



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Cierre Quirúrgico de Ductus
Arterioso Persistente en Niños
Prematuros de Menos de 1500 Gramos**

D. Antonio Jiménez Aceituna

2016



D. Luis Fernando Carballo Álvarez, Profesor Titular de Universidad del Área de Medicina Interna y Presidente de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud, INFORMA:

Que una vez evaluado, de conformidad con el procedimiento establecido en el artículo 21 del Reglamento de doctorado de la Universidad de Murcia, el expediente completo de la tesis doctoral titulada **"CIERRE QUIRURGICO DE DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN NIÑOS PREMATUROS DE MENOS DE 1500 GRAMOS"**, realizada por **D. Antonio Jiménez Aceituna**, bajo la inmediata dirección y supervisión de D. José María Arribas Leal, esta Comisión Académica, en sesión celebrada en fecha 16 de marzo de 2016, ha dado su autorización para su presentación ante la Comisión General de Doctorado.

Murcia, a 16 de marzo de 2016



Doctorando: D. Antonio Jiménez Aceituna

**Informe del Departamento para alumnos del RD 778/1998.*

**Informe de La Comisión Académica del Programa para alumnos del RD 56/2005 y RD 1393/2007.*

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca en su reunión del día 25/01/2016, acta 01/16 ha evaluado la propuesta del investigador **Dr. Antonio Jiménez Aceituna** referida al estudio:

Título: Cierre quirúrgico de ductus arterioso persistente en unidad de cuidados intensivos neonatal en niños prematuros de menos de 1500 gramos en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca durante el periodo 2008-2013

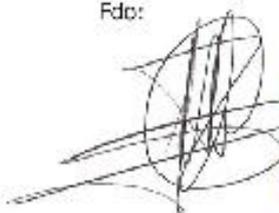
1º. Considera que

- Se respetan los principios éticos básicos y su realización es pertinente.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- La capacidad del investigador **Dr. Antonio Jiménez Aceituna** y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

2º. Por lo que este CEIC emite un **DICTAMEN FAVORABLE.**

Lo que firmo en Murcia, a 25 de enero de 2016

Fdo:



Servicio Murciano de Salud
Hospital "Virgen de la Arrixaca"
Comité Ético de Investigación Clínica
MURCIA

Dr. D. Antonio Piñero Madrona
Presidente del CEIC Hospital Virgen de la Arrixaca

UNIVERSIDAD DE
MURCIA



ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA

DEPARTAMENTO DE CIRUGIA, PEDIATRIA Y OBSTETRICIA Y
GINECOLOGIA.

TESIS DOCTORAL

**CIERRE QUIRURGICO DE DUCTUS ARTERIOSO
PERSISTENTE EN NIÑOS PREMATUROS DE MENOS DE
1500 GRAMOS**

DOCTORANDO

ANTONIO JIMENEZ ACEITUNA

DIRECTOR

DR. JOSE MARIA ARRIBAS LEAL

TUTOR

DR. VICENTE BOSCH GIMENEZ

A mi mujer Zaida y a mi hijo Alonso

AGRADECIMIENTOS

-Al Doctor Arribas, director de esta tesis, por toda la ayuda prestada para sacar este proyecto hacia adelante, por sus consejos y ánimos, por el tiempo perdido delante del ordenador intentando descifrar cómo funciona la estadística, pero sobre todo por su amistad.

-A mi mujer, Zaida y a mi hijo, Alonso por hacer de mi vida un sueño del que no quisiera despertar nunca.

-A mis padres Antonio y Reme.

-A mis suegros Rosa y Escelio, porque ser unos padres para mí.

-Al Doctor Arcas por ayudarme a dar mis primeros pasos en la cirugía, y conducirme hacia el maravilloso mundo de los niños con cardiopatías.

-A todos mis compañeros del Servicio de Cirugía Cardiovascular, por acompañarme a realizar las intervenciones en el Hospital Infantil, pero sobre todo por ayudar a formarme como cirujano y como persona.

-A todos mis compañeros de los servicios de Cuidados Intensivos Neonatales, Cardiología Pediátrica, Anestesia Infantil por su colaboración continua y por confiar en mí para operar a estos pequeños seres humanos.

-Al todo el personal de Enfermería del quirófano Infantil por su colaboración y disponibilidad.

-A los niños y a sus padres: con la esperanza de que nuestro trabajo sirva para tengan el mejor de los futuros.

-A Pipu, por vigilarnos y cuidarnos desde su estrella

-Por ultimo a todos aquellos que de forma directa o indirecta han hecho posible que este proyecto se haga realidad.

A todos mi más sincera gratitud

No creamos las cosas con nuestras manos.

Le damos forma con ellas

pero las creamos con nuestra mente

(Edgar Tolson, 1971)

“-Sabes, en mi planeta es todo tan pequeño...

El niño se inclinó hacia el dibujo y exclamó:

-¡Bueno, no tan pequeño!”

(A. Saint-Exupery. El Principito)

| | |
|---|-----------|
| INDICE..... | 9 |
| ABREVIATURAS..... | 12 |
| RESUMEN..... | 14 |
| 1. INTRODUCCION..... | 18 |
| 1.1.- Embriología..... | 19 |
| 1.2.- Circulación fetal..... | 21 |
| 1.3.- Histología..... | 22 |
| 1.4.- Mecanismo de cierre fisiológico..... | 23 |
| 1.5.- Mecanismos de permeabilidad del DA en niños pretérmino..... | 25 |
| 1.6.- Fisiopatología del ductus permeable..... | 26 |
| 1.7.- Repercusión clínica..... | 27 |
| 1.8.- Manejo del DAP en el prematuro..... | 27 |
| 1.8.1.- Manejo farmacológico..... | 30 |
| 1.8.2.- Manejo quirúrgico..... | 34 |
| 1.9.- Valoración riesgo: Escala Aristóteles..... | 36 |
| 2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS..... | 39 |
| 3. MATERIAL Y METODOS..... | 42 |
| 3.1.- Población de estudio..... | 43 |
| 3.1.1.- Datos de población..... | 43 |
| 3.2.- Variables de estudio..... | 44 |
| 3.2.1.- Variables preoperatorias..... | 44 |
| 3.2.2.- Datos quirúrgicos y postoperatorios..... | 47 |
| 3.3.- Protocolo de manejo..... | 49 |

| | |
|---|-----------|
| 3.4.-Calculo de riesgo. ACCS modificado..... | 50 |
| 3.5.- Procedimiento quirúrgico..... | 51 |
| 3.6.- Análisis estadístico..... | 61 |
| 4. RESULTADOS..... | 62 |
| A.- Análisis descriptivo..... | 63 |
| 1.-Características de la población..... | 63 |
| 2.-Características clínicas..... | 68 |
| 3.- Variables antropométricas..... | 69 |
| 4.- Manejo preoperatorio..... | 70 |
| 5.- Datos hematológicos..... | 72 |
| 6.- Datos ecocardiográficos..... | 73 |
| 7.- Datos quirúrgicos y postoperatorios..... | 74 |
| 8.- Mortalidad y morbilidad..... | 75 |
| B.- Análisis de predictores..... | 76 |
| 1.- Análisis Univariado..... | 76 |
| 1.1.- Análisis de predictores de mortalidad hospitalaria..... | 76 |
| 1.2.- Análisis de predictores de mortalidad tardía..... | 87 |
| 1.3.- Análisis de predictores de morbilidad precoz..... | 87 |
| 1.4.- Análisis de predictores de morbilidad diferida..... | 92 |
| 1.5.- Análisis de predictores de morbilidad total..... | 99 |
| 2.- Análisis multivariado..... | 102 |
| 2.1.- Predictores independientes de muerte hospitalaria..... | 104 |
| 2.2.- Predictores independientes de morbilidad precoz..... | 106 |
| 2.3.- Predictores independientes de morbilidad tardía..... | 107 |
| 2.4.- Predictores independientes de morbilidad total..... | 108 |
| 3.- Análisis de curvas ROC para variables continuas..... | 108 |
| 3.1.-Curvas ROC para predictores de mortalidad..... | 108 |

| | |
|---|------------|
| 3.2.-Curvas ROC para predictores de morbilidad precoz..... | 110 |
| 3.3.-Curvas ROC para predictores de morbilidad tardía..... | 111 |
| 4.- Correlación de parámetros ecocardiográficos..... | 112 |
| | |
| 5. DISCUSION..... | 117 |
| 5.1.- Población de estudio..... | 118 |
| 5.1.1.- Comparación con registros nacionales..... | 118 |
| 5.1.2.- Comparación con estudios uní y multicéntricos..... | 121 |
| 5.1.3.- Datos perioperatorios..... | 126 |
| 5.1.4.- Características diferenciales de nuestra población..... | 127 |
| 5.2.- Mortalidad y factores predictores..... | 128 |
| 5.2.1.- Factores predictores de mortalidad hospitalaria..... | 130 |
| 5.3.- ACCS modificado como predictor de mortalidad..... | 136 |
| 5.4.- Morbilidad y factores predictores..... | 138 |
| 5.5.- Parámetros ecocardiográficos..... | 139 |
| | |
| 6. CONCLUSIONES..... | 142 |
| | |
| 7. BIBLIOGRAFIA..... | 146 |
| | |
| 8. ANEXOS..... | 157 |
| Anexo I: Tablas para cálculo de Aristóteles..... | 158 |

ABREVIATURAS

ABC: Escala Aristóteles Básica

ACCS: Aristotle Comprehensive Complexity Score - Escala Aristóteles Completa de Complejidad

AI/Ao: Relación aurícula izquierda/aorta

COX-1: Enzima Ciclooxygenasa tipo 1

DA: Ductus Arterioso

DAP: Ductus Arterioso persistente

DBP: Displasia broncopulmonar

DdVI: Diámetro telediastolico del ventrículo izquierdo

DS: Desviación estándar

EBPN: Extremadamente bajo peso al nacimiento

ECN: Enterocolitis necrotizante

EPC: Enfermedad pulmonar crónica

FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

FIV: Fecundación in vitro

HIV: Hemorragia cerebral intraventricular

IC: Intervalo de confianza

iCOX: Inhibidor de la ciclooxygenasa

KID: Kids' Inpatient Database- Base de datos de pacientes pediátricos ingresados en hospitales de Estados Unidos

MBPN: Muy bajo peso al nacimiento

NO: Oxido Nítrico

NT-pro-BNP: Porción N-terminal del predecesor del péptido cerebral natriuretico

PaO₂: Presión arterial de oxígeno

PDA: Ductus arterioso persistente

PGE₂: Prostaglandina E₂

PGI₂: Prostaciclina I₂

Qp/Qs: Relación flujo pulmonar/flujo sistémico

ROC: Curva Operador Receptor

RR: Riesgo relativo

SEN1500: Registro de la Sociedad Española de Neonatología para recién nacidos de menos de 1500 gr

TNT: Troponina T

UCIN: Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal

RESUMEN

El ductus arterioso persistente (DAP) es uno de los problemas mas frecuentes en recién nacidos prematuros. El cierre quirúrgico es una de las opciones terapéuticas en los niños con muy bajo peso al nacimiento (MBPN) y suele realizarse en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) con baja mortalidad y morbilidad. Existe controversia respecto en que momento y a que niños realizar este tratamiento, ya que los resultados de la cirugía están influenciados por las comorbilidades asociadas a la prematuridad.

Material y método

Análisis retrospectivo de todos los pacientes intervenidos de DAP (100 niños) con menos de 1500 gr. de peso en nuestro hospital entre enero de 2008 y diciembre de 2013. Datos clínicos, de laboratorio y ecocardiográficos se recogieron perioperatoriamente, los cuales fueron revisados y analizados mediante un modelo de regresión logística

Objetivos

Analizar la incidencia y epidemiología de la cirugía de DAP en nuestra región.

Valorar que factores influyen en la mortalidad y morbilidad de estos pacientes y ver si alguno de estos factores podría usarse como determinante en el algoritmo de decisión terapéutica de estos pacientes

Resultados

Del total de 100 pacientes, 59 fueron varones y 41 mujeres. La edad gestacional media fue de $26,1 \pm 1,8$ semanas, con un peso medio al nacimiento de $823,5 \pm 191,1$ gramos. La puntuación media en la escala Aristóteles completa de complejidad (ACCS) en el momento de la intervención fue de $14,02 \pm 2,48$ (rango de entre 9 y 20). La mediana de edad para la cirugía fue de 15,5 días (RIC 25-75 de 11 a 21). Diecinueve de los 100 pacientes estudiados (19%) fallecieron intrahospitalariamente y uno de forma tardía tras el alta a domicilio.

En el análisis multivariado para mortalidad, los pacientes con mayor puntuación en la forma completa y modificada de la escala de Aristóteles (Aristotle Comprehensive Complexity Score-ACCS) ($p=0.0001$; RR 2.8; IC (1.73-4.59)) y los que tenían menor edad en el momento de la intervención ($p=0.04$; RR 1.19; IC (1.01-1.42)) se relacionaron de forma significativa con una mayor mortalidad. Entre todos los factores de riesgo, la puntuación en el ACCS mostraba el mayor área bajo la curva (0,904) al analizarlos mediante curvas ROC, siendo el valor de corte óptimo mayor o igual de 15 con sensibilidad del 94,45%, especificidad del 74,7%. Además, al analizar la variable ACCS de forma dicotómica usando este punto de corte hemos demostrado que el subgrupo con puntuación mayor o igual a 15 tenían un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria ($p=0.0001$; RR 30.30; IC (6.45-142.86)).

Respecto a la edad en el momento de la intervención, el análisis por curvas ROC nos muestra un área bajo la curva de 0,68 con el valor de corte óptimo de 17 días.

El análisis multivariado para las complicaciones inmediatas muestra como factores independientes la administración de drogas vasoactivas previo a la cirugía ($p=0,011$; RR 10,47; IC (1,71-64.02)) y la transfusión de plaquetas preoperatoria ($p=0.027$; RR 14.29; IC (1.35-142.86)) y postoperatoriamente ($p=0.014$; RR 117.13; IC (2.64-5188.87)) La puntuación ACCS solo fue significativa para el análisis univariado ($p=0,0001$). Al realizar el área bajo la curva de todos los factores significativos en ambos análisis la mayor área bajo la curva fue la mostrada por el ACCS.

La correlación entre los valores de función ventricular antes y después de la intervención muestra una disminución significativa en las dos variables analizadas con una $p=0,0001$ para la fracción de eyección de VI (FEVI) y de $p=0,001$ para el diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo (DDVI)

Conclusiones

1.-Nuestra población presenta una menor tasa de diagnóstico y mayor tasa de cierre quirúrgico, aunque presenta una variabilidad interanual similares a otros estudios.

2.-La mortalidad y morbilidad asociada al cierre quirúrgico de DAP se asocia más al estado de prematuridad del paciente que a la propia cirugía.

3.-La puntuación en la escala ACCS es el factor más útil para predecir la mortalidad y morbilidad tras el cierre quirúrgico de DAP en recién nacidos prematuros.

4.-Los recién nacidos que presentan una puntuación mayor de 15 en el ACCS modificado tendrán mayor riesgo de mortalidad que los que tengan menos de 15.

5.-Los días de espera hasta la realización de la intervención es el único factor modificable predictor de mortalidad. Atendiendo a nuestros datos el momento ideal para la intervención serían pasados los 17 días de vida.

6.-La función del ventrículo izquierdo sufre una disminución significativa tras el cierre quirúrgico en relación a la disminución de la precarga tras la intervención (disminución de DDVI y de FEVI).

1. INTRODUCCION

En la circulación fetal, el ductus arterioso(DA) deriva el flujo de salida del ventrículo derecho hacia la placenta en lugar de hacia los pulmones al conectar el tronco de arteria pulmonar y la aorta descendente, considerándose fisiológico los primeros días de vida en recién nacidos sanos, tanto a término como prematuros¹. La presencia de un DA persistentemente permeable (DAP) en prematuros es la afección cardiaca mas frecuente en niños de menos de 28 semanas de gestación y/o menos de 1500gr. de peso al nacimiento. La incidencia de DAP en neonatos pretérmino con peso al nacimiento entre 501 y 1500 gr. (muy bajo peso al nacimiento (MBPN)) es de un 33%², y en aquellos con un peso al nacer de menos de 1000 gr. (extremadamente bajo peso al nacer (EBPN)) se eleva hasta un 55% la presencia de DAP con significación clínica³. Por el contrario en niños a término la incidencia ha sido estimada en 57 por 100000 nacidos vivos⁴. Cerrar este cortocircuito mejora de forma evidente la situación del neonato. Esto puede realizarse de forma farmacológica o quirúrgica, usándose la farmacológica como primera opción y la quirúrgica para aquellos pacientes sintomáticos no respondedores al fármaco. Desde el primer cierre quirúrgico de DAP realizado por Gross en 1938⁵ muchos estudios han mostrado que el cierre quirúrgico de DAP puede realizarse de forma segura incluso en grandes prematuros^{6,7,8,9}.

1.1.- Embriología

Los vasos principales del sistema circulatorio (Aorta, arteria pulmonar, y troncos supra aórticos) se forman a partir de los arcos aórticos embrionarios (figura 1.1). Las porciones proximales del sexto par persisten como la parte proximal de las arterias pulmonares y la porción distal del sexto arco izquierdo persiste como DA conectando la

arteria pulmonar izquierda con la aorta dorsal izquierda mientras que la zona distal del sexto arco derecho pierde su conexión con la aorta dorsal derecha y degenera, llevándose a cabo este proceso alrededor de la 8 semana de vida fetal¹⁰.

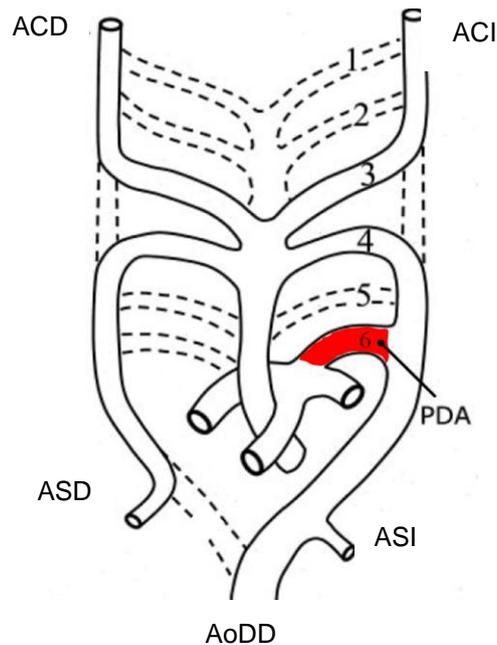


Figura 1.1: Esquema del sistema aórtico embrionario. La porción distal del sexto arco embrionario persiste y forma el PDA, conectando arteria pulmonar izquierda con aorta descendente proximal. ACD, arteria carótida derecha; ACI, arteria carótida izquierda; ASD, arteria subclavia derecha; ASI, arteria subclavia izquierda; AoDD, aorta dorsal distal; PDA, ductus arterioso persistente.

1.2.- Circulación fetal

La circulación fetal (figura 1.2) difiere formalmente de la circulación del adulto , viniendo marcada esta diferencia por la inactividad de los pulmones fetales y la presencia de múltiples conexiones entre circulación sistémica y pulmonar^{11,12} de manera que:

- La placenta hace las funciones de los pulmones.
- El Conducto Venoso comunica la vena umbilical con la vena cava inferior.
- El Foramen oval mantiene la comunicación entre las dos aurículas del corazón.
- El DA comunica el comienzo de la arteria pulmonar con la arteria aorta descendente.
- La Arteria Umbilical lleva la sangre del feto a la placenta.

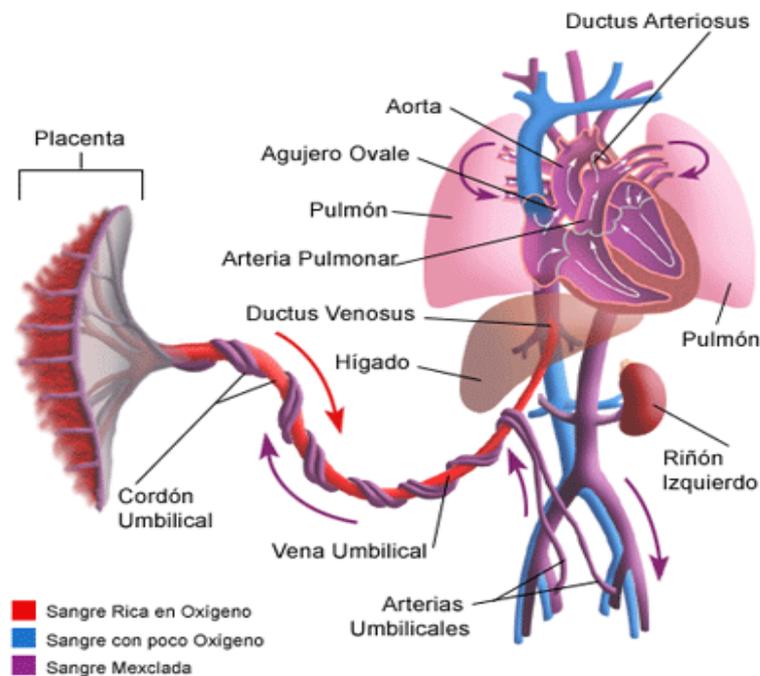


Figura 1.2: Esquema de circulación fetal

Debido a esta configuración la sangre procedente del ventrículo derecho, que es aproximadamente un 65 % del gasto cardiaco fetal, sale por el tronco pulmonar aunque solo un 5-10% pasa a través de los pulmones, derivándose la mayor parte de la sangre a través del DA hacia la aorta descendente. Por ello el DA es un elemento esencial en el desarrollo fetal normal al permitir que el gasto cardiaco derecho se redirija lejos de la circulación pulmonar de alta resistencia. Un cierre prematuro de este puede conducir a fallo cardiaco derecho resultando en hidrops fetal o edema masivo¹⁰.

1.3.- Histología

Macroscópicamente, la constitución del DA parece ser similar a la de las estructuras contiguas como son aorta y tronco de arteria pulmonar, aunque presentan diferencias histológicas importantes. Mientras la capa media de la aorta y arteria pulmonar están compuestas fundamentalmente por capas de fibras elásticas dispuestas circunferencialmente, la capa media del DA esta compuesta por fibras de músculo liso colocadas en capas longitudinales y en espiral en el interior de laminas concéntricas de tejido elástico poco denso. Por otro lado, la intima del DA esta engrosada y es irregular con abundante material mucoso formada por músculo liso y células endoteliales que suelen nombrarse como cojinetes intinales¹⁰.

1.4.- Mecanismo de cierre fisiológico

La circulación fetal cambia a adulta en el momento del nacimiento al iniciar su actividad los pulmones, desconectarse el feto de la circulación materna con la sección del cordón umbilical y cerrarse las múltiples conexiones sistémico-pulmonares, entre estas el DA.

Los mecanismos que subyacen al cierre espontáneo del DA son múltiples. Las fibras de músculo liso del DA son sensibles al oxígeno, mientras que el endotelio libera sustancias vasoactivas. En el feto el DA se mantiene permeable por varios factores siendo los más importantes una baja tensión de oxígeno en sangre fetal y moléculas derivadas del metabolismo del ácido araquidónico mediadas por ciclooxigenasa (primariamente prostaglandina (PGE2) y prostaciclina (PGI2)¹³. PGE2 y PGI2 producidas localmente y circulantes causan en el feto vasodilatación del DA al interaccionar con receptores prostanoicos ductales y estas moléculas se encuentran en alta concentración en el feto a causa de la producción placentaria y a la escasa metabolización por parte de los pulmones fetales¹.

Justo al nacimiento, el aumento brusco en la presión arterial de oxígeno (PaO₂) y el descenso en vasodilatadores (PGE2 y PGI2) provocan contracción de las fibras musculares lisas del ductus y consecuentemente cierre funcional del DA en recién nacidos. El mecanismo por el cual el O₂ produce contracción del DA no está completamente definido pero está relacionado con la inhibición de los canales de potasio voltaje-dependientes causando despolarización lo que abre los canales de calcio voltaje-dependiente tipo L aumentando el paso de calcio y vasoconstricción¹⁴. También esta

asociado a la activación de la vía Rho/Rho-kinasa con sensibilización al calcio dependiente de especies reactivas de oxígeno y de la liberación de endotelina 1, aunque este ultimo no en fase aguda^{1,14}.(figura 1.3)

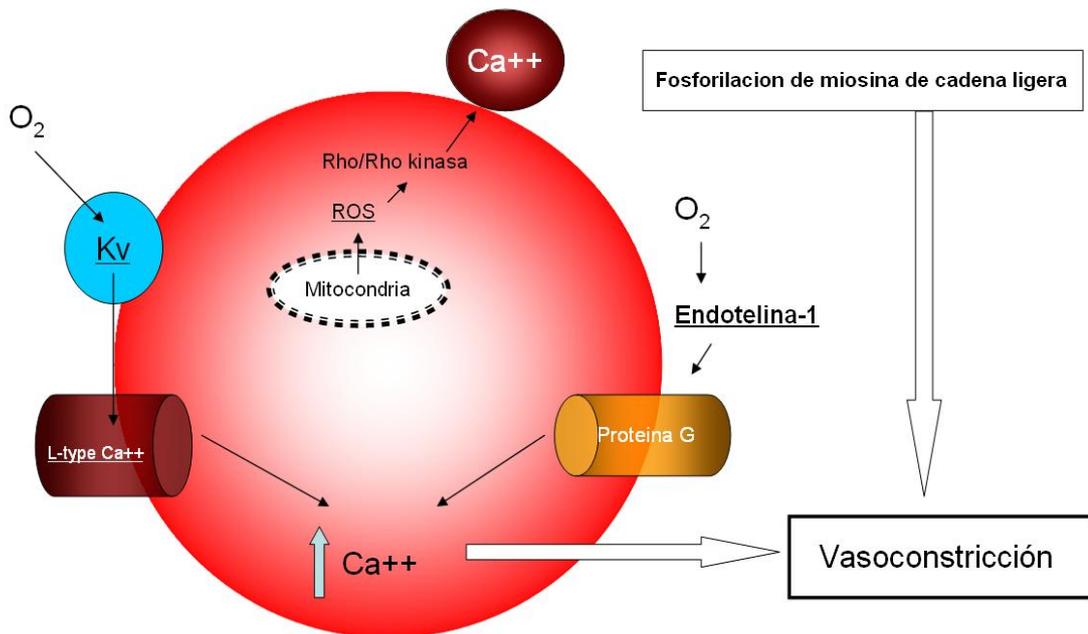


Figura 1.3: Mecanismo de contracción de células musculares lisas del DAP mediado por O₂. Ca⁺⁺, calcio iónico; Kv, canal de potasio mediado por voltaje; ROS, especies reactivas de oxígeno, L-type Ca⁺⁺, canales de calcio tipo L dependientes de voltaje

Existe una fase final para el cierre completo, con el remodelado anatómico del DA asociado a una hipoxia local y a la liberación de factores de necrosis celular en la capa muscular media y con la formación de un rodete intimal¹.

Además existen estudios que valoran el papel de las plaquetas en el sellado del DA. Según este modelo la constricción inicial del DA desencadena un proceso protrombotico con depósito de factor von Willebrand y fibrinógeno, despegamiento de células endoteliales y exposición de colágeno que lleva a la acumulación de plaquetas con el subsiguiente sellado del DA¹⁵. Este modelo se apoya en datos que asocian la alteración del número y/o función plaquetarias con mayor porcentaje de fallo en el cierre del DA¹.

1.5.- Mecanismos de permeabilidad del DA en niños pretérmino

Los factores responsables del cierre del DA dependen sobre todo de la maduración fetal. Previamente hemos visto como el DA de un recién nacido a término responde al aumento de la PaO₂ y al descenso de vasodilatadores circulantes contrayéndose y cerrándose. En el neonato prematuro existe una inmadurez de los canales de potasio y calcio voltaje-dependientes, por lo que el aumento de PaO₂ no produce una vasoconstricción adecuada del ductus. Por otro lado la sensibilidad del tejido ductal a PGE₂, óxido nítrico (NO) y endotelina 1 está aumentada. PGE₂ y NO actúan incrementando la concentración de AMPc y GMPc y este aumento de la sensibilidad es debido a la inmadurez de las vías de degradación del AMPc y GMPc (fosfodiesterasas), lo que inclinan la balanza del tono vascular hacia la permeabilidad del DA en lugar de hacia el cierre¹. La inmadurez también se asocia a alteraciones en la fase de remodelado anatómico por la resistencia de la pared vascular al desarrollo de hipoxia¹⁶. Por lo tanto la mayor incidencia de DAP en pretérminos depende más de factores de prematuridad que de anomalías propias del ductus.

1.6.- Fisiopatología

El impacto hemodinámico del DAP sobre un sistema cardiovascular normal viene determinado por la magnitud de la derivación de sangre izquierda-derecha. Este a su vez depende mayormente de la resistencia ductal al flujo que vendrá dada por la longitud, diámetro y forma. Además debido a que el flujo a través del ductus es dinámico y pulsátil, la elasticidad de de la pared afectara a la impedancia del flujo sanguíneo¹⁰.

La magnitud del flujo de derivación no solo depende de la resistencia sino también del gradiente de presiones entre aorta y arteria pulmonar. Este gradiente es dinámico, con componente sistólico y diastólico y depende en gran parte de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares y del gasto cardiaco¹⁰.

El cortocircuito izquierda-derecha ocasiona sobrecirculación pulmonar y sobrecarga de volumen en el corazón izquierdo. El flujo pulmonar incrementado ocasiona una sobrecarga de líquido y disminución en la distensibilidad pulmonar que conllevaría un aumento en el trabajo respiratorio¹⁰.

El mayor retorno circulatorio en el corazón izquierdo produce elevación de las presiones y volúmenes tele-diastólicos en ventrículo y aurícula izquierda. El ventrículo compensa con un mayor volumen latido e incluso con hipertrofia mural para compensar la presión sobre este. También se produce un aumento de catecolaminas circulantes con taquicardia y mayor contractilidad. Además aparece el fenómeno del “robo diastólico” ocasionando un descenso en la presión diastólica en aorta que asociado a un acortamiento del periodo diastólico incrementa la tensión intramiocárdica por dilatación ventricular y aumento de la demanda de oxígeno resultando todo esto en isquemia subendocárdica¹⁰.

1.7.- Repercusión clínica

El DAP tiene repercusión clínica en prematuros, determinada por la cantidad de flujo que pasa desde la circulación sistémica a la pulmonar, lo que conlleva el aumento del flujo pulmonar y un robo diastólico a nivel sistémico, provocando por un lado edema pulmonar, disminución de distensibilidad pulmonar y deterioro respiratorio con hemorragia pulmonar y displasia pulmonar (DBP), desembocando finalmente en enfermedad pulmonar crónica (EPC), y por otro hipoperfusión de órganos vitales provocando disfunción renal, isquemia intestinal, enterocolitis necrotizante (ECN), reducción en la velocidad de flujo a través de la arteria cerebral media y descenso del flujo en vena cava superior con aumento del riesgo de hemorragia intraventricular (HIV) y todo esto asociado a un mal manejo del paciente puede llevar a la muerte¹⁷.

1.8.- Manejo del DAP en el prematuro

No existen actualmente estrictos criterios clínicos ni ecocardiográficos que marquen cuales son los DAP sobre los que hay que actuar¹, lo que existen son diferentes guías de consenso para el manejo diagnóstico y terapéutico de estos prematuros¹⁸.

Desde el punto de vista clínico existen múltiples signos asociados a DAP hemodinámicamente significativo (tabla 1.1) pero la ausencia de estos no lo descarta, sobretodo en fases iniciales.

Tabla 1.1: Signos clínicos de DAP hemodinámicamente significativo

| |
|--|
| Taquicardia |
| Pecordio hiperdinamico |
| Empeoramiento estado respiratorio |
| Taquipnea |
| Episodios de Apnea |
| Cardiomegalia |
| Disminución de presión arterial |
| Soplo sistólico en crescendo |
| Pulsos pedios y/o palmares saltones |
| Imposibilidad de disminuir O2 |
| Dependencia CPAP o ventilación |
| Acidosis metabólica |
| Hepatomegalia |
| Hipotensión diastólica |
| Aumento presión diferencial > 25-30 mmHg |

Los datos muestran que se puede realizar un diagnostico exclusivamente clínico, pero este seria tardío (el desarrollo de datos ecocardiográficos de DAP hemodinámicamente significativo precede a la aparición de signos físicos una media de 1.8 días) por lo tanto no se pueden considerar de gran valor para el diagnostico precoz del DAP¹⁹.

La ecocardiografía es necesaria para el diagnóstico temprano de DAP²⁰⁻²². Los siguientes criterios ecocardiográficos son usados para confirmar la presencia de un DAP hemodinámicamente significativo²²:

(a) Diámetro ductal mayor de 1,5-2 mm. (Relacionado con Qp/Qs superior a 1,5-2)¹⁹ o bien $\geq 1,4$ mm/kg de peso corporal¹. También se puede valorar una relación entre DA y aorta descendente $>$ de 0.5¹⁹.

(b) Patrón de flujo trasductal “de crecimiento” (flujo bidireccional con shunt predominante izquierda-derecha) o “pulsátil” (perfil pulsátil con velocidad pico alrededor de 1,5 m/s), ambos indicativos de descenso en resistencias pulmonares con ductus no restrictivo²³.

(c) Flujo retrogrado holodiastólico en aorta descendente (robo ductal), con afectación de ramas aórticas mayores como renales, espláncicas y cerebrales, con ausencia o flujo retrogrado diastolita en arteria cerebral media²².

(d) Sobrecarga de volumen en corazón izquierdo mostrado como una relación entre aurícula izquierda y diámetros aórtico (LA/Ao) ≥ 1.4 en la vista paraesternal con eje largo^{24,25} y/o relación ventrículo izquierdo-aorta (LV/Ao) ≥ 2.1 ²⁵.

(e) Flujo diastólico en arteria pulmonar y ramas junto con patrón de flujo sistólico y diastólico turbulento²².

(f) Patrón de bajo flujo en vena cava superior¹⁹.

Pero a pesar de todo esto, en cualquier neonato con sospecha o confirmación de DAP significativo será la combinación de evaluaciones clínicas frecuentes, con estudios ecocardiográficos e incluso con biomarcadores como BNP, NT-pro-BNP o cTNT¹ lo que guiara la decisión oportuna e individualizada para el mejor tratamiento del neonato.

La decisión clínica de tratar el DAP debe ser individualizada, según edad gestacional, condición respiratoria y tamaño del recién nacido²⁶. Los objetivos del tratamiento son reducir la sobrecarga de volumen en la circulación pulmonar con el fallo posterior del ventrículo izquierdo y mejorar la perfusión sistémica. La mayoría de niños de < 28 semanas de gestación reciben tratamiento medico y/o quirúrgico aunque el manejo conservador buscando sobre todo un balance negativo de líquidos es una opción aceptable. Vanhaesebrouck et al²⁷ estudiaron neonatos ≤ 30 semanas de edad gestacional diagnosticados de DAP con diámetro ≥ 1.4 mm. por doppler color, tratados exclusivamente con restricción liquida (máximo de 130 ml/kg y día desde el 3° día de vida) y ajuste de ventilación (disminución de tiempo inspiratorio y aumento de presión positiva tele-espíroria). Ningún paciente necesitó tratamiento medico o quirúrgico, por lo que se podría decir que en subgrupos seleccionados este manejo podría ser una alternativa, a falta de estudios aleatorizados que certifiquen este manejo.

1.8.1.-Manejo farmacológico

El manejo farmacológico se basa en el uso de inhibidores no selectivos de ciclooxigenasa (iCOX) como la indometacina o el ibuprofeno, descrito esto por primera vez en 1976 cuyo efecto es bloquear la síntesis de prostaglandinas^{28,29}.(figura 1.4)

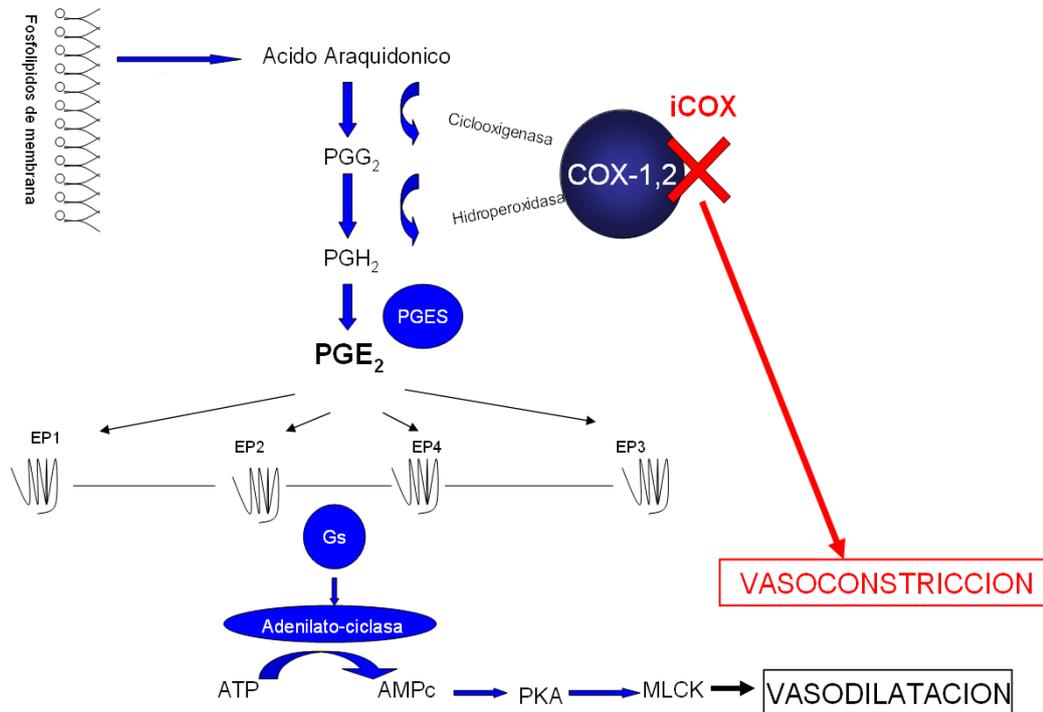


Figura 1.4: Actuación de los iCOX en la vía de las prostaglandinas. Las enzimas COX 1 y 2 catalizan el paso de ácido araquidónico a PGH₂ mediante reacciones secuenciales de ciclooxigenación e hidroxidación. Los iCOX bloquean a estos enzimas COX 1 y 2, inhibiendo la acción vasodilatadora de las prostaglandinas a nivel de la pared del ductus, provocando un estímulo vasoconstrictor y forzando el cierre del vaso. PGES; prostaglandina e sintetasa. EP1,2,3,4; receptores de prostaglandinas. Gs ; Proteína G. PKA; proteína kinasa. MLCK; miosin kinasa de cadenas ligeras.

La eficacia de los iCOX depende de la edad gestacional siendo menos efectivos en prematuros severos^{28,29}. Esto se debe a la inmadurez de las fibras de músculo liso del DA y a un fallo en la formación del rodete intimal asociado a receptores prostaglandínicos³⁰. Los dos iCOX más usados son la indometacina y el ibuprofeno.

Existen hasta 11 estudios aleatorizados donde se comparan estos dos fármacos que se encuentran analizados en un metanálisis³¹. Este no encuentra diferencias estadísticamente significativas en el fracaso del cierre del DAP ni de forma aislada en cada estudio ni en el análisis conjunto (RR típico 0,96; IC 95% 0,74-1,26). La única diferencia encontrada es que el ibuprofeno se asocia a menor frecuencia de oliguria que la indometacina. Las conclusiones tanto de estudios³¹ como de grupos de consenso¹⁸ es que se use el mejor conocido por el equipo, que sea más efectivo según experiencia propia y región y con menor probabilidad de error en su preparación.

Independientemente del iCOX usado, existen diferentes estrategias de tratamiento resumidas en dos: tratamiento profiláctico iniciado las primeras 24 horas de vida y tratamiento sintomático con signos clínicos claros presentes que se inicia entre los 2 y 5 días tras el nacimiento. Los estudios sobre tratamiento profiláctico revelan una disminución en la necesidad de cierre quirúrgico, disminución en incidencia de hemorragia pulmonar y HIV, aunque la alta tasa de cierre espontáneo (60%) sugiere la exposición de muchos niños a fármacos con efectos adversos serios^{32,33}. Basándonos en los datos actuales no hay lugar para el tratamiento profiláctico generalizado a todos los recién nacidos MBPN, solo para pacientes de alto riesgo de HIV^{34,35}. Los datos apoyan un diagnóstico precoz mediante ecocardiografía, antes de los 3 días de vida con inicio inmediato de tratamiento a los primeros signos, obteniendo como resultado menos DAP, menos cirugía, menos DAP persistentemente permeable y sin diferencias en las complicaciones^{18,26}. Respecto al número de ciclos que se deben realizar no existen datos, aunque las recomendaciones hablan de repetir un segundo ciclo en caso de fracaso o reapertura, administrándose solo si persiste DAP, es sintomático y no hay contraindicaciones clínicas, siendo poco adecuado la administración de un tercer ciclo¹⁸.

Las tasas de de ausencia de respuesta al tratamiento medico es muy variable en la bibliografía encontrando estudios que hablan de un 1,5%³⁶ de ausencia de respuesta hasta estudios con una tasa de fallo del tratamiento medico de 56% en recién nacidos de menos de 28 semanas de gestación³⁵. La necesidad de cirugía es variable según los datos comentados anteriormente, indicándose la ligadura quirúrgica tras fallo o ausencia de respuesta del DAP al tratamiento médico o bien cuando existan contraindicaciones para este. Encontramos autores que consideran la cirugía profiláctica en prematuros MBPN con DAP de gran tamaño con cortocircuito izquierda-derecha muy significativo y grave alteración hemodinámica y respiratoria^{17,26,37,38} sobre todo si existe una unidad con disponibilidad inmediata del equipo de cirugía cardiovascular pediátrica, aunque sin diferencias significativas en mortalidad ni incidencia de EPC, únicamente se ha visto mejoría en la incidencia de ECN en estas series¹⁷. Desafortunadamente no existen estudios aleatorizados prospectivos que comparen resultados quirúrgicos con tratamiento medico, por tanto los riesgo y beneficios del cierre quirúrgico del DAP comparado con alternativas actuales de tratamiento son desconocidas¹⁷. La indicación viene dada por tanto por grupos de consenso, que hablan de cirugía sin demora en casos de contraindicación para tratamiento medico y cuando hayan fracasado dos series terapéuticas con DAP hemodinámicamente significativo¹⁸ sin esperar mas allá de las tres semanas de vida por el riesgo de producirse insuficiencia cardiaca congestiva, hipertensión pulmonar y displasia bronco-pulmonar y mayor mortalidad^{39,40}.

1.8.2.-Manejo quirúrgico

La decisión de cerrar quirúrgicamente el DAP se toma en base a los datos vistos previamente, y se llevara a cabo si el tratamiento con iCOX ha fallado o esta contraindicado.

La intervención quirúrgica se puede realizar en el quirófano o en la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN)⁴¹⁻⁴³. Se obtienen mejores resultados en la UCIN sobre todo por la no necesidad de traslado y sus problemas asociados en recién nacidos inestables y de muy bajo peso (riesgo de hipotermia, problemas con vías y tubos endotraqueales). Además el beneficio de un cuidado continuo y posibilidad de técnicas no convencionales de asistencia respiratoria (p. Ej., alta frecuencia)^{41,42}.

La técnica quirúrgica ha evolucionado hacia técnicas mínimamente invasivas desde toracotomía postero-lateral extendida con doble ligadura y sección en los primeros casos⁵, hasta el uso de videotoracosopia con hemoclip en series recientes, siendo esta última una buena técnica de uso universal para el futuro con un menor coste⁴⁴⁻⁴⁷. Incluso existe ya experiencia en el cierre percutáneo de DAP en prematuros, permitido por el desarrollo nuevos dispositivos (coils) y la disminución del tamaño de los sistemas de acceso vascular (introdutores de 3 F de diámetro)^{48,49}, con casos descritos de hasta 930 gr.⁴⁸ y con resultados muy variables.⁴⁸⁻⁵¹.

Actualmente la técnica mas usada es la toracotomía postero-lateral izquierda con separación muscular y cierre del DAP con hemoclip^{6,7,8,52-54}, ya que la técnica de ligadura clásica acarrea mas morbi-mortalidad y con mayores tasas de flujo residual(0% con clip frente a la clásica que oscila entre 0 y 26%)⁵⁵⁻⁵⁷. La mortalidad y la morbilidad asociadas

a la cirugía del DAP son muy variables según las series. En las últimas publicadas la mortalidad de causa quirúrgica es 0% en todas, y oscila entre 1 y 3% a los 7 días y entre 4,5 y 20 % en mortalidad global^{6-9,58-66}.

Las complicaciones asociadas a la cirugía también varían mucho según las series^{6-9,18,59-61} y se resumen en la tabla 1.2.

Tabla 1.2: Complicaciones más frecuentes asociadas al cierre quirúrgico del DAP

| Complicaciones | Porcentaje |
|----------------------|--------------------------------|
| Sangrado | 1,4-10 |
| Neumotórax | 1-13 |
| Quilotórax | 1,4-3 |
| Atelectasia | 1-50(reversible en menos 24 h) |
| Infeccion | 7-8 |
| Desgarro DA | 2 |
| Lesion n. recurrente | 0,8-8 |
| Recanalizacion | 0-26 |

Tomando estos datos de morbilidad asociada a la cirugía, algunos grupos son reacios a la intervención quirúrgica en estos pacientes, manifestando que la cirugía no garantiza una evolución favorable, aunque sus datos tampoco reflejan que exista ninguna contraindicación absoluta para el cierre quirúrgico, ni lo pequeño, ni lo prematuro ni lo inestable que se encuentre el neonato preoperatoriamente⁵⁷. Además según Kabra et al, en una revisión de un total de 1134 EBPN, de los 426 niños con DAP, la cirugía se asociaba a deterioro neurosensorial de forma significativa (RR, 1.98; 95% CI, 1.18-3.30;

P =.0093). Pero por otro lado la mortalidad en el grupo manejado medicamento fue del 22% mientras que en el grupo quirúrgico fue de solo 14 % ($p < 0,05$)⁶⁷.

1.9.- Valoración de riesgo quirúrgico: Escala Aristóteles.

Las escalas de riesgo en cirugía cardíaca pediátrica se concibieron para poder evaluar las cirugías en función de la complejidad de las operaciones realizadas y del estado general del paciente y no solo por la mortalidad global hospitalaria.

La valoración del riesgo quirúrgico del cierre del DAP en pretérminos es compleja debido a la comorbilidad asociada a la prematuridad. Existen varios métodos de evaluación del riesgo en cirugía cardíaca congénita como son el RACHS-1 (Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery)^{68,69,70} o el Aristóteles, siendo este último el más usado, ya que en su forma completa (Aristotle Comprehensive Complexity Score-ACCS)^{71,75} permite estimar de forma individualizada el riesgo, no como el RACHS-1 o el Aristóteles Básico^{71,76} (ABC) que otorgan riesgo a la intervención, no al paciente^{72,73,74}.

1.9.1.-Escala Aristóteles

El método Aristóteles de estratificación del riesgo parte de la idea de que la complejidad de un paciente con un problema médico específico al que se le va a someter a un procedimiento quirúrgico en un tiempo determinado es constante independientemente de en qué parte del mundo se encuentre. Un grupo internacional de

50 expertos trabajaron conjuntamente para crear un método de evaluación de calidad para la cirugía cardiaca congénita, considerando los factores de riesgo para cada procedimiento y asignándoles una puntuación basada en mortalidad potencial, morbilidad potencial y dificultad técnica a priori, definiendo complejidad en función del procedimiento quirúrgico y de los factores que pudiesen modificar el resultado clínico de estos procedimientos⁷¹.

El ACCS se calcula en dos fases. Primero se calcula la puntuación básica del procedimiento a realizar o escala básica de Aristóteles (ABC)^{71,76} que otorga una puntuación entre 1.5 y 15 a cada uno de los 145 procedimientos incluidos en el listado propuesto por el comité de expertos del proyecto Aristóteles de procedimientos en cirugía cardiaca congénita. El ABC puntúa exclusivamente la forma mas simple del procedimiento sin tener en cuenta factores que modifiquen la complejidad y el resultado de la operación, dividiendo los procedimientos en 4 niveles de dificultad (tabla 1.3)

Tabla 1.3: Estratificación del riesgo de procedimientos de cirugía cardiaca según escala básica Aristóteles.

| Puntuación ABC | Nivel de complejidad |
|----------------|----------------------|
| 1,5-5,9 | 1 |
| 6-7,9 | 2 |
| 8-9,9 | 3 |
| 10-15 | 4 |

En segundo lugar se añade un valor específico en base al análisis preciso de la patología asociada junto con cualquier condición de comorbilidad potencialmente presente⁷⁵. El ACCS si que considera otros factores que influirán en el posible resultado y los separa en factores dependientes e independientes del procedimiento (Anexo I, tablas I-1 y I-2). Los factores dependientes del procedimiento incluyen variaciones anatómicas, intervenciones asociadas y edad del paciente pudiendo añadir un máximo de 5 puntos al ABC. Los factores independientes del procedimiento incluyen características generales del paciente, pero que pueden afectar al resultado final. Estos también están limitados a 5 puntos máximo^{71,75}.

Para nuestra población hemos modificado el cálculo del ACCS, de forma que la aportación de los factores independientes del procedimiento podrá ser de más de 5 puntos, de forma que sumaremos el total de la puntuación obtenida por este grupo de factores a la puntuación obtenida en los pasos previos⁷⁷.

2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

2.1.-HIPOTESIS

La ligadura quirúrgica del Ductus Arterioso Persistente (DAP) en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales planeada por un equipo multidisciplinar de neonatólogos, cardiólogos pediátricos, cirujanos cardiovasculares pediátricos y anestesiólogos pediátricos infantiles es un procedimiento seguro y reproducible en nuestro medio. Este procedimiento se verá afectado por factores dependientes del paciente y de la intervención

2.2.- OBJETIVOS

- 1.- Analizar la incidencia y epidemiología en nuestra población del Ductus Arterioso Persistente en recién nacidos prematuros en un periodo de seis años en HCUVA.
- 2.- Analizar la incidencia y epidemiología en nuestra población del cierre quirúrgico de DAP en recién nacidos de menos de 1500 gr. en el periodo 2008-2013 en HCUVA.
- 3.- Conocer el pronóstico a nivel hospitalario y a largo plazo de los pacientes intervenidos de ligadura quirúrgica del ductus arterial persistente.
- 4.- Analizar los factores que pudieran influir en la mortalidad y morbilidad de esta intervención en una población de neonatos de bajo y muy bajo peso al nacer.

5.- Valorar si alguno de estos factores que determinan la morbi-mortalidad de esta intervención pudiese usarse como elemento determinante en el algoritmo de decisión terapéutica de estos pacientes.

3. MATERIAL Y METODOS

3.1.- Población de estudio

Estudio retrospectivo donde se han recogidos todos los recién nacidos prematuros de menos de 1500 gr. de peso intervenidos de cierre de DAP en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatal (UCIN) en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca (HCUVA) desde enero del 2008 hasta diciembre de 2013. La mayor parte de los pacientes nacieron y estaban ingresados en la UCIN del HCUVA, pero algunos fueron trasladados desde hospitales cercanos sin unidad de cirugía cardiovascular infantil ni UCIN (Hospital Virgen del Rossel y Hospital Santa Lucia de Cartagena y Hospital General Universitario de Albacete).

3.1.1.-Datos de población

Los datos de población se han extraído de los registros hospitalarios de nacimientos durante el periodo en estudio (2008-2013). Los datos de incidencia de DAP se han obtenido de los registros hospitalarios de HCUVA a través del departamento de Documentación y Codificación del HCUVA, según el código de diagnóstico del CIE-9 de recién nacidos prematuros (765.1) y DAP en prematuros (747.0).

3.2.- Variables de estudio

3.2.1.- Variables preoperatorios

De las variables preoperatorias se han recogido datos administrativos y poblacionales, características clínicas, antropométricas, datos de manejo medico preoperatorio, datos hematológicos y ecocardiográficos:

Datos administrativos y poblacionales

-Nombre del paciente

-Numero de historia clínica

-Sexo

-Hospital de nacimiento

Características clínicas

-*Edad gestacional*: Tiempo de gestación calculada en semanas según fecha de última menstruación (FUR).

-*Indice de Apgar 1 y 5*: Indice usado para valorar a los recién nacidos justo tras el parto (Tabla 3.1). Indica que neonatos necesitan reanimación inmediata y predice la supervivencia en el periodo neonatal, de forma inversamente proporcional a la puntuación obtenida⁷⁸⁻⁸⁰. Se han anotado los valores al minuto (Apgar 1) y a los 5 minutos (Apgar 5).

Tabla 3.1.- Índice Apgar del recién nacido

| Signo | 0 | 1 | 2 |
|-------------------------|-------------|---------------------------|-------------------|
| Frecuencia cardiaca | Ausente | Menor de 100 | Mayor de 100 |
| Esfuerzo respiratorio | Ausente | Pobre, irregular | Bueno, llanto |
| Tono muscular | Flácido | Flexión leve extremidades | Movimiento activo |
| Respuesta a sonda nasal | Ausente | Gesticula | Tos |
| Color | Azul pálido | Extremidades azules | Rosado |

Los signos se evalúan a los 60 segundos y 5 minutos del nacimiento, asignándose a cada uno valores del 0 al 2 y se suman. Una puntuación de 10 indica el mejor estado posible del recién nacido, mientras que entre 0 y 3 indica reanimación inmediata.

-*Tipo de fecundación*: natural o reproducción asistida, definiendo esta como cualquier tipo de fecundación realizada con ayuda medica.

-*Gestación múltiple*: se ha recogido si el embarazo correspondía a un embarazo de un solo embrión o de más de uno

-*Síndrome de Down*: diagnostico genético de trisomía 21

-*Presencia de otros síndromes cromosómicos*

-*Valoración riesgo quirúrgico mediante método Aristóteles (ACCS)*. Para el estudio estadístico se ha convertido en variable dicotomía ($ACCS \geq 15$) (Ver en Resultados , sección 3.1).

Variables antropométricas:

-*Peso al nacimiento*

-*Percentil de peso al nacimiento*

-*Longitud al nacimiento*

-*Peso al momento de la cirugía*

Manejo preoperatorio:

-Edad al momento de la cirugía

-Ciclos de Ibuprofeno

-Dosis total de Ibuprofeno

-Administración de surfactante pulmonar

-Ventilación invasiva preoperatoria: Se ha considerado intubación previa, aquellos pacientes con IOT 24 horas previas a la intervención.

-Ventilación de Alta Frecuencia

-FiO2 preoperatoria

-Presión arterial media preoperatoria

-Amplitud de presión arterial preoperatoria

-Drogas vasoactivas preoperatorias: Necesidad de drogas inotrópicas 24 horas antes de la intervención

-Sepsis preoperatoria: La existencia de hemocultivo positivo, asociado a soporte farmacológico se ha considerado como sepsis.

Datos hematológicos:

-Recuento de plaquetas preoperatorios: Según hemograma realizado en las 24 horas previas a la intervención

-Hemoglobina preoperatoria: Según hemograma realizado en las 24 horas previas a la intervención

-Transfusión plaquetas preoperatoriamente: transfusión de uno o más pools de plaquetas en algún momento previo a la intervención

-Transfusión concentrado de hematíes preoperatoria: trasfusión de una o mas unidades de concentrado de hematíes en algún momento previo a la intervención.

Datos ecocardiográficos:

-Tamaño del ductus

-Relación Aurícula izquierda/Aorta (Ai/Ao)

-Diámetro telediastolico de Ventrículo Izquierdo preoperatorio (DdVI)

-Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) previa a la intervención.

-Shunt asociado: Existencia en la ecocardiografía de algún cortocircuito intracardiaco (CIA, CIV)

3.2.2.- Datos quirúrgicos y postoperatorios

Se han recogido datos de la intervención quirúrgica y de la estancia intrahospitalaria en UCIN y en hospitalización, así como de datos al alta hospitalaria y seguimiento en las diferentes secciones del centro hospitalario.

-Desgarro del DA durante intervención

-Lesión nervio recurrente durante intervención

-Lesión nervio frénico durante intervención

-FiO2 postoperatorio

-Transfusión concentrado de hematíes postoperatoria

-Transfusión postoperatoria de plaquetas

-Necesidad de drogas vasoactivas tras intervención

-Atelectasia

-Neumotórax

-Quilotorax

-*Recanalización DAP*: Valorado por ecocardiografía

-*Coartación de Aorta iatrogénica inmediata*

-*Neumonía postoperatoria*

-*Infección herida quirúrgica*

-*Sepsis postquirúrgica*: La existencia de hemocultivo positivo, asociado a soporte farmacológico se ha considerado como sepsis.

-*Días de Intubación orotraqueal*, tras la intervención

-*Días de ventilación no invasiva*

- *Días de nutrición parenteral*

-*Días de ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos*

-*Muerte intrahospitalaria*: Definida como exitus durante el ingreso o antes de 30 días tras el alta

-*DdVI postquirúrgica*: medido a las 24 horas de la intervención quirúrgica

-*Fracción de Eyección ventrículo izquierdo postquirúrgica*: medida a las 24 horas tras la intervención quirúrgica

-*Enfermedad pulmonar crónica (EPC)*

-*Enterocolitis necrotizante(ECN)*: Presencia de aire extraluminal a la radiografía durante el postoperatorio

-*Hemorragia intraventricular (HIV)*

-*Insuficiencia renal*: Definida como presencia de valores de creatinina en sangre mayores de 1 mg

-*Insuficiencia hepática*: Definida como prolongación del tiempo de protrombina mas del doble de lo normal

-*Parálisis recurrente diferida*

-*Parálisis frénica diferida*

-*Coartación de Aorta diferida*

-*Escoliosis*

-*Muerte diferida*: Definida como exitus mas allá de 30 días tras el alta hospitalaria

3.3 Protocolo de manejo

El protocolo de actuación que se ha aplicado es el Consenso Clínico de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología (SIBEN)¹⁸ sobre el DAP en recién nacidos pretermino (RNP) el cual tiene dos fases: prevención y tratamiento. La prevención se basa en restricción hidroelectrolítica buscando una pérdida diaria en la primera semana de 3-5% de peso.

En el neonato con DAP confirmado se inicia la fase de tratamiento manteniendo esta restricción de líquidos evitando a toda costa el exceso hídrico, aplicando una nutrición enteral trófica precoz. La pauta usada durante el periodo en estudio fue de Ibuprofeno, administrando 3 dosis endovenosas en total, en un periodo de tres días consecutivos. La administración fue de una cada 24 horas, siendo la primera de 10 mg/kg y las otras dos de 5 mg/kg. En caso de contraindicación para tratamiento medico, ausencia de respuesta al primer ciclo o gran afectación hemodinámica en RN de MBPN se indica cierre quirúrgico¹⁹.

3.4.- Calculo de riesgo quirúrgico. ACCS modificado

El calculo del ACCS se realizo preoperatoriamente. El Aristóteles Básico (ABC)⁷⁶ otorga al cierre quirúrgico de DAP una puntuación de 3 (mortalidad de 1, morbilidad de 1 y dificultad quirúrgica 1) englobándose en el nivel 1 de riesgo (Tabla 1-3). Para calcular el ACCS, a esta puntuación inicial le sumaremos los puntos relativos a los factores dependientes y los de los factores independientes de la intervención (anexo I, tablas I-1 y I-2), eliminando para estos últimos el limite máximo de 5 que establece el método Aristóteles publicado^{71,75} aplicando la modificación que realiza Chang para su estudio⁷⁷.

Para el análisis estadístico se ha realizado la conversión de esta variable continua a variable dicotómica usando el análisis mediante las curvas ROC (Ver en Resultados , sección 3.1). Con este hemos obtenido que el mejor punto de corte para mortalidad y morbilidad es una puntuación ACCS de 15. Dividimos esta variable continua según este punto de corte, convirtiéndola en categórica (ACCS mayor o igual a 15 o menor a 15).

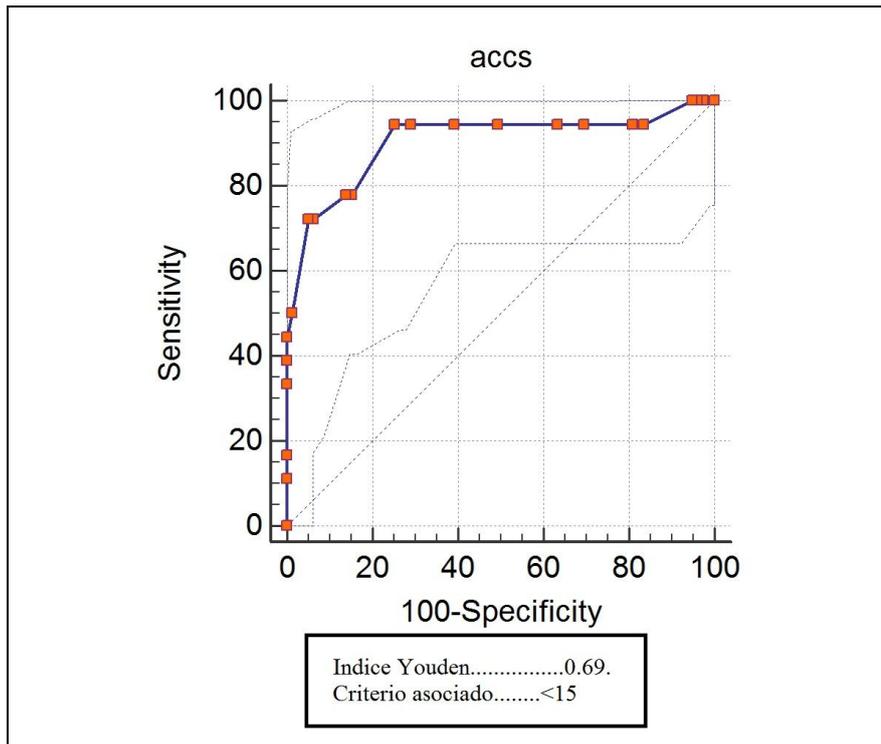


Figura 3.1.- Grafica de curva ROC para puntuación ACCS respecto a mortalidad. El criterio asociado marca el punto de corte con mayor sensibilidad y especificidad y con mayor Índice de Youden.

3.5.- Procedimiento quirúrgico

Todos los pacientes fueron intervenidos en la UCIN del Hospital Materno-Infantil del HCUVA (figura 3.2), directamente en la incubadora, en el mismo box en el que se encontraban ingresados, sin movilización del neonato, trasladándose el equipo quirúrgico a dichas dependencias, estando compuesto el equipo por 2 cirujanos cardiovasculares pediátricos, 2 enfermeras circulantes, instrumentista y anestesista pediátrico, además de

contar con el apoyo del pediatría asignado al cuidado del paciente y del personal de enfermería del box correspondiente.



Figura 3.2.- Box tipo de la UCIN con incubadora, respirador, sistemas de administración de fármacos endovenosos y de monitorización

La anestesia general fue inducida con etomidato y cisatracurio a dosis de 2 microgramos/kg/min asociando atropina previamente a movilización, y tras colocación del paciente en posición de decúbito lateral derecho, la anestesia es mantenida con

remifentanilo a 0,5 microgramos/kg/min durante la intervención. Los niños fueron intubados de forma nasal. La concentración inspiratoria de O₂ (FiO₂) fue mantenida entre 50% y 100% para mantener SaO₂ por encima de 90%, aumentando la FiO₂ en el momento del cierre del DAP. La administración de tramadol-metamizol junto con la anestesia con remifentanilo es usado para la analgesia intraoperatoria. Se dejan preparadas y conectadas una perfusión de adrenalina por vía central y un acceso para posible transfusión.

La profilaxis antibiótica que se aplica es la usada en los protocolos de UCIN de niños intubados y en mal estado general que consiste en la administración de vancomicina a dosis de 15 mg/kg cada 24 horas y amikacina a dosis de 7.5 mg/kg cada 24 horas. Aquellos con situación clínica estable que no entran dentro del protocolo se les administra cefazolina a dosis de 25 mg/kg cada 8 horas.

Todos los procedimientos han sido realizados por 2 cirujanos cardiovasculares infantiles a través de toracotomía posterolateral izquierda sin sección muscular. Con el paciente en posición de decúbito lateral derecho sobre un rodillo de elevación a nivel escapular y el brazo izquierdo sobre la cabeza.(Figura 3.3) se realizó incisión transversal desde línea axilar media hasta el vértice escapular y curvando ligeramente la línea de incisión desde este punto, yendo paralela al borde medial de la escápula y equidistante de la línea espinal media. Para preservar los músculos serrato anterior y dorsal ancho realizamos la disección de ambos en el triangulo de auscultación (Figura 3.4 y 3.5), separándolos sin necesidad de cortarlos. A través del 4^o-5^o espacio intercostal se accede a la cavidad torácica y de forma traspleural llegar a la zona del istmo aórtico, retrayendo el pulmón anteriormente⁶⁻⁹. La pleura parietal fue abierta justo encima de la aorta, con una

distancia de seguridad para preservar el nervio vago y recurrente laríngeo. Con disector y tijeras de Potts el DA es liberado de adherencias (figura 3.6) procediéndose al cierre del mismo con un clip de titanio de 6 mm (Ligaclip® MCA titanium clip 6.0 mm. Ethicon endo-surgery, LLC. Puerto Rico. USA) (figura 3.7 y 3.8). Solo se dejó drenaje pleural cuando se observó lesión parenquimatosa pulmonar o sangrado mayor de lo esperado. Las costillas se aproximaron con sutura monofilamento 2.0. Previo al cierre de se realizan maniobras de reclutamiento para eliminar atelectasias, usando sistema Jackson-Rees para evitar riesgo de barotrauma. Los músculos separados son cerrados con sutura continua monofilamento 3.0 y la piel con sutura intradérmica de monofilamento 4.0 (figura 3.9).



Figura 3.3.- Neonato colocado en posición de decúbito lateral derecho, anestesiado , intubado y monitorizado, preparado para intervención.

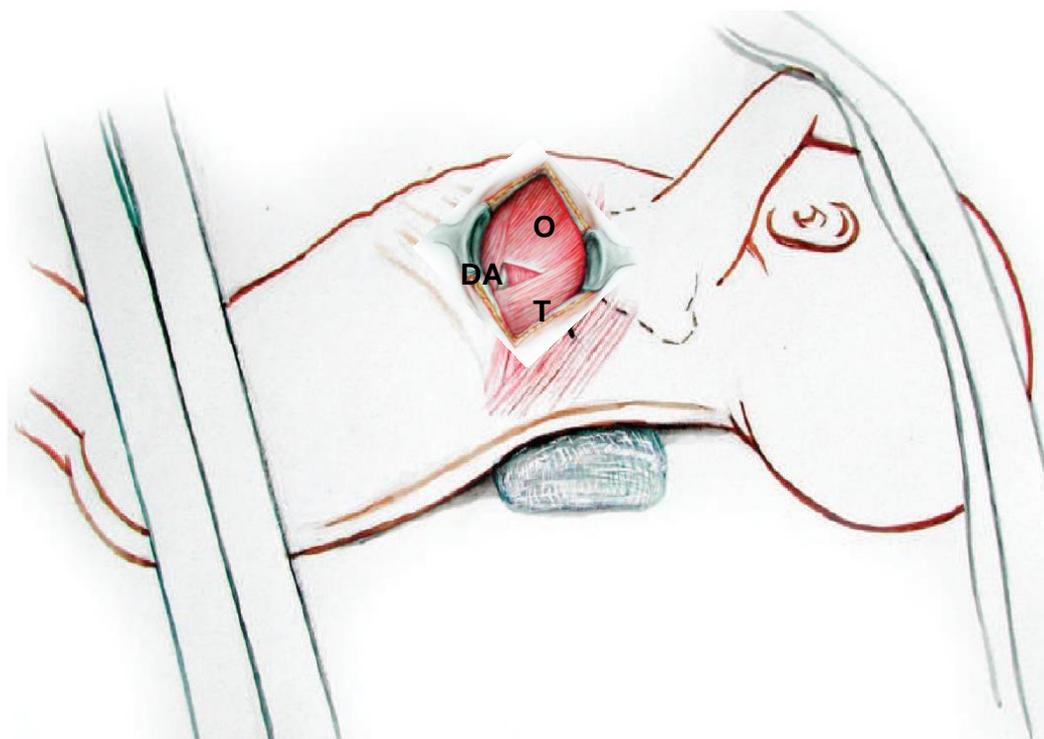


Figura 3.4. Esquema de posición del paciente y de la toracotomía postero-lateral izquierda. Exposición del triangulo de auscultación. DA, Musculo dorsal ancho; T, musculo Trapecio; O, Omoplato



Figura 3.5: Imagen de toracotomía postero-lateral izquierda y acceso a 4° espacio intercostal (*) a través del triangulo de auscultación, usando técnica de disección muscular sin sección de músculos serrato anterior y dorsal ancho.

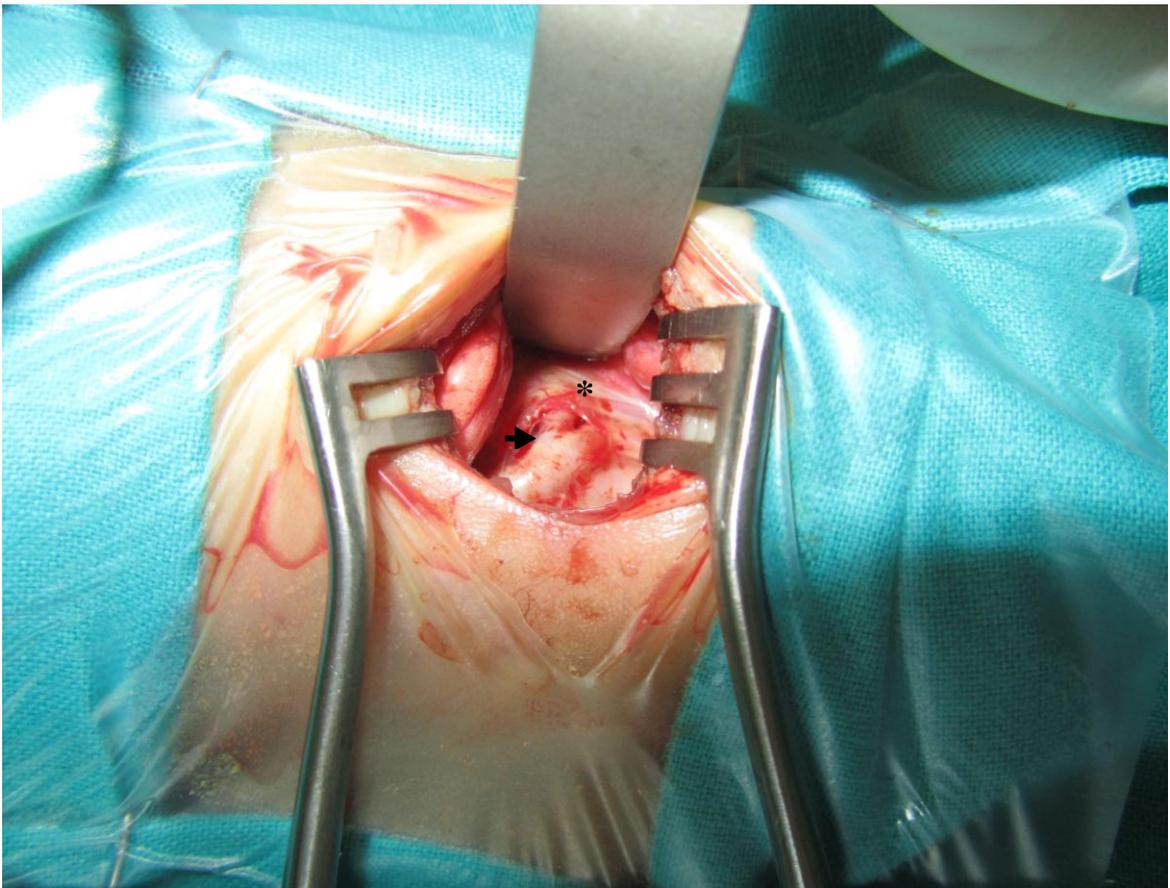


Figura 3.6: Visión desde el lugar del cirujano de la zona del istmo aórtico disecado con liberación completa de ductus (PDA)(➔). Nervio vago izquierdo (*)

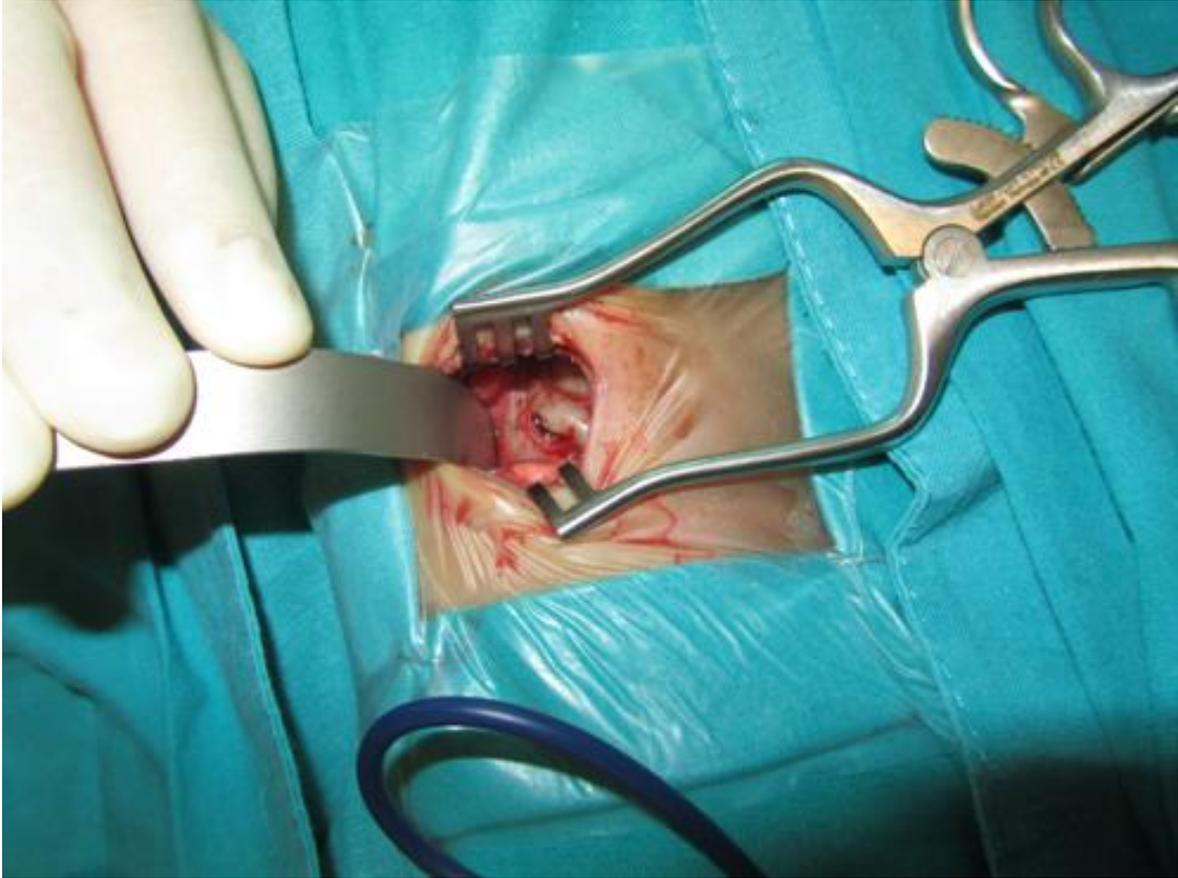


Figura 3.7: Vista del DAP cerrado con clip metálico



Figura 3.8: Dispositivo de aplicación de clip metálico (Ligacip® MCA titanium clip 6.0 mm. Ethicon endo-surgery, LLC. Puerto Rico. USA)

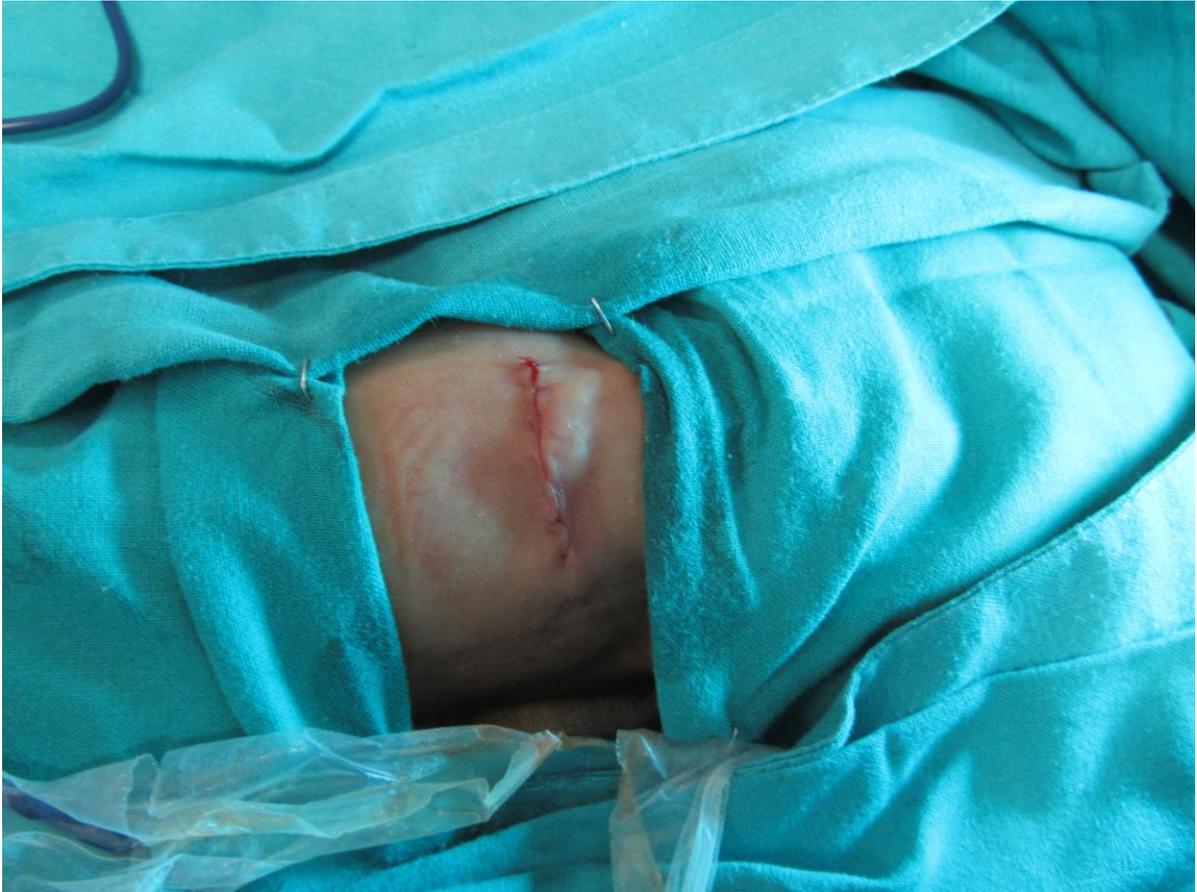


Figura 3.9: Visión del paciente tras la intervención con la herida de toracotomía cerrada

3.6. - Análisis estadístico

Las variables continuas con distribución normal se expresan como media \pm DS; las variables continuas sin distribución normal se presentan como mediana, percentiles y rango. Las variables categóricas se muestran como frecuencias y porcentajes. Las variables continuas con distribución normal se compararon con el test de la t de Student. Las variables continuas sin distribución normal se compararon con el test de la U de Mann-Whitney. La comparación entre si de dos variables continuas se realizó mediante las correlaciones bivariadas de Pearson. Las variables categóricas se compararon con la prueba exacta de Fisher o la prueba de chi-cuadrado. El análisis de regresión logística se realizó para determinar la asociación con la aparición de eventos adversos para cada uno de los potenciales factores de riesgo conocidos. El análisis de regresión logística multivariado (método escalonado hacia adelante) se utilizó para valorar asociaciones independientes, incluyendo factores significativos o cercanos a la significación estadística ($p < 0.10$) en el análisis univariado.

La conversión de variables continuas en categóricas dicotómicas se realizó aplicando las curvas ROC y el calculo del mejor punto de corte mediante el índice de Youden.

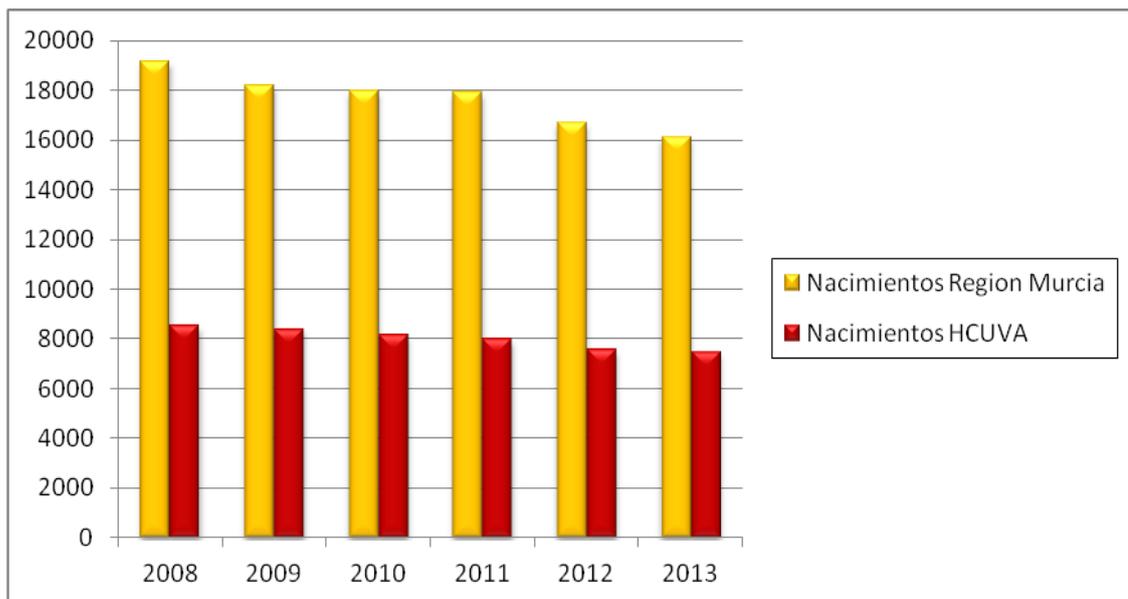
El análisis estadístico se realizó con el programa IBM SPSS statistics 20.0 para Windows (IBM Corporation, Chicago, Illinois, USA)). Un valor de $p < 0.05$ se consideró estadísticamente significativo. El calculo de Curvas ROC se realizo con el programa MedCalc® versión 7.2-Demo Copy (MedCalc Software bvba, Ostend Belgica).

4. RESULTADOS

A. ANALISIS DESCRIPTIVO

1.-Características de población a estudio

Durante el periodo a estudio, comprendido entre los años 2008-2013 se registraron en la región de Murcia un total de 105974 nacimientos con una media anual de 17662,3 nacimientos/año con un pico máximo de 19154 en el año 2008 y un mínimo en 2013 con 16105 nacimientos según se puede ver en la grafica 4.1. Esta misma tendencia se observa en los nacimientos registrados en el HCUVA, donde se registraron un total de 48085, y con un máximo en 2008 de 8544 nacimientos y un mínimo en 2013 de 7459 nacimientos (tabla 4.1).



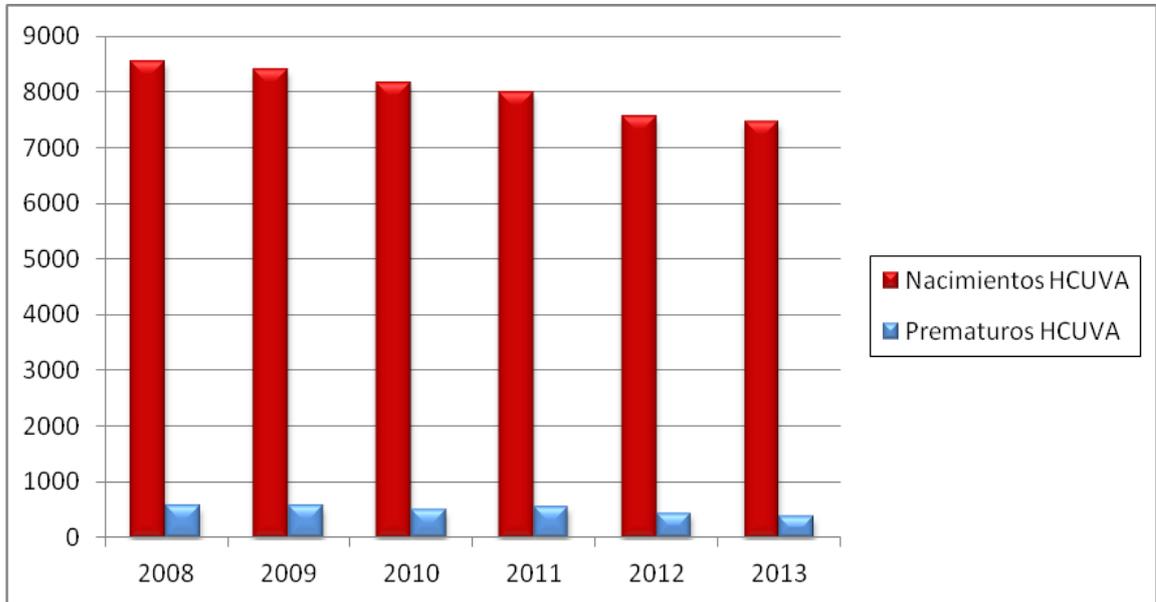
Grafica 4.1: Comparación por años de nacimientos en la Región de Murcia y en HCUVA

Tabla 4.1: Distribución por años de nacimientos y prematuros en la región y en HCUVA

| año | Nacimientos región | Nacimientos HCUVA | Prematuros* |
|--------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| 2008 | 19154 | 8544 | 560 (6.56%) |
| 2009 | 18175 | 8389 | 557(6.64%) |
| 2010 | 17959 | 8154 | 492(6.03%) |
| 2011 | 17899 | 7986 | 553(6.92%) |
| 2012 | 16682 | 7553 | 436(5.77%) |
| 2013 | 16105 | 7459 | 367(4.92%) |
| total | 105974 | 48085 | 2965(6.17%) |

*Datos en números absolutos y porcentaje de prematuros entre paréntesis sobre los nacidos en HCUVA

Centrándonos en los nacimientos de prematuros, estos oscilan entre 367 nacidos en 2013 y los 560 registrados en 2008. El total de prematuros fue de 2965 con una media de 494,17 prematuros/año, y un porcentaje del 6,17% del total de nacimientos en HCUVA en el periodo a estudio. Por años el máximo porcentaje lo encontramos en el 2011 con un 6,92% y el mínimo coincide con los valores absolutos en el año 2013 (4,92%)(tabla 4.1 y grafica 4.2)).



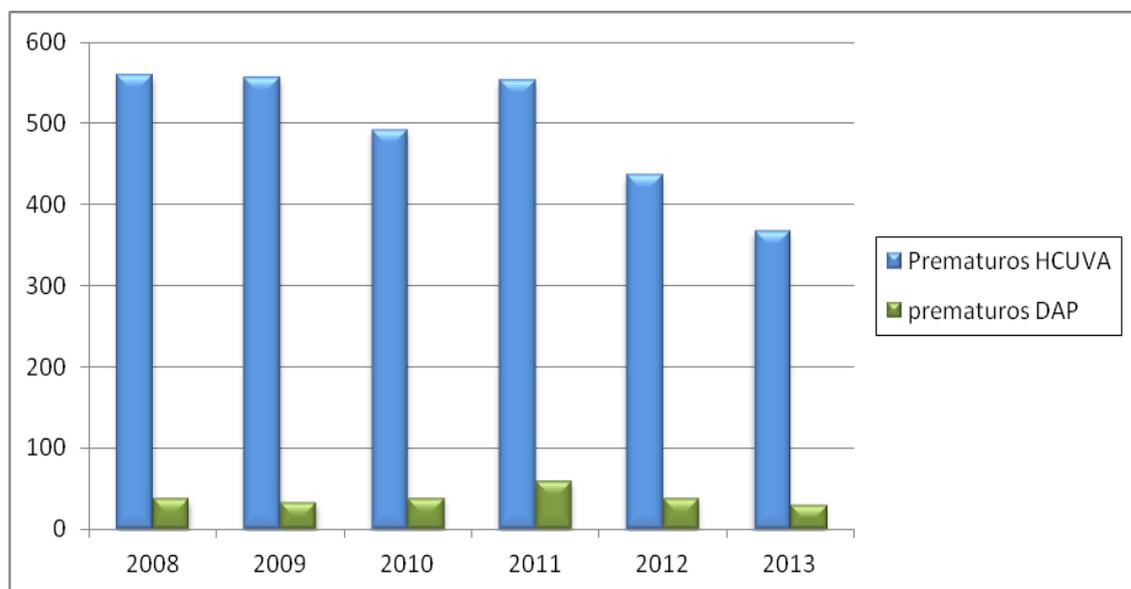
Grafica 4.2: Comparativa por años entre el total de nacimientos y nacimientos prematuros en HCUVA

Del total de 2965 prematuros, 233 fueron diagnosticados de DAP lo que representa el 7,86% del total de prematuros, siendo en 2011 el año en el que mas numero de diagnósticos se realizaron con 59 niños diagnosticados de DAP (10,7% de los recién nacidos prematuros) y en 2013 el año en el que menos con 29 (7,9%), aunque en cuanto al porcentaje de prematuros diagnosticados de DAP fue en el 2009 el año en el que se registró un menor porcentaje (5,9%) (tabla 4.2 y grafica 4.3). Todos estos niños fueron tratados con el protocolo de la SIBEN¹⁸.

Tabla 4.2: Distribución de prematuros intervenidos por años

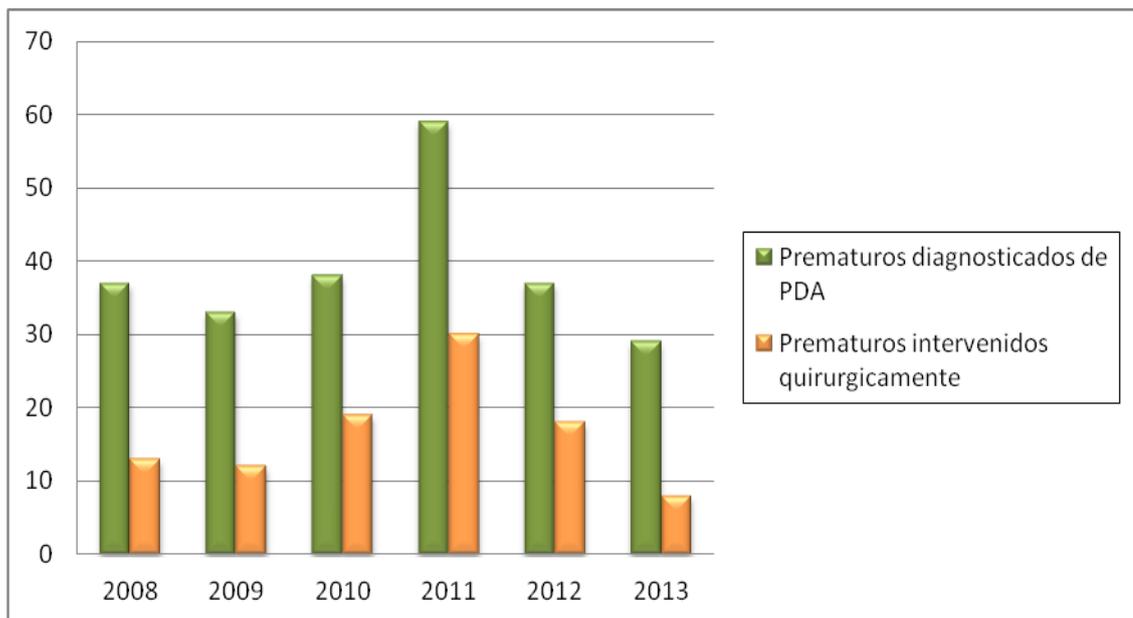
| año | Prematuros HCUVA | prematuros con DAP* | DAP intervenidos** |
|------|------------------|---------------------|--------------------|
| 2008 | 560 | 37(6.6%) | 13(35.14%) |
| 2009 | 557 | 33(5.9%) | 12(36.36%) |
| 2010 | 492 | 38(7.7%) | 19(50%) |
| 2011 | 553 | 59(10.7%) | 30(50.85%) |
| 2012 | 436 | 37(8.5%) | 18(48.67%) |
| 2013 | 367 | 29(7.9%) | 8(27.59%) |
| | 2965 | 233(7.9%) | 100(42.92%) |

*Porcentaje de prematuros diagnosticados de DAP respecto a prematuros HCUVA; **Porcentaje de DAP intervenidos sobre prematuros diagnosticados de DAP



Grafica 4.3: Comparación entre prematuros nacidos en HCUVA y diagnosticados de DAP

Finalmente la cifra de niños con DAP a los que fue necesario intervenir durante este periodo fue de 100 prematuros, con una media de 16,67 intervenciones/año, siendo en 2011 cuando se registró un mayor número de intervenciones con 30 intervenciones y el año que menos se realizaron fue en 2013 con 8 niños intervenidos. El porcentaje de niños prematuros diagnosticados de DAP intervenidos quirúrgicamente fue de 42,92% oscilando según años entre el 50,85% del 2011 y el 27,59% del 2013 (grafica 4.4).



Grafica 4.4: Comparación entre prematuros diagnosticados e intervenidos por años

2.-Características clínicas (Tabla 4.3)

La edad gestacional media de los recién nacidos fue de 26 semanas .El 18% de los pacientes no nacieron en HCUVA. La mediana del test de Apgar al primer minuto (Apgar1) fue de 6 (4-7) y a los 5 minutos (Apgar5) fue de 8 (7-9). Se encontró predominio del sexo masculino con un 59% de hombres. Veintitrés gestaciones fueron mediante reproducción asistida (23%). Un 28% de los niños nacieron de embarazo múltiple (n=28), de los que 23 fueron gemelares (23 %) y 5 fueron trillizos (5%). Uno de los paciente fue diagnosticado de trisomía 21 y otro fue diagnosticado de otro síndrome cromosómico (45 X,0 o síndrome de Turner). La puntuación media en la escala Aristóteles completa (ACCS) modificada fue de $14,02 \pm 2,48$ con un rango de puntuación entre 9 y 20.

Tabla 4.3: Características clínicas basales

| | |
|------------------------------|------------|
| Nacimiento fuera HCUVA | 18(18%) |
| Puntuación ACCS | 14,02±2,48 |
| Pacientes con ACCS ≥ 15 | 40(40%) |
| Apgar 1 | 6 (4-7) |
| Apgar 5 | 8 (7-9) |
| Fecundación artificial | 23(23%) |
| Sexo varón | 59(59%) |
| Síndrome Down | 1(1%) |
| Otros síndromes cromosómicos | 1(1%) |
| Edad gestacional (semanas) | 26.08±1.82 |
| Gestación múltiple | 28(28%) |

Los valores se expresan en Media±DS para puntuación ACCS y edad gestacional; mediana y percentiles 25-75 para puntuación en APGAR 1 y 5; y frecuencia y porcentaje para nacimientos fuera de HCUVA, ACCS mayor de 15 puntos, fecundación artificial, sexo varón y gestaciones múltiples. ACCS: Aristotle Comprehensive Complex Score.

3.- Variables antropométricas (Tabla 4.4)

El peso medio al nacimiento fue de 823,46±191,95 gramos, estando la mayoría de niños en el percentil 50 respecto al peso y la longitud media de los niños al nacimiento fue de 33,41±2,57 cm. Respecto al momento de la cirugía, el peso medio de los niños fue de 935,8±219,66 gr.

Tabla 4.4: Variables antropométricas.

| | |
|-----------------------------|---------------|
| Peso al nacimiento (gr) | 823,46±191,95 |
| Percentil peso | 50(50-75) |
| Longitud al nacimiento (cm) | 33,41±2,57 |
| Peso en cirugía (gr) | 935,8±219,66 |

Los valores se expresan en Media±DS para peso al nacimiento, longitud al nacimiento y peso en el momento de la cirugía; mediana y percentiles 25-75 para percentil de peso.

4.- Manejo preoperatorio (Tabla 4.5)

La mediana del tiempo de espera hasta la realización de la intervención fue de 15,5(11-21) días. Desde el punto de vista farmacológico, un 15 % de la población no recibió ningún ciclo de ibuprofeno, un 59% recibió un ciclo y un 25% recibió 2 o más ciclos, con una dosis total media de 18,4±13,02 mg. Respiratoriamente al 22% de los niños no se les administró ninguna dosis de surfactante al nacimiento, y al resto (78%) se les administró una o más dosis. El 88% necesitaron ventilación mecánica invasiva previo a la intervención, con una mediana de FiO₂ preoperatoria de 25% de O₂ y el 42% necesitaron ventilación de alta frecuencia en algún momento antes de la cirugía.

Más de la mitad de los niños necesitó administración de drogas vasoactivas y un 46% presentó un proceso séptico previo a la intervención.

La presión arterial media en el momento de la intervención fue de $34,3 \pm 11,94$ mmHg, con una amplitud sistólico-diastólica media de $30,34 \pm 8,11$ mmHg.

Tabla 4.5: Variables de manejo preoperatorio

| | |
|---|------------------|
| Edad al momento de cirugía (días) | 15,5(11-21) |
| Administración de ibuprofeno | 83(84.7%) |
| Dosis ibuprofeno (mg) | $18,4 \pm 13,02$ |
| Administración de surfactante | 77(77.8%) |
| Ventilación invasiva preoperatoria | 87(87.9%) |
| VAFO preoperatoria | 41(41.8%) |
| FiO2 preoperatorio (%O2) | 25(21-30) |
| Presión arterial media preoperatoria (mmHg) | $34,3 \pm 11,94$ |
| Amplitud presión sistó-diastólica (mmHg) | $30,34 \pm 8,11$ |
| Drogas vasoactivas preoperatorias | 52(54.2%) |
| Sepsis antes de intervención | 45(46.4%) |

Los valores se expresan en Media \pm DS para dosis de ibuprofeno, presión arterial media preoperatoria y amplitud sistó-diastólica; mediana y percentiles 25-75 para edad al momento de la cirugía y FiO2 preoperatorio; y frecuencia y porcentaje para administración de ibuprofeno, administración de surfactante, ventilación invasiva preoperatoria, VAFO preoperatoria, drogas vasoactivas preoperatorias y diagnóstico de sepsis antes de la intervención. VAFO: Ventilación de alta frecuencia. FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno

5.- Datos hematológicos (Tabla 4.6)

Preoperatoriamente, la hemoglobina media de la población fue de $10,94 \pm 1,74$ gr/dl y la mediana del recuento de plaquetas fue de $123.000(82,5-225,5)$ / μ L. Mas de 2/3 necesitaron transfusión de concentrado de hematíes preoperatoriamente y casi 1/3 necesitó transfusión de plaquetas.

Dentro de los datos postquirúrgicos destacar que alrededor del 68% necesitó transfusión de concentrado de hematíes y algo más del 25% transfusión de plaquetas.

Tabla 4.6: Datos hematológicos

| | |
|--------------------------------|------------------|
| Recuento plaquetas pre (x1000) | 123(82,5-225,5) |
| Hb preoperatoria (gr) | $10,94 \pm 1,74$ |
| Transfusión hematíes preop. | 59(67%) |
| Transfusión plaquetas preop. | 31(32,3%) |
| Transfusión hematíes postop. | 66(68%) |
| Transfusión plaquetas postop. | 25(25.7%) |

Los valores se expresan en Media \pm DS para Hb preoperatoria; mediana y percentiles 25-75 para recuento plaquetario preoperatorio; y frecuencia y porcentaje para transfusión de hematíes y plaquetas pre y postoperatoriamente. Hb: Hemoglobina.

6.- Datos ecocardiográficos (Tabla 4.7)

Los datos ecocardiográficos preoperatorios se tomaron 24 horas antes de la intervención, siendo el tamaño medio del ductus $3,1\pm 0,7$ mm con un rango entre 2 y 5 mm. La media de la relación entre aurícula izquierda y aorta para determinar la sobrecarga de volumen (Ai/Ao) fue de $1,5\pm 0,25$. El diámetro diastólico del ventrículo izquierdo medio fue de $13,4\pm 2,1$ mm y la fracción de eyección media de este fue de $75,9\pm 6,2\%$. En un tercio de los pacientes se observó comunicación intracardiaca tipo defecto septal interauricular.

Dentro del control ecocardiográfico a las 24 horas destacar la media de DdVI de $12,7\pm 2,13$ mm con una media de FEVI de $70,3\pm 7\%$.

Tabla 4.7: Datos ecocardiográficos

| | |
|-------------------|----------------|
| Tamaño DAP (mm) | $3,1\pm 0,7$ |
| Relación AI/Ao | $1,5\pm 0,25$ |
| DdVI preop. (mm) | $13,4\pm 2,1$ |
| FEVI preop. (%) | $75,9\pm 6,2$ |
| Shunt asociado | 32(41%) |
| DdVI postop. (mm) | $12,7\pm 2,13$ |
| FEVI postop. (%) | $70,3\pm 7$ |

Los valores se expresan en Media \pm DS para tamaño del DAP, relación AI/Ao, diámetro diastólico de VI y FEVI pre y postoperatorias; y frecuencia y porcentaje para existencia de shunts asociados. DAP: Persistencia Ductus Arterioso ;Relación AI/Ao: coeficiente entre tamaño de aurícula izquierda y aorta; DdVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

7.- Datos quirúrgicos y postquirúrgicos (Tabla 4.8)

Dentro de los datos recogidos tras la intervención cabría destacar que la mediana de días de intubación orotraqueal fue de 25 días(17,25-37,25) con una mediana de FiO₂ a las 24 horas de la intervención de 27% de O₂ (21-35) y una media de días de ventilación no invasiva de 20.6±15,9 días. La mediana de estancia en cuidados intensivos fue de 60 días (40-81,5) y en el hospital de 97 (65,5-127). Los niños estuvieron alimentados mediante sonda enteral una mediana de 23 días (18-30).

Respecto al manejo postquirúrgico cabría destacar que el 51% de los pacientes necesitaron apoyo de drogas vasoactivas durante las primeras horas.

Tabla 4.8: Datos postoperatorios

| | |
|--|------------------|
| Fio ₂ post (%O ₂) | 27 (21-35) |
| Drogas vasoactivas postop. | 47(48.4%) |
| Días IOT | 25 (17,25-37,25) |
| Días ventilación no invasiva | 20.6±15,9 |
| Días nutrición parenteral | 23 (18-30). |
| Días UCIN | 60 (40-81,5) |
| Días hospital | 97 (65,5-127). |

Los valores se expresan en Media±DS para los días de ventilación no invasiva; mediana y percentiles 25-75 para FiO₂ postoperatorio, días de IOT, días de nutrición parenteral, días de ingreso en UCIN y días de ingreso hospitalario; y frecuencia y porcentaje para administración de drogas vasoactivas postoperatoriamente. FiO₂: Fracción inspiratoria de oxígeno; IOT: Intubación orotraqueal; UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatal.

8.- Mortalidad y complicaciones (Tabla 4.9)

Ningún paciente falleció en quirófano, aunque la mortalidad intrahospitalaria (hasta 30 días tras alta hospitalaria) fue de 19 pacientes fallecidos (19%) a lo que habría que añadir 1 paciente fallecido durante el seguimiento (1%).

Dentro de las complicaciones postoperatorias precoces mencionar que 3 niños tuvieron rotura de ductus intraoperatoria (3%), sin ningún caso de rotura diferida. En 9 pacientes (9%) se observó lesión del nervio recurrente con parálisis de cuerda vocal. En ningún paciente se vio daño a nivel del nervio frénico. Tres niños presentaron neumotórax inmediato durante las primeras 24 horas (3%). La recanalización del DAP fue diagnosticada en 4 pacientes, cerrándose todos espontáneamente entre 1 y 13 meses tras la cirugía, sin presentar repercusión clínica, aunque una de los recién nacidos fue exitus a los 8 meses. Un paciente (1%) presentó coartación aórtica iatrogénica.

Entre las complicaciones postoperatorias tardías destacar la presencia de neumonía en 6 pacientes (6,1%), la herida quirúrgica se infectó en 5 (5,1%) y en 44 pacientes, el 45,4% del total, presentó un episodio de sepsis durante el ingreso postquirúrgico. Noventa niños, casi en 92%, fueron diagnosticados de enfermedad pulmonar crónica, la sexta parte de los niños presentaron enterocolitis necrotizante (15 niños) y un tercio hemorragia intraventricular (30 niños). Diecisiete niños presentaron insuficiencia renal y 8 niños (8%) presentaron insuficiencia hepática.

Tabla 4.9: Mortalidad y complicaciones

| | |
|------------------------------|-----------|
| Rotura quirúrgica DAP | 3(3%) |
| Lesión nervio recurrente | 9(9.1%) |
| Lesión nervio frénico | 0(0%) |
| Atelectasia | 0(0%) |
| Neumotórax | 3(3%) |
| Quilotorax | 0(0%) |
| Recanalización DAP | 4(4%) |
| Coartación inmediata | 1(1%) |
| Neumonía postoperatoria | 6(6.1%) |
| Infección herida | 5(5.1%) |
| Sepsis postoperatoria | 44(45.4%) |
| EPC | 90(91.8%) |
| ECN | 15(15.3%) |
| HIV | 30(30.6%) |
| Insuficiencia renal | 17(17.3%) |
| Insuficiencia hepática | 8(8.2%) |
| Parálisis recurrente tardía | 6(6.2%) |
| Parálisis frénica tardía | 0(0%) |
| Coartación diferida | 0(0%) |
| Escoliosis | 0(0%) |
| Mortalidad intrahospitalaria | 19(19.4%) |
| Mortalidad en seguimiento | 1(1,24%) |
| Morbilidad precoz | 54(55.7%) |
| Morbilidad tardía | 90(92.8%) |
| Morbilidad total | 91(94.8%) |

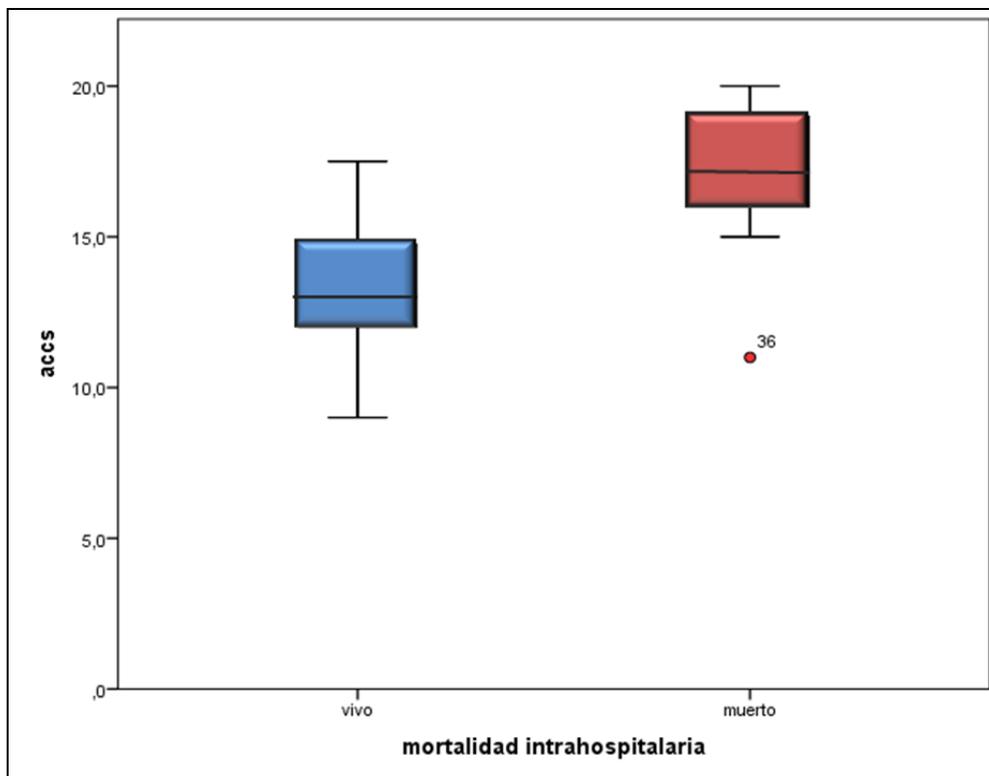
Los valores se expresan en frecuencia y porcentaje para todas las variables. PDA: Persistencia de ductus arterioso; EPC: Enfermedad pulmonar crónica; ECN: Enterocolitis necrotizante; HIV: Hemorragia intraventricular

B. ANALISIS DE PREDICTORES

1.- Análisis univariado

1.1.- Análisis predictores mortalidad hospitalaria

Dentro de las características clínicas (Tabla 4.10), encontramos que los niños fallecidos presentaban valores significativamente más elevados de ACCS ($p = 0.0001$) (gráfica 4.5), observando además que entre los niños fallecidos la incidencia de valores de $ACCS \geq 15$ era mayor ($p = 0.0001$). También encontramos mayor incidencia de niños con síndrome diferente al Down ($p = 0,04$).



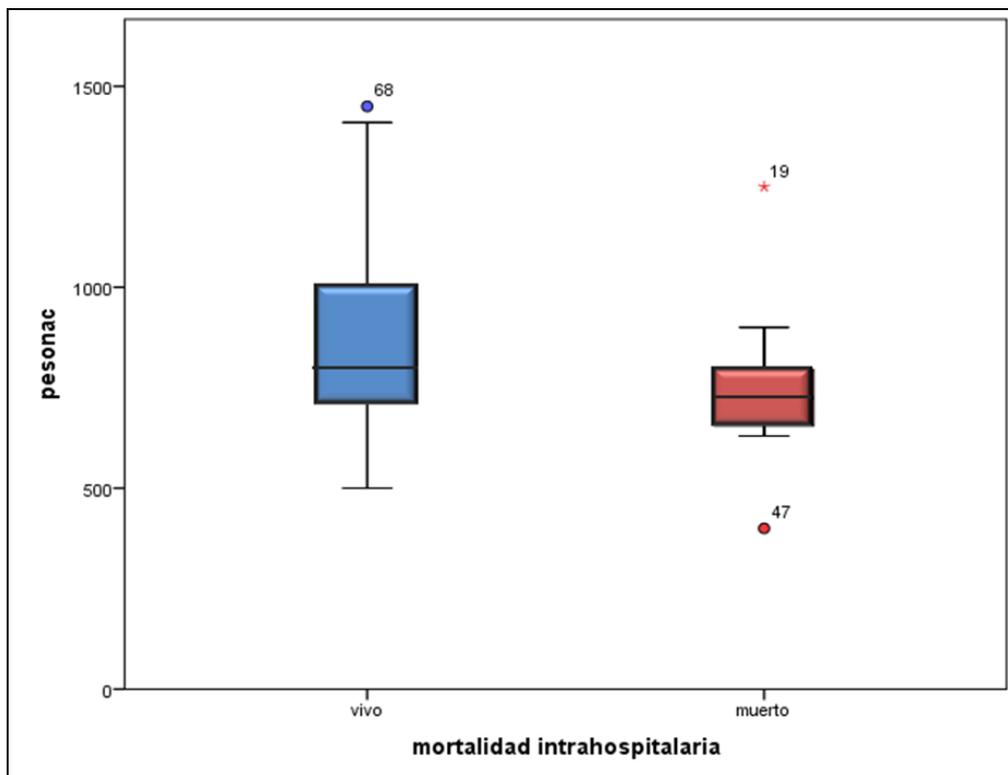
Gráfica 4.5: Comparativa de puntuación media del ACCS entre vivos y muertos

Tabla 4.10: Características clínicas basales. Análisis univariado para mortalidad

| | con evento(19) | sin evento(79) | p |
|------------------------------|----------------|----------------|--------|
| Nacimiento fuera HCUVA | 4(17,7%) | 14(21,1%) | 0,736 |
| ACCS | 17,25±2,27 | 13,33±1,91 | 0,0001 |
| ACCS ≥ 15 | 18(94,7%) | 23(29,19%) | 0,0001 |
| Apgar 1 | 5(3,25-6) | 6(4-7) | 0,123 |
| Apgar 5 | 8(5-9) | 8(7-9) | 0,393 |
| Fecundación artificial | 4(22.2%) | 18(22.8%) | 0,959 |
| Sexo varón | 10(52,6%) | 48(60,8%) | 0,518 |
| Síndrome Down | 0(0%) | 1(1.3%) | 0,622 |
| Otros síndromes cromosómicos | 1(5.3%) | 0(0%) | 0,04 |
| Edad gestacional | 25.99±2,51 | 26,12±1,64 | 0,786 |
| Gestación múltiple | 5(26.3%) | 22(27.8%) | 0,893 |

Los valores se expresan en Media±DS para puntuación ACCS y edad gestacional; mediana y percentiles 25-75 para puntuación en APGAR 1 y 5; y frecuencia y porcentaje para nacimientos fuera de HCUVA, ACCS mayor de 15 puntos, fecundación artificial, sexo varón y gestaciones múltiples. ACCS: Aristotle Comprehensive Complex Score.

En las variables antropométricas (Tabla 4.11), los niños que fallecían habían tenido un peso al nacimiento significativamente menor ($p=0,03$) (grafica 4.6), así como una menor longitud ($p=0,03$). El peso de los bebés en el momento de la intervención también se fue menor en los niños que fallecieron ($p=0,007$).



Grafica 4.6: Comparativa de pesos al nacimiento entre vivos y muertos

Tabla 4.11: Variables antropométricas. Análisis univariado para mortalidad

| | con evento(19) | sin evento(79) | p |
|-----------------------------|----------------|----------------|-------|
| Peso al nacimiento (gr) | 748.42±164.03 | 855.01±194.96 | 0,03 |
| Percentil peso | 50(8.75-75) | 50(50-75) | 0,574 |
| Longitud al nacimiento (cm) | 31,91±1,87 | 33,77±2,60 | 0,03 |
| Peso en cirugía (gr) | 814,84±185,56 | 965,77±219,54 | 0,007 |

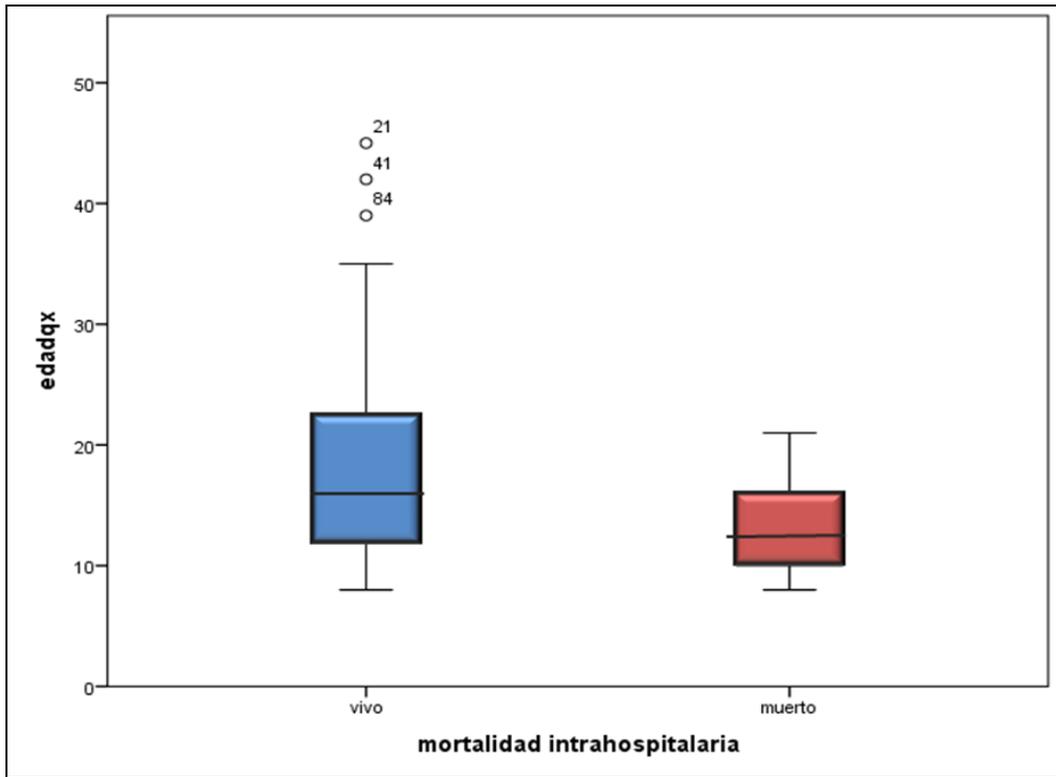
Los valores se expresan en Media±DS para peso al nacimiento, longitud al nacimiento y peso en el momento de la cirugía; mediana y percentiles 25-75 para percentil de peso.

Al analizar el manejo preoperatorio (Tabla 4.12), encontramos que los recién nacidos que tenían menos edad en el momento de la intervención ($p=0,024$) (grafica 4.7), los que necesitaron ventilación de alta frecuencia (VAFO) preoperatoriamente($p=0,004$), aquellos con mayor FiO_2 previa a la intervención ($p=0,003$), los que recibieron drogas vasoactivas de forma preoperatoria ($p=0,006$) y aquellos diagnosticados de sepsis antes de la intervención ($p=0,049$) presentaron una mayor incidencia de muerte.

Tabla 4.12: Variables de manejo preoperatorio. Análisis univariado de mortalidad

| | con evento(19) | sin evento(79) | p |
|---|----------------|----------------|-------|
| Edad al momento de cirugía (días) | 12.5(10-16.25) | 16(12-23) | 0,024 |
| Administración de ibuprofeno | 16(84.2%) | 66(84,6%) | 0,965 |
| Dosis ibuprofeno (mg) | 13,98±9,46 | 19,59±13,64 | 0,094 |
| Administración de surfactante | 13(72,2%) | 62(78,5%) | 0,567 |
| Ventilación invasiva preoperatoria | 18(100%) | 67(84.8%) | 0,077 |
| VAFO preoperatoria | 13(72.2%) | 28(35,4%) | 0,004 |
| FiO2 preoperatorio (%O2) | 30(25-40) | 24,5(21-30) | 0,003 |
| Presión arterial media preoperatoria (mmHg) | 32,69±8,57 | 34,64±12,64 | 0,601 |
| Amplitud sisto-diastolica (mmHg) | 27,69±6,84 | 30,96±8,32 | 0,193 |
| Drogas vasoactivas preoperatorias | 15(83,3%) | 37(47,4%) | 0,006 |
| Sepsis antes de intervención | 12(66,7%) | 32(41%) | 0,049 |

Los valores se expresan en Media±DS para dosis de ibuprofeno, presión arterial media preoperatoria y amplitud sisto-diastolica; mediana y percentiles 25-75 para edad al momento de la cirugía y FiO2 preoperatorio; y frecuencia y porcentaje para administración de ibuprofeno, administración de surfactante, ventilación invasiva preoperatoria, VAFO preoperatoria, drogas vasoactivas preoperatorias y diagnóstico de sepsis antes de la intervención . VAFO: Ventilación de alta frecuencia. FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno



Grafica 4.7: Comparación de edad media en el momento de la intervención entre vivos y muertos.

Dentro de los datos hematológicos pre y postquirúrgicos, presentaban mayor mortalidad los niños con menor recuento plaquetario en los controles previos a la intervención ($p=0,049$) y los que necesitaron transfusión de plaquetas tras la cirugía ($p=0,045$) (Tabla 4.13).

Tabla 4.13: Datos hematológicos. Análisis univariado de mortalidad

| | con evento(19) | sin evento(79) | p |
|--------------------------------|------------------|------------------|-------|
| Recuento plaquetas pre (x1000) | 95(50,5-170) | 128(90-231) | 0,049 |
| Hb preoperatoria (gr) | 10,97 \pm 2,34 | 10,92 \pm 1,63 | 0,919 |
| Transfusión hematíes pre | 12(66,7%) | 47(67,1%) | 0,969 |
| Transfusión plaquetas pre | 7(38,9%) | 24(30,8%) | 0,507 |
| Transfusión hematíes post | 13(72,2%) | 53(67,1%) | 0,673 |
| Transfusión plaquetas post | 8(44,4%) | 17(21,5%) | 0,045 |

Los valores se expresan en Media \pm DS para Hb preoperatoria; mediana y percentiles 25-75 para recuento plaquetario preoperatorio; y frecuencia y porcentaje para transfusión de hematíes y plaquetas pre y postoperatoriamente. Hb: Hemoglobina.

Sin embargo al analizar los datos ecocardiográficos perioperatorios no se encontró ninguna variable que afectase de forma significativa a la mortalidad (Tabla 4.14).

Tabla 4.14: Datos ecocardiográficos. Análisis Univariado de mortalidad

| | con evento(19) | sin evento(79) | p |
|-------------------------|----------------|----------------|-------|
| Tamaño DAP (mm) | 2,98±0,61 | 3,14±0,74 | 0,984 |
| Relación AI/Ao | 1,47±0,28 | 1,51±0,26 | 0,626 |
| DdVI preoperatorio(mm) | 12,52±1,72 | 13,54±2,23 | 0,127 |
| FEVI preoperatoria (%) | 75,87±6,75 | 75,98±6,13 | 0,949 |
| Shunt asociado | 8(53,3%) | 24(38,7%) | 0,302 |
| DdVI postoperatorio(mm) | 11,44±2,29 | 12,84±2,07 | 0,104 |
| FEVI postoperatoria (%) | 68,58±8,06 | 70,64±6,78 | 0,359 |

Los valores se expresan en Media±DS para tamaño del DAP, relación AI/Ao, diámetro diastólico de VI y FEVI pre y postoperatorias; y frecuencia y porcentaje para existencia de shunts asociados. DAP: Persistencia Ductus Arterioso ;Relación AI/Ao: coeficiente entre tamaño de aurícula izquierda y aorta; DdVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

Por otra parte presentaron significación estadística para mortalidad una FiO₂ elevada a las 24 horas tras la intervención(p=0,001), la necesidad de drogas vasoactivas después de la cirugía (p=0,0001), menor tiempo de ventilación no invasiva (p=0,0001) y mayor estancia en días tanto en UCI (p=0,0001) como hospitalaria (p=0,0001). (Tabla 4.15)

Tabla 4.15: Datos postoperatorios. Análisis univariado de mortalidad

| | con evento(19) | sin evento(79) | p |
|------------------------------|----------------|------------------|--------|
| FiO2 postoperatoria (%O2) | 35(30-60) | 25(21-30) | 0,001 |
| Drogas postoperatorias | 18(94,7%) | 29(37,2%) | 0,0001 |
| Días IOT | 22,5(6,75-29) | 25(17,75-40) | 0,336 |
| Días ventilación no invasiva | 6,5±14,66 | 24,3±14,13 | 0,0001 |
| Días nutrición parenteral | 20,5(17,75-26) | 23,5(18,75-31,5) | 0,338 |
| Días UCIN | 25(19-40) | 62,5(50-90,25) | 0,0001 |
| Días hospital | 25(19-40) | 108(89-136,5) | 0,0001 |

Los valores se expresan en Media±DS para los días de ventilación no invasiva; mediana y percentiles 25-75 para FiO2 postoperatorio, días de IOT, días de nutrición parenteral, días de ingreso en UCIN y días de ingreso hospitalario; y frecuencia y porcentaje para administración de drogas vasoactivas postoperatoriamente. FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno; IOT: Intubación orotraqueal; UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatal.

Entre las complicaciones (Tabla 4.16) la aparición de sepsis postoperatoria ($p=0,0001$), enterocolitis necrotizante ($p=0,0001$) y de insuficiencia hepática ($p=0,017$) se asociaban a una mayor incidencia de muerte. Analizando de forma conjunta estas complicaciones, los recién nacidos que presentaban cualquier complicación precoz siendo estas rotura quirúrgica, lesión del nervio frénico o del recurrente, atelectasia, neumotórax o quilotorax, coartación inmediata, recanalización del ductus, neumonía o infección de la herida o sepsis, tenían mayor riesgo de fallecer durante la estancia en el hospital ($p=0,009$), no siendo significativo el conjunto de complicaciones tardías o de de complicaciones totales.

Tabla 4.16: Complicaciones y morbilidad. Análisis univariado de mortalidad

| | con evento(19) | sin evento(79) | p |
|-----------------------------|----------------|----------------|--------|
| Rotura quirúrgica DAP | 0(0%) | 3(100%) | 0,388 |
| Lesión n. recurrente | 0(0%) | 9(11,4%) | 0,123 |
| Lesión n. frénico | 0 | 0 | x |
| Atelectasia | 0 | 0 | x |
| Neumotórax | 0(0%) | 3(3,8%) | 0,388 |
| Quilotorax | 0 | 0 | x |
| Recanalización | 1(5,3%) | 3(3,8%) | 0,772 |
| Coartación inmediata | 0(0%) | 1(1,3%) | 0,622 |
| Neumonía postoperatoria | 2(10,5%) | 4(5,1%) | 0,373 |
| Infección herida | 1(5,3%) | 4(5,1%) | 0,972 |
| Sepsis post | 15(83,3%) | 29(36,7%) | 0,0001 |
| EPC | 18(100%) | 71(89,9%) | 0,159 |
| ECN | 8(44,4%) | 7(8,9%) | 0,0001 |
| HIV | 8(44,4%) | 22(27,8%) | 0,169 |
| Insuficiencia renal | 5(27,8%) | 12(15,2%) | 0,205 |
| Insuficiencia hepática | 4(22,2%) | 4(5,1%) | 0,017 |
| Parálisis recurrente tardía | 0(0%) | 6(7,7%) | 0,224 |
| Parálisis frénica tardía | 0 | 0 | x |
| Coartación diferida | 0 | 0 | x |
| Escoliosis | 0 | 0 | x |
| Morbilidad precoz | 15(83,3%) | 39(49,4%) | 0,009 |
| Morbilidad tardía | 18(100%) | 71(91%) | 0,187 |
| Morbilidad total | 18(100%) | 73(93,6%) | 0,27 |

Los valores se expresan en frecuencia y porcentaje para todas las variables. DAP: Persistencia de ductus arterioso; EPC: Enfermedad pulmonar crónica; ECN: Enterocolitis necrotizante; HIV: Hemorragia intraventricular

1.2.- Análisis predictores mortalidad tardía

Solamente se registro un fallecimiento de forma tardía, fuera del periodo de hospitalización y al realizar el análisis estadístico, ninguna variable se relacionó de forma significativa con este.

1.3.- Análisis predictores de morbilidad precoz (Tablas 4.17-4.22)

Los pacientes que presentaron un evento agrupado de morbilidad precoz compuesto por rotura quirúrgica, lesión del nervio frénico o del recurrente, atelectasia, neumotórax o quilotorax, coartación inmediata, recanalización del ductus, neumonía o infección de la herida o sepsis, presentaban una mayor puntuación en el ACCS ($p=0,0001$), mayor incidencia de puntuaciones en el $\text{ACCS} \geq 15$ ($p=0,0001$) y mayor predisposición en niños varones ($p=0,049$) en las características clínicas.

Dentro de las variables de manejo preoperatorio encontramos mayor incidencia de VAFO preoperatoria ($p=0,003$), FiO_2 preoperatorias mas altas ($p=0,031$), episodios de sepsis ($p=0,01$) y necesidad de drogas vasoactivas antes de la intervención ($p=0,001$).

En el grupo de los datos hematológicos se han hallado significativos un recuento plaquetario menor ($p=0,003$), la necesidad de transfusión de plaquetas tanto previamente ($p=0,045$) como tras la intervención ($p=0,0001$) y la transfusión de concentrado de hematíes tras el cierre quirúrgico ($p=0,021$).

Entre los datos ecocardiográficos solo se ha encontrado como variable significativa el diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo (DDVI) siendo menor en pacientes con el evento conjunto ($p=0,006$).

Mayor FiO_2 a las 24 horas de la cirugía ($p=0,0001$), mayor incidencia de tratamiento con drogas vasoactivas en el postoperatorio ($p=0,0001$) y más días de intubación orotraqueal ($p=0,009$) y de nutrición parenteral ($p=0,024$) han resultado significativas dentro de las variables quirúrgicas y postquirúrgicas.

Tabla 4.17: Características clínicas. Análisis univariado para morbilidad precoz

| | con evento(54) | sin evento(43) | p |
|------------------------------|----------------|----------------|--------|
| Nacimiento fuera HCUVA | 7(13%) | 11(25,6%) | 0,112 |
| ACCS | 14,84±2,45 | 13,07±2,21 | 0,0001 |
| ACCS ≥ 15 | 31(57,4%) | 9(20,9%) | 0,0001 |
| Apgar 1 | 6(4-7) | 6(4-7) | 0,371 |
| Apgar 5 | 8(7-9) | 8(7-9) | 0,203 |
| Fecundación artificial | 15(27,8%) | 7(16,3%) | 0,179 |
| Sexo varón | 27(50%) | 13(30,2%) | 0,049 |
| Síndrome Down | 1(1,9%) | 0(0%) | 0,37 |
| Otros síndromes cromosómicos | 0(0%) | 1(2,3%) | 0,26 |
| Edad gestacional | 26,09±1,77 | 26,15±1,93 | 0,888 |
| Gestación múltiple | 17(31,5%) | 10(23,3%) | 0,369 |

Los valores se expresan en Media±DS para puntuación ACCS y edad gestacional; mediana y percentiles 25-75 para puntuación en APGAR 1 y 5; y frecuencia y porcentaje para nacimientos fuera de HCUVA, ACCS mayor de 15 puntos, fecundación artificial, sexo varón y gestaciones múltiples. ACCS: Aristotle Comprehensive Complex Score.

Tabla 4.18: Variables antropométricas: Análisis univariado de morbilidad precoz

| | con evento(54) | sin evento(43) | p |
|-----------------------------|----------------|----------------|-------|
| Peso al nacimiento (gr) | 824,81±202,28 | 848,86±184,43 | 0,547 |
| Percentil peso | 50(50-75) | 50(31,25-75) | 0,794 |
| Longitud al nacimiento (cm) | 32,93±2,61 | 33,94±2,47 | 0,14 |
| Peso en cirugía (gr) | 918,77±223,71 | 962,09±217,99 | 0,342 |

Los valores se expresan en Media±DS para peso al nacimiento, longitud al nacimiento y peso en el momento de la cirugía; mediana y percentiles 25-75 para percentil de peso

Tabla 4.19: Variables de manejo preoperatorio. Análisis univariado de morbilidad precoz

| | con evento(54) | sin evento(43) | p |
|---|----------------|----------------|-------|
| Edad al momento de cirugía (días) | 14(11-19,25) | 16(12-24) | 0,082 |
| Administración de ibuprofeno | 48(90,6%) | 33(76,7%) | 0,064 |
| Dosis ibuprofeno (mg) | 18,44±12,81 | 18,64±13,68 | 0,941 |
| Administración de surfactante | 43(79,6%) | 32(74,4%) | 0,543 |
| Ventilación invasiva preoperatoria | 50(92,6%) | 35(81,4%) | 0,096 |
| VAFO preoperatoria | 30(55,6%) | 11(25,6%) | 0,003 |
| FiO2 preoperatorio (%O2) | 28(21-30) | 22,5(21-27) | 0,031 |
| Presión arterial media preoperatoria (mmHg) | 32,18±10,37 | 36,9±13,39 | 0,106 |
| Amplitud sistó-diastólica (mmHg) | 29,18±8,54 | 31,8±7,41 | 0,189 |
| Drogas vasoactivas preoperatorias | 37(68,5%) | 15(35,7%) | 0,001 |
| Sepsis antes de intervención | 31(57,4%) | 13(31%) | 0,01 |

Los valores se expresan en Media±DS para dosis de ibuprofeno, presión arterial media preoperatoria y amplitud sistó-diastólica; mediana y percentiles 25-75 para edad al momento de la cirugía y FiO2 preoperatorio; y frecuencia y porcentaje para administración de ibuprofeno, administración de surfactante, ventilación invasiva preoperatoria, VAFO preoperatoria, drogas vasoactivas preoperatorias y diagnóstico de sepsis antes de la intervención. VAFO: Ventilación de alta frecuencia. FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno

Tabla 4.20: Datos hematológicos. Análisis univariado de morbilidad precoz

| | con evento(54) | sin evento(43) | p |
|--------------------------------------|----------------|----------------|--------|
| Recuento plaquetas preop. (x1000) | 113(67-173) | 188(94,5-303) | 0,003 |
| Hb preoperatoria (gr) | 11,04±1,83 | 10,78±1,67 | 0,484 |
| Transfusión hematíes preoperatoria | 34(70,8%) | 25(62,5%) | 0,408 |
| Transfusión plaquetas preoperatoria | 22(40,7%) | 9(21,4%) | 0,045 |
| Transfusión hematíes postoperatoria | 42(77,8%) | 24(55,8%) | 0,021 |
| Transfusión plaquetas postoperatoria | 22(40,7%) | 3(7%) | 0,0001 |

Los valores se expresan en Media±DS para Hb preoperatoria; mediana y percentiles 25-75 para recuento plaquetario preoperatorio; y frecuencia y porcentaje para transfusión de hematíes y plaquetas pre y postoperatoriamente. Hb: Hemoglobina.

Tabla 4.21: Datos ecocardiográficos. Análisis univariado de morbilidad precoz

| | con evento(54) | sin evento(43) | p |
|-------------------------|----------------|----------------|-------|
| Tamaño DAP (mm) | 3,04±0,66 | 3,21±0,77 | 0,263 |
| Relación Ai/Ao | 1,5±0,27 | 1,52±0,25 | 0,764 |
| DdVI preoperatorio(mm) | 12,77±1,97 | 14,14±2,18 | 0,006 |
| FEVI preoperatoria (%) | 76,54±5,76 | 75,03±6,69 | 0,302 |
| Shunt asociado | 18(43,9%) | 14(40%) | 0,731 |
| DdVI postoperatorio(mm) | 12,44±1,78 | 13,09±2,24 | 0,236 |
| FEVI postoperatoria (%) | 70,39±7,53 | 69,97±6,49 | 0,809 |

Los valores se expresan en Media±DS para tamaño del DAP, relación Ai/Ao, diámetro diastólico de VI y FEVI pre y postoperatorias; y frecuencia y porcentaje para existencia de shunts asociados. DAP: Persistencia Ductus Arterioso ;Relación Ai/Ao: coeficiente entre tamaño de aurícula izquierda y aorta; DdVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

Tabla 4.22: Datos postoperatorios. Análisis univariado de morbilidad precoz

| | con evento(54) | sin evento(43) | p |
|------------------------------|------------------|----------------|--------|
| FiO2 postop. (%O2) | 30(25-40) | 25(21-27) | 0,0001 |
| Drogas vasoactivas postop. | 37(68,5%) | 9(21,4%) | 0,0001 |
| Días IOT | 25,5(20-40) | 20(14-30,5) | 0,009 |
| Días ventilación no invasiva | 18,62±16,72 | 23,6±14,33 | 0,153 |
| Días nutrición parenteral | 25(18,75-33,25) | 20,5(16,5-24) | 0,024 |
| Días UCIN | 60(34-85,75) | 60(44-80) | 0,712 |
| Días hospital | 91,5(47,5-121,5) | 102(83,5-131) | 0,253 |

Los valores se expresan en Media±DS para los días de ventilación no invasiva; mediana y percentiles 25-75 para FiO2 postoperatorio, días de IOT, días de nutrición parenteral, días de ingreso en UCIN y días de ingreso hospitalario; y frecuencia y porcentaje para administración de drogas vasoactivas postoperatoriamente. FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno; IOT: Intubación orotraqueal; UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatal.

1.4.- Análisis predictores de morbilidad diferida (Tablas 4.23-4.28)

El evento agrupado de morbilidad diferida esta compuesto por enfermedad pulmonar crónica, enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, insuficiencia renal, insuficiencia hepática, parálisis tardía del recurrente, parálisis tardía del frénico, coartación de aorta diferida y escoliosis. Los pacientes que presentaron este evento tenían un menor peso al nacimiento ($p=0,047$), se les había administrado una menor dosis de ibuprofeno ($p=0,024$), tenían menor amplitud tensional sistolico-diastolica preoperatoria ($p=0,049$), se transfundieron mayor numero de concentrado de hematíes ($p=0,017$) y tuvieron mas días de intubación orotraqueal ($p=0,04$). Además tuvo tendencia a la significación, pero sin lograrla un nivel mayor de hemoglobina preoperatoria ($p=0,052$).

La presencia de cualquier complicación precoz no se relacionó de forma significativa con la aparición de complicaciones diferidas ($p=0,125$).

Tabla 4.23: Características clínicas. Análisis univariado de morbilidad diferida

| | con evento(90) | sin evento(7) | p |
|------------------------------|----------------|---------------|-------|
| Nacimiento fuera HCUVA | 14(15,6%) | 3(42,9%) | 0,067 |
| ACCS | 14,16±2,52 | 12,79±1,78 | 0,163 |
| ACCS ≥ 15 | 38(42,2%) | 2(28,6%) | 0,48 |
| Apgar 1 | 6(4-7) | 7(5-8) | 0,243 |
| Apgar 5 | 8(7-9) | 9(7-9) | 0,385 |
| Fecundación artificial | 23(25,6%) | 0(0%) | 0,126 |
| Sexo varón | 52(57,8%) | 5(71,4%) | 0,48 |
| Síndrome Down | 1(1,1%) | 0(0%) | 0,779 |
| Otros síndromes cromosómicos | 1(1,1%) | 0(0%) | 0,779 |
| Edad gestacional | 26,06±1,83 | 26,84±1,86 | 0,277 |
| Gestación múltiple | 26(28,9%) | 2(28,6%) | 0,986 |

Los valores se expresan en Media±DS para puntuación ACCS y edad gestacional; mediana y percentiles 25-75 para puntuación en APGAR 1 y 5; y frecuencia y porcentaje para nacimientos fuera de HCUVA, ACCS mayor de 15 puntos, fecundación artificial, sexo varón y gestaciones múltiples. ACCS: Aristotle Comprehensive Complex Score.

Tabla 4.24: Variables antropométricas. Análisis univariado de morbilidad diferida

| | con evento(90) | sin evento(7) | p |
|-----------------------------|----------------|----------------|-------|
| Peso al nacimiento (gr) | 825±187,77 | 975,86±231,21 | 0,047 |
| Percentil peso | 50(37,5-75) | 50(50-90) | 0,405 |
| Longitud al nacimiento (cm) | 33,43±2,56 | 33,17±3,4 | 0,867 |
| Peso en cirugía (gr) | 927,87±217,89 | 1067,86±237,52 | 0,107 |

Los valores se expresan en Media±DS para peso al nacimiento, longitud al nacimiento y peso en el momento de la cirugía; mediana y percentiles 25-75 para percentil de peso.

Tabla 4.25: Variables de manejo preoperatorio. análisis univariado de morbilidad diferida

| | con evento(90) | sin evento(7) | p |
|---|----------------|---------------|-------|
| Edad al momento de cirugía (días) | 15(11-20,25) | 16(10-28) | 0,967 |
| Ciclos ibuprofeno | 74(84,1%) | 6(85,7%) | 0,91 |
| Dosis ibuprofeno (mg) | 17,54±12,39 | 29,14±18,70 | 0,024 |
| Administración de surfactante | 70(77,8%) | 5(71,4%) | 0,699 |
| Ventilación invasiva preoperatoria | 80(88,9%) | 6(85,7%) | 0,799 |
| VAFO preoperatoria | 40(44,9%) | 1(14,3%) | 0,114 |
| FiO2 preoperatorio (%O2) | 25(21-30) | 24(21-35) | 0,896 |
| Presión arterial media preoperatoria (mmHg) | 33,63±11,23 | 42,2±18,7 | 0,123 |
| Amplitud sistodiastólica (mmHg) | 29,79±7,77 | 37,2±10,13 | 0,049 |
| Drogas vasoactivas preoperatorias | 48(54,5%) | 3(42,9%) | 0,551 |
| Sepsis antes de intervención | 41(46,1%) | 3(42,9%) | 0,87 |

Los valores se expresan en Media±DS para dosis de ibuprofeno, presión arterial media preoperatoria y amplitud sistodiastólica; mediana y percentiles 25-75 para edad al momento de la cirugía y FiO2 preoperatorio; y frecuencia y porcentaje para administración de ibuprofeno, administración de surfactante, ventilación invasiva preoperatoria, VAFO preoperatoria, drogas vasoactivas preoperatorias y diagnóstico de sepsis antes de la intervención. VAFO: Ventilación de alta frecuencia. FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno

Tabla 4.26: Datos hematológicos. Análisis univariado de morbilidad diferida

| | con evento(90) | sin evento(7) | p |
|--------------------------------------|------------------|---------------|-------|
| Recuento plaquetas preop. (x1000) | 123(79,75-225,5) | 102(76,5-202) | 0,496 |
| Hb preoperatoria (gr) | 11,01±1,72 | 9,57±1,85 | 0,052 |
| Transfusión hematíes preoperatoria | 56(69,1%) | 3(50%) | 0,333 |
| Transfusión plaquetas preoperatoria | 29(32,6%) | 2(33,3%) | 0,97 |
| Transfusión hematíes postoperatoria | 64(71,9%) | 2(28,6%) | 0,017 |
| Transfusión plaquetas postoperatoria | 25(28,1%) | 0(0%) | 0,103 |

Los valores se expresan en Media±DS para Hb preoperatoria; mediana y percentiles 25-75 para recuento plaquetario preoperatorio; y frecuencia y porcentaje para transfusión de hematíes y plaquetas pre y postoperatoriamente. Hb: Hemoglobina.

Tabla 4.27: Datos ecocardiográficos. Análisis univariado de morbilidad diferida

| | con evento(90) | sin evento(7) | p |
|--------------------------|----------------|---------------|-------|
| Tamaño DAP (mm) | 3,13±0,74 | 3±0,063 | 0,672 |
| Relación Ai/Ao | 1,51±0,26 | 1,51±0,27 | 0,993 |
| DdVI preoperatorio(mm) | 13,43±2,19 | 13,27±0,46 | 0,898 |
| FEVI preoperatoria(%) | 75,89±6,28 | 73,75±4,79 | 0,507 |
| Shunt asociado | 30(42,3%) | 2(33,3%) | 0,67 |
| DdVI postoperatorio (mm) | 12,78±2,05 | 12,2±1,69 | 0,693 |
| FEVI postoperatoria (%) | 70,21±7,07 | 70±7,04 | 0,949 |

Los valores se expresan en Media±DS para tamaño del PDA, relación AI/Ao, diámetro diastólico de VI y FEVI pre y postoperatorias; y frecuencia y porcentaje para existencia de shunts asociados. PDA: Persistencia Ductus Arterioso ;Relación AI/Ao: coeficiente entre tamaño de aurícula izquierda y aorta; DdVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

Tabla 4.28: Datos postoperatorios. Análisis univariado de morbilidad diferida

| | con evento(90) | sin evento(7) | p |
|------------------------------|----------------|-----------------|-------|
| FiO2 postoperatoria (%O2) | 28(21-35) | 21(21-28,75) | 0,079 |
| Drogas postoperatorias | 44(50%) | 2(28,6%) | 0,275 |
| Sepsis postquirúrgica | 43(48,3%) | 1(14,3%) | 0,082 |
| Días IOT | 25(18-40) | 15,5(7,25-17,5) | 0,04 |
| Días ventilación no invasiva | 13,2±12,44 | 21,07±16,05 | 0,285 |
| Días nutrición parenteral | 23(18,25-30) | 17(11,75-22,25) | 0,075 |
| Días UCIN | 60(41-84) | 48(28-64) | 0,215 |
| Días hospital | 102(68-130) | 83(44-90,5) | 0,098 |
| Morbilidad precoz | 52(58,4%) | 2(28,6%) | 0,125 |

Los valores se expresan en Media±DS para los días de ventilación no invasiva; mediana y percentiles 25-75 para FiO2 postoperatorio, días de IOT, días de nutrición parenteral, días de ingreso en UCIN y días de ingreso hospitalario; y frecuencia y porcentaje para administración de drogas vasoactivas postoperatoriamente. FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno; IOT: Intubación orotraqueal; UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatal.

1.5.- Análisis predictores de morbilidad total (Tablas 4.29-4.34)

Al analizar la presencia de cualquier tipo de complicación agrupada como morbilidad total (morbilidad precoz y morbilidad tardía) hemos encontrado que la necesidad de VAFO preoperatoriamente ($p=0,047$), una FiO_2 postoperatoria mas elevada ($p=0,013$) y un mayor numero de días de intubación orotraqueal ($p=0,002$) tenían relación de forma significativa con la presencia del evento. La puntuación en el ACCS presentaba tendencia a la significación pero sin llegar a esta ($p=0,07$).

Tabla 4.29: Características clínicas. Análisis univariado de morbilidad total

| | con evento(91) | sin evento(5) | p |
|------------------------------|----------------|---------------|-------|
| Nacimiento fuera HCUVA | 15(16,5%) | 2(40%) | 0,18 |
| ACCS | 14,18±2,51 | 12,1±1,59 | 0,071 |
| ACCS ≥ 15 | 26(28.6%) | 0(0%) | 0,162 |
| Apgar 1 | 6(4-7) | 7(4,5-8) | 0,332 |
| Apgar 5 | 8(7-9) | 9(6,5-9,5) | 0,382 |
| Fecundación artificial | 22(24,2%) | 0(0%) | 0,21 |
| Sexo varón | 52(57,1%) | 4(80%) | 0,313 |
| Síndrome Down | 1(1,1%) | 0(0%) | 0,814 |
| Otros síndromes cromosómicos | 1(1,1%) | 0(0%) | 0,814 |
| Edad gestacional | 26,12±1,86 | 26,18±1,47 | 0,945 |
| Gestación múltiple | 25(27,5%) | 2(40%) | 0,544 |

Los valores se expresan en Media±DS para puntuación ACCS y edad gestacional; mediana y percentiles 25-75 para puntuación en APGAR 1 y 5; y frecuencia y porcentaje para nacimientos fuera de HCUVA, ACCS mayor de 15 puntos, fecundación artificial, sexo varón y gestaciones múltiples. ACCS: Aristotle Comprehensive Complex Score.

Tabla 4.30: Variables antropométricas. Análisis univariado de morbilidad total

| | con evento(91) | sin evento(5) | p |
|-----------------------------|----------------|---------------|-------|
| Peso al nacimiento (gr) | 833,63±195,09 | 884,2±204,74 | 0,575 |
| Percentil peso | 50(50-75) | 50(37,5-70) | 0,844 |
| Longitud al nacimiento (cm) | 33,4±2,54 | 33,75±4,59 | 0,852 |
| Peso en cirugía (gr) | 935±223,92 | 1001±199,39 | 0,521 |

Los valores se expresan en Media±DS para peso al nacimiento, longitud al nacimiento y peso en el momento de la cirugía; mediana y percentiles 25-75 para percentil de peso.

Tabla 4.31: Manejo preoperatorio. Análisis univariado de morbilidad total

| | con evento(91) | sin evento(5) | p |
|---|----------------|---------------|-------|
| Edad al momento de cirugía (días) | 15(11-21) | 16(10-23,5) | 0,987 |
| Ciclos ibuprofeno | 76(84,4%) | 4(80%) | 0,791 |
| Dosis ibuprofeno (mg) | 18,26±13,19 | 20,80±13,08 | 0,676 |
| Administración de surfactante | 71(78%) | 3(60%) | 0,351 |
| Ventilación invasiva preoperatoria | 81(89%) | 4(80%) | 0,538 |
| VAFO preoperatoria | 41(45,1%) | 0(0) | 0,047 |
| FiO2 preoperatorio (%O2) | 25(21-30) | 22,5(21-36) | 0,629 |
| Presión arterial media preoperatoria (mmHg) | 34,16±11,86 | 36±14,49 | 0,767 |
| Amplitud sistodiastólica (mmHg) | 30,06±8,01 | 34,75±9,85 | 0,265 |
| Drogas vasoactivas preoperatorias | 48(53,3%) | 3(60%) | 0,771 |
| Sepsis antes de intervención | 42(46,2%) | 2(40%) | 0,788 |

Los valores se expresan en Media±DS para dosis de ibuprofeno, presión arterial media preoperatoria y amplitud sistodiastólica; mediana y percentiles 25-75 para edad al momento de la cirugía y FiO2 preoperatorio; y frecuencia y porcentaje para administración de ibuprofeno, administración de surfactante, ventilación invasiva preoperatoria, VAFO preoperatoria, drogas vasoactivas preoperatorias y diagnóstico de sepsis antes de la intervención. VAFO: Ventilación de alta frecuencia. FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno

Tabla 4.32: Datos hematológicos. Análisis univariado de morbilidad tardía

| | con evento(91) | sin evento(5) | p |
|-----------------------------------|----------------|----------------|-------|
| Recuento plaquetas preop. (x1000) | 121(80,5-222) | 102(57-183,75) | 0,469 |
| Hb preoperatoria (gr) | 10,97±1,74 | 9,67±2,1 | 0,152 |
| Transfusión hematíes preop. | 57(68,7%) | 2(50%) | 0,435 |
| Transfusión plaquetas preop. | 29(31,9%) | 2(50%) | 0,449 |
| Transfusión hematíes postop. | 64(70,3%) | 2(40%) | 0,154 |
| Transfusión plaquetas postop. | 25(27,5%) | 0(0) | 0,173 |

Los valores se expresan en Media±DS para Hb preoperatoria; mediana y percentiles 25-75 para recuento plaquetario preoperatorio; y frecuencia y porcentaje para trasfusión de hematíes y plaquetas pre y postoperatoriamente. Hb: Hemoglobina.

Tabla 4.33: Datos ecocardiográficos. Análisis univariado de morbilidad total

| | con evento(91) | sin evento(5) | p |
|--------------------------|----------------|---------------|-------|
| Tamaño DAP (mm) | 3,12±0,73 | 3,13±0,48 | 0,948 |
| Relación Ai/Ao | 1,51±0,226 | 1,43±0,14 | 0,538 |
| DdVI preoperatorio (mm) | 13,39±2,19 | 13,4±0,57 | 1 |
| FEVI preoperatorio(%) | 75,9±6,27 | 75±5 | 0,807 |
| Shunt asociado | 31(43,1%) | 1(25%) | 0,477 |
| DdVI postoperatorio (mm) | 12,78±2,05 | 12,2±1,69 | 0,693 |
| FEVI postoperatorio (%) | 70,28±7,04 | 68,33±7,64 | 0,642 |

Los valores se expresan en Media±DS para tamaño del DAP, relación Ai/Ao, diámetro diastólico de VI y FEVI pre y postoperatorias; y frecuencia y porcentaje para existencia de shunts asociados. DAP: Persistencia Ductus Arterioso ;Relación Ai/Ao: coeficiente entre tamaño de aurícula izquierda y aorta; DdVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo.

Tabla 4.34: Datos postoperatorios. Análisis univariado de morbilidad total

| | con evento(91) | sin evento(5) | p |
|------------------------------------|-------------------|------------------|-------|
| FiO2 postoperatoria (%O2) | 28(21-35) | 21(21-23) | 0,013 |
| Drogas vasoactivas postoperatorias | 45(50%) | 1(1%) | 0,191 |
| Días IOT | 25(18-39,5) | 11,5(5,75-15,75) | 0,002 |
| Días ventilación no invasiva | 20,68±16,05 | 19±13,53 | 0,859 |
| Días nutrición parenteral | 23(18-30) | 17(10-x) | 0,165 |
| Días UCIN | 60(40-83) | 60(48-x) | 0,958 |
| Días hospital | 100(65,25-129,75) | 90(83-x) | 0,49 |

Los valores se expresan en Media±DS para los días de ventilación no invasiva; mediana y percentiles 25-75 para FiO2 postoperatorio, días de IOT, días de nutrición parenteral, días de ingreso en UCIN y días de ingreso hospitalario; y frecuencia y porcentaje para administración de drogas vasoactivas postoperatoriamente. FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno; IOT: Intubación orotraqueal; UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatal.

2.- Análisis multivariado

El análisis de regresión logística binario multivariado (método escalonado hacia adelante) se utilizó para valorar asociaciones independientes, incluyendo factores significativos o cercanos a la significación estadística ($p < 0.10$) en el análisis univariado para todos los eventos estudiados (Tabla 4.35).

Tabla 4.35: Variables con p<0.1 en el análisis univariado

| | Mortalidad intra-hospitalaria | Morbilidad precoz | Morbilidad tardía | Morbilidad total |
|------------------------------|----------------------------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| ACCS | 0,0001 | 0,0001 | | 0,071 |
| ACCS \geq 15 | 0,0001 | 0,0001 | | |
| Sexo varón | | 0,049 | | |
| Otros síndromes cromosómicos | 0,04 | | | |
| Peso al nacimiento | 0,03 | | 0,047 | |
| Longitud al nacimiento | 0,03 | | | |
| Peso en cirugía | 0,007 | | | |
| Edad al momento de cirugía | 0,024 | | | |
| Dosis ibuprofeno | 0,094 | | 0,024 | |
| Ventilación invasiva | 0,077 | | | |
| VAFO preoperatoria | 0,004 | 0,003 | | 0,047 |
| FiO2 preoperatorio | 0,003 | 0,031 | | |
| Amplitud sistó-diastólica | | | 0,049 | |
| Drogas vasoactivas preop. | 0,006 | 0,001 | | |
| Sepsis antes de intervención | 0,049 | 0,01 | | |
| Plaquetas preop. (x1000) | 0,049 | 0,003 | | |
| Hb preoperatoria | | | 0,052 | |
| Trasfusión plaquetas preop. | | 0,045 | | |
| Trasfusión hematíes postop. | | 0,021 | 0,017 | |
| Trasfusión plaquetas postop. | 0,045 | 0,0001 | | |
| DdVI preop. | | 0,006 | | |
| Fio2 postop. | 0,001 | 0,0001 | | 0,013 |
| Drogas vasoactivas postop. | 0,0001 | 0,0001 | | |
| Días IOT | | 0,009 | 0,04 | 0,002 |
| Días ventilación no invasiva | 0,0001 | | | |
| Días nutrición parenteral | | 0,024 | 0,075 | |
| Días UCIN | 0,0001 | | | |
| Días hospital | 0,0001 | | 0,098 | |
| Sepsis postop. | 0,0001 | | | |
| ECN | 0,0001 | | | |
| Insuficiencia hepática | 0,017 | | | |
| Morbilidad precoz | 0,009 | | | |

ACCS: Aristotle Comprehensive Complex Score. VAFO: Ventilación de alta frecuencia. FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno. Hb: Hemoglobina. DdVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; FEVI: fracción de eyección de ventrículo izquierdo. FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno; IOT: Intubación orotraqueal; UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatal. ECN: Enterocolitis necrotizante

2.1.- Predictores independientes de muerte intrahospitalaria(Tabla 4.36)

El análisis de regresión logística binario para el evento primario de muerte intrahospitalaria muestra que los pacientes con mayor puntuación en el ACCS ($p=0.0001$; RR 2.8; IC (1.73-4.59)) y los que tenían menos edad (en días) en el momento de la cirugía ($p=0.04$; RR 1.19; IC (1.01-1.42)) presentaron mayor incidencia, de forma independiente, de muerte durante el ingreso hospitalario. También se ha demostrado al analizar la variable ACCS de forma dicotómica con el punto de corte en 15 (ver análisis mediante curva ROC) que aquellos con puntuación mayor o igual a 15 tenían un mayor riesgo de mortalidad intrahospitalaria ($p=0.0001$; RR 30.30; IC (6.45-142.86)) .

Además, al realizar el análisis multivariante excluyendo la variable ACCS (ACCS incluye en su calculo algunas de las otras variables del análisis y esto podría distorsionar el resultado de este estudio estadístico-Ver Anexo I), se obtiene que la presencia de episodio séptico tras la intervención muestra una significación estadística ($p=0.042$; RR 25.64; IC (1.13-500)), así como la estancia hospitalaria ($p=0.006$; RR 1.04; IC (1.01-1.08)). El peso en el momento de la intervención aunque no muestra una significación estadística, si que presenta una tendencia clara hacia la significación ($p=0,06$); RR 1.01; IC(0.99-1.03)).

Tabla 4.36: Análisis de regresión logística para evento primario de muerte hospitalaria

| | Univariado (p) | Multivariado (p) | Riesgo relativo (IC 95%) |
|------------------------------|-------------------|---------------------|--------------------------|
| ACCS | 0,0001 | 0.0001 | 2.8(1.73-4.59) |
| ACCS \geq 15 | 0,0001 | 0.0001 | 30.30(6.45-142.86) |
| Edad en cirugía(días) | 0,0024 | 0.04 | 1.19(1.01-1.42) |
| Sepsis postquirúrgica | 0,0001 | 0.042* | 25.64(1.13-500) |
| Días hospital | 0.0001 | 0.006* | 1.04(1.01-1.08) |
| Peso en cirugía (gr) | 0,007 | 0.06* | 1.01(0.99-1.03) |
| Otros síndromes cromosómicos | 0,04 | | |
| Peso al nacimiento | 0,03 | | |
| Longitud al nacimiento | 0,03 | | |
| Dosis ibuprofeno | 0,094 | | |
| Ventilación invasiva | 0,077 | | |
| VAFO preoperatoria | 0,004 | | |
| FiO2 preoperatorio | 0,003 | | |
| Drogas vasoactivas preop. | 0,006 | | |
| Plaquetas preop. (x1000) | 0,049 | | |
| Trasfusión plaquetas postop. | 0,045 | | |
| Fio2 postop. | 0,001 | | |
| Drogas vasoactivas postop. | 0,0001 | | |
| Días ventilación no invasiva | 0,0001 | | |
| Días UCIN | 0,0001 | | |
| Sepsis postop. | 0,0001 | | |
| ECN | 0,0001 | | |
| Insuficiencia hepática | 0,017 | | |
| Morbilidad precoz | 0,009 | | |

*Análisis multivariado excluyendo la variable ACCS. ACCS: Aristotle Comprehensive Complex Score; VAFO: Ventilación alta frecuencia; FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno; UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatal; ECN: Enterocolitis necrotizante.

2.2.- Predictores independientes de morbilidad precoz (Tabla 4.37)

Cuando analizamos mediante regresión logística binaria las complicaciones inmediatas, encontramos que aparecen como predictores con significación estadística e independiente de dicho evento la necesidad de administración de drogas vasoactivas antes de la intervención ($p=0.011$; RR 10.47; IC (1.71-64.02)); la transfusión de plaquetas preoperatoriamente ($p=0.027$; RR 14.29; IC (1.35-142.86)) y postoperatoriamente ($p=0.014$; RR 117.13; IC (2.64-5188.87)) y el diámetro diastólico del ventrículo izquierdo previo a la intervención ($p=0.05$; RR 1.59; IC (0.99-2.53)).

Tabla 4.37: Análisis de regresión logística para morbilidad precoz

| | Univariado (p) | Multivariado (p) | Riesgo relativo(IC 95%) |
|--------------------------------|----------------|------------------|-------------------------|
| Drogas vasoactivas | 0.001 | 0.011 | 10.47(1.71-64.02) |
| Trasfusión plaquetas preop. | 0.045 | 0.027 | 14.29(1.35-142.86) |
| Trasfusión plaquetas postop. | 0.0001 | 0.014 | 117.13(2.64-5188.87) |
| DdVI preop. | 0.006 | 0.05 | 1.59(0.99-2.53) |
| ACCS | 0.0001 | | |
| ACCS ≥ 15 | 0.0001 | | |
| Sexo varón | 0.049 | | |
| VAFO preoperatoria | 0.003 | | |
| FiO ₂ preoperatorio | 0.031 | | |
| Sepsis preoperatoria | 0.01 | | |
| Plaquetas preop. (x1000) | 0.003 | | |
| Trasfusión hematíes postop. | 0.021 | | |
| FiO ₂ postop. | 0.0001 | | |
| Drogas postop. | 0.0001 | | |
| Días IOT | 0.009 | | |
| Días nutrición parenteral | 0.024 | | |

ACCS: Aristotle Comprehensive Complex Score; VAFO: Ventilación alta frecuencia; FiO₂: Fracción inspiratoria de oxígeno; DdVI: Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; IOT: Intubación orotraqueal

2.3.- Predictores independientes de morbilidad tardía

Al analizar la morbilidad diferida mediante regresión logística, hallamos que los niños con menor amplitud sisto-diastólica al nacimiento ($p=0.017$; RR 1.35; IC (1.05-1.73)) presentaron mayor incidencia de forma independiente de presentar algún tipo de complicación tardía. (Tabla 4.38)

Tabla 4.38: Análisis de regresión logística para evento primario de morbilidad tardía

| | Univariado (p) | Multivariado (p) | Riesgo relativo(IC 95%) |
|-----------------------------------|-------------------|---------------------|----------------------------|
| Amplitud presión sisto-diastólica | 0.049 | 0.017 | 1.35(1.05-1.73) |
| Peso al nacimiento | 0.047 | | |
| Dosis ibuprofeno | 0.024 | | |
| Hb preoperatoria | 0.052 | | |
| Trasfusión hematíes postop. | 0.017 | | |
| Días IOT | 0.04 | | |
| Días nutrición parenteral | 0.075 | | |
| Días hospital | 0.098 | | |

Hb: Hemoglobina; IOT: Intubación orotraqueal

2.4.- Predictores independientes de morbilidad total.

El análisis de regresión logística binario para el evento “morbilidad total” demuestra que los días de intubación orotraqueal ($p=0.033$; RR 1.19; IC(1.01-1.39)) tienen una relación estadística e independiente con la presencia de cualquier tipo de complicación tanto precoz como diferida.

3.- Análisis de curvas operador receptor (ROC) para variables continuas.

Analizamos las variables continuas significativas para mortalidad, morbilidad precoz y morbilidad tardía, pudiendo convertirlas en categóricas. La curvas ROC nos permite obtener el mejor punto de corte (aquel que ofrece mejor sensibilidad y especificidad para el evento) para convertirlas en categóricas.

3.1.- Curvas ROC para Mortalidad. Tabla 4.39

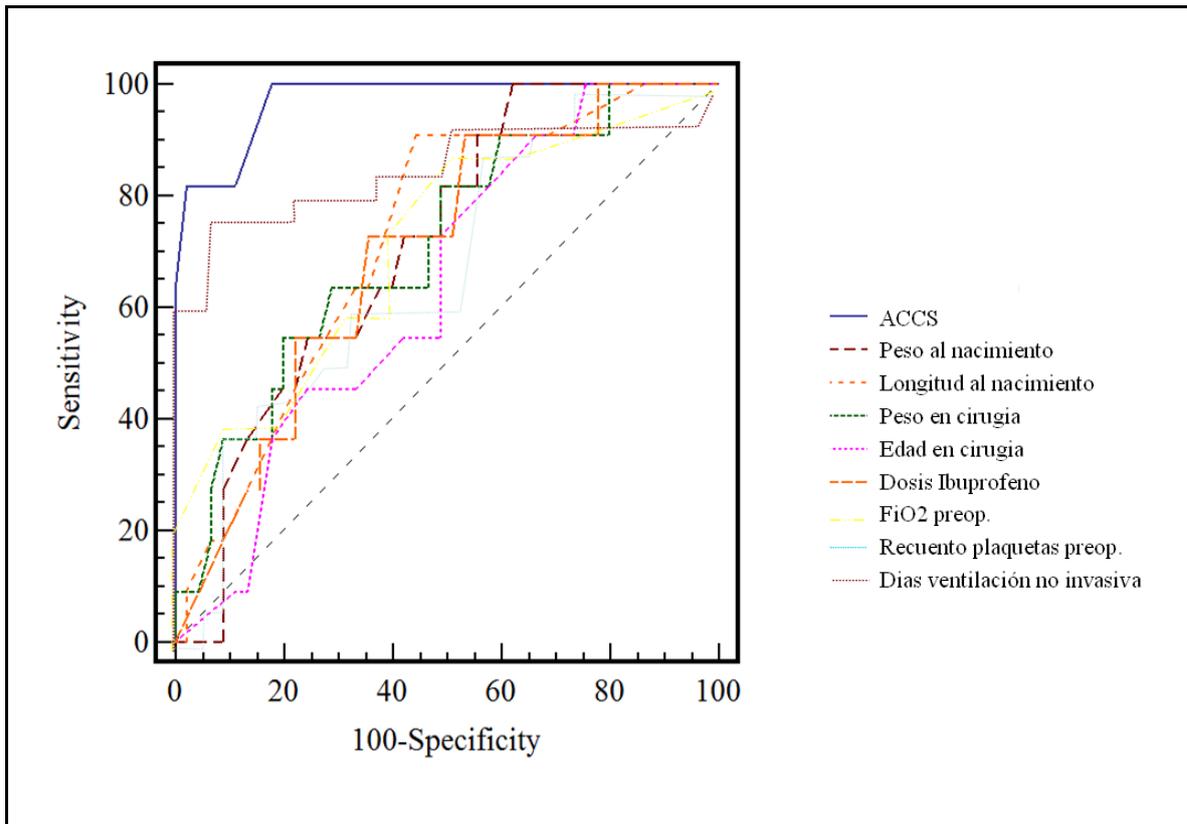
El análisis mediante curva ROC para el evento “mortalidad intrahospitalaria” muestra como mejor punto de corte para ACCS una puntuación de 15, para el peso al nacimiento de 900 gr., para la longitud al nacimiento de 33 cm., para el peso en el momento de la cirugía de 820 gr., para la edad en la cirugía de 17 días, para la dosis de ibuprofeno de 15 mg., para FiO2 previa a la intervención de 25%, para las plaquetas de 98.000, para los días de intubación no invasiva de 1 día. De todas ellas la que mayor área bajo la curva presentaba era la curva para ACCS (Grafica 4.8). Dividimos esta variable

continua según este punto de corte, convirtiéndola en categórica (ACCS mayor o igual a 15 o menor a 15). Con esta variable realizamos análisis univariado para muerte, encontrando que presentaba significación estadística ($p < 0,0001$). Al realizar el análisis multivariado de regresión logística binaria también se encontró significación estadística ($p = 0,003$)

Tabla 4.39: Análisis mediante curva ROC de variables continuas significativas para mortalidad hospitalaria

| | Punto de corte | Área bajo la curva |
|--------------------------------|----------------|--------------------|
| ACCS | 15 | 0.904 |
| Peso al nacimiento (gr) | 900 | 0.664 |
| Longitud al nacimiento (cm) | 33 | 0.708 |
| Peso en cirugía (gr) | 820 | 0.692 |
| Edad al momento de cirugía | 17 | 0.671 |
| Dosis ibuprofeno (mg) | 15 | 0.649 |
| FiO2 preoperatorio (% O2) | 25 | 0.740 |
| Recuento plaquetas pre (x1000) | 98 | 0.652 |
| Días ventilación no invasiva | 1 | 0.880 |

ACCS: Aristotle Comprehensive Complex Score; FiO2: Fracción inspiratoria de oxígeno.



Gráfica 4.8: Gráfica comparativa de las Áreas bajo la curva de las variables continuas significativas

3.2.- Curvas ROC para Morbilidad precoz.

Al analizar las variables continuas con relación estadísticamente significativas para morbilidad precoz, hemos determinado los valores con mayor sensibilidad y especificidad de cada una y el área bajo la curva de cada una (tabla 4.40). Hallamos que el ACCS presentaban una mayor área (0,703). En el análisis multivariado de regresión logística al transformarla en variable categórica no resultaba significativa.

Tabla 4.40: Análisis mediante curva ROC de variables continuas significativas para morbilidad precoz

| | Punto de corte | Área bajo la curva |
|--|----------------|--------------------|
| ACCS | 15 | 0.703 |
| FiO ₂ preoperatoria (%O ₂) | 26 | 0.638 |
| Plaquetas preoperatorios (x1000) | 201 | 0.68 |
| FiO ₂ postoperatoria (%O ₂) | 28 | 0.691 |
| DdVI | 12.3 | 0.674 |
| Días de IOT | 18 | 0.664 |
| Días nutrición parenteral | 24 | 0.648 |

ACCS: Aristotle Comprehensive Complex Score; FiO₂: Fracción inspiratoria de oxígeno; DdVI: Diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; IOT: Intubación orotraqueal

3.3.- Curvas ROC para morbilidad tardía.

El análisis de las variables continuas significativas para morbilidad tardía mediante curva ROC (Tabla 4.41) para determinar el punto de corte estadístico con mayor sensibilidad y especificidad ha mostrado que la variable con mayor área bajo la curva ha sido los días de intubación orotraqueal con un área bajo la curva de 0.857 y con un punto de corte de 16 días. Al analizar esta variable en forma de variable categórica (más de 16 días o menos o 16 días) ha mostrado significación estadística en el análisis univariado, pero en el análisis multivariado mediante regresión logística no es significativo, aunque tiende a la significación ($p=0.083$)

Tabla 4.41: Análisis mediante curva ROC de variables continuas significativas para morbilidad tardía

| | Punto de corte | Área bajo la curva |
|---------------------------|----------------|--------------------|
| Peso al nacimiento (gr) | 900 | 0.698 |
| Dosis ibuprofeno | 19.4 | 0.744 |
| Amplitud presión sistó- | 34 | 0.717 |
| Hemoglobina preoperatoria | 9 | 0.705 |
| días IOT | 16 | 0.857 |

IOT: Intubación orotraqueal.

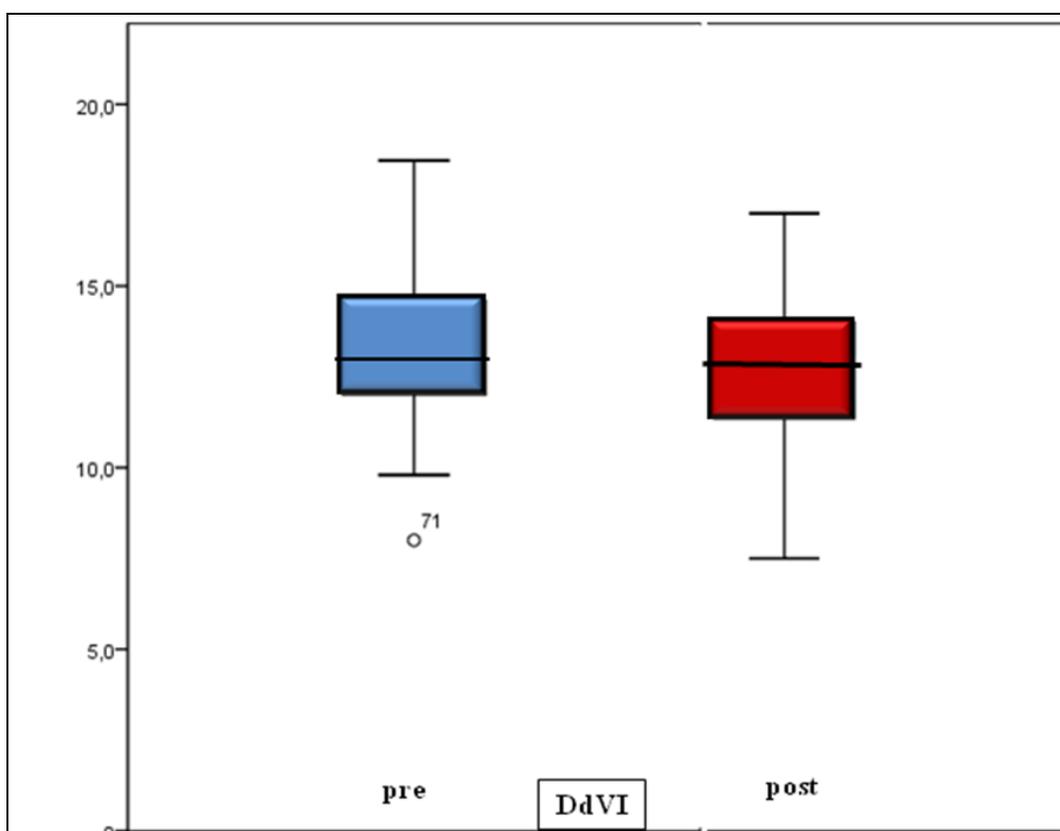
4.- Comparación pre-post cirugía de parámetros ecocardiográficos de función ventricular.

Para determinar si había alteraciones en la función cardíaca tras la intervención quirúrgica hemos analizado dos grupos de datos ecocardiográficos antes y después del cierre quirúrgico del DAP: el DdVI y la FEVI. Esto lo hemos realizado mediante correlaciones bivariadas de Pearson.

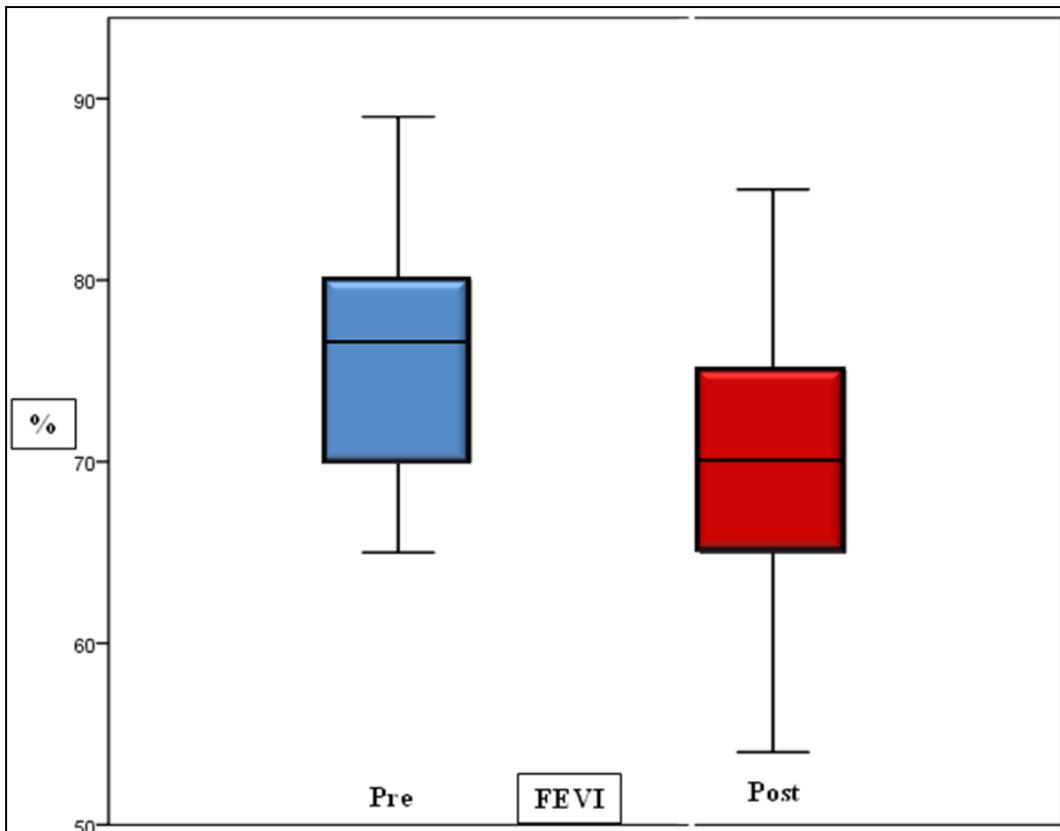
Los resultados obtenidos muestran una disminución significativa de los valores post intervención respecto a los previos a la misma para estas dos variables, presentando una $p=0,0001$ para la FEVI y $p=0,001$ para la DdVI (tabla 4.42, graficas 4.9 y 4.10)).

Tabla 4.42: Comparación pre-post cirugía de parámetros ecocardiográficos de función ventricular

| | Media preop. | Media postop. | p |
|------|--------------|---------------|--------|
| DdVI | 13.38 | 12.67 | 0.001 |
| FEVI | 75.87 | 70.28 | 0.0001 |



Grafica 4.9: Comparativa entre diámetro tele diastólico de ventrículo izquierdo (DdVI) pre y post cirugía.



Grafica 4.10: Comparativa entre Fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) pre y post cirugía

Además aplicando los puntos de corte para la curva ROC para la mortalidad (ver tabla 4.39) se han subdividido en grupos según ACCS (ACCS mayor o igual a 15 y menor de 15) y otra subdivisión según peso en el momento de la intervención (menos o igual a 820 gr y mas de 820 gr).

Dentro de la subdivisión según ACCS, al comparar mediante T-Student las medias del diámetro diastólico de ventrículo izquierdo (DdVI) preoperatorio no hay diferencias significativas, al igual que tampoco en las hay en el DdVI postquirúrgico entre los subgrupos con puntuación ACCS mayor o igual de 15 y menor de 15. Respecto a la Fracción de Eyección (FEVI) no se han encontrado diferencias significativas entre los dos subgrupos ni en la FEVI preoperatoria ni en la postoperatoria (tabla 4.43).

Tabla 4.43: Análisis medidas ecocardiográficos respecto subgrupos ACCS

| | ACCS \geq 15 | ACCS<15 | p |
|---------------------|----------------|---------|-------|
| DdVI preoperatorio | 13.003 | 13.542 | 0.360 |
| DdVI postoperatorio | 12.800 | 12.7 | 0.951 |
| FEVI preoperatorio | 77.06 | 75.37 | 0.318 |
| FEVI postoperatorio | 68.60 | 70.65 | 0.322 |

DdVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

Al analizar comparando medias mediante T-Student los dos subgrupos obtenidos con el punto de corte del peso (menor o igual a 820 gr y mayor de 820 gr) se han encontrado diferencias significativas entre los dos subgrupos respecto al DdVI prequirúrgico ($p=0.037$), mientras que el DdVI posoperatorio tiene tendencia hacia la significación ($p=0.061$) (tabla 4.44).

Tabla 4.44: Análisis medidas ecocardiográficas pre y postoperatorias respecto subgrupos peso

| | Peso\leq820 | Peso$>$820 | p |
|---------------------|---------------------------------|---------------------------------|----------|
| DdVI preoperatorio | 13.731 | 12.602 | 0.037 |
| DdVI postoperatorio | 13.021 | 11.865 | 0.061 |
| FEVI preoperatorio | 75.61 | 76.40 | 0.602 |
| FEVI postoperatorio | 70.43 | 69.95 | 0.794 |

DdVI: diámetro telediastólico de ventrículo izquierdo; FEVI: Fracción de eyección de ventrículo izquierdo

5. *DISCUSSION*

1.- Población de estudio

La población de nuestro estudio es un reflejo de los niños prematuros intervenidos de cierre de DAP en un hospital terciario regional y se han encontrado algunos datos relevantes en esta población respecto otras series, siendo estas en su mayoría estudios uni o multicentricos retrospectivos similares al nuestro^{6,7,8,9,59,61,62,64,65,66}, un caso de análisis de bases de datos de prematuros⁶³ y la base de datos de la Sociedad Española de Neonatología (SEN1500)⁸¹. Hasta donde llega nuestro conocimiento no se ha publicado ningún estudio prospectivo aleatorizado.

1.1.-Comparacion con registros nacionales

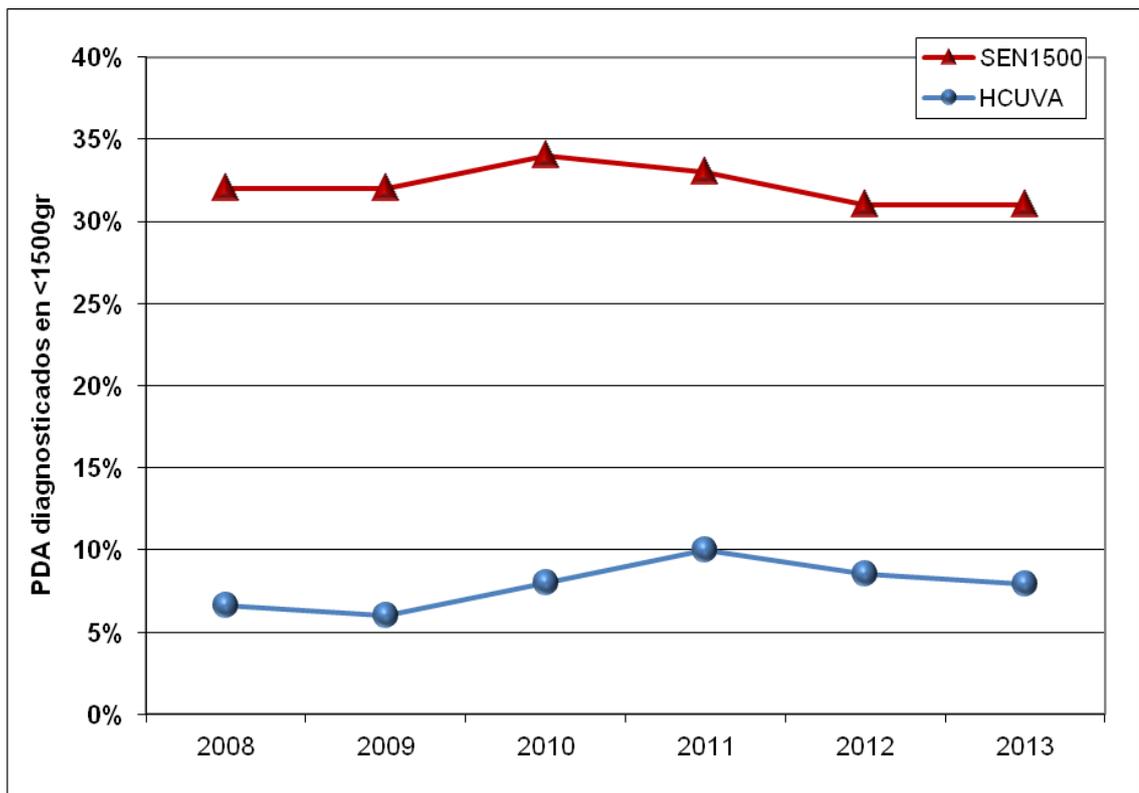
En nuestra población (HCUVA) la prevalencia de DAP en prematuros ha sido de 48 por cada 10000 nacidos vivos, encontrando que entre los prematuros menores de 1500 gr. fueron diagnosticados de DAP un 7,9%. Respecto a los pacientes que se intervinieron quirúrgicamente para cierre de DAP, en nuestra serie encontramos que en el 42,9% de los diagnosticados se realizó cierre quirúrgico.

El registro SEN1500, recoge algunos datos de los pacientes prematuros menores de 1500 gr. nacidos en España (datos aportados por la mayoría de Unidades Neonatales en España). Entre estos esta el porcentaje de niños prematuros menores de 1500 gr. diagnosticados de DAP, siendo el porcentaje medio en el periodo de tiempo de nuestro estudio del 31% (RIQ25-75 de 23%-37%) de los prematuros que ingresan en dichas Unidades. En nuestra serie el porcentaje de diagnosticados fue del 7,9% lo que nos sitúa por debajo del percentil 25 del registro nacional. En la base de datos nacional del total de diagnosticados se cerraron quirúrgicamente un 16,5 % (RIQ25-75 0-20%) teniendo

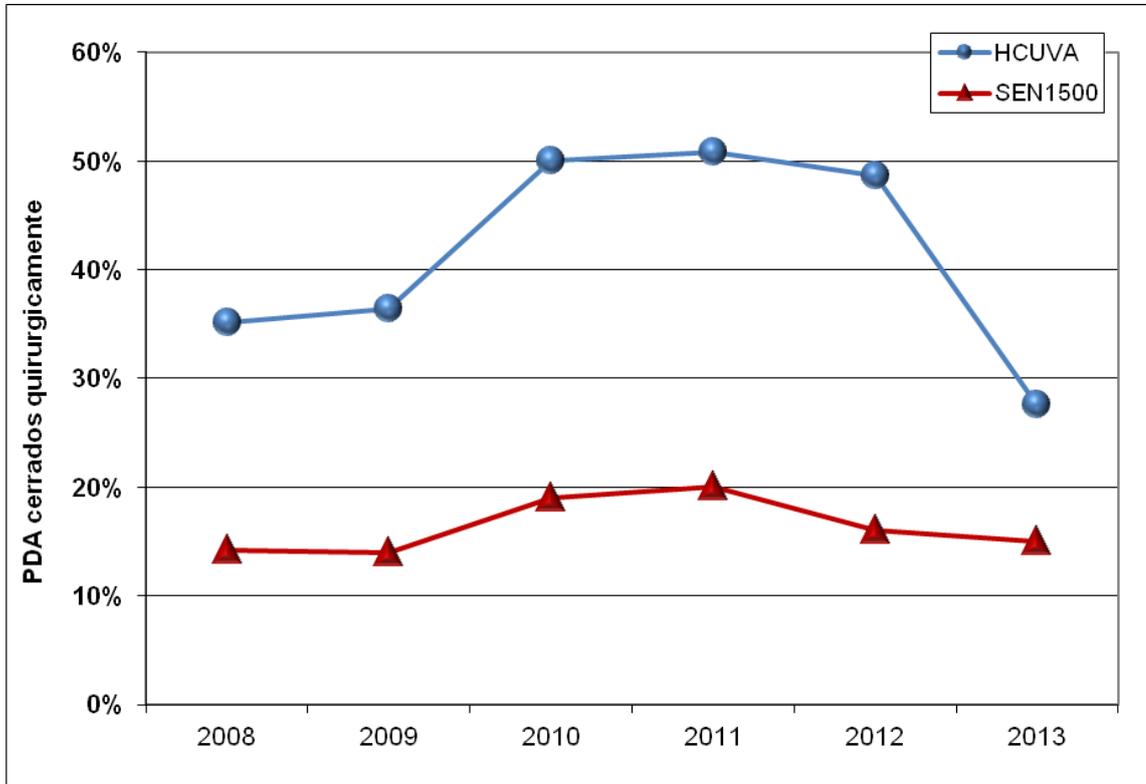
nuestra serie un porcentaje del 42,9%, mayor que la media nacional, estando por encima del percentil 75 del país⁸¹.

Analizando los datos de forma anual (grafica 5.1 y 5.2) vemos que el porcentaje de diagnósticos de DAP se mantiene estable en la SEN1500 con un rango del 31-34%, al igual que en nuestra serie que aunque no coincide en porcentaje si que la variación interanual es pequeña, con una rango del 6-10%. Donde si se ve una mayor variabilidad interanual es el el porcentaje de niños intervenidos. En la SEN1500 oscila entre el 14% y el 20%, con el pico en 2011. De forma similar se comportan nuestros datos, aunque con un rango mucho mayor, presentando un mínimo de 27,5% en 2013 y un máximo en 2011 de un 51%.

De esta comparación se podría destacar que en nuestro medio las tendencias en cuanto al diagnóstico y cierre quirúrgico de DAP se encuentran dentro de rango comparadas con las tendencias a nivel nacional. Respecto a los datos es destacable que se realizan menos diagnósticos de DAP en prematuros, pero la tasa de intervención para cierre del ductus es bastante alta en comparación con los datos nacionales. No se puede comparar la prevalencia ni la mortalidad asociada a cirugía porque la SEN1500 no recoge estos datos.



Grafica 5.1: Comparación anual entre población de HCUVA y población española de pacientes diagnosticados de DAP menores de 1500 gr. PDA: Ductus arterioso persistente



Grafica 5.2: Comparación anual entre población de HCUVA y población española de DAP cerrados quirúrgicamente.

1.2.-Comparacion con estudios uni y multicentricos

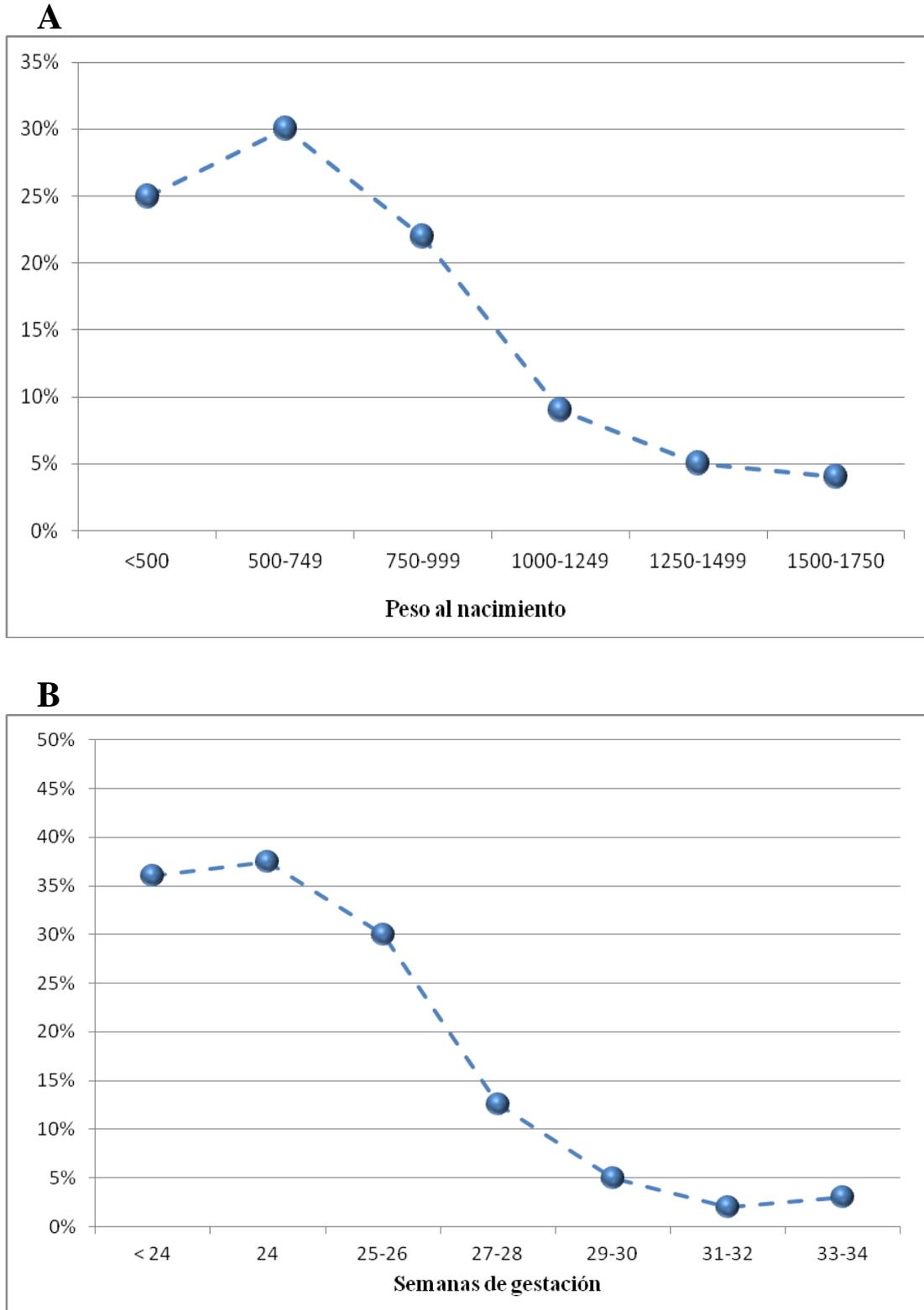
En la literatura encontramos algunas series que analizan los resultados de uno o varios centros. Las variables que estos recogen no son siempre las mismas, aunque hay algunas que son comunes a nuestro estudio.

Una de las variables comunes es el porcentaje de DAP intervenidos. En nuestra serie nos encontramos que el 42,9% de los prematuros diagnosticados de DAP fueron intervenidos, aunque con variabilidad interanual, oscilando entre el 51% en 2011 y el 27% en 2013. Dentro de las series que analizan este parámetros están las de Tashiro et al.⁶⁴ que hace dos análisis diferentes, uno de todos los prematuros de la base de datos KID (Kids' Inpatient Database- Base de datos de pacientes pediátricos ingresados en hospitales de Estados Unidos) y otra de solo los prematuros de menos de 1000 gr. de peso o extremado bajo peso al nacimiento (ELBW)⁶³. En la primera el porcentaje de prematuros intervenidos es del 10,7%⁶⁴ mientras que en las de los ELBW el porcentaje sube y se aproxima a nuestros valores, siendo del 24 %⁶³. Otro de los autores que analiza esta variable es Sauchelli, que recoge prematuros intervenidos en el Hospital Reina Sofía de Córdoba y que encuentra un porcentaje del 18% de DAP intervenidos⁶².

Tashiro en su análisis completo de todos los prematuros de la base KID⁶⁴ (grafica 5.3-A) los separa por rangos de peso y concluye que la tasa de intervenidos es mayor en niños con menor peso, encontrándose el máximo en los pesos entre 500 y 750 donde llega al 30 % y de 750 a 1000 gr que llega al 20%. Esta conclusión se demuestra con el análisis de solo los menores de 1000 gr.⁶³ en donde el porcentaje global se duplica (10,7% a 24%). En nuestra serie el peso medio se encuentra en 823 gr, que aplicado en la grafica de Tashiro correspondería a la zona de máximo porcentaje (entre el 20 y el 30%) encontrándose más cercano a los datos hallados en nuestro análisis (42%). La otra serie que calcula el porcentaje de intervenidos es la de Sauchelli⁶², y en esta el peso medio al nacer es mayor que el de nuestra serie (935 gr. frente 823 gr.) y que se correspondería con los datos de la grafica por pesos de Tashiro con un 20%.

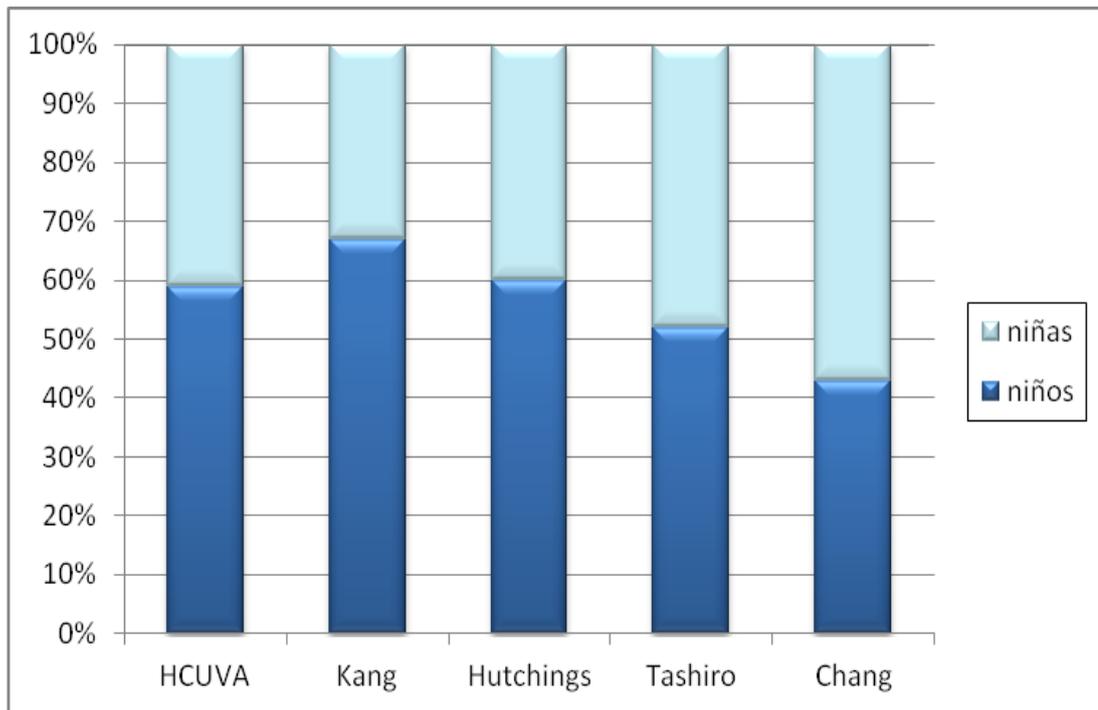
Un análisis similar lo encontraríamos en la grafica de Tashiro respecto a la edad gestacional⁶⁴ (grafica 5.3-B) aunque más desplazada hacia los de mas baja edad gestacional (24 semanas y menos de 24) donde llega a casi el 40 % de intervenidos y en el rango de 25-26 semanas se encuentra por encima del 25%. La edad gestacional media de nuestros niños se encontraría en este último rango (26 semanas) estando mas cerca de los datos obtenidos en nuestro análisis.

Respecto a estas dos variables por tanto, podemos destacar al colocar nuestros datos en la grafica de Tashiro⁶⁴, que los niños de nuestra serie quedarían englobados entre los rangos de menor peso (823 gr) y de los menos desarrollo en cuanto a la edad gestacional (26 semanas) al nacimiento, lo que explicaría porque en nuestra serie el porcentaje de intervenidos quirúrgicamente es más alto que en otras poblaciones como la de Sauchelli⁶² y la de Chang⁷⁷, las cuales tienen un menor porcentaje de intervenidos (18% y 16% respectivamente) pero asociados a unas series con mayor peso (Chang reporta un peso medio al nacimiento de 1040 con edad gestacional media de 27,6 semanas mientras que Sauchelli informa de un peso de 935 y 27 semanas de gestación). Hay dos poblaciones con menor edad gestacional y menor peso, que son las de Kang⁵⁹ y Lee⁶¹ con una edad gestacional media de 25 semanas y un peso medio de 721 gr. y 770gr. respectivamente, aunque en estos no se analiza el porcentaje de DAP intervenidos quirúrgicamente sobre los diagnosticados. (tabla 5.1)



Grafica 5.3: Porcentaje de cierre quirurgico de DAP estratificado por semanas de gestación (A) y por peso al nacimiento (B). Tomado de Tashiro et al⁶⁴

En cuanto a la proporción de sexos, en la mayoría de artículos que recogen este dato aparece un ligero predominio del sexo masculino, al igual que en nuestra serie, donde encontramos un porcentaje del 59%, muy similar a lo que recoge Kang⁵⁹ al analizar los prematuros intervenidos en el Este de Inglaterra que es del 67% y la misma prácticamente que recoge Hutchings⁶⁵ en una población de Canadá, que es del 60%. En la base KID (Kids´ Inpatient Database- Base de datos de pacientes pediátricos ingresados en hospitales de Estados Unidos) que analiza Tashiro⁶⁴, el porcentaje es algo menor (52%). Solamente Chang⁷⁷ en una población de Corea del Sur recoge una mayor proporción de niñas (57%) (grafica 5.4).



Grafica 5.4: Comparativa entre poblaciones respecto a la proporción de niños/niñas intervenidos.

1.3.- Datos perioperatorios/Manejo preoperatorio

Existe una gran discusión respecto al tiempo óptimo para la realización de la intervención de cierre quirúrgico de DAP, indicando la mayoría de protocolos la cirugía tras el fallo o la contraindicación del tratamiento con antiinflamatorios o complicaciones asociados al tratamiento médico. La mediana del tiempo de espera en nuestra población fue de 15 días, igual a la encontrada por Chang⁷⁷ y por Lee⁸. Monteiro⁶ aporta unos tiempos de espera más cortos, de 8 días, mientras que Kang⁵⁹ y Lee⁶¹ refieren una espera media de más de un mes. Este tiempo de espera podría explicarse por el manejo farmacológico previo. El 15% de nuestros niños no recibió ningún ciclo de ibuprofeno mientras que Kang⁵⁹ refiere hasta un 21% sin ciclo, pero con más del 40% recibiendo más de 2 ciclos, siendo en nuestra población solo del 25% los niños que reciben 2 o más ciclos, lo que explicaría esta diferencia en el tiempo hasta la intervención. Lee⁸ que analiza una población comparable a la nuestra presenta una media de ciclos de 1.5.

El peso del niño en el momento de la intervención depende de dos variables, que son el peso al nacimiento y los días transcurridos hasta la intervención, de forma que en nuestra población el peso en el momento de la intervención es más bajo que en el resto de series con un peso de $935,8 \pm 219,7$ gr. exceptuando la serie de Lee⁸ que presenta un peso en el momento de la intervención de 931 ± 295 gr. pudiéndose considerar este un peso similar al nuestro. El resto de series, bien por un mayor peso al nacimiento^{65,77} o por mayor tiempo de espera para la intervención^{59,61} tienen pesos mayores en el momento de la cirugía.

1.4.- Caracteres diferenciales de nuestra población

En resumen, la población de nuestro estudio se caracterizaría por ser una población extraída de un solo centro, en comparación con la mayoría que o bien son análisis de bases de datos regionales, nacionales o multicéntricas^{6-9,59,61-66,77,81}. Por otro lado es una población con un menor desarrollo desde el punto de vista gestacional, con un peso medio entre los bajos de los comparados (826 gr) y una edad gestacional que también se encontraría entre los más inmaduros (26 semanas). La justificación de porque en nuestra población la tasa de intervenidos es mayor que las del resto de series vendría dado por estas diferencias. Además si nos fijamos en la gráfica que aporta Tashiro⁶⁴ (gráfica 5.3), que realiza un análisis por intervalos de peso al nacimiento y de edad gestacional, vemos que en los recién nacidos mayores de 1500 gr. y aquellos con edad gestacional mayor de 30 semanas, el porcentaje de DAP intervenidos cae hasta por debajo del 5 %. Este grupo de niños mayores de 1500 gr. y de más de 30 semanas quedaron excluidos de nuestro estudio, y la mayor parte de la población quedaría incluida en los intervalos con la mayor tasa de intervención que son los de menor peso y menor edad gestacional.

Otra de las diferencias es que el peso en el momento de la intervención es menor que la mayoría, que vendría explicado por el manejo médico de estos pacientes, con una baja proporción de pacientes con más de 2 ciclos de ibuprofeno (25%) en comparación con el resto de series.

2.- Mortalidad y factores predictores

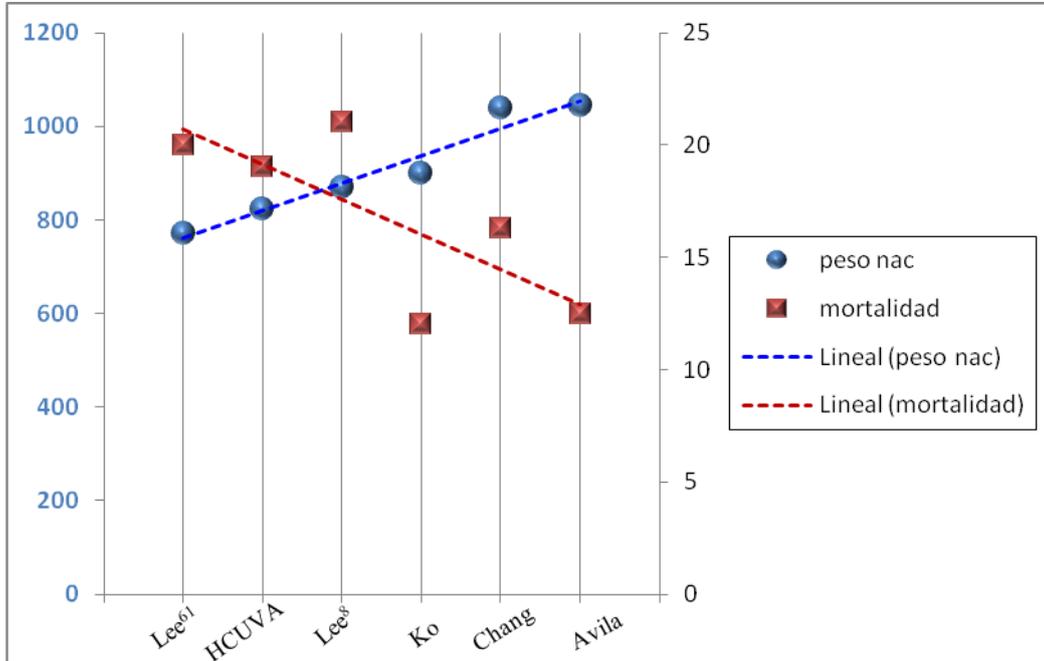
La tasa de mortalidad intrahospitalaria que hemos encontrado ha sido de 19%, con una tasa global incluyendo el seguimiento a largo plazo del 20%, siendo la primera la que valoran el resto de autores.

El estudio de Lee⁸ es el más comparable al nuestro (estudio unicentrico, con la mayoría de variables comparables a las de nuestro análisis) presenta una mortalidad del 21% al alta, semejante al 19% que muestra nuestra serie.

El resto de autores presentan resultados más variables (tabla 5.1 y grafica 5.5), dependiendo sobre todo del grado de maduración de los prematuros, dado esto por la edad gestacional media y el peso medio al nacimiento. Así las series con medias de peso al nacimiento y edad gestacional mayores presentan una mortalidad menor. Así lo demuestran el estudio de Chang⁷⁷ que reporta una mortalidad del 16,5%, la revisión de la base KID hecha por Tashiro⁶⁴ o la de Monteiro⁶ con mortalidades del 12% y 14 % respectivamente y la de Avila-Alvarez⁸² con mortalidad de 12,5%, siendo esta la de mayor peso medio al nacimiento (1045 gr). Por otro lado se encuentra la mortalidad publicada por Lee⁶¹, que con pacientes más inmaduros al nacimiento presenta una mortalidad similar a la de nuestra población (20% frente a 19%). Destacar dentro de esto los resultados obtenidos por Kang⁵⁹ que partiendo de una población más inmadura presenta una mortalidad del 4,3%, muy inferior al encontrado por el resto de autores, aunque cabría destacar que es una población más heterogénea y con un rango de peso al nacimiento mucho mayor (mediana de 721 gr. con un rango de 462-2500 gr.), lo que explicaría una mortalidad más baja de lo esperado.

Tabla 5.1: Comparación datos de series analizadas.

| | Nº casos | % Operados | Edad gestacional (semanas) | Peso nacimiento (gr) | Edad cirugía(días) | Mortalidad |
|-------------------------|----------|------------|----------------------------|----------------------|--------------------|------------|
| HCUVA | 100 | 42,9 | 26,1±1.8 | 823,46±191,95 | 15,5(11-21) | 19% |
| Monteiro ⁶ | 273 | | 29,3±2,84 | | 8,5±7,2 | 14% |
| Niinikoski ⁷ | 101 | | 27,2 | 963±239 | 12±8 | 10% |
| Lee ⁸ | 94 | | 26,3±2,1 | 869±223 | 15±9 | 21% |
| Ko ⁹ | 41 | | 26,9 | 900 | 31,1 | 12% |
| Kang ⁵⁹ | 92 | | 25 | 721 | 34 | 4,3% |
| Lee ⁶¹ | 87 | | 25 | 770 | 31 | 20% |
| Sauchelli ⁶² | 31 | 18 | 27 | 935 | | 13% |
| Tashiro ⁶⁴ | | 10,7 | | | | 12% |
| Hutchings ⁶⁵ | 98 | | 26 | 923 | | 5% |
| Venkatesh ⁶⁶ | 122 | | | | | 14% |
| Chang ⁷⁷ | 49 | 16 | 27,6 | 1040 | 15 | 16,3% |



Gráfica 5.5: Comparación entre diferentes series de la relación entre peso al nacimiento y mortalidad hospitalaria. Se muestra la tendencia de mortalidad respecto al peso al nacimiento.

2.1.-Factores predictores de mortalidad hospitalaria

La variabilidad de factores es amplia tanto en nuestra población como al revisar la literatura. Entre los significativos los más repetidos son: el peso al nacimiento y la edad en el momento de la intervención.

Peso al nacimiento

Lee et al⁸ divide la población en 3 grupos de acuerdo a la mortalidad y complicaciones mayores, de forma que un grupo engloba a los pacientes fallecidos, otro a los que presentaron alguna complicaron mayor y otro a los que sobrevivieron sin complicaciones mayores, demostrando que el grupo de fallecidos tienen un peso al nacimiento significativamente menor que el de morbilidad y el de no morbilidad. Al comparar el grupo de mortalidad con el de no complicaciones encuentra además que la FiO2 pre y postoperatoria y las drogas preoperatorios presentan diferencias significativas.

Chang⁷⁷ en una población menor en numero a la de nuestro estudio y con un peso medio mayor y menor mortalidad, encuentra muchos factores de riesgo en el análisis univariado, comparables a los de nuestra serie. Destacar el bajo peso al nacimiento y la baja edad gestacional. También algunos de los factores independientes del procedimiento que engloba la escala ACCS como coagulopatía, insuficiencia renal, hemorragia intraventricular, además de la propia puntuación en el ACCS.

Tashiro⁶⁴ compara el grupo de pacientes diagnosticados de DAP intervenidos quirúrgicamente con los no intervenidos, concluyendo que el bajo peso tiene un efecto significativo, correlacionándose fuertemente el bajo peso con una mayor mortalidad hasta los 1500 gr, no siendo así por encima de este peso.

En nuestra serie encontramos el peso al nacimiento como factor en el análisis univariado ($p=0,03$) (gráfica 4.5), pero no se mantiene como factor independiente en el análisis de regresión logística multivariado. Realizando una conversión de esta variable continua a categórica mediante curva ROC, el punto de corte obtenido ha sido de 900 gr,

con una sensibilidad de 94,7% y una especificidad del 35%, aunque esta variable categórica no se ha demostrado significativa en nuestra población.

A partir de nuestros datos podemos deducir que el peso al nacimiento se relaciona de forma directa con el grado de maduración del recién nacido y por tanto la causa de que el bajo peso sea un factor de mortalidad.

Edad en el momento de la cirugía

El único factor modificable de entre los significativos ha sido la edad en el momento de la cirugía, existiendo actualmente una gran controversia a cerca de cual es el momento ideal para la intervención.

En nuestro grupo demostramos que la edad en el momento de la intervención, en días, era significativamente menor en los pacientes fallecidos (12,5(10-16,25)) frente a 16(12-23), $p=0,024$) en el análisis univariado (Grafica 4.6). También en el análisis multivariado es uno de los predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria ($p=0.04$; RR 1.19; IC (1.01-1.42)). Hemos calculado el punto de corte óptimo de esta variable continua siendo de 17 días para nuestra población, de modo que los pacientes intervenidos con menos de 17 días de edad presentaban un mayor riesgo de mortalidad.

Jaillard et al.³⁹ hace una comparación entre los intervenidos antes de los 21 días de vida y los intervenidos con más de 21 días. No analiza la mortalidad, pero concluye que los intervenidos antes de 21 días necesitaron menor soporte ventilatorio en el

postoperatorio por un menor daño pulmonar y además tuvieron un inicio más precoz de la nutrición vía oral

Vida et al.⁴⁰ intentando buscar el momento optimo de intervenir a los pacientes prematuros con DAP, concluye que prolongar la terapia farmacológica con la intención de evitar el procedimiento quirúrgico puede ser perjudicial y puede llevar a una mayor morbilidad y prolongar la estancia en el hospital, aunque no encuentra significación respecto a la mortalidad, encontrando esta ultima aumentada de forma significativa para los niños que pesaron menos de 750 gr.

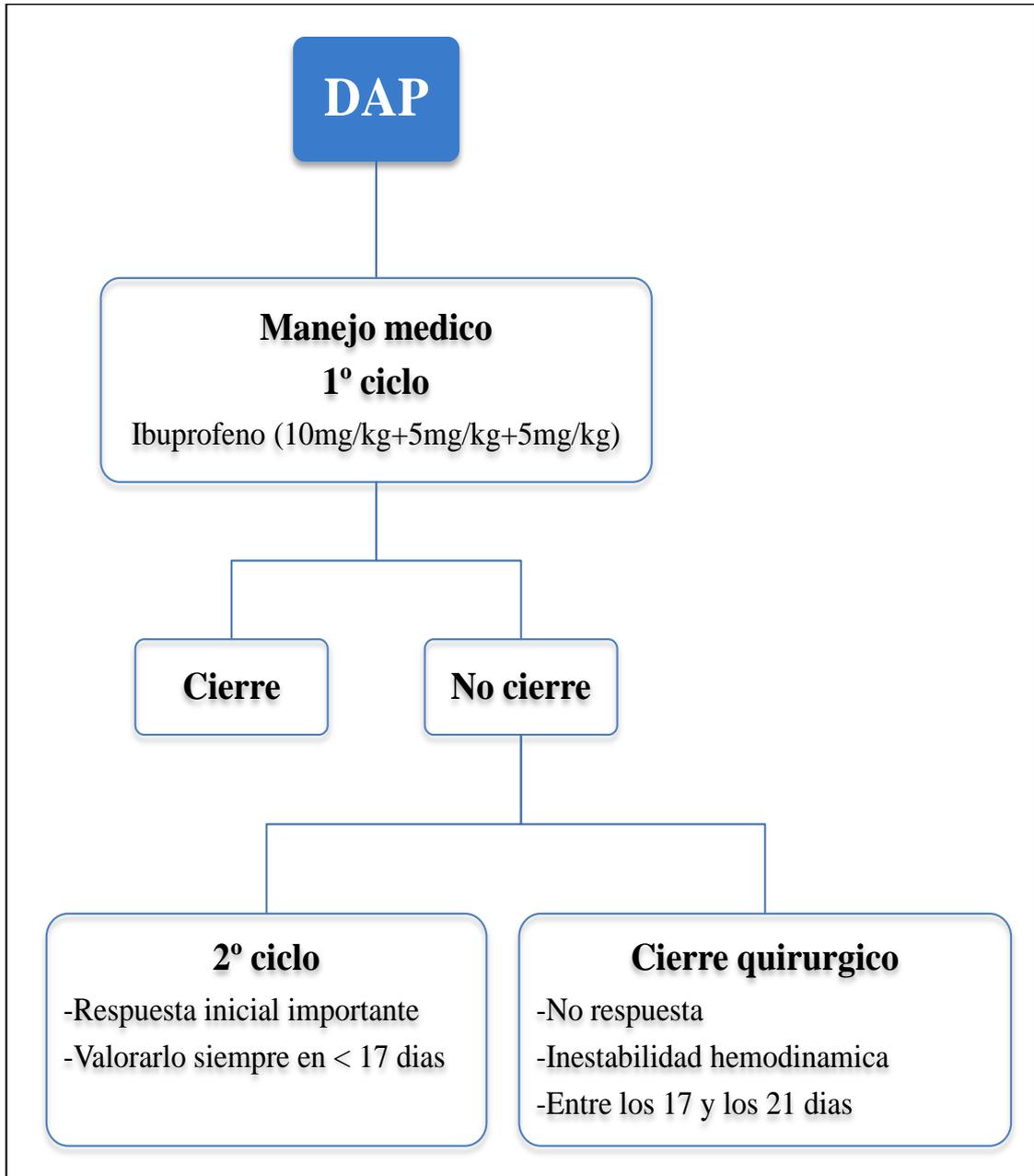
Esto demuestra que el retraso en la intervención de estos niños no consigue mejorar la situación preoperatoria del paciente, sino que al contrario la empeora desde el punto de vista respiratorio y nutricional aumentando las complicaciones como demuestran varios grupos de investigación^{39,40}.

Nuestros datos muestran una situación algo diferente, de forma que los infantes intervenidos antes de los 17 días de edad presentan una mortalidad mayor que los que se intervinieron a mayor edad. Esto nos lleva a considerar que los neonatos intervenidos en las 2 primeras semanas de vida son aquellos que se encuentran más inestables y por tanto que sería conveniente retrasar la intervención hasta más allá de los 17 días para conseguir una mayor estabilidad del recién nacido.

Además cabría reseñar que la edad en el momento de la cirugía es el único factor predictor de mortalidad que es modificable y por tanto sería posible indicar la realización de la intervención quirúrgica en el momento más beneficioso para el recién nacido. En

base a esto y aplicando nuestra experiencia y la de otros investigadores^{39,40}, podríamos inferir que el tiempo optimo en el que se deberían intervenir estos pacientes seria entre los 17 y los 21 días, ya que hacerlo antes de estos 17 días conllevaría un mayor riesgo de mortalidad, pero hacerlo después de los 21 días de vida se ha demostrado que elevaría la morbilidad. En función de esto sería mejor intentar demorar la intervención siempre que se pueda y la situación del prematuro lo permita.

Basándonos en nuestros datos y apoyados por los resultados y conclusiones de Jaillard³⁹ y Vida⁴⁰, el algoritmo de manejo temporal que mejores resultados obtendría en nuestro medio seria como se indica en el algoritmo 5.1.



Algoritmo 5.1: Algoritmo de decisión terapéutica según respuesta al tratamiento y los días de vida

3.- Escala Aristóteles (ACCS) como predictor de mortalidad

El análisis de regresión logística multivariado nos da como factor independiente de mortalidad con mayor potencia estadística la puntuación en la escala de riesgo ACCS.

La escala ACCS predice el riesgo de cada niño según múltiples factores. Esta escala muestra el estado del paciente previo a la cirugía. Se ha modificado el cálculo de esta escala, de forma que se ha eliminado el límite de cinco puntos máximo en los factores independientes de la cirugía para poder valorar mejor la situación preoperatoria del recién nacido, tomando como modelo la modificación de Chang et al⁷⁷.

Chang et al.⁷⁷ analizó los pacientes intervenidos en un hospital terciario, menores de 35 semanas durante 3 años para definir los factores de riesgo preoperatorio para mortalidad y demostrar la utilidad de la escala ACCS para predecir la mortalidad tras cierre quirúrgico de DAP en prematuros.

En el análisis univariado encontró asociados a un mayor riesgo de mortalidad de forma significativa, tres de los factores independientes del procedimiento incluidos en la escala ACCS: coagulopatía, disfunción renal y hemorragia intraventricular mayor de grado II, además de la puntuación ACCS. Al realizar el análisis de las características de la curva ROC (receiver-operating curve) la puntuación en el ACCS mostró el mayor área bajo la curva (0,991) de entre todos los factores de riesgo. El valor de corte óptimo en la escala ACCS para mortalidad fue mayor o igual de 15 con sensibilidad del 87,5%, especificidad del 100%, valor predictivo positivo de 100% y valor predictivo negativo de 97,6%. Chang concluye que medir el resultado del cierre quirúrgico de DAP en prematuros es complicado por la comorbilidad asociada a la prematuridad y que ACCS,

especialmente los factores independientes del procedimiento parecen ser una buena herramienta para predecir el resultado y estratificar los pacientes según el riesgo preoperatorio⁷⁷.

Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por Chang y su grupo, de forma que en el análisis univariado la puntuación en el ACCS se encontraba entre los que mayor fuerza estadística presentaba (figura 4.4). Al realizar el análisis multivariado de las variables estadísticamente significativas o cercanas a la significación en el análisis univariado ($p < 0,1$), obtuvimos como resultado que los pacientes con mayor puntuación ACCS tenían mayor incidencia de mortalidad hospitalaria ($p = 0,0001$; RR 2,8; IC(1,73-4,59)), aunque a diferencia de Chang⁷⁷ ninguno de los factores independientes del procedimiento fue significativo. También de forma similar a Chang⁷⁷, nuestro análisis de curva ROC de todas las variables continuas significativas, ha mostrado que la que presentaba una mayor área bajo la curva ha sido la puntuación ACCS (0,904) encontrando el mejor punto de corte para mortalidad en valores mayores o iguales a 15 con una sensibilidad del 94,4% y una especificidad del 74,7%. Además hemos convertido en una variable categórica la puntuación ACCS separando dos grupos según tuvieran menos de 15 o 15 o mas puntos, siendo esta variable también significativa tanto en el análisis univariado ($p < 0,0001$) como en el multivariado ($p = 0,003$).

Destacar que el valor mínimo ACCS de nuestra población es de 9, que viene dado por la suma de tres ítems: 3 puntos del Aristóteles básico por tratamiento quirúrgico del DAP, 2 por tener todos los pacientes un peso al nacimiento de menos de 2,5 kg y 4 por tener menos de 32 semanas de edad gestacional. Por esta razón lo que otorga la variabilidad en la puntuación final serán todos los factores independientes del

procedimiento que son los que muestran el estado del paciente y que están influidos por la prematuridad del recién nacido.

La situación de alto riesgo preoperatorio de estos pacientes calculado según ACCS, asociado a que los fallecimientos se producen fuera del postoperatorio inmediato, nos puede llevar a pensar que la mortalidad no es debida a la intervención quirúrgica, sino al hecho de que esta población tiene un riesgo muy alto de mortalidad y morbilidad.

Por tanto, si tenemos en cuenta los datos obtenidos del análisis de este factor, podríamos llegar a dos conclusiones:

1.- Los factores relacionados con la prematuridad de estos pacientes son los que afectan a una peor condición preoperatoria y por tanto a una mayor mortalidad y es la escala ACCS la que engloba y refleja de forma más completa este estado.

2.- En los niños con puntuaciones ACCS por encima de 15 se podría realizar un manejo más conservador del DAP, intentando estabilizarlo y manejarlo medicamente, dejando como última opción el cierre quirúrgico

4.- Morbilidad y factores predictores

Respecto a los factores predictores de morbilidad precoz han encontrado en el análisis multivariado que la necesidad de drogas vasoactivas, la transfusión de plaquetas tanto preoperatoria como postoperatoriamente y el DdVI preoperatorio. Entre los factores

de morbilidad tardía se ha encontrado la amplitud sistodiastólica y entre los de morbilidad total la necesidad de intubación orotraqueal prolongada. Al analizar estos factores llegamos a la conclusión que son más consecuencia del estado del paciente que factores predictores de morbilidad.

Al igual que encontramos en los factores predictores de mortalidad existe gran variabilidad de estudios y de factores predictores. Por ejemplo, Naik-Maturia et al⁸³ encuentra que la presencia de velocidad pico baja en el ecocardiograma preoperatorio y una edad gestacional por debajo de 27 semanas requieren un mayor tiempo de recuperación asociado a un mayor tiempo de intubación, pero sin valorar otro tipo de complicaciones.

5.- Parámetros ecocardiográficos

De entre todos los parámetros ecocardiográficos, analizados únicamente el DdVI postoperatorio demostró ser factor predictor de morbilidad precoz. No se halló ninguna relación estadística respecto a la morbi-mortalidad ni con el tamaño, ni con la relación AI/Ao, ni con la FEVI.

Lo que sí ha resultado ser significativo es la diferencia pre-postoperatoria entre los valores de DdVI y de FEVI. Si usamos la DdVI como parámetro para valorar la precarga, nuestro estudio muestra un descenso significativo en la precarga tras la cirugía valorado a las 24 horas (tabla 4.42 y gráfica 4.8)) pasando el DdVI de una media de 13,38 mm en la medida preoperatoria a 12,67 mm en la medida postoperatoria ($p=0,001$).

La FEVI es un parámetro útil para valorar la función ventricular izquierda. En este también observamos un descenso significativo (75,87% vs 70,28%, $p=0,0001$) entre los valores antes y 24 horas después de la intervención nuestra población tras el cierre (grafica 4.9).

Nuestros resultados pueden compararse con McNamara et al⁸⁴. Este estudio es una comparativa entre los valores ecocardiográficos antes y después de la ligadura quirúrgica de DAP y describen una reducción en la precarga del ventrículo izquierdo (disminución en DdVI y AI/Ao tras la intervención) y un descenso en la contractilidad del ventrículo izquierdo (reducción en fracción de acortamiento y en gasto del ventrículo izquierdo) con un descenso máximo a las 8 horas tras la intervención. Es un estudio más exhaustivo, con determinaciones ecocardiográficos mas específicas y con mayor frecuencia de control (a la hora, a las 8 y a las 24 horas de la intervención), pero en los parámetros coincidentes con los nuestros son totalmente comparables. Además McNamara⁸⁴ determina que en neonatos menores de 1000 gr. se produce un mayor empeoramiento de la función sistólica de ventrículo izquierdo, valorada por la fracción de acortamiento y por el gasto cardiaco izquierdo y que probablemente tenga una relación directa con la falta de maduración del miocardio. En relación con esto ultimo, nuestros datos muestran que los pacientes menores de 820 gr. presentan un mayor diámetro telediastolico que los mayores de 820,gr. Esta mayor sobrecarga de volumen podría ser debido a un peor manejo de este volumen por la falta de maduración del miocardio, como concluye McNamara⁸⁴.

Por lo tanto podemos concluir que los corazones de niños con EBPN tienen un peor manejo de la sobrecarga de volumen producida por el DAP a causa de la inmadurez miocárdica y que el cierre quirúrgico del DAP provoca un descenso en la precarga lo que

ocasiona según la ley de Frank-Starling una disminución en la función contráctil del ventrículo izquierdo valorado desde el punto de vista ecocardiográfico.

6. CONCLUSIONES

① La prevalencia de DAP en prematuros durante el periodo de estudio ha sido de 48 por cada 10000 nacidos vivos. Nuestra población presentó una tasa de diagnóstico de DAP en prematuros por debajo de los datos nacionales (7,9% frente a 31%). La tasa de intervención de estos por el contrario se encontraba muy por encima de las cifras de la SEN1500 (42,9% frente a 16%).

② Las tendencias interanuales en nuestro medio durante el periodo estudiado se corresponden con las variaciones encontradas en los datos de la población española, coincidiendo en ambas poblaciones el máximo en la tasa de intervenciones en el año 2011 (50,9% en nuestra población frente a 20% en la población nacional) y con una oscilación similar en cuanto a el porcentaje de diagnóstico aunque no coinciden exactamente.

③ Existe relación directa entre la maduración de los neonatos expresado en edad gestacional y peso al nacimiento con el porcentaje de niños diagnosticados de DAP intervenidos para cierre quirúrgico del mismo. Nuestra población presentó un grado de maduración bajo en función de estos dos parámetros, lo que explicaría la alta tasa de cierre quirúrgico de DAP (42,9%).

④ La tasa de mortalidad se relaciona de forma inversa con el grado de maduración de los recién nacidos. La tasa de mortalidad de nuestra serie es comparable a series con características de maduración similares.

⑤ La mortalidad y morbilidad asociada al cierre quirúrgico se relaciona más con el estado de maduración del paciente que con la propia cirugía. Los factores relacionados con la prematuridad de los neonatos son los que afectan a una peor condición preoperatoria y por tanto a una mayor morbi-mortalidad siendo la escala ACCS la que engloba y refleja de forma más completa este estado

⑥ El principal factor predictor de mortalidad encontrado en nuestra serie ha sido la puntuación en la escala ACCS. Este parámetro valora la situación de prematuridad del recién nacido mejor que ningún otro parámetro. Además el subgrupo con ACCS mayor o igual a 15 ha demostrado ser también un factor muy significativo como predictor de mortalidad.

⑦ El momento de realizar la intervención es el único factor modificable predictor de mortalidad. El momento ideal para llevar a cabo el cierre quirúrgico de DAP sería según nuestros datos pasados los 17 días de vida.

⑧ En los prematuros con puntuaciones en ACCS iguales o mayores de 15 proponemos un manejo más conservador del DAP, con estabilización y manejo farmacológico, dejando como última opción terapéutica el cierre quirúrgico.

⑨ Según nuestros datos, la función del ventrículo izquierdo sufre una disminución significativa tras el cierre quirúrgico en relación a la disminución de la precarga tras la intervención (disminución de DDVI y de FEVI) por la disminución de la sobrecarga de volumen asociado al cierre quirúrgico del DAP.

⦿ Como conclusión definitiva, podemos decir que el cierre quirúrgico de DAP en prematuros de menos de 1500 gr. de peso realizado en la UCIN, sin movilización del neonato, con traslado del equipo quirúrgico (cirujano cardiovascular, anesthesiólogo y enfermería quirúrgica) es un procedimiento que se puede realizar sin más complicaciones que las inherentes al proceso y que cuyo resultado estará más en relación con el estado de maduración del prematuro que con la técnica quirúrgica.

7. *BIBLIOGRAFIA*

1. Hamrick SE, Hansmann G. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics* 2010;125:1020-1030.
2. Investigators of the Vermont-Oxford Trials Network Database Project. The Vermont-Oxford Trials Network: very low birth weight outcomes for 1990. *Pediatrics*. 1993;91(3):540–545
3. 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):1113–1121
4. Hoffman JI, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(12):1890–1900.
5. Gross RE, Hubbard JP. Surgical ligation of a patent ductus arteriosus. Report of first successful case. *JAMA* 1939;112: 729–31.
6. Monteiro AJ, Canale LS, Rosa RV, Colafranceschi AS, Pinto DF, Baldanza M, Barbosa RC, Méier MA. Minimally invasive thoracotomy (muscle-sparing thoracotomy) for occlusion of ligamentum arteriosum (ductus arteriosus) in preterm infants. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2007; 22(3): 285-290.
7. Niinikoski J, Alanen M, Parvinen T, Aantaa R, Ekblad H, Kero P. Surgical closure of patent ductus arteriosus in very-low-birth-weight infants. *Pediatr Surg Int* 2001;17:338-41.
8. Lee GY, Sohn YB, Kim MJ, Jeon GW, Shim JW, Chang YS, Huh J, Kang IS, Yang JH, Jun TG, Park PW, Park WS, Lee HJ. Outcome following surgical closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants in neonatal intensive care unit. *Yonsei Med J* 2008;49:265-71.

9. Ko YC, Chang CI, Chiu IS, Chen YS, Huang SC, Hsieh WS. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in very-low-weight premature infants in the neonatal intensive care unit. *J Formos Med Assoc.* 2009;108(1):69-71
10. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation.* 2006;114(17):1873–1882
11. Alfonso Hernan E. Compendio y atlas de embriología. Ed. Atika. Madrid 1967;58-63
12. Sadler TW. Sistema cardiovascular. En: Langman Embriología médica. 11ª ed.(español) Lippincott Williams & Wilkins, Wolters Kluwer. 2009.
13. Alfranca A, Iñiguez MA, Fresno M, Redondo JM. Prostanoid signal transduction and gene expression in the endothelium: Role in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res.* 2006;70:446-456.
14. Michelakis E, Rebecka I, Bateson J, Olley P, Puttagunta L, Archer S. Voltage-gated potassium channels in human ductus arteriosus. *Lancet.* 2000;356:134–137.
15. Echtler K, Stark K, Lorenz M, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med.* 2010;16(1): 75– 82
16. 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;45:19-29.
17. 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 of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art. No.: CD00618142. Bethencourt DM, Holmes EC. Muscle-sparing posterolateral thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 1988;45(3):337-9.
18. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, Goldsmit G, Lemus L, Miura E, Pellicer A, Pérez JM, Rogido M, Zambosco G, van Overmeire B;

Primer Grupo de Consenso Clínico SIBEN. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:454-81.

19. 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;30:406-11.

20. Urquhart DS, Nicholl RM. How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate?. *Arch Dis Child*. 2003;88:85–86.

21. Alagarsamy S, Chhabra M, Gudavalli M. Comparison of clinical criteria with echocardiographic findings in diagnosing PDA in preterm infants. *J Perinat Med*.2005; 33:161–164.

22. Sehgal A, McNamara PJ. Does echocardiography facilitate determination of hemodynamic significance attributable to the ductus arteriosus?. *Eur J Pediatr*. 2009; 168(8):907–914

23. Su BH, Peng CT, Tsai CH. Echocardiographic flow pattern of patent ductus arteriosus: a guide to indomethacin treatment in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*.1999;81:F197–F200.

24. Silverman NH, Lewis AB, Heymann MA. Echocardiographic assessment of ductus arteriosus shunt in premature infants. *Circulation*. 1974;50:821–825.

25. Johnson GL, Breart GL, Gewitz MH. Echocardiographic characteristics of premature infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics*.1983;72:864–871.

26. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatol*. 2001;6:63-73.

27. 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 –F247.
28. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med.* 1976;295(10):530 –533.
29. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med.* 1976;295(10):526 –529.
30. Yokoyama U, Minamisawa S, Quan H. Chronic activation of the prostaglandin receptor EP4 promotes hyaluronan-mediated neointimal formation in the ductus arteriosus. *J Clin Invest.* 2006;116(11):3026 –3034.
31. Gimeno Navarro A, Modesto Alapont V, 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.
32. Narayanan M, Cooper B, Weis H, Clyman R. Prophylactic indomethacin: Factors determining permanent ductus arteriosus closure. *J Pediatr.* 2000;136(6):330-337.
33. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr.* 2007;150(3):216 –219.
34. 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.* 2005;(4):CD003481.
35. 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.

36. Gournay RJ, Kuster A, Daoud P, Cambonie G, Hascoet JM, Chamboux C. Prophylactic ibuprofen versus placebo in very premature infants: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004;364:1939-44.
37. Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 1. Art No.:CD003951.
38. Cassady G, Crouse DT, Kirklin JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *New England Journal of Medicine* 1989;320:1511-6.
39. Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L. Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:231-4.
40. Vida VL, Lago P, Salvatori S, Boccuzzo G, Padalino MA, Milanese O, Sperggiorin S, Stellin G. Is there an optimal timing for surgical ligation of patent ductus arteriosus in preterm infants?. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1509-1516.
41. Gould DS, Montenegro LM, Gaynor JW, Lacy SP, Ittenbach R, Stephens P, et al. A comparison of on-site and off-site patent ductus arteriosus ligation in premature infants. *Pediatrics*. 2003;112:1298-301.
42. Kuster A, Jouviet P, Bonnet D, Flandin C, Lenclein R, Hubert P, et al. Feasibility of surgery for patent ductus arteriosus of premature babies in a neonatal intensive care unit. *Eur J Pediatr Surg*. 2003;13:294-7.
43. Coster DD, Gorton ME, Grooters RK, Thieman KC, Schneider RF, Soltanzadeh H. Surgical closure of the patent ductus arteriosus in the neonatal intensive care unit. *Ann Thorac Surg*. 1989;48:386-389

44. Iwase J, Tajima K, Io A, Katoh W, Tanaka K, Toki S, et al. Less invasive surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Jpn J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003;51:651-5.
45. Hines MH, Raines KH, Payne RM, Covitz W, Cnota JF, Smith TE, et al. Video-assisted ductal ligation in premature infants. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1417-20; discussion 1420.
46. Rothenberg CJ, Toews WH, Washington RL. Thoracoscopic closure of patent ductus arteriosus: A less traumatic and more cost-effective technique. *J Pediatr Surg.* 1995;30:1057-60.
47. Villa E, Vanden Eynden F, Le Bret E, Folliguet T, Laborde F. Paediatric video-assisted thoracoscopic clipping of patent ductus arteriosus: Experience in more than 700 cases. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004;25:387-93.
48. Francis E, Singhi AK, Lakshmivenkateshaiah S, Kumar RK. Transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus in preterm infants. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2010;3:550-555.
49. Bauteau AE, Hascoet S, Baruteau J, Boudjemline Y, Lambert V, Angel CY, Belli E, Petit J, Pass R. Transcatheter closure of patent ductus arteriosus: Past, present and future. *Arch Cardiovasc Dis.* 2014;107:122-132
50. Dimas VV, Takao C, Ing FF. Outcomes of transcatheter occlusion of patent ductus arteriosus in infants weighing ≤ 6 kg. *J Am Coll Cardiol Interv.* 2009;3:1295-1299
51. Abadir S, Boudjemline Y, Rey C. Significant persistent ductus arteriosus in infants less or equal to 6 kg: percutaneous closure or surgery. *Arch Cardiovasc Dis.* 2009;102:533-540.
52. Bethencourt DM, Holmes EC. Muscle-sparing posterolateral thoracotomy. *Ann Thorac Surg.* 1988;45(3):337-9.

53. Soucy P, Bass J, Evans M. The muscle-sparing thoracotomy in infants and children. *J Pediatr Surg* 1991;26(11):1323 -5.
54. Rothenberg S, Pokorny W. Experience with a total muscle-sparing approach for thoracotomies in neonates, infants and children. *J Pediatr Surg* 1992;27(8):1157-1160.
55. Mandhan PL, Samarakkody U, Brown S, Kukkady A, Maoate K, Blakelock R, et al. Comparison of suture ligation and clip application for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:672-4.
56. Demir T, Öztunç F, Çetin G, Saltik L, Eroglu AG, Babaoglu K, Ahunbay G. Patency or recanalization of the arteria duct after surgical double ligation and transfixion. *Cardiol Young.* 2007;17:48-50.
57. Sorensen KE, Kristensen BO, Hansen OK. Frequency of occurrence of residual ductal flow after surgical ligation by colorflow mapping. *Am J Cardiol* 1991; 67: 653–654.
58. Raval MV, Laughon MM, Bose CL, Phillips JD. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants: who really benefits, and at what cost? *J Pediatr Surg* 2007;42:69–75
59. Kang SL, Samsudin S, Kuruvilla M, Dhelaria A, Kent S, Kelsall WA. Outcome of patent ductus arteriosus ligation in premature infants in the East of England: a prospective cohort study. *Cardiol Young.* 2012;Published on line 20 november 2012.
60. Metin K, Maltepe F, Kir M, Bilen Ç, Sokmen A, Oto O, Ugurlu B. Ligation of patent ductus arteriosus in low birth weight premature infants: timing for intervention and effectiveness of bed side surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2012;7:129.
61. Lee LL, Tillett A, Tulloh R, Yates R, Kelsall WA. Outcome following patent ductus arteriosus ligation in premature infants: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatrics.* 2006;6:15.

62. Sauchelli G, Casares J, Merino C, Otero CC, Valencia D, Moya J. Tratamiento del ductus arterioso permeable en neonatos prematuros o de bajo peso. *Cir Cardiovasc*. 2012;19(2):201.
63. Tashiro J, Perez E, Sola J. Reduced hospital mortality with surgical ligation of patent ductus arteriosus in premature, extremely low birth weight infants. *Ann Surg*. 2015 Mar; 27 (Epub ahead of print).
64. Tashiro J, Wang B, Sola J, Hogan A, Neville H, Perez E. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants in the United States. *J Surg Res*. 2014;190:613-622
65. Hutchings K, Vasquez A, Price D, Cameron B, Awan S, Miller GG. Outcomes following neonatal patent ductus arteriosus ligation done by pediatric surgeons: A retrospective cohort analysis. *J Pediatr Surg*. 2013;48:915-918.
66. Venkatesh V, Lee L, White D, Kelsall W. Retrospective study of neonatal ligation during 2002 in the United Kingdom of persistently patent arterial ducts. *Cardiol Young*. 2009;19:383-388
67. Kabra N, Schmidt B, Roberts R, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: Results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in preterm. *J Pediatr*. 2007;150:229-234.
68. Jenkins KJ, Gauvreau K, Newburge JW, Spray TL, Moller JH, Iezzoni LI. Consensus-based method for risk adjustment for surgery for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:110-118.
69. Mavroudis C, Jacobs JP. Congenital heart disease outcome analysis: Methodology and rationale. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;123:6-7.
70. Jenkins KJ. Risk adjustment for congenital heart surgery: the RACHS-1 method. *Semin Thorac Cardiovasc Surg Pediatr Card Surg Annu*. 2004;7:180-184.

71. Lacour-Gayet, F., Clarke, D., Jacobs, J. et al. The Aristotle score: a complexity-adjusted method to evaluate surgical results. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2004; 25: 911–924.
72. Jacobs JP, Jacobs ML, Lacour-Gayet FG, Jenkins KJ, Gauvreau K, Bacha E, Maruszewski B, Clarke DR, Tchervenkov C, Gaynor JW, Spray TL, Stellin G, O'Brien SM, Elliot MJ, Mavroudis C. Stratification of complexity improves the utility and accuracy of outcomes analysis in a multi-institutional congenital heart surgery database: Application of the Risk Adjustment in Congenital Heart Surgery (RACHS-1) and Aristotle systems in the Society of Thoracic Surgeons (STS) congenital heart surgery database. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:1117-1130.
73. Clarke DR, Lacour-Gayet F, Jacobs JP, Jacobs ML, Maruszewski B, Pizarro C, Edwards FH, Mavroudis C. The assessment of complexity in congenital cardiac surgery based on objective data. *Cardiol Young.* 2008; 18 Suppl 2:169-176.
74. Jacobs ML, Jacobs JP, Jenkins KJ, Gauvreau K, Clarke DR, Lacour-Gayet F. Stratification of complexity: the Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery-1 method and the Aristotle Complexity Score: past, present and future. *Cardiol Young.* 2008;18 Suppl 2:163-168.
75. Aristotle Comprehensive Scoring Tool (online). Disponible en: URL:<http://www.aristotleinstitute.org/scoring/Access.asp>.
76. Aristotle Basic Procedure Score (online). Disponible en: URL:<http://www.aristotleinstitute.org/scoring/BasicScore.asp>.
77. Chang YH, Lee JY, Kim JE, Kim JY, Youn YA, Lee EJ et al. The Aristotle score predicts mortality after surgery of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Ann Thorac Surg* 2013;96:879–84.
78. Stoll BJ. El recién nacido. En: Kliegman RM, Behrman RE, Jenson HB, Stanton BF. Nelson. Tratado de Pediatría. 18 ed. Barcelona: Elsevier;2008.p 677-683.

79. American Academy of pediatrics Committee on fetus and newborn: The Apgar score. *Pediatr.* 2006;117:1444-1447.
80. Casey BM, McIntire DD, Leveno KJ. The continuing value of the Apgar score for the assessment of newborn infants. *N Engl J Med.* 2001;344:467-471.
81. Figueras J, Perez-Rodriguez J, Guzman J, Garcia P, Carrizosa T, Salas S, Fernandez MJ, Valls A, Fernandez C, et al. Grupo SEN1500: Analisis de resultados de los datos de morbimortalidad en 2008-2013 (online). Disponible en: URL:<http://www.se-neonatal.es/Comisionesygruposdetrabajos/Redesneonatales/SEN1500/tabid/123/Default.aspx>.
82. Avila-Alvarez A, Serantes M, Barriga R, Blanco C, Portela-Torron F, Bautista-Hernandez V. Cierre quirúrgico del ductus arterioso persistente del prematuro: ¿influye la técnica quirúrgica en los resultados?. *An Pediatr (Barc.)*. 2016. In press. Disponible online en: URL:<http://www.analesdepediatria.org>. [descargado 31 enero 2016]
83. Naik-Mathuria B, Chang S, Fitch ME, Westhoff J, Brandt ML, Ayres NA, Olutoye OO, Cass DL. Patent ductus arteriosus ligation in neonates: preoperative predictors of poor postoperative outcomes. *J Ped Surg.* 2008;43:1100-1105.
84. McNamara PJ, Stewart L, Shivananda SP, Stephens D, Sehgal A. Patent ductus arteriosus ligation is asociated with impaired left ventricular systolic perfomance in premature infants weighting less than 1000 g. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:150-157.

8. *ANEXOS*

ANEXO I: Tablas para el calculo de ACCS score para paciente intervenidos de cierre de DAP.

Tabla I-1: ACCS: factores dependientes del procedimiento (cierre quirúrgico de DAP)

| Factores de riesgo | Valor |
|---------------------------|--------------|
| Endocarditis activa | 3 |
| Calcificación | 3 |
| Extracción dispositivo de | 2 |

Tabla I-2: ACCS: factores independientes del procedimiento

| Factores de riesgo preoperatorio | Valor | Definición de factores de riesgo |
|---|-------|---|
| <i>General</i> | | |
| Peso <2,5 kg | 2 | |
| Prematuro 32-35 semanas | 2 | |
| Prematuro <32 semanas | 4 | |
| <i>Cardíaco</i> | | |
| Asistencia Circulatoria Mecánica | 4 | Excluyendo ECMO como operación principal |
| Shock persistente durante la cirugía | 3 | Acidosis metabólica con pH < 7,2 y/o Lactato > 4 mmol/litre |
| Disfunción miocárdica | 2 | FE de VI < 25%. Disfunción VD de moderada a severa |
| Resucitación cardiopulmonar | 2 | Masaje cardíaco con medicación 48h antes de la cirugía |
| Shock corregido durante la cirugía | 1 | Acidosis metabólica con pH < 7,2 y/o Lactato > 4 mmol/litre |
| Taquicardia supraventricular | 0,5 | > 160 latidos/min (Jy, WPW, yc ...) |
| Corazón en Criss-cross | 0,5 | |
| Dextrocardía | 0,5 | |
| Ectopia Cordis | 4 | |
| Taquicardia ventricular | 0,5 | |
| <i>Pulmonar</i> | | |
| Ventilation mecánica por Insuficiencia Cardiorespiratoria | 2 | Durante la misma hospitalización |
| Infección por virus Sincitial | 2 | Durante la misma hospitalización |
| Resistencias Pulmonares altas. Reparación biventricular | 2 | > 6 U. Woods |
| Resistencias Pulmonares altas. Transplante Cardíaco | 2 | > 4 U. Woods |
| Resistencias Pulmonares altas. Reparación Univentricular | 2 | > 2 U. Woods |
| Pulmon único | 3 | Sólo un pulmón presente |
| Traqueotomía | 1 | Traqueotomía presente |
| <i>Infeccioso</i> | | |
| Septicemia | 2 | Hemocultivo positivo |
| Endocarditis | 3 | Vegetación o insuficiencia reciente en la ecografía |
| <i>Gastrointestinal</i> | | |
| Enterocolitis necrotizante. Tratamiento médico | 1 | Durante hospitalización. Aire extraluminal en radiodiografía |
| Enterocolitis necrotizante. Tratamiento quirúrgico | 2 | Durante hospitalización. Aire extraluminal en radiodiografía |
| Disfunción hepática | 1 | Tiempo Protrombina > 2 veces lo normal |
| Enterostomía presente | 0,5 | Esofagostomía, gastrostomía, enterostomía, colostomía |
| <i>Hematología</i> | | |
| Transtorno de la coagulación - Adquirido | 1 | TP / Tiempo de tromboplastina anormal, Trombopenia < 100.000, PDF > 10% |
| Transtorno de la coagulación - Congénita | 0,5 | TP / Tiempo de tromboplastina anormal, Trombopenia < 100.000, PDF > 10% |
| <i>Renal</i> | | |
| Disfunción renal | 1 | Creatinina > 1 mg en recién nacido / > 2 mg en lactante |
| Disfunción renal necesitando diálisis | 3 | Insuficiencia renal necesitando un diálisis |
| <i>Neurológico</i> | | |
| Accidente isquémico o Hemorragia intracraneal > Grado 2. Antiguo | 1 | Antigua |
| Accidente isquémico o Hemorragia intracraneal > Grado 2. reciente | 2 | Reciente - 48h antes de la cirugía |
| Convulsiones antiguas | 0,5 | Antiguas |
| Convulsiones recientes | 1 | Aparición reciente - 48h antes de la cirugía |
| <i>Endocrino</i> | | |
| Hipotiroidismo | 1 | TSH > 20 mU / litro |
| Diabetes insulín-dependiente | 1 | |
| Diabetes no insulín-dependiente | 0,5 | |
| <i>Extracardíaco</i> | | |
| Neuro - Hidrocefalia | 0,5 | |
| - Espina bífida | 0,5 | |

(continua en pagina siguiente)

| | | |
|---|-----|--|
| <i>Respiratorio</i> - Laringomalacia | 3 | |
| - Broncho / Traqueomalacia | 3 | |
| - Fibrosis cística | 2 | |
| - Fístula traqueoesofágica | 1 | |
| - Linfangectasia Pulmonar | 1 | |
| - Atresia de coana | 0,5 | |
| - Hendidura palatina (uni o bilateral) | 0,5 | |
| - Enfisema lobar congénito | 0,5 | |
| - Malformación cística adenomatosa | 0,5 | |
| - Secuestro Pulmonar | 0,5 | |
| - Deformación torácica Pectum Excavatum | 0,5 | |
| <i>Gastro-Intestinal</i> Atresia biliar | 4 | |
| Gastrosquisis | 2 | |
| Onfalocele | 1 | |
| Atresia duodénal | 1 | |
| Ano no perforado | 0,5 | |
| Enfermedad de Hirshsprungs | 0,5 | |
| Crohn - Colitis ulcerosa | 0,5 | |
| <i>Renal</i> Enfermedad poliquística | 0,5 | |
| Reflujo vesicoureteral | 0,5 | |
| Hidronefrosis | 0,5 | |
| <i>Anomalía cromosómica</i> Marfan | 2 | |
| Trisomie 21 | 1 | |
| Di George | 1 | |
| Delección 22q11 | 1 | |
| William Beuren | 1 | |
| Syndrome d'Alagille | 0,5 | |
| Turner | 0,5 | |
| Genética - otra | 0,5 | |
| <i>Anomalía espacial</i> Heterotaxia | 1 | |
| Situs Inversus | 0,5 | |
| <i>Otra</i> Madre diabética | 4 | |
| Distrofia muscular | 0,5 | |
| Tratamiento con corticoides | 0,5 | |
| <i>Quirúrgico</i> | | |
| Esternotomía Redux: # 1, 2, 3 | 2 | |
| Esternotomía Redux: # 4 y plus | 1 | |
| Toracotomía Redux | 1 | |
| Esternotomía "mínimamente invasiva" | 0,5 | Incisión cutánea < 50% distancia xifodeo-manubrial |
| Toracotomía anterolateral "mínimamente invasiva" | 0,5 | Toracotomía anterolateral limitada |
| Toracotomía posterolateral "mínimamente invasiva" | 0,5 | Toracotomía posterolateral limitada |
| Cirugía asistida por robot | 0,5 | |
| Cirugía torácica video asistida | 0,5 | |

