

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE PEDIATRÍA**



**TESIS DOCTORAL**

**Análisis de la función hemodinámica del recién nacido**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

**Ana Rodríguez Sánchez de la Blanca**

DIRECTOR

**Manuel Sánchez Luna**

Madrid, 2017

**Universidad Complutense de Madrid  
Facultad de Medicina  
Departamento de Pediatría**



***TESIS DOCTORAL***

**ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN  
HEMODINÁMICA DEL RECIÉN NACIDO**

**Ana Rodríguez Sánchez de la Blanca**  
*Madrid 2015*

*Director: Manuel Sánchez Luna. Doctor en Medicina*





## Informe del Director de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	<b>ANA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ DE LA BLANCA</b>
<b>Título de la Tesis</b>	<b>ANÁLISIS DE LA FUNCIÓN HEMODINÁMICA DEL RECIÉN NACIDO</b>
<b>Facultad o Centro</b>	<b>FACULTAD DE MEDICINA</b>

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	<b>MANUEL SÁNCHEZ LUNA</b>
<b>Centro al que pertenece y dirección</b>	<b>Departamento de Pediatría. Universidad Complutense de Madrid Servicio de Neonatología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón</b>
<b>D.N.I./Pasaporte</b>	<b>05365204V</b>
<b>e-mail</b>	<b>msluna@salud.madrid.org</b>

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<b>Muy Buena</b>	<b>Buena</b>	<b>Suficiente</b>	<b>Deficiente</b>
<b>Originalidad</b>	X			
<b>Definición Objetivos</b>	X			
<b>Metodología</b>	X			
<b>Relevancia Resultados</b>	X			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Madrid, a 5 de Octubre de 2015

**Fdo.: Manuel Sánchez Luna**

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*



## **AGRADECIMIENTOS**

A mi director de tesis, por despertarme el interés por la Neonatología y enseñarme todos los días a cumplir nuestro trabajo con esfuerzo, dedicación e ilusión. Por su inestimable ayuda en la realización de este proyecto.

A mis compañeros, por su apoyo diario y constante. A María Arriaga y Nelia Navarro por las conversaciones interminables alrededor del tema “tesis” y por haber compartido conmigo esta experiencia. A Ester Sanz por su ayuda moral y “lingüística” en la finalización de este trabajo.

A mis padres, que siempre han sabido tener las palabras adecuadas para los momentos más difíciles de mi andadura profesional. Gracias por vuestro apoyo y por haber comprendido en todo momento la importancia que tiene para mí el trabajo que desarrollo y las sensaciones y sentimientos que me genera. A mi hermano, que todos los días con su esfuerzo me recuerda que “lo único imposible es aquello que no intentas”. Y a mis abuelos que me enseñaron que el trabajo diario y las ganas de superación te llevan a la meta.

A todas y cada una de las personas que forman parte de mi día a día, porque cada una me construye, me acompaña y tiene un hueco en algún momento de este trabajo.



## **ABREVIATURAS**

**ACVI:** active circulate volume index: volumen activo circulante indexado

**CBVI:** central blood volume index: volumen sanguíneo central indexado

**CI:** cardiac index: índice cardiaco

**CSW:** catéter de Swan-Ganz

**DAP:** ductus arterioso persistente

**D -TGA:** D- transposición de grandes arterias

**ECMO:** extracorporeal membrane oxygenation: oxigenación mediante membrana extracorpórea

**GC:** gasto cardíaco

**ICON:** index of contractility: índice de contractilidad

**IE:** índice de extracción tisular de oxígeno

**PA:** presión arterial

**PaO<sub>2</sub>:** presión arterial de oxígeno

**PGE<sub>1</sub>:** prostaglandinas

**Qp/Qs:** relación flujo pulmonar/flujo sistémico

**RMN:** resonancia magnética nuclear

**rSO<sub>2</sub>:** saturación regional de oxígeno

**RVP:** resistencias vasculares pulmonares

**RVS:** resistencias vasculares sistémicas

**Shunt D-I:** shunt derecha- izquierda

**Shunt I-D:** shunt izquierda-derecha

**SO<sub>2c</sub>:** saturación de oxígeno cerebral

**SSF:** suero salino fisiológico

**SVI:** stroke volume index: volumen sistólico indexado

**SVIH:** síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico

**SVRI:** systemic vascular resistance: resistencias vasculares sistémicas

**SVV:** systolic volume variation: variación del volumen sistólico

**TEDVI:** total end diastolic volume index: volumen telediastólico indexado

**TEF:** total ejection fraction: fracción total de eyección

**UCIN:** unidad de cuidados intensivos neonatal

**VCS:** vena cava superior

**VFD:** volumen final diastólico

**VFS:** volumen final sistólico

**VI:** ventrículo izquierdo

**Vinj:** volumen de inyección

**VMC:** ventilación mecánica convencional

**VS:** volumen sistólico

**VAFO:** ventilación de alta frecuencia oscilatoria

# INDICE

RESUMEN .....	8
ABSTRACT .....	16
INTRODUCCIÓN.....	24
1.1 Definición de gasto cardíaco .....	24
1.2 Monitorización del gasto cardíaco .....	26
1.3.Gasto cardíaco en Neonatología .....	30
1.4.Nuevas tecnologías de monitorización del gasto cardíaco en Neonatología: CoStatus® y Aesculon®.....	37
1.5 Utilización de nuevos métodos de monitorización de gasto cardíaco en Neonatología.....	45
1.5.1 Cirugía Cardíaca.....	45
1.5.2 Pretérmino y Ductus Arterioso Persistente .....	49
OBJETIVOS .....	52
METODOLOGÍA.....	53
3.1 Monitorización del gasto cardíaco en el postoperatorio de Cirugía Cardíaca Neonatal mediante dilución transpulmonar medida por ultrasonido. ....	54
3.2 Evaluación de los cambios hemodinámicos tras el cierre del Ductus Arterioso Persistente mediante monitorización no invasiva del gasto cardíaco. ....	58
RESULTADOS .....	61
4.1 Monitorización del gasto cardíaco en el postoperatorio de Cirugía Cardíaca Neonatal mediante dilución transpulmonar medida por ultrasonido. ....	61
4.2 Evaluación de los cambios hemodinámicos tras el cierre del Ductus Arterioso Persistente mediante monitorización no invasiva del gasto cardíaco. ....	81

DISCUSIÓN.....	88
5.1 Monitorización del gasto cardíaco en el postoperatorio de Cirugía Cardíaca Neonatal mediante dilución transpulmonar medida por ultrasonido. ....	88
5.2 Evaluación de los cambios hemodinámicos tras el cierre del Ductus Arterioso Persistente mediante monitorización no invasiva del gasto cardíaco. ....	106
CONCLUSIONES.....	117
ANEXOS:.....	120
ANEXO 1. HOJAS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	120
ANEXO 2. HOJAS DE RECOGIDA DE DATOS .....	124
ANEXO 3. VALORES DE REFERENCIA DE GASTO CARDÍACO .....	127
BIBLIOGRAFÍA .....	128

## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN**

Se define como situación de bajo gasto cardíaco aquella en la que el corazón no es capaz de mantener un volumen minuto adecuado para satisfacer las demandas tisulares de oxígeno.

Las situaciones de bajo gasto incrementan la morbi-mortalidad de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos, por lo que la prevención de aquellas condiciones que dan lugar a una inadecuada perfusión y oxigenación tisular se ha convertido en la “regla de oro” de la terapia hemodinámica.

La alteración de los parámetros clásicos utilizados para la evaluación de la situación hemodinámica del paciente (frecuencia cardíaca, presión arterial, débito urinario, acidosis metabólica, lactato sanguíneo) se produce una vez fallan los mecanismos compensatorios para mantener un gasto adecuado, siendo por tanto marcadores tardíos de fallo cardiovascular establecido. Es por ello, que son necesarios dispositivos que permitan la monitorización estrecha del estado hemodinámico.

En los últimos años han surgido numerosos dispositivos basados en diferentes principios fisiológicos que buscan la monitorización del gasto cardíaco como una herramienta más de trabajo en las unidades de cuidados intensivos con el objeto de individualizar en cada situación el tratamiento recibido y prevenir el fallo cardiocirculatorio. No obstante, dicha monitorización en el paciente neonatal se ha visto limitada por las características anatómicas, fisiológicas y técnicas que hacen del recién nacido crítico un paciente “diferente”.

Buscando corregir las limitaciones de los dispositivos hasta ahora disponibles se han comercializado en los últimos años dos nuevas tecnologías basadas en principios metodológicos diferentes con validación experimental para su uso en el recién nacido:

- *CoStatus (Transonic System)*<sup>®</sup>: basado en la dilución transpulmonar medida por ultrasonido.

- *Aesculon (Osypka Medical)*<sup>®</sup>: fundamentado en el principio de la bioimpedancia eléctrica.

## **OBJETIVOS**

El objetivo fundamental del presente trabajo es la valoración y descripción del comportamiento hemodinámico, a través de los Sistemas de Monitorización de Gasto Cardíaco Neonatal citados, en dos escenarios clínicos frecuentes en la práctica clínica de nuestra unidad: perioperatorio de cirugía de cardiopatías congénitas y cierre de ductus arterioso persistente en pacientes prematuros.

Igualmente se busca determinar la utilidad de la medición del gasto cardíaco y los volúmenes circulantes para el manejo médico de estos pacientes, así como conocer y describir la seguridad y limitaciones de estos métodos.

## **METODOLOGÍA**

Para la consecución de los objetivos arriba enumerados se han planteado dos estudios prospectivos observacionales llevados a cabo en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Ambos estudios han sido aprobados por el Comité de Ética Institucional.

### ***Monitorización del gasto cardíaco en el postoperatorio de Cirugía Cardíaca Neonatal mediante dilución transpulmonar medida por ultrasonido.***

Estudio observacional prospectivo descriptivo en el que se incluyeron neonatos con diagnóstico de D-transposición de grandes vasos (D-TGA: grupo 1) y síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico (SVIH: grupo 2) sometidos a intervención quirúrgica en los primeros días de vida. Todos los pacientes debían disponer de una vía venosa central y una arteria canalizadas en cualquier período de tiempo previo a la cirugía, conectándose el dispositivo *CoStatus*<sup>®</sup> a estas vías durante 72 horas. Este método está basado en la dilución transpulmonar generada tras inyección de suero fisiológico y monitorizada mediante ultrasonido.

Previo a la intervención quirúrgica se realizó en cada uno de los pacientes una medición del gasto cardíaco, referenciada como determinación basal preoperatoria. En las primeras 4 horas tras la llegada de quirófano se efectuó una nueva medición y durante un período máximo de 48 horas tras la intervención se realizaron monitorizaciones seriadas diarias, así como en caso de deterioro en el estado hemodinámico del paciente

o cambios en el tratamiento inotrópico administrado. Para la determinación del gasto cardíaco en cada uno de los períodos referenciados se establecieron 3 mediciones, obteniéndose el valor medio para cada uno de los parámetros mostrados en el monitor. El volumen de infusión en cada una de estas medidas fue de 1 ml/kg de suero salino fisiológico a temperatura corporal.

Las variables hemodinámicas de monitorización recogidas por el monitor *CoStatus*<sup>®</sup> fueron las siguientes:

- CI (ml/kg/min): cardiac index- índice cardíaco. Valor correspondiente al gasto cardíaco.
- CBVI (ml/kg): central blood volume index- volumen sanguíneo central. Valor correspondiente al volumen intratorácico.
- ACVI (ml/kg): active circulation volume index- volumen activo circulante. Valor correspondiente a la volemia total.
- SVRI (dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>): systemic vascular resistance index- resistencias vasculares sistémicas. Valor equivalente a la postcarga.

Además, el dispositivo es capaz de detectar la presencia de shunts vasculares así como la dirección de éstos y determinar el valor correspondiente al Qp/Qs. Dado que la superficie corporal del paciente neonatal es muy pequeña, todos los valores referentes al gasto cardíaco se indexaron por peso.

La evaluación de los datos obtenidos corresponde a un análisis descriptivo. Los resultados se presentan en forma de mediana y rango intercuartílico. Se compararon los datos obtenidos basalmente con aquellos referentes al postoperatorio inmediato con el objetivo de describir los cambios hemodinámicos asociados a la intervención quirúrgica. Se emplearon test de comparación no paramétricos debido al tamaño muestral reducido para cada uno de los grupos analizados.

Evaluación de los cambios hemodinámicos tras el cierre del Ductus Arterioso  
Persistente mediante monitorización no invasiva del gasto cardíaco.

Estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron aquellos pacientes menores de 28 semanas de edad gestacional y/o 1500 gramos de peso al nacimiento con un diagnóstico de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo susceptible de tratamiento farmacológico o quirúrgico. Se definieron como criterios de exclusión: la presencia de cardiopatía estructural u otras anomalías cardíacas distintas del foramen oval permeable y la existencia de otras malformaciones mayores.

Todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión para participación en el estudio fueron monitorizados mediante el dispositivo *Aesculon*® en el momento del diagnóstico. Este monitor requiere la colocación de 4 electrodos cutáneos, a través de los cuales se detectan los cambios en la conductividad transtorácica derivados de la posición de los hematíes a nivel de la salida del ventrículo izquierdo, antes y después de la apertura valvular aórtica.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos en función del tipo de tratamiento indicado para el cierre del ductus: farmacológico o quirúrgico. Las mediciones en la hora previa al tratamiento se definieron como valores basales para cada uno de los pacientes analizados. Se mantuvo la monitorización continua durante 72 horas y se recogieron los valores correspondientes a los siguientes intervalos de tiempo tras la instauración del grupo de tratamiento seleccionado: 1 hora, 8 horas, 24 horas, 48 horas y 72 horas. Los datos hemodinámicos aportados por el monitor son:

- CI (ml/kg/min): cardiac index- índice cardíaco
- SVI (ml/kg): stroke volume index- volumen sistólico indexado por peso
- ICON: index of contractility- valor correspondiente a la contractilidad
- SVRI: systemic vascular resistance- resistencias vasculares sistémicas.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de los valores hemodinámicos basales obtenidos a través del dispositivo. Los resultados se presentan en forma de mediana y rango intercuartílico. Los cambios obtenidos en cada una de las variables analizadas antes y después del tratamiento recibido se evaluaron de manera comparativa a través de un test no paramétrico: prueba de los rangos con signo de Wilcoxon), estableciéndose la significación estadística con un valor de  $P < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

### *Monitorización del gasto cardíaco en el postoperatorio de Cirugía Cardíaca Neonatal mediante dilución transpulmonar medida por ultrasonido.*

Se analizaron cinco recién nacidos a término con D-TGA, siendo postnatal el diagnóstico en tres de los casos. Todos ellos precisaron realización de atrioseptostomía percutánea con balón en las primeras horas de vida y cuatro recibieron apoyo inotrópico moderado antes de la cirugía (dosis máximas- dopamina: 8 µg/kg/min; milrinona 0,5 µg/kg/min). El valor de la mediana para el índice cardíaco (CI) prequirúrgico fue de 170 (135-195) ml/kg/min, con valores correspondientes a los volúmenes sanguíneos dentro de límites normales ACVI: 53 (53-64) ml/kg; CBVI 14 (12-15) ml/kg. El valor de la mediana para SVRI fue 1.263 (1025-1615) dy/s/cm<sup>-5\*</sup> m<sup>2</sup>.

En el postoperatorio inmediato, a pesar de mantener valores de presión arterial dentro de la normalidad, adecuado débito urinario y una función ecocardiográfica normal, se documentó una caída en la mediana del CI (110 vs 170 ml/kg/min; *P* 0,06) con un aumento significativo en los valores de SVRI (1.860 vs 1.263 dy/s/cm<sup>-5\*</sup> m<sup>2</sup>; *P* 0,04). Con el fin de disminuir la poscarga y mejorar la situación hemodinámica, se intensificó el tratamiento vasodilatador mediante el aumento de las dosis de milrinona recibidas o con el inicio de nitroprusiato. Tras ello, en las siguientes 24 horas, se objetivó una normalización del gasto cardíaco: CI 130 (120-140) ml/kg/min con un descenso de las resistencias vasculares sistémicas: SVRI 1740 (1415- 1.955) dy/s/cm<sup>-5\*</sup> m<sup>2</sup>.

En el grupo con diagnóstico de SVIH se evaluaron cinco recién nacidos a término, dos de ellos con diagnóstico postnatal. Tres pacientes fueron intervenidos siguiendo la técnica *Norwood tipo Sano*, siendo en los dos casos restantes la realización de un *procedimiento Híbrido* la opción elegida. En el período preoperatorio, a pesar de que los valores de presión arterial y lactato eran normales, todos los pacientes analizados mostraron un índice cardíaco por debajo del límite normal: mediana CI 113 (110-120) ml/kg/min. Todos los pacientes se encontraban, por tanto, en situación de bajo gasto cardíaco en relación con hiperaflujo pulmonar y el tratamiento con vasodilatadores fue necesario en este período con el fin de controlar el equilibrio entre los flujos sistémico y pulmonar. En las primeras 24 horas tras la intervención, a pesar de la necesidad de soporte inotrópico elevado, el gasto cardíaco mejoró, apreciándose un incremento en la

mediana de CI respecto al valor basal (140 vs 113 ml/kg/min;  $P$  0.06). Los valores correspondientes a los volúmenes sanguíneos se mantuvieron en rango normal: ACVI 60 (52-66) ml/kg; CBVI 12 (9-14) ml/kg. Se registró un incremento del valor correspondiente a SVRI: 1460 (1265-1815) dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>, aunque no relevante de manera individualizada salvo en dos pacientes.

No se documentaron incidencias durante la monitorización del gasto cardíaco en ninguno de los dos grupos evaluados.

### *Evaluación de los cambios hemodinámicos tras el cierre del Ductus Arterioso*

#### *Persistente mediante monitorización no invasiva del gasto cardíaco.*

Durante un período de 6 meses, 11 pacientes fueron incluidos y divididos en dos grupos: grupo 1 – tratamiento farmacológico (6/11) y grupo 2 - cierre quirúrgico (5/11). El cierre del ductus se confirmó mediante ecocardiografía en todos aquellos pacientes sometidos a cirugía y en el 66% de los tratados farmacológicamente tras un primer ciclo de ibuprofeno.

La mediana de edad gestacional en el grupo farmacológico fue de 25<sup>+5</sup> (25<sup>+3</sup>- 26<sup>+2</sup>) semanas con un peso de 650 (610-780) gramos. La mediana de edad en el momento de inicio de la terapia fue de 4 (2,5-7,7) días.

La mediana correspondiente al gasto cardíaco (CI) basal para este grupo fue 0,31 (0,27-0,34) ml/kg/min. En las siguientes 48 horas (dos dosis de ibuprofeno administradas) se observó un descenso significativo del CI en relación con las cifras pre-tratamiento (0,24 vs 0,31 ml/kg/min;  $P$  0,04). Del mismo modo se documentó una caída estadísticamente significativa del volumen sistólico (SVI): 1,59 ml/kg vs 2,16 ml/kg;  $P$  0,02 y una disminución en los valores equivalentes a la contractilidad (ICON): 85 vs 152,5;  $P$  0,04. A pesar de que también se observó un ligero incremento en las resistencias vasculares sistémicas (SVRI), en este caso los valores obtenidos no alcanzaron la significación estadística (10.620 vs 9840 dyns/cm<sup>2</sup>;  $P$  0,7).

Dos pacientes recibían soporte vasoactivo con perfusión continua de dopamina (dosis máxima: 4 µg/ kg / min) en el período pre-tratamiento. Una vez finalizado el ciclo ninguno de ellos presentaba soporte inotrópico y dos fueron extubados de manera programada a CPAP nasal con éxito.

La mediana de edad gestacional en el grupo quirúrgico fue de  $26^{+5}$  ( $23^{+6}$ -  $26^{+1}$ ) semanas con un peso de 700 (680-790) gramos. La mediana de edad al cierre quirúrgico fue de 20 (18-23) días.

Todos los pacientes de este grupo mostraron una disminución significativa en el CI postoperatorio inmediato (1 hora tras cirugía) en comparación con el valor basal (0,21 ml/kg/min vs 0,32 ml/kg/min;  $P$  0,05) y una disminución significativa del SVI (1,47 ml/kg vs 2,19 ml/kg;  $P$  0,05). Igualmente se documentó un incremento en las resistencias vasculares sistémicas ( $10470 \text{ dyn/cm}^2$  vs  $8030 \text{ dyn/cm}^2$ ;  $P$  0.1) con una caída de los valores equivalentes a la contractilidad (95 vs 155;  $P$  0,06). Este deterioro en el gasto cardíaco de los pacientes fue transitorio ya que en el primer día postoperatorio todos recuperaron un valor de CI cercano al basal.

En el período pre-quirúrgico, 3 pacientes recibían tratamiento con perfusión continua de dopamina y todos menos uno asistencia respiratoria con ventilación de alta frecuencia. En el postoperatorio inmediato, fue necesario el aumento del apoyo inotrópico en todos los pacientes, pero ninguno requirió cambios en el tipo de asistencia respiratoria, salvo un incremento no significativo de los requisitos de  $\text{FiO}_2$ . A las 72 horas de la intervención uno de ellos fue extubado con éxito a CPAPn.

### **CONCLUSIONES**

Los dispositivos de monitorización de gasto cardíaco basados en la dilución transpulmonar medida por ultrasonido y la bioimpedancia eléctrica resultan útiles y seguros para su empleo en el manejo clínico de pacientes neonatales con inestabilidad hemodinámica asociada a cardiopatías congénitas y a la persistencia del ductus arterioso, respectivamente.

La dilución transpulmonar medida por ultrasonido se establece como una herramienta de apoyo útil para el clínico en el manejo perioperatorio de pacientes con cardiopatías congénitas que requieren corrección quirúrgica durante el período neonatal. El conocimiento del gasto cardíaco y de cada uno de los parámetros contribuyentes al

mismo permite la detección de forma precoz de las situaciones de bajo bazo y la adaptación del tratamiento médico recibido de forma individualizada. En conjunto con el resto de información clínica y monitorización habitual del paciente, su implantación en la práctica diaria en nuestras unidades podría contribuir a largo plazo a la disminución de la morbilidad perioperatoria asociada a este tipo de patologías.

La bioimpedancia eléctrica puede establecerse como una herramienta de monitorización no invasiva, complementaria a los datos clínicos y de evaluación habituales, útil para el conocimiento del comportamiento hemodinámico de los pacientes pretérminos con ductus arterioso persistente así como de la repercusión clínica secundaria al cierre del mismo.

El cierre quirúrgico del ductus genera un descenso transitorio del gasto cardíaco del paciente relacionado con una caída brusca del volumen sistólico, causa fundamental del deterioro clínico observado en las 24 horas siguientes a la intervención. Los cambios hemodinámicos detectados durante el cierre farmacológico son idénticos, ocurren tras la administración de la segunda dosis del ciclo con ibuprofeno y la tolerancia clínica a los mismos es mejor.

## **ABSTRACT**

### **INTRODUCTION**

Low cardiac output is defined by the failure to deliver an adequate amount of oxygen to the tissues. Circulatory shock is an important cause of morbidity and mortality in patients submitted to intensive care units and an early diagnosis and treatment may be life-saving, therefore preventing those situations that result in inadequate tisular perfusion and oxygenation has become the "golden rule" for the hemodynamic therapy.

However, the hemodynamic status of the critically ill newborn is poorly reflected by baseline vital parameters or laboratory tests (heart rate, blood pressure, urine output, metabolic acidosis and blood lactate). An alteration in these parameters reflects an already established cardiac failure, being late indicators for cardiovascular instability. Therefore, a reliable tool for diagnosing and monitoring the heart performance and the vascular status is necessary.

Many cardiac output monitoring tools, based on different physiological principles, have been developed in order to individualize the hemodynamic therapy; nonetheless, its routine use in the neonatal patients has been limited by the anatomical, physiological and technical characteristics that make the sick newborn a "different" patient.

Recently two new technologies, with experimental validation for their use in newborns, have been introduced in intensive care units:

- *CoStatus (Transonic System<sup>®</sup>)*: based on ultrasound dilution technologies.

- *Aesculon (Osypka Medical<sup>®</sup>)*: based on electrical velocimetry.

### **OUTCOMES**

The aim of this paper is the assessment and description of hemodynamic status, using these cardiac output monitoring devices, in two common clinical situations in our unit: perioperative surgery for congenital heart disease in term infants and patent ductus arteriosus closure in preterms.

It also seeks to determine the usefulness of measuring cardiac output and blood volumes for the medical management of these patients and to know and describe the security and limitations of both methods.

## **METHODS**

In order to achieve the forementioned goals, two prospective observational studies have been conducted in the neonatal intensive care unit at Gregorio Marañón hospital. Both studies have been approved by the Institutional Ethics Committee.

### *Cardiac output monitoring by ultrasound dilution technology in neonatal congenital cardiac surgery*

Descriptive prospective observational study which includes neonates with congenital cardiac disease who required surgery in the first days of life: D-transposition of the great arteries (D-TGA: group 1) and hypoplastic left heart syndrome (HLHS: group 2). Both, central venous and arterial lines were granted as intravascular access for the patients continuous monitoring prior to the surgery. *CoStatus*<sup>®</sup> device was connected during 72 hours to these lines. The fundamental principle of this system is the decrease in blood ultrasound speed produced by the injection of isotonic saline solution in an arterio-venous loop, producing dilution curves.

A preoperative cardiac output measurement was recorded for each patient, referenced as the baseline value and was repeated during the first four hours after the surgery, referenced as postoperative value. New daily serial measurements were performed, during a period no longer than 48 hours postoperative. New measurements were recorded in case of acute deterioration in the patient's hemodynamic status or if changes were made in the vasoactive drug treatment. For each monitoring period, three measurements were made and the average was obtained for each of the parameters displayed on the monitor. Infusion volume in each of these steps was 1 ml/kg of isotonic saline solution at body temperature.

Hemodynamic cardiac output variables collected by *CoStatus*<sup>®</sup> were:

- CI (ml/kg/min): cardiac index.

- CBVI (ml/kg): central blood volume index, corresponding to intrathoracic volume.
- ACVI (ml/kg): active circulation volume index, related to preload.
- SVRI ( $\text{dy/s/cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ ): systemic vascular resistance, related to afterload.

Furthermore, the device was able to detect the presence and direction of vascular shunts as well as the value corresponding to Qp/Qs.

Because the infant's body surface is very small, the cardiac output and intravascular volumes values were indexed by the patient's weight.

A descriptive analysis was made and the results are presented as median and interquartile range. Baseline data was compared with those related to the immediate postoperative period in order to describe the hemodynamic changes associated with surgery. Nonparametric test comparison was used, due to the sample size for each of the analyzed groups.

*Hemodynamic changes after ductus arteriosus closure in preterm infants detected by a noninvasive continuous cardiac output monitoring*

Prospective observational study which includes preterm newborn infants of a gestational age of less than 28 weeks and/or a birth weight of less than 1,500 g, with a heart ultrasound diagnosis of a significant patent ductus arteriosus (PDA) which requires intravenous ibuprofen or surgical closure according to medical criteria and standard clinical practice at the unit. Patients with congenital structural heart disease or other major malformations were excluded.

All patients included in the study were monitored with the continuous non-invasive system *Aesculon*<sup>®</sup> at the time of diagnosis. It requires 4 standard ECG electrodes (placed on the neck and the left side of the thorax) to estimate continuous cardiac output. The monitor measures changes in conductivity due to the alignment of red blood cells before and after aortic valve opening, and uses this information to calculate the peak aortic acceleration and left ventricle ejection time.

Patients were divided into two groups according to the type of treatment indicated: pharmacological versus surgical. Measurements obtained one hour before starting the therapy were defined as the patient's baseline value. Hemodynamic data were collected 1, 8, 24, 48 and 72 hours after the treatment. The monitor provides the following information:

- CI (ml/kg/min): cardiac index
- SVI (ml/kg): stroke volume index
- ICON: index of contractility
- SVRI (dyns/cm<sup>2</sup>): systemic vascular resistance

Values for heart rate, blood pressure, lactate and urine output values were analyzed as well as hemodynamic and respiratory support parameters.

The results are shown as median and interquartile range. The pre/post ductal closure treatment parameters were compared by a non parametric test: Wilcoxon. Differences between the values were considered as significant at  $P < 0.05$ .

## **RESULTS**

### *Cardiac output monitoring by ultrasound dilution technology in neonatal congenital cardiac surgery*

Five term neonates with D-TGA were analyzed. The diagnosis was postnatal in three cases and all of them required balloon atrial septostomy in the first hours of life. Four received moderate inotropic support before surgery (dopamine max: 8 µg/kg/min; milrinone 0.5 µg/kg/min). The median value pre-surgery for cardiac index (CI) was 170 (135-195) ml/kg/min, with blood values within normal limits: ACVI: 53 (53-64) ml/kg; CBVI 14 (12-15) ml/kg). The median SVRI value was 1263 (1025-1615) dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>, with only one patient presenting high SVRI values.

In the immediate postoperative, despite maintaining adequate urine output, normal blood pressure and a normal echocardiographic function, a decrease in the CI (110 vs 170 ml/kg/min;  $P$  0.06) with a significant increase in SVRI (1860 vs 1263 dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>;  $P$  0.04) was detected. In order to decrease the afterload and improve the hemodynamic situation, treatment with milrinone was increased or nitroprusside was

employed. The response was a decrease in the systemic vascular resistance: 1740 (1415-1955) dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup> with normalization of cardiac output in the next 24 hours: 130 (120-140) ml/kg/min. No incidences were documented during the monitoring.

The HLHS group consisted of five term neonates, two of them with a postnatal diagnosis. 3 patients underwent Norwood stage I procedure and a Hybrid technique was chosen for the remaining two. Despite normal blood pressure and lactate values, in the pre-operative period, all patients showed a cardiac index below the normal limit: median CI 113 (110-120) ml/kg/min. All patients were in a low cardiac output situation due to a high pulmonary flow situation and treatment with vasodilators was necessary in order to control shunt direction and balance between systemic and pulmonary flows. After surgery, even if high inotropic support was needed, the cardiac output improved and the CI increased in relation to the baseline (140 vs 113 ml/kg/min; *P* 0.06). Blood values were within normal limits: ACVI 60 (52-66) ml/kg; CBVI 12 (9-14) ml/kg. An increase in systemic vascular resistance (SVRI: 1460 vs 1315 dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>; *P* 0.06) was documented during the postoperative period versus baseline, but it was of no clinical relevance for all patients but two. No incidences were reported during the measurements.

*Hemodynamic changes after ductus arteriosus closure in preterm infants detected by a noninvasive continuous cardiac output monitoring*

11 patients were included during a 6 month period. The patients were divided in two groups: group 1 – ibuprofen treatment (6/11) and group 2 – surgical closure (5/11). PDA closure, confirmed by cardiac ultrasound, occurred in 4/6 patients (66%) of the ibuprofen group after the first cycle.

The median gestational age in the pharmacological group was 25<sup>+5</sup> weeks (25<sup>+3</sup> - 26<sup>+2</sup>) with a weight of 650 (610-780) g. The median age at therapy was 4 days (2.5-7.7).

In patients with pharmacological closure, after 48 hours (two ibuprofen doses), a significant CI decrease was shown in comparison to baseline values (0.24 ml/min/kg vs 0.31 ml/min/kg; *P* 0.04).

Among the patients with pharmacological closure, there was also a significant SVI decrease (1.59 ml/kg vs 2.16 ml/kg;  $P$  0.02) and ICON decrease (85 vs 152.5;  $P$  0.04). We observed an increase in SVRI (10620 dyns/cm<sup>2</sup> vs 9840 dyns/cm<sup>2</sup>;  $P$  0.7) but in this case the difference was not statistically significant.

Two patients had continuous dopamine infusion (maximum dose: 4 µg/kg/min) during the pre-treatment period, which was finalized 48 hours after the treatment begun. None required an increase of hemodynamic support during the ibuprofen cycle. Upon therapy initiation all patients required invasive ventilation: 2 conventional mechanical ventilation; 4 high frequency oscillatory ventilation. During the treatment none of the patients required an increase of inotropic nor respiratory support and two of them were extubated to nasal CPAP (nCPAP) at the end of the pharmacological cycle.

The median gestational age in the surgical group was 26<sup>+5</sup> weeks (23<sup>+6</sup>- 26<sup>+1</sup>) with a weight 700 (680-790) g. The median age at surgical closure was 20 days (18-23).

All patients in this group showed a significant CI decrease in the immediate postoperative compared to baseline values (0.21 ml/min/kg vs 0.32 ml/min/kg;  $P$  0.05) related to a SVI decrease (1.47 ml/kg vs 2.19 ml/kg;  $P$  0.05). Also an increase in SVRI (10470 vs 8030 dyns/cm<sup>2</sup>;  $P$  0.18) and ICON decrease (95 vs 155;  $P$  0.06) were documented. At the second postoperative day all patients recovered the baseline cardiac index values.

In the pre-surgical period, 3 patients received treatment with continuous dopamine perfusion and all but one needed high frequency oscillatory ventilation. An increase on inotropic-drugs support was necessary in all patients, even in those who had no drugs in the pre-surgical period, but none required changes in the type of respiratory support in the immediate postoperative, except a non significant increase in FiO<sub>2</sub> requirements. In the first 72 hours after treatment one of them could be extubated to non invasive ventilation (nCPAP).

## **CONCLUSIONS**

The cardiac output monitors based on ultrasound dilution technology and electrical velocimetry are both useful and safe for the use in the clinical management of neonatal patients with hemodynamic instability associated to congenital heart disease and patent ductus arteriosus, respectively.

The ultrasound dilution technology can be a useful support tool for clinicians in the perioperative management of patients with congenital heart disease requiring surgical correction during the neonatal period. One of the most useful applications of the system is the early detection of changes in the patient's hemodynamic situation. It allows monitoring the cardiac output of the critically ill patients and also provides us with information on systemic vascular resistance and preload status and identifies the presence and direction of blood shunts. The knowledge of these parameters helps in clinical decision-making process at the patients' bedside as well as supporting changes in the medical treatment at an early stage. Along with other clinical information and patient standard monitoring, its implementation in daily practice could contribute to decrease the perioperative morbidity and mortality associated with such diseases.

The electrical velocimetry seems to be a good tool for non invasive cardiac output monitoring in preterm patients with patent ductus arteriosus and it could be useful for early detection of hemodynamic changes related to ductus closure.

The surgical closure of the patent ductus arteriosus in preterm infants causes a transient deterioration of cardiac function. A decrease in the left ventricular output related to decrease in systolic volume was documented, which resulted in the clinical deterioration observed on the first 24 hours following surgery. The hemodynamic changes detected after pharmacological PDA closure are similar to those found in the surgical group and appear 48 hours after ibuprofen therapy; although it seems these patients present a better clinical tolerance to changes in cardiac output.



# **INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Definición de gasto cardíaco <sup>[1,2,3,4]</sup>

El **gasto cardíaco** se define como el volumen de sangre bombeado por el corazón al minuto (volumen minuto). Su resultado es el producto de la frecuencia cardíaca por el volumen sistólico (VS) o volumen de eyección, por lo que su regulación depende directamente de estos dos valores. A su vez, el volumen de eyección viene determinado por otros tres factores cuya interrelación da lugar al volumen final emitido en cada latido del ciclo cardíaco:

1. Precarga: tensión pasiva que determina la longitud inicial de las fibras antes de la contracción (volumen diastólico final o de llenado ventricular) El llenado ventricular depende fundamentalmente de la volemia corporal total y del gradiente de presión generado entre la vena cava superior/inferior y la aurícula derecha o las venas pulmonares y la presión en la aurícula izquierda. Existe una relación proporcional entre el incremento de la precarga y la respuesta contráctil del músculo cardíaco, representada por la curva de Starling: a mayor volumen diastólico final, mayor volumen latido sistólico ventricular.
2. Contractilidad: fuerza contráctil del músculo cardíaco, en cuya regulación intervienen tres mecanismos: a) Estiramiento muscular o Ley de Frank-Starling que establece que cuanto más se estira el músculo mayor será su fuerza contráctil; b) Frecuencia cardíaca: a mayor frecuencia, mayor contractilidad (fenómeno de Bowditch); c) Propiedades intrínsecas del músculo cardíaco bajo control neurohumoral.
3. Postcarga: es la carga frente a la que deben acortarse las fibras miocárdicas durante la sístole, la carga que debe desplazar el músculo después de iniciarse la contracción. Para el ventrículo izquierdo, viene dada por la presión en la aorta y se expresa a través de las resistencias vasculares periféricas.



Como ya se ha descrito cada uno de estos factores se relaciona entre sí, influyendo en el resultado final del volumen minuto latido.

Los cambios en la precarga y en la frecuencia cardíaca tienen repercusión directa sobre la capacidad contráctil. Por otro lado, las modificaciones en la postcarga se trasladan a la precarga: el aumento de la postcarga obliga a generar más presión por parte del ventrículo y la velocidad de eyección se ve disminuida, de manera que menor cantidad de sangre será eyectada y el volumen al final de la diástole (VFD) se verá incrementado. Este último, se unirá al retorno venoso en cada ciclo cardíaco y después de varios latidos el incremento del volumen sistólico final (VFS) será mayor que el incremento del VFD, de modo que la diferencia entre ambos (volumen sistólico) disminuirá. Para compensar este descenso del VS, el aumento de precarga generado pone en marcha el mecanismo de Frank-Starling, y el aumento de inotropismo compensará la reducción del volumen sistólico para poder mantener un gasto cardíaco constante.

El equilibrio entre todos estos parámetros y sus mecanismos de compensación es fino y su mantenimiento a largo plazo o las modificaciones agudas en cualquiera de estos parámetros en situaciones patológicas o de inestabilidad hemodinámica, acaba dando lugar a descompensaciones y situaciones de bajo gasto.

Se define como situación de bajo gasto cardíaco aquella en la que el corazón no es capaz de mantener un volumen minuto adecuado para satisfacer las demandas tisulares de oxígeno.

## 1.2 Monitorización del gasto cardíaco

Las situaciones de bajo gasto incrementan la morbi-mortalidad de los pacientes ingresados en unidades de cuidados intensivos. De este modo, la prevención de aquellas condiciones que dan lugar a una inadecuada perfusión y oxigenación tisular se ha convertido en la “regla de oro” de la terapia hemodinámica <sup>[5]</sup>.

La monitorización del gasto cardíaco (GC) es una herramienta fundamental que permite un control más estrecho en la atención al paciente crítico con el objeto de individualizar en cada situación el tratamiento recibido y prevenir el fallo cardiocirculatorio.

Los parámetros clásicamente utilizados para la evaluación de la situación hemodinámica del paciente son clínicos (frecuencia cardíaca, presión arterial, débito urinario) o analíticos (acidosis metabólica, lactato sanguíneo). Dichas variables se obtienen de manera inmediata y a la cabecera del paciente y durante años han sido las únicas herramientas disponibles para el diagnóstico de la presencia de fallo hemodinámico en el paciente grave. No obstante, la alteración de cualquiera de estos parámetros se produce una vez fallan los mecanismos compensatorios para mantener un gasto adecuado; por tanto y dado que su alteración indica la existencia de un fallo cardiovascular establecido, son un marcador hemodinámico tardío.

En los últimos años han surgido numerosos dispositivos basados en diferentes principios fisiológicos que buscan la monitorización del gasto cardíaco como una herramienta más de trabajo en las unidades de cuidados intensivos <sup>[5,6,7]</sup>.

La posibilidad de conocer y monitorizar el gasto cardíaco del paciente crítico se hizo realidad por primera vez en la década de los 70 con la aparición del *catéter de Swan-Ganz (CSW)*, convirtiéndose hasta el momento actual en el “gold standard” para la monitorización hemodinámica. La estimación del GC se obtiene mediante el cambio de temperatura registrado en el segmento distal del catéter (principio basado en la termodilución), localizado en el extremo proximal de la arteria pulmonar <sup>[8]</sup>. La inyección de suero frío da lugar a un cambio de temperatura sanguínea en el segmento distal del catéter, generando una curva de dilución que mediante una compleja fórmula matemática estima el valor del gasto cardíaco del paciente.

Igualmente este sistema permite obtener el valor correspondiente a la presión de enclavamiento (presión arteria pulmonar), que resulta un buen marcador de la precarga.

Durante años ha sido el dispositivo más empleado en la práctica clínica habitual y se ha establecido como el estándar de referencia para la mayoría de los estudios, tanto clínicos como experimentales, de validación de los diferentes sistemas de monitorización de GC disponibles en el mercado <sup>[9,10]</sup>. Sin embargo, este método resulta invasivo y presenta una serie de complicaciones que limitan su uso de manera generalizada. Requiere de experiencia para su colocación y aunque las cifras de mortalidad relacionadas con la inserción del catéter son bajas asocia complicaciones derivadas de la colocación de una vía central, con riesgo de infecciones, arritmias y daño de la vasculatura pulmonar.

Recientemente han surgido diferentes ensayos clínicos prospectivos randomizados para evaluar la eficacia del CSW que no han demostrado mejoría en las cifras de mortalidad cuando se emplea en pacientes críticamente enfermos. Parece que las estrategias de tratamiento derivadas de la interpretación de los resultados para alcanzar objetivos numéricos preestablecidos podrían derivar en sobre-tratamiento <sup>[11,12,13]</sup>. No obstante, la idea de que la mejora y optimización de las cifras de gasto cardíaco en situaciones de inestabilidad puede mejorar la evolución clínica de los pacientes no se ha abandonado y por tanto sigue siendo una herramienta útil en la práctica habitual.

En pacientes pediátricos es escasa la experiencia con este método y su uso en unidades de cuidados intensivos no está tan extendido como en adultos <sup>[14]</sup>. La mayor evidencia disponible de su uso en edad pediátrica ha sido reportada en patologías que derivan en situaciones de hipertensión pulmonar severa y en casos seleccionados de shock refractario al soporte vasoactivo habitual <sup>[15,16]</sup>. No existen datos suficientes que demuestren un incremento de la mortalidad en niños por el uso del catéter y las complicaciones descritas en la literatura son extrapolables a las del adulto.

En Neonatología su empleo es aún más limitado dadas las características especiales del neonato como se comentará más adelante. Son escasas las publicaciones registradas y datan de los primeros años en el mercado del CSW. En estos estudios iniciales trató de evaluarse la utilidad de esta metodología en recién nacidos a término y pretérminos con hipoxemia e hipertensión pulmonar severa, pero se trata de series aisladas de casos cuyas conclusiones no permiten establecer su uso rutinario <sup>[17,18]</sup>.

A lo largo de las últimas décadas diferentes dispositivos para la evaluación hemodinámica han sido comercializados tratando de buscar la herramienta más fiable, rentable y segura. El método ideal debería permitir una monitorización continua, ser poco invasivo, reproducible, seguro y coste-efectivo. En esta búsqueda se han desarrollado diversas herramientas cuyo empleo en el paciente pediátrico y neonatal están poco extendidas en comparación con los adultos. La mayoría de estos dispositivos han sido validados en ensayos experimentales y/o clínicos y comparados con la termodilución, mostrando diferentes grados de fiabilidad y correlación con ésta.

A continuación se detallan algunos de estos métodos y en la tabla inferior se muestra una comparativa de los mismos:

- a. Análisis continuo de la onda de pulso: basado en los cambios producidos en el área bajo la curva de onda del pulso arterial. Son dispositivos que requieren de calibración mediante sistema de termodilución transpulmonar. Dado que en el paciente crítico es frecuente disponer de la monitorización invasiva de la tensión arterial, se trata de un dispositivo menos invasivo que el catéter de Swan-Ganz, aunque requiere de la colocación de un catéter específico en el vaso arterial canalizado <sup>[19,20,21]</sup>. En los últimos años numerosas publicaciones han comparado este método con el estándar de referencia tanto en modelos animales <sup>[22,23]</sup> como en humanos <sup>[24,25]</sup>.
- b. Doppler esofágico: permite estimación del gasto cardíaco mediante una compleja fórmula matemática que pone en relación la frecuencia del ultrasonido, la velocidad del sonido en el tejido y el ángulo de incidencia con la velocidad sanguínea <sup>[6]</sup>. El transductor se coloca en aorta descendente a nivel torácico. Su precisión para la estimación del gasto cardíaco es menor en relación con otros métodos <sup>[26]</sup>.
- c. Bioimpedancia eléctrica transtorácica: basada en la presunción de que la resistencia eléctrica del tórax se relaciona con el volumen sanguíneo intratorácico; relacionando el máximo cambio en dicha impedancia con el flujo pico sistólico en la válvula aórtica <sup>[27]</sup>. Algunos autores han demostrado

una adecuada correlación de los valores obtenidos con la medición del GC mediante termodilución <sup>[28,29]</sup> ; aunque el nivel de correlación parece ser mejor con otros métodos como el doppler esofágico <sup>[30,31]</sup>.

- d. Reinhalación parcial de CO<sub>2</sub>: basado en una modificación de la ecuación de Fick para la medición de CO<sub>2</sub>. Esta metodología ha sido validada frente a la termodilución con buena correlación <sup>[32,33]</sup>. No obstante, su fiabilidad disminuye en presencia de shunt intrapulmonar significativo <sup>[32]</sup>. Igualmente, el nivel de correlación frente a la termodilución disminuye significativamente en pacientes con poca superficie corporal o volúmenes de ventilación pequeños <sup>[33]</sup>, lo que supone una importante limitación en la edad pediátrica.

	<b>ANÁLISIS CONTINUO ONDA DE PULSO</b>	<b>DOPPLER TRANSESOFÁGICO</b>	<b>BIOIMPEDANCIA ELÉCTRICA</b>	<b>REINHALACIÓN CO<sub>2</sub></b>
<b>Invasividad</b>	SI	NO	NO	NO
<b>Medición continua</b>	SI	NO	SI	NO
<b>Afectado por ciclo respiratorio/shunt</b>	SI	SI	NO	SI
<b>Nivel correlación frente gold standard</b>	Alto	Medio/Bajo	Medio	Medio

### 1.3. Gasto cardíaco en Neonatología

Como se ha descrito anteriormente, la monitorización hemodinámica forma parte del cuidado integral y la toma de decisiones terapéuticas del paciente crítico. Durante años dicha monitorización en el paciente neonatal se ha visto limitada por las características anatómicas, fisiológicas y técnicas que hacen del recién nacido crítico un paciente “diferente” [1,34].

El mantenimiento de los mecanismos de homeostasis hemodinámica es especialmente crítico durante las primeras horas de vida extrauterina en el recién nacido prematuro, así como en el término con alguna condición patológica al nacimiento [1,35]. Tras el parto, de manera abrupta se producen una serie de cambios fisiológicos a nivel respiratorio, cardíaco y metabólico que dan lugar a la adaptación del recién nacido a la vida extrauterina. Este dinamismo es responsable de la variabilidad de la situación hemodinámica del paciente neonatal y muchos de estos cambios influyen en la medición e interpretación del gasto cardíaco según la condición clínica del paciente [36].

La circulación fetal es un sistema en paralelo donde la resistencia vascular pulmonar (RVP) es muy superior a la sistémica (RVS). El gasto cardíaco de los dos ventrículos combinados, es de aproximadamente 450 ml/kg/min, correspondiendo un 66% al ventrículo derecho y el 34% al ventrículo izquierdo. Tras el nacimiento, cada ventrículo debe hacerse cargo de todo el volumen minuto (circulación en serie) lo que implica para el ventrículo izquierdo (VI) un enorme incremento de su trabajo. Este hecho determina que el VI deba prácticamente agotar su capacidad de reserva y se torne muy lábil para afrontar aquellas situaciones que modifiquen el equilibrio hemodinámico generando una sobrecarga ventricular. Tras la primera semana de vida extrauterina, el gasto cardíaco comienza a bajar hasta promediar los 150 ml/kg/min al mes de vida [37].

Gran parte de la responsabilidad de los cambios bruscos que aparecen en el sistema cardiovascular neonatal se deben a la caída brusca de las RVP y al concomitante incremento de las RVS tras la ligadura del cordón umbilical; así como al cierre de los cortocircuitos presentes en período fetal (foramen oval y ductus arterioso). Estos cambios se producen de manera paulatina a lo largo de horas/días. La precarga ventricular izquierda depende del retorno venoso pulmonar a la aurícula izquierda y a medida que las RVP descienden la precarga izquierda aumenta paulatinamente.

Por otro lado, la postcarga izquierda se incrementa igualmente tras el cierre del cortocircuito ductal. Este período de cambios en la circulación del neonato se define como fase transicional <sup>[37,38,39]</sup>.

Las peculiaridades de la fisiología cardiovascular del recién nacido deben tenerse en cuenta a la hora de evaluar la situación hemodinámica de estos pacientes, así como su respuesta ante el shock y las herramientas de tratamiento disponibles para éste. Algunos de los aspectos claves a destacar son los siguientes:

- La frecuencia cardíaca es el principal mecanismo compensatorio del gasto cardíaco en el recién nacido y el margen de ésta es estrecho dada la fisiológica taquicardia de estos pacientes.
- El retorno venoso durante el período neonatal está aumentado, siendo esta condición en parte responsable del elevado gasto cardíaco durante este período de la vida. No obstante, la respuesta del volumen latido al aumento de la precarga en el recién nacido es menor de lo que cabría esperar, en parte debido al aumento brusco de postcarga producido con el incremento de las RVS.
- Por último, aquellas situaciones que favorecen el mantenimiento de las presiones pulmonares elevadas (hipoxia, acidosis, hipotermia) generan la presencia de cortocircuitos derecha-izquierda a través del foramen oval y el ductus comprometiendo el aporte tisular adecuado de oxígeno.

Por otro parte, en las situaciones de disminución del gasto cardíaco, en una primera fase, se produce una vasodilatación en los órganos vitales (cerebro, corazón y glándulas suprarrenales) con el objetivo de mantener una adecuada perfusión tisular y aporte de oxígeno a los mismos y una vasoconstricción periférica con caída del flujo al resto de sistemas no vitales y que a su vez contribuye a mantener valores de presión arterial (PA) dentro de límites normales <sup>[35]</sup>. Pero debe tenerse en cuenta que durante el período neonatal estos mecanismos de compensación tienen unos límites más estrechos que en cualquier otra fase de la edad pediátrica, tanto más cuanto más prematuro sea el paciente <sup>[38]</sup>. Igualmente, los mecanismos de autorregulación del flujo cerebral ante la hipotensión arterial son inmaduros. En el cerebro en desarrollo del gran prematuro este tipo de mecanismos compensatorios comentados aún no están presentes en los primeros

días de vida, por lo que su respuesta ante el estrés y el descenso de perfusión tisular secundarios a variaciones del gasto cardíaco consiste en vasoconstricción regional, incluso en fase de mantenimiento de cifras de PA normales, lo que incrementa el riesgo de lesión cerebral en situaciones de inestabilidad cardiovascular <sup>[40]</sup>.

Durante años la falta de sistemas adaptados para el paciente neonatal ha limitado la monitorización hemodinámica de nuestros pacientes al empleo de parámetros clásicos como la presión arterial o las cifras de lactato arterial <sup>[41]</sup>. Como ya se ha comentado en el apartado anterior el objetivo principal de la terapia hemodinámica en el paciente crítico es la prevención <sup>[5]</sup>; esto es, el diagnóstico de las situaciones de shock en la fase compensada (cifras de PA dentro de la normalidad) y el ajuste dirigido e individualizado del tratamiento a la situación del paciente <sup>[35,41]</sup>.

Hasta el momento actual los dispositivos más ampliamente validados para la medición de gasto cardíaco han visto limitada su introducción en las unidades de cuidados intensivos neonatales. No sólo las diferencias fisiológicas ya reseñadas, sino también el tamaño de los pacientes y la dificultad para obtener accesos vasculares limitan el empleo de la mayoría de los sistemas invasivos comercializados. El catéter de Swan-Ganz requiere la canalización de un acceso venoso infrecuente en el paciente neonatal (vena yugular interna) <sup>[15]</sup> y el análisis continuo de la onda de pulso utiliza un dispositivo arterial de un calibre demasiado elevado para el recién nacido. Además, debe tenerse en cuenta que todos aquellos métodos basados en la termodilución transpulmonar no son válidos en pacientes con presencia de cortocircuitos vasculares, condición muy frecuente en el recién nacido (ejemplo: ductus arterioso persistente, foramen oval permeable) <sup>[36]</sup>.

Por otro lado, cabe destacar la ausencia de valores estándares neonatales y ajustados por edad gestacional de los parámetros analizados por los monitores de función cardíaca. Otro de los principales inconvenientes a los que se enfrentan la mayoría de los métodos es la dificultad para su validación frente al “gold-standard”, debido a la dificultad como se ha comentado de poder compararlo con el catéter Swan-Ganz. De este modo, queda prácticamente relegada a la fase experimental con animales la validación de cualquier metodología para su posterior empleo en la práctica clínica sobre pacientes en el período neonatal.

En base a todo lo descrito anteriormente el sistema teórico ideal de monitorización de gasto cardíaco en Neonatología debería cumplir los requisitos enumerados en la siguiente tabla <sup>[41]</sup>:

Validado frente al “gold standard” de monitorización de GC
Monitorización continua y utilidad en cualquier edad gestacional
Reproducible, práctico y no invasivo
Fácil de aplicar e interpretar
Útil en pacientes con shunts y cardiopatías estructurales

*Modificado de Soleymani S. Hemodynamic monitoring in neonates: advances and challenges. J Perinatol 2010; 30:S38-45*

En los últimos años algunos métodos no invasivos de medición indirecta del gasto cardíaco han ido ganando presencia en las unidades de cuidados intensivos neonatales. Es el caso de los sistemas de monitorización de saturación de oxígeno regional (rSO<sub>2</sub>) que emplean longitudes de onda cercanas al infrarrojo que son absorbidas por la hemoglobina (NIRS). Estos proporcionan datos en tiempo real sobre el equilibrio o desequilibrio de la oferta y la demanda tisular de oxígeno, reflejando la extracción de los tejidos y órganos vitales <sup>[42,43]</sup>. Puesto que las situaciones de bajo gasto originan un incremento de la extracción tisular de oxígeno, fundamentalmente a nivel del cerebro, este sistema se convierte en una manera indirecta de monitorización hemodinámica. Su manejo es sencillo y poco invasivo incluso en grandes prematuros y junto con otros datos de la monitorización habitual resulta de utilidad para la valoración del estado hemodinámico de los pacientes en diferentes escenarios clínicos <sup>[41]</sup>. Su empleo es cada vez más frecuente dentro de la monitorización del paciente grave y numerosas publicaciones de su uso en Neonatología han surgido en los últimos años <sup>[44]</sup>.

Diversos estudios han señalado la utilidad de este método de monitorización en pacientes con asfixia perinatal. Los valores de rSO<sub>2</sub> unidos al patrón aportado por el electroencefalograma de amplitud integrada se han mostrado como buenos marcadores predictores del desarrollo neurológico a largo plazo de pacientes con encefalopatía hipóxico-isquémica que reciben hipotermia activa <sup>[45,46]</sup>.

Pero su utilidad no reside únicamente en conocer el estado de perfusión y oxigenación tisular del cerebro. Puesto que los valores de la saturación regional de oxígeno suponen un marcador indirecto de la función hemodinámica y del gasto cardíaco su uso es cada vez más frecuente en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, resultando útil en la monitorización y ajuste del tratamiento durante la cirugía y el postoperatorio inmediato <sup>[47]</sup>. Su empleo en la cirugía correctora de cardiopatías congénitas y su posterior manejo postquirúrgico puede alertar de manera precoz sobre problemas con la oxigenación, ventilación o deterioro del gasto cardíaco del paciente, permitiendo un ajuste precoz del tratamiento requerido y minimizando así las consecuencias del deterioro de la perfusión tisular <sup>[48]</sup>.

Igualmente, su utilización en pacientes prematuros es cada vez más frecuente, apoyado por diversas publicaciones en las que ha demostrado una buena correlación de sus valores con el estado hemodinámico. Un estudio llevado a cabo en 22 grandes prematuros demostró una correlación entre el descenso del gasto cardíaco izquierdo medido por ecocardiografía y la caída del índice de oxigenación tisular a nivel cerebral. Los pacientes con estas alteraciones desarrollaron más frecuentemente hemorragia intraventricular en las horas siguientes, de manera que la monitorización de la rSO<sub>2</sub> se establecería como marcador precoz de riesgo de sangrado <sup>[49]</sup>. Por otro lado, Zaramella et al analizaron los cambios producidos en la saturación regional de oxígeno a nivel cerebral en pacientes sometidos a cierre quirúrgico de ductus arterioso persistente y encontraron como en el postoperatorio inmediato se produce un aumento transitorio de la extracción cerebral de oxígeno, demostrando la perfusión cerebral selectiva como mecanismo compensador ante la situación de deterioro hemodinámico que acontece tras la ligadura <sup>[50]</sup>.

Aunque es un método poco invasivo y que permite una monitorización continua, presenta las limitaciones asociadas al hecho de tratarse de una medición indirecta del gasto cardíaco. Sus valores pueden verse influidos por otras condiciones clínicas del paciente como por ejemplo la anemia y aunque resulta de gran ayuda en combinación con el resto de parámetros de monitorización habitual no permite medir de manera directa el gasto cardíaco ni cada una de las variables implicadas en éste. Así, puede decirse que aunque puede alertarnos del deterioro hemodinámico del paciente, por sí mismo no es capaz de definir la existencia del shock ni el mecanismo etiológico fundamental implicado en el mismo.

Hasta este momento la ecocardiografía ha sido la herramienta más utilizada en las unidades de Neonatología para la valoración de la función cardíaca y estimación del gasto cardíaco. No obstante, aunque la determinación del gasto ventricular izquierdo mediante ecocardiografía doppler se ha demostrado fiable y supone una prueba poco invasiva que nos permite conocer la función del corazón, debe tenerse en cuenta que el gasto izquierdo no es equivalente al flujo sistémico efectivo en presencia de un ductus persistente, condición muy frecuente en recién nacidos pretérmino <sup>[36]</sup>.

Recientemente, ha comenzado a implantarse con más frecuencia entre los neonatólogos el uso de la ecocardiografía funcional como método para conocer el estado hemodinámico y la situación del gasto cardíaco de nuestros pacientes <sup>[51]</sup>. Kluckow y Evans describieron el empleo del flujo a nivel de la vena cava superior (VCS) como un equivalente del flujo sanguíneo sistémico no influenciado por la persistencia de los cortocircuitos fetales <sup>[52]</sup>. En su estudio aportan valores de normalidad tanto para recién nacidos a término como pretérmino y en una publicación concomitante demuestran la relación existente entre las variaciones de flujo a nivel de VCS y una mayor incidencia de hemorragia intraventricular en grandes prematuros <sup>[53]</sup>.

Mediante la ecocardiografía funcional, por tanto, se evalúan la función ventricular izquierda, el flujo a nivel de la vena cava superior y la presencia de cortocircuitos. Su empleo en unidades neonatales está cada vez más extendido, sobre todo en la valoración hemodinámica de los recién nacidos pretérmino, dadas las limitaciones técnicas relacionadas fundamentalmente con el tamaño de estos pacientes para el empleo de otras herramientas de valoración del gasto cardíaco. Varios estudios han analizado su utilidad en grandes prematuros para el análisis de los cambios que se producen en la adaptación hemodinámica tras el nacimiento <sup>[54]</sup> y también su empleo ha sido evaluado en otros escenarios clínicos como la asfíxia perinatal <sup>[55]</sup>.

A pesar de la creciente difusión de esta técnica y de su posible utilidad un reciente estudio publicado en el año 2013 en el que se comparan los valores obtenidos mediante ecocardiografía con resonancia magnética cardíaca, objetiva una buena correlación en lo referente al gasto ventricular izquierdo pero una sobreestimación por ecocardiografía frente a la RMN en lo que al flujo en la vena cava superior se refiere <sup>[56]</sup>.

Por otro lado, una de las principales limitaciones de la evaluación ecográfica es su capacidad para la valoración de la disfunción ventricular diastólica en pacientes con asfixia o hipertensión pulmonar, situaciones clínicas relativamente frecuentes en pacientes neonatales críticos que dan lugar a la existencia de cortocircuitos sanguíneos con flujo derecha-izquierda. Además, aún no existen evidencias firmes que demuestren un impacto positivo de la utilización de la ecografía funcional en la UCIN sobre el pronóstico de los pacientes, dado que apenas existen estudios randomizados que evalúen cambios en los tratamientos al paciente y su evolución en base a los hallazgos obtenidos por este método. De modo que por sí sola no debería emplearse como única herramienta de evaluación para la toma de decisiones y la elección terapéutica.

Buscando corregir las limitaciones de los dispositivos hasta ahora comentados e intentando cumplir en la medida de lo posible con los requisitos del sistema ideal de monitorización de gasto cardíaco, se han comercializado en los últimos años dos nuevas tecnologías basadas en principios metodológicos diferentes con validación experimental para su uso en el recién nacido. En el siguiente apartado se desarrollan las principales características de estos sistemas:

- **CoStatus (Transonic System)®**: basado en la dilución transpulmonar medida por ultrasonido.

- **Aesculon (Osypka Medical)®**: fundamentado en el principio de la bioimpedancia eléctrica.

1.4.Nuevas tecnologías de monitorización del gasto cardíaco en Neonatología:  
CoStatus® y Aesculon®

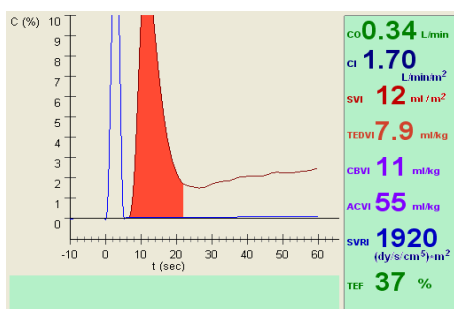
**CoStatus (Transonic System) ®**

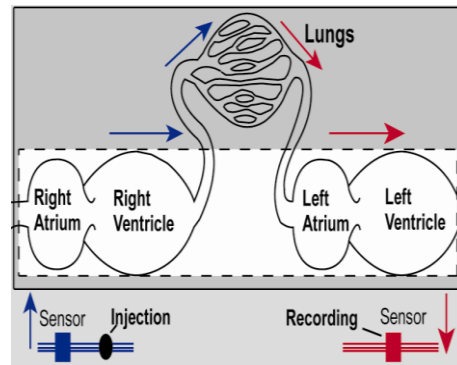
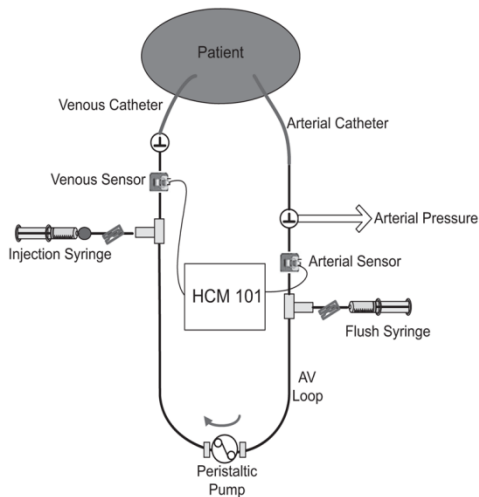
Este dispositivo, basado en la dilución transpulmonar medida por ultrasonido, tiene su fundamento en la dilución de la concentración proteica sanguínea generada tras la inyección de un indicador en el torrente sanguíneo (suero salino isotónico) que da lugar a una disminución en la velocidad sanguínea.

Esta tecnología se introdujo en el año 1995, empleándose en la monitorización de pacientes sometidos a hemodiálisis [57]. Desde hace unos años, ha sido adaptada para su uso en la monitorización del gasto cardíaco y validada en pacientes neonatales.

La velocidad de la sangre (1560-1585 m/sec) medida mediante ultrasonido depende de tres variables fundamentales: la concentración de proteínas totales, la temperatura y la concentración iónica plasmática. De este modo, la inyección de un bolo de suero salino isotónico a temperatura corporal (velocidad: 1533 m/sec) produce una dilución que da lugar a un enlentecimiento de la velocidad sanguínea, generando una curva de dilución que permite el cálculo del gasto cardíaco.

Mediante un circuito cerrado que se conecta a cualquier arteria y vena central canalizadas previamente en el paciente se hace circular un pequeño volumen sanguíneo impulsado por un rotor (8-12 ml/min) desde el lado arterial al venoso. En ambos extremos se colocan sendos sensores de flujo que monitorizarán de forma continua la velocidad de la sangre. Cuando se inyecta el bolo de suero salino en el extremo venoso del circuito se diluye la carga proteica disminuyendo así la velocidad sanguínea; tras atravesar las cavidades derechas cardíacas, los pulmones y la cavidades izquierdas será detectado en el sensor de flujo del extremo arterial este descenso de la velocidad, dando lugar en la pantalla del monitor a una curva de dilución [58,59].





Las curvas de dilución permiten el cálculo del gasto cardíaco del paciente a través de la ecuación de Stuart-Hamilton:

$$GC = \frac{V_{inj}}{f} \int Ca(t) dt$$

GC= gasto cardíaco (ml/min);  $V_{inj}$  = volumen de inyección de suero;  $Ca(t)$  = concentración de suero inyectado en sangre arterial (ml [suero]/ ml [sangre])

Los datos directos derivados de esta ecuación son:

- **CI** (ml/min/kg): cardiac index - gasto cardíaco indexado por peso.
- **TEDVI** (ml/m<sup>2</sup>): total end diastolic ventricular index- volumen diastólico total indexado por superficie corporal.
- **CBVI** (ml/kg): central blood volume index - volumen central sanguíneo indexado por peso; equivalente al volumen de sangre intratorácico: corazón, pulmones y grandes vasos. Valor relacionado con la precarga.
- **ACVI** (ml/kg): active corporal volume index - volumen corporal total indexado por peso. Valor relacionado con la precarga.

Por otro lado, el monitor puede derivar con los resultados anteriores el valor de estos otros parámetros hemodinámicos:

- **SVRI** (dyns/sec/cm<sup>5</sup>/m<sup>2</sup>): systemic vascular resistance index- resistencias vasculares sistémicas, equivalente a la postcarga.

- **TEF**: total ejection fraction- fracción de eyección total
- **SVI** (ml/m<sup>2</sup>): systolic volume index- volumen sistólico indexado por superficie corporal.

Con este sistema se efectúan una serie de mediciones (media de 3 inyecciones) en aproximadamente 5-10 minutos de las que se obtiene una media de los resultados para el cálculo final de cada uno de los parámetros citados. El volumen de inyección empleado en cada infusión es de 1ml/kg peso del paciente; no obstante, en recién nacidos prematuros o en pacientes con riesgo de sobrecarga de volumen pueden emplearse volúmenes de inyección menores (0,5 ml/kg) <sup>[60]</sup>. Los resultados se muestran en la pantalla del monitor. En caso de la presencia de shunt, un mensaje aparece en el monitor indicando la dirección del flujo a nivel del cortocircuito y el cálculo correspondiente a la relación flujo pulmonar/flujo sistémico (Qp/Qs).

Este método ha sido validado en diversos estudios con animales de diferente tamaño, demostrando precisión y seguridad para su empleo en pacientes neonatales <sup>[60]</sup> y en diferentes escenarios clínicos simulados <sup>[61]</sup>. Además permite la detección de shunts y mediante la morfología de la curva de dilución indica la dirección de flujo a nivel del cortocircuito y aunque la precisión en la medición puede resultar algo menor, los valores obtenidos de gasto cardíaco en presencia de cortocircuitos se han mostrado fiables <sup>[62]</sup>.

Una de las grandes ventajas de este dispositivo es que no requiere de la canalización de catéteres especiales; pudiendo conectarse a cualquier línea arterial y venosa central previamente canalizadas en el paciente. Esta premisa es especialmente útil en los pacientes neonatales, dada la limitación de accesos vasculares y hace de él un método mínimamente invasivo. Además, emplea un indicador no tóxico [suero fisiológico] y requiere de pequeños volúmenes de inyección. No supone pérdida de volemia para el paciente al tratarse de un circuito cerrado, no requiere calibración y el tiempo medio para la monitorización es de aproximadamente 5-6 minutos <sup>[60,62]</sup>. Por otro lado, cabe destacar su seguridad, dado que la inyección de suero y la monitorización no se han relacionado con cambios hemodinámicos o de perfusión cerebral significativos en un modelo animal <sup>[64]</sup>.

No obstante y a pesar de las ventajas comentadas, deben tenerse en cuenta algunas limitaciones de esta metodología. Las más reseñables serían el riesgo de sobrecarga de volumen para el paciente derivado de mediciones repetidas, que podría minimizarse disminuyendo el número de medidas por serie a 2 y la inyección por bolo de suero salino a 0,5 ml/kg <sup>[60]</sup>. Por otro lado, aunque su utilidad en presencia de shunts está demostrada en modelos animales <sup>[61,62]</sup> y estudios en niños <sup>[63,65]</sup>, hay que recordar que las curvas de dilución anómalas derivadas de la presencia del cortocircuito pueden disminuir la fiabilidad del método <sup>[62]</sup>.

Por último, cabe citar las limitaciones derivadas de las técnicas de dilución mediante un indicador, en este caso suero fisiológico. Las premisas fundamentales para una correcta medición de las metodologías basadas en la dilución son: a) ausencia de pérdida del indicador; b) flujo de sangre constante; c) correcta mezcla del indicador con la sangre <sup>[66]</sup>. De entrada se asume que no se produce pérdida del indicador en su primer paso por el pulmón. Moser and Kenner encontraron en perros sanos anestesiados únicamente una pérdida del 0,08% del volumen de salino inyectado mediante una técnica de densitometría <sup>[67]</sup>. Pero debemos recordar que en determinadas patologías en las que la perfusión pulmonar no sea homogénea podría producirse un aumento del tiempo de paso en determinadas áreas del pulmón con la consiguiente pérdida relativa de parte del indicador y derivado de ello una posible sobreestimación del gasto cardíaco <sup>[60]</sup>.

---

**Ventajas y limitaciones de la dilución medida por ultrasonido**

---

VENTAJAS	LIMITACIONES
Indicador no tóxico (SSF)	Curvas dilución anómalas en presencia de shunts
Inyección de volumen pequeña	
No necesidad de catéter especial	Sobrecarga volumen por mediciones repetidas
No pérdida sanguínea	
No necesidad de calibración	Pérdida de fiabilidad en patología con perfusión pulmonar no homogénea
Reproducible/ Rápido	

---

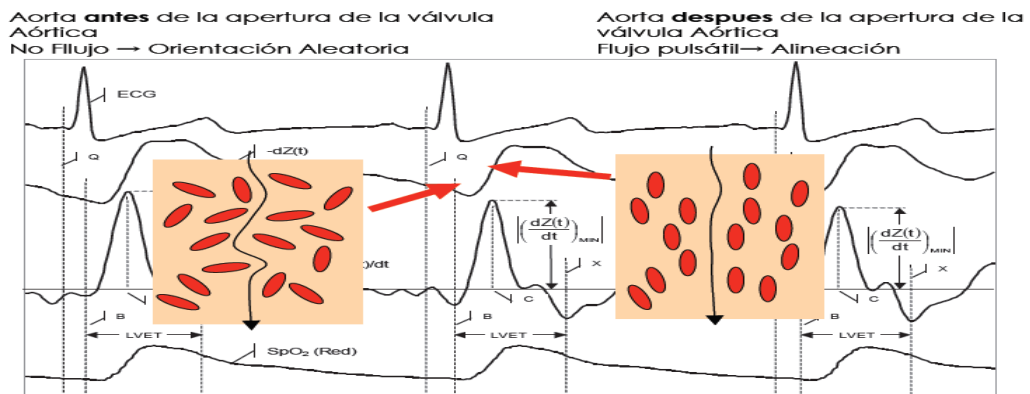
*Modificado de Bodde WP, van Heist AF, Hopman JC. Cardiac output measurement using an ultrasound dilution method: a validation study in ventilated piglets. Pediatr Crit Care Med 2010; 11:103-8*

El empleo del dispositivo *CoStatus*<sup>®</sup> se ha validado para monitorización hemodinámica en pacientes tanto en edad pediátrica <sup>[68,69]</sup> como neonatal <sup>[61,70]</sup>. Dicho método ha demostrado su eficacia clínica en la detección de shunts residuales en pacientes sin cardiopatía estructural con inestabilidad hemodinámica comparado con la ecocardiografía <sup>[71]</sup>, así como tras cirugía correctora de cardiopatías congénitas <sup>[65]</sup>. No obstante, los estudios clínicos sobre series de pacientes neonatales inestables son prácticamente inexistentes.

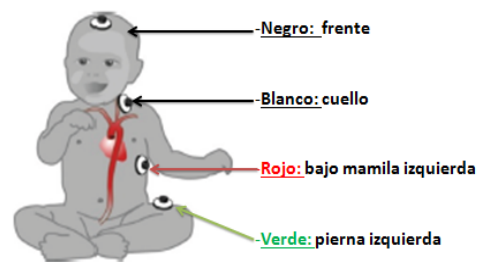
Aunque algunos autores han señalado la posibilidad de una pérdida de precisión y eficacia en caso de patología con daño pulmonar por pérdida del indicador en su paso por el pulmón <sup>[60]</sup>, estudios experimentales en animales han demostrado una excelente correlación con el gold-standard en caso de distrés respiratorio, incluso en sus formas más graves <sup>[72]</sup>. Sin embargo, hasta el momento no existen datos acerca de su uso y validación en la clínica en patologías propiamente pulmonares (síndrome de aspiración meconial, hernia diafragmática, neumonía) en pacientes neonatales.

**Aesculon (Osypka Medical)®:**

Se trata de un sistema no invasivo de monitorización de gasto cardíaco basado en la bioimpedancia eléctrica. Mediante el envío de una señal de baja amplitud, el monitor detecta los cambios en la conductividad transtorácica secundarios al alineamiento de los glóbulos rojos antes y después de la apertura de la válvula aórtica durante el ciclo cardíaco. Durante la diástole, los glóbulos rojos en la aorta asumen una orientación aleatoria que incrementa la resistencia eléctrica, resultando en una medida menor de la conductividad. Durante la sístole, el flujo pulsátil hace que los glóbulos rojos se dispongan en paralelo para su salida a través de la válvula, lo que se traduce en un estado de mayor conductividad <sup>[73]</sup>. Mediante el análisis de la tasa de cambio en la conductividad detectado, a través de algoritmos matemáticos elaborados por Bernstein y Lemmens <sup>[27]</sup>, se obtiene el valor de gasto cardíaco derivado de la velocidad pico aórtica y el tiempo de eyección del ventrículo izquierdo.



El monitor dispone de 4 electrodos que se colocan alineados en cabeza, cuello, tórax y miembro inferior izquierdo del paciente y que permiten la monitorización de forma continua de los parámetros hemodinámicos.



La monitorización continua nos aporta datos correspondientes a cada uno de los componentes que influyen en el valor del gasto cardíaco. A continuación se detallan cada uno de ellos con las siglas con las que figuran en el monitor:

- **CI** (ml/min/kg): gasto cardíaco indexado por peso.
- **SVI** (ml/kg): volumen sistólico indexado.
- **ICON**: parámetro correspondiente a la contractilidad.
- **SVV** (%): variación del volumen sistólico. Parámetro indirecto de la situación de precarga del paciente; a mayor variabilidad, menor precarga.
- **SVRI** (dy/s/cm/m<sup>2</sup>): resistencias vasculares sistémicas. Postcarga.

Este dispositivo ha sido validado para su uso en pacientes de cualquier edad y peso [29,31,74]. Aunque los datos en la literatura son escasos, algunos autores han demostrado una adecuada correlación de los valores obtenidos con la medición del gasto cardíaco mediante termodilución [28,29]. No obstante, parece que el nivel de correlación mejora al comparar esta tecnología con otros métodos de evaluación como el doppler esofágico [30] o la ecocardiografía [31, 75].

Recientemente han surgido varias publicaciones de su posible empleo en pacientes pediátricos y neonatales [31,75,76]. En recién nacidos a término ha demostrado una buena correlación de los valores obtenidos con respecto a la ecocardiografía, tanto en pacientes sanos [75] como en el postoperatorio de cirugía cardíaca [31,77]. Igualmente, varios estudios han evaluado su utilidad en la monitorización de recién nacidos prematuros, concluyendo que se trata de un método seguro, fiable y equiparable a la ecocardiografía para la evaluación hemodinámica en este grupo de pacientes [78,79].

Una de las grandes ventajas aportadas por este sistema es su no invasividad y aplicabilidad incluso en grandes prematuros. Igualmente, los datos aportados son continuos y no interfiere con otros sistemas de monitorización del paciente. Es importante reseñar que varios estudios realizados han puesto de manifiesto una buena correlación del gasto cardíaco con la medición de la función ventricular por ecocardiografía incluso en presencia de ductus arterioso persistente [78,79], lo que hace de este sistema un método atractivo para el paciente neonatal.

A pesar de ello, cabe destacar algunas limitaciones y situaciones clínicas importantes en las que su fiabilidad para la monitorización hemodinámica puede disminuir. Aunque por los datos publicados hasta el momento no parecen encontrarse diferencias significativas en función de la necesidad de ventilación mecánica; sí que la modalidad de ventilación empleada podría interferir en la interpretación de la medición <sup>[79]</sup>. Song et al en una reciente publicación en la que buscaban la validación de este método frente a la ecocardiografía en pacientes pretérminos, señalan a la ventilación de alta frecuencia como un factor limitante para la interpretación de los datos aportados por la bioimpedancia eléctrica <sup>[78]</sup>.

Por otra parte, y dado que la conductividad eléctrica transtorácica depende del volumen total de fluidos intratorácicos, las situaciones de sobrecarga hídrica pulmonar pueden disminuir la precisión de este método <sup>[31]</sup>. No obstante, la reciente adaptación de esta metodología basándose en la alineación de los hematíes podría compensar esto.

Aunque los electrodos empleados en la monitorización no requieren de cuidados especiales y no se han descrito lesiones cutáneas, ni siquiera en grandes prematuros, una adecuada transmisión de la señal resulta fundamental para que la medición sea fiable. Debe tenerse en cuenta que el movimiento del paciente y la humedad de la incubadora pueden ser responsables de una disminución de la calidad de señal emitida.

Por último, citar que aún son pocos los estudios realizados en pacientes neonatales y con tamaños muestrales reducidos. Además, todos ellos han sido diseñados con el objeto de validar este método frente a la ecografía, hasta ahora la única herramienta disponible en este grupo de pacientes, por lo que su objetivo fundamental no es conocer el “verdadero valor” correspondiente al gasto cardíaco. De este modo, no existen valores de referencia de normalidad claramente definidos en este grupo etario.

---

**Ventajas y limitaciones de la bioimpedancia eléctrica**

---

VENTAJAS	LIMITACIONES
Monitorización continua	Interferencia por VAFO
No invasivo	Efecto de sobrecarga hídrica pulmonar
No límite edad/peso	Calidad de transmisión de la señal
No afectado por la presencia de DAP	

---

### 1.5 Utilización de nuevos métodos de monitorización de gasto cardíaco en Neonatología

La importancia de la monitorización hemodinámica del paciente crítico reside en la identificación precoz de las situaciones de fallo cardíaco en la fase de shock compensado <sup>[34]</sup>.

Las herramientas de monitorización continua permiten el análisis de la situación a pie de cama y aportan información acerca de cada uno de los parámetros implicados en el estado hemodinámico, facilitando de este modo la individualización de la terapia necesaria para cada paciente y en cada momento.

#### 1.5.1 Cirugía Cardíaca

El postoperatorio de la cirugía correctora de cardiopatías congénitas en el período neonatal es un escenario en el que la medición del gasto cardíaco puede resultar una herramienta diagnóstica y de orientación terapéutica de gran utilidad. No es infrecuente la existencia de una disfunción cardíaca transitoria en las primeras horas posteriores a la intervención y pequeños cambios sistémicos a lo largo del postoperatorio pueden tener repercusión sobre la función cardíaca.

#### ¿Volumen o Inotrópicos?<sup>[80]</sup>

La identificación de la etiología desencadenante del fallo cardio-circulatorio es fundamental para ofrecer un tratamiento dirigido e individualizado.

Una pregunta frecuente en el manejo del shock postoperatorio es si debemos administrar volumen o por el contrario el paciente precisa soporte vasoactivo para corregir la situación clínica de bajo gasto que presenta.

Basándonos en la *ley de Frank-Starling*, son frecuentes en el postoperatorio inmediato las administraciones de expansiones volumétricas con el objeto de incrementar el volumen sistólico y con ello el gasto cardíaco del paciente inestable. Sin embargo, a partir de un punto determinado, los incrementos de la precarga ventricular no suponen un aumento del volumen sistólico (concepto de precarga independencia). Es más, ese exceso de volumen puede agravar la disfunción miocárdica existente en el paciente e incrementar la probabilidad de edema pulmonar.

## *Cardiopatías congénitas con Fisiología Univentricular: Síndrome del Corazón Izquierdo Hipoplásico*

El síndrome del corazón izquierdo hipoplásico se define como un conjunto de defectos del ventrículo izquierdo, aorta y válvulas asociadas que dan lugar a una dependencia ventricular derecha de la circulación sistémica. Constituye la cuarta cardiopatía congénita severa en frecuencia de aquellas que requieren intervención en el período neonatal y es la que mayor mortalidad presenta a lo largo del primer año de vida <sup>[81,82]</sup>.

Su evolución clínica es fatal en ausencia de reparación quirúrgica, que se realiza en tres estadios. El primero de ellos (estadio I de Norwood) se lleva a cabo en el período neonatal. A lo largo de los últimos años la supervivencia de los pacientes en este primer estadio ha mejorado hasta alcanzar el 70-80% según las series, fundamentalmente gracias a las mejoras en el manejo peri/postoperatorio de esta patología <sup>[83,84]</sup>. No obstante, la mortalidad postquirúrgica más elevada de este grupo de pacientes continúa centrándose en esta primera fase correctora, principalmente en el postoperatorio inmediato y en relación con la inestabilidad hemodinámica <sup>[82]</sup>. Varios autores han tratado de definir los factores de riesgo asociados a peor evolución y mayor mortalidad. En este sentido, la realización de la intervención más allá de la segunda semana de vida y el bajo peso al nacimiento, han demostrado ser factores de riesgo independientes <sup>[82]</sup>.

La situación hemodinámica de estos pacientes en el postoperatorio inmediato ha sido evaluada con el objetivo de identificar los parámetros relacionados con la evolución clínica posterior. Algunos autores han propuesto al desbalance del flujo pulmonar/sistémico (Qp/Qs) como un factor relacionado con el incremento de la mortalidad, dada su relación con un aporte inadecuado de oxígeno a nivel tisular. Igualmente, se han identificado otros factores como marcadores de riesgo para el desarrollo de una peor evolución postquirúrgica, como son: los niveles elevados de lactato y la necesidad de tratamiento con noradrenalina o de soporte con oxigenación mediante membrana extracorpórea (ECMO) <sup>[85,86]</sup>. Hasta el momento, los datos existentes en la literatura hacen referencia a parámetros de monitorización, marcadores de la situación de perfusión de los tejidos y tipo de soporte necesario como factores implicados en la mortalidad de estos pacientes.

Pero el comportamiento hemodinámico y la situación de cada uno de los factores contribuyentes a la situación de bajo gasto postoperatorio de los pacientes sometidos a la cirugía de Norwood, mediante sistemas de monitorización del gasto cardíaco, no ha sido evaluado. El conocimiento de la fisiopatología habitual de este tipo de intervención quirúrgica, así como de la situación hemodinámica a pie de cama del paciente, permitiría un tratamiento dirigido e individualizado en cada momento que podría reportar beneficios sobre la evolución clínica postoperatoria.

### **Cardiopatías Congénitas con fisiología Biventricular: D-Transposición de las Grandes Arterias**

La D-transposición de grandes vasos es la cardiopatía congénita cianótica más frecuente. La mortalidad relacionada con su tratamiento quirúrgico ha ido disminuyendo a lo largo de los años, situándose actualmente alrededor del 5% <sup>[87]</sup>.

Se trata de una cardiopatía que precisa corrección en el período neonatal temprano, ya que una exposición prolongada del ventrículo izquierdo a bajas presiones (circulación pulmonar) da lugar a un “desacondicionamiento” muscular que aumenta las probabilidades de fallo ventricular izquierdo en el postoperatorio inmediato <sup>[11]</sup>.

Algunos autores han demostrado una mejor evolución en pacientes con una intervención precoz, reduciendo la estancia hospitalaria y disminuyendo las cifras de morbi-mortalidad postoperatoria <sup>[88,89]</sup>. Entre los factores relacionados con un aumento de la morbilidad postquirúrgica destacan: la presencia de anomalías septales o coronarias asociadas <sup>[89,90]</sup>, el bajo peso al nacimiento <sup>[90]</sup> y variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico como el tiempo total de circulación extracorpórea o de clampaje aórtico <sup>[89,91,92]</sup>. Igualmente, la necesidad elevada de soporte vasoactivo previo a la cirugía ha sido validado en algunos estudios como factor de riesgo independiente predictor de mortalidad <sup>[93]</sup>.

Muchos de los estudios citados analizan las características y necesidad de soporte de los pacientes intervenidos de transposición de grandes vasos, mostrando el porcentaje de pacientes que requieren apoyo inotrópico, el tiempo de ventilación mecánica o la estancia hospitalaria global. Pero resultaría igualmente interesante conocer el comportamiento hemodinámico postoperatorio de estos pacientes e identificar las

principales causas relacionadas con las situaciones de bajo gasto identificadas tras la corrección quirúrgica. La disponibilidad de nuevas tecnologías que ayuden al conocimiento de la situación hemodinámica de los pacientes podría ser útil para optimizar el tratamiento recibido y mejorar así la evolución postoperatoria.

### **CoStatus y postoperatorio de cirugía cardíaca neonatal**

Hasta el momento actual la herramienta fundamentalmente empleada en la monitorización de gasto cardíaco en pacientes neonatales ha sido la ecocardiografía, método que presenta una serie de limitaciones ya descritas en los apartados anteriores.

Aunque el comportamiento fisiopatológico del postoperatorio de cardiopatías congénitas intervenidas en período neonatal está descrito, el conocimiento a tiempo real de la situación hemodinámica de cada paciente podría resultar de gran utilidad en el manejo postquirúrgico de dichas patologías.

La monitorización hemodinámica a pie de cama mínimamente invasiva, además de aportar una adecuada aproximación a la comprensión de la fisiopatología del paciente grave, resulta una herramienta clave en la toma de decisiones médicas. El conocimiento del estado de cada uno de los parámetros implicados en el gasto cardíaco del paciente permite establecer tratamientos individualizados y dirigidos en cada momento y evita asimismo el sobretratamiento. Por tanto, la monitorización del gasto cardíaco, junto con el resto de parámetros clínicos y pruebas complementarias, constituye una herramienta fundamental para la toma de decisiones en pacientes inestables sometidos a cirugía cardíaca en el período neonatal.

### 1.5.2 Pretérmino y Ductus Arterioso Persistente

El ductus arterioso es una comunicación vascular existente entre la arteria pulmonar y la aorta fundamental para la circulación fetal. En los recién nacidos a término su cierre se produce habitualmente a lo largo de las primeras 48 horas de vida. Por contra, la incidencia de ductus arterioso persistente (DAP) en el paciente prematuro es inversamente proporcional a la edad gestacional de éste, pudiendo estar presente hasta en el 70% de los pretérminos menores de 28 semanas de edad gestacional <sup>[94]</sup>. A pesar de la existencia de numerosos estudios acerca de su diagnóstico y tratamiento, no existe un consenso general sobre el manejo de esta situación clínica tan prevalente en el pretérmino.

Son numerosas las comorbilidades neonatales asociadas a la presencia de la persistencia del ductus: displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante. Aunque se ha sugerido que el efecto hemodinámico generado por la presencia del shunt izquierda-derecha está directamente implicado en estas patologías, en los últimos años esta relación causa-efecto ha empezado a cuestionarse <sup>[95,96]</sup>.

Los efectos del shunt sobre la función pulmonar aparecen muy pronto tras el nacimiento <sup>[97]</sup>. En cambio, los signos de bajo gasto sistémico detectados mediante la monitorización habitual del paciente (acidosis metabólica, oliguria, hipotensión) se manifiestan de forma tardía y su presencia traduce la existencia de un ductus grande y hemodinámicamente significativo.

Inicialmente, la situación de alto gasto cardíaco existente en presencia del ductus compensa los efectos sistémicos derivados de la hipotensión generada por el robo vascular (izquierda-derecha). Varios autores, mediante análisis y evaluación ecocardiográfica, han demostrado que en presencia de un DAP significativo el factor responsable del incremento del gasto cardíaco es el aumento del volumen sistólico que se produce como consecuencia de un aumento de la precarga ventricular izquierda <sup>[98,99]</sup>. De este modo y de una forma transitoria, el aumento del gasto cardíaco compensa los posibles efectos hemodinámicos sistémicos derivados del robo diastólico. Por otro lado, se produce una redistribución del flujo sistémico a favor de los órganos vitales que ha sido descrita incluso en presencia de cortocircuitos pequeños <sup>[100]</sup>. Es gracias a estos mecanismos por los que la perfusión tisular se mantiene en un fino equilibrio durante un

período de tiempo variable. Sin embargo, la capacidad de distensibilidad ventricular del gran prematuro está disminuida frente a la del término y con el tiempo el mantenimiento de esta situación hace que los mecanismos compensatorios fracasen y se produzca un deterioro del gasto cardíaco, que sumado a la situación mantenida de robo diastólico, acabará haciendo visible el efecto negativo sobre la oxigenación tisular.

Pero no sólo la persistencia del ductus genera efectos sobre el comportamiento hemodinámico, también su cierre (fundamentalmente de manera quirúrgica) da lugar a cambios bruscos en el gasto cardíaco y en la función ventricular izquierda de manera abrupta. Diversos autores han descrito la presencia del denominado “*Síndrome Post-ligadura Quirúrgica*” definido como un deterioro hemodinámico transitorio en las primeras horas tras la cirugía que requiere un incremento de soporte vasoactivo y/o respiratorio <sup>[101,102]</sup>. Hasta el momento, varias publicaciones han tratado de dar explicación a este fenómeno a través del análisis mediante ecocardiografía de los cambios hemodinámicos detectados tras la ligadura. Noori et al analizaron los cambios ecográficos en 23 pacientes durante las primeras 24 horas post-cirugía, encontrando un deterioro global de la función cardíaca con descenso del gasto cardíaco atribuible a una disminución de la precarga ventricular y con ello del volumen sistólico latido <sup>[103]</sup>. En consonancia con los datos anteriores, Mc Namara et al en una serie de 46 pretérminos describen un empeoramiento hemodinámico relacionado con disfunción sistólica ventricular izquierda relativa a los cambios bruscos originados sobre la precarga tras la ligadura. Este estudio relaciona también el incremento de la postcarga, al producirse un aumento súbito de las resistencias vasculares sistémicas, con el consiguiente empeoramiento de la función ventricular. Además, parece que dicho deterioro es más frecuente en los menores de 1000 gramos, en probable relación con una mayor inmadurez del miocardio para la adaptación a los cambios bruscos sobre la precarga/postcarga ventricular <sup>[104]</sup>. Este mismo grupo de trabajo en publicaciones posteriores ha empleado la estimación del gasto cardíaco por ecocardiografía como factor predictor precoz identificativo de pacientes en riesgo de desarrollo de síndrome post-ligadura, proponiendo el uso de milrinona postoperatoria en aquellos identificados como de riesgo para intentar minimizar la inestabilidad postoperatoria descrita <sup>[105,106]</sup>.

### **Aesculon y monitorización del gasto cardíaco en cierre de DAP**

Hasta el momento, la ausencia de otra metodología para la monitorización del gasto cardíaco en pacientes prematuros no había permitido el análisis de los cambios hemodinámicos ligados al cierre ductal mediante otros sistemas diferentes a la ecocardiografía. Recientemente, un grupo de trabajo canadiense describió las mismas alteraciones citadas hasta el momento: descenso del gasto cardíaco y del volumen sistólico, mediante medición con un sistema basado en la biorreactancia transtorácica (NICOM<sup>®</sup>, Cheetah Medical Portland, USA). No obstante, la comparación de esta metodología con la ecocardiografía no resultó fiable debido a una importante infraestimación de los valores de gasto cardíaco medidos con este sistema <sup>[107]</sup>. Igualmente sólo existe en la literatura un estudio que haya analizado las alteraciones postligadura mediante bioimpedancia eléctrica, cuya publicación es muy reciente. En este caso los autores describen un deterioro del gasto cardíaco ligado a un descenso del volumen sistólico y a un incremento de las resistencias vasculares sistémicas <sup>[108]</sup>.

Por otra parte, los cambios hemodinámicos relacionados con el cierre farmacológico del ductus a penas han sido analizados. Los pocos datos disponibles corresponden a evaluaciones ecográficas sobre pacientes que recibieron tratamiento con indometacina <sup>[109]</sup>. Hasta la fecha, no existen datos en la literatura acerca de los cambios en la función hemodinámica relacionados con el tratamiento con ibuprofeno con el objetivo del cierre del DAP.

De este modo, el análisis de los cambios hemodinámicos generados por el cierre ductal, ya sea farmacológico o quirúrgico, a través de dispositivos mínimamente invasivos de monitorización de gasto cardíaco supone un campo abierto de investigación muy interesante para el trabajo diario en unidades de cuidados intensivos neonatales.

## **OBJETIVOS**

El objetivo fundamental del presente trabajo es la valoración y descripción del comportamiento hemodinámico, a través de los Sistemas de Monitorización de Gasto Cardíaco Neonatal, en dos escenarios clínicos frecuentes en la práctica clínica de nuestra unidad.

### **POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDÍACA NEONATAL**

#### **Objetivo Principal:**

Descripción de la fisiopatología hemodinámica en el postoperatorio de cirugía cardíaca mediante la monitorización del gasto cardíaco con el sistema *CoStatus*<sup>®</sup>. Determinar la utilidad de la medición del gasto cardíaco y los volúmenes circulantes en el manejo clínico postquirúrgico de la D- transposición de grandes vasos y la cirugía de Norwood en su primer estadio.

#### **Objetivos Secundarios:**

- ✓ Conocer y describir la utilidad clínica, seguridad y limitaciones de esta metodología.

### **CIERRE DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN PRETÉRMINOS**

#### **Objetivo Principal:**

Evaluación de los cambios hemodinámicos secundarios al cierre del ductus arterioso persistente mediante el sistema de monitorización de gasto cardíaco *Aesculon*<sup>®</sup>.

#### **Objetivos Secundarios:**

- ✓ Comparación de las alteraciones hemodinámicas producidas por el cierre quirúrgico frente al farmacológico.
- ✓ Conocer la utilidad clínica, seguridad y limitaciones de este método en nuestra población.

## **METODOLOGÍA**

Para la consecución de los objetivos arriba enumerados se han planteado dos estudios prospectivos observacionales llevados a cabo en la unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Ambos estudios han sido aprobados por el Comité de Ética Institucional. Es obligatoria la firma del consentimiento informado por parte de los padres o tutor legal para la inclusión de los pacientes en el estudio (ver anexo 1).

A continuación se describe de manera individualizada y detallada la metodología y el diseño de cada uno de ellos.

### 3.1 Monitorización del gasto cardíaco en el postoperatorio de Cirugía Cardíaca Neonatal mediante dilución transpulmonar medida por ultrasonido.

#### **PACIENTES. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN**

Estudio observacional prospectivo descriptivo en el que se incluyeron neonatos con diagnóstico de D-transposición de grandes vasos (D-TGA) o de síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico (SVIH) sometidos a intervención quirúrgica en los primeros días de vida.

Para su inclusión en el estudio todos los pacientes debían disponer de una vía venosa central y una arteria canalizadas en cualquier período de tiempo previo a la cirugía.

Quedaban excluidos de participación en el estudio aquellos pacientes con cromosomopatías.

#### **DISEÑO DEL ESTUDIO. DATOS ANALIZADOS.**

Una vez incluidos en el estudio y previo a la intervención quirúrgica se realizó en cada uno de los pacientes una medición del gasto cardíaco mediante el sistema *CoStatus*<sup>®</sup>, referenciada como determinación basal preoperatoria.

El tipo de intervención quirúrgica efectuado para cada grupo fue:

- *D-TGA*: corrección quirúrgica anatómica mediante la realización de switch arterial con técnica de Jatene.
- *SVIH*: primer estadio Norwood – Técnica *Norwood tipo Sano*: neoaorta + conducto ventrículo derecho- arteria pulmonar o realización de *Procedimiento híbrido*: colocación de stent en ductus arterioso + bibanding pulmonar.

En las primeras 4 horas tras la llegada de quirófano se realizó una medición del gasto cardíaco con el objetivo de establecer la situación postquirúrgica inmediata. Posteriormente, durante un período máximo de 48 horas tras la intervención se realizaron nuevas mediciones seriadas diarias, así como en caso de deterioro en el estado hemodinámico del paciente o cambios en el tratamiento inotrópico administrado.

El circuito externo del sistema *CoStatus*<sup>®</sup> se conectó a los catéteres disponibles en el paciente: extremo venoso conectado a la luz distal de un catéter venoso central trilumen 5,5F ubicado en la vena femoral; extremo arterial conectado a un catéter arterial 22G

ubicado en arteria femoral o arteria radial. Para la determinación del gasto cardíaco en cada uno de los períodos referenciados se establecieron 3 mediciones en un tiempo medio inferior a 10 minutos y se obtuvo la media para cada uno de los parámetros mostrados en el monitor. El volumen de infusión en cada una de estas medidas fue de 1 ml/kg de suero salino fisiológico a temperatura corporal. Tras la medición el volumen sanguíneo del circuito se retornaba por completo al paciente, dejando el sistema cerrado a las conexiones de los catéteres. El circuito se desechaba a las 72 horas del inicio de su uso, tal como recomienda la casa comercial.

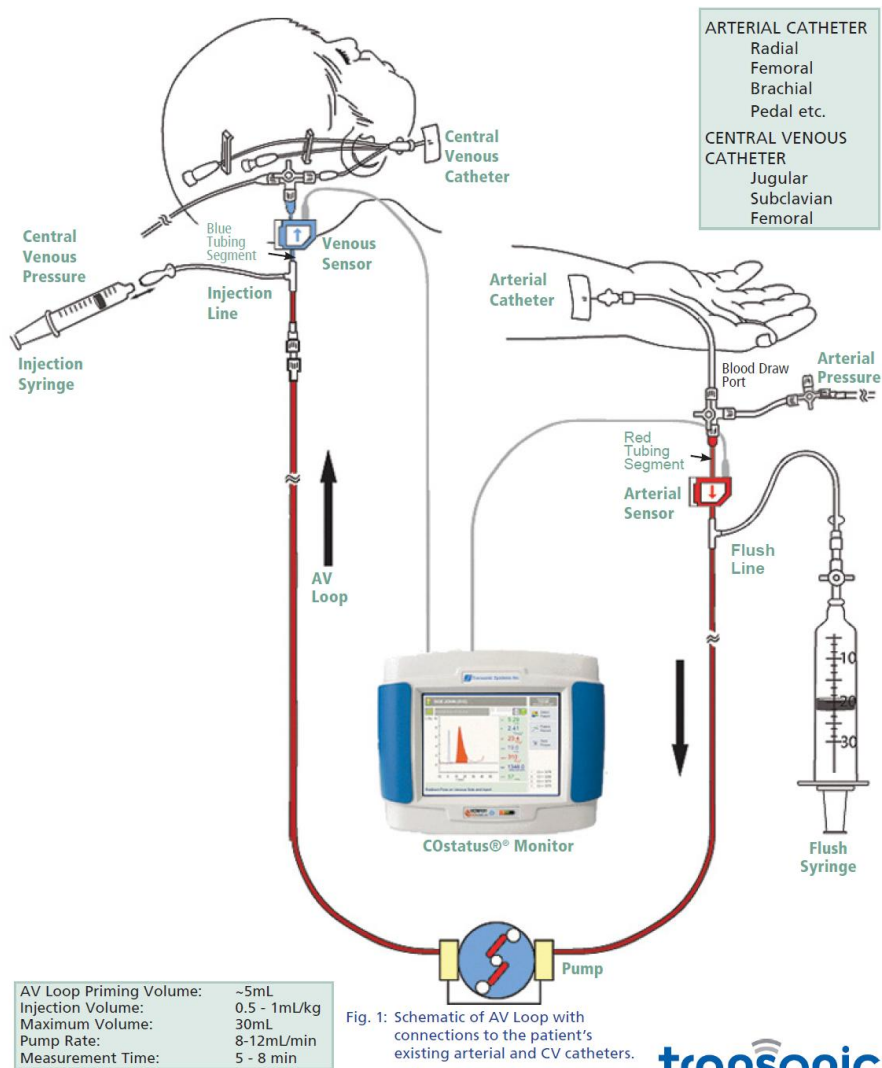


Fig. 1: Schematic of AV Loop with connections to the patient's existing arterial and CV catheters.



COstatusSchematic(CO-4-fly)RevC2014US1tr

Durante los períodos de monitorización la medición de la presión arterial del paciente se determinó de manera no invasiva, instaurándose de nuevo la forma invasiva una vez finalizado el período de medición del gasto. Previo a cada una de las mediciones realizadas se recogieron muestras de gasometría arterial y venosa.

En las primeras horas postoperatorias se realizó ecocardiografía por parte del servicio de Cardiología Infantil para determinar la función cardíaca y la existencia de lesiones anatómicas residuales y/o de complicaciones postquirúrgicas inmediatas. Según protocolo del servicio, de manera diaria y durante los 2 primeros días postoperatorios se realizaron ecocardiografías seriadas de control.

Las variables hemodinámicas de medición del gasto cardíaco recogidas por el monitor *CoStatus*® fueron las siguientes:

- CI (ml/kg/min): cardiac index- índice cardíaco.  
Valor correspondiente al gasto cardíaco
- CBVI (ml/kg): central blood volume index- volumen sanguíneo central.  
Valor correspondiente al volumen intratorácico
- ACVI (ml/kg): active circulation volume index- volumen activo circulante.  
Valor correspondiente a la volemia total
- SVRI (dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>): systemic vascular resistance index- resistencias vasculares sistémicas.  
Valor equivalente a la postcarga

Además, el dispositivo es capaz de detectar la presencia de shunts vasculares así como la dirección de éstos y determinar el valor correspondiente al Qp/Qs. En cada medición se muestra un mensaje en la pantalla del monitor indicando esta información, que fue recogida igualmente para cada uno de los períodos evaluados.

Dado que la superficie corporal del paciente neonatal es muy pequeña (riesgo de sobreestimación del gasto cardíaco indexado por superficie corporal), todos los valores referentes al gasto cardíaco se indexaron por peso.

Otras variables recogidas para cada uno de los pacientes incluidos y en cada uno de los períodos de monitorización seleccionados fueron:

- Monitorización hemodinámica: frecuencia cardíaca, presión arterial invasiva, presión venosa central, saturación de oxígeno mediante pulsioximetría, lactato arterial, débito urinario, índice de extracción de oxígeno (IE), saturación regional de oxígeno cerebral (SO<sub>2c</sub>).
- Soporte vasoactivo: tipo de fármaco y dosis máxima.
- Soporte respiratorio: tipo de soporte respiratorio, índice oxigenación (IO), presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>).

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La evaluación de los datos obtenidos corresponde a un análisis descriptivo.

En primer lugar, se realizó un análisis de los valores hemodinámicos basales obtenidos a través del dispositivo de monitorización de gasto cardíaco. Los resultados se presentan en forma de mediana y rango intercuartílico (p25-p75).

Con el objetivo de describir los cambios hemodinámicos asociados a la intervención quirúrgica, se compararon los datos obtenidos basalmente con aquellos referentes al postoperatorio inmediato. Debido al tamaño muestral reducido para cada uno de los grupos analizados, se emplearon test de comparación no paramétricos (prueba de los rangos con signo de Wilcoxon), estableciéndose la significación estadística con un valor de  $P < 0,05$ .

### 3.2 Evaluación de los cambios hemodinámicos tras el cierre del Ductus Arterioso Persistente mediante monitorización no invasiva del gasto cardíaco.

#### **PACIENTES. CRITERIOS DE INCLUSIÓN/EXCLUSIÓN**

Estudio observacional prospectivo en el que se incluyeron aquellos pacientes menores de 28 semanas de edad gestacional y/o 1500 gramos de peso al nacimiento con un diagnóstico de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo susceptible de tratamiento farmacológico o quirúrgico.

Se define como DAP significativo: presencia de shunt vascular izquierda-derecha a nivel del ductus con un diámetro mayor de 1,5 mm <sup>[110]</sup>, relación aurícula izquierda/aorta (AI/Ao) mayor de 1,4 <sup>[111]</sup> y velocidad diastólica medida por doppler a nivel de la arteria pulmonar izquierda mayor de 0,20 m/s.

Según el protocolo clínico habitual de la unidad, el tratamiento farmacológico del DAP significativo se realiza con 1 ciclo de 3 dosis de ibuprofeno intravenoso (Pedeo Orphan Europe [Paris, France]; dosis de choque 10 mg/kg seguida de dos dosis de mantenimiento 5 mg/kg, separadas por intervalos de 24 horas). El cierre mediante ligadura quirúrgica está indicado en aquellos pacientes con persistencia de ductus significativo tras dos ciclos de tratamiento farmacológico, así como en aquellos casos en los que la situación clínica del paciente contraindique la administración de ibuprofeno.

Se definen como criterios de exclusión: la presencia de cardiopatía estructural u otras anomalías cardíacas distintas del foramen oval permeable y la existencia de otras malformaciones mayores.

#### **DISEÑO DEL ESTUDIO. DATOS ANALIZADOS.**

Todos los pacientes que cumplían criterios de inclusión para participar en el estudio fueron monitorizados mediante el dispositivo *Aesculon*® en el momento del diagnóstico. Los pacientes se dividieron en dos grupos en función del tipo de tratamiento indicado para el cierre del ductus: farmacológico o quirúrgico.

El monitor de gasto cardíaco *Aesculon*®, basado en el principio de la bioimpedancia eléctrica cardíaca, precisa de la colocación en el paciente de 4 electrodos superficiales situados en frente, cuello, hemitórax y pierna izquierdos. Tras la introducción de los valores correspondientes al peso y la talla del paciente, aporta de manera continua y

sincronizada por cada ciclo cardíaco los datos correspondientes a los parámetros implicados en el gasto cardíaco. Estos datos son los siguientes:

- CI (ml/kg/min): cardiac index- índice cardíaco
- SVI (ml/kg): stroke volume index- volumen sistólico indexado por peso
- ICON: index of contractility- valor correspondiente a la contractilidad

Con los datos anteriormente citados y con la monitorización de la tensión arterial no invasiva, el dispositivo es capaz de calcular mediante una fórmula matemática otro indicador fundamental de la situación hemodinámica del paciente:

- SVRI: systemic vascular resistance- resistencias vasculares sistémicas.

Las mediciones de los distintos parámetros hemodinámicos aportados por el monitor en la hora previa al tratamiento (farmacológico/quirúrgico) se definieron como valores basales para cada uno de los pacientes analizados. Se mantuvo la monitorización continua durante 72 horas y se recogieron los valores correspondientes a los siguientes intervalos de tiempo tras la instauración del grupo de tratamiento seleccionado: 1 hora, 8 horas, 24 horas, 48 horas y 72 horas.

La comprobación del estado del ductus una vez aplicado el tratamiento seleccionado se realizó mediante ecocardiografía realizada 24 horas tras la finalización del tratamiento con ibuprofeno o de la ligadura quirúrgica.

Se recogieron además otras variables referentes a la situación hemodinámica y a la necesidad de soporte en cada uno de los períodos de tiempo analizados:

- Monitorización estándar: frecuencia cardíaca, presión arterial, lactato venoso, débito urinario
- Soporte vasoactivo: tipo de fármaco y dosis máxima
- Soporte respiratorio: CPAP nasal, ventilación mecánica convencional, ventilación de alta frecuencia. Necesidades de oxigenoterapia (FiO<sub>2</sub>, índice de oxigenación)

En el anexo 2 figura la tabla de recogida de datos para cada paciente.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El análisis de los datos obtenidos se realizó mediante el programa SPSS en su versión 21.0.

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo de los valores hemodinámicos basales obtenidos a través del dispositivo de monitorización de gasto cardíaco. Los resultados se presentan en forma de mediana y rango intercuartílico (p25-p75).

Los cambios obtenidos en cada una de las variables analizadas antes y después del tratamiento recibido se evaluaron de manera comparativa a través de un test no paramétrico: prueba de los rangos con signo de Wilcoxon; estableciéndose el nivel de significación estadística con una  $P < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

### **4.1 Monitorización del gasto cardíaco en el postoperatorio de Cirugía Cardíaca Neonatal mediante dilución transpulmonar medida por ultrasonido.**

Durante un período de 3 años (noviembre 2011 – noviembre 2014) se incluyeron 10 pacientes en el estudio. Según el diseño de la metodología fueron divididos en 2 grupos de análisis:

- Grupo 1: Diagnóstico de D-Transposición de Grandes Vasos (N:5)
- Grupo 2: Diagnóstico de Síndrome de Ventrículo Izquierdo Hipoplásico (N:5)

**GRUPO 1: D-TGA** Todos los pacientes eran recién nacidos a término con un peso adecuado para su edad gestacional, mediana de peso 3300 gramos (3280-3790). El diagnóstico fue prenatal con seguimiento de la gestación en nuestro centro en dos de ellos. Los tres restantes debutaron en el período neonatal inmediato con cianosis y/o clínica de bajo gasto sistémico. Todos ellos procedían de un centro diferente de menor nivel asistencial, realizándose el traslado dentro de las primeras 10 horas de vida.

Todos los pacientes incluidos en el análisis requirieron la realización de una atrioseptostomía percutánea con balón guiada por ecografía (técnica de Rashkind) en las primeras horas de vida por hipoxemia refractaria a instauración de tratamiento médico. Tras la realización de dicho procedimiento la oxigenación en todos ellos mejoró, mostrando una mediana de saturación de oxígeno prequirúrgica del 88% (87-89). El tratamiento con prostaglandinas (PGE<sub>1</sub>) tras la realización del Rashkind se mantuvo en todos los casos con una dosis mínima de 0,01 µg/kg/min y máxima de 0,03 µg/kg/min.

Las características basales y el apoyo hemodinámico y respiratorio prequirúrgico para cada uno de los pacientes se detallan en la tabla 1. La corrección quirúrgica se llevó a cabo entre el segundo y octavo día de vida, una vez alcanzada la estabilidad hemodinámica. Todos los pacientes incluidos presentaban valores de presión arterial media (PAm) dentro de los límites normales para su edad previamente a la cirugía. Las cifras medias de lactato arterial se encontraban por debajo de 2 mmol/L, con un índice de extracción de oxígeno medio de 23 y un adecuado débito urinario.

Los pacientes 1 y 2 llegaron a la cirugía en situación clínica de estabilidad hemodinámica con ventilación no invasiva (CPAPn) y soporte inotrópico moderado.

El paciente número 3 presentó en los primeros días de vida inestabilidad cardio-respiratoria y datos de asfixia postnatal grave en contexto de hipoxemia mantenida durante las primeras 8 horas de vida (tiempo de traslado hasta nuestro centro). Este paciente recibió terapia con hipotermia activa durante 72 horas sin incidencias relacionadas con la misma ni alteraciones durante el período de recalentamiento. Las pruebas de imagen realizadas en el período prequirúrgico consistieron en ecografías transfontanelares seriadas que no mostraron alteraciones y resonancia magnética cerebral en la que se objetivó una trombosis de seno venoso transversal, sin signos de afectación relacionada con el antecedente de hipoxia mantenida. A pesar de que en este tiempo precisó ventilación mecánica invasiva en modalidad SIMV/VG y soporte inotrópico elevado, los datos relacionados con la monitorización del gasto cardíaco previos a la intervención se encontraban dentro de límites normales.

Durante el período de estabilización prequirúrgico, el paciente número 4 a pesar de mantenerse hemodinámicamente estable y con necesidad de bajo apoyo inotrópico y constantes dentro de la normalidad, mostró valores de índice cardíaco por debajo del límite de la normalidad (CI 120 ml/kg/min) con resistencias vasculares aumentadas (SVRI 1830 dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>) y valores de volúmenes dentro de la normalidad.

El último paciente evaluado precisó realización de atrioseptostomía percutánea en la primera hora de vida debido a hipoxemia severa. Durante los 5 primeros días de vida presentó cuadro de hipertensión pulmonar que requirió de tratamiento con vasodilatadores pulmonares y soporte vasoactivo. En el momento previo a la intervención quirúrgica se encontraba estable y con valores de monitorización de gasto cardíaco dentro de límites normales. Los datos correspondientes a la monitorización mediante el dispositivo *CoStatus*<sup>®</sup> se reflejan en las tablas número 3 y 4.

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
<b>Peso (gramos)</b>	3260	3300	3800	3780	3300
<b>Diagnóstico prenatal</b>	NO	SI	NO	NO	SI
<b>Atrioseptostomía de Rashkind</b>	SI	SI	SI	SI	SI
<b>Cirugía (días de vida)</b>	2	5	7	7	8
<b>PGE1(µg/kg/min)</b>	0,03	0,03	0,03	0,01	0,03
<b>Soporte Hemodinámico (µg/kg/min)</b>	Dopamina 5 Milrinona 0,5	Dopamina 5 Milrinona 0,5	Dopamina 8 Milrinona 0,5	-	Dopamina 7 Milrinona 0,5
<b>Soporte Respiratorio</b>	CPAPn	CPAPn	Ventilación mecánica	CPAPn	Ventilación mecánica

Tabla 1. Características basales de los pacientes con D-TGA (previo a cirugía)

### **Situación prequirúrgica**

En las horas previas a la intervención quirúrgica se efectuó una medición del gasto cardíaco referenciada como basal o pre-quirúrgico en los gráficos y tablas que figuran a continuación.

La mediana para el valor de CI pre-quirúrgico fue de 170 ml/kg/min (135-195). Las mediciones de volúmenes efectuadas se encontraban dentro de los límites de la normalidad para todos los pacientes analizados: valor mediana CBVI 14 ml/kg (12-15); valor medio ACVI 53 ml/kg (53-64).

Con el objeto de conocer la situación de postcarga, se evaluaron los datos correspondientes a las resistencias vasculares sistémicas (SVRI) obteniéndose una mediana de 1263 dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup> (1025-1615) para este parámetro. Únicamente uno de los pacientes analizados mostró valores por encima del límite de la normalidad (paciente número 4). Cabe reseñar que este mismo paciente presentaba un valor de índice cardíaco en el límite bajo de la normalidad previo a la intervención.

El dispositivo de monitorización detectó la presencia de shunt bidireccional en todas las mediciones efectuadas en este período.

Todos los pacientes fueron sometidos a corrección quirúrgica mediante técnica de switch arterial, con un tiempo medio de circulación extracorpórea de 171 +/- 26 minutos y de clampaje aórtico de 100 +/- 9,5 minutos.

Dos pacientes (números 3 y 5) llegaron a la unidad con el tórax abierto; ambos pacientes presentaron sangrado quirúrgico significativo con inestabilidad hemodinámica secundaria. Se realizó el cierre esternal diferido a los 7 días y 48 horas tras la intervención respectivamente sin incidencias.

En la evaluación ecocardiográfica postoperatoria inicial todos los pacientes salvo uno presentaban una adecuada contractilidad ventricular con ausencia de insuficiencias valvulares significativas. En el caso del paciente número 3, la ecocardiografía inicial mostraba datos de disfunción ventricular leve-moderada con presencia de insuficiencia mitral que mejoró progresivamente a lo largo de las siguientes 48 horas.

Todos ellos a su ingreso se encontraban sedoanalgesiados y conectados a ventilación mecánica convencional. Los cinco pacientes recibieron apoyo inotrópico con dopamina (rango: 3-10  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ) y milrinona (rango: 0.5-1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ). Además el paciente número 3 recibía a su llegada de quirófano tratamiento con perfusión continua de nitroprusiato (dosis: 0.8  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ).

### **Situación postquirúrgica**

En el postoperatorio inmediato no se encontraron cambios significativos en lo referente a los valores correspondientes a la frecuencia cardíaca, presión arterial y lactato arterial (tabla 2). Los pacientes número 3 y 5 mostraron cifras de lactato por encima de 3 mmol/L a la salida de quirófano. Además, el paciente número 3 requirió técnica de depuración extrarrenal mediante hemofiltración por oligoanuria en las primeras 48 horas postquirúrgicas.

En relación con los valores preoperatorios, se observó un incremento estadísticamente significativo de la saturación de oxígeno tras la corrección quirúrgica (97% vs 88%;  $P$  0,02). En cambio, en lo que a la saturación regional de oxígeno (71 vs 67;  $P$  0,41) y al índice de extracción de oxígeno (22 vs 23;  $P$  0,78) se refiere, las variaciones no fueron significativas.

En cuanto a la monitorización del gasto cardíaco, se identificó un importante descenso de la mediana del índice cardíaco en el postoperatorio inmediato respecto al valor basal prequirúrgico (CI: 110 vs 170 ml/kg/min;  $P$  0,06). Todos los pacientes mostraron un descenso del parámetro equivalente al gasto cardíaco en un rango del 26-52% respecto al valor pre-quirúrgico en las primeras 4 horas tras la intervención, exceptuando el paciente número 4 que mantuvo el valor previo a la cirugía. No se detectaron cambios significativos en los valores de PA media. En cuanto a las cifras de lactato arterial en 3 de los pacientes se encontraba por debajo de 2 mmol/L a su llegada de quirófano; los dos pacientes restantes mostraron valores más elevados pero que disminuyeron significativamente en las siguientes 24 horas.

A pesar de que se encontraron diferencias en el valor de la presión venosa central entre el período pre y post-quirúrgico inmediato, con un descenso tras la intervención (4 vs 7 mmHg;  $P$  0,05), no se obtuvieron diferencias significativas en los valores de medición de volúmenes aportados por el dispositivo *CoStatus*<sup>®</sup> con respecto a la situación basal: CBVI (12 vs 14 ml/kg;  $P$  0,19); ACVI (61 vs 53 ml/kg;  $P$  0,71).

Se observó un marcado incremento de las resistencias vasculares sistémicas en las primeras horas del postoperatorio, siendo significativo este aumento respecto al valor preoperatorio (1860 vs 1263 dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>;  $P$  0,04).

En tres de los pacientes el dispositivo no detectó la presencia de shunt residual tras la corrección, dato concordante con los hallazgos ecocardiográficos. En los dos restantes, el monitor mostró un mensaje de la presencia de shunt izquierda- derecha en la pantalla en las primeras mediciones postquirúrgicas, que no se documentó de nuevo en las mediciones a las 24 horas. La ecocardiografía postoperatoria no demostró en ninguno de ellos la presencia de cortocircuitos residuales.

En las siguientes páginas se muestran las tablas equivalentes a los valores preoperatorio y postoperatorio inmediato (primeras 4 horas tras intervención) correspondientes a los parámetros de monitorización hemodinámica habitual y a las mediciones de gasto cardíaco efectuadas (tablas 3 y 4).

	Pre-cirugía	Post-cirugía 4h	P	Post-cirugía 24h	P
FC (lpm)	144 (137-165)	142 (132-145)	0,5	142 (137-150)	0,34
PAm (mmHg)	44 (43,5-49)	43 (41-49,5)	0,68	46 (41-47)	0,89
PVC (mmHg)	7 (5-7)	4 (3-5)	0,05	5 (5-6)	0,09
SatO <sub>2</sub> (%)	88 (87-89)	97 (97-98)	0,02	96 (94-98)	0,04
Lactato (mmol/L)	1,1 (1-1,8)	2,2 (1,5-7)	0,10	1,2 (1,4-1,9)	0,22
r SO <sub>2</sub> c	67 (63-71)	71 (62-80)	0,41	72 (63-79)	0,5
Índice Extracción O <sub>2</sub>	23 (17,5-24,5)	22 (15-30)	0,78	23 (20,5-24,5)	0,71
CI (ml/kg/min)	170 (135-195)	110 (100-120)	0,06	130 (120-140)	0,22
CBVI (ml/kg)	14 (12-15)	12 (10,5-13,5)	0,19	12 (11,5-13,5)	0,14
ACVI (ml/kg)	53 (53-64)	61 (51-64)	0,71	60 (55-62)	0,68
SVRI (dy/s/cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup> )	1263 (1025-1615)	1860 (1650-2335)	0,04	1740 (1415-1955)	0,22

Tabla 2. Monitorización hemodinámica pre/post-cirugía D-TGA (valores expresados en mediana y rango intercuartílico; significación estadística de la comparación de los valores postquirúrgicos con los basales prequirúrgicos). FC: frecuencia cardíaca, PAm: presión arterial media; PVC: presión venosa central; SatO<sub>2</sub>: saturación de oxígeno; r SO<sub>2</sub>c: saturación regional de oxígeno cerebral; CI: índice cardíaco; CBVI: volumen intratorácico; ACVI: volumen corporal total; SVRI: resistencias vasculares sistémicas

	PACIENTE 1		PACIENTE 2		PACIENTE 3		PACIENTE 4		PACIENTE 5	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
PA (mmHg)	67/33	63/47	50/39	61/41	67/42	53/38	60/36	53/32	67/39	60/43
FC (lpm)	144	142	170	140	135	145	160	125	139	145
PVC (mmHg)	9	3	7	4	4	5	5	3	7	5
Lactato (mmol/L)	1,1	2,2	1,8	1,1	2,5	8,2	0,7	1,5	1	7,1
Índice ExtracciónO <sub>2</sub>	23	18	32	22	12	35	29	28	23	14
rSO <sub>2c</sub>	64	71	70	66	72	58	65	76	67	85

Tabla 3. Valores de monitorización hemodinámica preoperatorios y postoperatorios inmediatos (primeras 4 horas tras intervención). PA: presión arterial; FC: frecuencia cardíaca; PVC: presión venosa central; rSO<sub>2c</sub>: saturación regional de oxígeno cerebral

	PACIENTE 1		PACIENTE 2		PACIENTE 3		PACIENTE 4		PACIENTE 5	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
CI (ml/kg/min)	190	<b>92</b> ↓51%	170	<b>110</b> ↓35%	150	<b>110</b> ↓26%	<b>120</b>	<b>120</b>	200	<b>130</b> ↓35%
CBVI (ml/kg)	15	<b>9</b>	15	12	12	13	14	14	13	12
ACVI (ml/kg)	63	49	53	61	53	54	53	63	65	65
SVRI (dy/s/cm <sup>2</sup> )	1020	<b>2660</b>	1263	<b>2010</b>	1400	<b>1630</b>	<b>1830</b>	<b>1860</b>	1030	<b>1670</b>
Shunt	BD	-	BD	-	BD	I-D	BD	-	BD	I-D

Tabla 4. Valores de Gasto Cardíaco Prequirúrgicos vs Postoperatorio inmediato (primeras 4 horas tras llegada de quirófano) CI: índice cardíaco/ CBVI: volumen intratorácico/ ACVI: volumen corporal total/ SVRI: resistencias vasculares sistémicas/ Shunt – BD: bidireccional; I-D: izquierda- derecha

De acuerdo con los valores de gasto cardíaco monitorizados mediante el dispositivo y con intención de optimizar el tratamiento de los pacientes dirigido a disminuir la postcarga ventricular izquierda, se realizaron las siguientes modificaciones en el tratamiento: incremento de la dosis recibida de milrinona hasta un máximo de 1  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  en aquellos que recibían dosis inferiores y asociación o incremento de perfusión continua de nitroprusiato en el resto.

Aunque la diferencia obtenida tras la modificación terapéutica no alcanzó la significación estadística, en las mediciones efectuadas en las siguientes 48 horas pudo objetivarse una tendencia al incremento del índice cardíaco: CI 130 (120-140)  $\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$  y al descenso de las SVRI 1740 (1415-1955)  $\text{dy}/\text{s}/\text{cm}^{-5}*\text{m}^2$ . Como puede apreciarse en las figuras 1 y 2, todos los pacientes experimentaron este cambio en su situación hemodinámica, exceptuando el paciente número 5 en el que, a pesar de las modificaciones terapéuticas realizadas, la monitorización demostró la persistencia de SVRI aumentadas (1990  $\text{dy}/\text{s}/\text{cm}^{-5}*\text{m}^2$ ) con mantenimiento del valor de CI por debajo del límite normal (110  $\text{ml}/\text{kg}/\text{min}$ ). En relación con estos hallazgos dicho paciente requirió un incremento de las dosis de nitroprusiato hasta un máximo de 1,2  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ .

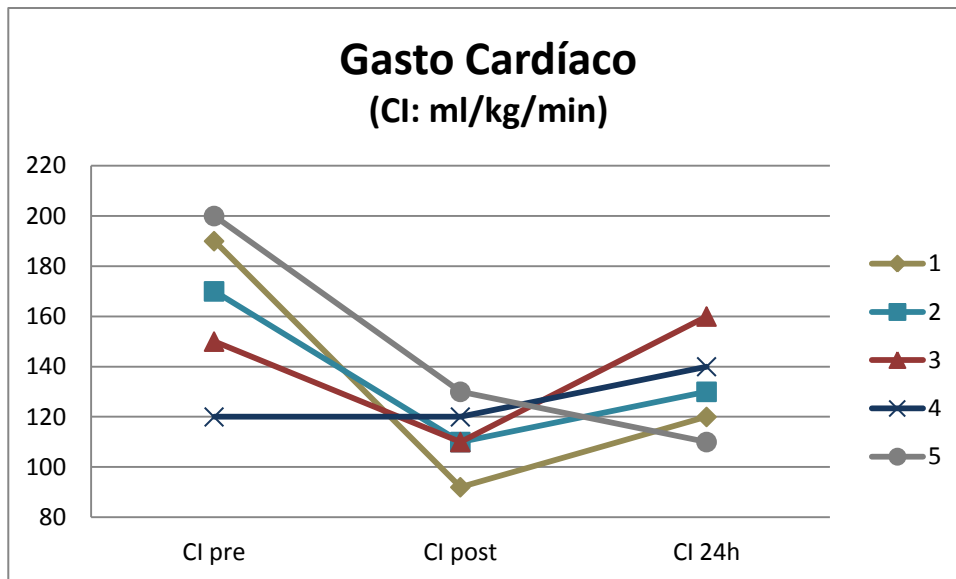


Figura 1a. D-TGA: Comparación valores de CI pre/postquirúrgico individualizados por paciente

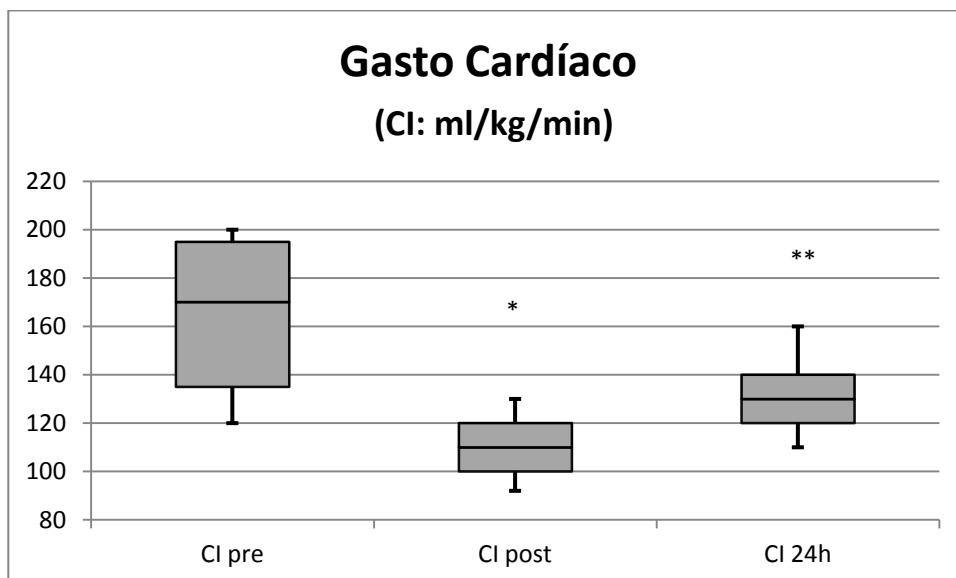


Figura 1b. D-TGA: Mediana y rango intercuartílico de los valores de CI en los períodos de tiempo monitorizados. Significación estadística de la comparación de cada uno de los períodos postquirúrgicos con la medición basal. \*  $P: 0,06$  \*\*  $P: 0,22$

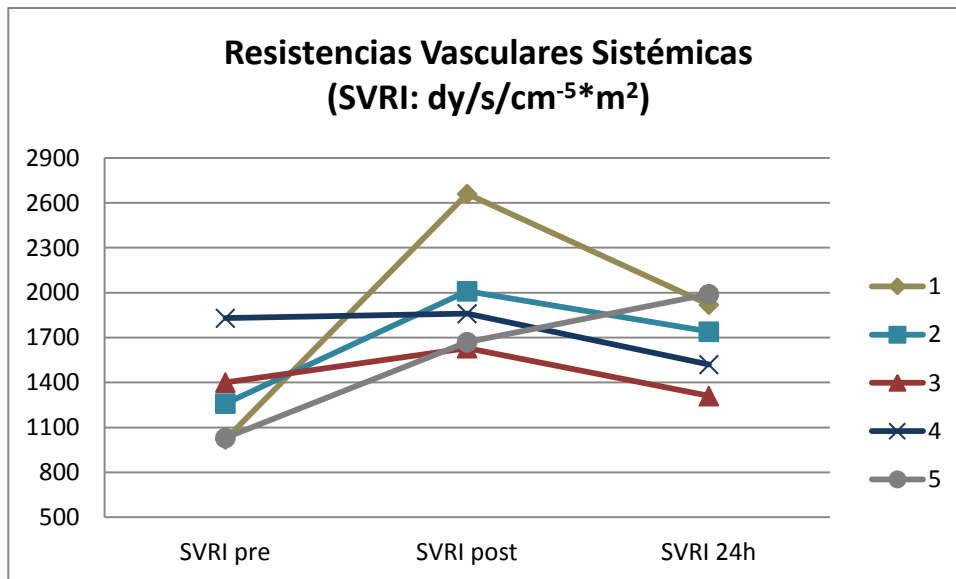


Figura 2a. D-TGA: Comparación valores de SVRI pre/postquirúrgico individualizados por paciente.

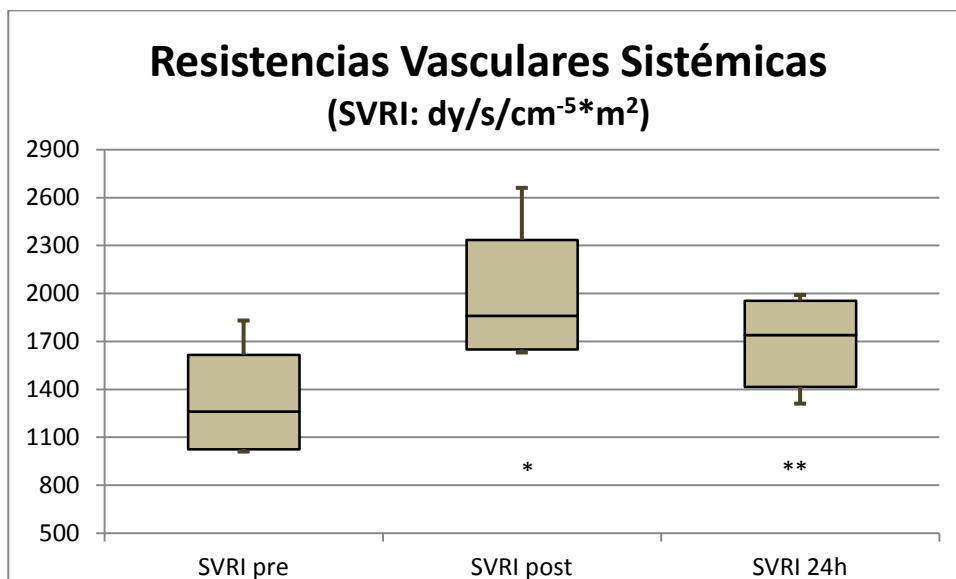


Figura 2b. D-TGA: Mediana y rango intercuartílico de los valores de SVRI en los períodos de tiempo monitorizados. Significación estadística de la comparación de cada uno de los períodos postquirúrgicos con la medición basal: \*  $P$ : 0,04 \*\*  $P$ : 0,22

No se registraron incidencias relacionadas con la monitorización del gasto cardíaco mediante el dispositivo *CoStatus*<sup>®</sup>. No se produjeron pérdidas sanguíneas relacionadas con la medición ya que el volumen de sangre circulante a través del circuito externo se devolvió al paciente tras cada medición. Únicamente en dos ocasiones, sobre pacientes distintos, el dispositivo detectó la presencia de aire en el circuito interrumpiendo el flujo de sangre. En ambos casos, estas burbujas de aire quedaron atrapadas en el sistema sin llegar a alcanzar el lado venoso del paciente y tras desconexión y una nueva purga del sistema la medición pudo realizarse con éxito.

No se documentaron cambios en la estabilidad de los pacientes durante la monitorización con este dispositivo. El tiempo medio de medición por cada serie fue 9,2 minutos (+/-1,9).

Tras 72 horas de uso del circuito, éste era desechado. No se documentaron infecciones relacionadas con la manipulación de los catéteres en ninguno de los casos.

## **GRUPO 2: SVIH**

Durante el período de estudio se incluyeron 5 recién nacidos a término con un valor de mediana para el peso al nacimiento de 2850 gramos (2790-3270).

Al igual que en el grupo anterior tres de ellos habían sido diagnosticados prenatalmente con seguimiento estrecho en nuestro centro desde el segundo trimestre de gestación. Asimismo, el paciente número 2 presentaba polihidramnios, confirmándose la sospecha de una atresia esofágica tipo III al nacimiento y realizándose clipaje de la fístula traqueo-esofágica y gastrostomía en las primeras horas de vida tras estabilización inicial. En el postoperatorio inmediato, este paciente presentó inestabilidad hemodinámica progresiva con hipotensión refractaria a tratamiento vasopresor e hipoxemia mantenida, precisando inicio de soporte mediante oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) que se mantuvo durante 72 horas.

Los dos pacientes diagnosticados postnatalmente (pacientes 3 y 4) debutaron a las 48 y 36 horas de vida respectivamente con clínica de bajo gasto y soplo en hospitales de menor nivel asistencial y tras estabilización inicial fueron trasladados a nuestro centro.

Las características basales y de situación hemodinámica y apoyo vasoactivo se recogen en la tabla inferior (tabla 5).

	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5
<b>Peso (gramos)</b>	2800	2850	2780	3600	2800
<b>Diagnóstico Prenatal</b>	SI	SI (At. esofágica)	NO	NO	SI
<b>Debut</b>	Asintomático	Asintomático	Shock Cardiogénico	Bajo gasto	Asintomático
<b>Soporte Hemodinámico (µg/kg/min)</b>	Milrinona 0,5	ECMO 72 h	Dopamina 10 Milrinona 1	Dopamina 5 Milrinona 0,7	Milrinona 0,7
<b>Soporte Respiratorio</b>	CPAPn	ECMO	Ventilación mecánica	CPAPn	CPAPn
<b>Cirugía</b>	Estadío I Norwood	Procedimiento Híbrido	Procedimiento Híbrido	Estadío I Norwood	Estadío I Norwood

*Tabla 5. Características basales de los pacientes con SVIH.*

### Situación prequirúrgica

Los pacientes con diagnóstico postnatal precisaron mayor soporte inotrópico en el período preoperatorio debido al debut en situación de bajo gasto sistémico.

Para la estabilización del *paciente número 3* fue necesaria la intubación y conexión a ventilación mecánica, así como el uso de CO<sub>2</sub> inhalado con el objetivo de controlar el desbalance de flujo sistémico/pulmonar (Qp/Qs) por la situación de hiperaflujo pulmonar en la que se encontraba. El *paciente número 4* requirió para su estabilización soporte vasoactivo con dopamina (5 µg/kg/min) y milrinona (0,7 µg/kg/min) y ventilación no invasiva con CPAP nasal. Aunque ambos pacientes mostraban valores de PA<sub>m</sub> y lactato arterial dentro de límites normales y un adecuado gasto urinario, forzado con tratamiento diurético, los valores de índice cardíaco (CI) preoperatorios se encontraban por debajo de los límites de la normalidad, siendo los menores de los cinco pacientes de esta serie (tabla 6).

No se dispone de valores preoperatorios de monitorización hemodinámica del gasto cardíaco del *paciente número 2* debido a que en ese momento se encontraba con asistencia con ECMO.

Los otros dos pacientes con diagnóstico prenatal (*pacientes números 1 y 5*) mostraron mayor estabilidad prequirúrgica. Ambos recibieron, previo a la intervención, tratamiento con milrinona y soporte respiratorio con CPAP nasal. No obstante, cabe reseñar que en la monitorización preoperatoria mediante el sistema *CoStatus*<sup>®</sup>, los dos mostraban valores de CI por debajo del límite de la normalidad.

En el caso del *paciente 5*, en una primera medición prequirúrgica efectuada en las 24 horas previas a la intervención, se documentó un valor de CI de 82 ml/kg/min con SVRI 2710 dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>. En ese momento las cifras de presión arterial y lactato se encontraban dentro de límites normales, aunque la diuresis horaria había disminuido respecto a los días previos y las cifras de saturación de oxígeno se encontraban por encima del 90%. De acuerdo con los datos obtenidos se inició tratamiento prequirúrgico con perfusión continua de milrinona con el objetivo de disminuir la postcarga ventricular, comprobándose en la medición efectuada antes de la intervención un incremento del gasto cardíaco hasta 120 ml/kg/min y un descenso de las resistencias vasculares a 1520 dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup> (figura 3).

	PACIENTE 1		PACIENTE 2		PACIENTE 3		PACIENTE 4		PACIENTE 5	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
<b>CI</b> (ml/min/kg)	<b>116</b>	137	-	<b>112</b>	<b>110</b>	185	<b>110</b>	140	<b>120</b>	<b>120</b>
<b>CBVI</b> (ml/kg)	24	12	-	18	24	16	15	14	18	15
<b>ACVI</b> (ml/kg)	86	62	-	63	86	61	62	71	67	53
<b>SVRI</b> (dy/s/cm <sup>2</sup> )	1330	<b>845</b>	-	<b>1840</b>	1190	1180	1300	1290	1520	<b>1760</b>
<b>Shunt</b>	D-I	D-I	-	D-I	D-I	D-I	D-I	D-I	D-I	D-I

Tabla 6. Valores de monitorización de gasto cardíaco prequirúrgicos y de postoperatorio inmediato en pacientes con SVIH. CI: índice cardíaco/ CBVI: volumen intratorácico/ ACVI: volumen corporal total/ SVRI: resistencias vasculares sistémicas

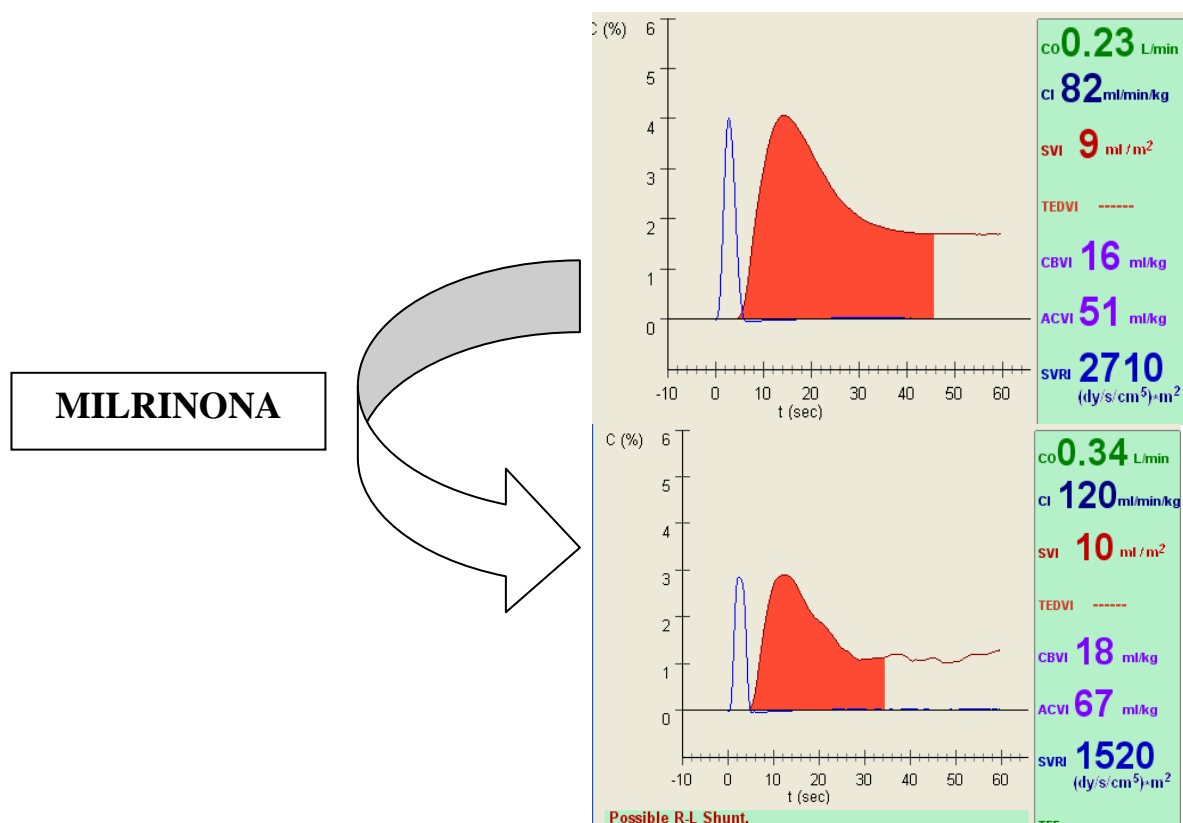


Figura 3. Modificaciones del Gasto Cardíaco en el preoperatorio del paciente n° 5 tras inicio milrinona

El valor correspondiente a la mediana del índice cardíaco pre-quirúrgico fue de 113 ml/kg/min (110-120), encontrándose todos los pacientes incluidos por debajo del límite de la normalidad. Las mediciones de volúmenes efectuadas se hallaban dentro del intervalo normal en todos los casos: mediana CBVI 21 ml/kg (13-24); valor medio ACVI 76 ml/kg (64-86).

La mediana de los datos equivalentes a las resistencias vasculares sistémicas (SVRI) fue 1315 dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup> (1215-1470). Cabe mencionar que todos los pacientes incluidos en el estudio en el momento previo a la intervención quirúrgica recibían tratamiento con milrinona por su efecto vasodilatador.

El dispositivo detectó en todos los casos la existencia de un shunt derecha- izquierda.

La cirugía de primer estadio de corrección se llevo a cabo entre el tercero y el octavo día de vida. Tres pacientes (nº 1,4,5) fueron intervenidos siguiendo la técnica *Norwood tipo Sano (creación neoaorta + conducto ventrículo derecho-tronco pulmonar)*, con un tiempo medio de circulación extracorpórea de 189 +/- 38 minutos y de clampaje aórtico de 81 +/- 16 minutos. En los dos casos restantes, debido a la situación de importante inestabilidad hemodinámica prequirúrgica con dificultad para el control de la situación de hiperaflujo pulmonar a pesar del tratamiento médico, la opción quirúrgica elegida fue la realización de un *procedimiento Híbrido (bibanding pulmonar + stent ductal)*.

Ambos procedimientos transcurrieron sin incidencias reseñables, salvo sangrado significativo en los pacientes 1 y 5 que requirieron administración de factor VII activado. Los pacientes 3 y 5 regresaron a la unidad con el tórax cerrado; en los tres restantes el cierre esternal fue diferido.

### *Situación postquirúrgica*

En el postoperatorio inmediato no se encontraron diferencias significativas respecto a la situación previa en cuanto a valores de frecuencia cardíaca, presión arterial media y presión venosa central (tabla 7).

Todos los pacientes se encontraban en el momento previo a la cirugía con SatO<sub>2</sub> > 85% (hiperaflujo pulmonar). Dado el tipo de corrección quirúrgica realizado, se documentó un descenso estadísticamente significativo en el valor de saturación de oxígeno (82% vs 92%; *P* 0,01). En lo referente a los valores correspondientes a la saturación regional de oxígeno cerebral y al índice de extracción de oxígeno, no se hallaron cambios significativos en ninguno de los períodos evaluados a lo largo del postoperatorio respecto al basal.

Se efectuó una medición del gasto cardíaco en las primeras 4 horas tras la llegada de quirófano (postoperatorio inmediato). Como se aprecia en la figura número 4, se objetivó un incremento en el valor de la mediana para el CI tras la intervención respecto al basal (137 vs 113 ml/kg/min; *P* 0,1). Todos los pacientes evaluados se encontraban en ese momento con soporte inotrópico elevado: dopamina > 7 µg/kg/min; milrinona 1 µg/kg/min y adrenalina a dosis máxima de 0,05 µg/kg/min.

Dicho incremento del CI se mantuvo en la medición efectuada en las siguientes 24 horas tras la estabilización (140 vs 113 ml/kg/min; *P* 0,06). Únicamente el paciente número 5 no presentó un incremento del valor del índice cardíaco respecto a su basal preoperatorio en las primeras horas tras la intervención. No obstante, en las siguientes 24 horas se documentó un aumento hasta 140 ml/kg/min.

La ecocardiografía postoperatoria demostró la presencia de disfunción ventricular leve-moderada en el 60% (3/5) sin otras alteraciones significativas ni datos sugestivos de complicaciones inmediatas relacionadas con el procedimiento quirúrgico.

En cuanto a la evaluación de la situación de postcarga, los datos obtenidos quedan reflejados en la figura 5. Como se aprecia, en el postoperatorio inmediato los valores medidos para las resistencias vasculares sistémicas: 1290 (1015-1800) dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup> se mantienen con pocas variaciones respecto al basal. No obstante, en las siguientes 24 horas postquirúrgicas se documenta un incremento del valor correspondiente a SVRI:

1460 (1265-1815)  $\text{dy/s/cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ , aunque no relevante de manera individualizada salvo en los pacientes número 1 y 5.

Los parámetros equivalentes a los volúmenes evaluados (CBVI; ACVI) en las mediciones postoperatorias mostraron una tendencia a ser algo menores que en las mediciones basales, aunque sin alcanzar una modificación significativa y manteniéndose dentro de límites normales (figura 6).

	Pre-cirugía	Post-cirugía 4h	P	Post-cirugía 24h	P
FC (lpm)	144 (137-165)	150 (133-165)	0,46	157 (138-170)	0,59
TAm (mmHg)	44 (43,5-49)	45 (42-47)	0,46	45 (44-50)	0,14
PVC (mmHg)	8 (6-10)	8 (7-9)	0,69	7 (7-7)	0,56
SatO <sub>2</sub> (%)	92 (91-93,5)	82 (78-83)	0,01	79 (79-80)	0,01
Lactato (mmol/L)	1,7 (1,5-2,1)	3,2 (2,3-6,1)	0,07	2,6 (2,1-3,4)	0,08
rSO <sub>2c</sub>	67 (62,5-71)	54 (43-68)	0,06	53 (45-60)	0,06
Índice de extracción de O <sub>2</sub>	23 (17,5-24,5)	18 (16-30)	0,06	24 (14-30)	0,28
CI (ml/kg/min)	113 (110-120)	137 (116-162)	0,10	140 (134-145)	0,06
CBVI (ml/kg)	21 (13-24)	15 (13-17)	0,19	12 (9-14)	0,19
ACVI (ml/kg)	76 (64-86)	62 (57-67)	0,14	60 (52-66)	0,14
SVRI ( $\text{dy/s/cm}^{-5} \cdot \text{m}^2$ )	1315 (1215-1470)	1290 (1015-1800)	0,46	1460 (1265-1815)	0,06

Tabla 7. Monitorización hemodinámica pre/post-cirugía SVIH (valores expresados en medianas y rango intercuartílico; significación estadística de la comparación de los períodos postquirúrgicos con la monitorización basal) FC: frecuencia cardíaca, PAm: presión arterial media; PVC: presión venosa central; SatO<sub>2</sub>: Saturación de oxígeno; rSO<sub>2c</sub>: saturación regional de oxígeno cerebral; CI: índice cardíaco; CBVI: volumen intratorácico; ACVI: volumen corporal total; SVRI: resistencias vasculares sistémicas

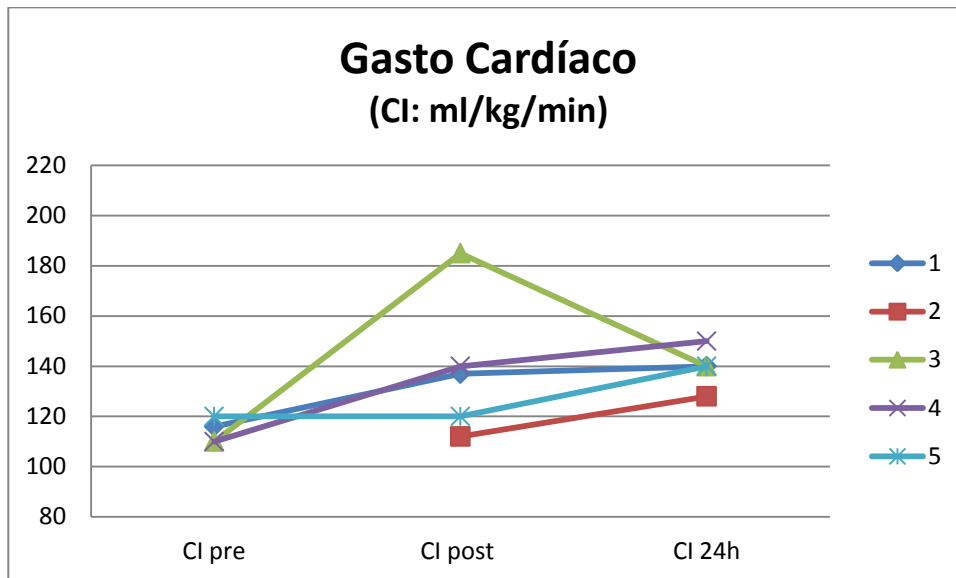


Figura 4a. SVIH: Comparación valores de CI pre/postquirúrgico individualizados por paciente

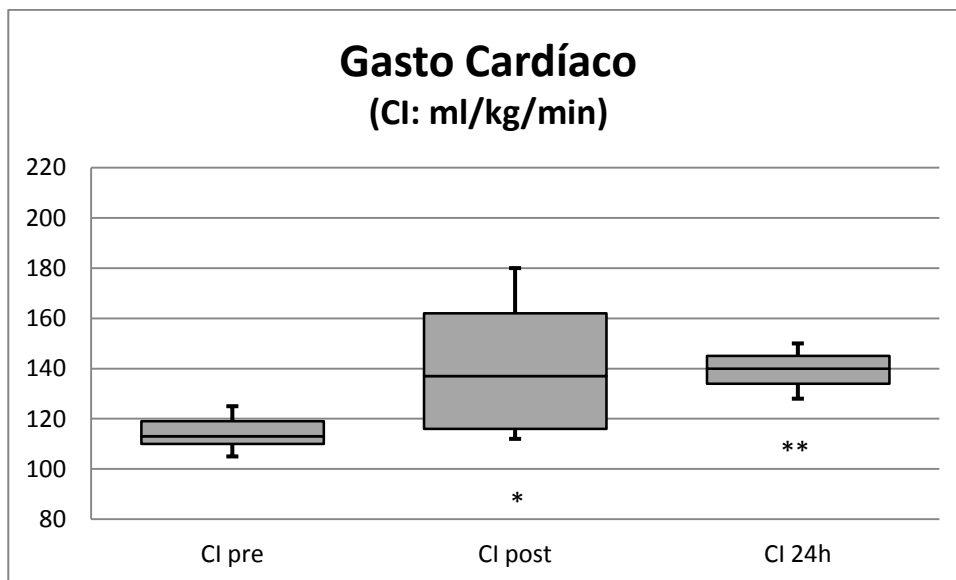


Figura 4b. SVIH: Mediana y rango intercuartílico de los valores de CI en los períodos de tiempo monitorizados. Significación estadística de la comparación de cada uno de los períodos postquirúrgicos con la medición basal. \*  $P: 0,1$  \*\* $P: 0,06$

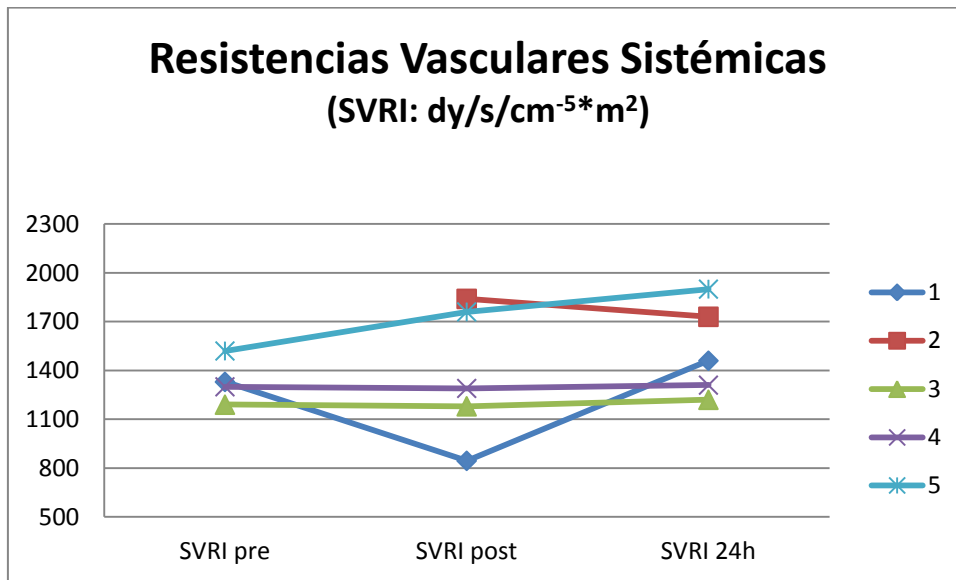


Figura 5a. SVIH: Comparación valores de SVRI pre/postquirúrgico individualizados por paciente.

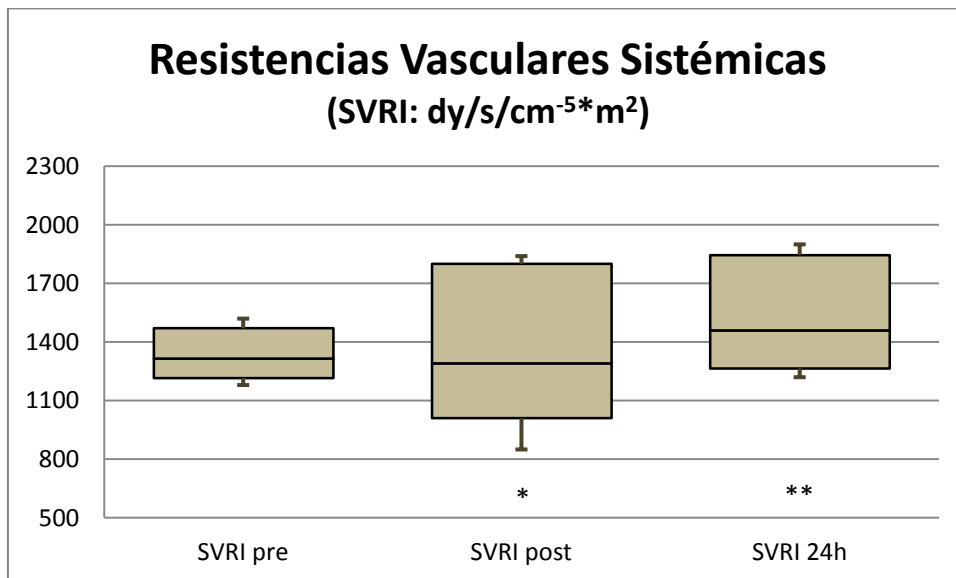


Figura 5b. SVIH: Mediana y rango intercuartílico de los valores de SVRI en los períodos de tiempo monitorizados. Significación estadística de la comparación de cada uno de los períodos postquirúrgicos con la medición basal. \* P 0,46 \*\* P 0,06

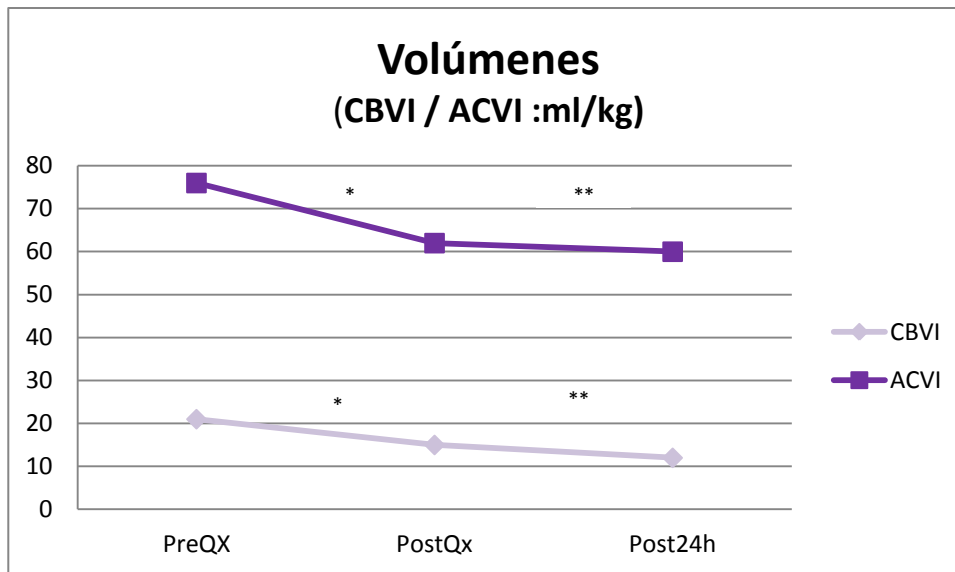


Figura 6. SVIH: Tendencia de la mediana de los valores correspondientes al volumen intratorácico (CBVI) y volumen corporal total (ACVI) en los períodos de tiempo monitorizados. Significación estadística de la comparación de cada uno de los períodos postquirúrgicos con la medición basal. \*  $P: 0,19$  \*\* $P: 0,14$

Al igual que con el grupo de pacientes anterior, no se registraron incidencias relacionadas con la monitorización del gasto cardíaco mediante el dispositivo *CoStatus*<sup>®</sup>. En una ocasión el dispositivo detectó la presencia de microburbujas en el circuito deteniendo el flujo; dicho problema se solventó sin incidencias mediante una nueva purga del sistema. En otra ocasión y en un paciente diferente, el dispositivo mostró error en los datos obtenidos de la medición realizada por un problema con el calentador del suero de inyección que dio lugar a la infusión de líquido a temperatura menor de la recomendada.

No se documentaron cambios en la estabilidad de los pacientes durante la monitorización. El tiempo medio de medición por cada serie de tiempo en este grupo fue 8,4 minutos (+/- 0,7).

No se documentaron infecciones relacionadas con la manipulación de los catéteres en ninguno de los casos.

4.2 Evaluación de los cambios hemodinámicos tras el cierre del Ductus Arterioso Persistente mediante monitorización no invasiva del gasto cardíaco.

Durante un período de estudio de 6 meses (mayo-noviembre 2014), 16 pretérminos menores de 28 semanas fueron diagnosticados de DAP hemodinámicamente significativo susceptible de tratamiento.

En este estudio, 11 de esos pacientes fueron incluidos y divididos en dos grupos en función del tratamiento recibido para el cierre ductal. Aquellos pacientes que recibieron un ciclo intravenoso con ibuprofeno constituyeron el grupo 1 (6/11), mientras que los sometidos a ligadura quirúrgica se incluyeron en el grupo 2 (5/11). El cierre del ductus se confirmó mediante ecocardiografía en todos aquellos pacientes sometidos a cirugía y en el 66% de los tratados farmacológicamente tras un primer ciclo de ibuprofeno.

En las tablas 8 y 9 se recogen las características demográficas para cada uno de los grupos, así como el soporte hemodinámico y respiratorio recibido por cada uno de los pacientes antes y después del tratamiento:

<b>GRUPO FARMACOLÓGICO</b>		<b>GRUPO QUIRÚRGICO</b>	
6	<b>Número pacientes</b>	5	
25 <sup>+5</sup> (25 <sup>+3</sup> -26 <sup>+2</sup> ) semanas	<b>Edad Gestacional</b>	26 <sup>+3</sup> (23 <sup>+6</sup> -26 <sup>+1</sup> ) semanas	
650 (610-780) gramos	<b>Peso</b>	700 (680-790) gramos	
♂3 ♀3	<b>Sexo</b>	♂3 ♀2	
4 (2,5-7,7) días	<b>Días de vida al tratamiento</b>	20 (18-23) días	

Tabla 8. Características demográficas basales. Mediana y rango intercuartílico.

<b>GRUPO FARMACOLÓGICO</b>					
<b>Caso</b>	<b>Cierre DAP</b>	<b>Soporte Inotrópico Pre-tratamiento</b>	<b>Soporte Inotrópico Post-tratamiento</b>	<b>Soporte Respiratorio Pre- tratamiento</b>	<b>Soporte Respiratorio Post-tratamiento</b>
1	NO	Dopamina 3µg/kg/min	NO	VAFO	VAFO
2	SI	NO	NO	VAFO	VAFO
3	SI	NO	NO	VMC	CPAPn
4	NO	NO	NO	VAFO	VMC
5	SI	Dopamina 4µg/kg/min	NO	VAFO	CPAPn
6	SI	NO	NO	VMC	VMC
<b>GRUPO QUIRÚRGICO</b>					
<b>Caso</b>		<b>Soporte Inotrópico Pre- tratamiento</b>	<b>Soporte Inotrópico Post- tratamiento</b>	<b>Soporte Respiratorio Pre- tratamiento</b>	<b>Soporte Respiratorio Post-tratamiento</b>
7	SI	Dopamina 5µg/kg/min	Dopamina 8µg/kg/min	VMC	VMC
8	SI	Dopamina 10µg/kg/min	Dopamina 10µg/kg/min	VAFO	VAFO
9	SI	NO	Dopamina 5µg/kg/min	VAFO	VMC
10	SI	NO	Dopamina 4µg/kg/min	VAFO	CPAPn
11	SI	Dopamina 5µg/kg/min	Dopamina 8µg/kg/min	VAFO	VAFO

Tabla 9. Soporte pre y post-tratamiento para cada paciente evaluado. CPAPn: CPAP nasal; VMC: ventilación mecánica convencional; VAFO: ventilación de alta frecuencia

No existen diferencias significativas en lo que a las características demográficas basales se refiere. Tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos en el valor correspondiente a la mediana del gasto cardíaco basal - farmacológico: 0,31 ml/kg/min (0,27-0,34) vs quirúrgico 0,32 ml/kg/min (0,26-0,37). En el grupo farmacológico el tratamiento se inició en la primera semana de vida, mientras que la indicación de cierre quirúrgico se indicó entre la segunda y tercera semana desde el nacimiento.

Todos los pacientes estaban intubados y con ventilación mecánica en el momento de la indicación del tratamiento. En el grupo farmacológico un 66% se encontraban en modalidad de alta frecuencia con volumen garantizado (VN500 Drager®), mientras que el resto recibía soporte ventilatorio convencional en modalidad PSV con volumen garantizado (Babylog 8000®; VN500 Drager®). Todos los pacientes del grupo quirúrgico, salvo uno, recibían ventilación en modalidad alta frecuencia con volumen garantizado.

La mediana de edad gestacional para los pacientes del **GRUPO FARMACOLÓGICO** fue de 25<sup>+5</sup> semanas (25<sup>+3</sup>- 26<sup>+2</sup>) con un peso de 650 gramos (610-780). La mediana de edad en el momento de inicio del ciclo de ibuprofeno intravenoso fue de 4 días (2,5-7,7). En dos de las pacientes una vez finalizadas las tres dosis correspondientes al ciclo de tratamiento el ductus permaneció abierto (pacientes números 1 y 4), comprobándose el cierre ecocardiográfico en el resto.

Dos pacientes recibían soporte vasoactivo con perfusión continua de dopamina (dosis máxima: 4 µg/kg/min) en el período pre-tratamiento, la cual pudo retirarse con buena tolerancia a las 48 horas en ambos casos. Ninguno de los pacientes de este grupo requirió aumento en el apoyo hemodinámico durante el ciclo de ibuprofeno.

La mediana correspondiente al gasto cardíaco (CI) basal para este grupo fue 0,31 (0,27-0,34) ml/kg/min. En las siguientes 48 horas (dos dosis de ibuprofeno administradas) se observó un descenso significativo del CI en relación con las cifras pre-tratamiento (0,24 vs 0,31 ml/kg/min; *P* 0,04). Del mismo modo se documentó una caída estadísticamente significativa del volumen sistólico (SVI): 1,59 ml/kg vs 2,16 ml/kg; *P* 0,02 y una disminución en los valores equivalentes a la contractilidad (ICON): 85 vs 152,5; *P* 0,04. A pesar de que también se observó un ligero incremento en las resistencias vasculares sistémicas (SVRI), en este caso los valores obtenidos no alcanzaron la significación estadística (10.620 vs 9840 dyns / cm<sup>2</sup>; *P* 0,7). Ver figura 7 y tabla 10.

No se encontraron diferencias significativas para los parámetros recogidos por el monitor en ninguno de los restantes períodos de tiempo evaluados durante el ciclo de tratamiento farmacológico, salvo a la finalización del tratamiento (72 horas) en el que se mantenían los cambios descritos a las 48 horas.

La mediana de la frecuencia cardíaca al inicio del tratamiento fue 157 (152-165) lpm. No se documentaron cambios significativos en la misma en ninguno de los períodos evaluados. Dos de los pacientes incluidos en este grupo presentaban acidosis metabólica leve previa al inicio del tratamiento, normalizada al finalizar el ciclo en uno de ellos. Uno de los pacientes presentó una perforación intestinal a las 72 horas del inicio del ibuprofeno. Los valores de hemoglobina en ambos períodos de evaluación fueron equiparables encontrándose dentro de un rango de 12-16 gr/dl.

Ninguno de los pacientes precisó aumento del apoyo inotrópico ni del soporte respiratorio durante el tratamiento. Una vez finalizado el ciclo ninguno de ellos presentaba soporte vasoactivo y dos fueron extubados de manera programada a CPAP nasal con éxito.

Entre los pacientes del **GRUPO QUIRÚRGICO** la mediana de edad gestacional fue 26<sup>+5</sup> semanas (23<sup>+6</sup>-26<sup>+1</sup>) con un peso de 700 gramos (680-790). La mediana de edad en el momento de la intervención fue 20 días (18-23).

El valor basal de CI para este segundo grupo fue 0,32 ml/kg/min (0,26-0,37). Previa a la cirugía 3 de los 5 pacientes recibían tratamiento vasoactivo con dopamina, encontrándose hemodinámicamente estables (valores de presión arterial media en rango adecuado para su edad gestacional y débito urinario y lactato venoso dentro de la normalidad). En el postoperatorio inmediato todos ellos requirieron incremento de la dosis administrada por caída de los valores de PA<sub>m</sub> y del ritmo de diuresis. Igualmente fue necesario iniciar tratamiento con dopamina en los otros 2 pacientes que en el momento preoperatorio no recibían este tipo de soporte; en este caso, la dosis requerida fue menor. No se documentaron cambios significativos en los valores medios de frecuencia cardíaca entre ambos períodos de tiempo. A las 72 horas postquirúrgicas, el tratamiento con dopamina se había retirado en el 60% de los pacientes (3/5) y la dosis recibida era menor en aquellos que aún requerían este soporte.

En el momento preoperatorio, todos los pacientes de este grupo se encontraban intubados, el 80% (4/5) en modalidad de alta frecuencia. Todos ellos, excepto uno, requirieron ventilación de alta frecuencia con volumen garantizado en el postoperatorio inmediato por hipoventilación. Aunque fue necesario incrementar el aporte de FiO<sub>2</sub> respecto a la situación basal, este incremento no fue significativo. A las 72 horas de la intervención uno de ellos fue extubado con éxito a CPAPn. Del resto, 2 permanecían con asistencia en alta frecuencia aunque con parámetros menores y 2 se encontraban en ventilación convencional.

Todos los pacientes de este grupo mostraron una disminución significativa en el CI postoperatorio inmediato (1 hora tras cirugía) en comparación con el valor basal (0,21 ml/kg/min vs 0,32 ml/kg/min; *P* 0,05) y una disminución significativa del SVI (1,47 ml/kg vs 2,19 ml/kg; *P* 0,05); ver figura 7 y tabla 10. Igualmente se documentó un incremento en las resistencias vasculares sistémicas (10470 dyns/cm<sup>2</sup> vs 8030 dyns/cm<sup>2</sup>; *P* 0.1) con una caída de los valores equivalentes a la contractilidad (95 vs 155; *P* 0,06). No obstante, aunque la tendencia es clara, la significación estadística no se alcanzó en ninguno de estos parámetros.

Este deterioro en el gasto cardíaco de los pacientes fue transitorio ya que en el primer día postoperatorio todos recuperaron un valor de índice cardíaco cercano al basal. Del mismo modo los valores correspondientes al volumen sistólico y a la contractilidad se incrementaron en las siguientes horas post-cirugía, manteniéndose el incremento de las resistencias vasculares sistémicas (tabla 10).

No se registró ninguna incidencia, complicación o interferencia con la monitorización habitual del paciente debida al empleo de los electrodos correspondientes al dispositivo de monitorización del gasto cardíaco Aesculon<sup>®</sup>.

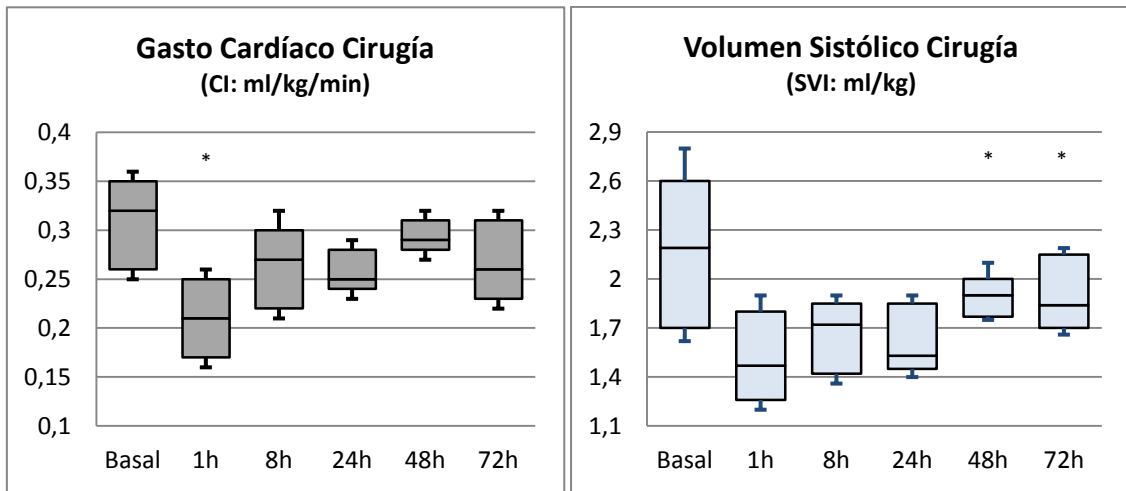


Figura 7a. Mediana y rango intercuartílico de los valores correspondientes al gasto cardíaco para cada uno de los grupos de estudio en los períodos de tiempo analizados. \*  $P \leq 0,05$  (en relación con valor basal)

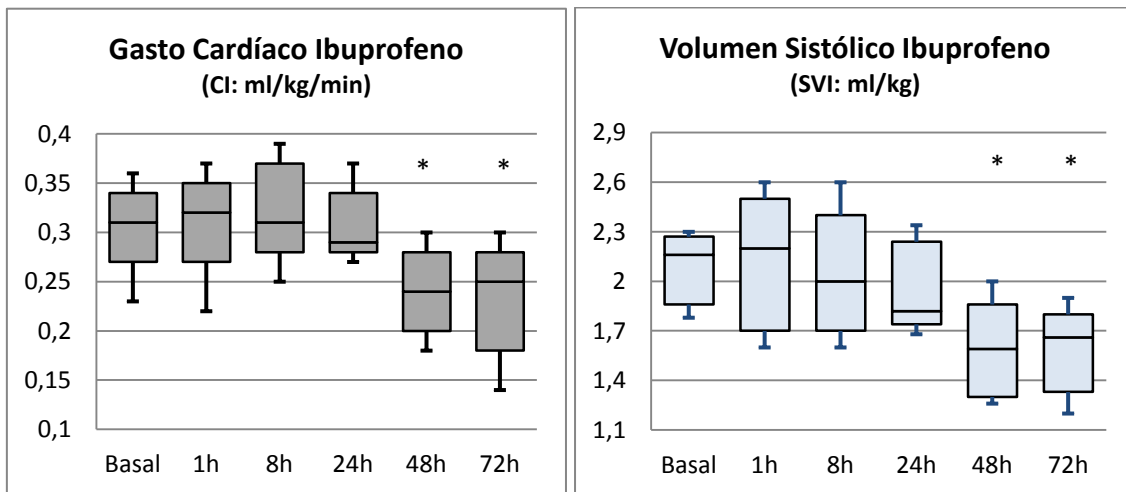


Figura 7b. Mediana y rango intercuartílico de los valores correspondientes al volumen sistólico para cada uno de los grupos de estudio en los períodos de tiempo analizados. \*  $P \leq 0,05$  (en relación con valor basal)

<b>GASTO CARDÍACO (CI)</b>	<b>Basal</b>	<b>1h</b>	<i>p</i>	<b>8h</b>	<i>p</i>	<b>24h</b>	<i>p</i>	<b>48h</b>	<i>p</i>	<b>72h</b>	<i>p</i>
Farmacológico	0,31 0,27-0,34	0,32 0,27-0,35	0,5	0,31 0,28-0,37	0,5	0,29 0,28-0,34	0,7	0,24 0,2-0,28	<b>0,04</b>	0,25 0,18-0,28	<b>0,05</b>
Quirúrgico	0,32 0,26-0,37	0,21 0,18-0,25	<b>0,05</b>	0,26 0,22-0,3	0,14	0,26 0,24-0,28	0,06	0,29 0,28-0,31	0,46	0,24 0,21-0,31	0,07
<b>VOLUMEN SISTÓLICO (SVI)</b>											
Farmacológico	2,16 1,86-2,27	2,2 1,7-2,5	0,25	2 1,7-2,4	0,1	1,82 1,74-2,24	0,07	1,59 1,3-1,86	<b>0,02</b>	1,66 1,33-1,8	<b>0,02</b>
Quirúrgico	2,19 1,7-2,8	1,47 1,24-2	<b>0,05</b>	1,72 1,42-1,85	0,06	1,53 1,35-1,85	0,06	1,90 1,77-2	0,46	1,84 1,7-2,19	0,14
<b>CONTRACTILIDAD (ICON)</b>											
Farmacológico	152,5 114-168	152,5 113-190	0,5	137,5 121-160	0,5	110 102-152	0,46	85 61-130	<b>0,04</b>	83 70,5-140	<b>0,04</b>
Quirúrgico	155 120-210	95 61-126	0,06	145 89-167	0,28	120 112-154	0,28	160 130-168	0,1	118 90-167	0,27
<b>RESISTENCIAS VASCULARES SISTÉMICAS (SVRI)</b>											
Farmacológico	9840 6585-10845	9925 8460-11370	0,46	9330 7525-11050	0,5	10100 8350-11506	0,46	10620 9490-11800	0,71	10250 9290-12315	0,14
Quirúrgico	8030 5757-9930	10470 8920-12670	0,1	9418 7290-10440	1	10430 8070-15000	0,06	10243 9570-11226	0,14	10370 10300-14270	0,1

Tabla 10. Parámetros de la monitorización del gasto cardíaco en los distintos períodos de análisis. Mediana y rango intercuartílico. Significación estadística para cada uno de los períodos de tiempo respecto a la medición basal.

## DISCUSIÓN

En este apartado, siguiendo la estructura y los datos aportados por los resultados, se analiza y describe el comportamiento hemodinámico de las patologías evaluadas y los cambios fisiopatológicos asociados a su corrección. Igualmente se discuten la utilidad y las aportaciones clínicas de los sistemas de medición de gasto cardíaco en los escenarios clínicos planteados.

### 5.1 Monitorización del gasto cardíaco en el postoperatorio de Cirugía Cardíaca Neonatal mediante dilución transpulmonar medida por ultrasonido.

El shock de origen cardiovascular es una causa importante de morbi-mortalidad neonatal. Un diagnóstico precoz de las situaciones de bajo gasto junto con una instauración rápida de tratamiento puede suponer un incremento en la supervivencia de los pacientes tratados a diario en nuestras unidades de cuidados intensivos <sup>[5]</sup>. Hasta el momento la monitorización directa del gasto cardíaco en pacientes neonatales no era posible, dadas las limitaciones de los dispositivos disponibles en el mercado para su uso en pacientes de estas características.

En el manejo médico *postoperatorio de cardiopatías congénitas*, la monitorización de las constantes vitales es estrecha, pero estos datos aunque resultan de utilidad en la práctica clínica habitual pueden en ocasiones ser insuficientes. Diversos autores indican que la detección de hipotensión arterial en el paciente crítico es sinónimo de una situación de shock establecido y descompensado <sup>[41]</sup>.

Como se aprecia en la mayoría de los casos presentados en este documento, un valor en rango normal de la tensión arterial no es sinónimo de estabilidad hemodinámica ni de un gasto cardíaco adecuado. Todos los pacientes intervenidos de *D-TGA*, salvo uno, presentaron en el postoperatorio inmediato una caída significativa de las cifras del índice cardíaco, encontrándose en todos los casos por debajo de los límites de la normalidad. En cambio, no se detectaron cambios significativos en la monitorización de las constantes habituales (FC, PA, PVC), ni en los valores de lactato arterial o de saturación regional cerebral de oxígeno respecto al período prequirúrgico.

De estos datos puede extraerse, por tanto, una de las aportaciones de la monitorización a pie de cama del gasto cardíaco en el postoperatorio inmediato. El sistema de monitorización *CoStatus*<sup>®</sup> aporta **información precoz** referente a los cambios producidos en la situación hemodinámica del paciente. Las mediciones periódicas pueden contribuir a la detección temprana de cambios en el gasto cardíaco del paciente en una fase compensada, en la que aún no se alteran el resto de parámetros “clásicos” de monitorización, permitiendo el ajuste del tratamiento médico y evitando las situaciones de shock establecido que empeoran la evolución postquirúrgica y el pronóstico.

Por otra parte, el conocimiento de la situación basal previo a la intervención del paciente también es útil. La necesidad elevada de soporte vasoactivo prequirúrgico ha sido validada por algunos autores como factor de riesgo independiente predictor de mortalidad <sup>[92]</sup>. Probablemente, estos pacientes se enfrentan a la corrección quirúrgica en situación de mayor labilidad hemodinámica, lo que a su vez aumenta el riesgo postoperatorio. El conocimiento del gasto cardíaco basal previo, así como de cada uno de los parámetros contribuyentes al mismo, puede resultar de utilidad para la **adecuación y elección del tratamiento médico en el período prequirúrgico**. De este modo, el paciente enfrentará la cirugía en la situación de mayor estabilidad posible, lo que podría ayudar a disminuir el riesgo postquirúrgico a pesar de la necesidad de inotrópicos para su estabilización inicial.

El 80% de los pacientes (4/5) pertenecientes al grupo de D-TGA se encontraban en situación de estabilidad hemodinámica prequirúrgica con valores de parámetros de monitorización del gasto cardíaco dentro de la normalidad. Todos ellos recibían en el momento previo a la intervención soporte vasoactivo con dopamina y milrinona. Cabe destacar que el paciente número 4, el único que no había recibido ningún tipo de soporte farmacológico excepto prostaglandinas por encontrarse en aparente situación de estabilidad, mostró valores de índice cardíaco por debajo de la normalidad antes de la cirugía (CI: 120 ml/kg/min) con resistencias vasculares aumentadas (SVRI: 1830 dy/s/cm<sup>-5</sup>\*m<sup>2</sup>). Probablemente este valor disminuido de CI no se manifestaba aún como un descenso de la perfusión tisular con aparición de acidosis y elevación de los valores de lactato, debido a que las cifras de PA se mantenían en un rango adecuado para el paciente a expensas de vasoconstricción periférica (↑SVRI) como mecanismo compensatorio. Por tanto, aunque a priori el paciente se catalogaría como estable en el

momento previo a la intervención, realmente se encuentra en una fase de shock compensado. El inicio de tratamiento con algún fármaco inotrópico con función vasodilatadora (ejemplo: milrinona), podría en este caso optimizar la situación hemodinámica basal de cara al tratamiento quirúrgico.

La D-TGA es una cardiopatía que precisa corrección en el período neonatal temprano, ya que una exposición prolongada del ventrículo izquierdo a bajas presiones (circulación pulmonar) da lugar a un “desacondicionamiento” muscular que aumenta las probabilidades del fallo ventricular izquierdo en el postoperatorio inmediato <sup>[1]</sup>. Algunos autores han demostrado una mejor evolución postquirúrgica en pacientes sometidos a intervención precoz, reduciendo la estancia hospitalaria y disminuyendo la morbi-mortalidad postoperatoria <sup>[89,90]</sup>. El comportamiento fisiopatológico tras la realización del switch arterial ha sido analizado en algunas series demostrándose el desarrollo de bajo gasto postoperatorio hasta en el 25% de los pacientes neonatales tras la cirugía correctora <sup>[114]</sup>.

En nuestra serie todos los pacientes muestran un comportamiento hemodinámico con igual tendencia tras la intervención: caída del índice cardíaco (CI) respecto al valor previo con incremento de las resistencias vasculares sistémicas (SVRI). Los valores postoperatorios de presión arterial en todos ellos se mantienen dentro de la normalidad dado que el incremento de las resistencias vasculares actúa como mecanismo compensatorio precoz en las situaciones de deterioro hemodinámico. Sin embargo, con el tiempo esta adaptación fracasará. Además cabe señalar que, en esta patología concreta, este intento por mantener la perfusión tisular selectiva suma a largo plazo mayor deterioro de la contractilidad miocárdica, pues a la disfunción propia de un ventrículo “deshabitado” por la anomalía anatómica previa a su corrección se suma un aumento de la postcarga contra la que debe trabajar.

Estos datos del comportamiento hemodinámico están en consonancia con lo descrito con anterioridad en la literatura. En efecto, Wernosvky y colaboradores demostraron la existencia de una caída del índice cardíaco en las primeras 12 horas post-cirugía, asociada a un incremento de las resistencias vasculares tanto sistémicas como pulmonares tras la realización del switch arterial en el 25% de los neonatos <sup>[114]</sup>. Cabe mencionar que en este caso los autores evaluaron la situación hemodinámica mediante termodilución y que el CI se estimó a partir de la superficie corporal de los pacientes.

En nuestra serie, el descenso del gasto cardíaco respecto al valor basal se produjo en el 100% de los casos. Este porcentaje podría justificarse por dos motivos fundamentales: en primer lugar, el cálculo del CI se realizó en base al peso de los pacientes con el objeto de evitar la sobreestimación del mismo lo que incrementa la probabilidad de detección de situaciones de bajo gasto. En segundo lugar, el valor determinado como límite inferior de la normalidad para el CI en nuestra serie es superior al establecido por otros autores.

De nuevo el conocimiento de estos datos nos permite anticiparnos al deterioro clínico del paciente y adecuar la terapia administrada. El sistema de medición empleado permite no sólo conocer el valor perteneciente al gasto cardíaco del paciente, sino que también nos proporciona información acerca de la situación de la volemia y de la distribución de los volúmenes y del estado de la postcarga ventricular, lo que resulta fundamental para la **elección terapéutica individualizada**.

Es frecuente en el manejo clínico del postoperatorio inmediato de cirugía cardíaca la necesidad de expansiones con volumen ante situaciones de deterioro de la función hemodinámica. Pero esta estrategia de tratamiento no resulta siempre la más adecuada y la identificación de la etiología desencadenante del fallo cardio-circulatorio es imprescindible de cara a ofrecer un tratamiento dirigido <sup>[80]</sup>.

En los pacientes de nuestra serie el descenso del CI no parece encontrarse en relación con una precarga inadecuada debido a que los valores correspondientes a volúmenes intravasculares (CBVI /ACVI) no sufrieron modificaciones relevantes. Por el contrario, el inicio o intensificación del tratamiento vasodilatador puede resultar de utilidad en las primeras horas tras la cirugía de switch arterial como ayuda en la acomodación del ventrículo izquierdo a una nueva situación de postcarga más elevada derivada de la corrección anatómica efectuada y de los mecanismos compensatorios de la disfunción cardíaca a través del incremento de las resistencias vasculares sistémicas. Estos resultados se encuentran en consonancia con los datos hasta el momento reportados del comportamiento hemodinámico de los pacientes sometidos a cirugía cardíaca correctora. Varios trabajos han demostrado la utilidad de la milrinona en asociación con el apoyo inotrópico postoperatorio habitual en la prevención del síndrome de bajo gasto tras cirugía <sup>[115,116,117]</sup>. El *PRIMACORP trial*, estudio multicéntrico aleatorizado llevado a cabo en 31 hospitales norteamericanos sobre pacientes menores de 6 años sometidos a

cirugía cardíaca correctora bajo circulación extracorpórea, demostró que el uso de milrinona a dosis superiores a 0,5 µg/kg/min en el postoperatorio inmediato disminuye el riesgo de desarrollo de situaciones de bajo gasto sistémico inmediato y de mortalidad a largo plazo <sup>[115]</sup>. En este estudio la definición de bajo gasto se estableció en base a criterios clínicos y no se empleó ningún tipo de sistema de medición de gasto cardíaco para establecer de manera fiable los valores correspondientes a la situación hemodinámica real de estos pacientes. Previamente, el grupo de trabajo de Chang había demostrado como la milrinona en el postoperatorio neonatal mejora la situación de los pacientes a través de un descenso significativo de las resistencias vasculares sistémicas y de un incremento del índice cardíaco <sup>[116]</sup>. Y estudios recientes además de describir su eficacia en la prevención del bajo gasto, demuestran su seguridad en el uso clínico diario en pacientes en edad pediátrica <sup>[117]</sup>. De estos ensayos puede deducirse que el deterioro de la función cardíaca en el postoperatorio inmediato es frecuente y principalmente relacionado con la propia cirugía y la necesidad de readaptación de la fisiología una vez corregida la cardiopatía.

En un intento de compensar esta situación y con el objeto de mantener una presión arterial adecuada, las resistencias vasculares sistémicas se incrementan, mecanismo que mantenido en el tiempo puede agravar la situación de bajo gasto e incrementar la carga de trabajo del ventrículo izquierdo. En esta situación el empleo precoz de vasodilatadores sistémicos podría resultar de gran utilidad mejorando el pronóstico de estos pacientes. Los datos aportados por nuestra serie corroboran estos cambios a nivel hemodinámico en el postoperatorio inmediato apoyados no sólo a través de datos clínicos, sino sumando el valor medido mediante un sistema novedoso y mínimamente invasivo de monitorización del gasto cardíaco.

En nuestros pacientes, se intensificó el tratamiento vasodilatador mediante el aumento de la milrinona hasta dosis máximas o con asociación de nitroprusiato. Aunque los resultados no alcanzan la significación estadística, puede apreciarse como con esta intervención terapéutica el comportamiento en todos los casos, salvo uno, fue la tendencia al aumento del gasto cardíaco y el descenso de las resistencias vasculares sistémicas. Así, la monitorización mediante el sistema empleado, además de ser de utilidad en la elección del tratamiento más adecuado para cada momento, nos permite **conocer el grado de respuesta a las modificaciones terapéuticas realizadas.**

A continuación, se analizan los resultados obtenidos de la monitorización del gasto cardíaco peri-operatorio en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Ventrículo Izquierdo Hipoplásico.

En el caso de este grupo, llama la atención como todos ellos se encontraban en situación de bajo gasto sistémico antes de la intervención quirúrgica. Aquellos pacientes con diagnóstico postnatal y por tanto con debut en situación de bajo gasto son los que precisaron mayor soporte pre-quirúrgico para su estabilización y los que mostraron los valores de CI más bajos (recordar que en este caso no se dispone de datos para el paciente número 2 por encontrarse con soporte con ECMO). A pesar de conseguirse la estabilización clínica de todos ellos antes de la intervención con valores de presión arterial, diuresis y lactato arterial en rango normal, se hallaron valores de índice cardíaco por debajo del límite inferior; un nuevo ejemplo de **detección precoz** de las situaciones de bajo gasto por parte del dispositivo de monitorización empleado.

Con los datos anteriores, la pregunta siguiente a formular sería *¿cuál es la causa responsable de esta situación hemodinámica en el período preoperatorio de estos pacientes?* El análisis de cada uno de los parámetros responsables del gasto cardíaco final puede ayudarnos a encontrar la respuesta.

El mantenimiento de un adecuado gasto sistémico en pacientes con SVIH en el período preoperatorio depende de una correcta mezcla sanguínea a través del ductus arterioso (flujo derecha-izquierda). Aquellas situaciones que aumentan la postcarga izquierda pueden suponer una inversión del cortocircuito, dando lugar a una situación de hiperaflujo pulmonar, junto con el consiguiente deterioro del gasto sistémico. En estos casos las cifras de presión arterial se mantienen en rango normal debido al incremento de las resistencias vasculares sistémicas, de manera que la presión arterial no resulta un parámetro fiable de la situación hemodinámica en la que el paciente se encuentra. Encontramos un claro ejemplo de ello analizando los gráficos correspondientes al paciente número 5 (figura 3): en este caso es el aumento de la postcarga izquierda (SVRI) la responsable del deterioro del gasto cardíaco ya que tras el inicio de tratamiento vasodilatador se produce una mejora notable del CI. Igualmente puede apreciarse un cambio en la morfología de la curva de dilución que pasa de mostrar la existencia de un shunt bidireccional a un shunt preferencialmente D-I. Así, el inicio de tratamiento con milrinona previo a la cirugía en pacientes con diagnóstico de SVIH

puede ser de utilidad para el mantenimiento de un óptimo flujo sistémico con un adecuado control del equilibrio entre los flujos pulmonar y sistémico ( $Q_p/Q_s$ ).

A medida que pasan los primeros días de vida y las resistencias pulmonares del paciente van disminuyendo, el balance  $Q_p/Q_s$  puede verse alterado con repercusión sobre una adecuada perfusión tisular.

En los pacientes restantes, los valores equivalentes a la situación de volemia y de postcarga pre-quirúrgica se encontraban dentro de la normalidad; en cambio, sus valores de CI eran inferiores a 130 ml/kg/min. Debe puntualizarse que todos mostraban saturación de oxígeno  $\geq 85\%$ , lo que de manera indirecta nos indica un desbalance de flujo pulmonar/sistémico a favor de un aumento del flujo pulmonar. El resto de parámetros de monitorización hemodinámica (PA, FC, lactato, diuresis,  $rSO_2c$ ) no mostraban alteraciones. Todos ellos recibían milrinona en el momento de la medición, por lo que la normalidad de las cifras de SVRI podría justificarse por el tratamiento recibido.

Es discutido el momento más adecuado para la realización de la intervención de primer estadio Norwood, que en su mayor parte depende de la situación clínica del paciente. La intervención más allá de la segunda semana de vida ha demostrado ser un factor de riesgo independiente para una peor evolución y se relaciona con un incremento en la mortalidad de estos pacientes <sup>[82]</sup>. En la mayoría de los casos la cirugía suele llevarse a cabo antes del final de la primera semana de vida.

La monitorización del gasto cardíaco prequirúrgico en este grupo podría resultar de utilidad para la **determinación e indicación del momento más óptimo para la intervención**. La detección de deterioro en el CI con el resto de parámetros evaluados dentro de límites normales podría constituir un marcador precoz de alerta de desbalance de flujo con inicio de sobrecarga pulmonar, que tal vez podría emplearse como parámetro para la indicación de la cirugía.

En cuanto al tipo de intervención más adecuada para cada paciente, no existen unos criterios claros y bien definidos. En los últimos años el procedimiento híbrido ha surgido como una alternativa a la cirugía de Norwood en aquellos pacientes con riesgo elevado y mayor inestabilidad preoperatoria <sup>[112]</sup>.

Aunque los resultados a largo plazo de supervivencia para los siguientes estadios quirúrgicos parecen similares, el crecimiento de las arterias pulmonares es aparentemente menor en los pacientes sometidos a procedimiento híbrido <sup>[113]</sup>. No obstante, la demostración de equivalencia de ambos procedimientos en el momento actual no es posible, dado que en la práctica clínica habitual la técnica híbrida se reserva para los pacientes de riesgo mayor.

En consonancia con lo aportado por la literatura, en nuestro caso fueron los pacientes con mayor inestabilidad pre-quirúrgica (nº 2 y 3) en los que se optó por este procedimiento como técnica de elección.

A pesar de que todos los pacientes presentaron necesidad de soporte vasoactivo elevado en el postoperatorio inmediato y que en el 60% la ecocardiografía postquirúrgica mostraba datos de disfunción ventricular leve-moderada, tras la intervención se objetivó un aumento en el valor del gasto cardíaco medio que se mantuvo en las siguientes 24 horas postoperatorias. En todos los casos, salvo en uno, los valores de CI se encontraban dentro de la normalidad. El paciente número 5, que fue el único que no presentó modificaciones del CI respecto a su basal en las primeras 4 horas post-intervención, mostró en las siguientes horas un incremento del gasto cardíaco hasta 140 ml/kg/min.

Tras la intervención se objetivó un descenso de la volemia, de manera que en el postoperatorio inmediato y con objeto de optimizar la precarga ventricular los pacientes recibieron expansiones de volumen (fundamentalmente en forma de hemoderivados).

De nuevo, se hace patente en esta fase la importancia del balance del flujo Qp/Qs para el mantenimiento de una adecuada perfusión tisular. En las primeras horas postquirúrgicas los cambios apreciados en los valores de las resistencias vasculares sistémicas no fueron relevantes, demostrándose en todos los casos la existencia de un shunt preferencialmente derecha-izquierda. No obstante, en las siguientes 24 horas postoperatorias se objetivó un aumento en todos los casos de los valores de SVRI, motivo por el cual se intensificó el tratamiento vasodilatador recibido.

A través de la descripción realizada en este apartado se han ido enumerando varias de las posibles utilidades del sistema de monitorización de gasto cardíaco *CoStatus*<sup>®</sup> que quedan resumidas a continuación:

- *Conocimiento del comportamiento fisiopatológico de las cardiopatías congénitas evaluadas.*
- *Evaluación de la situación basal prequirúrgica.* El conocimiento de cada uno de los parámetros contribuyentes al gasto cardíaco final del paciente resulta de utilidad en la optimización del tratamiento médico administrado en el período preoperatorio, lo que tendrá posteriormente implicación tanto en el procedimiento quirúrgico en sí como en la evolución posterior.
- *Determinación del momento óptimo para indicar la intervención quirúrgica.* El equilibrio hemodinámico y respiratorio tras el nacimiento se alcanza a lo largo de las primeras horas y días de vida. En pacientes con malformaciones cardíacas congénitas, sobre todo aquellas que son ductus dependientes, esta adaptación fisiológica progresiva a la vida extrauterina tiene implicaciones igualmente sobre el mantenimiento de un adecuado gasto sistémico y hace que la estabilidad cardiovascular del paciente sea algo dinámico. La información a tiempo real de la situación hemodinámica puede ayudarnos en la elección individualizada del momento más óptimo para la corrección quirúrgica en cada paciente.
- *Detección precoz de las situaciones de bajo gasto sistémico.* Como se ha reiterado en varias ocasiones a lo largo de este documento, las modificaciones de la presión arterial o de los valores de lactato arterial son marcadores tardíos de descompensación y traducen la existencia de un shock hemodinámico establecido. El conocimiento precoz del deterioro del paciente permite modificar la estrategia de tratamiento de manera temprana, mejorando las posibilidades de una adecuada respuesta al mismo y una mejor evolución clínica.
- *Elección individualizada de la estrategia terapéutica.* Una de las aportaciones fundamentales de los sistemas de medición de gasto cardíaco es que ofrecen información acerca del estado de cada uno de los factores implicados en el

volumen minuto. La determinación de volúmenes y la medición de resistencias vasculares nos ofrecen la posibilidad de discriminar la causa fundamental del deterioro del gasto cardíaco y de este modo realizar una intervención dirigida.

- Monitorización del tratamiento. Por último, como se refleja en los resultados expuestos, es posible conocer a tiempo real y a pie de cama el efecto sobre la situación hemodinámica de las modificaciones terapéuticas realizadas.

Hasta hace pocos años no se disponía de sistemas mínimamente invasivos de monitorización del gasto cardíaco para uso extendido en pacientes neonatales.

Una de las principales limitaciones de los sistemas comercializados con mayor uso en pacientes pediátricos y adultos, como por ejemplo los dispositivos de análisis continuo de la onda de pulso arterial (PiCCO<sup>®</sup>), es el tamaño de los catéteres empleados. La ausencia de necesidad de canalización de catéteres especiales, pudiendo conectarse a cualquier línea arterial y venosa central ya existentes en el paciente, supone una de las principales ventajas aportadas por el sistema de medición de gasto cardíaco *CoStatus*<sup>®</sup> [59,60,68].

Otra de las ventajas aportadas por este sistema es la ausencia de necesidad de calibración. Igualmente, el indicador inyectado es seguro y estudios experimentales han demostrado ausencia de pérdida del mismo en su paso a nivel pulmonar [67]. Cabe mencionar que el indicador empleado en otros dispositivos (suero salino frío en los sistemas de análisis continuo de onda de pulso arterial) puede presentar pérdida en el espacio extracelular a nivel de su paso por el pulmón debido a su capacidad de difusión, con un volumen de distribución que va más allá del contenido en los vasos sanguíneos. En cambio, en la dilución sanguínea medida por ultrasonido el suero fisiológico se encuentra a temperatura corporal y estudios en modelos neonatales en corderos han demostrado que la pérdida de indicador a nivel pulmonar es insignificante, incluso en situaciones de daño pulmonar significativo, manteniendo la precisión de las mediciones y una buena correlación con el “gold standard” [72].

La sobrecarga de volumen en pacientes neonatales supone otra de las principales limitaciones de los sistemas hasta el momento existentes. En pacientes inestables las

infusiones de volumen puede generar sobrecarga para la función ventricular, con el consecuente riesgo de agravar la inestabilidad clínica. El volumen de inyección empleado por el sistema *CoStatus*<sup>®</sup> en cada una de las mediciones efectuadas es de 1 ml/kg. A pesar de que esta cantidad es menor de la necesaria para otros dispositivos, las mediciones repetidas en un período temporal relativamente corto pueden generar sobrecarga en pacientes pretérmino o hemodinámicamente inestables. No obstante, en estos casos se ha demostrado que la reducción del volumen de infusión empleado a la mitad es segura y no genera modificaciones significativas de los valores obtenidos <sup>[60]</sup>.

Al tratarse de un dispositivo relativamente novedoso en el campo de la monitorización hemodinámica son pocas las publicaciones reportadas de su uso en la práctica clínica habitual. Estudios experimentales en modelos pediátricos y neonatales han tratado de simular diversos escenarios clínicos con el objeto de validar los datos obtenidos por *CoStatus*<sup>®</sup> sobre la valoración de la situación hemodinámica en pacientes críticos.

Uno de los primeros estudios data del año 2010 y se llevó cabo en cerdos anestesiados y con asistencia en ventilación mecánica convencional <sup>[60]</sup>. Mediante comparación con medición directa del flujo a nivel de la arteria pulmonar, en situación basal y tras provocación de shock hemorrágico, los datos aportados por el sistema parecían sobreestimar los valores equivalentes al gasto cardíaco. No obstante, los autores destacan que esta diferencia es mínima y sin relevancia clínica. Debe tenerse en cuenta que una de las principales limitaciones de cualquier sistema empleado en pacientes neonatales, a diferencia de los adultos, es que el rango de valores de normalidad de GC es estrecho, lo que da lugar a un incremento significativo de las diferencias comparativas con otros dispositivos con mínimos cambios en los valores obtenidos.

Este mismo grupo de trabajo, sobre la población anteriormente comentada, evaluó la seguridad de la dilución medida por ultrasonido como método de monitorización del gasto cardíaco <sup>[64]</sup>. Para ello, analizaron los cambios producidos en la perfusión y oxigenación tisular cerebral mediante medición de la saturación regional de oxígeno durante la monitorización. Los autores demuestran que la conexión y puesta en marcha del sistema de circulación arterio-venoso no genera cambios hemodinámicos ni de perfusión y saturación de oxígeno cerebral significativos. Aunque se produce un aumento transitorio de la saturación cerebral de oxígeno seguido de una segunda fase de descenso tras la inyección del suero, en probable relación con un incremento transitorio

del flujo carotídeo, los cambios de perfusión cerebral son menores con volúmenes de inyección pequeños (0,5 ml/kg de peso). Igualmente destacan que es una técnica bien tolerada desde el punto de vista hemodinámico.

Estudios posteriores sobre animales de experimentación han tratado de demostrar su utilidad y eficacia en diferentes situaciones críticas que podrían extrapolarse a la práctica clínica habitual en unidades de cuidados intensivos. Las mediciones mediante *CoStatus*<sup>®</sup> de la situación hemodinámica en caso de daño pulmonar agudo y de distrés respiratorio comparadas con el flujo sanguíneo medido en arteria pulmonar son equiparables, incluso en los casos con mayor grado de lesión pulmonar <sup>[72]</sup>. También ha sido evaluada la utilidad de este método y de su capacidad de medición de los volúmenes sanguíneos en escenarios simulados de shock hipovolémico y sobrecarga hídrica <sup>[61]</sup>. En ambos casos, se demuestra una buena correlación del valor de gasto cardíaco con el estándar. Igualmente, los autores demuestran que los cambios obtenidos en los parámetros correspondientes a los diferentes volúmenes sanguíneos medidos se correlacionan mejor con los cambios de volemia producidos en los animales que otros parámetros clásicos como la frecuencia cardíaca o la presión venosa central.

Como ya se ha comentado con anterioridad en este documento, una de las peculiaridades del comportamiento hemodinámico neonatal es la presencia de shunts intra/extracardíacos de manera fisiológica durante los primeros días de vida. Este hecho limita de nuevo el uso de algunos de los dispositivos de medición de gasto cardíaco existentes, dado que diversas publicaciones han demostrado una disminución de su fiabilidad en presencia de cortocircuitos.

En cambio, la monitorización mediante dilución transpulmonar medida por ultrasonido (*CoStatus*<sup>®</sup>) ha demostrado ser útil incluso en presencia de shunts. Es cierto que la morfología de la curva de dilución se ve afectada por la presencia de cortocircuitos, pero estudios sobre animales demuestran que aunque la presencia de shunts disminuye la precisión en las mediciones respecto al “gold standard”, esta variación no es estadísticamente significativa ni clínicamente relevante <sup>[62]</sup>. El dispositivo ha sido validado tanto para la detección de cortocircuitos I-D <sup>[61,62]</sup> como D-I <sup>[63]</sup>. Debe tenerse en cuenta que en presencia de shunts I-D se puede sobreestimar el valor del gasto cardíaco <sup>[61,62]</sup> así como del volumen telediastólico ventricular izquierdo <sup>[61]</sup>, en relación

con la sobrecarga izquierda que genera el cortocircuito, pero a pesar de ello los parámetros parecen ser fiables.

Su validación en la práctica clínica para pacientes en edad neonatal y pediátrica es aún reducida. Los estudios hasta el momento son escasos, cuentan con un número reducido de pacientes y la mayoría de ellos han sido llevados a cabo en niños hemodinámicamente estables, siendo el objetivo fundamental la comparación de los valores obtenidos con otros métodos de monitorización previamente existentes.

Una de las primeras publicaciones, llevada a cabo por un grupo de trabajo de la universidad de Houston, comparando esta nueva tecnología con el clásico método de termodilución a través del catéter de Swan-Ganz, demostró que los valores obtenidos para el gasto cardíaco eran fiables y con una excelente correlación <sup>[68]</sup>. No obstante, cabe reseñar que todos los pacientes analizados en esta serie eran trasplantados cardíacos en situación de estabilidad hemodinámica que precisaban realización de cateterismo como parte del seguimiento habitual de su patología de base. Igualmente, ninguno de ellos mostraba presencia de shunts intracardíacos ni regurgitaciones valvulares en controles ecocardiográficos concomitantes.

Otras dos series publicadas de pacientes con cardiopatías congénitas han reportado resultados de monitorización durante la cirugía correctora en comparación con medición directa de flujo en la raíz aórtica <sup>[69]</sup> y en el postoperatorio inmediato en comparación con el método de Fick <sup>[59]</sup>. En ambos casos, encuentran un nivel de correlación adecuado con el método comparado. Pero, se trata de series pequeñas y en las que sólo se incluyó un paciente en período neonatal en cada una de ellas.

Dado que una de las principales ventajas aportadas por este método es la capacidad de detección de shunts, algunos autores han tratado de definir la precisión en la detección de los mismos así como la fiabilidad de las medidas de gasto cardíaco en presencia de cortocircuitos. En una serie de 20 pacientes con diferentes tipos de defectos cardíacos sometidos a cateterismo en situación de estabilidad hemodinámica, el sistema *CoStatus*<sup>®</sup> presentó una sensibilidad del 100% con una especificidad del 92.8% para la detección de shunts <sup>[59]</sup>. Otro grupo de trabajo ha publicado recientemente sus resultados en un grupo de pacientes pediátricos sometidos a cirugía cardíaca correctora, la mayoría de ellos defectos septales ventriculares, analizando la capacidad de esta metodología para la detección del cortocircuito inicial así como de posibles shunts residuales tras la

intervención <sup>[65]</sup>. Para ello compararon los datos obtenidos con mediciones directas del flujo a nivel de la raíz aórtica y del tronco de la arteria pulmonar previo a la corrección y con ecocardiografía una vez intervenido el paciente. A pesar de que los autores encuentran que la precisión de las mediciones del gasto cardíaco es menor en presencia de cortocircuitos respecto a la medición directa de flujo sistémico, las diferencias no fueron significativas y destacan que la dilución medida por ultrasonido presenta una buena sensibilidad (100%) para la detección de shunts. No obstante, señalan que la precisión de medición de este método es más fiable en ausencia de cortocircuitos y que por el momento los valores de Qp/Qs obtenidos no deberían usarse como parámetro para la decisión del momento de cierre de los defectos septales, puesto que los valores aportados suelen infraestimar el balance de flujo pulmonar/sistémico.

La capacidad para la detección de shunts del monitor ha sido también evaluada en comparación con la ecocardiografía. En este caso se trata de pacientes ingresados en cuidados intensivos pediátricos, la mayoría de ellos tras intervención de cirugía cardíaca y una vez alcanzada la estabilidad hemodinámica. Los autores concluyen que la dilución medida por ultrasonido es una técnica precisa para la detección incluso de shunts mínimos. En este caso los valores de sensibilidad (85,7%) y especificidad (86,4%) son algo menores que en otros casos, aunque debe tenerse en cuenta las limitaciones de la ecocardiografía, método con el que se compara el dispositivo, para la detección de cortocircuitos residuales en el postoperatorio inmediato <sup>[71]</sup>.

Aunque los estudios hasta ahora publicados parecen arrojar resultados a favor de la fiabilidad y precisión de la dilución medida por ultrasonido como método de monitorización del gasto cardíaco, aún es escasa la evidencia clínica reportada. Igualmente debe mencionarse que prácticamente todas las publicaciones señaladas se han realizado sobre población pediátrica, incluyendo excepcionalmente algún paciente en período neonatal. Así, la validación neonatal del método prácticamente queda circunscrita a la evidencia experimental <sup>[60,61,72]</sup>, no existiendo hasta el momento estudios que analicen su utilidad en la práctica clínica habitual. Un estudio descriptivo de los valores obtenidos en 4 pacientes neonatales demostró su capacidad de medición en pacientes de cualquier peso (incluyen dos pacientes con peso menor de 1200 gramos), así como la seguridad de este dispositivo <sup>[70]</sup>.

La literatura publicada con series de pacientes pediátricos se centra en la validación del sistema frente a otros métodos de monitorización de gasto cardíaco y aunque algunos de ellos han analizado pacientes con cardiopatías congénitas, la mayoría de ellos lo han hecho sobre pacientes estables. Por otro lado, como ya se ha comentado en el párrafo anterior, a pesar de que esta metodología queda avalada por estudios en experimentación animal para su uso en neonatos, los estudios sobre población únicamente neonatal se reducen a casos aislados.

De allí la importancia del presente estudio, que es el primero llevado a cabo exclusivamente con pacientes neonatales. A diferencia de todos los anteriores, el objetivo no fue determinar la fiabilidad del método en comparación con otros sistemas, sino describir el comportamiento fisiopatológico perioperatorio de los pacientes con cardiopatías congénitas y conocer la utilidad práctica del conocimiento de los valores de gasto cardíaco y volúmenes intravasculares en el manejo médico de estos niños.

Aunque los datos no alcanzan la significación estadística, debido al número de pacientes incluidos en el análisis para cada uno de los grupos evaluados, la tendencia de comportamiento hemodinámico perioperatorio intragrupo es bastante similar. Cabe reseñar que, independientemente del poder estadístico alcanzado, los datos aportados por el monitor resultan muy útiles para su aplicación en la práctica clínica habitual. Tal y como se ha ido desglosando al inicio de este apartado, el empleo del sistema *CoStatus*<sup>®</sup> permite la toma de decisiones a pie de cama de manera mínimamente invasiva y ajustada a la condición hemodinámica de cada paciente en cada momento.

Los datos aportados por este estudio reflejan el comportamiento fisiológico perioperatorio de estos pacientes, siendo concordantes con los datos disponibles en la literatura. A pesar de las variabilidades individuales determinadas por las características de cada uno de ellos, así como por el hecho de tratarse de un diagnóstico prenatal o postnatal, la fisiología es bastante similar.

La capacidad para la detección de situaciones de bajo gasto de manera precoz es uno de los puntos fuertes de este dispositivo, dado que disminuye las probabilidades del desarrollo de shock establecido, mejorando de este modo el pronóstico y morbi-mortalidad perioperatoria de este tipo de pacientes. El desarrollo de bajo gasto postoperatorio es relativamente frecuente en las primeras horas postquirúrgicas, ensombreciendo el pronóstico a corto y largo plazo de aquellos pacientes que lo

presentan. Un mejor conocimiento de la fisiopatología hemodinámica de cada una de las cardiopatías congénitas sometidas a corrección en el período neonatal, así como la disponibilidad de sistemas de monitorización capaces de detectar de forma precoz las situaciones de bajo gasto pueden ayudar a disminuir la morbi-mortalidad asociada a la cirugía en estos casos. En nuestro estudio, puede apreciarse como los cambios efectuados en las primeras horas del postoperatorio de pacientes con D-TGA mejoraron la situación hemodinámica de todos ellos.

Por otra parte, la monitorización de las resistencias vasculares y los volúmenes intravasculares resultan de gran ayuda para la elección terapéutica más adecuada a la situación clínica de cada paciente, presentándose como una herramienta más para el clínico en el manejo perioperatorio de este tipo de patologías. Igualmente, el dispositivo permite la monitorización de los cambios asociados a la estrategia de tratamiento seleccionada a tiempo real.

Una de las posibles futuras aplicaciones de este tipo de sistemas, como ya se ha citado previamente, podría ser su inclusión en la toma de decisión del momento más óptimo para la corrección quirúrgica. En el grupo de pacientes con SVIH la monitorización del gasto cardíaco nos aporta información acerca no sólo del índice cardíaco sino también de la situación del cortocircuito necesario para la mezcla sanguínea. La dirección del flujo a nivel del shunt así como los valores de  $Q_p/Q_s$  podrían posiblemente utilizarse como medida indirecta de la disminución de las resistencias vasculares pulmonares, que junto con otros datos como la ecocardiografía y la situación clínica del niño podrían determinar de manera individualizada el momento más adecuado para la intervención; pudiendo ser ésta una futura línea de investigación.

A pesar de todas las utilidades de este método de monitorización del gasto cardíaco, descritas a través de los pacientes presentados, este estudio cuenta con una serie de limitaciones que deben tenerse en cuenta. En primer lugar debe señalarse el tamaño muestral incluido, que obliga a estudios posteriores con aumento del número de pacientes evaluados para poder extraer conclusiones más generalizadas del comportamiento hemodinámico de estas patologías. No obstante, los datos obtenidos resultaron muy útiles para el manejo práctico individualizado de cada uno de los neonatos incluidos.

Debido a que el sistema ha sido validado frente al “gold standard” en experimentación, el objetivo fundamental del estudio no pretendía la comparación con otra metodología, sino determinar la utilidad en la práctica clínica de los datos aportados. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que las mediciones obtenidas a través del dispositivo no han sido comparadas con ningún otro método de medición del gasto cardíaco. Aunque durante el postoperatorio se realizaron ecocardiografías seriadas como parte del protocolo habitual en la unidad del manejo de estos pacientes, los datos no fueron comparados con ésta y simplemente se tuvo en cuenta la presencia o no de disfunción ventricular estimada por ecografía o la existencia de defectos residuales postquirúrgicos.

Por otra parte, *CoStatus*® es un sistema de monitorización mínimamente invasivo que muestra una serie de limitaciones inherentes a la propia metodología del mismo:

- *Mediciones intermitentes.* Al no permitir una monitorización continua, deben establecerse los períodos en los que han de realizarse las mediciones seriadas en caso de estabilidad clínica para chequear la situación hemodinámica de los pacientes. Igualmente, en caso de deterioro clínico o necesidad de incremento del tratamiento recibido se recomienda efectuar una nueva medición.
- *Empleo de las líneas arteriales y venosas canalizadas en el paciente* y utilizadas en la monitorización de la presión arterial invasiva y la presión venosa central. Durante el período de medición estas dos constantes quedan inhabilitadas. No obstante, la presión arterial se monitorizó de manera no invasiva durante ese tiempo y en ninguno de los casos se objetivó inestabilidad del paciente relacionada con la técnica.
- *Necesidad de administración de suero fisiológico como indicador.* Las mediciones repetidas en un corto espacio de tiempo pueden suponer una sobrecarga de volumen en pacientes inestables o de muy bajo peso. No obstante, como ya se ha comentado en estos casos pueden restringirse a dos las inyecciones por cada medición realizada y disminuir el volumen de infusión a 0,5 ml/kg sin verse alterada la precisión del método.

Otra de las limitaciones del estudio está en relación con la falta de parámetros de normalidad establecidos de las distintas variables aportadas por el dispositivo para el paciente neonatal, ya que se tratan de una extrapolación de los límites normales para el

adulto. Aquellas variables cuyas unidades se encuentran expresadas en mililitros por kilo de peso son más fiables, aunque habría que recordar que el volumen intravascular del neonato difiere del adulto. Por otro lado, debido a que la superficie corporal de nuestros pacientes es pequeña (riesgo de sobreestimación del valor del gasto cardíaco en caso de expresarse en  $\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$ ) las unidades elegidas para la expresión del índice cardíaco se han reflejado en  $\text{ml}/\text{min}/\text{kg}$ . El valor de normalidad de las resistencias vasculares sistémicas es menor que para el adulto y los límites se han fijado teniendo en cuenta este dato. En base a todos estos factores, debemos interpretar los resultados con cautela y más que evaluar los valores absolutos obtenidos dentro de un límite de normalidad, debería tenerse en cuenta la tendencia observada para cada uno de ellos.

En último lugar, hay que destacar dos peculiaridades de este estudio respecto a los anteriormente publicados. Por un lado, es la primera serie en la que se incluyen pacientes tanto estables como inestables hemodinámicamente desde un punto de vista clínico. Por otro lado, los dos grupos de pacientes analizados presentan una serie de peculiaridades fisiológicas: circulación en paralelo prequirúrgica en el caso de la D-TGA y fisiología univentricular en los pacientes con SVIH. Hasta el momento, la mayoría de series han evaluado pacientes con fisiología biventricular y circuitos en serie, incluyendo de manera aislada algún paciente con D-TGA en algún caso. Por tanto, puesto que los datos de monitorización de gasto cardíaco en estas dos condiciones no habían sido evaluados con anterioridad ni comparados con otros métodos de monitorización, deben interpretarse con cautela.

La dilución transpulmonar medida por ultrasonido, por el conocimiento que aporta de los datos correspondientes a cada una de las variables implicadas en el gasto cardíaco del paciente, resulta una tecnología muy útil para el manejo clínico de los pacientes en el perioperatorio de cirugía cardíaca. No obstante, debido a las limitaciones comentadas, sus resultados no pueden por el momento emplearse exclusivamente como único parámetro en la toma de decisiones terapéuticas y sus datos deben integrarse con el estado clínico del paciente, el resto de valores de monitorización y los hallazgos ecocardiográficos concomitantes para la elección más adecuada del tratamiento médico.

## 5.2 Evaluación de los cambios hemodinámicos tras el cierre del Ductus Arterioso Persistente mediante monitorización no invasiva del gasto cardíaco.

Con la realización de este estudio se demuestra la capacidad de detección de manera no invasiva de los cambios que sobre el gasto cardíaco produce el cierre del ductus arterioso persistente.

La incidencia de DAP en el recién nacido pretérmino es elevada y la presencia del cortocircuito izquierda-derecha que genera ha sido relacionada con diversas comorbilidades. El efecto fundamental a nivel sistémico depende de los cambios cardiovasculares y pulmonares secundarios al shunt, así como del robo de flujo en fase diastólica que genera en los diferentes tejidos.

De nuevo nos encontramos ante una patología con cambios a nivel hemodinámico cuya detección a través de los síntomas y de la monitorización clásica es sinónimo de la presencia de un ductus significativo, con diagnóstico en una fase tardía y con repercusión generalizada sobre el paciente. La situación de alto gasto cardíaco generada por el cortocircuito compensa inicialmente los efectos sistémicos derivados de la hipotensión tratando de corregirla y de asegurar una adecuada perfusión tisular. De allí que la detección de acidosis metabólica y de hipotensión mantenida sean el reflejo del fracaso de estos mecanismos de compensación.

Pero no sólo la presencia del ductus genera este tipo de efectos, su cierre es también responsable de cambios bruscos en la función ventricular izquierda y en el gasto cardíaco que repercuten a nivel sistémico. En los siguientes párrafos, a través de los datos aportados por este estudio, se desarrollará una descripción de los cambios hemodinámicos causados por el cierre ductal y tratará de establecerse su causa fundamental.

En nuestra serie se observa una caída significativa e inmediata del gasto cardíaco tras la ligadura que se mantiene durante las primeras horas postquirúrgicas. Dicha caída está en relación con el descenso significativo del volumen sistólico detectado por la monitorización en la primera hora tras la intervención, manteniéndose la frecuencia cardíaca sin modificaciones significativas. Aunque se aprecia una tendencia al aumento de las resistencias vasculares sistémicas (SVRI) y un empeoramiento de la contractilidad ventricular (ICON), variables que podrían influir en el descenso del índice cardíaco y del volumen sistólico latido, estos resultados no alcanzaron la

significación estadística. De este modo, podría inferirse que aunque estas variables se ven modificadas por la ligadura ductal, el descenso del volumen sistólico latido probablemente se encuentre en relación con una caída de la precarga izquierda al eliminar el componente de hiperaflujo pulmonar.

Estudios anteriores han tratado de definir la causa principal de este descenso transitorio del índice cardíaco postquirúrgico a través de evaluación mediante ecocardiografía y la mayoría de ellos reportan un deterioro funcional del ventrículo izquierdo atribuible a los cambios observados en la precarga y la postcarga. En una serie publicada en 2007 por el grupo de Noori, se observó en el análisis mediante ecografía una caída brusca de la precarga relacionada con la cirugía junto con un incremento significativo de las resistencias vasculares <sup>[103]</sup>. En este caso, aunque los autores describen también un descenso transitorio de la función cardíaca global no encuentran cambios en la función contráctil ni diástolica del ventrículo. Consideran que dicha disfunción podría deberse más bien a los cambios en las condiciones de precarga/postcarga descritos que a un deterioro de la funcionalidad miocárdica per se, recuperándose la función una vez las fibras miocárdicas se “readaptan” a la nueva situación hemodinámica. Posteriormente, McNamara y colaboradores en un grupo de 46 préterminos con edad gestacional menor de 32 semanas, describen igualmente a través de la ecocardiografía los cambios fisiopatológicos asociados a la ligadura ductal, coincidiendo en el hecho de que las modificaciones sobre la pre/ postcarga de exposición del ventrículo izquierdo serían las responsables del deterioro cardiovascular <sup>[114]</sup>.

Aunque independizar el efecto de cada uno de los elementos (precarga, postcarga y contractilidad) implicados en el gasto cardíaco final del paciente resulta muy complicado dada la interacción constante entre ellos, hasta el momento todas las publicaciones coinciden en que el posible deterioro de la función contráctil miocárdica es derivado de las otras dos variables y no el “factor inicial” de la cadena <sup>[103-106]</sup>. Probablemente el efecto sobre la función ventricular detectado por la monitorización sea debido a una disfunción transitoria relacionada con los cambios bruscos que genera la ligadura del DAP derivados del cierre del shunt izquierda-derecha, a saber: disminución del retorno venoso pulmonar y aumento de las resistencias vasculares sistémicas. Teniendo en cuenta que el miocardio del paciente prematuro es muy lábil y que su capacidad de adaptación a cambios bruscos es limitada, puede justificarse el empeoramiento hemodinámico documentado. En todos los estudios, la ecocardiografía

ha sido el método de monitorización empleado y en ella los parámetros utilizados como marcadores de la contractilidad (velocidad media del acortamiento circunferencial, fracción de acortamiento, velocidad doppler mitral) son dependientes fundamentalmente de las otras dos variables (precarga/postcarga). Además, tras el inicio de tratamientos dirigidos a la normalización de estas dos últimas se objetiva una mejora de la función miocárdica y del gasto cardíaco final <sup>[105,106]</sup>. Por otro lado, el aumento identificado de la postcarga ventricular a través de las resistencias vasculares sistémicas, constituye en parte un mecanismo compensatorio con el objeto de mantener una adecuada presión arterial en el paciente en respuesta a la caída que se produce del gasto cardíaco. El grupo de McNamara demostró en un análisis sobre 30 neonatos como el incremento de las SVRI es mayor cuanto menores valores de gasto cardíaco presenten los pacientes y cómo éste último se incrementa con el inicio de tratamiento con milrinona (vasodilatador sistémico) en el postoperatorio inmediato <sup>[116]</sup>. Así, el aumento de la postcarga sería más bien consecuencia y no causa fundamental del descenso final del índice cardíaco. Por último, es importante citar que todos los estudios anteriores coinciden en la detección de un descenso de la precarga izquierda tras la cirugía evaluado por ecografía (disminución diámetro telediastólico).

Resumiendo todo lo anterior, el descenso en la precarga parece establecerse como el “factor inicial” en la cadena de deterioro hemodinámico secundario a la ligadura ductal. El cambio brusco producido sobre la precarga ventricular izquierda con el cierre del cortocircuito parecería ser, por tanto, el principal responsable de la caída del volumen sistólico y con ello del gasto cardíaco final.

Nuestros datos avalan dicha hipótesis y concuerdan con lo publicado hasta el momento. El descenso del índice cardíaco se encuentra en relación directa con el descenso del volumen sistólico en nuestra serie. El dispositivo de monitorización *Aesculon*<sup>®</sup> detectó igualmente una tendencia al incremento de las resistencias vasculares sistémicas concordante con la caída del gasto. SVRI alcanza su valor máximo coincidiendo con la mayor caída de GC, lo que hace pensar que este cambio en la postcarga es un mecanismo compensatorio más que la causa fundamental del descenso del volumen sistólico. No obstante, hay que señalar que el cierre del cortocircuito en sí mismo y el tratamiento vasoactivo recibido podrían ser también en parte responsables directos de este aumento de postcarga, ya que aunque en el postoperatorio los valores de SVRI descienden ligeramente, se mantienen por encima del nivel basal prequirúrgico. Por otro

lado, a pesar de no alcanzar la significación estadística, también se detectó una tendencia al empeoramiento de la función contráctil (ICON). Aunque, debe tenerse en consideración que la estimación de la contractilidad en la bioimpedancia eléctrica se realiza a partir de la velocidad pico en aorta ascendente y del tiempo de eyección ventricular, variables ambas influidas por la precarga y la postcarga. Debido a esto, los cambios de contractilidad no pueden independizarse y probablemente al igual que en la evaluación por ecocardiografía se vean influidos por la situación de las otras dos variables de la ecuación. Además, al tratarse de una intervención extracardiaca la función ventricular no debería verse alterada. Los cambios en la precarga, en base a la ley de Frank Starling, suponen un cambio derivado en la capacidad contráctil que progresivamente mejora en las siguientes horas postoperatorias (normalización de los valores de ICON) una vez el miocardio se readapta a la nueva situación hemodinámica. En base a todo ello, y en consonancia con lo descrito en la literatura, las modificaciones de la precarga parecen establecerse como la principal causa determinante en el descenso del volumen latido.

Hasta el momento la mayoría de los estudios publicados sobre los cambios hemodinámicos generados por el cierre quirúrgico del DAP habían empleado como sistema de medición la ecocardiografía. Aunque se trata de una metodología de gran utilidad en el postoperatorio inmediato de cualquier tipo de cardiopatía ofrece algunos inconvenientes: el cálculo y estimación de cada uno de los parámetros implicados en el gasto cardíaco requiere de experiencia, se trata de una técnica que puede verse afectada por la variabilidad del ecografista, puede no encontrarse disponible de manera constante en todas las unidades y realiza una medición puntual en un momento concreto con una serie de condiciones generales del paciente que pueden posteriormente verse modificadas. Aunque el dispositivo *Aesculon*<sup>®</sup> presenta algunas limitaciones que se comentarán más adelante, el empleo de este método como sistema de monitorización en nuestro estudio resuelve alguno de estos inconvenientes y permite una monitorización no invasiva y continua con detección a tiempo real de los cambios en la situación hemodinámica del paciente.

Por otro lado, en todos los estudios comentados con evaluación ecocardiográfica el tiempo de análisis se limita a períodos no superiores a las primeras 24 horas postquirúrgicas <sup>[103-106]</sup>. Nuestra serie de pacientes es la primera que evalúa la situación del paciente durante todo el postoperatorio precoz (primeras 72 horas), lo que permite

no sólo definir y conocer el momento de mayor deterioro hemodinámico, sino también la descripción de la recuperación de la función hemodinámica y del período de tiempo en el que ésta se restablece.

Muy recientemente un grupo de estudio chino ha publicado la primera serie de pacientes monitorizados con bioimpedancia eléctrica y sus datos concuerdan con los hallazgos establecidos en nuestra serie de pacientes <sup>[108]</sup>. Los autores describen un descenso significativo del gasto cardíaco en el postoperatorio inmediato que correlacionan con los cambios detectados en el volumen latido y no con las modificaciones en la frecuencia cardíaca. Además señalan un incremento de las resistencias vasculares que es mayor en aquellos pacientes con un DAP >2 mm, lo que apoya que el propio cierre ductal generaría per sé un incremento de los valores de SVRI. Por último, este estudio establece un descenso en las cifras de gasto cardíaco mayor en los pretérminos menores de 1000 gramos, dato que podría estar motivado por una mayor sensibilidad del miocardio a los cambios bruscos de volúmenes y/o presiones, tanto más cuanto más inmaduros son los pacientes.

Diversos autores han establecido la presencia de un síndrome postligadura quirúrgica definido por la necesidad de aumento del soporte vasoactivo y respiratorio de estos pacientes en el postoperatorio inmediato <sup>[101,102]</sup>. Son factores de riesgo relacionados con éste la edad gestacional, un peso menor de 1000 gramos <sup>[104]</sup> y la mayor necesidad de asistencia respiratoria en el período prequirúrgico <sup>[101]</sup>. El grupo de McNamara ha realizado varios estudios en pretérminos en los que además de describir la incidencia de este síndrome demuestra como la monitorización del gasto cardíaco predice el desarrollo del mismo, siendo más frecuente en caso de presentar una medición de CI por debajo de 200 ml/kg/min en la primera hora tras la intervención <sup>[105]</sup>. Igualmente demuestran como el inicio precoz de milrinona junto con una expansión de volumen disminuye la incidencia de síndrome postligadura en los pacientes clasificados de riesgo de desarrollo del mismo (CI < 200 ml/kg/min). Esta estrategia de tratamiento reduce la necesidad de otros inotrópicos y normaliza tanto los valores de SVRI como de la función ventricular evaluada por ecocardiografía <sup>[106]</sup>. El efecto de la normalización del GC sobre la disfunción respiratoria es menor, mejorando la ventilación de los pacientes pero sin generar modificaciones en la oxigenación <sup>[105]</sup>.

En nuestra serie todos los pacientes del grupo quirúrgico precisaron bien iniciar soporte con drogas vasoactivas, bien incrementar las dosis de éstas en caso de que ya las recibiesen en el período preoperatorio. Igualmente, todos ellos recibieron en las primeras horas al menos una carga de volumen (10 ml/kg). En las siguientes 24 horas se demostró un incremento en el valor del volumen sistólico y del gasto cardíaco. A las 72 horas de la cirugía sólo dos pacientes continuaban precisando apoyo inotrópico y a dosis menores que en el postoperatorio inmediato. Por tanto, el síndrome postligadura es una condición transitoria derivada de los cambios que genera de manera abrupta sobre el gasto cardíaco del paciente la intervención y que se resuelve una vez el miocardio se readapta a la nueva situación hemodinámica.

Aunque los cambios producidos por el cierre del ductus mediante cirugía han sido ampliamente analizados, la respuesta cardiovascular al cierre farmacológico a penas se ha evaluado. Un estudio de 2007 en pacientes tratados con indometacina analizó los efectos sobre las resistencias aórtica y pulmonar, así como sobre el doppler cerebral [109]. En cambio, se desconoce el efecto hemodinámico del ibuprofeno durante el ciclo de tratamiento para el cierre ductal. En nuestra serie los cambios hemodinámicos detectados mediante bioimpedancia eléctrica son extrapolables a los de los pacientes sometidos a cierre quirúrgico. Se observa un descenso del índice cardíaco significativo tras 48 horas de inicio del tratamiento (dos dosis de ibuprofeno administradas) en relación con una caída del volumen sistólico. La tendencia de comportamiento de los valores correspondientes a las resistencias vasculares y la contractilidad es igualmente semejante a la observada en el grupo quirúrgico.

El efecto del tratamiento farmacológico en aquellos casos en los que éste fue efectivo se hace visible a las 48 horas de su inicio. Aunque las modificaciones hemodinámicas monitorizadas son muy similares a las observadas en el grupo quirúrgico, resulta destacable la diferente implicación clínica sobre el paciente de estos cambios ya que ninguno precisó aumento del apoyo inotrópico ni del soporte respiratorio durante el tratamiento. Una vez finalizado el ciclo ninguno de ellos recibía soporte vasoactivo y dos fueron extubados de manera programada a CPAP nasal con éxito. Probablemente, el cierre más gradual en los casos de tratamiento farmacológico permite una mejor tolerancia y capacidad de adaptación ventricular a la nueva situación hemodinámica, de modo que el descenso del índice cardíaco respecto al valor previo no genera una repercusión clínica significativa. No obstante, hay que tener en cuenta que este grupo de

pacientes se encuentran en situación basal de mayor estabilidad cardiovascular y respiratoria que el grupo quirúrgico, por lo que también los cambios a nivel hemodinámico podrían ser mejor tolerados.

Una de las ventajas ya comentadas del dispositivo *Aesculon*<sup>®</sup> es el hecho de que establece una monitorización continua, lo que resulta de utilidad para conocer el grado de respuesta de cada uno de los pacientes al tratamiento. El comportamiento hemodinámico de los pretérminos en los que el ibuprofeno resultó efectivo fue el mismo en todos los casos. Una vez administrada la segunda dosis de ibuprofeno el descenso de gasto cardíaco apreciado a las 48 horas de monitorización se mantiene durante el resto del ciclo de tratamiento en los respondedores, comprobándose finalmente a las 72 horas mediante ecocardiografía el cierre del cortocircuito. En cambio, en los dos pacientes en los que el ductus permaneció abierto no se documentó un descenso significativo del CI respecto al basal en ninguno de los períodos de tiempo de monitorización establecidos. De este modo durante el ciclo de tratamiento podría tal vez predecirse de forma precoz la respuesta a éste en función de los valores obtenidos por la monitorización, sin necesidad de la realización de una ecocardiografía precoz una vez finalizado el tratamiento.

En resumen, este trabajo es el primero que describe datos de los cambios hemodinámicos relacionados con el tratamiento con ibuprofeno para el cierre ductal. En los casos de respuesta al ciclo tras la administración de las dos primeras dosis se observa un descenso del gasto cardíaco y del volumen latido respecto a los valores basales. Estos cambios hemodinámicos son equivalentes a los descritos hasta el momento para el cierre quirúrgico pero la tolerancia clínica a los mismos es mejor.

Una vez evaluados los resultados obtenidos en nuestra serie, en los siguientes párrafos se desarrollan las posibles ventajas aportadas por este nuevo dispositivo de monitorización de gasto cardíaco en la práctica clínica así como sus limitaciones.

Debido a las características propias del paciente neonatal y, en concreto del pretérmino, hasta el momento actual la monitorización del gasto cardíaco en neonatología quedaba prácticamente circunscrita a la evaluación ecocardiográfica. Recientemente, varios estudios sobre población neonatal han demostrado una adecuada correlación de la bioimpedancia eléctrica con la ecocardiografía, concluyendo que se trata de métodos equiparables en la monitorización hemodinámica de este grupo de pacientes [75,78,79].

Pero a diferencia de la ecografía, se trata de un método de medición continua por lo que respecto a ésta aporta el conocimiento a tiempo real de la situación clínica y puede resultar de utilidad en la detección precoz de cambios hemodinámicos en el paciente.

Otra de sus grandes ventajas es que se trata de una metodología no invasiva, de modo que puede aplicarse incluso en los grandes prematuros [78,79,108]. Una publicación reciente establece una adecuada correlación de este sistema con la ecocardiografía aun en pacientes de muy bajo peso al nacimiento [79].

Un aspecto destacable es que hasta el momento son varios los autores que han demostrado la fiabilidad de la bioimpedancia incluso en presencia de ductus arterioso persistente, condición muy frecuente durante el período neonatal y fundamentalmente en pacientes pretérmino [75,78,79]. En una evaluación de 40 prematuros, Song y colaboradores encontraron una correlación estadísticamente significativa de los valores correspondientes al gasto cardíaco en comparación con la ecografía tanto en presencia como en ausencia de un DAP hemodinámicamente significativo [78]. Otro estudio realizado sobre población más amplia pero entre la que se encontraba un grupo de 26 pretérminos demuestra como la presencia del ductus no tiene efecto negativo sobre la comparación de estos dos métodos [79]. Estos datos apoyan el empleo del dispositivo *Aesculon*<sup>®</sup> en el escenario clínico evaluado en nuestra serie de pacientes, pudiendo así resultar de ayuda en el análisis de los cambios hemodinámicos generados por la presencia y cierre de este cortocircuito fisiológico.

Por último, dada la ausencia de invasividad se trata de un método seguro para el uso clínico diario y con ausencia de interferencia sobre la monitorización estándar del paciente.

Pero a la hora de interpretar nuestros datos es importante también conocer alguna de las limitaciones propias de esta metodología de monitorización hemodinámica.

La conductividad eléctrica transtorácica depende del volumen total de fluidos intratorácicos por lo que las situaciones de sobrecarga pulmonar pueden alterar la precisión de esta metodología [31]. No obstante, los cambios establecidos por la bioimpedancia eléctrica cardíaca respecto a la conductividad clásica, al basarse en el alineamiento de los glóbulos rojos, minimizan en parte estas interferencias generadas por otros fluidos distintos a la sangre. Por otro lado, son varios los autores que

coinciden en que la ventilación mecánica puede ser un factor limitante de la fiabilidad de este sistema, ya que los datos obtenidos con el mismo presentan una menor correlación con los aportados por la ecografía en caso de soporte respiratorio con presión positiva en la vía aérea. El grupo de trabajo de Blohm evaluó la correlación de los datos de volumen sistólico ventricular medidos por bioimpedancia frente a la ecocardiografía sobre diferentes grupos de pacientes y concluyeron que el subgrupo de los prematuros es el único que no alcanzó los límites estadísticos establecidos para que ambos métodos de monitorización resultasen equiparables. En este caso, la ventilación no invasiva con CPAP nasal parece ser el principal factor causante de la falta de correlación significativa <sup>[76]</sup>. Del mismo modo, el estudio anteriormente comentado del grupo de Song señala la ventilación en modalidad de alta frecuencia como la modalidad de asistencia respiratoria que más efecto negativo tiene sobre la correlación en los datos obtenidos frente a la ecocardiografía <sup>[78]</sup>. No obstante, una publicación reciente en la que se evaluaron pretérminos de bajo peso y muy bajo peso al nacimiento no encuentra diferencias relevantes en dicha correlación en función de la necesidad de ventilación mecánica de los pacientes analizados. Los autores señalan que, a pesar de que se documentaron diferencias significativas en los valores totales de gasto cardíaco medido por bioimpedancia en los pacientes ventilados frente a los no ventilados, la correlación con los datos ecográficos obtenidos sigue siendo adecuada <sup>[79]</sup>.

Al tratarse de un método de monitorización no invasivo varios factores externos pueden disminuir igualmente la fiabilidad de los datos obtenidos. Para asegurar la precisión de los valores medidos es necesario que la calidad de la señal emitida por los electrodos sea óptima. La humedad alta de las incubadoras o el movimiento de los pacientes pueden provocar interferencias que impidan un adecuado contacto de los electrodos con la piel del paciente, disminuyendo con ello la intensidad de señal.

Aunque en población adulta la bioimpedancia eléctrica ha mostrado una buena correlación con la termodilución (“gold standard”), otro punto a desarrollar dentro de las limitaciones del sistema es el hecho de que hasta el momento su validación en la práctica clínica sobre pacientes neonatales ha sido a través de comparación con la ecocardiografía. Así pues, deben añadirse a las mencionadas más arriba, las limitaciones inherentes al hecho de buscar la equivalencia con un método que no es el de referencia. Sin embargo, dadas las características propias del neonato y las limitaciones fundamentalmente técnicas para el empleo de métodos invasivos de

monitorización, la ecografía podría considerarse hasta el momento actual el método de referencia para este grupo etario. Debido a esto probablemente más que los valores absolutos en sí mismos obtenidos a través de la monitorización sean las tendencias en los cambios hemodinámicos observados las que deban tenerse en cuenta. Igualmente serán necesarios más estudios con poblaciones amplias y en diferentes condiciones clínicas para poder confirmar estas conclusiones.

Finalmente, otra limitación es la ausencia de validación de datos estándar de normalidad en los pacientes neonatales, tanto en situación de estabilidad hemodinámica como en diferentes escenarios clínicos. De nuevo, esto obliga a evaluar con cautela los datos obtenidos y a integrarlos con el resto de parámetros de monitorización habitual y la situación clínica propia de cada paciente para la toma de decisiones.

A las limitaciones ya comentadas inherentes al empleo de la metodología basada en la bioimpedancia eléctrica para la monitorización de nuestra población habría que añadir las limitaciones propias del diseño de este estudio. En primer lugar, el tamaño muestral de los grupos evaluados es reducido. Aunque las características de cada uno de ellos son comparables, serían necesarios estudios con inclusión de un mayor número de pacientes para corroborar los resultados obtenidos y aumentar la potencia de las conclusiones establecidas. En segundo lugar, todos los pacientes analizados recibían soporte respiratorio con ventilación mecánica invasiva, siendo en la mayoría de los casos en modalidad de alta frecuencia. Como ya se comentó anteriormente, algunos autores han encontrado un factor limitante en la fiabilidad de los datos obtenidos con esta modalidad ventilatoria. No obstante, cabe reseñar que, en nuestro caso, la asistencia respiratoria recibida por los pacientes no presentó modificaciones significativas antes y después del tratamiento, de modo que los datos hemodinámicos son comparables y los cambios obtenidos en el gasto cardíaco, por tanto, no deberían verse influidos ni determinados por el tipo de asistencia respiratoria recibida. Por último, no se ha empleado ningún otro sistema de medición comparativo del gasto cardíaco con los resultados obtenidos. Las ecocardiografías realizadas únicamente evaluaron la situación del ductus, no llevándose a cabo mediciones de función hemodinámica. No obstante, no es el objetivo de este estudio validar la bioimpedancia frente a otros sistemas de monitorización de gasto cardíaco, hecho que ya ha sido demostrado en la literatura por otros grupos de estudio. Además, la descripción de nuestros resultados concuerda con lo

publicado anteriormente en otras series que pretendían la evaluación de los cambios derivados del cierre ductal medidos por ecocardiografía.

Debido al tamaño muestral y a algunas de las características ya comentadas del diseño del estudio los datos no son aún extrapolables y no deberían tenerse en cuenta en términos de valores absolutos ni como dato único para la toma de decisiones. No obstante, el conocimiento de las tendencias observadas parece ser útil en la práctica diaria como dato complementario a la monitorización hemodinámica habitual del paciente.

*Aesculon*<sup>®</sup> es un sistema de monitorización no invasivo que resulta útil y seguro para su empleo en la práctica clínica en población neonatal. Con este estudio se describen los cambios hemodinámicos relacionados con el cierre quirúrgico del ductus en pretérminos medidos a través de este dispositivo, acercándonos más al conocimiento detallado de la situación y respuesta de los pacientes de manera individualizada y de forma continua. De este modo, la bioimpedancia eléctrica puede establecerse como una herramienta complementaria a los datos clínicos y de monitorización hasta el momento disponibles, con el objetivo de establecer una estrategia terapéutica dirigida e individualizada en cada momento. Además, aporta los primeros resultados correspondientes a la respuesta hemodinámica que produce el tratamiento farmacológico con ibuprofeno en pacientes con esta condición clínica, siendo este un campo abierto a estudios y publicaciones posteriores.

## **CONCLUSIONES**

Los dispositivos de monitorización de gasto cardíaco basados en la dilución transpulmonar medida por ultrasonido y la bioimpedancia eléctrica cardíaca resultan útiles y seguros para su empleo en el manejo clínico de pacientes neonatales con inestabilidad hemodinámica asociada a cardiopatías congénitas y a la persistencia del ductus arterioso, respectivamente.

La monitorización mediante la dilución transpulmonar medida por ultrasonido constituye una herramienta de apoyo útil para el clínico en el manejo perioperatorio de pacientes con cardiopatías congénitas que requieren corrección quirúrgica durante el período neonatal.

Las situaciones de bajo gasto son frecuentes en este tipo de pacientes y los valores normales de presión arterial monitorizados no son sinónimo de estabilidad hemodinámica. Es frecuente la detección de un incremento en las resistencias vasculares sistémicas como mecanismo compensatorio del deterioro cardíaco en el postoperatorio inmediato, por lo que el empleo controlado de vasodilatadores puede mejorar la función hemodinámica en muchos casos.

El conocimiento del gasto cardíaco y de cada uno de los parámetros contribuyentes al mismo permite la detección de forma precoz de las situaciones de bajo gasto y la adaptación del tratamiento médico recibido de forma individualizada.

Los dispositivos mínimamente invasivos de medición suponen así, en conjunto con el resto de información clínica y monitorización habitual del paciente, una herramienta para la toma de decisiones a pie de cama, permiten una terapéutica orientada a la condición clínica de cada paciente en cada momento y mejoran además nuestro conocimiento sobre la fisiopatología hemodinámica de las distintas cardiopatías congénitas. Debido a todo ello, su implantación en la práctica diaria en las unidades de cuidados intensivos neonatales podría contribuir a largo plazo a la disminución de la morbimortalidad perioperatoria asociada a este tipo de patologías.

Por su parte, la bioimpedancia eléctrica resulta ser una herramienta de monitorización no invasiva, complementaria a los datos clínicos y de evaluación habituales, útil para el conocimiento del comportamiento hemodinámico de los pacientes pretérminos con ductus arterioso persistente así como de la repercusión clínica secundaria al cierre del mismo.

El cierre quirúrgico del ductus genera un descenso transitorio del gasto cardíaco del paciente relacionado con una caída brusca del volumen sistólico, causa fundamental del deterioro clínico observado en las horas siguientes a la intervención.

Los cambios hemodinámicos detectados durante el cierre farmacológico son idénticos, ocurren tras la administración de la segunda dosis del ciclo de ibuprofeno y la tolerancia clínica a los mismos es mejor. No obstante, por el momento los datos obtenidos deben interpretarse con cautela y evaluarse en términos de tendencias de comportamiento hemodinámico y no como valores absolutos.

En definitiva, la disponibilidad e implantación en la práctica habitual de nuevos dispositivos de monitorización de gasto cardíaco, adaptados a las características especiales del paciente neonatal, supone un importante avance en la monitorización cardiovascular; pudiendo contribuir en la mejora del conocimiento del comportamiento hemodinámico de las distintas condiciones clínicas así como en la asistencia a nuestros pacientes.



## **ANEXOS:**

### **ANEXO 1. HOJAS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### **1A. Monitorización del GC en postoperatorio de cirugía cardíaca**

##### **HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS FAMILIARES DEL PACIENTE Y DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

***Título del estudio:* MONITORIZACIÓN DEL GASTO CARDÍACO EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDÍACA NEONATAL MEDIANTE DILUCIÓN MEDIDA POR ULTRASONIDO.**

Se le invita a participar en un estudio de investigación abierto llevado a cabo por el servicio de neonatología.

Su hijo va a ser intervenido de una cardiopatía congénita. Como parte del tratamiento previo a la intervención es habitual la necesidad de drogas vasoactivas, así como la canalización de determinado tipo de catéteres para la administración de dicha medicación y monitorización de constantes vitales.

Los investigadores de este estudio están evaluando la utilidad de la medición del gasto cardiaco como una forma más de monitorizar la evolución de su hijo. Para ello se realizarán, utilizando un aparato de medición del gasto cardíaco conectado a los catéteres que el niño tiene canalizados, medidas seriadas de monitorización (duración aproximada del procedimiento 5-10 minutos) antes de la intervención y en las 48 horas siguientes a la misma.

Para la realización de este estudio, la actitud terapéutica hacia su hijo no sufrirá modificación alguna, tampoco padecerá molestias ni inconvenientes relacionadas con el estudio. Este estudio no tiene riesgos, aunque tampoco beneficios para su hijo. El único objetivo es llevar a cabo una recogida de datos con el fin de determinar la utilidad de la medición del gasto cardiaco en el manejo de pacientes como su hijo.

#### ***Confidencialidad de datos:***

Toda la información recogida durante este estudio se mantendrá en la confidencialidad, dado que se garantiza en todo momento el cumplimiento de lo contemplado en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre sobre Protección de Datos Personales. Puede confiar en que la historia de su hijo se mantendrá en la más estricta confidencialidad y su identidad en el anonimato. Sus datos del estudio se identificarán con un código numérica.

Los responsables del estudio podrán acceder a la historia clínica original para verificar los datos. Su identidad se mantendrá confidencial si se publican los resultados del estudio.



## **1B. Monitorización GC en pacientes que precisan tratamiento de DAP**

### **HOJA DE INFORMACIÓN PARA LOS FAMILIARES DEL PACIENTE Y DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

#### ***Título del estudio:* MONITORIZACIÓN NO INVASIVA DEL GASTO CARDÍACO EN PRETÉRMINOS CON DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE**

Se le invita a participar en un estudio de investigación observacional llevado a cabo en este centro por el servicio de Neonatología.

Su hijo ha sido diagnosticado de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo. En el momento actual requiere tratamiento farmacológico y/o quirúrgico para el cierre del mismo.

Los investigadores de este estudio pretenden analizar la utilidad de los datos hemodinámicos aportados por un monitor de medición no invasiva de gasto cardíaco como herramienta de monitorización de respuesta al tratamiento. Para ello es preciso la colocación de 4 electrodos (pegatinas) en su hijo que se conectarán a dicho monitor.

Para la realización de este estudio la actitud terapéutica hacia su hijo no sufrirá modificación alguna; tampoco padecerá molestias ni inconvenientes relacionados con el estudio.

Este estudio no tiene riesgos para su hijo aunque tampoco reporta beneficio alguno.

El único objetivo es llevar a cabo una recogida de datos con el fin de determinar la utilidad de la medición del gasto cardíaco en el manejo de pacientes como su hijo.

#### ***Confidencialidad de datos:***

Toda la información recogida durante este estudio se mantendrá en la confidencialidad, dado que se garantiza en todo momento el cumplimiento de lo contemplado en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre sobre Protección de Datos Personales. Puede confiar en que la historia de su hijo se mantendrá en la más estricta confidencialidad y su identidad en el anonimato. Sus datos del estudio se identificarán con un código numérica.

Los responsables del estudio podrán acceder a la historia clínica original para verificar los datos. Su identidad se mantendrá confidencial si se publican los resultados del estudio.

Con su firma en este documento usted está autorizando el uso y la divulgación (es decir, el acceso) a su información médica como se describe en el párrafo anterior.

En cualquier momento podrá ejercer sus derechos de acceso, rectificación, oposición y retirada de sus datos personales. Puede retirar su autorización (consentimiento) para el





## **2B. Monitorización GC en pacientes que precisan tratamiento de DAP**

PEGATINA IDENTIFICATIVA

	<b>CARACTERÍSTICAS BASALES</b>	
Edad gestacional		
Peso al nacimiento		
Tamaño del DAP		
Días de vida al diagnóstico		
Días de vida al inicio de tratamiento farmacológico		
Nº ciclos ibuprofeno		
Tratamiento quirúrgico	SI	NO

### **1. Tratamiento farmacológico (IBUPROFENO)**

<b>SITUACIÓN HEMODINÁMICA Y SOPORTE</b>		
	<b>PRE -TRATAMIENTO</b>	<b>POST-TRATAMIENTO</b>
FC (lpm)		
PA/PAm (mmHg)		
Lactato (mmol/L)		
Diuresis (ml/kg/h)		
rcSO <sub>2</sub>		
Saturación O <sub>2</sub>		
Soporte inotrópico		
Soporte respiratorio		

<b>MONITORIZACIÓN AESCULON</b>					
	<b>PRE-TRATAMIENTO</b>	<b>POST-TRATAMIENTO</b>			
		<b>1h</b>	<b>8h</b>	<b>24h</b>	<b>48h 72h</b>
CI (ml/min/kg)					
SVI (ml/kg)					
ICON					
SVRI (dyns/cm <sup>2</sup> )					

<b>MORBILIDAD ASOCIADA</b>		
Hemorragia pulmonar	SI	NO
Hemorragia intraventricular	SI	NO
Enterocolitis necrotizante	SI	NO

**CIERRE DE DAP**

SI

NO

## 2. Tratamiento quirúrgico (LIGADURA)

SITUACIÓN HEMODINÁMICA Y SOPORTE		
	PRE -TRATAMIENTO	POST-TRATAMIENTO
FC (lpm)		
TA/TAm (mmHg)		
Lactato (mmol/L)		
Diuresis (ml/kg/h)		
rc SO <sub>2</sub>		
Saturación O <sub>2</sub>		
Soporte inotrópico		
Soporte respiratorio		

MONITORIZACIÓN AESCULON						
	PRE-TRATAMIENTO	POST-TRATAMIENTO				
		1h	8h	24h	48h	72h
CI (ml/min/kg)						
SVI (ml/kg)						
ICON						
SVRI (dyns/cm <sup>2</sup> )						

MORBILIDAD ASOCIADA		
Hemorragia pulmonar	SI	NO
Hemorragia intraventricular	SI	NO
Enterocolitis necrotizante	SI	NO

**NOTAS:**

### ANEXO 3. VALORES DE REFERENCIA DE GASTO CARDÍACO

#### Valores de referencia para el sistema de medición *CoStatus*<sup>®</sup>

<b>CI</b> - Cardiac Index- Índice Cardíaco	130-200 ml/kg/min
<b>CBVI</b> - Central Blood Volume Index- Volumen Intratorácico	10-20 ml/kg
<b>ACVI</b> - Active Corporal Volume Index- Volumen Corporal Total	40-70 ml/kg
<b>SVRI</b> – Systemic Vascular Resistance Index- Resistencias Vasculares Sistémicas	1200-1600 dy/s/cm <sup>-5</sup> *m <sup>2</sup>

\*\*\*Valores extrapolados de los intervalos de referencia para adultos.

#### Valores de referencia para el sistema de medición *Aesculon*<sup>®</sup>

No se dispone de valores de referencia de normalidad para el gran prematuro, los datos aportados en el documento no deben interpretarse como valores absolutos sino más bien en términos de tendencia del comportamiento cardiovascular.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Kleinman C, Seri I, Polin R. Hemodynamics and Cardiology. Neonatology Questions and Controversies. Second Edition. Published by Elsevier, 2012.
2. Cardiovascular Physiology Concepts. Second Edition. Published by Lippincott Williams & Wilkins, 2011
3. Opie LH. The Heart Physiology, from cell to circulation. Lippincott-Raven, Philadelphia, USA, 1998
4. Parmley WW, Wikman-Coffelt J. Physiology of muscular contraction. In cardiology, Ed. by Parmley WW and Chatterjee K- Lippincott, Williams & Wilkins, USA, 1998
5. De Waal EE, Wappler F, Buhre WF. Cardiac output monitoring. *Curr Opin Anesthesiol* 2009; 22: 71-7
6. Thiele RH, Bartels K, Gan TJ. Cardiac output monitoring: a contemporary assessment and review. *Crit Care Med* 2015; 43: 177-85
7. Hofer CK, Ganter MT, Zollinger A. What technique should I use to measure cardiac output? *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 308-17
8. Cohen Arazi H, Nani S, Giorgi M. Swan Ganz catheter. Experts opinion. *Medicina (B Aires)* 2014; 74:326-32.
9. Gidwani UK, Mohanty B, Chatterjee K. The pulmonary artery catheter: a critical reappraisal. *Cardiol Clin* 2013; 31:545-65.
10. Richard C, Monnet X, Teboul JL. Pulmonary artery catheter monitoring in 2011. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17:296-302.
11. Sandham JD, Hull RD, Brant RF. A randomized, controlled trial of the use of pulmonary artery catheters in high risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348:5-14
12. Harvey S, Harrison DA, Singer M. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care: A randomized controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 472-77
13. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294:1664-70
14. Tsang R. Hemodynamic monitoring in the cardiac intensive care unit. *Congenit Heart Dis* 2013; 8:568-75

15. Perkin RM, Anas N. Pulmonary artery catheters. *Pediatr Crit Care Med* 2011;14: S12-20.
16. Baloglu O, Aluquin VP, Tamburro RF. Assessing pulmonary arterial hypertension in infants with severe chronic lung disease of infancy: a role for a pulmonary artery catheter? *Pediatr Cardiol* 2013; 34:1330-4
17. German JC, Bartlett RH, Gazzaniga AB. Pulmonary artery pressure monitoring in persistent fetal circulation (PFC). *J Pediatr Surg* 1977; 12:913-9.
18. Todres ID, Crone RK, Rogers MC. Swan-Ganz catheterization in the critically ill newborn. *Crit Care Med* 1979; 7:330-4.
19. Godje O, Hoke L, Goetz AE. Reliability of a new algorithm for continuous cardiac output determination by pulse contour analysis during hemodynamic instability. *Crit Care Med* 2002; 30:52-8
20. Mayer J, Suttner S. Cardiac output derived from arterial pressure waveform. *Curr Opin Anesthesiol* 2009; 22 : 804-8
21. Thiele RH, Durieux ME. Arterial waveform analysis for the anaesthesiologist: past, present and future concepts. *Anaesth Analg* 2011; 113:766-76
22. Marx G, Schuerzholt T, Sumpelmann R. Comparison of cardiac output measurements by arterial trans-cardiopulmonary and pulmonary arterial thermodilution with direct Fick in septic shock. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22:129-34
23. Bajorat J, Hofmockel R, Vagts DA. Comparison of invasive and less-invasive techniques of cardiac output measurement under different haemodynamic conditions in a pig model. *Eur J Anaesthesiol* 2006; 23:23-30
24. Pauli C, Fakler U, Genz T. Cardiac output determination in children: Equivalence of the transpulmonary thermodilution method to the direct Fick principle. *Intensive Care Med* 2002; 28: 947-52
25. Della Rocca G, Costa MG, Prompei L. Continuous and intermittent cardiac output measurement: Pulmonary artery catheter versus aortic transpulmonary technique. *Br J Anaesth* 2002; 88:350-56
26. Valtier B, Cholley BP, Belot JP. Noninvasive monitoring of cardiac output in critically ill patients using transesophageal Doppler. *Am J Respi Crit Care Med* 1998; 158:77-83
27. Berstein DP, Lemmens HJ. Stroke volume equation for impedance cardiography. *Med Biol Eng Comput* 2005; 43:443-50

28. Osthaus WA , Huber D , Beck C. Comparison of electrical velocimetry and transpulmonary thermodilution for measuring cardiac output in piglets. *Paediatr Anaesth* 2007; 17:749-55
29. Zoremba N, Bickenbach J, Krauss B. Comparison of electrical velocimetry and thermodilution techniques for the measurement of cardiac output. *Acta Anaesthesiol Scand* 2007;51:1314-9
30. Schmidt C, Theilmeier G, Van Aken H. Comparison of electrical velocimetry and transoesophageal doppler echocardiography for measuring stroke volume and cardiac output. *Br J Anaesth* 2005; 95:603-10
31. Grollmuss O, Demontoux S, Capderou. Electrical velocimetry as a tool for measuring cardiac output in small infants after heart surgery. *Intensive Care Med* 2012; 38:1032-9
32. Rocco M, Spadetta G, Morelli A. A comparative evaluation of thermodilution and partial CO<sub>2</sub> rebreathing techniques for cardiac output assessment in critically ill patients during assisted ventilation. *Intensive Care Med* 2004; 30:82-87
33. Levy RJ, Chiavacci RM, Nicolson SC. An evaluation of a non invasive cardiac output measurement using partial carbon dioxide rebreathing in children. *Anaesth Analg* 2004; 99:1642-7
34. de Boode WP. Cardiac output monitoring in newborns. *Early Hum Dev* 2010; 86:143-8
35. Noori S, Stavroudis TA, Seri I. Systemic and cerebral hemodynamics during the transitional period after premature birth. *Clin Perinatol* 2009; 36:723-36
36. Finer NN, Kinsella JP. Neonatal intensive care perspective. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12:S62-5
37. Crone R; Hickey P; Wessel D. Development of the Cardiovascular System. Chapter 37 in Textbook of Critical Care 2nd Ed Shoemaker W; 1989
38. Mahajan T and Chang A: Heart failure in the neonate. Chapter 26 in Heart failure in Children and Young Adults. Chang A and Towbin J (Ed) Saunders Elsevier Philadelphia, 2006
39. Schubert U, Muller M, Norman M. Transition from fetal to neonatal life: Changes in cardiac function assessed by speckle-tracking echocardiography. *Early Hum Dev* 2013; 89:803-8

40. Meek JH, Tyszcuk I, Elwell CE. Low cerebral blood flow is a risk factor for severe intraventricular hemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999; 81:F15-18
41. Soleymani S, Borzage M, Seri I. Hemodynamic monitoring in neonates: advances and challenges. *J Perinatol* 2010; 30:S38-45
42. van Bel F, Lemmers P, Nauelaers G. Monitoring neonatal regional cerebral oxygen saturation in clinical practice: value and pitfalls. *Neonatology* 2008; 94:237-244
43. Tina LG, Frigiola A, Abella R. Near Infrared Spectroscopy in healthy preterm and term newborns: Correlation with gestational age and standard monitoring parameters. *Curr Neurovasc Res* 2009; 6: 148-54
44. Marin T, Moore J. Understanding near-infrared spectroscopy. *Adv Neonatal Care* 2011; 11:382-8
45. Ancora G, Maranella E, Grandi S, et al. Early predictors of short term neurodevelopmental outcome in asphyxiated cooled infants: a combined brain amplitude integrated electroencephalography and near infrared spectroscopy. *Brain Dev* 2013;35:26–31
46. Lemmers PMA, Zwanenburg RJ, Benders MJ, et al. Cerebral oxygenation and brain activity after perinatal asphyxia: does hypothermia change their prognostic value? *Pediatr Res* 2013;74:180–185
47. Giliberti P, Mondì V, Conforti A. Near infrared spectroscopy in newborns with surgical disease. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2011; S1:56-8
48. Maldonado Y, Shing S, Taylor MA. Cerebral near-infrared spectroscopy in perioperative management of left ventricular assist device and extracorporeal membrane oxygenation patients. *Curr Opin Anaesthesiol* 2014; 27:81-8
49. Noori S, McCoy M, Anderson MP. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr* 2014; 164:264-70
50. Zaramella P, Freato F, Quaresima V. Surgical closure of patent ductus arteriosus reduces the cerebral tissue oxygenation index in preterm infants: a near-infrared. *Pediatr Int* 2006; 48:305-12
51. Evans N, Gournay V, Cabanas F. Point of care ultrasound in the neonatal intensive care unit: international perspectives. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16:61-8

52. Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 2000; 82:F182-87
53. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child* 2000:F188-95
54. Sirc J, Dempsey EM, Miletin J. Cerebral tissue oxygenation index, cardiac output and superior vena cava flow in infants with birth weight less than 1250 grams in the first 48 hours of life. *Early Hum Dev* 2013; 89:449-52
55. Kumagai T, Higuchi R, Higa A. Correlation between echocardiographic superior vena cava flow and short-term outcome in infants with asphyxia. *Early Hum Dev* 2013; 89:307-10
56. Ficial B, Finnemore AE, Cox DJ. Validation study of the accuracy of echocardiographic measurements of systemic blood flow volume in newborn infants. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 1365-71
57. Krivitski NM. Theory and validation of access flow measurement by dilution technique during hemodialysis. *Kidney Int* 1995; 48: 244 –250
58. Krivitski NM, Kislukhin VV, Thuramalla NV. Theory and in vitro validation of a new extracorporeal arteriovenous loop approach for hemodynamic assessment in pediatric and neonatal intensive care unit patients. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 423-8
59. <http://www.transonic.com/product/costatus/>
60. de Bodde WP, van Heist AF, Hopman JC. Cardiac output measurement using an ultrasound dilution method: a validation study in ventilated piglets. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11:103-8
61. Vrancken SL, van Heijst AF, Hopman JC. Hemodynamic volumetry using transpulmonary ultrasound dilution (TPUD) technology in a neonatal animal model. *J Clin Monit Comput* 2014 [Epub ahead of print]
62. Vrancken SL, de Boode WP, Hopman JC. Cardiac output measurement with transpulmonary ultrasound dilution is feasible in the presence of left to right shunt: a validation study in lambs. *Br J Anaesth* 2012; 108:409-16
63. Shih A, Maisenbacher H, Vigani A et al. Ultrasound dilution technique as a minimally invasive way to detect intracardiac shunt. *Crit Care Med* 2011; 39 (12 suppl): 61.

64. de Boode WP, van Heijst AF, Hopman JC. Application of ultrasound dilution technology for cardiac output measurement: cerebral and systemic hemodynamic consequences in a juvenile animal model. *Pediatr Crit Care Med* 2010; 11: 616–23
65. Lindberg L, Johansson S, Pérez de Sa V. Validation of an ultrasound dilution technology for cardiac output measurement and shunt detection in infants and children. *Pediatr Crit Care Med* 2014; 15:139-47
66. Reuter DA, Huang C, Edrich T. Cardiac output monitoring using indicator-dilution techniques: basics, limits and perspectives. *Anaesth Analg* 2010; 110:799-811
67. Moser M, Kenner T. Blood flow and blood volume determinations in aorta and in coronary circulation by density dilution. *Basic Res Cardiol* 1988; 83:577-89
68. Crittendon I III, Dreyer WJ, Decker JA, Kim JJ. Ultrasound dilution: an accurate means of determining cardiac output in children. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13: 42–6
69. Perez de Sa V, Johansson S, Olsson AK. Accuracy and precision of CoStatus ultrasound dilution methodology for hemodynamic assessment of infants and children undergoing cardiac surgery. *Pediatric Researc* 2010; 118-226
70. Marr B. Novel system for measurement of cardiac output (CO) and blood volumes in neonatal ICU patients. *Crit Care Med* 2010; 38: S12 Abstract 219.
71. Saxena R, Krivitski N, Peacock K. Accuracy of the transpulmonary ultrasound dilution method for detection of small anatomic shunts. *J Clin Monit Comput* 2015; 29:407-14
72. Vrancken SL, de Boode WP, Hopman JC. Influence of lung injury on cardiac output measurement using transpulmonary ultrasound dilution: a validation study in neonatal lambs. *Br J Anaesth* 2012; 109:870-8
73. ICON/AesculonBrochure  
<http://www.osypkamed.com/products/monitor/resources>
74. Suttner S, Schöllhorn T, Boldt J et al. Noninvasive assessment of cardiac output using thoracic electrical bioimpedance in hemodynamically stable and unstable patients after cardiac surgery: a comparison with pulmonary artery thermodilution. *Intensive Care Med* 2006; 32: 2053-8

75. Noori S, Drabu B, Soleymani S et al. Continuous non-invasive cardiac output measurements in the neonate by electrical velocimetry: a comparison with echocardiography. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2012; 97: 340-3
76. Blohm ME, Obrecht D, Hartwich J et al. Impedance cardiography (electrical velocimetry) and transthoracic echocardiography for non-invasive cardiac output monitoring in pediatric intensive care patients: a prospective single-center observational study. *Crit Care* 2014; 18: 603
77. Norozi K, Beck C, Osthaus WA. Electrical velocimetry for measuring cardiac output in children with congenital heart disease. *Br J Anaesth* 2007; 100:88-94
78. Song R, Rich W, Kim JH et al. The use of electrical cardiometry for continuous cardiac output monitoring in preterm neonates: a validation study. *Am J Perinatol* 2014; 31: 1105-10
79. Grollmuss O, González P. Non invasive cardiac output measurement in low and very low birth weight infants: a method comparison. *Front Pediatr* 2014; 25: 2-16
80. C.Sabatier, I.Monge, J.Maynar et al. Valoración de la precarga y la respuesta cardiovascular al aporte de volumen. *Med. Intensiva* 2012; 36: 45-55
81. Gillum RF. Epidemiology of congenital heart disease in the United States. *Am Heart J.* 1994; 127:919 –927.
82. Mahle WT, Spray TL, Wernovsky G. Survival after reconstructive surgery for hypoplastic left heart syndrome: a 15-year experience from a single institution. *Circulation* 2000; 102:136-141.
83. SistinoJJ, BonilhaHS. Improvements in survival and neurodevelopmental outcomes in surgical treatment of hypoplastic left heart syndrome: a meta-analytic review. *J Extra Corpor Technol* 2012; 44:216–23.
84. Arnold RR, Loukanov T, Gorenflo M. Hypoplastic left heart syndrome: unresolved issues. *Front Pediatr* 2014; 2:125-130
85. Photiadis J, Sinzobahamvya N, Fink C. Optimal pulmonary to systemic blood flow ratio for best hemodynamic status and outcome early after Norwood operation. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 29:551-6.
86. Charpie JR, Dekeon MK, Goldberg CS. Postoperative hemodynamics after Norwood palliation for hypoplastic left heart syndrome. *Am J Cardiol* 2001; 87:198-202.

87. Jacobs JP, Jacobs ML, Mavroudis C, et al. Transposition of the great arteries: lessons learned about patterns of practice and outcomes from the Congenital Heart Surgery Database of the Society of Thoracic Surgeons. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2011;2:19–31.
88. Cain MT, Cao Y, Ghanayen NS. Transposition of the great arteries: outcomes and time interval of early neonatal repair. *World J Pediatr Congenit Heart Surg* 2014; 5:241-7.
89. Anderson BR, Ciarleglio AJ, Hayes DA. Earlier arterial switch operation improves outcomes and reduces costs for neonates with transposition of the great arteries. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63:481-7
90. Pasquali SK, Hasselblad V, Li JS, Kong DF, Sanders SP. Coronary artery pattern and outcome of arterial switch operation for transposition of the great arteries: a meta-analysis. *Circulation* 2002; 106: 2575–80.
91. Blume ED, Altmann K, Mayer JE, Colan SD, Gauvreau K, Geva T. Evolution of risk factors influencing early mortality of the arterial switch operation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:1702–9.
92. Turón A, Riverola A, Moreno J. Characteristics and outcomes of transposition of the great arteries in the neonatal period. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67:114-9.
93. Kim JW, Gwak M, Shin WJ. Preoperative factors as a predictor for early postoperative outcomes after repair of congenital transposition of the great arteries. *Pediatr Cardiol* 2015; 36:537-42.
94. Giliberti P, De Leonibus C, Giordano L et al. The physiopatology of the patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009; 22:6-9.
95. Smith CL, Kissack CM. Patent ductus arteriosus: time to grasp the nettle? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2013; 98:269-271.
96. Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr* 2004; 16:146-151.
97. Perez Fontan JJ, Clyman RI, Mauray F et al. Respiratory effects of a patent ductus arteriosus in premature newborns lambs. *J Appl Physiol* 1987; 63: 2315-24.
98. Lindner W; Seidel M; Versmold HT et al. Stroke volumen and left ventricular output in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res* 1990; 27:278-81.

99. Walter FJ, Kim DH, Ebrahimi M. Pulsed Doppler measurement of left ventricular output as early predictor of symptomatic patent ductus arteriosus in very preterm infants. *Biol Neonate* 1989; 56:121-8.
100. Clyman RI, Mauray F, Heymann MA. Cardiovascular effects of a patent ductus arteriosus in preterm lambs with respiratory distress. *J Pediatr* 1987; 111:579-587.
101. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. *Ann J Perinatol* 2003; 20:313-320.
102. Teixeira LS, Shivananda SP, Stephens D. Postoperative cardiorespiratory instability following ligation of the preterm ductus arteriosus is related to early need for intervention. *J Perinatol* 2008; 28:803-10.
103. Noori S; Friedlich P; Seri I et al. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr* 2007; 150:597-602.
104. McNamara PJ, Stewart L, Shivananda SP et al. Patent ductus arteriosus ligation is associated with impaired left ventricular systolic performance in premature infants weighing less than 1000g. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 140: 150-7.
105. Jain A, Sahni M, El-Khuffash et al. Use of targeted neonatal echocardiography to prevent postoperative cardiorespiratory instability after patent ductus arteriosus ligation. *J Pediatr* 2012; 160: 584-9.
106. El-Khuffash A, Jain A, Weisz D. Assessment and treatment of post patent ductus arteriosus ligation syndrome. *J Pediatr* 2014; 165:46-52.
107. Weisz DE, Jain A, Ting J. Non invasive cardiac output monitoring in preterm infants undergoing patent ductus arteriosus ligation: a comparison with ecocardiography. *Neonatology* 2014; 106: 330-6.
108. Lien R, Hsu KH, Chu JJ et al. Hemodynamic alterations recorded by electrical cardiometry during ligation of ductus arteriosus in preterm infants. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 543-550.
109. Benders MJ, van de Bor M, van Bel F et al. Doppler sonographic study of the effect of indomethacin on cardiac and pulmonary hemodynamics of the preterm infant. *Eur J Ultrasound* 1999; 9:107-16.
110. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr* 1995;127:774-9.

111. Iyer P, Evans N. Re-evaluation of the left atrial to aortic root ratio as a marker of patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* Ed 1994; 70: F112-7.
112. Bacha EA, Daves S, Hardin J. Single-ventricle palliation for high risk neonates: the emergence of an alternative hybrid stage I. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131:163-171.
113. Baba, K, Kotani, Y, Chetan, D. Hybrid versus Norwood strategies for single-ventricle palliation. *Circulation* 2012; 126: S123–S131.
114. Wernovsky G, Wypij D, Jonas RA et al. Postoperative course and hemodynamic profile after the arterial switch operation in neonates and infants: a comparison of low-flow cardiopulmonary bypass and circulatory arrest. *Circulation* 1995; 92: 2226-2235.
115. Hoffman TM, Wernovsky G, Atz AM et al. Efficacy and safety of milrinone in preventing low cardiac output syndrome in infants and children after corrective surgery for congenital heart disease. *Circulation* 2003; 107: 996-1002.
116. Chang AC, Atz AM, Wernivsky G et al. Milrinone: systemic and pulmonary hemodynamic effects in neonates after cardiac surgery. *Crit Care Med* 1995; 23: 1907-1914.
117. Lee J, Kim GB, Kwon HW et al. Safety and efficacy of the off-label use of milrinone in pediatric patients with heart diseases. *Korean Circ J* 2014; 44:320-327.