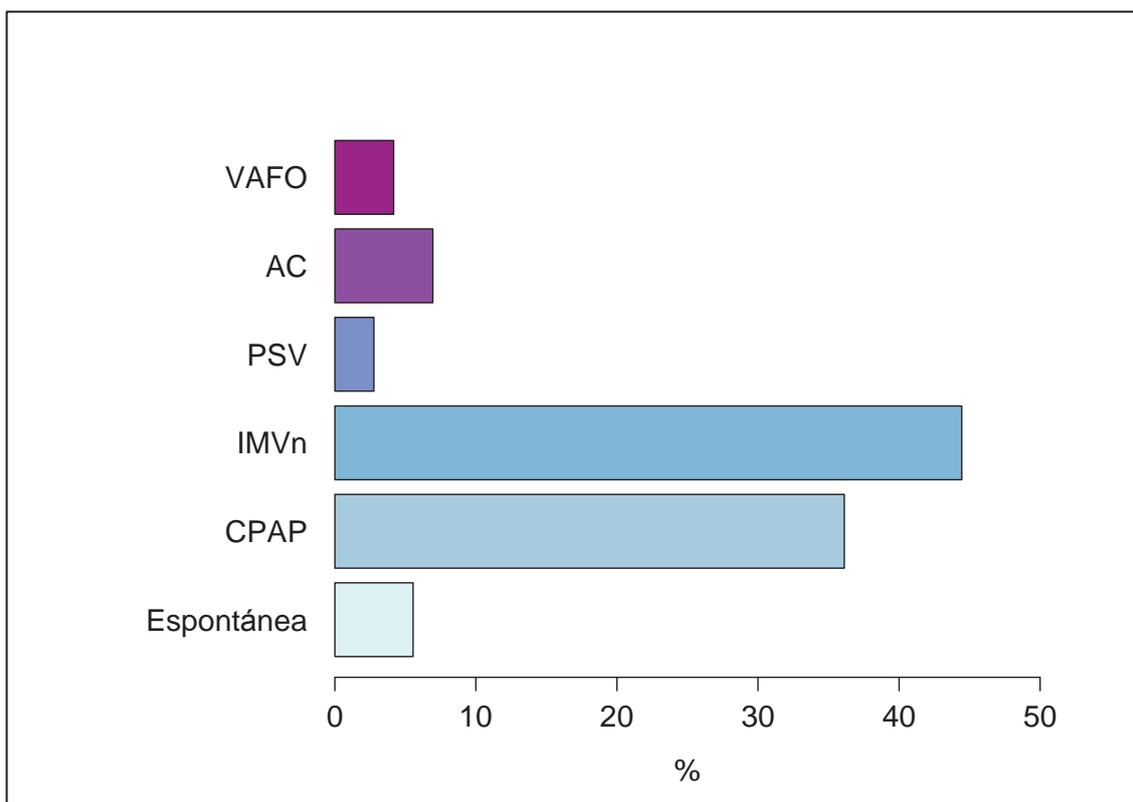
**Tabla 5. Características demográficas, obstétricas, perinatales y clínicas de la población total.** Los datos cuantitativos se presentan con media (DE). Las variables cualitativas se presentan en forma de frecuencia absoluta y relativa. La variable Apgar al minuto y a los 5 min, la edad gestacional y el peso al nacimiento, mediante mediana y valores mínimo-máximo. Abreviaturas: RPM, rotura prematura de membranas. Corticoides antenatales significa la administración de 2 dosis de corticoides previas al parto, Celestone®. EMH, enfermedad de membrana hialina, significa la administración de al menos 1 dosis de surfactante exógeno, Curosurf®. Ventilación no invasiva indica soporte respiratorio mediante CPAP o IMVnasal.

Variables, media (desviación estándar) n: frecuencia absoluta y relativa (%)	Población Total n=72
Edad gestacional, semanas	28 (24-31)
Peso al nacimiento, g	1127,5 (595-1700)
Género (masculino)(n, %)	40 (55,6)
Apgar al minuto	7(2-10)
Apgar a los 5 minutos	9(4-10)
Caucásico, (n, %)	45 (62,5)
RPM, (n, %)	24 (33,3)
Gestación Múltiple, (n, %)	30 (41,7)
Sulfato Magnesio, (n, %)	37 (51,4)
Tocolítico, (n, %)	31 (43,1)
Corticoides antenatales, (n, %)	61 (84,7)
Cesárea, (n, %)	50 (69,4)
pH arterial cordón	7,28 (0,10)
EMH, (n, %)	32 (44,4)
Ventilación no Invasiva, (n, %)	58 (80,5)
FiO <sub>2</sub>	0,22(0,05)
Dieta absoluta, (n, %)	19 (26,4)
Creatinina, mg/dl	0,86(0,27)
Diuresis, ml/kg/h	3,2(1,22)

**Tabla 6. Variables clínicas y de laboratorio en el grupo total.** *Los datos cuantitativos se presentan con media (DE). Las variables cualitativas se presentan en forma de frecuencia absoluta y relativa. Abreviaturas: Hb, hemoglobina. Hcto, hematocrito; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; TAM, tensión arterial media; FC, frecuencia cardíaca; lpm, latidos por minuto.*

<b>Variables, media (desviación estándar) n: frecuencia absoluta y relativa (%)</b>	<b>Población Total n=72</b>
<b>Hb, g/dl</b>	15,1(1,7)
<b>Hcto, (%)</b>	43,7(4,6)
<b>Cafeína, (n, %)</b>	67 (93,1)
<b>TAS, mmHg</b>	62(12)
<b>TAD, mmHg</b>	40(11)
<b>TAM, mmHg</b>	47(11)
<b>Frecuencia cardíaca, lpm</b>	153(11)

La gran mayoría de nuestros pacientes recibieron tratamiento con cafeína (93,1 %) a dosis medias de 7,5 mg/kg/día. 32 neonatos (44,4%) precisaron administración de surfactante exógeno, Curosurf ® en las primeras 72 horas de vida, debido a la presencia de distrés respiratorio (según la Red Vermont Oxford, se define por una PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg (< 6.6 kPa) en aire ambiente, cianosis central o la necesidad de oxígeno suplementario para mantener PaO<sub>2</sub> > 50 mmHg (> 6,6 kPa), así como presentar una radiografía de tórax compatible) (110). En cuanto al soporte respiratorio, prevalece el uso de ventilación no invasiva en la gran mayoría de los prematuros (80,5%), 4 pacientes (5,6%) no precisaron ningún tipo de soporte respiratorio (**Figura 21**).



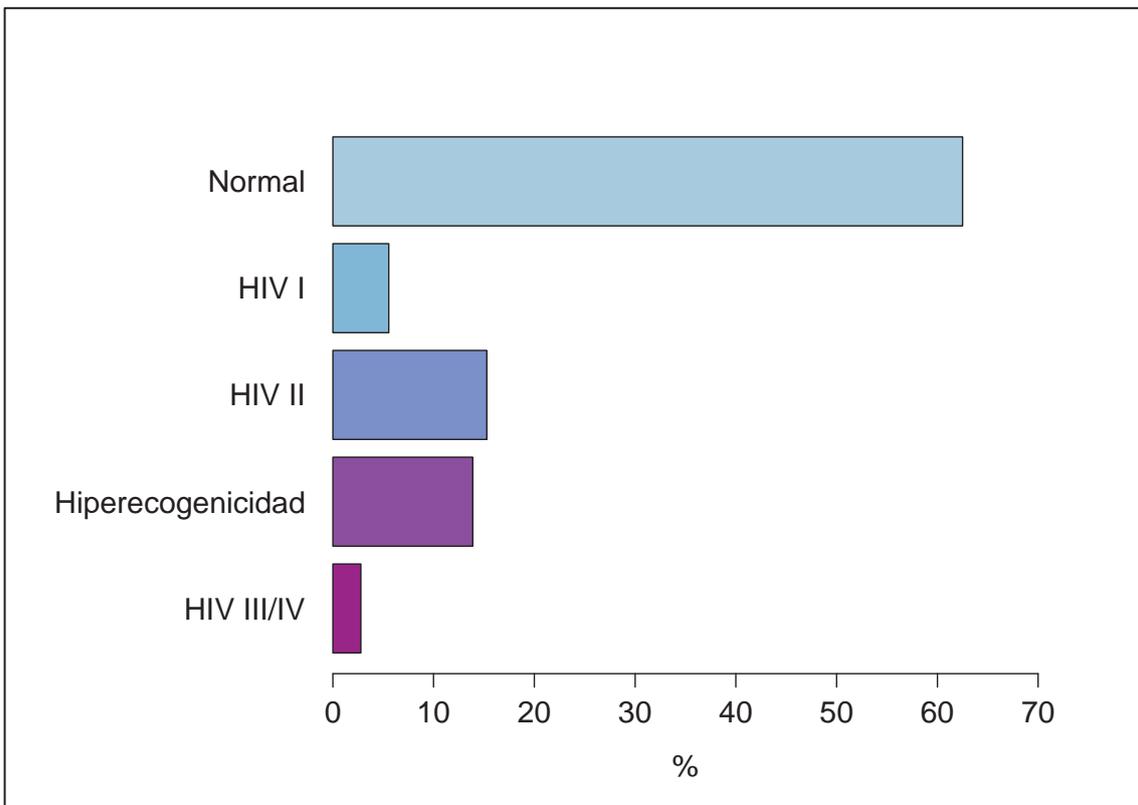
**Figura 21. Tipo de asistencia respiratoria en el grupo total.** Abreviaturas: VAFO, ventilación de alta frecuencia oscilatoria; PSV, ventilación presión soporte; AC, asistida controlada; IMVn, ventilación mandatoria intermitente nasal; CPAP, presión continua sobre la vía aérea. La ventilación no invasiva está representada por IMVn y CPAP.

En las variables de resultado gastrointestinal, se siguen a los pacientes hasta los 21 días de vida para estudiar el desarrollo de ECN o perforación intestinal. Se registraron 5 casos de perforación intestinal, una espontánea al nacimiento, 5 ECN y una hernia de íleo medio (**tabla 7**).

**Tabla 7. Variables de imagen y evolución gastrointestinal en el grupo total.** Los datos cuantitativos se presentan con media (DE). Las variables cualitativas se presentan en forma de frecuencia absoluta y relativa. Abreviaturas: DA, ductus arterioso. ECN, enterocolitis necrotizante. HIV, hemorragia intraventricular, según Papile et al (166).

Variables, media (desviación estándar) n: frecuencia absoluta y relativa (%)	Población Total n=72
DA, (n, %)	33 (45,8)
ECN, (n, %)	5 (6,9)
Perforación intestinal, (n, %)	5 (6,9)
HIV II, (n, %)	11 (15,3)
HIV III-IV, (n, %)	2 (2,8)
Exitus, (n, %)	4 (5,6)

El 45,8% de los pacientes presentaron DA diagnosticado por ecocardiografía realizada previa a las 72 horas de vida. Tal y como se representa en la **figura 22**, la mayoría (62,5%) presentaron una USC normal, 10 pacientes hiperecogenicidad de la sustancia blanca periventricular, 4 pacientes HIV I y 11 pacientes HIV II. Estos resultados reflejan la peor ecografía realizada durante la primera semana de vida. HIV III-IV previa al estudio fue criterio de exclusión. 2 pacientes desarrollaron HIV III-IV durante el estudio. Se realizó análisis con intención de tratar. HIV definida según Papile et al (166).



**Figura 22. Representación descriptiva de la ecografía cerebral en el grupo total.** Se describe la peor ecografía cerebral en la primera semana de vida. Datos expresados en porcentajes sobre 100. Abreviaturas: HIV, hemorragia intraventricular, definida según Papile et al (166). Hiperecogenicidad de la sustancia blanca periventricular.

No se registraron efectos adversos durante el uso de los sensores, a excepción de dos pacientes: uno de ellos presentó una erosión superficial cutánea y otro una pequeña quemadura de 1º grado (en la capa superficial de la piel) debajo del sensor abdominal. Ambos pacientes se excluyeron del estudio, las lesiones se resolvieron por completo en unos días. Esto supone una incidencia de efectos adversos de 0,0039 paciente/día.

Hubo 4 exitus en la muestra poblacional total, un paciente de 25 SG murió el 4º día de vida debido a shock séptico. Un paciente con DA tratado con ibuprofeno murió por fallo multiorgánico en el contexto de perforación intestinal. En 2 pacientes, uno de ellos con DA

y perforación intestinal y el otro con DA no tratado se realizó limitación del esfuerzo terapéutico debido a HIV IV extensa.

## 6.2. Análisis descriptivo bivariante según presencia de ductus.

Al estratificar los pacientes según el resultado de la primera ecocardiografía, subdividimos la muestra en 2 grupos, DA y No DA, con una distribución homogénea en cuanto a variables demográficas, obstétricas y perinatales (**tabla 8**).

**Tabla 8. Variables obstétricas y perinatales estratificadas según grupo de estudio.** Los datos cuantitativos se presentan con media (DE). Las variables cualitativas se presentan en forma frecuencia absoluta y relativa. La variable Apgar al minuto y a los 5 min y la EG, edad gestacional, se describen mediante mediana y valores mínimo-máximo. Corticoides prenatales significa que se han administrado al menos 2 dosis de corticoides previas al parto, Celestone®. Abreviaturas: DA, ductus arterioso y No DA, no ductus arterioso; PEG, pequeño para la edad gestacional (peso<percentil10). No hay diferencias entre ambos grupos de estudio en las variables presentadas.

Variables, media (desviación estándar) n: frecuencia absoluta y relativa (%)	DA n=33	No DA n=39	p≤
Edad gestacional, semanas	28(24-30)	28(25-31)	0,543
Peso al nacimiento, g	1146,9(265,7)	1161,4(304,7)	0,833
Apgar 1 min	7(2-9)	7(2-10)	0,467
Apgar 5 min	9(4-10)	9(5-10)	0,154
Género (masculino), (n, %)	17(51,5)	23(59)	0,526
Corticoides prenatales, (n, %)	28(84,8)	33(84,6)	0,978
Gestación múltiple, (n, %)	15(45,5)	15(38,5)	0,549
Cesárea, (n, %)	23 (69,7)	27(69,2)	0,966
PEG, (n, %)	2(6,1)	3(7,7)	1
Sulfato de Magnesio, (n, %)	19(57,6)	18(46,2)	0,334
Tocolítico, (n, %)	13(39,4)	18(46,2)	0,564
pH arterial cordón	7,28(0,11)	7,27(0,09)	0,698

Sin embargo, los grupos de estudio difirieron en algunas variables clínicas (**Tabla 9**). El grupo DA presentó mayor incidencia de distrés respiratorio, definido según la red Vermont Oxford como una PaO<sub>2</sub> < 50 mmHg (< 6.6 kPa) en aire ambiente, cianosis central o la necesidad de oxígeno suplementario para mantener PaO<sub>2</sub> > 50 mmHg (> 6,6 kPa), así como presentar una radiografía de tórax compatible (110). En el grupo DA también se registraron cifras menores de tensión arterial sistólica (TAS), diastólica (TAD), media (TAM). Además el grupo DA, presentaba mayor frecuencia cardíaca (FC), y fue más frecuente la ausencia de alimentación enteral. Los resultados se detallan en la **tabla 9**.

**Tabla 9. Variables clínicas y de laboratorio estratificadas según grupo de estudio.** Los datos cuantitativos se presentan con media (DE). Las variables cualitativas se presentan en forma de frecuencia absoluta y relativa. EMH, enfermedad de membrana hialina, indica la administración de al menos 1 dosis de surfactante, Curosurf ®. Ventilación no invasiva significa soporte respiratorio mediante CPAP o IMVnasal. Abreviaturas: DA, ductus arterioso; No DA, no ductus arterioso; Hb, hemoglobina; Hcto, hematocrito; TAS, tensión arterial sistólica; TAD, tensión arterial diastólica; TAM, tensión arterial media; FC, frecuencia cardíaca.

<b>VARIABLES, MEDIA (DESVIACIÓN ESTÁNDAR) (n:frecuencia absoluta y relativa %)</b>	<b>DA n=33</b>	<b>No DA n=39</b>	<b>p≤</b>
<b>EMH, (n, %)</b>	21(63,6)	11(28,2)	0,003
<b>Ventilación no invasiva (n, %)</b>	27(90)	31(79,5)	0,327
<b>FiO<sub>2</sub></b>	0,23(0,07)	0,21(0)	0,106
<b>Dieta absoluta,(n, %)</b>	16(48,5)	3(7,7)	0,001
<b>Hb, g/dl</b>	14,8(1,6)	15,2(1,8)	0,335
<b>Hcto (%)</b>	43,3(4,4)	44,1(4,8)	0,461
<b>Creatinina, mg/dl</b>	0,87(0,31)	0,84(0,2)	0,662
<b>Diuresis, ml/kg/h</b>	3,12(1,2)	3,26(1,2)	0,633
<b>Cafeína, (n, %)</b>	31(93,9)	36(92,3)	1
<b>TAS, mmHg</b>	56(10)	67(10)	0,001
<b>TAD, mmHg</b>	34(10)	45(10)	0,001
<b>TAM, mmHg</b>	52,6(9,6)	41,61(10,6)	0,001
<b>FC, lpm</b>	156(12)	150(9)	0,014

A continuación, en la **tabla 10** se describen las variables de resultado gastrointestinal, la ecografía cerebral durante la primera semana de vida y la mortalidad por grupos de estudio.

**Tabla 10. Variables de evolución gastrointestinal y ecografía cerebral estratificadas según grupo de estudio.** Los datos cuantitativos se presentan con media (DE). Las variables cualitativas se presentan en forma de frecuencia absoluta y relativa. Abreviaturas: DA, ductus arterioso, no DA, no ductus arterioso. ECN, enterocolitis necrotizante. Hiperecogenicidad sustancia blanca periventricular. HIV, hemorragia intraventricular, definida según Papile et al (166).

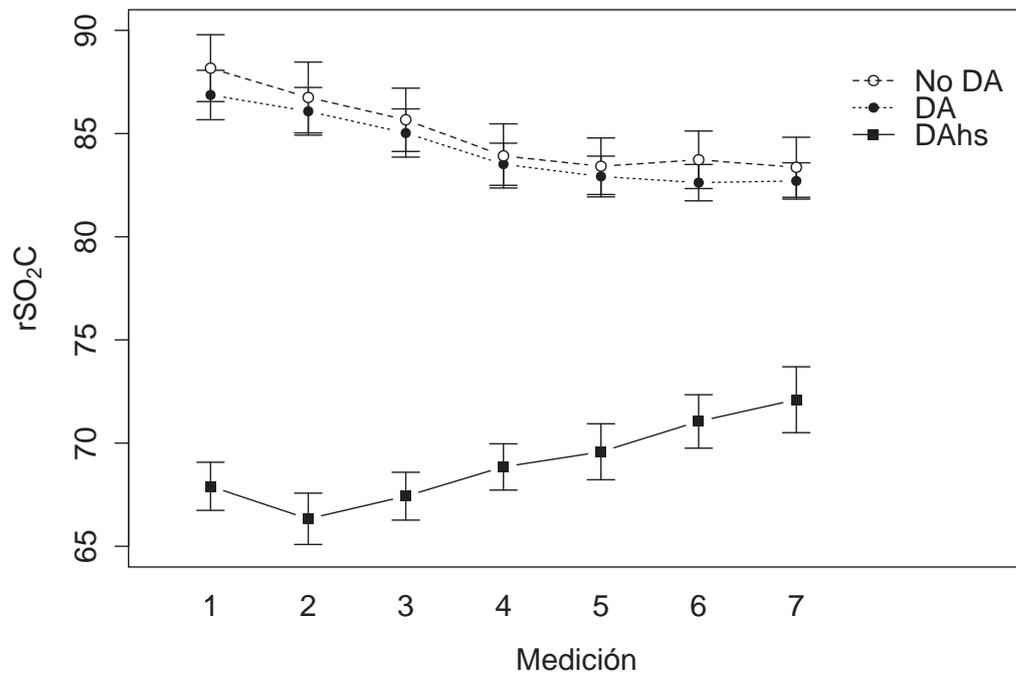
Variables, media (desviación estándar) n: frecuencia absoluta y relativa (%)	DA n=33	No DA n=39	p≤
ECN, (n, %)	2(6,1)	3(7,7)	1
Perforación, (n, %)	4(12,1)	1(2,6)	0,172
Hipereco. S. Blanca periventricular	7(21,2)	3(7,7)	0,095
HIPV II, (n, %)	7(21,2)	4(10,3)	0,198
HIPV III-IV, (n, %)	2(6,1)	0	0,207
Exitus, (n, %)	3(9,1)	1(2,6)	0,327

### 6.3. Análisis de la oxigenación tisular regional según grupos de estudio

En las **figuras 23 y 24**, se representan los patrones de perfusión, entrega y consumo de oxígeno según subgrupos de estudio. Ninguno de los pacientes estaba en tratamiento con CE o vasopresores. No se incluyeron en el estudio episodios de hipoxia ( $SaO_2 < 85\%$ ) o de bradicardia ( $FC < 90$  lpm) .

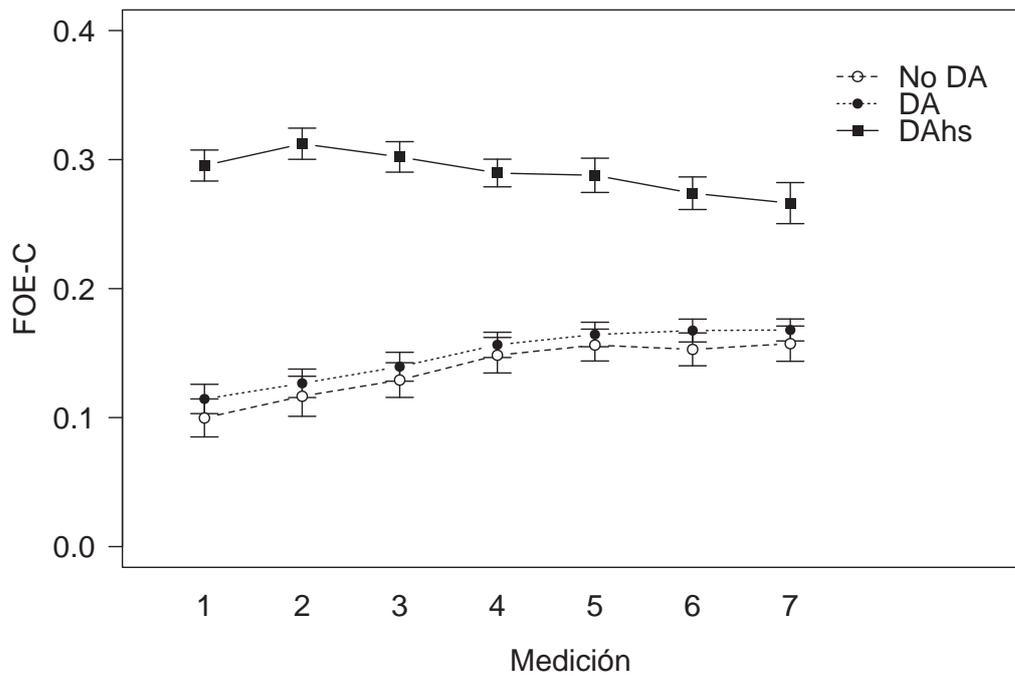
En la **figura 23** se representa el patrón de oxigenación tisular cerebral,  $rSO_2C$ , estimado mediante NIRS. Cada una de las diferentes mediciones, corresponden a valores promedio de 30 minutos en intervalos cada 24 horas desde la inclusión del paciente en el estudio. En el análisis de subgrupos, observamos que tanto el grupo DA como el No DA, siguen una tendencia similar, en descenso los 4-5 primeros días y con tendencia a la estabilización a partir del 5º día de vida. Aunque el grupo No DA presenta valores mayores de  $rSO_2C$  en todas las mediciones, no existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p > 0,05$ ).

Al contrario, el grupo DAhs, presenta un patrón evolutivo diferente, partiendo de una línea de base menor. Tras el reclutamiento, presenta sus valores mínimos a las 24-48 horas, correspondientes al 2 o 3<sup>a</sup> día de vida, y posteriormente tiende a aumentar progresivamente aunque sin alcanzar, en el periodo de tiempo estudiado, los valores de rSO<sub>2</sub>C del grupo DA, y No DA (p<0,001).



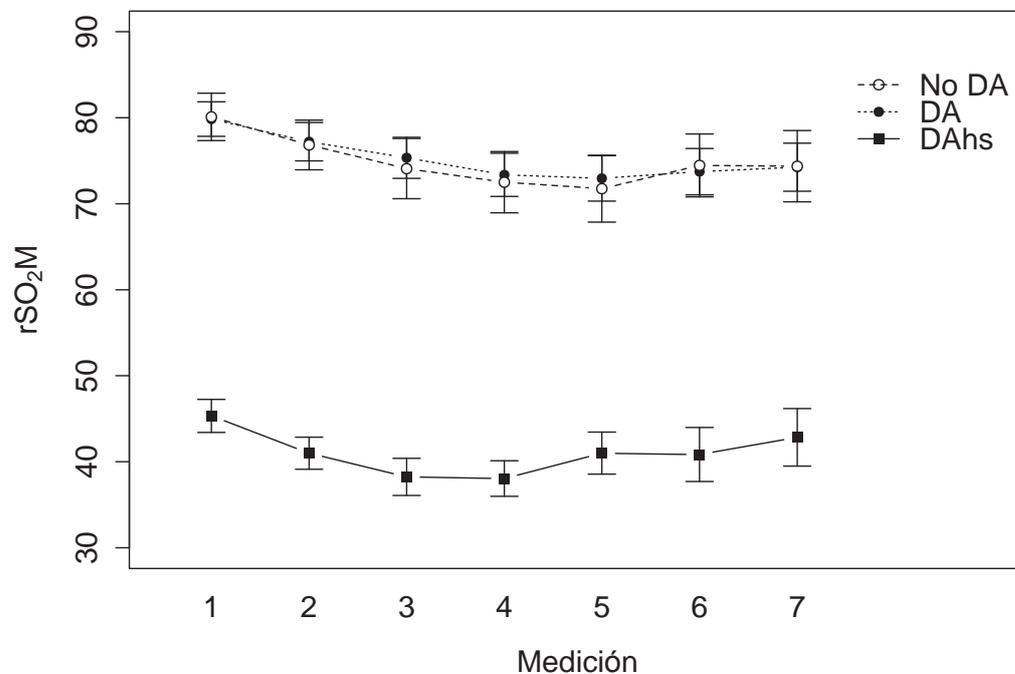
**Figura 23. Representación gráfica del patrón evolutivo de la oxigenación tisular cerebral, rSO<sub>2</sub>C, según el grupo de estudio.** Cada número en el eje X representa el valor promedio de las mediciones correspondientes a 30 minutos en intervalos cada 24 horas desde el reclutamiento. Abreviaturas: No DA, grupo no diagnosticado de ductus arterioso por ecocardiografía. DA, ductus arterioso no hemodinámicamente significativo; DAhs, ductus arterioso hemodinámicamente significativo.

Respecto a la fracción de extracción de oxígeno cerebral, FOE-C, tal y como observamos en la **figura 24**, el grupo DA y No DA presentan un patrón evolutivo superponible. Ambos presentan un aumento en la utilización de oxígeno cerebral durante los primeros días de vida, que tiende a estabilizarse hacia el 5<sup>o</sup> día de vida. En cambio en el grupo DAhs, la extracción de oxígeno cerebral después de un breve ascenso tiende a disminuir progresivamente a lo largo de las 7 mediciones durante la primera semana de vida, con diferencias significativas entre grupos No DA/DA vs DAhs (p<0,001).

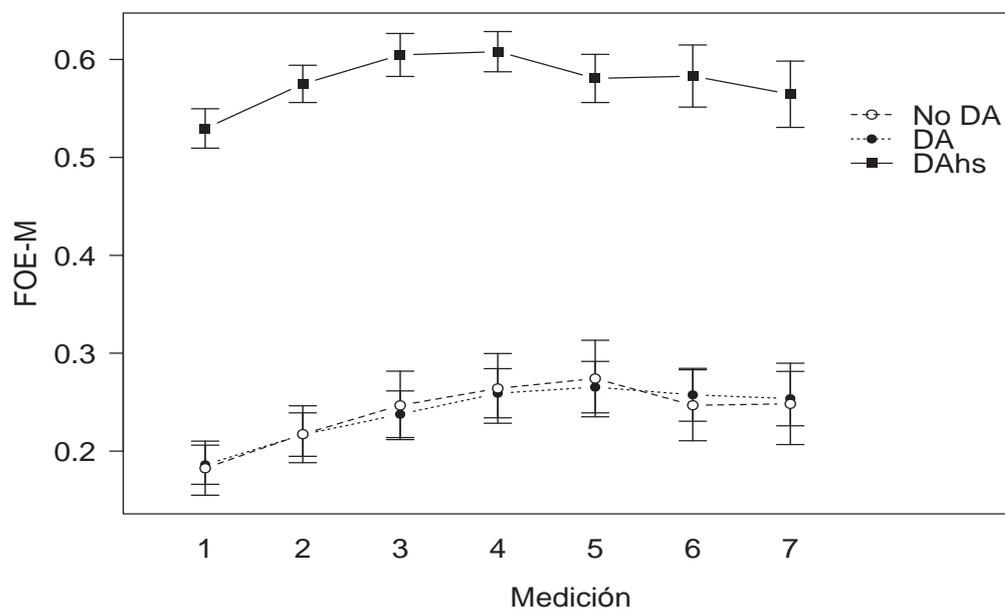


**Figura 24. Representación gráfica del patrón evolutivo de la extracción de oxígeno cerebral, FOE-C, según el grupo de estudio.** Cada número en el eje X representa el valor promedio de las mediciones correspondientes a 30 minutos en intervalos cada 24 horas desde el reclutamiento. Abreviaturas: No DA, grupo no diagnosticado de ductus arterioso por ecocardiografía. DA, ductus arterioso no hemodinámicamente significativo; DAhs, ductus arterioso hemodinámicamente significativo.

En la **figura 25** se representa el patrón evolutivo de la oxigenación tisular mesentérica,  $rSO_2M$ . En los grupos No DA y DA, la línea evolutiva casi superpuesta ( $p > 0,005$ ), presenta una tendencia a la baja con el paso de los días. A partir del 6º día de vida se observa un cambio hacia un aumento discreto. Un patrón similar aunque a escala mucho menor se observa en el grupo DAhs ( $p < 0,001$ ).



**Figura 25. Representación gráfica del patrón evolutivo de la oxigenación tisular mesentérica,  $rSO_2M$ , según el grupo de estudio.** Cada número en el eje X representa el valor promedio de las mediciones correspondientes a 30 minutos en intervalos cada 24 horas desde el reclutamiento. Abreviaturas: No DA, grupo no diagnosticado de ductus arterioso por ecocardiografía. DA, ductus arterioso no hemodinámicamente significativo; DAhs, ductus arterioso hemodinámicamente significativo.



**Figura 26. Representación gráfica del patrón evolutivo de la extracción de oxígeno mesentérica, FOE-M, según el grupo de estudio.** Cada número en el eje X representa el valor promedio de las mediciones correspondientes a 30 minutos en intervalos cada 24 horas desde el reclutamiento. Abreviaturas: No DA, grupo no diagnosticado de ductus arterioso por ecocardiografía. DA, ductus arterioso no hemodinámicamente significativo; DAhs, ductus arterioso hemodinámicamente significativo.

Del mismo modo, en la **figura 26** donde se representa la fracción de extracción de oxígeno mesentérico, FOE-M, se observan 2 curvas evolutivas de similar forma pero claramente diferenciadas. La curva de la parte superior correspondiente al grupo DAhs, tiende a consumir más oxígeno durante los 5 primeros días, para posteriormente estabilizarse con inversión del patrón de entrega de oxígeno el 6º día de vida. De modo similar ocurre en los grupos No DA y DA pero partiendo de un valor de entrega y consumo de oxígeno mucho menor ( $p < 0,001$ ).

Al comparar los patrones de oxigenación cerebral y mesentérica, observamos que los valores de oxigenación en ambos territorios difieren sobre todo en presencia de DAhs. En esta situación obtenemos valores mesentéricos mucho menores que los cerebrales al compararlo con las mismas medidas en los grupos No DA y DA.

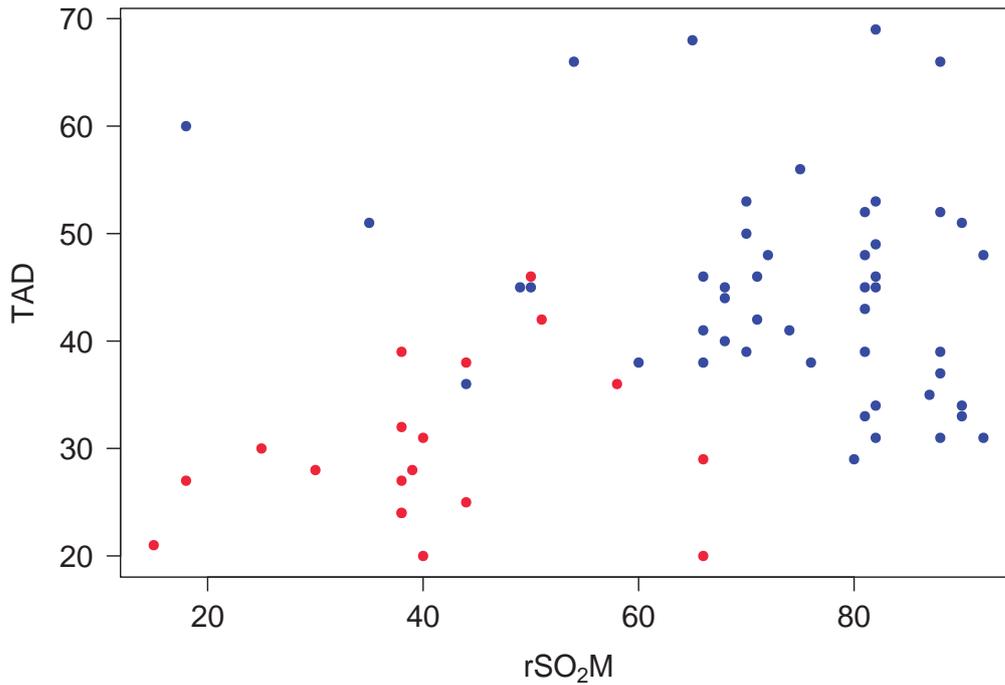
#### **6.4. Análisis multivariante de la oxigenación tisular mesentérica a partir de marcadores ecocardiográficos y clínicos**

A continuación, realizamos un estudio predictivo de la hipoperfusión regional mesentérica a partir de marcadores ecocardiográficos de hipoperfusión y parámetros clínicos. La variable respuesta fue la existencia de flujo reverso en aorta abdominal (robo aórtico) y se contemplaron como variables predictoras la TAD, la perfusión regional mesentérica ( $rSO_2M$ ), la EG y el tamaño ductal. De entre las variables seleccionadas, las que mejor discriminaban la presencia de robo aórtico fueron TAD y  $rSO_2$ .

En la **tabla 11**, se exponen los resultados del modelo de regresión logística empleado para predecir la existencia de hipoperfusión esplácnica en los pacientes con DAhs. En la **figura 27**, se representa gráficamente el resultado de dicha interacción.

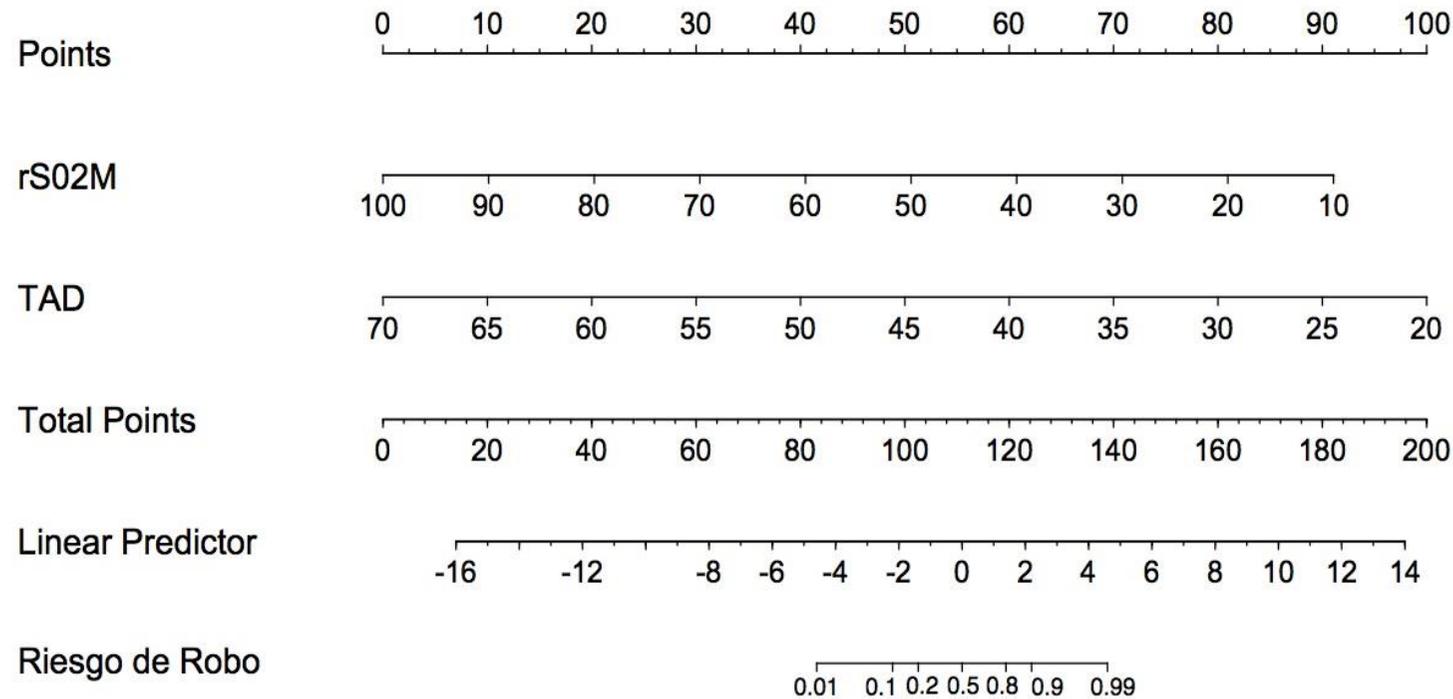
**Tabla 11. Resultados del modelo de regresión logística empleado para predecir la existencia de robo en aorta descendente.** Abreviaturas: rSO<sub>2</sub>M, oxigenación tisular mesentérica; TAD, tensión arterial diastólica; OR, odds ratio; IC 95%, intervalo de confianza al 95%.

Variable	Coefficiente	Error estándar	OR	IC 95%	P valor
Intercept	21.48	7.55	-	-	0.004
rSO <sub>2</sub> M	-0.17	0.06	0.85	[0.72, 0.92]	0.004
TAD	-0.33	0.12	0.72	[0.53, 0.86]	0.006



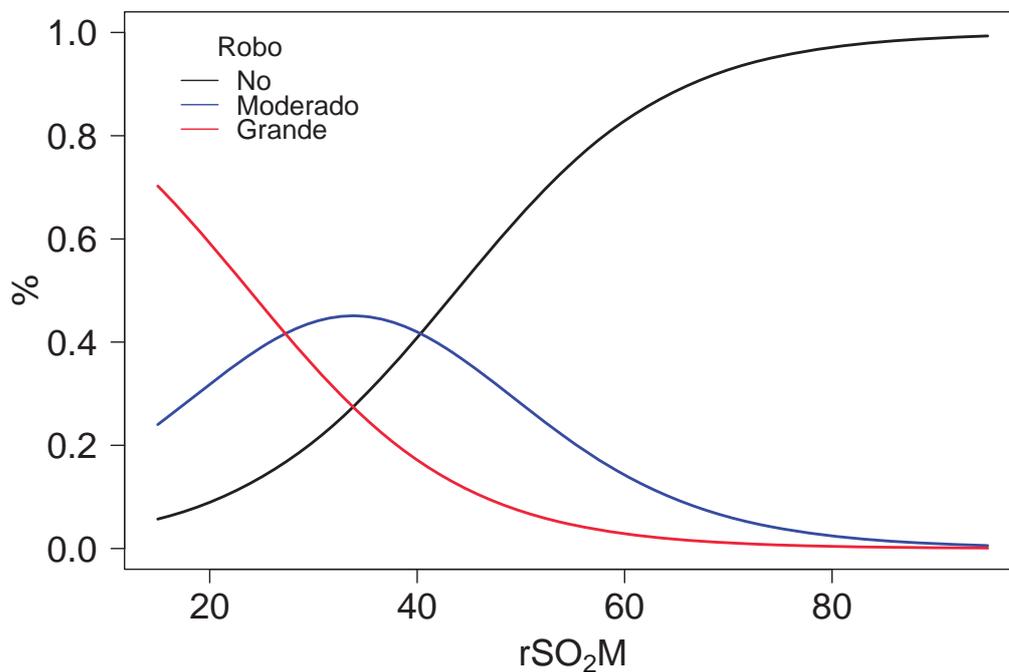
**Figura 27. Representación gráfica de modelo de regresión logística para predecir la existencia de hipoperfusión esplácnica.** Abreviaturas: rSO<sub>2</sub>M, oxigenación tisular mesentérica. TAD, tensión arterial diastólica. Datos correspondientes a las 72 horas de vida. En rojo, robo aórtico diastólico. En azul ausencia de robo aórtico definido por ecocardiografía.

Posteriormente realizamos un nomograma para facilitar la realización de predicciones, con los valores de TAD y rSO<sub>2</sub>M, según se representa en la **figura 28**.



**Figura 28. Nomograma predictivo de hipoperfusión esplácnica según datos de rSO<sub>2</sub>M y TAD.** Abreviaturas: rSO<sub>2</sub>M, oxigenación tisular esplácnica; TAD, tensión arterial diastólica. Ej: para un valor de rSO<sub>2</sub>M de 60 obtenemos 40 puntos, junto con una TAD de 25 mmHg suman 90 puntos más; Total: 130 puntos; al lanzar una línea recta, tenemos un riesgo de robo ductal, definido por flujo diastólico reverso en aorta abdominal (hipoperfusión en territorio esplácnico) del 95%.

Para evaluar la capacidad de discriminación de rSO<sub>2</sub>M según el porcentaje de robo aórtico, se subdividieron a los pacientes en 3 grupos y se construyó un nuevo modelo de regresión. DAhs, moderado representa a pacientes en los que se producía una inversión de flujo en aorta descendente  $\leq 30\%$  y grande cuando superaba el 30%. Según podemos ver en la **figura 29**, la capacidad de rSO<sub>2</sub>M de predecir la presencia de robo aórtico estratificado sigue siendo válida, aunque con menor precisión en caso de DA con robo diastólico moderado.



**Figura 29. Representación gráfica de la probabilidad de hipoperfusión mesentérica según el porcentaje de robo aórtico.** Abreviaturas: No, ausencia de flujo reverso en aorta abdominal. Moderado, inversión de flujo  $\leq 30\%$  de la diástole. Grande, inversión de flujo  $> 30\%$  de la diástole.

### 6.5. Evaluación de la influencia del tamaño ductal sobre la perfusión regional cerebral y esplácnica

Para evaluar la asociación entre tamaño ductal y perfusión regional ( $rSO_2$ ) se utilizó un modelo de regresión lineal para cada una de las medidas (cerebral y mesentérico). Los resultados se detallan en las **tablas 12 y 13**, respectivamente.

**Tabla 12. Resultados de modelo de regresión lineal para  $rSO_2C$ .** Se evalúa la influencia del tamaño ductal en la perfusión regional cerebral,  $rSO_2C$ . Abreviaturas: DAtam, tamaño ductal; RoboD, robo diastólico en aorta descendente; BE, buena evolución digestiva; EG, edad gestacional IC 95%, intervalo de confianza al 95%.

Variable	Coefficiente	Error estándar	IC 95%	P valor
Intercept	56.94	9.36	[38.60, 75.29]	<0.001
DAtam	0.32	0.86	[-1.37, 2.02]	0.71
RoboD (si)	5.49	7.70	[-9.54, 20.52]	0.47
Dia	-0.83	0.14	[-1.11, -0.54]	<0.001
Digestivo (BE)	7.69	1.82	[4.12, 11.25]	<0.001
EG	0.85	0.33	[0.19, 1.50]	0.011
DAtam:Robo (si)	-9.96	2.89	[-15.63, -4.29]	<0.001
DAtam:dia	0.02	0.07	[-0.11, 0.15]	0.74
Robo (si): dia	-3.37	0.57	[-4.50, -2.25]	<0.001
Dia:digestivo (BE)	-0.04	0.14	[-0.32, 0.24]	0.77
DAtam:RoboD (si) : dia	1.84	0.22	[1.41, 2.27]	<0.001

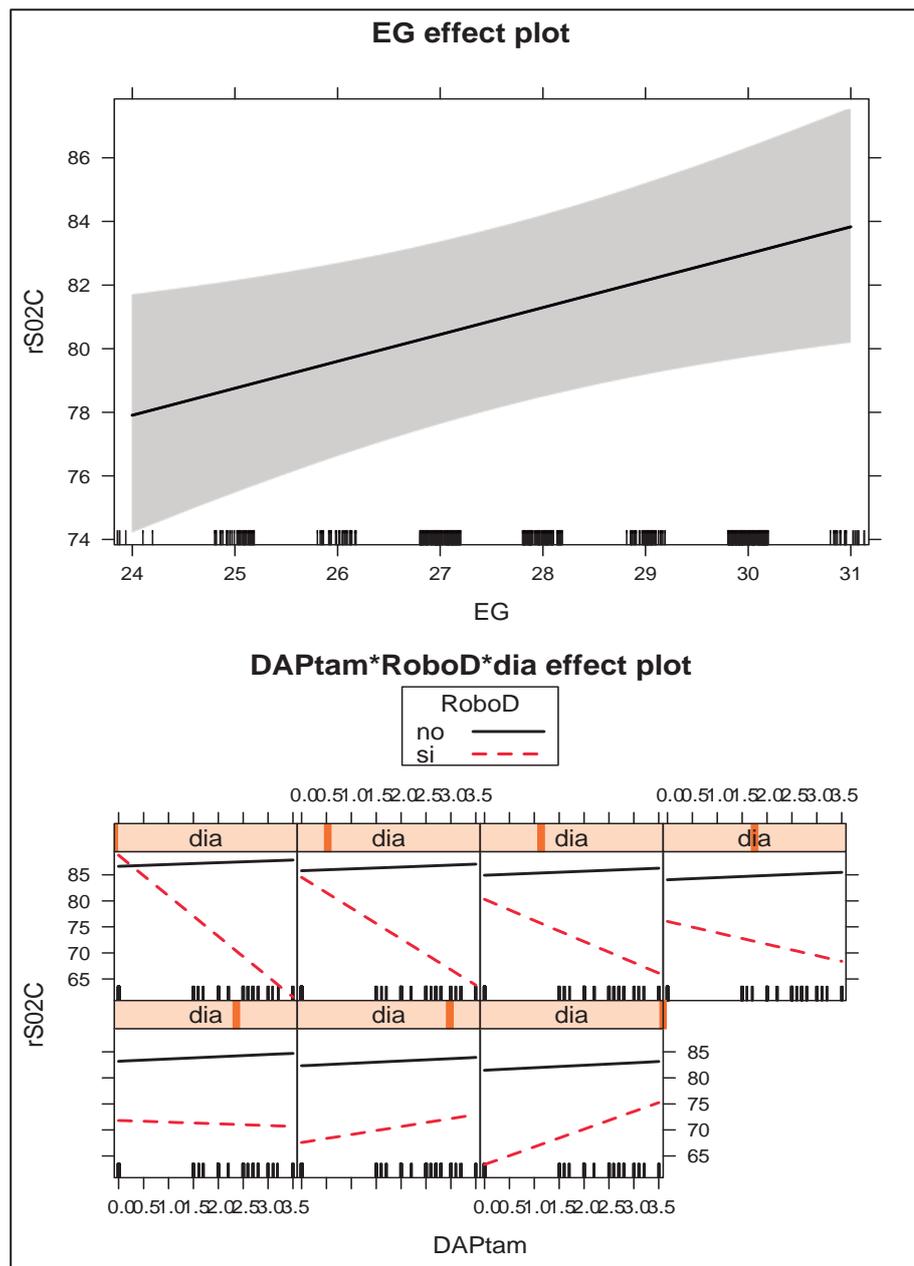
**Tabla 13. Resultados de modelo de regresión lineal para  $rSO_2M$ .** Se evalúa la influencia del tamaño ductal en la perfusión regional mesentérica,  $rSO_2M$ . Abreviaturas: DAtam, tamaño ductal; RoboD, robo diastólico en aorta descendente; BE, buena evolución digestiva; EG, edad gestacional. IC 95%, intervalo de confianza al 95%.

Variable	Coefficiente	Error estándar	IC 95%	P valor
Intercept	37.02	20.53	[-3.22, 77.26]	0.071
DAtam	0.005	1.89	[-3.70, 3.71]	1.00
RoboD (si)	2.17	16.68	[-30.53, 34.86]	0.90
Dia	-3.73	0.28	[-4.29, 3.17]	<0.001
Digestivo (BE)	7.42	3.96	[-0.33, 15.18]	0.061
EG	1.25	0.73	[-0.19, 2.68]	0.09
DAtam:Robo (si)	-13.54	6.29	[-25.88, -1.21]	0.031
DAtam:dia	0.02	0.14	[-0.24, 0.29]	0.86
Robo (si): dia	0.004	1.13	[-2.21, 2.22]	1.00
Dia:digestivo (BE)	3.19	0.28	[2.65, 3.74]	<0.001
DAtam:RoboD (si) : dia	0.22	0.43	[-0.62, 1.07]	0.61

En la **figuras 30 y 31** se representan gráficamente los resultados del modelo. En la evaluación de la oximetría tisular cerebral se observa un patrón de triple interacción. Con el paso de los días, el efecto del tamaño ductal en los individuos con robo aórtico es diferente. En los pacientes que no presentan flujo aórtico reverso, la perfusión cerebral prácticamente se mantiene sin cambios con el paso de los días, inicialmente existe una relación inversa muy débil, que tiende a 0 en la última medición. Utilizamos esta medida ecocardiográfica, ya que en nuestro servicio no se mide de rutina el flujo en la vena cava superior (FVCS), y aunque no es reflejo del flujo cerebral, se ha descrito que está íntimamente relacionado con ésta (40).

Sin embargo, en los pacientes que presentan flujo aórtico reverso en aorta abdominal, es decir robo aórtico, se observa inicialmente una relación inversa, a menor tamaño ductal mayor  $rSO_2C$ , pero con el paso de los días se invierte esta situación y los que presentaban mayor tamaño ductal tienen cifras mayores de  $rSO_2C$ .

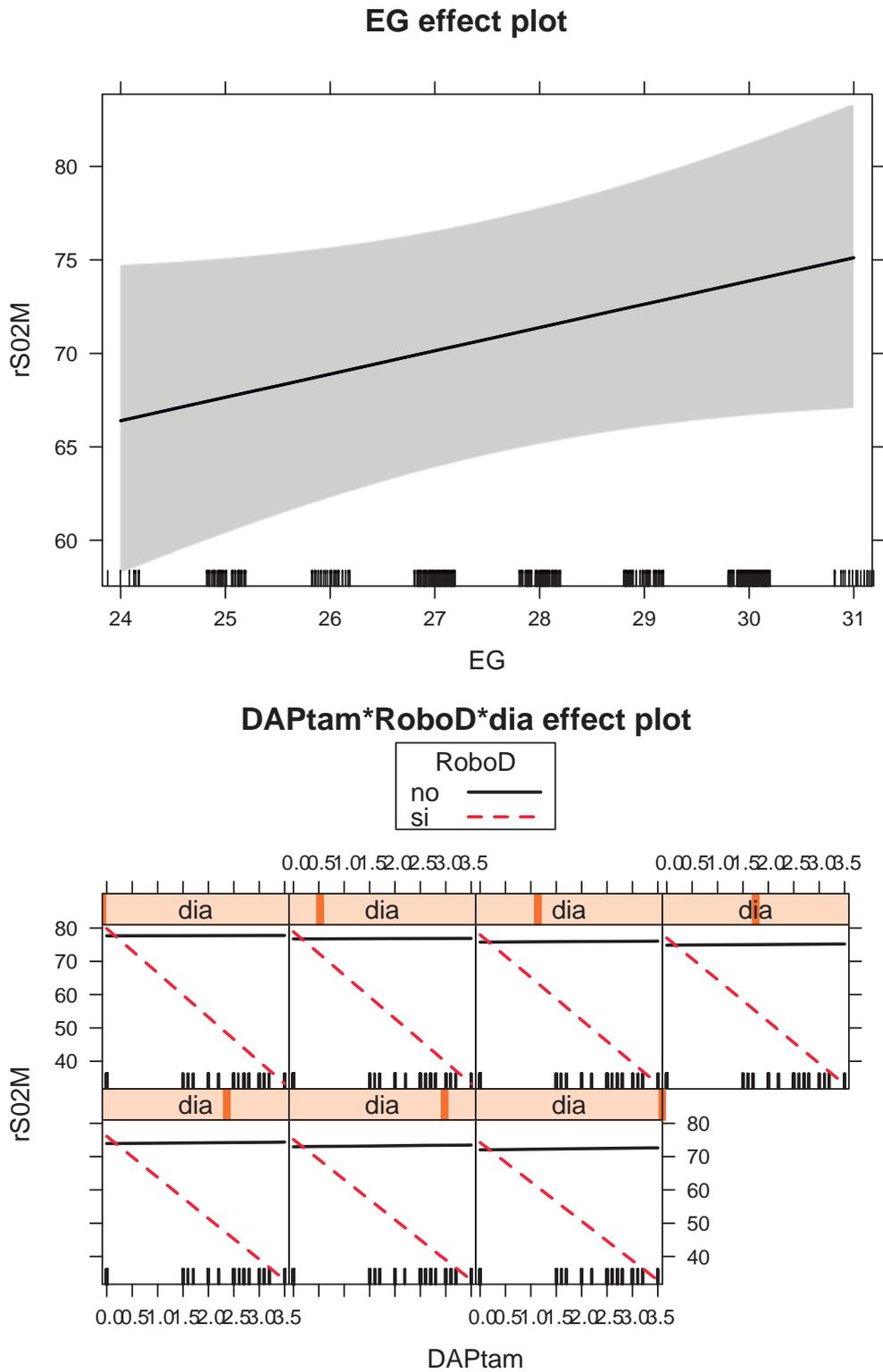
Adicionalmente, se observa una relación lineal directa entre EG y  $rSO_2C$ . Los pacientes con mayor EG presentan valores más elevados de  $rSO_2C$ .



**Figura 30. Representación gráfica del modelo de regresión lineal para  $rSO_2C$ .** Se evalúa la influencia del tamaño ductal en la perfusión regional cerebral,  $rSO_2C$ . Abreviaturas: EG, edad gestacional; DAtam, tamaño ductal; Robo D, robo diastólico en aorta descendente. La primera figura del modelo representa la relación entre EG, edad gestacional y  $rSO_2C$ . La segunda figura representa la triple interacción entre DAtam, RoboD y  $rSO_2C$ .

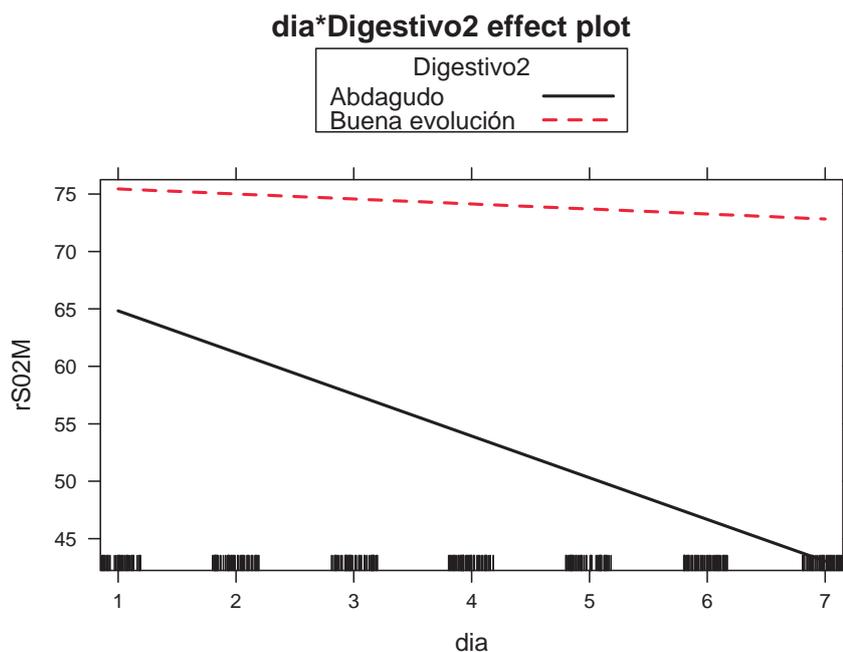
Según se observa en la **figura 31**, en esta ocasión los pacientes que presentan robo aórtico, presentan valores de  $rSO_2M$  directamente relacionados con el tamaño ductal, pero en cambio el paso de los días no afecta a esta relación.

Del mismo modo que en el territorio cerebral, la EG influye en el valor de  $rSO_2M$ , por tanto, a mayor EG valores más elevados de oxigenación tisular abdominal.



**Figura 31. Representación gráfica del modelo de regresión lineal para  $rSO_2M$ .** Se evalúa la influencia del tamaño ductal en la perfusión regional mesentérica,  $rSO_2M$ . Abreviaturas: EG, edad gestacional; DAtam, tamaño ductal; Robo D, robo diastólico en aorta descendente. La primera figura del modelo representa la relación entre EG, edad gestacional y  $rSO_2M$ . La segunda figura representa la interacción entre DAtam, RoboD y  $rSO_2M$ .

Por último y como resultado del mismo modelo, en la **figura 32**, se representa la oxigenación mesentérica diferencial en los pacientes que presentan buena evolución digestiva (BE) frente a los que desarrollan ECN o perforación intestinal. Con el paso de los días existen diferencias en el patrón de  $rSO_2M$  según si evolucionan a abdomen agudo o BE.

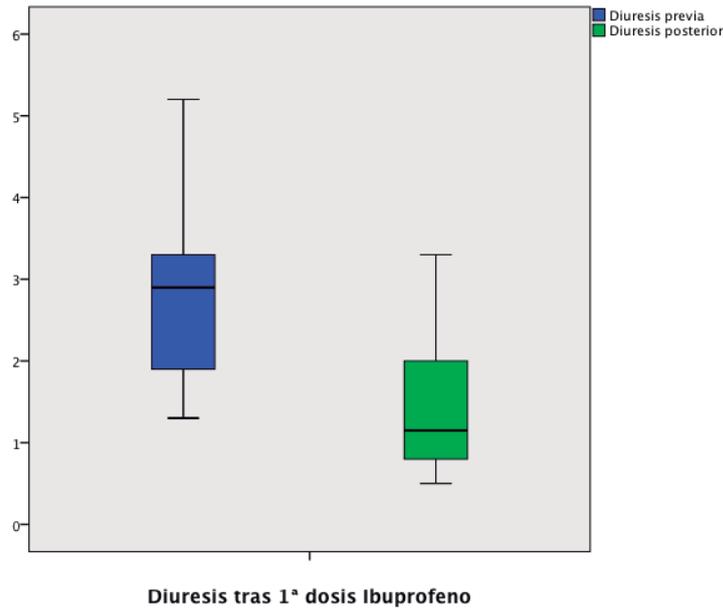


**Figura 32.** Representación gráfica del modelo multivariante para  $rSO_2M$  según evolución digestiva. Abreviaturas:  $rSO_2M$ , perfusión regional mesentérica; Abdagudo, abdomen agudo (incluye Enterocolitis Necrotizante (estadios de Bell  $\geq$  IIa) y perforación intestinal).

#### 6.6. Análisis del efecto de la exposición a ibuprofeno en los patrones de perfusión, entrega y consumo de oxígeno cerebral y mesentérico.

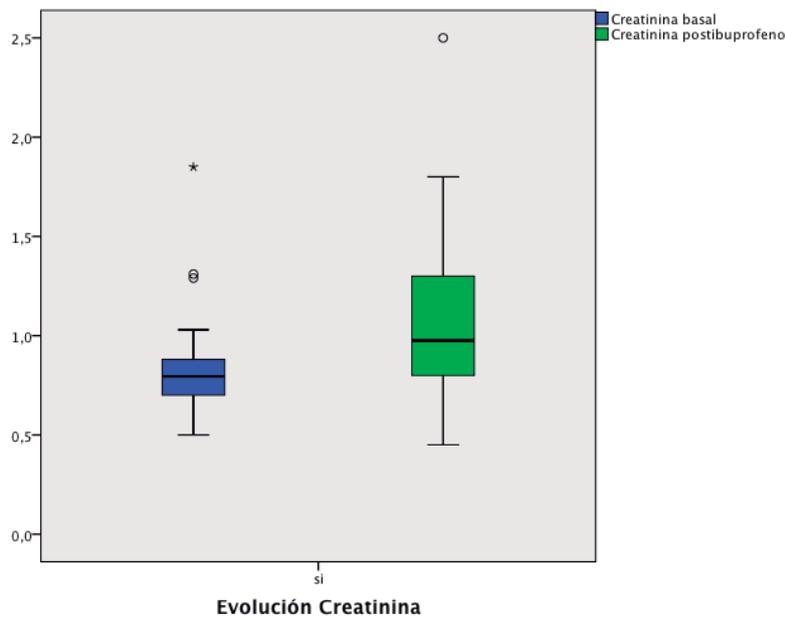
De los 22 pacientes que recibieron tratamiento con ibuprofeno para el cierre ductal, se consiguió una tasa de cierre del 68,2%. La mediana de dosis administradas fue de 3 (1-6). 2 pacientes precisaron una segunda tanda de ibuprofeno. En 7 pacientes no se pudo completar la primera tanda debido a complicaciones como insuficiencia renal o perforación intestinal. 2 pacientes murieron durante la primera semana de vida.

La diuresis basal previa a la administración de la primera dosis de ibuprofeno fue de 2,8 ml/kg/h, como podemos observar en la **figura 33**, se reduce a 1,5 ml/kg/h 24 horas después de la administración del fármaco ( $p < 0,001$ ).



**Figura 33. Representación gráfica de la evolución de la diuresis (ml/kg/h).** Se estudia el grupo DAhs, Ductus arterioso hemodinámicamente significativo. Se representan mediana y rango intercuartil de diuresis basal y 24 horas después de la administración de la primera dosis de ibuprofeno.

Del mismo modo, la creatinina basal en los pacientes del grupo DAhs fue de 0,87 mg/dl (0,31), y la creatinina a las 24 horas tras la administración de la primera dosis de ibuprofeno se elevó a 1,09 mg/dl (0,45) ( $p < 0,001$ ) (Figura 34).



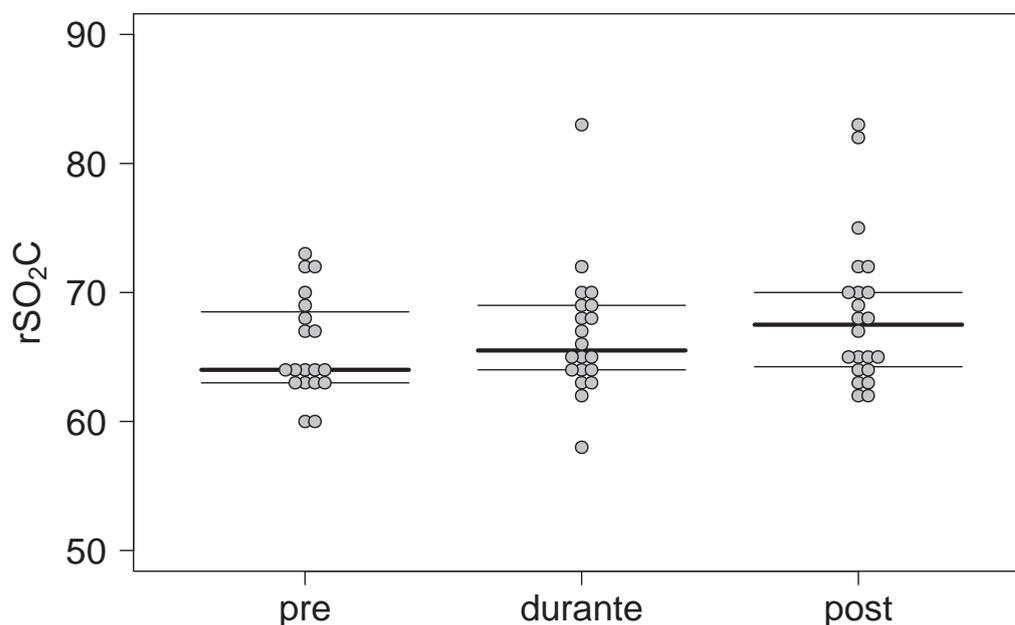
**Figura 34. Representación gráfica de la evolución de la creatinina (mg/dl).** Se estudia el grupo DAhs, Ductus arterioso hemodinámicamente significativo. Se representan mediana y rango intercuartil de creatinina basal y 24 horas después de la administración de la primera dosis de ibuprofeno.

A continuación se resumen los resultados de perfusión, consumo y entrega de oxígeno del modelo regresión múltiple para medidas repetidas (**tabla 14; figuras 35 -38**). No se realizaron intervenciones adicionales durante los 30 minutos de infusión de ibuprofeno.

**Tabla 14. Valores de perfusión, entrega y consumo de oxígeno en los pacientes que recibieron tratamiento con ibuprofeno.** Se representa la mediana y el 1-3 cuartil de la  $rSO_2C$ , oximetría perfusión cerebral;  $rSO_2M$ , oximetría perfusión mesentérica;  $P < 0,005$ .

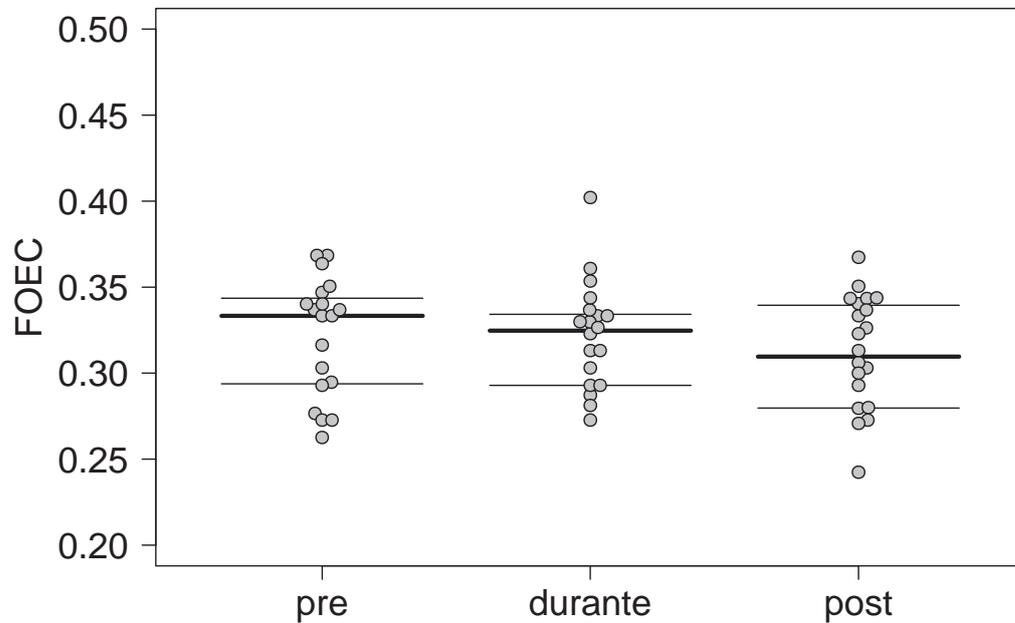
	$rSO_2C$	$rSO_2M$
<b>Línea de base</b>	64 (63-68,5)	40(37-43)
<b>Durante</b>	65,5(64-69)	38(32,7-44,2)
<b>Post</b>	67,5(64,2-70)	39(32-44,5)

Como podemos observar en la **figura 35**, el  $rSO_2C$  aumenta discretamente 2 horas tras la administración de ibuprofeno, efecto que se inicia durante la infusión de éste.



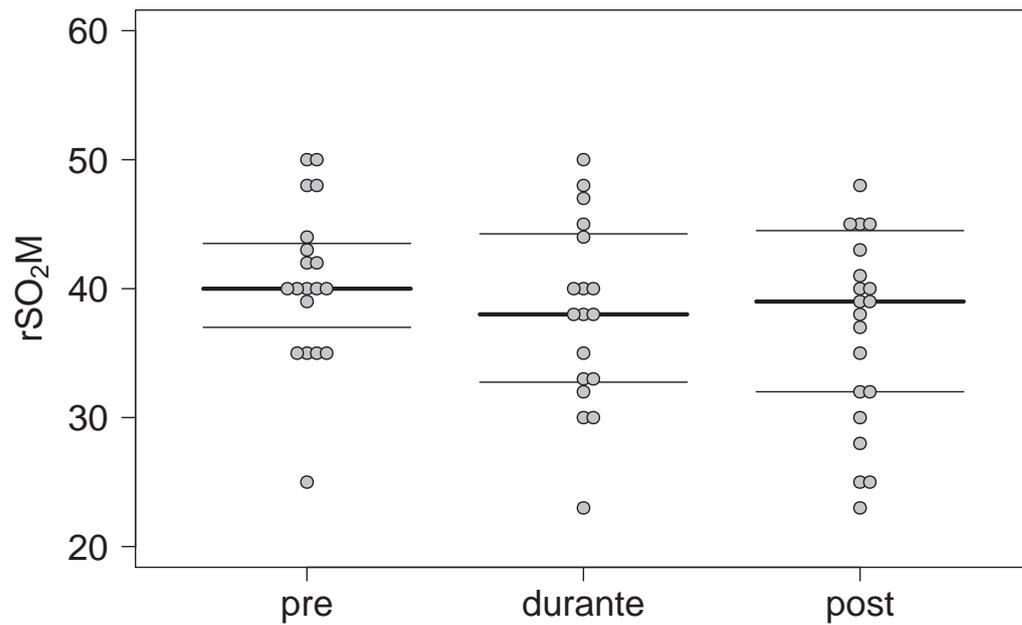
**Figura 35. Representación gráfica de la perfusión cerebral,  $rSO_2C$ , en los pacientes que recibieron tratamiento con ibuprofeno.** Cada línea representa mediana, 1-3 cuartil. Se muestran los valores 1 hora antes (pre), 30 minutos de la infusión (durante) y 2 horas después de la administración de ibuprofeno.

En consonancia, el consumo de oxígeno tiende a disminuir en el territorio cerebral, tal y como se observa en la **figura 36**.

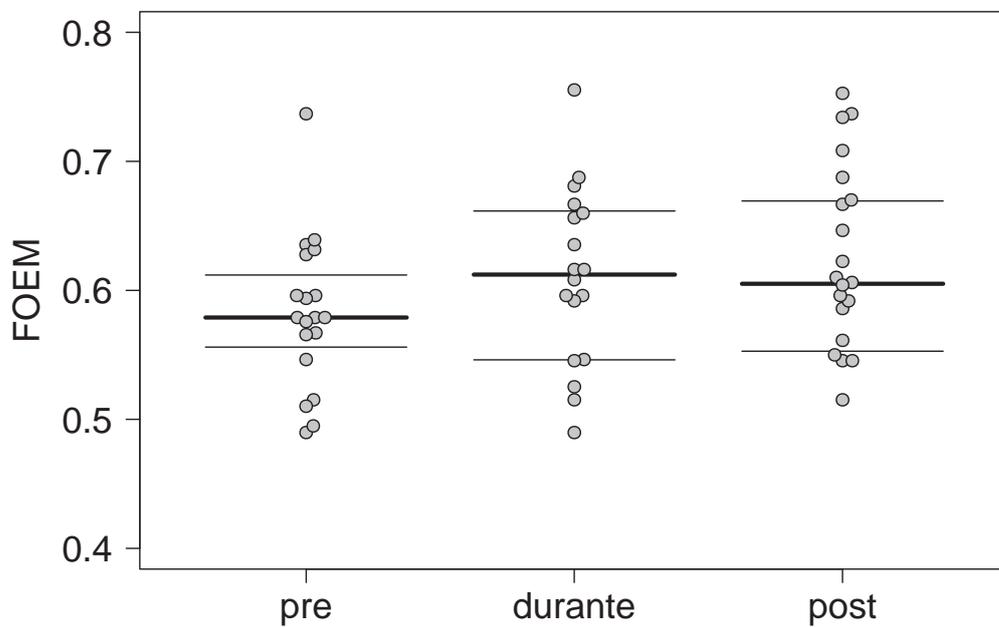


**Figura 36.** Representación gráfica de la fracción de extracción de oxígeno cerebral, FOE-C, en los pacientes que recibieron tratamiento con ibuprofeno. Cada línea representa mediana, 1-3 cuartil. Se muestran los valores 1 hora antes (pre), 30 minutos de la infusión (durante) y 2 horas después de la administración de ibuprofeno.

Sin embargo, tanto la  $rSO_2M$  como FOE-M se mantienen prácticamente sin cambios o tienden a disminuir discretamente como resultado de la administración de ibuprofeno (**Figuras 37 y 38**).

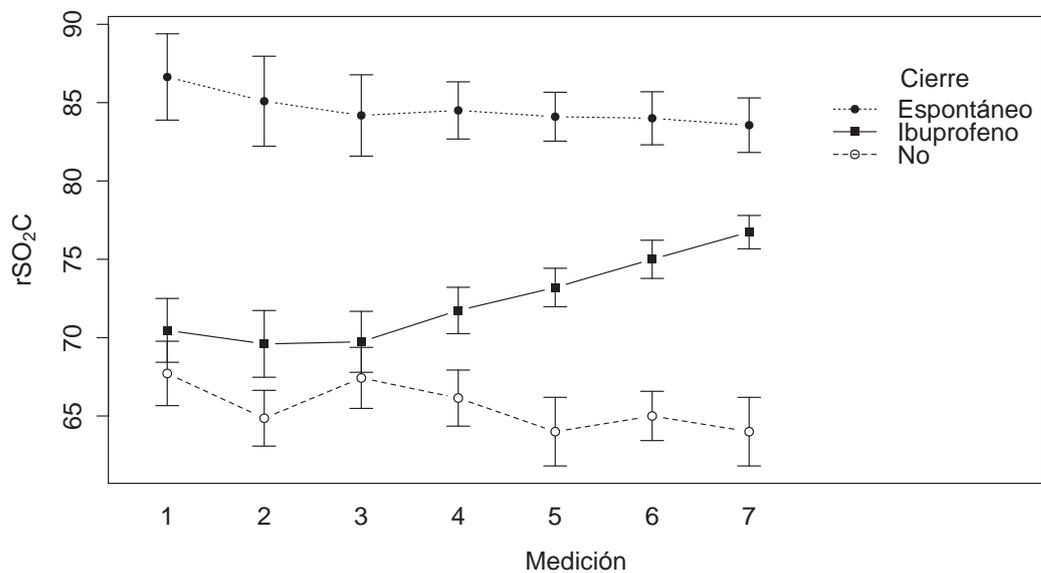


**Figura 37.** Representación gráfica de la perfusión mesentérica,  $rSO_2M$ , en los pacientes que recibieron tratamiento con ibuprofeno. Cada línea representa mediana, 1-3 cuartil. Se muestran los valores 1 hora antes (pre), 30 minutos de la infusión (durante) y 2 horas después de la administración de ibuprofeno.

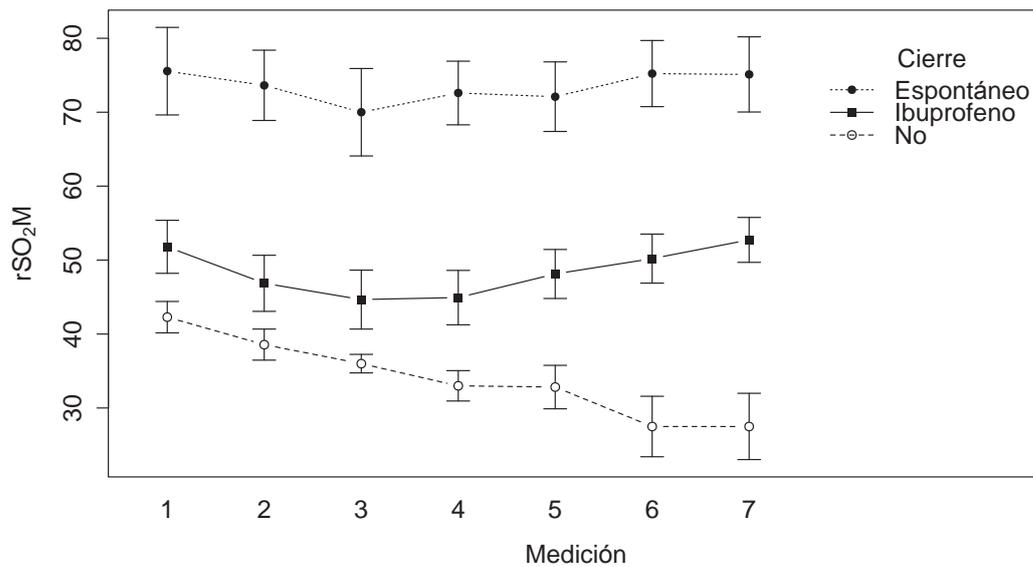


**Figura 38.** Representación gráfica de la fracción de extracción de oxígeno mesentérica, FOEM, en los pacientes que recibieron tratamiento con ibuprofeno. Cada línea representa mediana, 1-3 cuartil. Se muestran los valores 1 hora antes (pre), 30 minutos de la infusión (durante) y 2 horas después de la administración de ibuprofeno.

A continuación, observamos la evolución de la oxigenación tisular cerebral (**figura 39**) y esplácnica (**figura 40**) en función de la consecución de cierre ductal según los resultados de la 2ª ecocardiografía. Tanto en el territorio esplácnico como en el cerebral, el patrón que siguen los pacientes con DA sin repercusión hemodinámica (cierre espontáneo) es el descenso discreto con el paso de los días. En los pacientes con DAhs en los que se consigue el cierre farmacológico con ibuprofeno, la línea de base tiende a aumentar progresivamente con el paso de los días. En cambio en los pacientes en los que el DAhs permanece abierto, la línea de base se mantiene sin cambios o tiende a disminuir.



**Figura 39. Representación gráfica de la oxigenación tisular cerebral,  $rSO_2-C$ , estratificada según evolución a cierre del DA, ductus arterioso.** Resultados según la ecocardiografía de control realizada 24-48 horas tras finalizar tratamiento. De arriba abajo, grupo en el que el DA se cierra espontáneamente. DAhs, hemodinámicamente significativo, cerrado tras el tratamiento. La última línea representa los pacientes con DAhs en los que no se consigue el cierre ductal con ibuprofeno.



**Figura 40. Representación gráfica de la oxigenación tisular mesentérica,  $rSO_2M$ , estratificado según evolución a cierre del DA, ductus arterioso.** Resultados según la ecocardiografía de control realizada 24-48 horas tras finalizar tratamiento. De arriba abajo, grupo en el que el DA se cierra espontáneamente. DAhs, hemodinámicamente significativo, cerrado tras el tratamiento. La última línea representa los pacientes con DAhs en los que no se consigue el cierre ductal con ibuprofeno.

## 6.7. Estudio de un marcador no invasivo de inflamación intestinal:

### Calprotectina fecal.

Para cada paciente incluido en el estudio se recogió una muestra de heces alrededor del 7º día de vida y en los pacientes que evolucionaron a patología intestinal aguda se recogió una muestra lo más cercana posible al diagnóstico. La muestra se envió directamente para su procesado cuando se pudo recoger en horario de mañana o se guardó en nevera de 17 a 48 horas hasta su envío y procesado. Se analizó la presencia de CF mediante ELISA, los resultados se expresan en ug/g.

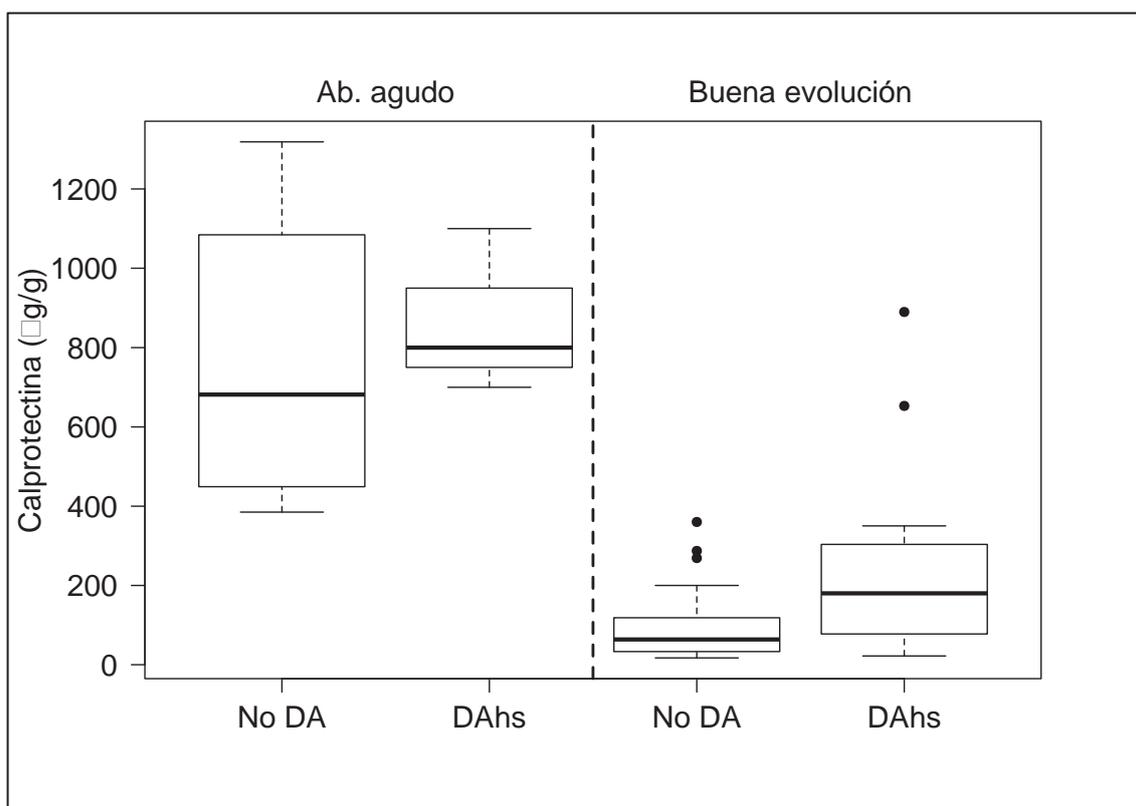
En 13 pacientes no se pudo recoger muestra o se recogió más allá del periodo de tiempo de estudio, por lo que no se muestran los resultados.

En la **tabla 15** se muestran los resultados del modelo de regresión lineal múltiple en el que se evalúa el efecto independiente de la CF según la evolución abdominal o la presencia de DAhs.

**Tabla 15. Modelo de regresión lineal múltiple para el análisis del efecto independiente de la calprotectina fecal.** Los valores se expresan en ug/g. Abreviaturas: DAhs, ductus arterioso hemodinámicamente significativo. ES, error estándar.

Variable	Coeficiente	ES	P valor
(Intercept)	93.12	28.45	0,001
DAhs (si)	146.67	49.69	0,004
Abdomen agudo(si)	653.60	70.57	<0,001

Tal y como se representa en el gráfico boxplot de la **figura 41**, se observan diferencias entre grupos en la evolución a abdomen agudo ( $p < 0,001$ ). Al realizar análisis según la subpoblación de estudio, también encontramos diferencias, aunque de menor magnitud, en el valor de CF en el grupo DAhs (tratado con ibuprofeno) vs No DA ( $p 0,004$ ).

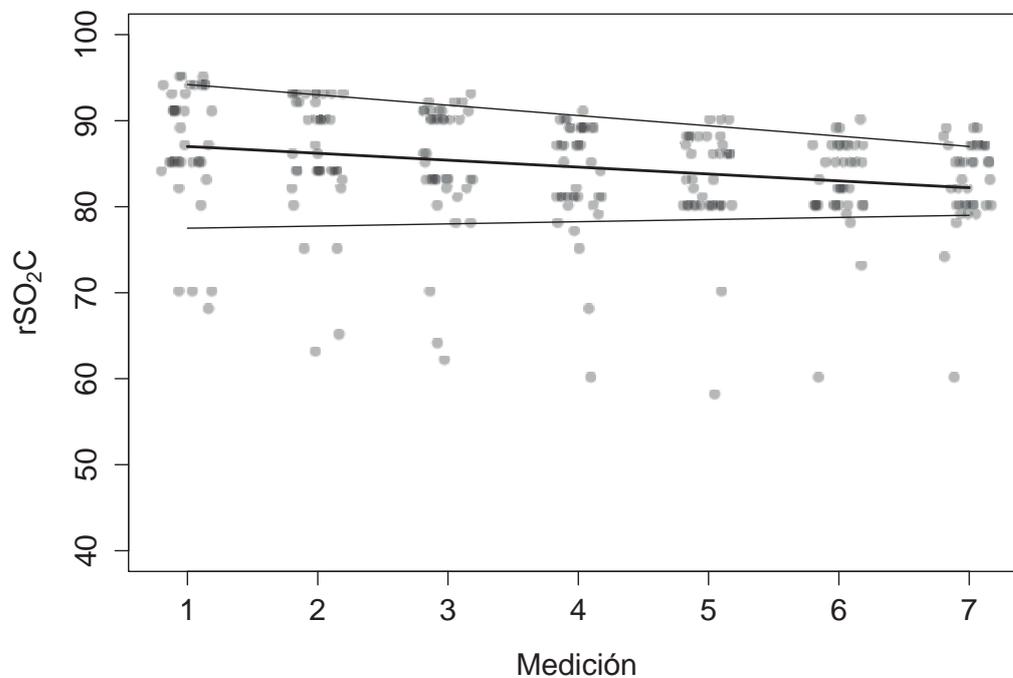


**Figura 41. Representación gráfica de la distribución de los valores de calprotectina fecal (CF) (ug/g).** Según la evolución a abdomen agudo (Enterocolitis necrotizante/perforación intestinal) y según presencia de DAhs. Abreviaturas: DAhs, ductus arterioso hemodinámicamente significativo; No DA, no ductus arterioso.

### 6.8. Estudio piloto para determinar los valores normales de perfusión cerebral y esplácnica mediante NIRS

Por último, y únicamente a modo exploratorio se realizó una estimación de valores normales para los pacientes de nuestra muestra poblacional que no presentaban DAhs.

En la **figura 42**, se representa la mediana y los percentiles 10 y 90 para  $rSO_2C$  y en la **tabla 16** el modelo de regresión de percentiles. Se observa, para el valor de la mediana, la tendencia a disminuir discretamente con el paso de los días, efecto que se mantiene en los valores del percentil 90. Al contrario, los datos correspondientes al percentil 10 siguen una tendencia más estable con menores variaciones.



**Figura 42.** Estudio piloto de los valores normales de perfusión cerebral,  $rSO_2C$ , en prematuros estables. Cada punto del diagrama supone el estudio de un paciente. Las líneas de agrupación representan, de arriba abajo, percentil 90, mediana, percentil 10 para los datos observados.

**Tabla 16. Modelo de regresión de percentiles para la perfusión cerebral,  $rSO_2C$ .** Se representa el percentil 90, p90; la mediana o percentil 50, p50 y el percentil 10, p10. \*El valor máximo que ofrece el dispositivo es 95%  $rSO_2$ .

		Coefficiente	Valor mínimo-máximo
<b>p90</b>	<b>(Intercept)</b>	95,400*	92,042/95,400*
	<b>Día</b>	-1,200	-1,200/-0,825
<b>p50</b>	<b>(Intercept)</b>	87,800	82,460/96,151*
	<b>Día</b>	-0,800	-2,566/2,108
<b>p10</b>	<b>(Intercept)</b>	77,250	59,933/81,929
	<b>Día</b>	0,250	-0,463/1,522

En el estudio mesentérico, representado en la **figura 43** y en la **tabla 17**, se observa mayor variabilidad de todos los valores, sobre todo por debajo del percentil 10. En el gráfico de valores agrupados y en el modelo de regresión de percentiles se observa tanto en los percentiles 10 y 90 como en la mediana una tendencia uniforme a disminuir discretamente con el paso de los días.

Los resultados referentes a los percentiles 10 y 90 podrían variar porque disponemos de pocos datos.

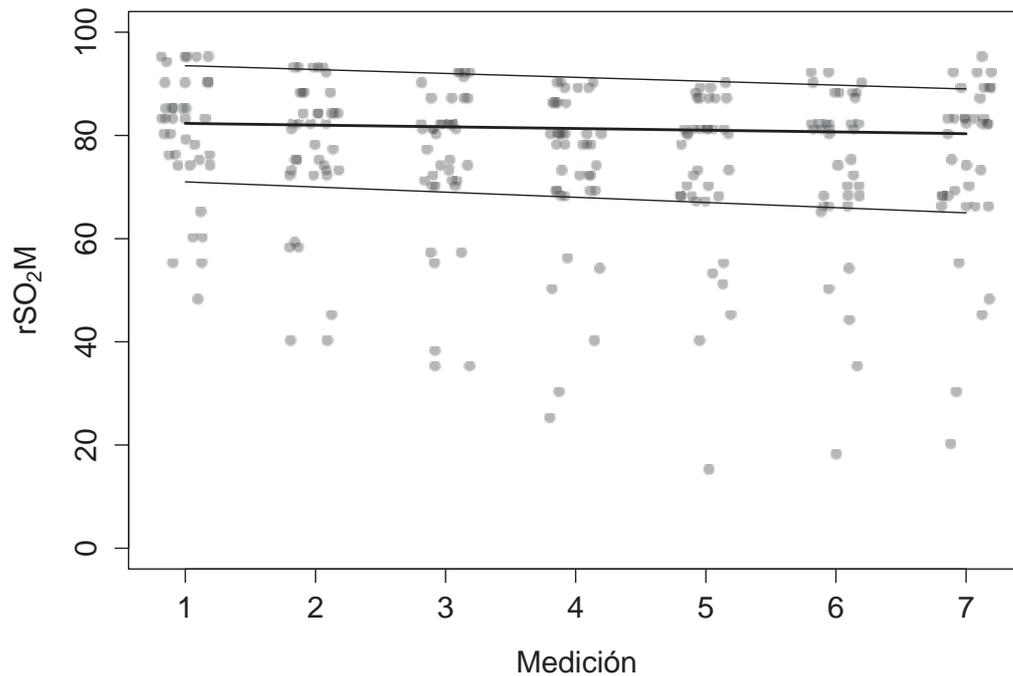


Figura 43. Estudio piloto de los valores normales de perfusión mesentérica,  $rSO_2M$ , en prematuros estables. Cada punto del diagrama supone el estudio de un paciente. Las líneas de agrupación representan, de arriba abajo, percentil 90, mediana, percentil 10 para los datos observados.

Tabla 17. Modelo de regresión de percentiles para la perfusión mesentérica,  $rSO_2M$ . Se representa el percentil 90,  $p_{90}$ ; la mediana o percentil 50,  $p_{50}$  y el percentil 10,  $p_{10}$ . \*El valor máximo que ofrece el dispositivo es 95%  $rSO_2$ .

		Coefficiente	Valor mínimo-máximo
p90	(Intercept)	94,250	90,961/95,145*
	Día	-0,750	-1,364/-0,436
p50	(Intercept)	82,666	74,561/86,122
	Día	-0,333	-1,574/0,656
p10	(Intercept)	72,001	53,575/76,792
	Día	-1,001	-2,902/1,487







## 7.DISCUSIÓN

### 7.1.Análisis de la oxigenación tisular regional en presencia de DA

El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad, eficacia y viabilidad de la tecnología NIRS como herramienta de apoyo en el diagnóstico y tratamiento del DA en los RNPT menores de 32 SG. En nuestra muestra, la monitorización NIRS mediante INVOS 5100 se ha mostrado útil, segura y reproducible. La monitorización continua durante 7 días fue posible en la mayoría de los pacientes sin interferir en el cuidado y confort del paciente. Los resultados de nuestro estudio indican hipotensión arterial en presencia de DAhs y cifras menores de oxigenación tisular regional con un aumento de la fracción de extracción de oxígeno. Esto probablemente refleja la disminución en la entrega de  $O_2$  a los tejidos debido a la hipoperfusión producida por el robo ductal.

Durante el año 2013, según datos epidemiológicos, nacieron en el hospital la Fe más de 5000 recién nacidos. En la UCIN se registraron 335 ingresos, incluyendo pacientes procedentes de otras áreas. Durante el periodo de tiempo del estudio, nacieron 122 pacientes RNPT menores de 32 SG en la maternidad del Hospital la Fe.

Nuestro estudio se ha basado en los prematuros extremos nacidos en Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia) e ingresados en la UCIN durante el período comprendido entre septiembre de 2013 y octubre de 2014. Del total de ingresos en la UCIN de estas características durante este período se pudieron reclutar 72 pacientes lo que satisfacía la muestra necesaria según el cálculo muestral efectuado y confería la suficiente potencia estadística al estudio, lo supone el 80% de los pacientes elegibles para el estudio. Las excepciones vienen detalladas en el diagrama de flujo de reclutamiento de pacientes (**figura 20**).

Reclutamos un espectro amplio de pacientes que incluían sujetos normales, sujetos con DA con repercusión hemodinámica y sujetos con DA en límite por ecocardiografía, en los que se decidió no iniciar tratamiento por no presentar afectación clínica.

Por tanto, la muestra seleccionada podría considerarse una muestra representativa de los pacientes de la unidad.

El análisis de las características de la población, pero especialmente la introducción de innovaciones en el tratamiento obstétrico (generalización del uso de corticoides antenatales y sulfato de magnesio) y neonatal con utilización cada vez más frecuente de la ventilación no invasiva y protocolos de administración de surfactante no invasivos y altamente eficaces ha conducido a que el momento de aparición de repercusión clínica del DA pueda ser más precoz, ya que se produce una caída más rápida en las resistencias vasculares pulmonares al modificar la mecánica pulmonar.

La población perteneciente a ambos grupos fue homogénea en cuanto las variables obstétricas y perinatales. Dado que la piel excesivamente inmadura fue un criterio de exclusión, puede que afectara a la capacidad de encontrar diferencias en la EG o PN. Además, debido a la mejoría en los cuidados obstétricos, la mayoría de los pacientes en ambos grupos, habían recibido maduración pulmonar. Sin embargo, tal y como describen investigaciones previas, la presencia de DA se asoció a EMH, así como a hipotensión arterial y taquicardia (8).

En nuestro estudio la EG mediana de los sujetos reclutados fue de 28 SG (24-31) con un PN promedio de 1127 g (595-1700). Se diagnosticó DA en el 48 % de los casos, mientras que sólo el 35% requirió tratamiento para inducir su cierre (**tabla 9**). Según datos del servicio del año 2013, el porcentaje DA sintomático que precisó tratamiento con ibuprofeno fue del 40% y el número de perforaciones intestinales en pacientes con DA fue el mismo, 18%.

Tampoco encontramos diferencias entre ambos grupos en cuanto a evolución gastrointestinal (ECN o perforación intestinal), incidencia de HIV, o mortalidad. Aunque este estudio no estaba diseñado para evaluar dichos aspectos, por lo que el tamaño muestral pudo haber limitado la capacidad de encontrar diferencias. Además, la HIV III-IV previa al reclutamiento fue un criterio de exclusión.

Según los resultados del modelo predictivo, la oxigenación tisular mesentérica junto con la TAD (alrededor de las 48-72 horas de vida) predicen la presencia de DA con flujo diastólico reverso en aorta abdominal.

Para evaluar la hipótesis de nuestro estudio, se utilizó como referencia la ecocardiografía, técnica *gold standard* para identificar un DAhs. Mediante ecocardiografía doppler se midió el diámetro del DA, así como diferentes parámetros ecocardiográficos (**figuras 9-13**). En la evaluación de impacto sistémico de DA, es fundamental la evaluación del flujo sanguíneo en el territorio de la arteria mesentérica superior (AMS), dicha arteria se origina en la pared ventral de la aorta justo por debajo del tronco celíaco. Constituye el suministro de sangre predominante a los intestinos, y cambios en el flujo de sangre en AMS se ha considerado indicativo de cambios en la perfusión intestinal. La estimación del flujo sanguíneo en aorta descendente nos aporta información del flujo de la AMS y por tanto de la perfusión intestinal. Utilizamos el flujo diastólico retrógrado en la aorta abdominal, porque ha sido validado para identificar el “robo ductal” e indica un CC I-D importante (43). El “robo ductal” que usualmente acompaña a un DAhs, podría explicar la conocida asociación con la ECN, la disfunción renal y la HIV.

En algunas situaciones clínicas, el DA puede ser un “espectador inocente” con

escasas consecuencias hemodinámicas, mientras que en otros casos, el DA puede contribuir a cambios patológicos significativos. De modo que la identificación e intervención temprana pueden prevenir la morbilidad neonatal.

Un enfoque lógico es considerar un DAhs de manera dinámica, con un “espectro evolutivo” de efectos clínicos dependientes del volumen del cortocircuito a través del ductus y de la capacidad de adaptación del miocardio inmaduro.

La magnitud del flujo transductal entre la aorta descendente y la arteria pulmonar depende de la diferencia entre la resistencia vascular sistémico pulmonar. Durante la sístole se produce un aumento del flujo sanguíneo sistémico pulmonar y durante la diástole un flujo sanguíneo reverso en la aorta (robo ductal), el cual también contribuye a aumentar el flujo sanguíneo pulmonar. En RNPT, tanto la TAS como la TAD, caen debido a la incapacidad del miocardio inmaduro de aumentar su volumen sistólico, en un intento de mejorar el GC. El efecto combinado de la hipotensión arterial diastólica y el robo ductal es la hipoperfusión regional en los principales vasos sistémicos, incluyendo el territorio cerebral, esplácnico y las arterias renales. La presencia de un flujo diastólico retrógrado en los vasos sanguíneos cerebrales se observa en la mayoría de RNPT previa ligadura quirúrgica del DA, pero casi nunca ocurre en ausencia de un DA patológico debido a la autoregulación (AR) cerebral (185). Como hemos comentado previamente, las consecuencias clínicas de la hipoperfusión sistémica atribuida a DAhs, incluyen fallo renal agudo, isquemia intestinal, y daño hipóxico isquémico cerebral (186). En este sentido, Wong en 1990, mediante el uso de ecocardiografía doppler describió por primera vez la presencia de flujo diastólico reverso o ausente en las arterias abdominales (AMS, arterias renales y tronco celíaco) en pacientes con DA sintomático. Del mismo modo tras el cierre ductal se observó una normalización del flujo sanguíneo (18).

Groves observó que cuando el diámetro ductal era mayor de 1.7 mm, el flujo diastólico reverso en la aorta descendente estaba asociado con una disminución de al menos el 35% del volumen sanguíneo en ese territorio (187). Meier en la descripción de un caso clínico, observó que el DA por sí mismo produce disminución significativa en el flujo sanguíneo intestinal y que esto puede contribuir a comprometer la perfusión intestinal y aumentar la demanda metabólica de oxígeno (133). En pacientes con un DAhs importante, el flujo diastólico retrógrado suele ser mayor del 50%.

La falta de un método estándar para determinar la significación hemodinámica es una barrera importante hacia una mejor comprensión del impacto clínico del DA y su contribución a la morbilidad neonatal. En la práctica clínica diaria, es frecuente encontrarnos ante la duda de realizar una ecocardiografía, o en caso de presentar DA decidir iniciar tratamiento. La ecocardiografía junto con la clínica son los parámetros que

normalmente utilizamos para guiarnos en estas decisiones. Sin embargo, la evaluación continua de la perfusión regional (cerebral y esplácnica) mediante NIRS, nos daría una visión global de la magnitud del impacto del shunt. Aisladamente, estos marcadores pueden ser poco predictivos de DAhs, sin embargo, en combinación, proporcionan una evaluación más exhaustiva, lo que puede facilitar la diferenciación de un DAhs del DA “espectador inocente”. Además, podría ayudar en la monitorización de la respuesta al tratamiento médico para inducir su cierre.

Aplicando el nomograma realizado a partir del modelo predictivo, apreciamos que mediante la TAD + rSO<sub>2</sub>M, clasificaríamos adecuadamente a 20 pacientes de los 22 que presentaban robo aórtico, y a 44 de los 50 pacientes que no lo presentan. Estos datos nos permiten calcular una sensibilidad del método del 90,9% y una especificidad del 88%, junto con valor predictivo positivo (VPP) del 76,9% y un valor predictivo negativo (VPN) del 95,7%. Con estos datos, obtenemos un cociente de probabilidad positivo (CPP) de 7,58 (3,54-10,23) y un cociente de probabilidad negativo (CPN) de 0,10 (0,03-0,39). El cociente de probabilidad reúne en un único estimador a la sensibilidad y a la especificidad constituyendo una medida global del poder discriminante de la prueba diagnóstica. Además no varía con la prevalencia y tiene un significado parecido al del riesgo relativo, indicando cuantas veces aumenta la probabilidad de encontrar un resultado x de la prueba, en un paciente que tenga la característica que en uno que no la tenga. El cociente de probabilidad de un resultado positivo indica cuantas veces aumenta la probabilidad de encontrar un resultado positivo en un paciente que tenga la característica que en uno que no la tenga, constituyendo un indicador óptimo para confirmarla. El cociente de probabilidad de un resultado negativo indica cuantas veces aumenta la probabilidad de encontrar un resultado negativo en un paciente que tenga la característica, que en un paciente que no la tenga, constituyendo un indicador óptimo para descartar la característica (188).

En la última década la tecnología NIRS centrada en la región esplácnica ha sido objeto de múltiples estudios (116, 124, 127, 189). Otros autores han comprobado su utilidad en la monitorización de la perfusión mesentérica en diferentes situaciones (132), así como se ha testado específicamente su reproducibilidad en el territorio mesentérico (190).

Nuestro estudio fue el primero en utilizar la combinación de la TAD junto con rSO<sub>2</sub>M para estimar la probabilidad de robo ductal e indicar la realización de una ecocardiografía, o iniciar tratamiento en caso de que ya estuviera realizada. Los datos obtenidos aportan solidez y consistencia a investigaciones previas en las que se utilizó la

tecnología NIRS para evaluar la repercusión hemodinámica del DA en territorio mesentérico. Petrova en 2011 evaluó la oxigenación regional cerebral, mesentérica y renal en una cohorte de RNPT <32 SG, en su estudio comparó los resultados de oxigenación regional en pacientes con DA grande ( $\geq 3$  mm) versus DA moderado (<3mm), en el análisis multivariante obtuvo que los valores menores de  $rSO_2M$  se presentaban en pacientes con DA grande ventilados en CPAP (99).

Sin embargo, en otro estudio reciente, no se obtuvieron diferencias en cuanto a la oxigenación tisular esplácnica en los pacientes con DAhs, aunque el menor tamaño muestral y diferencias metodológicas, como el momento en que se indicó el tratamiento del DA, pudieron haber afectado a la capacidad del estudio de encontrar diferencias (135).

Este estudio no pretende sustituir la ecocardiografía inicial en ningún caso. Sin embargo, es habitual plantear la ecocardiografía en pacientes ante el empeoramiento respiratorio o la imposibilidad de destete o requerir varias ecografías para estimar el grado de repercusión hemodinámica en pacientes en los que ha cambiado su situación clínica. El entrenamiento de los neonatólogos en el aprendizaje de la ecocardiografía es creciente. Sin embargo, en el momento actual, la estimación de la repercusión hemodinámica mediante NIRS puede ofrecer un valor adicional en la toma de decisiones en la práctica clínica habitual.

Al analizar los datos de la oxigenación cerebral tisular en función del grupo de estudio (**figura 23**) observamos que los pacientes con DAhs presentaban cifras menores de  $rSO_2-C$  durante el periodo de tiempo estudiado. Esta disminución podría indicar una pérdida de la AR cerebral en esta situación patológica. La AR cerebral es un mecanismo fisiológico que protege la circulación cerebral frente a cambios transitorios de la tensión arterial (TA). Se trata de una propiedad de las arterias cerebrales de producir vasoconstricción en respuesta a un aumento de la presión sanguínea y de dilatarse cuando ésta disminuye, de este modo el flujo sanguíneo cerebral (FSC) se mantiene constante dentro de un amplio rango de TA. Sin embargo, esta propiedad tiene una capacidad de respuesta limitada, sobre todo en neonatos prematuros (191). Cambios en la presión de perfusión cerebral durante el CC I-D y tras el cierre ductal pueden predisponer a daño cerebral en el cerebro inmaduro. Clásicamente, en recién nacidos prematuros la pérdida de la AR cerebral se ha asociado a HIV y LPV (192).

En estudios previos mediante NIRS se ha demostrado la pérdida de AR cerebral en prematuros, debido a la elevada correlación entre la TAM y el índice de oxigenación tisular ( $rSO_2$  o TOI) (106). La estimación de la oxigenación tisular mediante NIRS, no se afecta por cambios en el volumen sanguíneo cerebral, ya que representa el cociente entre de Hemoglobina oxigenada (HbO) del total de Hb (HbT) en los vasos sanguíneos cerebrales.

Mediante la tecnología NIRS se ha estudiado la perfusión cerebral en presencia de DAhs. Lemmers en un estudio observacional prospectivo de 20 RNPT con DAhs y 20 controles emparejados obtuvo unos valores de  $rSO_2C$  de  $62 \pm 9\%$  vs  $72 \pm 10$  (144). Chock en un estudio similar obtuvo valores de  $66 \pm 10\%$  en pacientes con DA vs  $69 \pm 4\%$ , observando mayor variabilidad en pacientes con DAhs (145). Al contrario, Underwood no observó diferencias en los valores de  $rSO_2C$  en pacientes con DA que precisaron tratamiento  $rSO_2C$  47 (error estándar (EE): 3,7) y los no tratados  $rSO_2C$  58 (EE: 3,3), sin embargo el tamaño muestral fue menor, 13 y 6 pacientes respectivamente y se utilizó otro dispositivo NIRS (5).

Respecto al análisis de la FOE-C, observamos que los pacientes con DAhs presentaban una extracción tisular de oxígeno significativamente mayor que los que no presentaban esta condición. Los factores más relevantes que influyen en la cantidad de  $O_2$  suministrado al cerebro son la concentración de Hb, su afinidad por el  $O_2$  y el FSC, el cual depende de la TA y la resistencia vascular cerebral. Wardle en sus investigaciones en neonatos prematuros estudió los factores determinantes de la FOE-C mediante el uso de NIRS (104). Coherentemente, obtuvo una correlación negativa entre FOE y Hb y una asociación de menor entidad entre FOE y  $p_aCO_2$ . También observa que no existe relación entre la cantidad de Hb fetal y la FOE. Al contrario de lo esperado, en dicho estudio no encontró asociación entre prematuros hipotensos y FOE cerebral, tal vez debido al escaso tamaño muestral. Sin embargo, en diversos estudios posteriores se ha demostrado esta asociación (99, 144), así como en los resultados del presente estudio. Esto sería más plausible biológicamente, ya que siempre y cuando el consumo de  $O_2$  permanezca constante, una disminución en el VSC (y en la entrega de  $O_2$ ) sería esperable que fuera compensado por un aumento en la FOE-C.

Estudios observacionales a corto plazo parecen indicar que la monitorización cerebral ayudaría a prevenir situaciones de hipoxia derivadas de inestabilidad hemodinámica. Del mismo modo la hiperoxia puede resultar dañina debido a la activación de la cascada inflamatoria y el aumento de los productos derivados del estrés oxidativo (193). En esta línea, sería conveniente estudiar la evolución neurológica a largo plazo en RNPT con DAhs monitorizados mediante NIRS.

Existe evidencia creciente de que un cortocircuito sistémico pulmonar importante produce mayor reducción en la perfusión en los territorios esplácnico y renal que en la zona superior del cuerpo, estimado por mediciones del flujo en la VCS (187). Mediante NIRS también se han objetivado diferencias en la magnitud de la disminución en la oxigenación tisular (mayor disminución en territorio mesentérico y renal que en el

cerebral). Esto podría explicarse por diferencias en la demanda de oxígeno, la capacidad de AR cerebral o ambas (194). Durante estados de bajo gasto cardíaco (GC), el flujo sanguíneo cerebral (FSC) (y la saturación de  $O_2$ ) pueden estar mejor preservados en el territorio cerebral. Dichas diferencias también se aprecian en los resultados del presente estudio.

En conclusión, la combinación de la oxigenación tisular mesentérica junto con la TAD fue capaz de discriminar la presencia de DAhs, en nuestra muestra de pacientes menores de 32 SG alrededor de las 48 horas de vida. En presencia de DAhs se observa una disminución de la perfusión cerebral estimada por NIRS y un aumento de la extracción de tisular de oxígeno.

### **7.1.1. Evaluación de la influencia del tamaño ductal sobre la perfusión regional cerebral y esplácnica.**

Según el modelo de regresión de efectos mixtos, pudimos ver un patrón de triple interacción. Con el paso de los días se produjo una disminución en los valores de  $rSO_2C$ . Como era esperable, esta disminución fue similar tanto en los que desarrollaron patología abdominal como los que presentaron buena evolución. Además, con el paso de los días el efecto del tamaño ductal en los individuos con robo diastólico fue diferente. El 1º día del estudio se observa una relación inversa, de modo que a mayor tamaño ductal menor  $rSO_2C$ , patrón que cambia progresivamente con el paso de los días, así que el día 7 observamos que los individuos que inicialmente tenían un tamaño ductal mayor presentan valores superiores de  $rSO_2C$ . En los individuos que no presentaron robo en aorta descendente, normalmente con DA de menor tamaño, no observamos esta interacción. Este hallazgo nos parece interesante y podría explicarse por cambios en la AR cerebral. En nuestro estudio utilizamos el tamaño ductal más la presencia de flujo diastólico retrógrado en la aorta abdominal, porque ha sido validado como medida de “robo ductal” y es indicativo de un CC I-D amplio (43). Estudios previos en los que se mide mediante doppler el índice de resistencia (IR) en la arteria cerebral anterior (ACA) obtienen que dicha medida está correlacionada con el flujo en la aorta descendente postductal (137). En otros estudios también se ha relacionado el flujo en la VCS (estimador del flujo sanguíneo cerebral), con el flujo diastólico postductal (195). No pudimos incluir la medición del flujo en VCS en nuestro análisis porque no es una estimación ecocardiográfica realizada de rutina en la unidad.

La interpretación del mayor aumento de  $rSO_2C$  los últimos días del estudio detectada en pacientes que presentaban mayor tamaño ductal es complicada. Según

Kluckow, la normalización del flujo en la VCS como indicador indirecto del FSC coincidió con la aparición de HIV tardía, lo que apoyaría la teoría de isquemia reperfusión en la patogénesis de la HIV (15). En un estudio similar, Groves obtuvo una relación inversa entre bajo flujo sanguíneo sistémico y el tamaño ductal (187). En estudios tras la ligadura quirúrgica del DA, se observa que cambios bruscos en la perfusión cerebral, pueden ocasionar mayor pérdida de la AR en RNPT, lo que podría inducir daño cerebral o hemorragia (196).

El posible papel de la hipoperfusión cerebral observada en presencia de DAhs y el desarrollo de LPV fue sugerido hace más de 30 años en investigaciones en modelos animales (197). Posteriormente, estudios clínicos que evalúan el IR o el IP cerebral, en la estimación del riesgo de LPV ofrecen resultados dispares (137, 138).

En este estudio no se observan diferencias en cuanto a evolución a HIV o LPV en ambos grupos, aunque parece existir una tendencia hacia mayor afectación en el grupo DA. En este sentido, como se ha comentado previamente, sería interesante realizar un estudio diseñado para evaluar a largo plazo la morbilidad cerebral.

Respecto al modelo de regresión de efectos mixtos del territorio mesentérico no observamos la misma evolución. En los pacientes con alteración del flujo sanguíneo en aorta descendente, el tamaño ductal tiene una relación lineal inversamente proporcional. Dicha relación se mantiene a lo largo de las diferentes mediciones demostrando que a partir de un determinado tamaño del DA, aumentos de éste producirán mayor repercusión en la perfusión regional mesentérica. El hecho de que con el paso de los días no observemos una normalización de esta relación podría explicarse porque el territorio vascular intestinal es un sistema de baja presión que no está sometido a la teórica protección que ofrece la AR cerebral.

En la literatura existe un estudio mediante NIRS del efecto del tamaño ductal sobre la perfusión regional. Como se ha expuesto con anterioridad, en dicha investigación se relaciona el DA grande (diámetro > 3 mm) en pacientes ventilados con CPAP con hipoperfusión mesentérica estimada por NIRS (99). Estos hallazgos concuerdan con nuestros datos, ya que la mayoría de los pacientes estaban ventilados en CPAP o IMVn.

En conclusión, en los pacientes con DAhs que presentan robo diastólico en aorta descendente, el tamaño ductal repercute de manera diferente según el territorio explorado. En el territorio cerebral, inicialmente existe una relación indirecta, la cual se invierte progresivamente con el paso de los días. En el territorio esplácnico, existe una correlación inversa entre el tamaño ductal y la perfusión mesentérica que se mantiene a lo largo del periodo de tiempo del estudio.

## 7.2. Análisis de la línea de base de oxigenación tisular cerebral y esplácnica

Según se observa en la **figuras 30 y 31**, existe una relación entre los valores de  $rSO_2$  y la EG, tanto en el territorio cerebral como esplácnico. En ambos casos existe una correlación directa, a mayor EG mayor oxigenación regional tisular. En un estudio publicado en 2011 ya se observa esta asociación. Al subdividir la población de estudio en 29-30 y 31-33 SG, se encuentra mayor diferencia entre grupos en el territorio esplácnico que en el cerebral (115).

Al estudiar la evolución en el tiempo de los pacientes sin patología (**figura 23**), en el territorio cerebral observamos un patrón en ligero descenso postnatal que se estabiliza alrededor del 5º día de vida. En cambio, en el territorio esplácnico se observa una línea de base cóncava, con descenso gradual los primeros días de vida para alcanzar el nadir alrededor del 5º día y después aumentar discretamente (**figura 25**).

Mediante US doppler, se ha descrito que en los primeros días de vida acontece un aumento en el flujo sanguíneo en las arterias cerebrales (198). Por tanto, esto sugiere un aumento gradual de la demanda de oxígeno cerebral incluso durante un aumento fisiológico en la entrega de oxígeno a través de aumento del flujo sanguíneo. Otros autores no han descrito este patrón característico de oxigenación tisular cerebral, aunque cambios en el periodo de tiempo estudiado podrían haber interferido en la detección de esta tendencia (101) (199).

No existen datos que expliquen los cambios biológicos observados pero podríamos especular que los cambios en la línea de base a lo largo de los primeros días de vida, podrían deberse a la maduración en el control fisiológico de la entrega y utilización de oxígeno en los lechos vasculares regionales.

En el territorio mesentérico, los hallazgos son consistentes con estudios previos. McNeill en un estudio prospectivo, evalúa a 12 RNPT durante los primeros 21 días de vida y define la línea de base para los territorios cerebral, esplácnico y renal. En su estudio observa una disminución gradual de la línea de base cerebral y renal y un patrón diferente para la línea de base mesentérica, la cual tiene una forma curvilínea con disminución los primeros días de vida para posteriormente experimentar un aumento progresivo (115).

Del mismo modo, Cortez evalúa la oxigenación tisular mesentérica en 19 RNPT durante los primeros 14 días de vida. Obtiene un descenso progresivo de  $rSO_2M$  y un ascenso de FOE-M, en los pacientes que presentaban buena tolerancia oral, a lo largo de los primeros 9 días de vida postnatal, seguido de un ascenso del día 10 al 14 (116). En nuestro grupo de estudio, la instauración más precoz de alimentación enteral con la

subsiguiente mayor actividad metabólica y aumento de la perfusión mesentérica para satisfacer las demandas metabólicas, podría explicar que se alcanzara el nadir de forma más temprana.

El distinto patrón abdominal sugiere cambios específicos en la entrega y consumo de oxígeno a este nivel. Estudios mediante US doppler indican un aumento progresivo en el flujo de la AMS durante los primeros días o semanas de vida (200).

Los cambios observados podrían reflejar compensaciones fisiológicas al aumento de la demanda metabólica que se produce con el ascenso progresivo de los aportes enterales. El intestino, un órgano relativamente inactivo durante la vida fetal, pasa a ser un lugar con intensa actividad metabólica en la época postnatal. Además, como ocurre en estudios previos, en este territorio se observa una interacción mayor con la EG, es decir, el efecto de la EG en el patrón de oxigenación tisular es mayor que en el territorio cerebral (115). Aunque estas diferencias podrían atribuirse a pautas de alimentación distintas, también podrían reflejar una posible maduración EG-dependiente. Con la mayor madurez mejoraría la capacidad de los vasos mesentéricos en adoptar medidas para aumentar la actividad metabólica del tracto intestinal.

Un potencial factor de confusión en la interpretación de  $rSO_2$  es la presencia de anemia. La concentración de Hb contribuye de manera importante en la entrega de  $O_2$  a los tejidos y se correlaciona con los valores de  $rSO_2$ . Estudios previos han confirmado esta asociación mediante la tecnología NIRS (130, 131). Como se detalla en la tabla 10, ambos grupos de presentaban unos niveles de Hb similares, alrededor de 14,8 y 15,2 g/dl. Durante los 30 minutos diarios de análisis de los datos de la oxigenación tisular no se realizaron transfusiones.

En conclusión, en pacientes estables hemodinámicamente, la línea de base cerebral presenta un patrón con descenso gradual durante la primera semana de vida postnatal, mientras que el territorio esplácnico muestra un patrón de  $rSO_2$  curvilíneo característico. En ambos casos, aunque en mayor medida en el territorio esplácnico, los valores de  $rSO_2$  están relacionados con la EG.

### **7.2.1. Comparabilidad de diferentes sensores y dispositivos NIRS**

Al comparar los valores absolutos de nuestro estudio con estudios previos, hay que tener en cuenta dos aspectos. En primer lugar, el dispositivo utilizado fue el INVOS 5100, el cual consta de un optodo emisor de luz y 2 fotodetectores situados a 3 y 4 cm, el receptor más cercano detecta la absorción de las regiones superficiales y el detector distal

mide la absorción tisular global, mediante una sustracción se calcula el valor absoluto correspondiente a la absorción de los tejidos profundos. Como se aprecia en las **tablas 1 y 2**, se trata de uno de los dispositivos más difundidos en la práctica clínica diaria. Diversos estudios han analizado la comparabilidad de diferentes dispositivos, así como los cambios inducidos en hiperoxia e hipocapnia/hipercapnia (173, 179, 180). Schneider publica en 2014 un estudio dirigido a investigar la correlación entre diferentes dispositivos NIRS. Compara 4 dispositivos: NIRO 200 (Hamamatsu Photonics K.K), INVOS 5100 (Covidien, Mansfield, MA, USA), Fore-Sight (CAS Medical Systems Inc.) y el SenSmart X-100 (NONIN Medical Inc). En este estudio los datos de oxigenación tisular cerebral producidos por los diferentes dispositivos diferían significativamente entre sí, desde una diferencia mínima de 2,93 % a una diferencia máxima de 12,66 %.

El otro aspecto a tener en cuenta es, que el sensor utilizado en nuestro estudio fue el Oxyalert neonatal Sensor® (**figura 16**), debido a sus pequeñas dimensiones, características anatómicas y disponibilidad. Los valores absolutos obtenidos fueron discretamente superiores (6-9%) a los observados en estudios en los que se utilizaron sensores de adultos. Datos de estudios previos sugieren que Oxyalert neonatal Sensor® puede dar lecturas un 10% mayores que el SomaSensor® de adultos (174, 175, 201). Según la literatura consultada, el grupo de Petra Lemmers y Frank Van Bel ofrecen valores normales para saturación cerebral que oscilan entre 55 y 85% (175). Estos valores proceden de la monitorización cerebral de al menos 390 pacientes mediante el SomaSensor® de adultos, por lo que algunos grupos prefieren utilizar dicho sensor (112). En 2013, Dix, del mismo grupo de estudio, publica un trabajo cuyo objetivo fue comparar los valores de rSO<sub>2</sub> en prematuros con diferentes dispositivos y sensores. Para ello, utilizaron los sensores disponibles de 3 de los dispositivos NIRS más utilizados en la práctica clínica (INVOS 5100, Fore-sight y Equinox). Incluyeron en el estudio 55 pacientes y los monitorizaron simultáneamente de forma bilateral. En el estudio concluyen que existe una correlación estrecha entre los sensores de los 3 dispositivos, pero los valores absolutos muestran diferencias de alrededor del 10-15% como se demuestra en el análisis Bland-Altman (175).

Debido al uso emergente de la tecnología NIRS en la monitorización continua de prematuros, la mayoría de proveedores están desarrollando sensores pediátricos y neonatales, mucho más pequeños y apropiados para estos pacientes. Ambos sensores ofrecen valores más elevados que los sensores de adultos, debido a diferencias en el proceso de la señal recibida. De acuerdo con los proveedores de INVOS 5100 (Covidien), el OxyAlert neonatal Sensor® ha sido diseñado para tener mayor sensibilidad. De hecho, el algoritmo utilizado para este sensor se ha ajustado para aumentar la intensidad de la señal

transmitida a través de los tejidos neonatales. De modo, que facilita la entrada de luz y justifica los valores más altos de  $rSO_2$ . También podría explicar la pérdida de captación adecuada del sensor en situaciones de iluminación ambiental excesiva.

Por tanto, estos hechos han de considerarse al interpretar los resultados de este estudio. Debido a que cada dispositivo NIRS utiliza algoritmos diferentes, así como diferentes longitudes de onda y emisores de luz (láser o diodo), el valor absoluto no es comparable. Por lo que en caso de utilizar un monitor NIRS distinto del INVOS 5100, y con un sensor diferente, deberían considerarse las tendencias y evaluar previamente la línea de base.

En este sentido, sería interesante que la industria unificara algoritmos y homogeneizara los dispositivos para facilitar la realización de estudios, su comparabilidad y la aplicabilidad a la práctica clínica diaria.

Otro aspecto a señalar en la monitorización esplácnica mediante NIRS, es su elevada variabilidad, comparada con medidas de  $SaO_2$ . En el estudio de reproducibilidad observamos un IC al 95% en  $rSO_2C$  de -6,26 a 6,06 y en  $rSO_2M$  del -10,20 a 9,40, con un CR de 5,98 y 9,47, respectivamente. Mientras que observamos que la  $SaO_2$  presenta menor probabilidad de error (CR: 2,38). Sin embargo, como se demuestra en el análisis de Bland-Altman y al comparar con estudios previos, la monitorización esplácnica mediante NIRS presenta buena reproducibilidad a pesar de su mayor variabilidad (115, 116, 124). Además, Kaufman en un estudio prospectivo observacional, concluyó que la monitorización abdominal mediante NIRS podía ser una herramienta válida para estimar la perfusión sistémica; como lo demuestra la elevada correlación entre  $rSO_2M$  y ph gástrico medido por tonometría, así como con lactato y  $SvO_2$  (202). También la variabilidad observada en el territorio cerebral está dentro de los límites de acuerdo, que suelen ser alrededor del 7% (181).

Por último, observamos aisladamente, registros prolongados del 15% (valor mínimo en INVOS 5100) no relacionados con patología. Estos registros aparecieron en sujetos que presentaban buena tolerancia a alimentación enteral, una fijación adecuada del sensor y ausencia de iluminación excesiva, de forma similar a estudios previos (115, 116).

En conclusión, la oxigenación tisular mesentérica mediante NIRS presenta mayor variabilidad que en el territorio cerebral. Sin embargo tiene buena reproducibilidad como se demuestra en este estudio y en múltiples investigaciones previas. La interpretación de los valores absolutos de oxigenación tisular regional mediante NIRS, ha de realizarse con cautela. Esto se debe a la falta de homogeneidad en la fabricación de los distintos

dispositivos y sus sensores.

### **7.3. Estudio de la exposición a ibuprofeno en los patrones de perfusión, entrega y consumo de oxígeno cerebral y mesentérico.**

El ibuprofeno, inhibidor no selectivo de la enzima COX, ha demostrado su eficacia en inducir el cierre ductal en estudios en animales y en humanos. Parece ser tan efectivo como la indometacina en inducir el cierre primario del DA en el RNPT (50, 163). Sin embargo, al contrario que la indometacina, en estudios mediante US doppler, el ibuprofeno parece no disminuir significativamente el flujo sanguíneo cerebral (148); ni afectar al flujo sanguíneo intestinal (62, 153) y tener menor efecto en la perfusión renal (62). Estudios en animales indican un posible efecto citoprotector en el tracto gastrointestinal (203). Aunque estudios individuales no han encontrado superioridad del ibuprofeno frente a la indometacina en la prevención del desarrollo de ECN, un reciente metaanálisis sugiere que el ibuprofeno puede estar asociado con menor incidencia de ECN (50).

En nuestro estudio, se trataron los pacientes que presentaban DAhs definido por ecocardiografía y que además presentaban necesidad de soporte respiratorio o signos clínicos de hipoperfusión periférica (acidosis metabólica, láctica, imposibilidad de destete respiratorio, etc.). Se trataron con ibuprofeno el 66 % de los pacientes alrededor del 3º día de vida, de éstos, se alcanzó el cierre ductal en el 68 % con una mediana de 3 dosis. Datos concordantes con registros epidemiológicos del servicio de neonatología y congruentes con la literatura, donde se notifican tasas de cierre ductal entre el 60-90% de los pacientes tratados (48) (204).

Según nuestros datos, la monitorización continua mediante NIRS durante el tratamiento con ibuprofeno fue un factible y segura. Al estudiar las medidas repetidas de saturación venosa cerebral mediante NIRS, rSO<sub>2</sub>C, observamos que el tratamiento con ibuprofeno no tuvo un efecto negativo adicional sobre la perfusión cerebral y además ésta experimentó un discreto aumento a las 2 horas de la infusión del fármaco. Esto se acompañó de una disminución en el patrón de entrega y consumo de oxígeno, FOE-C, que se inició durante la infusión del fármaco y fue mayor a las 2 horas de ser administrado. Adicionalmente, al estratificar los pacientes con DAhs según su evolución a cierre ductal, observamos un aumento progresivo de la saturación cerebral con el paso de los días en los

pacientes en los que se consiguió el cierre del DA, a diferencia de lo que ocurre en los que se mantuvo abierto.

Nuestros datos están en concordancia con resultados publicados previamente. Mediante NIRS otros autores habían confirmado la ausencia de efecto deletéreo adicional del ibuprofeno sobre la perfusión cerebral. Naulaers, en un ensayo clínico multicéntrico, no observa cambios significativos en el volumen sanguíneo cerebral (VSC), flujo sanguíneo cerebral (FSC) o TOI tras la administración profiláctica de ibuprofeno (152). Del mismo modo, Patel, al comparar indometacina con ibuprofeno, tampoco encuentra diferencias en el FSC y VSC con la infusión de ibuprofeno (147). Bhatt en 2012 estudia la oxigenación cerebral, renal y mesentérica mediante NIRS en RNPT tratados con inhibidores de la COX. En dicho estudio, observa una disminución de la  $rSO_2$  en los 3 territorios en un tercio de los pacientes, mientras que en los otros dos tercios permanece igual o tiende a aumentar tras el tratamiento (134).

En nuestro estudio, además de no observar disminución en la saturación cerebral asociada a la infusión de ibuprofeno, observamos un discreto aumento de ésta. Dichos cambios no parecen asociados a la infusión intravenosa de líquido utilizado para la administración de ibuprofeno, ya que se trata de un volumen mínimo (dilución de 2 mg/ml).

Modificaciones en el propio diseño de los estudios podrían explicar las pequeñas diferencias encontradas con otras publicaciones. De hecho, Naulaers administra el ibuprofeno profilácticamente (antes de las 6 horas de vida), mientras que Bhatt inicia el tratamiento de forma mucho más tardía (alrededor de los 7-8 días de vida). Además, el periodo de monitorización fue más corto en la mayoría de los estudios (147, 152). Por tanto, cambios en la situación clínica basal de los pacientes, junto con un periodo de monitorización menor, podrían explicar que dichas tendencias fueran obviadas.

Según el protocolo de la UCIN, se realiza una segunda ecografía a las 48 horas de finalizar el tratamiento con ibuprofeno, o en los pacientes en los que surgen complicaciones. Por tanto, como se ha comentado previamente, pudimos subdividir la población de estudio según evolución al cierre ductal. El hecho de que los pacientes con cierre ductal presentaran una evolución progresiva hacia mayor saturación venosa cerebral, parece indicar que los cambios fueron producidos por el efecto del ibuprofeno sobre la constricción del DA, al disminuir el CC I-D a su través, y no a un efecto directo del fármaco sobre los vasos cerebrales. Como ha sido previamente descrito, en prematuros humanos (147) y en modelos animales (151), la inhibición de la COX producida por ibuprofeno parece no ejercer un efecto directo sobre el FSC. Al contrario, con la

indometacina, se ha observado una reducción de la perfusión cerebral tras su infusión, no relacionada con la inhibición de la síntesis de prostanoïdes (153, 205).

En esta línea, sería interesante realizar un estudio con mayor tamaño muestral en el que se relacionaran datos ecográficos correspondientes al lecho vascular cerebral (FVCS, IP, e IR) con los valores de saturación venosa cerebral mediante NIRS tras la administración de ibuprofeno.

Al estudiar la perfusión mesentérica, aunque se observó un mínimo descenso de  $rSO_2M$  a las 2 horas de la administración de ibuprofeno, el cual se inició durante la infusión del mismo, consideramos que se trata de un hecho clínicamente irrelevante, dado que fueron cambios mínimos en los patrones de perfusión, entrega y consumo de oxígeno.

En estudios previos mediante US doppler, al comparar el efecto de la indometacina vs ibuprofeno en el territorio renal y mesentérico observaron que el tratamiento con ibuprofeno no alteraba en flujo sanguíneo intestinal a los 30 minutos de su administración. Y además, se producía un aumento en el flujo sanguíneo en la AMS a los 120 minutos del tratamiento (62).

En cuanto a la evaluación de la oxigenación esplácica mediante NIRS, nuestros datos son consistentes con estudios previos. En un estudio citado previamente se observa una disminución de  $rSO_2$  en el territorio mesentérico en un tercio de los pacientes, mientras que en los otros dos tercios permanece igual o tiende a aumentar tras el tratamiento (134). En nuestro estudio, al considerar el grupo DAhs en conjunto, prácticamente no observamos cambios en la perfusión esplácica en nuestra muestra. De nuevo, variaciones en la situación basal de los pacientes podrían explicar estas pequeñas diferencias. En la muestra de Bhatt describen un porcentaje mucho más elevado de pacientes con ventilación mecánica convencional (VMC) y hasta el 70% estaban a dieta absoluta, en cambio la mitad de los pacientes que estudiamos estaban recibiendo alimentación enteral trófica antes de la administración de la primera dosis de ibuprofeno. Además, según observa Bhatt, el descenso post-tratamiento en la línea de base de  $rSO_2M$ , se asoció con la no iniciación de alimentación enteral. La explicación de este fenómeno es complicada porque clásicamente se ha considerado que la alimentación puede alterar el flujo sanguíneo intestinal y aumentar el riesgo de isquemia intestinal. Sin embargo, hallazgos mediante US parecen indicar que el flujo sanguíneo mesentérico disminuye durante el estado de ayuno (206). En estudios en modelos animales, en presencia de inhibidores de la COX, el ayuno puede predisponer a una reducción en la oxigenación tisular mesentérica, dada la alteración en la perfusión y al aumento en la tasa metabólica (86).

Recientemente, Guzoglu en su estudio del efecto del ibuprofeno oral mediante

NIRS, concluye que tras el tratamiento con ibuprofeno, la oxigenación y extracción de oxígeno tisular en el territorio renal y mesentérico se mantienen conservadas (135).

Estos hallazgos serían plausibles biológicamente, ya que se ha demostrado mediante US doppler que tras el cierre ductal se normalizan los parámetros ecográficos, con normalización del flujo sanguíneo reverso en la aorta abdominal, AMS, tronco celíaco y arterias renales. Reflejando la evolución hacia normalidad circulatoria tras desaparecer el robo ductal (18) (157).

Otros trabajos realizados en modelos animales tampoco observan cambios en los parámetros derivados de la monitorización NIRS en el territorio esplácnico tras la administración de ibuprofeno (153) (205, 207).

En nuestro estudio, aunque se observaron 4 perforaciones intestinales en los pacientes tratados con ibuprofeno (18%), no pudimos relacionar los valores obtenidos, con la evolución a patología abdominal aguda (perforación/ECN) en los pacientes con DA tratados con ibuprofeno. Aunque nuestro estudio no estaba diseñado para encontrar diferencias en este aspecto, sería interesante realizar otro proyecto con mayor tamaño muestral dirigido a evaluar la evolución a abdomen agudo.

Los hallazgos clínicos de esta investigación nos ayudan a entender mejor la fisiopatología que acontece en presencia de un DAhs. La monitorización continua del efecto del tratamiento en esta población vulnerable, podría ser una herramienta de gran ayuda en la detección de posibles alteraciones en la perfusión regional, tanto cerebral como mesentérica. Y por consiguiente, la intervención temprana para mejorar la oxigenación y el flujo sanguíneo regional, el cual podría originar isquemia tisular.

Una limitación de esta investigación fue la ausencia de enmascaramiento clínico a los parámetros del INVOS, aunque la decisión de realizar la ecocardiografía o iniciar el tratamiento fue independiente del resultado de la oximetría, y definido por el protocolo del servicio. Además, el investigador principal no participó activamente en el cuidado de la mayoría de los RNPT incluidos en este estudio.

Por tanto, la literatura señala al ibuprofeno como fármaco de elección por su menor repercusión sobre el tracto gastrointestinal, así como confirman recientes meta-análisis (50).

En conclusión, según los resultados de este estudio, inmediatamente tras la infusión de ibuprofeno se produce un discreto aumento en la perfusión cerebral, mientras que en el territorio esplácnico parece no producirse un efecto negativo adicional. Además, en los pacientes con DAhs en los que se cierra el DA, se observa un aumento lentamente progresivo con el paso de los días de la saturación de oxígeno tisular, tanto en el territorio

cerebral como esplácnico. Por tanto, estos cambios parecen derivarse de la disminución del robo de sangre a través del DA, más que a un efecto directo del ibuprofeno sobre el lecho vascular. Dichos cambios pueden detectarse mediante NIRS. Estos hallazgos han de ser corroborados en estudios clínicos posteriores.

#### 7.4. Análisis de la calprotectina fecal según grupos de estudio

Según los resultados del modelo multivariante de CF (**Tabla 15**), los niveles basales de CF en la muestra de RNPT sanos que no presentaron DA ni patología abdominal fueron de 190 ug/g. Según observamos en la **figura 41**, estos valores se modifican sobre todo en presencia de ECN o perforación intestinal, pero también se observa que la presencia de DA es un factor de confusión que se asocia al aumento de CF.

En nuestra muestra total, obtuvimos 10 pacientes con patología abdominal, 5 ECN y 5 perforaciones intestinales. Éste supone un porcentaje de 6,9% de ECN o perforación del total de la muestra poblacional. De los pacientes con DAhs, el 18% se perforaron, cifra similar a datos previos de la UCIN de 2013.

Recogimos una muestra de heces por cada paciente, alrededor de los 7 días de vida y en los pacientes que desarrollaron ECN o perforación intestinal una segunda muestra lo más cercana posible al diagnóstico. La muestra fue enviada a laboratorio ordinario y se congeló a -20 °C hasta su procesado. Fue suficiente con una muestra de 100 mg y se analizó mediante ELISA, método cuantitativo más difundido actualmente.

Este estudio preliminar confirma la elevada variabilidad interindividual previamente identificada de la CF en RNPT. Sin embargo, estudios previos señalan que incluso pueden establecerse puntos de corte según la severidad de la enfermedad intestinal. Parece que la EG o el PN no afectan a dichos niveles (208).

De forma similar a estudios previos, en recién nacidos a término y RNPT, sobre todo en los 3 primeros meses de vida, se recogen valores basales más elevados de CF, similares a los que se observan en adultos y niños con EII. Se estiman valores medios en RNPT en situación basal alrededor de 206 ug/g (209), o 253 ug/g (208), cifras que varían discretamente según estudios.

En cuanto al uso de la CF para el estudio de patología abdominal aguda en RNPT, se han desarrollado algunos estudios observacionales de pequeño tamaño muestral. Carroll identificó niveles significativamente más altos de CF en 7 RNPT con ECN en comparación con neonatos sanos emparejados por la EG. Josefsson obtuvo resultados similares. En su

estudio midió los niveles de CF en RNMBPN, en la muestra incluyó a 7 pacientes con patología abdominal aguda: 4 casos de ECN, 2 casos con perforación intestinal y una obstrucción intestinal. Posteriormente, Campeotto determinó los niveles de CF en una cohorte de RNPT. De éstos, 7 desarrollaron ECN, obtuvo una mediana de 832 ug/g, con un punto de corte 363 ug/g (sensibilidad 0.65, especificidad 0.82) para identificar patología intestinal leve y un valor de 636 ug/g (sensibilidad 0.72, especificidad 0.95) para el desarrollo de estadios más avanzados (208, 209). Estableciendo así, la utilidad de la CF para discriminar el grado de severidad de patología abdominal. Del mismo modo, Aydemir en 2012 estudió una muestra de 25 RNPT con ECN estadios II y III, y obtuvo una mediana de 1282 ug/g versus 365 ug/g en 25 controles sanos (210).

Sin embargo, Selimoglu no obtuvo diferencias entre CF entre RNPT sanos o con enfermedad intestinal en su estudio (211). Estas discrepancias se atribuyeron a la inclusión de pacientes con un espectro de enfermedad intestinal mayor donde predominaban estadios precoces.

Los niveles más elevados de CF en RNT y RNPT podrían explicarse por una permeabilidad intestinal elevada durante las primeras semanas de vida. También se ha sugerido que este hallazgo podría reflejar una secreción de péptidos antimicrobianos, en respuesta a alérgenos alimentarios y a la colonización del tracto intestinal de microbiota comensal. Todo ello, con el fin de prevenir patógenos entéricos y el desarrollo de una interacción patológica. Por tanto, el aumento de CF observado en situación de ECN sería el reflejo de un aumento de la respuesta antiinflamatoria intestinal con liberación de moléculas que actúan como agentes antimicrobianos.

Respecto a los niveles de CF más elevados en presencia de DA, en la literatura no hemos identificado estudios que determinen la CF en esta situación. La explicación a este hallazgo podría deberse en mayor medida a la hipoperfusión regional que ocurre en esta situación o al uso de ibuprofeno empleado para su cierre. En una investigación previa se atribuyeron niveles elevados de CF en presencia de hipotensión arterial (212) y en adultos se ha demostrado un aumento de los niveles de CF tras tratamiento con antiinflamatorios.

En este sentido, sería interesante realizar un proyecto con determinaciones seriadas de CF dirigido a establecer una gradación en la severidad de la patología abdominal y a estudiar el posible efecto de la hipoperfusión regional o del tratamiento con ibuprofeno en los niveles de CF.

En conclusión, según los resultados de este estudio, sugerimos que la CF puede utilizarse como biomarcador no invasivo de patología abdominal aguda en RNPT, en particular en ECN y perforación intestinal.

### 7.5. Oxigenación tisular mesentérica y patología abdominal aguda

La ECN es la urgencia gastrointestinal más frecuente en el neonato, con una incidencia de 1-3 cada 1000 recién nacidos y una mortalidad aproximada del 22%, a pesar de tratamiento agresivo (213). Aunque las causas de ECN no se conocen con exactitud, se han asociado factores de riesgo como prematuridad, alimentación enteral, hipoperfusión y la presencia de bacterias. Recientes estudios experimentales en animales han demostrado cambios isquémicos en la mucosa intestinal antes del desarrollo de ECN, y fármacos vasodilatadores como el sildenafil, han demostrado disminuir la gravedad de la ECN en estudios experimentales (214). El tratamiento médico se basa en nutrición parenteral prolongada, antibioterapia de amplio espectro, soporte respiratorio y hemodinámico si es necesario, aproximadamente en un 50%, cirugía. A todo esto hay que añadir, que hasta que el proceso no se resuelve por completo y se alcanza de nuevo la nutrición enteral completa, existe un riesgo mayor de desarrollar episodios de sepsis.

Al contrario, un falso diagnóstico de ECN retrasa el proceso hacia la alimentación enteral exclusiva, aumentando al mismo tiempo patología asociada a nutrición parenteral prolongada, un falso negativo tiene consecuencias fatales.

Debido a la relación entre la perfusión intestinal y el desarrollo de ECN, una herramienta de diagnóstico precoz, capaz de ayudar en la evaluación de la isquemia intestinal podría ser útil en la identificación de los niños con alto riesgo de ECN en estadios precoces.

En nuestro estudio hemos detectado valores más bajos de  $rSO_2M$  durante la primera semana de vida en los pacientes que evolucionaron a patología abdominal aguda. Este estudio no estaba diseñado para encontrar diferencias en este aspecto, por lo que debido a la escasa incidencia de ECN o perforación intestinal junto a los factores de confusión, como la presencia de DA, no fue posible una asociación más consistente.

Sin embargo, nuestros datos pueden explicarse a partir de estudios mediante ecografía doppler. En pacientes con ECN se ha identificado ausencia de flujo telediastólico en la arteria umbilical en PEG. Adicionalmente, un aumento del índice de pulsatilidad con disminución de la velocidad telediastólica en la AMS durante los primeros días de vida, se ha relacionado con el desarrollo de ECN. Por tanto, la elevada resistencia en AMS sugiere un estado patológico de la circulación esplácnica fetal, con la consiguiente alteración en la perfusión intestinal y una predisposición a ECN (125).

En estudios previos en los que se utiliza la tecnología NIRS para evaluar la perfusión esplácnica en situación ECN se obtienen resultados similares. En modelos

animales prematuros, se ha estudiado que la medición de la oxigenación abdominal mediante NIRS, puede detectar el desarrollo de ECN precozmente (215). En estudios en prematuros humanos, Fortune obtuvo el cociente CSOR (cerebro-splanchnic oxygenation ratio), es decir, la oxigenación mesentérica en relación con las medidas de oxigenación cerebral. Describe 5 casos de ECN con valores de CSOR menores que el grupo control (122). Cortez en su estudio sobre la evaluación de la oxigenación esplácnica en diferentes situaciones, define 3 patrones de evolución de  $rSO_2M$ , según si presentan buena tolerancia, intolerancia digestiva o patología abdominal aguda como ECN. En los 2 casos que evolucionaron a ECN describen valores persistentemente bajos de  $rSO_2M$  y pérdida de variabilidad (116). Por último, un estudio muy reciente con mayor tamaño muestral, relaciona la oxigenación tisular mesentérica durante los primeros 7 días de vida con la evolución a ECN. En el análisis multivariante obtienen que un  $rSO_2M \leq 56\%$  se asocia con un riesgo 14 veces mayor de desarrollar ECN (124).

Debido a la baja incidencia de ECN y perforación intestinal, que según datos del Hospital se sitúa en de 11 y 6 casos respectivamente al año, sería interesante realizar un estudio multicéntrico con un diseño adecuado para evaluar la capacidad de la tecnología NIRS en la detección precoz de esta patología. Así como para evaluar la utilidad de la monitorización esplácnica en la progresión de la enfermedad.

En resumen, según los resultados de este estudio, la medición de la oximetría regional mesentérica fue capaz de detectar una subpoblación de RNPT en riesgo de desarrollar patología abdominal, por tanto la tecnología NIRS podría ayudar en el diagnóstico precoz de patología abdominal aguda.

**CONCLUSIONES**

---



## 8. CONCLUSIONES

1. La monitorización regional cerebral y mesentérica continua mediante la tecnología de espectroscopia cercana al infrarrojo es segura, eficaz y viable en recién nacidos prematuros < 32 SG durante los primeros 7 días de vida.

2. La oxigenación tisular mediante espectroscopia cercana al infrarrojo presenta mayor variabilidad en el territorio mesentérico que en el territorio cerebral. Sin embargo, tiene buena reproducibilidad en ambos territorios.

3. La oxigenación tisular regional sigue un patrón evolutivo característico según el territorio explorado a lo largo de los 7 días del estudio. En el territorio cerebral disminuye durante los primeros 5 días de vida con estabilización posterior. En el territorio mesentérico se produce una disminución de mayor entidad hasta el 5<sup>o</sup>-6<sup>o</sup> día de vida y posteriormente aumenta hasta valores estables.

4. El subgrupo de estudio con ductus arterioso hemodinámicamente significativo, diagnosticado por ecocardiografía, presenta valores de oxigenación cerebral y esplácnica menores que el grupo control o con ductus arterioso sin repercusión hemodinámica. Estas diferencias son más acusadas en el territorio esplácnico.

5. Mediante la combinación del valor de la oxigenación tisular mesentérica, junto con la tensión arterial diastólica, podemos estimar con gran fiabilidad la probabilidad de presentar ductus arterioso hemodinámicamente significativo con flujo retrógrado en aorta abdominal (robo diastólico), estimado por ecocardiografía.

6. En presencia de robo aórtico, el tamaño ductal afecta de manera diferente según el territorio explorado. En la región cerebral, inicialmente se obtuvo una relación lineal inversa, a mayor tamaño ductal menor oxigenación tisular y con el paso de los días se invierte esta relación, de modo que los individuos que inicialmente tenían un tamaño ductal mayor presentan valores superiores de oxigenación tisular cerebral.

En cambio, en el territorio esplácnico, a mayor tamaño ductal existe menor perfusión intestinal, independientemente del día estudiado.

7. Los pacientes con ductus arterioso hemodinámicamente significativo tratados con ibuprofeno presentan un discreto aumento de la oxigenación cerebral 2 horas tras la administración de ibuprofeno, ascenso que se inicia durante la infusión de éste. No observamos diferencias clínicamente relevantes en los patrones de oxigenación, consumo y entrega de oxígeno en el territorio esplácnico.

8. Los pacientes con ductus arterioso hemodinámicamente significativo que evolucionaron a cierre ductal presentan una recuperación progresiva de la línea de base de oxigenación tisular regional.

9. Los valores absolutos de las mediciones de oxigenación tisular han de considerarse para el mismo dispositivo de espectroscopia cercana al infrarrojo y los mismos sensores. Por tanto, han de ser tomados con precaución y utilizados como monitores de tendencia en la práctica clínica.

La industria debería desarrollar estándares uniformes y reproducibles.

10. Los niveles basales de calprotectina fecal en recién nacidos prematuros sanos alrededor del 7<sup>º</sup> día de vida son mayores que los descritos para niños mayores de 4 años y adultos.

11. Los niveles de calprotectina fecal en recién nacidos prematuros se encuentran significativamente elevados en pacientes con patología abdominal aguda y en menor medida en los recién nacidos prematuros con ductus arterioso hemodinámicamente significativo que recibieron tratamiento con ibuprofeno.

12. La espectroscopia cercana al infrarrojo podría constituir un elemento adicional de monitorización del paciente prematuro que permitiese predecir situaciones de riesgo de hipoperfusión mesentérica y por lo tanto, un mayor riesgo de enterocolitis necrotizante con/sin perforación, coincidiendo con la presencia de un ductus arterioso hemodinámicamente significativo.

**CONFLICTO DE INTERESES**

---



No ha existido financiación específicamente destinada al desarrollo del trabajo que se presenta en esta tesis doctoral. El autor declara que no existe conflicto de intereses.



## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---



1. Eichenwald EC, Stark AR. Management and outcomes of very low birth weight. *N Engl J Med*. 2008;358(16):1700-11.
2. Alderliesten T, Lemmers PM, Smarius JJ, van de Vosse RE, Baerts W, van Bel F. Cerebral oxygenation, extraction, and autoregulation in very preterm infants who develop peri-intraventricular hemorrhage. *J Pediatr*. 2013;162(4):698-704 e2.
3. Volpe JJ. Brain injury in the premature infant. *Neuropathology, clinical aspects, pathogenesis, and prevention*. *Clin Perinatol*. 1997;24(3):567-87.
4. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation*. 2006;114(17):1873-82.
5. Underwood MA, Milstein JM, Sherman MP. Near-infrared spectroscopy as a screening tool for patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2007;91(2):134-9.
6. Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D, Kawabori I, Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr*. 1981;98(3):443-8.
7. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol*. 2008;25(10):661-6.
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. Clyman RI, Couto J, Murphy GM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Semin Perinatol*. 2012;36(2):123-9.
10. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *J Perinatol*. 2006;26 Suppl 1:S14-8; discussion S22-3.
11. Aranda JV, Clyman R, Cox B, Van Overmeire B, Wozniak P, Sosenko I, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial on intravenous ibuprofen L-lysine for the early closure of nonsymptomatic patent ductus arteriosus within 72 hours of birth in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*. 2009;26(3):235-45.
12. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics*. 2009;123(1):e138-44.
13. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;75(3):F183-6.
14. Szymonowicz W, Yu VY. Periventricular haemorrhage: association with patent ductus arteriosus and its treatment with indomethacin or surgery. *Aust Paediatr J*. 1987;23(1):21-5.
15. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(3):F188-94.
16. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Hemodynamic and antecedent risk factors of early and late periventricular/intraventricular hemorrhage in premature infants. *Pediatrics*. 2003;112(1 Pt 1):33-9.
17. Ryder RW, Shelton JD, Guinan ME. Necrotizing enterocolitis: a prospective multicenter investigation. *Am J Epidemiol*. 1980;112(1):113-23.
18. 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.
19. Rojas MA, Gonzalez A, Bancalari E, Claire N, Poole C, Silva-Neto G. Changing trends in the epidemiology and pathogenesis of neonatal chronic lung disease. *J Pediatr*. 1995;126(4):605-10.
20. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of

very low birth weight infants. North Carolina Neonatologists Association. *Pediatrics*. 1999;104(6):1345-50.

21. Mielke G, Benda N. Cardiac output and central distribution of blood flow in the human fetus. *Circulation*. 2001;103(12):1662-8.
22. Rudolph A. The ductus arteriosus and persistent patency of the ductus arteriosus. *Congenital Diseases of the Heart, clinical-physiological considerations* 3Ed, Wiley-Blackwell. 2009.
23. Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YQ, Cox W, Seidner SR, et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons: the roles of postnatal constriction, hypoxia, and gestation. *Pediatr Res*. 1999;45(1):19-29.
24. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr*. 1995;127(3):466-71.
25. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med*. 2010;16(1):75-82.
26. Sheffield MJ, Schmutz N, Lambert DK, Henry E, Christensen RD. Ibuprofen lysine administration to neonates with a patent ductus arteriosus: effect on platelet plug formation assessed by in vivo and in vitro measurements. *J Perinatol*. 2009;29(1):39-43.
27. Gao Y, Raj JU. Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiological reviews*. 2010;90(4):1291-335.
28. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. *Clin Perinatol*. 1995;22(2):457-79.
29. 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.
30. Clyman RI. Ibuprofen and patent ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 2000;343(10):728-30.
31. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claude 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.
32. del moral T, Gonzalez-Quintero VH, Claude N, Vanbuskirk S, Bancalari E. Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol*. 2007;27(3):154-7.
33. Travadi J, Simmer K, Ramsay J, Doherty D, Hagan R. Patent ductus arteriosus in extremely preterm infants receiving phototherapy: does shielding the chest make a difference? A randomized, controlled trial. *Acta Paediatr*. 2006;95(11):1418-23.
34. Hammoud MS, ElSORI HA, Hanafi EA, Shalabi AA, Fouda IA, Devarajan LV. Incidence and risk factors associated with the patency of ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome in Kuwait. *Saudi Med J*. 2003;24(9):982-5.
35. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabanas F, Fajardo C, et al. [First SIBEN clinical consensus: diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns]. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(5):454-81.
36. Kaapa P, Seppanen M, Kero P, Saraste M. Pulmonary hemodynamics after synthetic surfactant replacement in neonatal respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 1993;123(1):115-9.
37. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A, et al. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr*. 2007;150(3):229-34, 34 e1.
38. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD006181.

39. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr*. 2007;150(3):216-9.
40. Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(2):146-51.
41. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health*. 1994;30(5):406-11.
42. Evans N, Iyer P. Longitudinal changes in the diameter of the ductus arteriosus in ventilated preterm infants: correlation with respiratory outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1995;72(3):F156-61.
43. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr*. 1995;127(5):774-9.
44. Evans N, Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting. *J Pediatr*. 1994;125(5 Pt 1):778-85.
45. 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.
46. Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? *Biomed Res Int*. 2013;2013:676192.
47. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol*. 2010;30(4):241-52.
48. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125(5):1020-30.
49. Malviya M, Ohlsson A, Shah S. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD003951.
50. 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.
51. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med*. 1980;302(11):598-604.
52. Brion LP, Campbell DE. Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2001(3):CD001148.
53. Brion LP, Campbell DE. Furosemide in indomethacin-treated infants--systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(3):212-8.
54. Rigby ML. Closure of a large patent ductus arteriosus in adults: first do no harm. *Heart*. 2007;93(4):417-8.
55. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(4):F244-7.
56. 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.
57. Gimeno Navarro A MAV, Morcillo Sopena F, Fernández Gilino C, Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso A. . Ibuprofen versus indomethacin in the preterm persistent patent ductus arteriosus therapy: Review and meta-analysis. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:309-18.
58. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008(1):CD003481.

59. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343(10):674-81.
60. Narayanan M, Cooper B, Weiss H, Clyman RI. Prophylactic indomethacin: factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr.* 2000;136(3):330-7.
61. Sehgal A, McNamara PJ. Coronary artery perfusion and myocardial performance after patent ductus arteriosus ligation. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2012;143(6):1271-8.
62. 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.
63. 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.
64. Shorter NA, Liu JY, Mooney DP, Harmon BJ. Indomethacin-associated bowel perforations: a study of possible risk factors. *J Pediatr Surg.* 1999;34(3):442-4.
65. Attridge JT, Clark R, Walker MW, Gordon PV. New insights into spontaneous intestinal perforation using a national data set: (1) SIP is associated with early indomethacin exposure. *J Perinatol.* 2006;26(2):93-9.
66. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD003480.
67. Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ, 3rd, Wludyka PS, Teng RJ, Hastings LK, et al. Prenatal or postnatal indomethacin exposure and neonatal gut injury associated with isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *J Perinatol.* 2010;30(12):786-93.
68. Adamska E, Helwich E, Rutkowska M, Zacharska E, Piotrowska A. [Comparison of the efficacy of ibuprofen and indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in prematurely born infants]. *Med Wieku Rozwoj.* 2005;9(3 Pt 1):335-54.
69. Bravo Laguna M. Evaluación del tratamiento farmacológico convencional para el cierre del ductus arterioso persistente en el recién nacido pretérmino: impacto de nuevas líneas terapéuticas. : Universidad Autónoma de Madrid; 2011.
70. Bravo MC, Cabanas F, Riera J, Perez-Fernandez E, Quero J, Perez-Rodriguez J, et al. Randomised controlled clinical trial of standard versus echocardiographically guided ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants: a pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(9):904-9.
71. Carmo KB, Evans N, Paradisis M. Duration of indomethacin treatment of the preterm patent ductus arteriosus as directed by echocardiography. *J Pediatr.* 2009;155(6):819-22 e1.
72. Allegaert K, Anderson B, Simons S, van Overmeire B. Paracetamol to induce ductus arteriosus closure: is it valid? *Arch Dis Child.* 2013;98(6):462-6.
73. 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.
74. 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):510-4 e1.
75. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm and/or low-birth-weight infants. . *Cochrane Database Syst Rev* DOI: 101002/14651858CD010061. 2012(9).
76. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet.* 2002;359(9316):1486-8.

77. Van Overmeire B. Common clinical and practical questions on the use of intravenous Ibuprofen lysine for the treatment of patent ductus arteriosus. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 2007;12(3):194-206.
78. Zbar RI, Chen AH, Behrendt DM, Bell EF, Smith RJ. Incidence of vocal fold paralysis in infants undergoing ligation of patent ductus arteriosus. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(3):814-6.
79. DiMenna L, Laabs C, McCoskey L, Seals A. Management of the neonate with patent ductus arteriosus. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2006;20(4):333-40; quiz 41-2.
80. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Am J Perinatol.* 2003;20(6):313-20.
81. Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah PS. PDA ligation and health outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133(4):e1024-46.
82. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002(3):CD000174.
83. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(7):CD000174.
84. 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.
85. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate.* 2006;89(4):330-5.
86. McCurnin D, Clyman RI. Effects of a patent ductus arteriosus on postprandial mesenteric perfusion in premature baboons. *Pediatrics.* 2008;122(6):e1262-7.
87. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 2001;138(2):205-11.
88. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003(2):CD003745.
89. 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-F104.
90. Gersony WM, Peckham GJ, Ellison RC, Miettinen OS, Nadas AS. Effects of indomethacin in premature infants with patent ductus arteriosus: results of a national collaborative study. *J Pediatr.* 1983;102(6):895-906.
91. Tobias JD. Cerebral oxygenation monitoring: near-infrared spectroscopy. *Expert Rev Med Devices.* 2006;3(2):235-43.
92. Kleinman CS SI, Victor S, Weindling MA. Near-Infrared Spectroscopy and Its Use for the Assessment of Tissue Perfusion in the Neonate. *Sciences EH*, editor. Philadelphia2008.
93. Pellicer A, Bravo Mdel C. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(1):42-9.
94. Nagdyman N, Fleck T, Schubert S, Ewert P, Peters B, Lange PE, et al. Comparison between cerebral tissue oxygenation index measured by near-infrared spectroscopy and venous jugular bulb saturation in children. *Intensive Care Med.* 2005;31(6):846-50.
95. Daubeney PE, Pilkington SN, Janke E, Charlton GA, Smith DC, Webber SA. Cerebral oxygenation measured by near-infrared spectroscopy: comparison with jugular bulb oximetry. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(3):930-4.
96. Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM. Cerebral oxygenation during cardiopulmonary bypass. *Arch Dis Child.* 1998;78(1):26-32.
97. Naulaers G, Meyns B, Miserez M, Leunens V, Van Huffel S, Casaer P, et al. Use of tissue oxygenation index and fractional tissue oxygen extraction as non-invasive

parameters for cerebral oxygenation. A validation study in piglets. *Neonatology*. 2007;92(2):120-6.

98. Petrova A, Mehta R. Near-infrared spectroscopy in the detection of regional tissue oxygenation during hypoxic events in preterm infants undergoing critical care. *Pediatr Crit Care Med*. 2006;7(5):449-54.

99. 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.

100. Menke J, Voss U, Moller G, Jorch G. Reproducibility of cerebral near infrared spectroscopy in neonates. *Biol Neonate*. 2003;83(1):6-11.

101. Lemmers PM, Toet M, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and cerebral oxygen extraction in the preterm infant: the impact of respiratory distress syndrome. *Exp Brain Res*. 2006;173(3):458-67.

102. Kussman BD, Wypij D, Laussen PC, Soul JS, Bellinger DC, DiNardo JA, et al. Relationship of intraoperative cerebral oxygen saturation to neurodevelopmental outcome and brain magnetic resonance imaging at 1 year of age in infants undergoing biventricular repair. *Circulation*. 2010;122(3):245-54.

103. Tsuji M, Saul JP, du Plessis A, Eichenwald E, Sobh J, Crocker R, et al. Cerebral intravascular oxygenation correlates with mean arterial pressure in critically ill premature infants. *Pediatrics*. 2000;106(4):625-32.

104. Wardle SP, Yoxall CW, Weindling AM. Determinants of cerebral fractional oxygen extraction using near infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2000;20(2):272-9.

105. Caicedo A, De Smet D, Naulaers G, Ameye L, Vanderhaegen J, Lemmers P, et al. Cerebral tissue oxygenation and regional oxygen saturation can be used to study cerebral autoregulation in prematurely born infants. *Pediatr Res*. 2011;69(6):548-53.

106. Wong FY, Leung TS, Austin T, Wilkinson M, Meek JH, Wyatt JS, et al. Impaired autoregulation in preterm infants identified by using spatially resolved spectroscopy. *Pediatrics*. 2008;121(3):e604-11.

107. Hahn GH, Heiring C, Pryds O, Greisen G. Applicability of near-infrared spectroscopy to measure cerebral autoregulation noninvasively in neonates: a validation study in piglets. *Pediatr Res*. 2011;70(2):166-70.

108. Petros AJ, Heys R, Tasker RC, Fortune PM, Roberts I, Kiely E. Near infrared spectroscopy can detect changes in splanchnic oxygen delivery in neonates during apnoeic episodes. *Eur J Pediatr*. 1999;158(2):173-4.

109. Saugstad OD, Aune D, Aguar M, Kapadia V, Finer N, Vento M. Systematic review and meta-analysis of optimal initial fraction of oxygen levels in the delivery room at  $\leq 32$  weeks. *Acta Paediatr*. 2014;103(7):744-51.

110. Sweet DG, Carnielli V, Greisen G, Hallman M, Ozek E, Plavka R, et al. European consensus guidelines on the management of neonatal respiratory distress syndrome in preterm infants--2013 update. *Neonatology*. 2013;103(4):353-68.

111. Fujioka T, Takami T, Ishii H, Kondo A, Sunohara D, Kawashima H. Difference in Cerebral and Peripheral Hemodynamics among Term and Preterm Infants during the First Three Days of Life. *Neonatology*. 2014;106(3):181-7.

112. Hyttel-Sorensen S, Austin T, van Bel F, Benders M, Claris O, Dempsey E, et al. A phase II randomized clinical trial on cerebral near-infrared spectroscopy plus a treatment guideline versus treatment as usual for extremely preterm infants during the first three days of life (SafeBoosC): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2013;14:120.

113. Ghanayem NS, Wernovsky G, Hoffman GM. Near-infrared spectroscopy as a hemodynamic monitor in critical illness. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(4 Suppl):S27-32.

114. Toet MC, Lemmers PM, van Schelven LJ, van Bel F. Cerebral oxygenation and electrical activity after birth asphyxia: their relation to outcome. *Pediatrics*. 2006;117(2):333-9.
115. McNeill S, Gatenby JC, McElroy S, Engelhardt B. Normal cerebral, renal and abdominal regional oxygen saturations using near-infrared spectroscopy in preterm infants. *J Perinatol*. 2011;31(1):51-7.
116. Cortez J, Gupta M, Amaram A, Pizzino J, Sawhney M, Sood BG. Noninvasive evaluation of splanchnic tissue oxygenation using near-infrared spectroscopy in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24(4):574-82.
117. Marin T, Moore J. Understanding near-infrared spectroscopy. *Adv Neonatal Care*. 2011;11(6):382-8.
118. Gillam-Krakauer M. Abdominal Near-Infrared Spectroscopy Measurements Correlate with Superior Mesenteric Artery Doppler Ultrasound in Very Preterm Infants. PAS, E-PAS20111421216. 2011.
119. Gillam-Krakauer M, Cochran CM, Slaughter JC, Polavarapu S, McElroy SJ, Hernanz-Schulman M, et al. Correlation of abdominal rSO<sub>2</sub> with superior mesenteric artery velocities in preterm infants. *J Perinatol*. 2013;33(8):609-12.
120. Stapleton GE, Eble BK, Dickerson HA, Andropoulos DB, Chang AC. Mesenteric oxygen desaturation in an infant with congenital heart disease and necrotizing enterocolitis. *Tex Heart Inst J*. 2007;34(4):442-4.
121. Zabaneh RN, Cleary JP, Lieber CA. Mesenteric oxygen saturations in premature twins with and without necrotizing enterocolitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12(6):e404-6.
122. Fortune PM, Wagstaff M, Petros AJ. Cerebro-splanchnic oxygenation ratio (CSOR) using near infrared spectroscopy may be able to predict splanchnic ischaemia in neonates. *Intensive Care Med*. 2001;27(8):1401-7.
123. Schat TE, van der Laan ME, Schurink M, Hulscher JB, Hulzebos CV, Bos AF, et al. Abdominal near-infrared spectroscopy in preterm infants: a comparison of splanchnic oxygen saturation measurements at two abdominal locations. *Early Hum Dev*. 2014;90(7):371-5.
124. Patel AK, Lazar DA, Burrin DG, Smith EO, Magliaro TJ, Stark AR, et al. Abdominal Near-Infrared Spectroscopy Measurements Are Lower in Preterm Infants at Risk for Necrotizing Enterocolitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2014.
125. Murdoch EM, Sinha AK, Shanmugalingam ST, Smith GC, Kempley ST. Doppler flow velocimetry in the superior mesenteric artery on the first day of life in preterm infants and the risk of neonatal necrotizing enterocolitis. *Pediatrics*. 2006;118(5):1999-2003.
126. Dave V, Brion LP, Campbell DE, Scheiner M, Raab C, Nafday SM. Splanchnic tissue oxygenation, but not brain tissue oxygenation, increases after feeds in stable preterm neonates tolerating full bolus orogastric feeding. *J Perinatol*. 2009;29(3):213-8.
127. Corvaglia L, Martini S, Battistini B, Rucci P, Aceti A, Faldella G. Bolus vs. continuous feeding: effects on splanchnic and cerebral tissue oxygenation in healthy preterm infants. *Pediatr Res*. 2014;76(1):81-5.
128. Dani C, Pratesi S, Barp J, Bertini G, Gozzini E, Mele L, et al. Near-infrared spectroscopy measurements of splanchnic tissue oxygenation during continuous versus intermittent feeding method in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013;56(6):652-6.
129. Havranek T, Thompson Z, Carver JD. Factors that influence mesenteric artery blood flow velocity in newborn preterm infants. *J Perinatol*. 2006;26(8):493-7.
130. Dani C, Pratesi S, Fontanelli G, Barp J, Bertini G. Blood transfusions increase cerebral, splanchnic, and renal oxygenation in anemic preterm infants. *Transfusion*. 2010;50(6):1220-6.
131. Bailey SM, Hendricks-Munoz KD, Mally P. Splanchnic-cerebral oxygenation ratio as a marker of preterm infant blood transfusion needs. *Transfusion*. 2012;52(2):252-60.

132. Marin T, Josephson CD, Kosmetatos N, Higgins M, Moore JE. Feeding Preterm Infants during Red Blood Cell Transfusion Is Associated with a Decline in Postprandial Mesenteric Oxygenation. *J Pediatr.* 2014;165(3):464-71 e1.
133. 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.
134. Bhatt M, Petrova A, Mehta R. Does treatment of patent ductus arteriosus with cyclooxygenase inhibitors affect neonatal regional tissue oxygenation? *Pediatr Cardiol.* 2012;33(8):1307-14.
135. Guzoglu N, Sari FN, Ozdemir R, Oguz SS, Uras N, Altug N, et al. Renal and mesenteric tissue oxygenation in preterm infants treated with oral ibuprofen. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;27(2):197-203.
136. Mintzer JP, Parvez B, Chelala M, Alpan G, LaGamma EF. Monitoring regional tissue oxygen extraction in neonates <1250 g helps identify transfusion thresholds independent of hematocrit. *J Neonatal Perinatal Med.* 2014;7(2):89-100.
137. Pladys P, Beuchee A, Wodey E, Treguier C, Lassel L, Betremieux P. Patent ductus arteriosus and cystic periventricular leucomalacia in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2001;90(3):309-15.
138. Shortland DB, Gibson NA, Levene MI, Archer LN, Evans DH, Shaw DE. Patent ductus arteriosus and cerebral circulation in preterm infants. *Dev Med Child Neurol.* 1990;32(5):386-93.
139. Miller SP, Mayer EE, Clyman RI, Glidden DV, Hamrick SE, Barkovich AJ. Prolonged indomethacin exposure is associated with decreased white matter injury detected with magnetic resonance imaging in premature newborns at 24 to 28 weeks' gestation at birth. *Pediatrics.* 2006;117(5):1626-31.
140. Perlman JM, Hill A, Volpe JJ. The effect of patent ductus arteriosus on flow velocity in the anterior cerebral arteries: ductal steal in the premature newborn infant. *J Pediatr.* 1981;99(5):767-71.
141. 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.
142. Wilcox WD, Carrigan TA, Dooley KJ, Giddens DP, Dykes FD, Lazzara A, et al. Range-gated pulsed Doppler ultrasonographic evaluation of carotid arterial blood flow in small preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1983;102(2):294-8.
143. Weir FJ, Ohlsson A, Myhr TL, Fong K, Ryan ML. A patent ductus arteriosus is associated with reduced middle cerebral artery blood flow velocity. *Eur J Pediatr.* 1999;158(6):484-7.
144. Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics.* 2008;121(1):142-7.
145. Chock VY, Ramamoorthy C, Van Meurs KP. Cerebral autoregulation in neonates with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;160(6):936-42.
146. Kurtis PS, Rosenkrantz TS, Zalneraitis EL. Cerebral blood flow and EEG changes in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Neurol.* 1995;12(2):114-9.
147. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2000;47(1):36-42.
148. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1997;131(4):549-54.

149. Christmann V, Liem KD, Semmekrot BA, van de Bor M. Changes in cerebral, renal and mesenteric blood flow velocity during continuous and bolus infusion of indomethacin. *Acta Paediatr.* 2002;91(4):440-6.
150. Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Cerebral blood flow velocity changes in preterm infants after a single dose of indomethacin: duration of its effect. *Pediatrics.* 1989;84(5):802-7.
151. Pellicer A, Aparicio M, Cabanas F, Valverde E, Quero J, Stiris TA. Effect of the cyclooxygenase blocker ibuprofen on cerebral blood volume and cerebral blood flow during normocarbica and hypercarbia in newborn piglets. *Acta Paediatr.* 1999;88(1):82-8.
152. Naulaers G, Delanghe G, Allegaert K, Debeer A, Cossey V, Vanhole C, et al. Ibuprofen and cerebral oxygenation and circulation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(1):F75-6.
153. Speziale MV, Allen RG, Henderson CR, Barrington KJ, Finer NN. Effects of ibuprofen and indomethacin on the regional circulation in newborn piglets. *Biol Neonate.* 1999;76(4):242-52.
154. Loeliger M, Shields A, McCurnin D, Clyman RI, Yoder B, Inder TE, et al. Ibuprofen treatment for closure of patent ductus arteriosus is not associated with increased risk of neuropathology. *Pediatr Res.* 2010;68(4):298-302.
155. 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.
156. Lubetzky R, Mandel D, Mimouni FB, Diamant S, Birger A, Barak M, et al. Indomethacin-induced early patent ductus arteriosus closure cannot be predicted by a decrease in pulse pressure. *Am J Perinatol.* 2004;21(5):257-61.
157. 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.
158. 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.
159. 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.
160. Narayanan M, Clyman R. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the neonate. *Pharmacol Rev.* 2003;4(8).
161. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med.* 2001;344(26):1966-72.
162. 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.
163. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(4):CD003481.
164. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD004213.
165. Rite Gracia S, FnLJR, Echániz Urcelay I, Botet Mussons F, Herranz Carrilloe G, Moreno Hernando J, Salguero García E, y Sánchez Luna M. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2013;79(1):51.e1-e11.

166. Papile LA, Burstein J, Burstein R, Koffler H. Incidence and evolution of subependymal and intraventricular hemorrhage: a study of infants with birth weights less than 1,500 gm. *J Pediatr.* 1978;92(4):529-34.
167. Valverde E, Pellicer A, Madero R, Elorza D, Quero J, Cabanas F. Dopamine versus epinephrine for cardiovascular support in low birth weight infants: analysis of systemic effects and neonatal clinical outcomes. *Pediatrics.* 2006;117(6):e1213-22.
168. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986;1(8476):307-10.
169. El-Khuffash AF, McNamara PJ. Neonatologist-performed functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011;16(1):50-60.
170. O'Rourke DJ, El-Khuffash A, Moody C, Walsh K, Molloy EJ. Patent ductus arteriosus evaluation by serial echocardiography in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2008;97(5):574-8.
171. De Vries LS, Van Haastert IL, Rademaker KJ, Koopman C, Groenendaal F. Ultrasound abnormalities preceding cerebral palsy in high-risk preterm infants. *J Pediatr.* 2004;144(6):815-20.
172. O'Shea TM, Kuban KC, Allred EN, Paneth N, Pagano M, Dammann O, et al. Neonatal cranial ultrasound lesions and developmental delays at 2 years of age among extremely low gestational age children. *Pediatrics.* 2008;122(3):e662-9.
173. Schneider A, Minnich B, Hofstatter E, Weisser C, Hattinger-Jurgenssen E, Wald M. Comparison of four near-infrared spectroscopy devices shows that they are only suitable for monitoring cerebral oxygenation trends in preterm infants. *Acta Paediatr.* 2014;103(9):934-8.
174. Wijbenga RG, Lemmers PM, van Bel F. Cerebral oxygenation during the first days of life in preterm and term neonates: differences between different brain regions. *Pediatr Res.* 2011;70(4):389-94.
175. Dix LM, van Bel F, Baerts W, Lemmers PM. Comparing near-infrared spectroscopy devices and their sensors for monitoring regional cerebral oxygen saturation in the neonate. *Pediatr Res.* 2013;74(5):557-63.
176. Dix L. LP, Van Bel F. Comparing different NIRS devices and their sensors for monitoring regional cerebral oxygen saturation in neonates. *Pediatr Res.* 2011;70:183-.
177. Engelhardt B, Gillam- Krakauer M. Use of Near-Infrared Spectroscopy in the Management of Patients in Neonatal Intensive Care Units-An Example of Implementation of a New Technology, Infrared Spectroscopy. *Life and Biomedical Sciences, Prof Theophanides Theophile.* 2012.
178. Mittnacht AJ. Near infrared spectroscopy in children at high risk of low perfusion. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2010;23(3):342-7.
179. Thavasoathy M, Broadhead M, Elwell C, Peters M, Smith M. A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia.* 2002;57(10):999-1006.
180. Yoshitani K, Kawaguchi M, Tatsumi K, Kitaguchi K, Furuya H. A comparison of the INVOS 4100 and the NIRO 300 near-infrared spectrophotometers. *Anesth Analg.* 2002;94(3):586-90; table of contents.
181. van Bel F, Lemmers P, Naulaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology.* 2008;94(4):237-44.
182. Chu A. HJ, Caplan MS. Necrotizing Enterocolitis: predictive markers and preventive strategies. *NeoReviews.* 2013;14(3):e113-20.
183. Thuijls G, Derikx JP, van Wijck K, Zimmermann LJ, Degraeuwe PL, Mulder TL, et al. Non-invasive markers for early diagnosis and determination of the severity of necrotizing enterocolitis. *Ann Surg.* 2010;251(6):1174-80.

184. Asim Kurjak FAC. Textbook of Perinatal Medicine. Second Edition ed2006, September.
185. Kupferschmid C, Lang D, Pohlandt F. Sensitivity, specificity and predictive value of clinical findings, m-mode echocardiography and continuous-wave Doppler sonography in the diagnosis of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr.* 1988;147(3):279-82.
186. Teixeira LS, McNamara PJ. Enhanced intensive care for the neonatal ductus arteriosus. *Acta Paediatr.* 2006;95(4):394-403.
187. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? *Pediatr Res.* 2008;63(1):89-94.
188. <http://www.redcaspe.org>.
189. Cerbo RM, Maragliano R, Pozzi M, Strocchio L, Mostert M, Manzoni P, et al. Global perfusion assessment and tissue oxygen saturation in preterm infants: where are we? *Early Hum Dev.* 2013;89 Suppl 1:S44-6.
190. Said MM, Niforatos N, Rais-Bahrami K. Validation of near infrared spectroscopy to measure abdominal somatic tissue oxygen saturation in neonates. *J Neonatal Perinatal Med.* 2013;6(1):23-30.
191. Greisen G. Autoregulation of cerebral blood flow in newborn babies. *Early Hum Dev.* 2005;81(5):423-8.
192. Lou HC, Lassen NA, Friis-Hansen B. Impaired autoregulation of cerebral blood flow in the distressed newborn infant. *J Pediatr.* 1979;94(1):118-21.
193. Vento M. Oxygen supplementation in the neonatal period: changing the paradigm. *Neonatology.* 2014;105(4):323-31.
194. Greisen G. Cerebral blood flow and energy metabolism in the newborn. *Clin Perinatol.* 1997;24(3):531-46.
195. Sehgal A, Tran H, Carse E. Doppler manifestations of ductal steal: role in decision making. *Eur J Pediatr.* 2011;170(6):795-8.
196. Soul JS, Hammer PE, Tsuji M, Saul JP, Bassan H, Limperopoulos C, et al. Fluctuating pressure-passivity is common in the cerebral circulation of sick premature infants. *Pediatr Res.* 2007;61(4):467-73.
197. Young RS, Hernandez MJ, Yagel SK. Selective reduction of blood flow to white matter during hypotension in newborn dogs: a possible mechanism of periventricular leukomalacia. *Ann Neurol.* 1982;12(5):445-8.
198. Romagnoli C, Giannantonio C, De Carolis MP, Gallini F, Zecca E, Papacci P. Neonatal color Doppler US study: normal values of cerebral blood flow velocities in preterm infants in the first month of life. *Ultrasound Med Biol.* 2006;32(3):321-31.
199. Naulaers G, Morren G, Van Huffel S, Casaer P, Devlieger H. Cerebral tissue oxygenation index in very premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2002;87(3):F189-92.
200. Ilves P, Lintrop M, Talvik I, Muug K, Asser K, Veinla M. Developmental changes in cerebral and visceral blood flow velocity in healthy neonates and infants. *J Ultrasound Med.* 2008;27(2):199-207.
201. Pocivalnik M, Pichler G, Zotter H, Tax N, Muller W, Urlesberger B. Regional tissue oxygen saturation: comparability and reproducibility of different devices. *J Biomed Opt.* 2011;16(5):057004.
202. Kaufman J, Almodovar MC, Zuk J, Friesen RH. Correlation of abdominal site near-infrared spectroscopy with gastric tonometry in infants following surgery for congenital heart disease. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(1):62-8.
203. Grosfeld JL, Kamman K, Gross K, Cikrit D, Ross D, Wolfe M, et al. Comparative effects of indomethacin, prostaglandin E1, and ibuprofen on bowel ischemia. *J Pediatr Surg.* 1983;18(6):738-42.

204. Gimeno Navarro A CSA, Fernández Gilino C, Carrasco Moreno J.I., Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso A, Morcillo Sopena F. Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *An Pediatr (Barc)*. 2005;63 (3):212-8.
205. Malcolm DD, Segar JL, Robillard JE, Chemtob S. Indomethacin compromises hemodynamics during positive-pressure ventilation, independently of prostanoids. *J Appl Physiol* (1985). 1993;74(4):1672-8.
206. 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(10 Spec No):1067-71.
207. Feigen LP, King LW, Ray J, Beckett W, Kadowitz PJ. Differential effects of ibuprofen and indomethacin in the regional circulation of the dog. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981;219(3):679-84.
208. Campeotto F, Baldassarre M, Butel MJ, Viallon V, Nganzali F, Soulaines P, et al. Fecal calprotectin: cutoff values for identifying intestinal distress in preterm infants. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2009;48(4):507-10.
209. Campeotto F, Kalach N, Lapillonne A, Butel MJ, Dupont C, Kapel N. Time course of faecal calprotectin in preterm newborns during the first month of life. *Acta Paediatr*. 2007;96(10):1531-3.
210. Aydemir O, Aydemir C, Sarikabadayi YU, Emre Canpolat F, Erdeve O, Biyikli Z, et al. Fecal calprotectin levels are increased in infants with necrotizing enterocolitis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012;25(11):2237-41.
211. Selimoglu MA, Temel I, Yildirim C, Ozyaln F, Aktas M, Karabiber H. The role of fecal calprotectin and lactoferrin in the diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(4):452-4.
212. Yang Q, Smith PB, Goldberg RN, Cotten CM. Dynamic change of fecal calprotectin in very low birth weight infants during the first month of life. *Neonatology*. 2008;94(4):267-71.
213. Neu J. Necrotizing enterocolitis: the search for a unifying pathogenic theory leading to prevention. *Pediatr Clin North Am*. 1996;43(2):409-32.
214. Yazji I, Sodhi CP, Lee EK, Good M, Egan CE, Afrazi A, et al. Endothelial TLR4 activation impairs intestinal microcirculatory perfusion in necrotizing enterocolitis via eNOS-NO-nitrite signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013;110(23):9451-6.
215. Gay AN, Lazar DA, Stoll B, Naik-Mathuria B, Mushin OP, Rodriguez MA, et al. Near-infrared spectroscopy measurement of abdominal tissue oxygenation is a useful indicator of intestinal blood flow and necrotizing enterocolitis in premature piglets. *J Pediatr Surg*. 2011;46(6):1034-40.





## ANEXO 1. HOJA INFORMATIVA AL PACIENTE

**HOJA INFORMATIVA AL PACIENTE  
(VERSIÓN 1. FECHA 24/06/13)**

TÍTULO DEL ESTUDIO: **“Impacto del ductus arterioso persistente y su tratamiento sobre la oximetría cerebral y mesentérica en el recién nacido prematuro extremo”**  
INVESTIGADOR PRINCIPAL: **Dr. Ana Ledo García**. Pediatra, Servicio de Neonatología. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. [analedogarcia@gmail.com](mailto:analedogarcia@gmail.com)  
CENTRO: **Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia)**.

**1. INTRODUCCIÓN**

Nos dirigimos a Ud. para informarle sobre un estudio, aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario La Fe de Valencia, en el que a su hijo/a se le invita a participar.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar, si quiere que su hijo/a participe o no en este estudio.

Para ello le ruego lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, quedando a su disposición para aclararle las dudas que pudieran surgirle.

**2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que la participación de su hijo/a en este estudio es voluntaria, y que puede decidir no participar, o cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

**3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO**

Se trata de un trabajo de investigación dirigido a pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) prematuros menores de 32 semanas de gestación.

Este grupo de pacientes presenta con elevada frecuencia una enfermedad típica de la prematuridad denominada Ductus Arterioso Persistente, se trata de un vaso sanguíneo que normalmente tiende a cerrarse al nacimiento, pero que permanece abierto en el prematuro extremo y es responsable de causar un elevado número de complicaciones. El tratamiento habitual en nuestra unidad es con ibuprofeno intravenoso.

El objetivo de este estudio es evaluar la repercusión sobre la oxigenación cerebral e intestinal que produce el ductus arterioso persistente y su tratamiento con ibuprofeno. Todo ello con el fin de poder prever mejor complicaciones asociadas y mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Para ello se utilizará un método, no invasivo y contínuo para medir los cambios en el equilibrio entre el suministro y la demanda de oxígeno por las células y sus actividades metabólicas.

El estudio se llevará a cabo mediante colocación de un sensor (pegado) sobre la piel, en la frente y debajo del ombligo que evaluará de manera contínua los efectos sobre la oxigenación cerebral e intestinal. El sensor se colocará una hora antes de empezar el tratamiento con ibuprofeno y se mantendrá un máximo de 3 días.

Se recogerá una muestra de heces para analizar un marcador no invasivo de daño intestinal y poder completar así el estudio.

El estudio tiene una duración de 18 meses. Durante este tiempo se irán incluyendo pacientes, el estudio no contempla un seguimiento más allá de su estancia en UCIN .

El paciente incluido en el estudio no precisará ninguna visita extraordinaria al hospital.

En ningún caso la inclusión en el estudio supondrá variación alguna en cuanto al tratamiento o seguimiento de los pacientes.

#### **4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO.**

La participación en el estudio no supone ninguna modificación de tratamiento ni de seguimiento, por lo que los pacientes incluidos no afrontarán ningún peligro adicional para su salud. La única diferencia entre los pacientes incluidos y no incluidos en el estudio, es que en los primeros se realizará un control más preciso de la oxigenación cerebral e intestinal mientras durante el tratamiento con ibuprofeno.

El proyecto persigue conocer de manera precoz y más precisa la disminución en la perfusión cerebral e intestinal, con el fin de iniciar lo más precozmente medidas terapéuticas. Los pacientes incluidos no obtendrán un beneficio directo de los resultados de este estudio. No obstante, podrán conocer los resultados; además de colaborar con el progreso científico en este campo, contribuyendo al beneficio de otros pacientes en su misma situación.

#### **5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS**

Como se ha comentado en apartados anteriores, los pacientes incluidos no recibirán ningún tipo de tratamiento por el hecho de estar incluidos en el estudio.

#### **6. CONFIDENCIALIDAD Y TRATAMIENTO DE DATOS**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99 de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal.

De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual se deberá dirigir a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código, siguiendo un mecanismo de disociación de modo que sólo el médico responsable del registro (Dra. Ana Ledo García) podrá relacionar dichos datos con Usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo caso de urgencia médica o requerimiento legal.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio / colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente en nuestro país. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

## **7. PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN CLÍNICOS EN MENORES DE EDAD**

Le informamos de acuerdo a la legislación vigente, el promotor del estudio ha puesto en conocimiento del Ministerio Fiscal la inclusión de menores de edad en el mismo.

ANEXO II. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

**MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO  
PARA REPRESENTANTE LEGAL**

Título del estudio: **“Impacto del ductus arterioso persistente y su tratamiento sobre la oximetría cerebral y mesentérica en el recién nacido prematuro extremo ”**

Yo,....., con DNI  
número.....en calidad de .....  
de .....

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

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con.....

Comprendo que su participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

- Cuando quiera.
- Sin tener que dar explicaciones.
- Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

En mi presencia se ha dado a..... toda la información pertinente adaptada a su nivel de entendimiento y está de acuerdo en participar

Y presto mi conformidad con que participe en el estudio.

Firma del representante

Firma del investigador

Nombre:

Fecha:

Nombre:

Fecha:

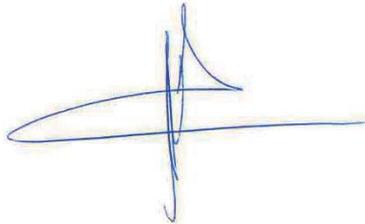
ANEXO III: NOTIFICACIÓN AL MINISTERIO FISCAL

NOTIFICACIÓN AL MINISTERIO FISCAL

Ilmo. Sr. Fiscal Jefe  
Audiencia Provincial de Valencia  
Plaza de Alfonso el Magnánimo, glorieta  
Palacio de Justicia  
46071 Valencia

Valencia a, 28 de Agosto de 2013

Le informamos que en el Hospital Universitari i Politècnic La Fe (Valencia), se está realizando el proyecto de investigación: **“Impacto del ductus arterioso persistente y su tratamiento sobre la oximetría cerebral y mesentérica en el recién nacido prematuro extremo”**, autorizado por el Comité ético Asistencial , en el cual se prevé la inclusión de menores y/o incapaces.



Fdo. Ana Ledo García.

**ANEXO IV: DECLARACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LA LEY ORGÁNICA 15/99**

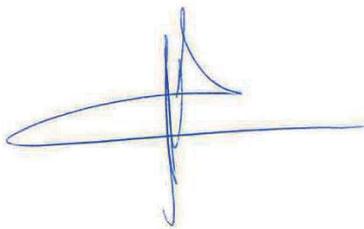
**DECLARACIÓN DE CUMPLIMIENTO DE LA  
LEY ORGÁNICA DE PROTECCIÓN DE DATOS 15/99**

D/D<sup>a</sup> Ana Ledo García, con DNI nº20.035.999D, como investigador/a principal del proyecto: **“Impacto del ductus arterioso persistente y su tratamiento sobre la oximetría cerebral y mesentérica en el recién nacido prematuro extremo”**

**DECLARO:**

- Que en el tratamiento de los datos de los pacientes, que se generen en el desarrollo del citado proyecto de investigación, se cumple la Ley Orgánica de Protección de Datos 15/1999.
- Si se ha elaborado una base de datos con la información de los pacientes, se habrán disociado los datos que identifican al paciente (Se preservarán los datos de identificación personal del paciente, separándolos de los de carácter clínico-asistencial).

En Valencia a, 27 de Junio de 2013



Fdo.: **Ana Ledo García.**