

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA

TESIS DE MAESTRÍA

**EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DE LA PRESIÓN
ARTERIAL PULMONAR COMO PREDICTOR DE LA
PERMANENCIA DEL FORAMEN OVAL EN NIÑOS.**

MAURICIO PIERDANT PÉREZ

ASESOR: MC JUAN FRANCISCO HERNÁNDEZ SIERRA

COASESOR: MA PETER B. MANDEVILLE



FEBRERO 2008

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA
TÍTULO DE TESIS

**EVALUACIÓN ECOCARDIOGRÁFICA DE LA PRESIÓN ARTERIAL PULMONAR
COMO PREDICTOR DE LA PERMANENCIA DEL FORAMEN OVAL EN NIÑOS.**

PRESENTA:

MAURICIO PIERDANT PÉREZ

ASESOR

FIRMAS

M.C. Juan Francisco Hernández Sierra

CO-ASESOR

M.A. Peter B. Mandeville

SINODALES

Dr. Antonio A. Gordillo Moscoso

Dr. Francisco Javier Valadez Castillo

Dr. Alfonso Buendía Hernández

Dr. José Luis Arenas León

Dr. Guillermo E. Stevens Amaro
Jefe de la División de Posgrado de la
Facultad de Medicina UASLP

Dr. Juan Francisco Hernández Sierra
Coordinador de la Maestría en Ciencias
en Investigación Clínica UASLP

Dr. Jesús Eduardo Noyola Bernal

Director de la Facultad de Medicina UASLP

Resumen.

Introducción. El foramen oval (**FO**) es una estructura virtual intracardíaca, en forma de túnel, compuesta por la intersección del septum *primum* y el septum *secundum* en el atrio común embrionario y al nacer tiende a obliterarse. El cierre anatómico o definitivo se describe desde los 3 meses hasta los dos años, sin embargo, no hay estudios que permitan establecer un tiempo de cierre del **FO**.

La incidencia final de **FO** permeable en adultos es de 25%, La permeabilidad del **FO** en adultos, aunado con ciertos factores de riesgo, puede producir patologías como son: enfermedad por descompresión en buzos y clavadistas, migraña, embolismo e infarto cerebral criptogénico y *platypnea-orthodeoxia*. No se han realizado estudios para determinar factores que expliquen la prevalencia tan elevada de **FO** en adultos. El único estudio que aportó una hipótesis de trabajo fue Hiraishi et al, los cuales al estudiar y seguir niños normales para determinar permanencia y cierre del **FO**, concluyeron que la regurgitación tricuspídea y por ende, el incremento en la presión arterial pulmonar, podrían influir en el **FO**.

Objetivo. Determinar la capacidad predictiva de la **presión arterial pulmonar (PAP)** medida ecocardiográficamente sobre la permanencia del **FO** en recién nacidos seguidos hasta los 9 meses de vida.

Material y Métodos. Se realizó un estudio de cohorte prospectivo, se reclutaron a 57 RN sanos, a término, ingresados a un cunero privado en las primeras horas de vida. Se les practicó una serie de cuatro ecocardiogramas en el transcurso de los primeros 9 meses a 12 meses de vida, se perdieron 3 pacientes al seguimiento, se determinó la **PAP** y la presencia o no de **FO**, y se exploró con la variable de patrón doppler de llenado ventricular izquierdo. Se realizaron análisis uni y bivariado para las principales variables y para determinar la relación entre **FO** y presión pulmonar se utilizó la técnica de modelos mixtos lineales generalizados y el método penalized quasi-likelihood, utilizando el programa estadístico R versión 2.4.1.

Resultados. De 57 pacientes, 54 concluyeron el seguimiento; 63% nacieron por cesárea, 51% sexo masculino, media de peso 3132 gr, media de talla 50.5. Primera medición 100% FO abierto, segunda medición, 2 pacientes cerrado, para tercera medición, 26 pacientes cerrado y cuarta medición, 34 de 54 lo tenían cerrado, 20/54 (37%) con **FO** alrededor del año. En análisis bivariado no hubo diferencias estadísticamente significativas con variables estudiadas. En análisis de modelos mixtos generalizados, existen tres variables significativas, que explican cierre o permanencia del **FO** a través del tiempo: presión pulmonar, y las ondas E y A de llenado ventricular izquierdo ($p < 0.0000$). Esto es, el cierre del **FO** se dio en pacientes cuyas cifras de **PAP** a través del tiempo, permanecieron en descenso y/o menor a 40 mmHg.

Discusión. No hay estudios previos, se cumple con lo expuesto en hipótesis, la tendencia de mantener o incrementar la presión pulmonar, tiene relación estrecha con tener un **FO** permeable a través del tiempo, la observación de la cohorte permite identificar una nueva hipótesis en relación a tiempo y cierre o permanencia del **FO**, el *timing histológico del acoplamiento de las láminas foraminales*, lo cual implicaría que existe un tiempo específico para que se unan las láminas foraminales, si no sucede, no existe acoplamiento histológico.

Índice :

	Páginas
I.- Lista de cuadros	
II.- Lista de figuras.....	
III.-Lista de abreviaturas.....	
1.- Antecedentes.....	1
2.- Justificación.....	12
3.- Objetivos.....	14
4.- Hipótesis.....	14
5.- Material y métodos.....	15
5.1 Diseño del estudio.....	15
5.2 Población de estudio.....	15
5.3 Criterios de selección.....	15
5.4 Definición operacional de variables.....	16
5.5 Equipo de Ultrasonido y Técnica	17
5.6 Plan de trabajo.....	19
5.7 Variabilidad interobservador.....	21
5.8 Análisis estadístico.....	23
6.- Consideraciones éticas y perfil de bioseguridad.....	24
7.- Resultados.....	25
8.- Discusión.....	40
9.- Limitaciones y/o nuevas perspectivas de investigación.....	45
10.- Conclusiones.....	46
11.- Bibliografía.....	48
12.- Anexos.....	57

Lista de cuadros	Página
Cuadro 1. Representación hipotética de los diferentes estudios que han reportado permanencia del foramen oval a diferentes edades.....	8
Cuadro 2. Análisis bivariado de variables continuas.....	29
Cuadro 3. Análisis bivariado de variables nominales.....	29
Cuadro 4. Relación de factores predictores para cierre o permanencia del foramen oval.....	39

Lista de figuras	Página
Figura 1. Foramen oval en la etapa fetal.....	1
Figura 2. Ejemplificación anatómica del foramen oval.....	2
Figura 3. Corte ecocardiográfico subcostal.....	18
Figura 4. Corte ecocardiográfico subcostal en tiempo real mostrando un foramen oval con aneurisma septal.....	18
Figura 5. Peso al nacimiento.....	25
Figura 6. Talla al nacimiento.....	26
Figura 7. Perímetro craneal al nacimiento.....	26
Figura 8. Diferencias de presión pulmonar en tiempo entre cierre y permanencia del foramen oval a diferentes edades.....	27
Figura 9. Comportamiento de la presión pulmonar a través del tiempo en niños con foramen oval cerrado.....	28
Figura 10. Comportamiento de la presión pulmonar a través del tiempo en niños con foramen oval abierto.....	28
Figura 11. Comportamiento de la Onda E en pacientes con foramen oval cerrado y abierto.....	28
Figura 12. Comparación de las medias de peso al nacer entre pacientes con foramen oval cerrado y abierto.....	30

Figura 13. Comparación de las medias de talla al nacimiento entre pacientes con foramen oval cerrado y abierto.....30

Figura 14. Presión pulmonar media al nacer en pacientes que cerraron el foramen oval y los que no lo hicieron.....31

Figura 15. Comparación de la media del valor de la Onda E en pacientes que cerraron el foramen oval y en los que no lo hicieron.....31

Lista de abreviaturas y símbolos

FO: Foramen oval.

FOP: Foramen oval permeable.

AD: Atrio derecho.

AI: Atrio izquierdo.

RN: Recién nacido.

DTCC: Doppler transcranial de contraste.

PAP: Presión arterial pulmonar.

SBE: Clínica Sociedad de Beneficencia Española A.C.

SCR: Sistema cardiovascular.

IC95%: Intervalo de confianza al 95%.

PQL: Penalized quasi-likelihood.

MMLG: Modelos mixtos lineales generalizados.

DEDICATORIA

A mí querida esposa **Evangie**, por tantos años de compartir proyectos conmigo, tanto personales como profesionales, con el mismo amor de siempre. A mis hijos **Ariadna y Mauricio**, los cuales no comprendían a fondo porqué Papá no podía estar con ellos todo el tiempo que duro esta travesía. A mi Mamá **Lulú** (q.p.d.) y a mi Papa **Jorge**, por haberme dado las herramientas, el amor y la libertad para proseguir el camino sin vereda.

Agradecimientos:

Mi profundo agradecimiento a los padres de los pequeños que permitieron y toleraron la duración del proyecto, que estudiara a sus hijos y que desinteresadamente acudieran a las citas con un espíritu científico que es difícil de encontrar.

A **Kiko** (MC Juan Fco Hernandez Sierra) por tener fe en el proyecto, por dar los golpes de timón necesarios para enderezar el barco, y sostener la rienda sin que se sintiera, pero sobre todo por el apoyo y la amistad.

A **Pete** (MA Peter Mandeville) por su interés y esperanza en encontrar “lo de fondo”, por su apoyo, enseñanza, y la amistad que me brinda; por todos los momentos de rompecabezas detrás del **R** (Quedo chuleta, coqueta)

A mis profesores de la Maestría y asistentes a los seminarios, los cuales pulieron no solo este trabajo con sus conocimientos y disentimientos, sino que me pulieron a mi como persona (gracias mil) Dr Toño Gordillo, Dr Martín Sanchez, Dr Valadez, Dr Santos, Dra Elsa, Dr Loredó y a la Maestra Margarita por reeducarme en el idioma español y en la redacción. A nuestra eficiente secretaria Martita, la cual siempre nos salvo de la ignominia

A mis queridísimos compañeros y cómplices de la 5ta Generación, que compartieron miles de horas clase, frustración, triunfos, derrotas, botanas y delicias exóticas a base de etanol. Al Karaoke, donde todos sacamos nuestro alter ego: Gaby, Rosy, Maru, Elvira, Mayo (nuestro psiquiatra de cabecera), JOMA, Memo, Martín y nuestro eminente odontopediatra Arturo.

Al personal de la Beneficencia Española AC, por haberme permitido realizar mi proyecto en su seno, en especial al comité directivo encabezado por el sr Conde y el Dr Pablo Sainz. A mi asistente de Investigación, la srita Carolina Escobar, y al personal que laboró en lo que fuera Cardioobgin que tanto colaboraron con el proyecto.

1. Antecedentes

El foramen oval (**FO**) es una estructura virtual intra-cardíaca, en forma de túnel, compuesta por la intersección del *septum primum* y el *septum secundum* en el atrio común embrionario y que al nacimiento presenta una tendencia a obliterarse. ^(1,2) La *Fossa ovalis* es la indentación en el septum interatrial por el lado del atrio derecho (**AD**), que permanece cuando cierra el foramen oval. ⁽²⁾

Proceso embriológico de la septación inter-atrial.

La septación atrial inicia cuando el atrio común es indentado de manera externa por el *bulbus cordis* y el tronco arterioso. La indentación tiene una membrana en forma de hoz delgada que se desarrolla aproximadamente a los 35 días de gestación. Esta membrana divide al atrio común en dos cámaras, una izquierda y otra derecha; el orificio que conecta ambas cámaras se denomina *ostium primum*. La membrana crece de la pared postero-superior hacia los cojinetes endocárdicos del canal atrio-ventricular, y forma el *septum primum*; conforme se fusionan los cojinetes endocárdicos superior e inferior, el borde cóncavo del *septum primum* se fusiona con ellos, obliterando el *ostium primum*. Antes de que esto suceda, aparece una fenestración en la parte postero-superior del *septum* que forma el *ostium secundum*. Las fenestraciones coalescen y originan una fenestración mayor.

Al mismo tiempo, otra membrana en forma de hoz se desarrolla en la pared antero-superior del **AD**, a la derecha del *septum primum* y a la izquierda de la válvula del seno venoso, crece y cubre el *ostium secundum*, permitiendo el paso de sangre porque ambas membranas no se fusionan.

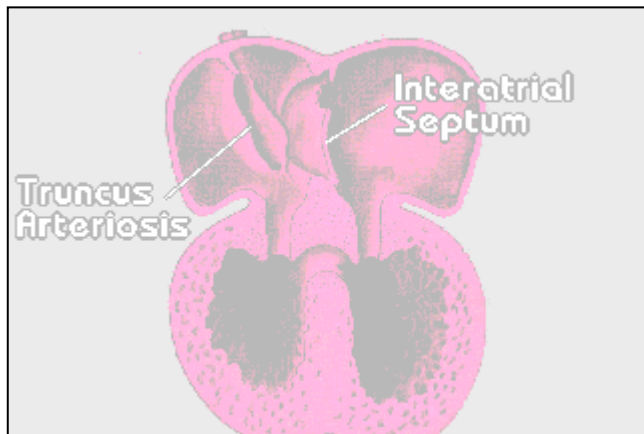


Fig. 1 Foramen oval en la etapa fetal

El *septum secundum* crece hacia el cojinete endocárdico, lo que deja sólo un área en la parte postero-superior del *septum* inter-atrial, donde el *septum primum* persiste como la membrana del **FO**. El *septum primum* desaparece de la porción postero-superior de la septación inter-atrial, y el borde del *septum secundum* forma el ribete de la *fossa ovalis*, alrededor de los 42 días de gestación^(3,4).

En la vida fetal el **FO** es crucial en el mantenimiento del gasto cardiaco. Se estima que un 40% de la sangre, que retorna de la vena cava inferior, pasa por el **FO** hacia el atrio izquierdo (**AI**) con la ayuda de la válvula del seno venoso y la *crista dividens* ⁽³⁻⁶⁾. Hacia al final de la gestación el **FO** constituye el 28-30% del área septal⁽¹⁾.

Fig. 2 Ejemplificación anatómica del foramen oval (7)

Al presentarse el nacimiento, la exclusión del circuito umbilico-placentario reduce el retorno venoso por la vena cava inferior hacia el **AD**, se incrementa la presión en él **AI** por el ingreso de sangre hacia los pulmones lo que genera un incremento de > 2 mmHg en la relación de presión entre el **AI** y el **AD**, lo cual tiende a cerrar el **FO** mediante la compresión del:

septum primum sobre el *septum secundum*.

A esto se le conoce como cierre funcional, el cual se produce teóricamente en las primeras horas de vida ^(1,2,4,5,7,8). Sin embargo, desde los estudios de Van Harreveld a mediados del siglo pasado en gatos, se pudo determinar que la -

presión de ambos atrios, si bien era igual al nacimiento y en la primera semana, para el primer mes se presenta una diferencia a favor del **AI** y en el segundo mes de vida, duplica la presión sobre la del **AD**.⁽⁸⁾

También se ha determinado que las cardiopatías congénitas presentan una relación *foramen ovale* / área del septum interatrial, estadísticamente diferente al de los niños con corazón sano, lo que predispone a un comportamiento desigual a su vez en relación con los mecanismos de cierre del **FO** en estos grupos.^(9,10)

Los niños asfixiados que requieren maniobras de reanimación también presentan diferencias en lo que se refiere a los flujos sanguíneos a través del **FO**, lo que tendría que ser evaluado por separado, ya que se supone, esto podría influir en la permanencia del **FO**.⁽¹¹⁾

Se plantean varias interrogantes, una de ellas es si el **FO** presenta un mismo índice de cierre funcional en todos los recién nacidos, y si no es así, cuales podrían ser los mecanismos que no lo permiten. De entrada, debemos suponer, por lo que se expuso, que las cardiopatías que incrementan la presión del **AD** o las alteraciones pulmonares que tienen este mismo efecto, hacen que no se presente de manera inmediata el cierre del **FO**, debido a que el cierre del mismo, ocurre por una disminución de la presión funcional en el lado derecho del corazón, lo que permite el adosamiento de la valva del **FO** hacia la *fossa ovalis*, también se podría especular lo mismo acerca de cambios en la oxigenación de los **RN**, hipoxemia, asfixia y otras alteraciones incipientes del **RN** (persistencia de circulación fetal) que alterarían de manera significativa la presión interatrial como para no permitir el cierre del **FO**. Se desconoce por qué existe en los estudios de autopsias, variabilidad en los diámetros del **FO** en adultos. Se postula que hay variaciones en el flujo transatrial prenatalmente y esto deja al nacimiento diferentes condiciones, tanto de presión como de diámetro que podrían incidir en si se cierra de manera funcional el **FO**.⁽⁸⁻¹²⁾

Hay estudios, sin seguimiento apropiado que permiten establecer que no se encuentran alteraciones patológicas ni hemodinámicas en pacientes con **FO** permeable en la niñez⁽¹³⁾ a menos que presenten alguna condición, sobre todo de origen hematológica (hemofilia, trastornos congénitos de la coagulación etc.)

lo que incrementa el riesgo de presentar alteraciones embólicas e inclusive de isquemia miocárdica. ⁽¹⁴⁻¹⁵⁾

En cuanto a los factores que podrían influir en la permanencia del **FO**, se contrastan las principales teorías que tienen relación con las presiones auriculares.

La teoría del cierre por presiones intra-atriales, proviene de los estudios en animales realizados por Van Harreveld ⁽⁸⁾ en California a mediados del siglo pasado, donde al estudiar gatos desde neonatos y hasta los 2 meses, los sacrificó y midió los grosores miocárdicos de ambos ventrículos, concluyendo que el grosor miocárdico del ventrículo izquierdo experimenta un incremento progresivo diferente al derecho y que guardaba relación con la presión atrial.

En este estudio, se afirma que los ventrículos son llenados contra su resistencia elástica por la presión atrial, por lo que hay una relación entre la elastancia y capacidad de llenado ventricular con la presión atrial, hipotetizándose que estas condiciones de “maduración” del ventrículo izquierdo con incremento de la presión del **AI**, sirven para cerrar el **FO** dentro de los 2 primeros meses.

Ching-Tsuen y cols ⁽¹⁶⁾ presentan un estudio, donde plantean la posibilidad teórica, de que el retraso en la maduración diastólica cardiaca con incremento en la media de la presión atrial izquierda, dilatación del **AI** y /o complianza elevada del ventrículo izquierdo, podrían retrasar el cierre del **FO** al nacimiento; les realizaron ecocardiogramas a 2,234 **RN**, de los cuales 1510 tuvieron el **FO** permeable (68%). Se les determinó índice de función miocárdica izquierda y a 13 pacientes al azar, de estos 2,234 se les estudió al mes de vida, dos de ellos ya no tenían **FO** permeable, sus inferencias no pueden ser válidas debido a que no hubo un diseño metodológico apropiado y la muestra de seguimiento fue mínima y seleccionada arbitrariamente.

En el 2004, Shmitz y cols ⁽¹⁷⁾ realizan un estudio con 280 niños, con seguimiento ecocardiográfico, en el cual a través de una serie de variables de función miocárdica izquierda analizados con regresión múltiple, llegaron a la conclusión que el patrón de ondas de llenado ventricular (esto es la onda E y A mitral) las cuales derivan de la presión del **AI**, experimentan un movimiento

que alcanza su pico máximo a los 2 meses de vida, con cambios en la onda E que progresan hasta alcanzar el tipo adulto después de los 6 meses.

Esta información permite suponer que los cambios tardíos en las presiones izquierdas no influyen de manera directa en la permanencia del FO. Esto hace ver que las teorías sobre la participación directa de las presiones izquierdas sobre la permanencia del **FO**, son poco plausibles debido a:

- 1) Los cambios que se registran en el atrio y ventrículo izquierdo, que permiten un incremento de la presión del **AI**, se presentan de manera rutinaria en los seres humanos.
- 2) Estos cambios de “maduración” que permiten un incremento en la presión del **AI**, permiten el cierre del **FO**, siempre y cuando este no sea insuficiente por alteraciones embrionarias.
- 3) Lo que esperaríamos encontrar como factor mecánico que impida el cierre del **FO**, sería en todo caso un incremento de la presión del **AD**.

Hipótesis de la permanencia del **FO** en relación con las presiones derechas.

Hiraishi et al ⁽¹²⁾ en los noventa, estudiaron el patrón de flujo trans-atrial en **RN** sin cardiopatía, mediante ecocardiografía con doppler color y pulsado y encontraron que en las primeras horas de vida el 92% tenían flujo a través del **FO** y a los 5 días solo el 47% tenían flujo a través del **FO**. Al analizar el flujo transatrial y compararlo con gradientes de presión y flujo del ducto arterioso, concluyeron que el cortocircuito de izquierda a derecha en las primeras horas postnatales incrementa la frecuencia y magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha del **FO**. En la mayoría de sus pacientes, predominó el flujo de izquierda a derecha sobre el de derecha a izquierda, en diástole; sin embargo, en pacientes normales que presentaron regurgitación tricuspídea moderada, el flujo fue de derecha a izquierda, lo que impediría la fusión de la valva del **FO**.

El gradiente de presión inter-atrial, el cual puede determinar la dirección y duración del flujo a través del **FO** puede estar afectado por: a) la diferencia en distensibilidad de ambos ventrículos, b) la capacitancia de los sistemas venosos pulmonares y sistémicos, c) la regurgitación tricuspídea y/o d) la persistencia de flujo ductal. Aunque la regurgitación tricuspídea parece jugar un papel en la permanencia del **FO** a través de flujos y presiones, no queda claro el papel que realmente desempeña ni como interactúa con otros fenómenos, sin embargo sirve de base para la hipótesis que se presenta en este proyecto de investigación, esto es, que la presencia de regurgitación tricuspídea que traduzca un incremento en la presión atrial derecha, sería suficiente para impedir que el foramen oval se oblitere ^(7,12).

Numerosos autores informan que la incidencia final de **FO** en adultos es de aproximadamente 25%, con una variación del 30 al 40% en los primeros 5 años de vida e incluso se afirma que el cierre anatómico o definitivo se observa desde los 3 meses hasta los dos años ^(1,4-6) sin embargo, ninguno proporciona fuentes concretas y fidedignas de cómo se llega a estas cifras. Es de notar que la gran mayoría citan el trabajo de Hagen et al ⁽¹⁸⁾ donde se analizan de manera retrospectiva, 965 especímenes cardíacos de autopsias de la Clínica Mayo, seleccionadas, sin una definición clara de los parámetros que constituyen un verdadero **FO** a diferencia de una incompetencia de este o incluso de verdaderos defectos inter-atriales. Algunas de sus piezas, presentaron defectos del septum interatrial de hasta 19 mm, lo cual constituiría una comunicación inter-atrial grande ⁽¹⁸⁾

Al respecto, el estudio de Fukazawa et al ⁽¹⁹⁾ revisando el cierre de comunicaciones inter-atriales, evaluaron a un grupo de neonatos con “defectos interatriales” durante un año y se revisa su porcentaje de cierre. Muchas de estas “comunicaciones interatriales” tenían un diámetro menor a 4 mm, por lo que se podría suponer fueron erróneamente diagnosticadas y en realidad eran FO.

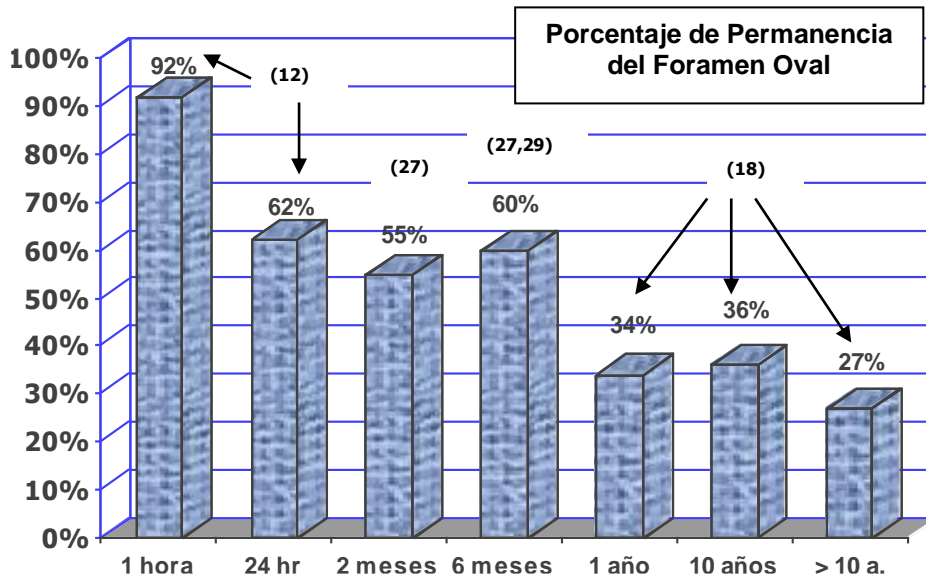
Las comunicaciones interatriales pueden tomar varias formas, no todas involucran de manera directa o completa el septum interatrial, solo aquellas que

son producidas por deficiencias del piso de la fosa oval representan verdaderos defectos septales.^(20,21) Esto es trascendente, ya que estudios observacionales previos, donde se describe la “historia natural” del cierre de defectos septales, mezclan los **FO** con defectos septales verdaderos.^(22,23) Inclusive se describen las diferencias en los “defectos septales” que cerraron en los primeros años con aquellos que no lo hicieron, y esto era debido a que algunos de estos lo hacían debido a su menor tamaño con significancia estadística⁽²⁴⁻²⁶⁾

Hay pocos estudios de seguimiento de **FO**, uno de estos es el de Connuck et al⁽²⁷⁾, el cual muestra el seguimiento ecocardiográfico de una cohorte de **RN** que fungía como grupo control de un trabajo sobre efectos de la exposición materna a cocaína en el corazón fetal. Se incluyeron 102 recién nacidos, a término, sin alteraciones, la primera evaluación se llevó a cabo a las 28 +/- 11 horas de vida, encontrando 62% con **FO**, sin diferencias en cuanto a género, los modelos predictivos usados mostraron que no había diferencia significativa en la proporción de **FO** en las primeras 60 horas de vida. Al seguimiento (88 pacientes) 55% tenían **FO** entre los 2 y los 6 meses de vida, aunque no hubo diferencias en relación con género ($p=0.60$), en el modelo de regresión logística, la tendencia lineal a través del tiempo fue diferente entre masculino y femenino ($p = 0.033$). Esto fue consistente, con un estudio en adultos, realizado en el 2001 por Arquizan et al⁽²⁸⁾ donde se quería determinar si los pacientes con embolia cerebral +/- **FO**, tenían parientes en primer grado con o sin **FO**, ajustando por género, se estimó que la posibilidad de tener un familiar con **FO** permeable, sin diagnóstico previo era mayor en mujeres, con un OR de 9.8 (IC 95% 2 – 47.9) $p<0.01$.

Guntheroth y cols.⁽²⁹⁾ extrapolando la información de los estudios de adultos, donde se demuestra que el **FO** permeable en asociación con aneurismas septales, red de Chiari prominente (remanente embrionario de la válvula de resguardo del seno venoso) y/o incompetencia del **FO** están relacionados con embolismo cerebral, estudiaron ecocardiográficamente a 106

RN a quienes siguieron por 6 meses, 80 (75%) tenían flujo ductal persistente relacionado a prematuridad, solamente 4% tenían aneurisma septal y 2% tenían red de Chiari prominente, no informan porcentaje de cierre a los 6 meses.



Cuadro 1 Representación hipotética de los diferentes estudios que han reportado permanencia del FO a diferentes edades

La manera de hacer diagnóstico de foramen oval permeable en los adultos difiere de cómo se hace en **RN** y niños. En la mayoría de los adultos se presenta una “mala ventana” transtorácica, lo que significa que técnicamente no es factible determinar permeabilidad o no del septum interatrial; mediante la aplicación del ultrasonido en el tórax, por lo que se han utilizado diversas técnicas diagnósticas ^(30,31), que van desde los parámetros electrocardiográficos como en el estudio de Ay y cols ⁽³²⁾ donde se intentó darle un peso específico al empastamiento de la onda r en DII-DIII y AVF, como diagnóstico presuntivo de **FO** permeable asociado con embolismo cerebral, con una razón de probabilidades baja (0.8) hasta las técnicas más avanzadas de ecocardiografía como la forma transesofágica y los medios de contraste en ecocardiografía hasta los estudios de doppler transcranial de contraste (**DTCC**).

Job y cols ⁽³³⁾ compararon la técnica transesofágica contra el **DTCC** para evaluar **FO** permeable en adultos con embolismo cerebral encontrando una sensibilidad del 89% y una especificidad del 92% para el **DTCC**. Ya que se ha

demostrado que la ecocardiografía transesofágica de contraste es el estándar de oro “práctico” para el diagnóstico de **FO**, (en adultos) comparado con hallazgos de autopsia, ⁽³⁴⁾ y por encima de la ecocardiografía transtorácica convencional. ⁽³⁵⁾

En los neonatos y niños pequeños esta dificultad no existe debido a que se cuenta con una “ventana natural” que permite la visualización sin dificultad técnica de la zona interatrial. Esto se logra colocando el transductor en la zona subxifoidea, lo cual es considerado el patrón de oro en niños. ⁽³⁶⁻³⁸⁾

El interés de conocer la prevalencia del **FO** obedece a que en adultos jóvenes, se presentan diversos estudios que lo han relacionado con una serie de alteraciones, las cuales van desde infartos cerebrales criptogénicos, eventos de isquemia cerebral transitoria, embolismo paradójico, enfermedad por descompresión en buzos y clavadistas, hasta migraña y síndromes oscuros como “*platypnea-orthodeoxia*”. ^(30,31)

Al analizar a los pacientes con **FO** permeable y embolismo cerebral, se ha determinado que no hay diferencias raciales o étnicas con respecto a la presencia y frecuencia de este fenómeno. ⁽³⁹⁾ Por el contrario, sí hay diferencias respecto a las condiciones anatómicas y funcionales, que explican la probabilidad de presentar embolismo cerebral debido a un **FO** permeable. Esto es un motivo actual de discusión, sin embargo, hay evidencia de una asociación entre el embolismo cerebral paradójico-criptogénico y la presencia de un **FO** ⁽⁴⁰⁻⁵¹⁾.

Dentro de las diferencias que pudieran determinar un mayor riesgo de embolismo asociado a **FO** destacan el tamaño del **FO** >5 mm ^(40,41) y la presencia de aneurisma septal y/o red de Chiari, aunque estos últimos se presentan con una baja frecuencia en adultos (< 0.5%). ^(31,42-46) El único estudio que contrasta con lo anterior es el de Fox y cols. ⁽⁴⁷⁾ donde reportan 165 pacientes consecutivos con diagnóstico de embolismo cerebral criptogénico y muestran 59 pacientes con **FO** permeable, de los cuales el 52% tenían aneurisma septal. Quizá las diferencias más importantes sean de definición, para determinar a qué le llaman los investigadores aneurisma septal ya que las

definiciones ecocardiográficas son precisas (presencia de una válvula redundante del FO que permita su extensión más allá de la mitad del AI), pero en los diferentes estudios comentados no se registra con precisión.

Lo que está más claro es que la permanencia de un **FO**, aunado a ciertas condiciones hemodinámicas es capaz de producir embolismo cerebral y que el riesgo disminuye con medicación antiplaquetaria o cierre del **FO** por cateterismo.^(48 - 50) La frecuencia de **FO** permeable es de alrededor del 25% en los estudios de prevalencia en pacientes con embolismo cerebral, sin embargo en un estudio por Agmon y cols ⁽⁵¹⁾ compararon la frecuencia de **FO** en pacientes con eventos embólicos cerebrales versus controles sanos. Se analizaron 334 pacientes con embolismo encontrando 19% con FOP y en 345 controles sanos una incidencia del 25%. Esto podría indicar que la asociación se presenta en pacientes seleccionados por tener embolismo cerebral, sin embargo, se podría especular que aún no lo presentan.

En cierto tipo de actividades como el buceo o la práctica de los clavados se encuentra una relación directa entre la prevalencia de **FO** y enfermedad por descompresión.^(52,53) El estudio más significativo es el de Torti y cols.⁽⁵²⁾ los cuales estudiaron a 230 buzos, donde 63 (27 %) tenían **FO** por ecocardiografía transesofágica, y de éstos 18 (29%) habían experimentado más de 1 evento mayor de descompresión versus 10 (6%) sin **FO** (p=0.016).

En otros padecimientos se ha intentado relacionar la permanencia del **FO**, uno de los más recientes es la migraña. Reisman y cols ⁽⁵⁴⁾ en un estudio retrospectivo y descriptivo, estudiaron 162 pacientes con embolismo cerebral paradójico y **FO**, que habían ingresado para cierre por cateterismo del **FO**; de éstos, 57 tenían episodios de migraña y 39 presentaban aura. Al corregirles el **FO** por cateterismo, tuvieron significativamente menos episodios de migraña (p=0.001) 28/50 no tenían ya migraña y en 7/50 se habían disminuido de manera significativa los episodios.

Beda y Gill publican en 2005 un artículo resumiendo los hallazgos de varios estudios que involucran **FO** y migraña, desde estudios de casos y controles hasta cohortes, concluyendo que se presenta una tendencia, estadísticamente significativa para esta asociación sobre todo en lo que se refiere a migraña con aura⁽⁵⁵⁾.

El futuro de este tipo de alteraciones derivadas de tener un **FO** permeable, es por un lado el tratamiento efectivo, con refinamiento de las técnicas de manejo a través de cateterismo y por otro el intentar determinar la verdadera prevalencia y los factores que permiten identificar de manera temprana a estos pacientes. ^(30,56 - 59).

2.-Justificación

El permanecer con un **FO** permeable en la etapa adulta, parece ser una situación de riesgo para discapacidad posterior y eventos de embolismo cerebral, enfermedad por descompresión y migraña. Este es un fenómeno cada vez mejor estudiado y documentado en la etapa adulta; inclusive han existido avances significativos en cuanto a métodos diagnósticos y actualmente existen modalidades de tratamiento cada vez más seguras y eficaces, como lo es el cierre de **FO** por cateterismo; sin embargo poco se ha dilucidado en cuanto a la permanencia del **FO** en niños, lo cual tiene implicaciones fisiológicas e inclusive etiológicas, ya que desconocemos cuales son las consecuencias de que no se realicen los pasos habituales naturales para el cierre de esta estructura fetal. A la fecha no conocemos, con la tecnología actual el tiempo del cierre del **FO**, ni las condiciones que permiten su cierre o que predisponen a la permanencia.

La presente investigación podría permitir tener conocimiento *de novo* sobre los mecanismos que modulan el **FO**, ayudando a entender lo que parecería ser el mecanismo mejor hipotetizado que podría incidir en que algunos seres humanos permanezcan con un orificio posterior a su primer año de vida, como lo es el incremento de las presiones derechas; podríamos caracterizar mejor a aquellos que presentan un **FO** permeable y determinar los riesgos que esto podrá implicar, como presentar migraña con aura o el embolismo cerebral paradójico en otros estudios.

En la actualidad no existen estudios en niños que enfoquen específicamente las preguntas de investigación planteadas en este trabajo, esto es, el tiempo de cierre del **FO** y si la presión pulmonar juega algún papel en el cierre o permanencia del mismo.

Al no tener información acerca de los mecanismos por los cuales existe el fenómeno natural de cierre del **FO**, no podemos saber cuáles son los factores que influyen en su persistencia y por tanto no es posible prevenir que esta condición prevalezca, asimismo desconocemos si el tener un **FO** en la niñez tenga alguna repercusión.

Dentro del análisis de la literatura, parece ser que la permanencia del **FO** es una condición frecuente, hasta el 25 % después del primer año de vida, sin embargo, los estudios se han realizado en poblaciones altamente seleccionadas, ya que eran pacientes estudiados por el evento de embolismo cerebral y puede existir sesgo ya que no tenemos información adecuada del fenómeno en poblaciones no seleccionadas.

3.- Objetivos

Principal:

Determinar la capacidad predictiva de la **presión arterial pulmonar (PAP)** medida ecocardiográficamente sobre la permanencia del **FO** en recién nacidos seguidos hasta los 9 meses.

Secundario:

3.1- Describir el tiempo de cierre del **FO** en niños durante los primeros 9 meses.

Exploratorios:

3.2 Conocer el lapso de cierre o permanencia del **FO** en relación al género, en el transcurso de los primeros 9 meses de vida.

3.3 Describir la prevalencia de fenómenos embrionarios, relacionados con el foramen oval que se manifiesten de manera intracardiaca en la cohorte estudiada.

3.4 Caracterizar estadísticamente un método apropiado para predecir el comportamiento de ciertas variables en relación con cierre o permanencia de **FO**.

4.- Hipótesis de la investigación:

Los valores de la presión arterial pulmonar en niños que presentan cierre del foramen oval antes de los 9 meses son menores que los valores de la presión arterial pulmonar en niños que no se demuestra cierre del foramen oval en los primeros 9 meses de la vida.

5.- Material y métodos

5.1 Diseño del estudio: Se trata de un estudio de cohorte prospectivo.

5.2 Población de estudio: El estudio se realizó en **RN** aparentemente sanos, a término, que ingresaron al área de cuneros de la clínica “Sociedad de Beneficencia Española AC” (**SBE**) en las primeras horas de vida.

5.3 Criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- ▼ Aceptación por parte de los padres y/o tutores de los recién nacidos de la participación de sus hijos en el estudio mediante consentimiento informado.
- ▼ **RN** a término, con peso adecuado a la edad gestacional, entre las 37 y 42 semanas de gestación
- ▼ **RN** con menos de 48 hrs de vida al momento de la inclusión.
- ▼ **RN** que hayan nacido en la **SBE**

Criterios de exclusión:

- **RN** cuyas madres recibieron medicamentos (*) que influyeran en el sistema cardio-respiratorio (**SCR**) de los mismos, (*) beta-bloqueadores, simpático-miméticos, beta-agonistas.
- **RN** cuyas madres tuvieron enfermedades crónicas (*) que pudieran influir en el **SCR**.(*) de los RN. Diabetes mellitus, Lupus eritematoso sistémico y enfermedades relacionadas, Hipertensión crónica, etc
- **RN** que presentaron malformaciones cardíacas al momento del primer ecocardiograma.
- **RN** que requirieron maniobras avanzadas de reanimación, fuera del secado y aplicación de oxígeno.

5.4 Definición operacional de variables:

Variables de estudio:

Variable dependiente:

Permanencia del foramen oval en el transcurso de un año (Escala Dicotómica [Si-No]).

Se refiere al estudio ecocardiográfico seriado mediante el cual se corrobora si existe paso de color a través del septum interatrial. La no permanencia o cierre significa la ausencia del paso del color a través del septum interatrial en mínimo 2 ocasiones. Se realiza un seguimiento ecocardiográfico a intervalos definidos en la cohorte de recién nacidos, donde se registra a aquellos que presenten foramen oval permeable, dentro de las primeras 48 hrs de vida y posteriormente registrando las mediciones del foramen oval y su cierre definitivo o no. A aquellos que se determine el cierre se continúa registrando hasta el año de vida

Variable independiente:

Presión pulmonar inferida por ecocardiografía. (Escala continua)

Al momento que se realiza el ecocardiograma, se registra la estimación ecocardiográfica de la **PAP**; a través de la válvula tricuspídea mediante el jet de regurgitación valvular, se aplica el ultrasonido doppler continuo y se registra en mm/hg según técnicas ya estandarizadas (60-62). Se realiza cada medición en tres ocasiones y se toma el promedio.

Variables exploratorias:

Género (Escala dicotómica) [femenino, masculino]

Fenómenos Embriológicos en AD (Escala dicotómica) [Presencia ó Ausencia] aneurisma de la válvula del FO y/o Red de Chiari.

5.5 Equipo de ultrasonido y técnica:

Los estudios se realizaron con un ultrasonido Philips Envisor HDI (Philips Ultrasound Andover, Michigan EEUU) el cual cuenta con un transductor lineal de 3 a 8 MHz.

Se realizó un rastreo de imagen en el corte ecocardiográfico subcostal o sub xifoideo para la visualización del *septum* interatrial, o sea imágenes ecocardiográficas denominadas “cortes” que representan de manera visual una parte del corazón. Se determinó la integridad o no del *septum* interatrial y se aplicó el doppler color pulsado para la determinación del flujo a través del **FO** y poder analizar el cortocircuito en sístole y diástole. ^(12,36-38,63) Asimismo se realizó un corte ecocardiográfico paraesternal cuatro cámaras, que permitió analizar la válvula tricúspide y determinar si existía regurgitación a través de la misma. Con el doppler color continuo, se determinó la estimación de la presión pulmonar, en tres ocasiones y se registró el promedio.

La relación que existe entre la presión pulmonar sistólica cercana a la real, estimada por cateterismo directo de la arteria pulmonar y la inferida por métodos indirectos como la ecocardiografía con doppler quedó establecida desde la década de los noventas del siglo pasado en un estudio de Skinner y cols ⁽⁶⁴⁾ donde se compara esta relación de manera directa en un grupo de niños cardiopatas, practicándoseles un cateterismo midiendo la presión pulmonar y comparándolo con medición estimada por eco cardiografía doppler usando la ecuación modificada de Bernoulli ($\Delta p = 4v^2$). Existe una correlación elevada ($r=0.95$) entre la medición directa y la medición doppler, se encontró una tendencia no significativa a subestimar la presión por 2 mmHg promedio por el método doppler, los intervalos de confianza al 95% (**IC95%**) para la velocidad doppler fue de -0.41 a + 0.26 m/sec. También se estimó la variabilidad ínter observador (2 observadores) donde se apreció un coeficiente de repetibilidad de 6.3 mmHg (**IC95%** de 4.7 a 9.5 mmHg) o 0.26 m/sec (**IC95%** 0.18 a 0.5 m/seg).

Los dos cortes ecocardiográficos, esto es, el sub-xifoideo y el cuatro cámaras utilizados son suficientes para determinar si existe alguna anomalía en la estructura cardíaca y de los grandes vasos en niños. ⁽⁶¹⁾

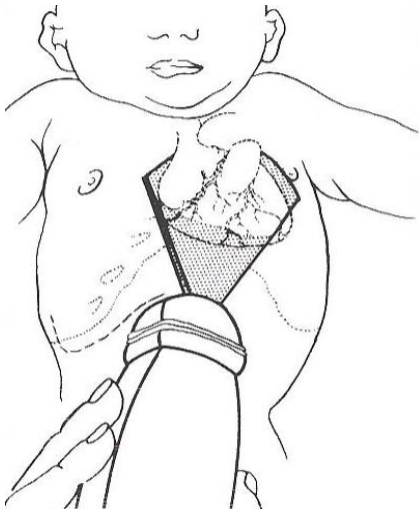


Fig.3 Corte ecocardiográfico subcostal ⁽⁶⁰⁾

Fig.4 Corte ecocardiográfico subcostal en tiempo real mostrando un foramen oval permeable con aneurisma septal ⁽⁷⁾

5.6 Plan de trabajo:

1. Se realizaron hojas de recolección de datos implementándose un programa de información para médicos y pacientes.
2. Se realizó un estudio piloto para determinar errores en la captación de datos; se determinó el tiempo para realización de los ecocardiogramas y se calculó la consistencia Inter-observador.

Programa de trabajo del protocolo

1. El personal de enfermería de la **SBE**, de las áreas de labor y cuneros se capacitaron para avisar al investigador principal de la probable entrada de candidatos a la cohorte.
2. Al tener conocimiento de un probable candidato con los criterios de inclusión, el investigador principal, llenó la hoja de información (ver anexos), del expediente clínico, se comunicó vía telefónica con el pediatra tratante y realizó una entrevista personal con los padres, donde se le explicó a detalle el proyecto, se le dio un tiempo variable para recolectar posteriormente la hoja de consentimiento ya firmada.
3. Se realizó el ecocardiograma inicial en el gabinete de cardiología, antes de las 48 hrs de vida extrauterina de los pacientes que tenían los criterios de inclusión y su hoja de consentimiento informado firmada, donde se determinó si presenta o no el **FO** permeable, así como se les realizó la medición de la **PAP** y se registró si presenta regurgitación tricuspídea. Todos los estudios fueron grabados en VHS.
4. Se integraron estos últimos recién nacidos al programa de seguimiento que consiste en ecocardiogramas seriados, los cuales son realizados en un gabinete fuera de la **SBE** (CardioObgin) a intervalos determinados a lo largo de 9 meses (1,3,6 y 9 meses). El equipo de CardioObgin es idéntico al de la **SBE**.

5. A los padres se les realizaron preguntas en relación con infecciones y toma de medicamentos de los pacientes al inicio de cada medición (ver Anexo 2).

6. Al finalizar el primer estudio, se registró al paciente en un sistema de seguimiento el cual constaba de la asignación de un sobre numerado donde se integraba su cuestionario/hoja de recolección (Anexo 1), su hoja de consentimiento informado y se le colocaba una calcomanía exterior que indicaba el número de ecocardiogramas que se habían realizado. Se le extendía un pase firmado por el investigador principal con los datos de CardioObgin, y finalmente se le registraban sus datos en la libreta de seguimiento.

7.- La asistente principal del Investigador fue la Srita. Carolina Escobar, la cual conocía el protocolo y era la encargada principal del manejo del directorio de la cohorte. Se contaba para este fin con una oficina dentro de CardioObgin donde se tenía un rotafolio numerado que permitía tener información de los nacimientos y fechas importantes de la cohorte.

8.- La Srita. Escobar llamaba por teléfono a los padres de los pacientes, conforme se acercaba la fecha de su seguimiento, y les programaba la cita correspondiente.

9.- Cuando el paciente acudía a seguimiento, se le interrogaba por consumo de medicamentos y presencia de infecciones, se extraía una tarjeta nueva donde se colocaban los datos obtenidos y se entregaba a la Srita. Escobar la cual introducía la tarjeta al sobre y colocaba la calcomanía correspondiente. Al finalizar el estudio se le otorgaba nuevamente un pase con la fecha asignada para su seguimiento.

5.7.- Variabilidad inter-observador:

Método:

Con la finalidad de determinar la variabilidad que podría existir en las mediciones ecocardiográficas, se contó con la presencia de un asesor externo, (Dr. José Luis Arenas León, Cardiólogo Clínico, Ecocardiografista) ajeno al protocolo.

Se escogieron 10 niños en una muestra por conveniencia (incorporados al momento de su solicitud de ecocardiograma en un Hospital o Gabinete y del cual el investigador principal era el ecocardiografista encargado) se les solicitó a los médicos tratantes y a los familiares su autorización verbal para realizar las mediciones requeridas por ambos cardiólogos. La edad de los pacientes osciló desde prematuros de 34 semanas, hasta pacientes de 3 años.

Una vez captado el paciente, se llamó al asesor externo y antes de su llegada, el investigador principal realizó el ecocardiograma solicitado y observó si existía presencia o no de foramen oval, asentándolo por escrito, grabándolo y tomando una foto de la imagen. Asimismo, se midió en mínimo 3 ocasiones la presión pulmonar sistólica, por regurgitación tricuspídea, grabándose la medición final y tomando una foto con la presión en mm/Hg. Una vez concluido, inmediatamente se llamó al asesor externo para que determinara el mismo patrón de eventos descritos con anterioridad con la conclusión de fotografías de las mediciones. Al finalizar se compararon, por pares, de cada paciente, las fotos, tanto del septum interatrial y lo descrito por cada uno, como la medición de la presión pulmonar visualizada en cada foto.

Resultados:

A continuación, se exponen los resultados obtenidos de la evaluación de los 10 pacientes, inicialmente si está permeable o no el **FO** y posteriormente las observaciones pareadas de la presión pulmonar sistólica.

Se calculó con kappa de Cohen, para la variable **FO** presente/ausente, determinándose un valor de 1, de 10 casos; en 10 existió concordancia. En lo que respecta a la **PAP**, se calculó el coeficiente de correlación intraclase, mediante el programa estadístico SPSS versión 12, de 0.981 con intervalos de confianza al 95% de 0.926 hasta 0.995

Se aprecia que existe una correlación casi perfecta, según criterios para evaluación de concordancia de Landis & Koch.

5.8- Análisis estadístico:

Se elaboró un análisis descriptivo de los datos obtenidos con el programa estadístico JMP versión 4.1. Se realizó análisis bivariado de las principales variables, calculándose *t* de student para variables continuas y chi cuadrada para variables nominales.

Los datos concernientes a la presión pulmonar en el tiempo fueron evaluados con medidas repetidas. Se realizó un análisis de modelos mixtos generalizados ⁽⁶⁵⁾ para determinar la asociación entre la presión pulmonar sistólica inferida ecocardiográficamente (medidas al nacimiento, uno, tres, seis y nueve meses de edad) y la permanencia del foramen oval (variable de desenlace dicotómica).

Dentro del modelaje mixto, se utilizó un método aproximado llamado *penalized quasi-likelihood (PQL)* ⁽⁶⁶⁾ el cual permite un algoritmo conceptualmente simple que reduce al máximo la estimación de verosimilitud para modelos de **(MMLG)** y permite estimar la dispersión real de los datos. Para el análisis de **MMLG-PQL** se utilizó el programa estadístico R versión 2.4.1.

Análisis Complementario

Para analizar lo concerniente a la predicción y al papel de las interacciones de las diversas variables estudiadas se recurrió al método de partición de árboles o *recursive partitioning using regresión trees*; ⁽⁶⁷⁻⁶⁸⁾ lo cual permite manejar posibles relaciones no lineales entre covariables y respuesta.

Debido al modelaje estadístico de **MMLG**, que permite evaluar las variables en el tiempo como sujetos de estudio, no existe en la actualidad un método para determinar el tamaño de la muestra por lo que se consideró adecuado tener, de manera arbitraria más de 50 sujetos de estudio en la cohorte, lo cual, al ser multiplicado por los 4 tiempos de medición, nos dan más de 200 repeticiones, considerado suficiente para explicar el fenómeno en el tiempo.

6.- Consideraciones éticas y perfil de bioseguridad

Se proporcionó información adecuada a los médicos responsables y a los padres de los recién nacidos incluidos en la cohorte, Se explicaron los beneficios y el compromiso de participar. Se solicitó por escrito el consentimiento informado de manera voluntaria y consciente de los padres (ver Anexo III), además se explicó detalladamente el procedimiento a seguir y se dejó en claro que el estudio podía abandonarse en cualquier momento si se deseaba, de acuerdo a las normas éticas de la Asamblea Médica Mundial (Helsinki 1964), con revisión en 1965,1985, y 2000, y las guías de la Academia Americana de Pediatría, así como la Ley general de salud de México, para la inclusión de niños en estudios clínicos ^(69,70).

En lo que respecta a bioseguridad referente al uso de ultrasonido para la evaluación de los pacientes de manera seriada, se dispondrán las medidas recomendadas por el Instituto Americano de Ultrasonido en Medicina y que hacen referencia al principio **ALARA**, por sus siglas en inglés que significan: **As Low As Reasonably Achievable** (tan bajo como sea razonablemente lograr). Esto significa nunca tener más de 100 mW como potencia ultrasónica de salida acústica y mantener los índices mecánico y térmico por debajo de 1, lo cual se encuentra establecido como los parámetros ideales de bioseguridad. ⁽⁷¹⁾

7. Resultados:

La cohorte inició el día 27 de Julio de 2006, y terminó el 15 de Octubre del 2006. Se incluyeron 57 pacientes; de los cuales 54 finalizaron los 4 tiempos de medición y seguimiento, con una pérdida de 3 pacientes, uno al tiempo 1 y dos al tiempo 2 de estudio.

El análisis descriptivo de las principales variables se presenta a continuación:

En relación a la forma de nacimiento, el 63% (N=33) nació por cesárea. El 51% (N=29) son del sexo masculino.

Las variables somato métricas (peso, talla y perímetro craneal al nacer) de la cohorte se muestran en las siguientes gráficas, con su estadística descriptiva. Para cada variable se realizó la prueba de shapiro-wilk para demostrar normalidad de los residuos de los datos, así como la prueba de Brown-forsythe para determinar si existía homogeneidad de las varianzas. En la parte superior de las gráficas, se puede apreciar que existen diagramas de caja que demuestran la media, la mediana, el mínimo, máximo y los outliers o mediciones que se alejaron lo suficiente de la media para ser considerados dentro del análisis.

Peso al Nacimiento

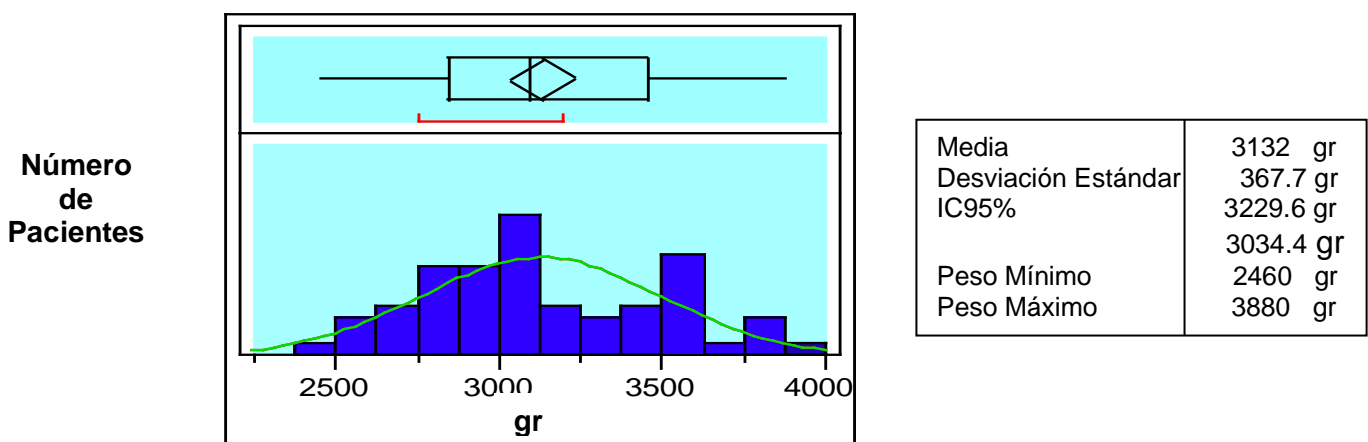


Fig.5 grafico de barras de peso al nacer.

Talla al Nacimiento

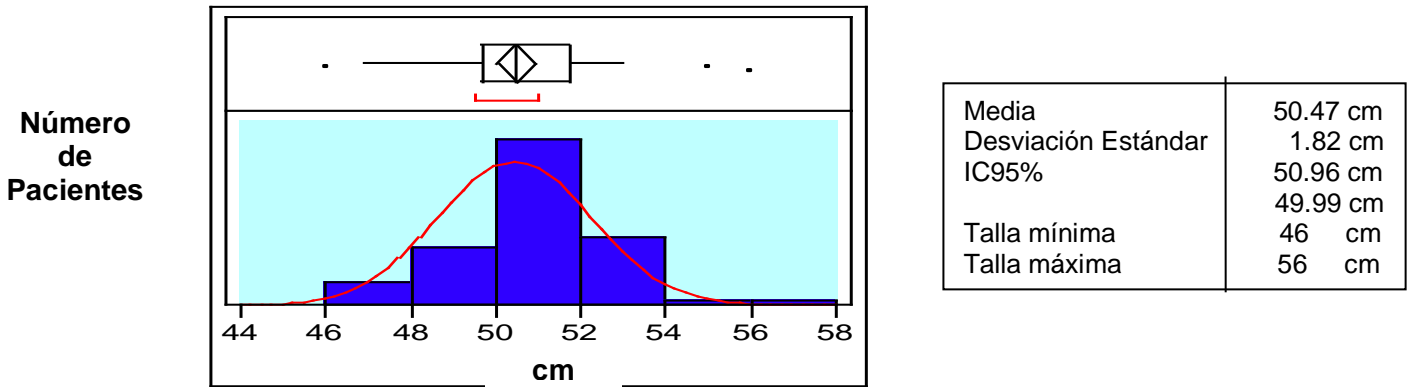


Fig.6 gráfico de barras de talla al nacer.

Perímetro Craneal al Nacimiento

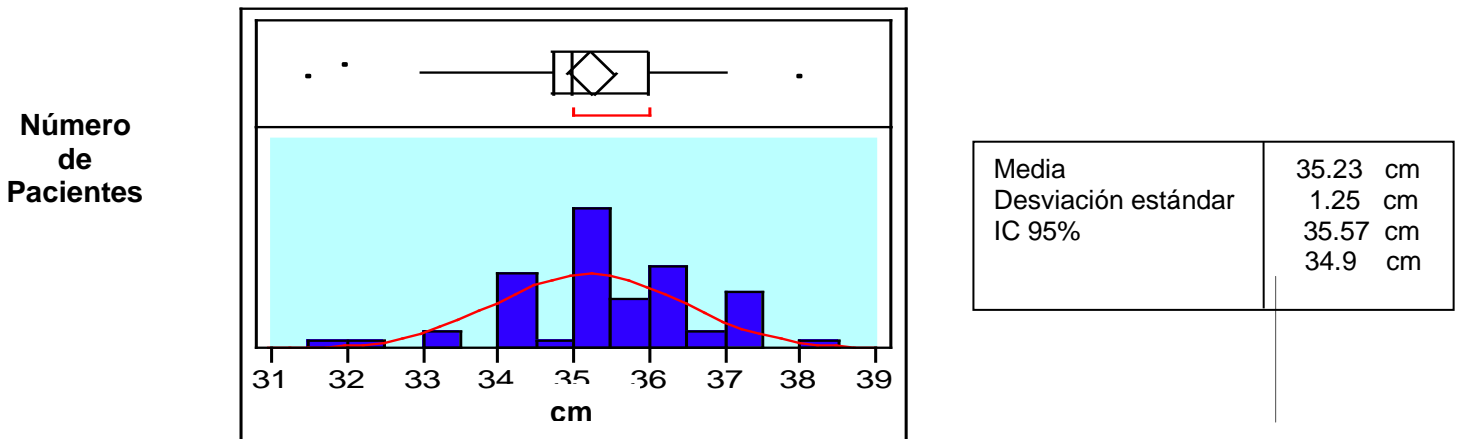


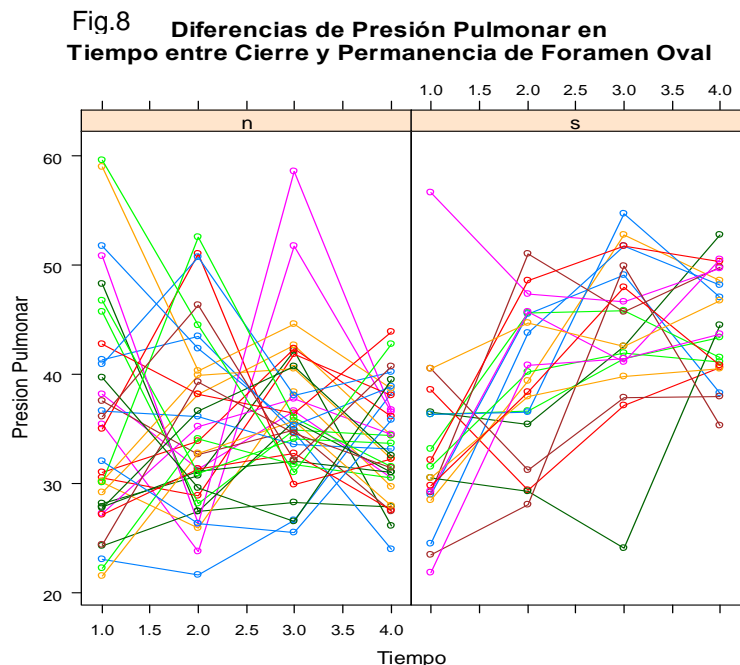
Fig.7 gráfico de barras de perímetro craneal al nacer.

La primera medición de la cohorte fue antes de las 48 horas de nacidos, la media fue de 27 hrs con intervalos de confianza al 95% de 23 y 30 horas, mínima de 9 y máxima de 48 hrs. La segunda medición presentó una media de 38 días con intervalos de confianza al 95% de 35 y 40 días mínimo de 26 y máximo de 62 días (1 - 2 meses). La tercera medición tuvo una media de 116 días con intervalos de confianza al 95% de 110 - 121 día, mínimo de 87 y máximo de 162 días (entre 3 y 5.5 meses). La cuarta medición presentó una media de 250 días con IC95% de 237 y 261 días, mínimo de 124 días y máximo de 344 días (entre 5 y 11 meses).

A la primera medición, se presentaron 24 pacientes (46%) con fenómenos en el atrio derecho, el 80% corresponde a la persistencia de una ---

red de Chiari. El 100% presentó regurgitación tricuspídea de diferentes grados, en las cuatro mediciones. El 44% (23 pacientes) presentaron una persistencia ductal en la primera medición, sin embargo, no se detectó persistencia ductal, en ningún paciente en los tiempos subsecuentes.

El foramen oval permaneció permeable en los 57 pacientes a la primera medición, para la medición dos, se visualizó a 2 pacientes con cierre del **FO**, en la tercera medición, 26 pacientes habían presentado el cierre del **FO** y a la cuarta medición, 34 pacientes permanecieron con el **FO** cerrado, lo cual deja a 20/54 (37%) con el **FO** abierto, esto con la consideración de que se corroboró que los pacientes permanecieran con esa condición por más de 2 ocasiones.



Se puede apreciar que existe una gran variabilidad desde las primeras horas de la vida en niños calificados como “normales” y ésta se modifica hasta la cuarta medición siguiendo un patrón cambiante y dinámico y no un patrón estático o predecible. En cuanto a la presión pulmonar en relación con si cerró o no cerró el **FO**, vemos las siguientes figuras, donde la presión pulmonar está en mmHg y la letra **n** representa el **FO** cerrado y la letra **s** la presencia de un **FO** abierto.

Fig.9 Comportamiento de Presión Pulmonar A Través del Tiempo en Niños con Foramen Oval Cerrado

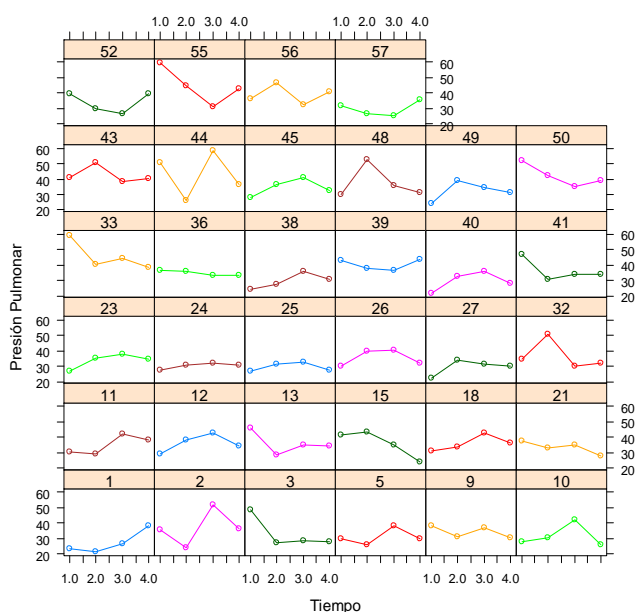
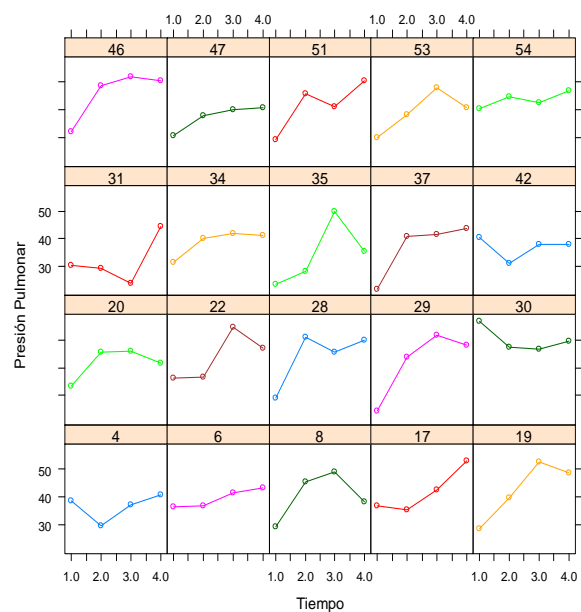


Fig.10 Comportamiento de Presión Pulmonar A Través del Tiempo en Niños con Foramen Oval Abierto

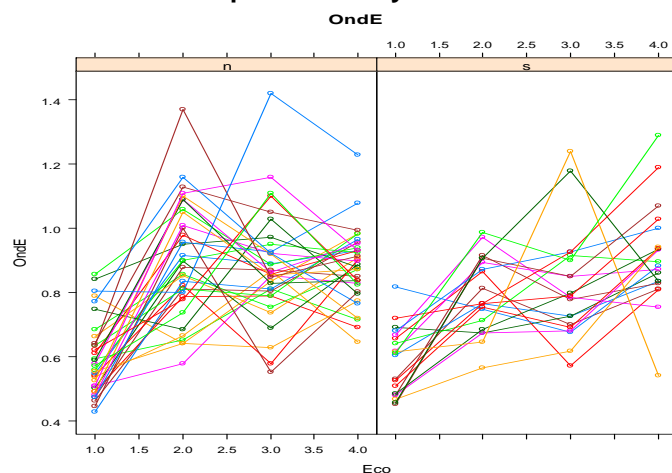


Es posible observar que el comportamiento tiende a ser diferente, una vez que separamos a los niños que presentaron cierre de **FO** de los que no, la tendencia final era más alta en mmHg para los que permaneció abierto el **FO**.

Podemos apreciar en la siguiente figura el promedio de presión pulmonar de toda la cohorte en los 4 tiempos de estudio expresado en mmHg.

Una de las variables exploratorias que se estudió fue la onda E determinada por el doppler en la válvula mitral y la cual corresponde a la relación que existe entre el atrio y el ventrículo izquierdos en términos de presión, volumen y complianza. Los resultados se expresan en la siguiente figura y están cifrados en velocidad de doppler (metros/segundo):

Fig. 11 Comportamiento de la onda E en los pacientes que cerraron y no el FO



En esta figura podemos observar que no existe tanta diferencia visual entre ambos grupos, pero entre la tercera medición y la cuarta existe una diferencia que parecería notoria, determinando una mayor velocidad en aquellos que no cerraron el **FO**.

Para determinar la importancia que podían presentar ciertas variables que nos permitirían realizar un modelaje estadístico más dirigido se decidió explorarlas mediante un análisis bivariado, las variables analizadas fueron: Peso al nacer, talla al nacer, presión pulmonar al nacer y la onda E al nacer como continuas, y sexo y forma de nacimiento (parto o cesárea) como nominales. Se presentan los resultados en forma de figuras y en el cuadro siguiente:

Cuadro 2 Análisis bivariado variables continuas

	FO Cerrado	FO Abierto	t student
	Media	Media	Valor de P
Peso al nacer	3186 gr	3070 gr	0.2733
Talla al nacer	50.5 cm	50.58 cm	0.8846
Presión pulmonar	35.68 mmHg	32.96 mmHg	0.3081
Onda E	0.5938 mt/seg	0.5861 mt/seg	0.8107

Cuadro 3 Análisis bivariado variables nominales

		FO Cerrado	FO Abierto	chi cuadrada
Sexo	F	16(57%)	12 (43%)	0.8447
	M	18 (69%)	8 (31%)	IC95% -0.3760 a 0.1342
Forma de nacimiento	C	23 (66%)	12 (34%)	0.3229
	P	11 (58%)	8 (42%)	IC95% -0.1939 0.3503

A continuación, se presentan las figuras individuales del análisis bivariado, donde se aprecian las medias en gráficos de caja, con sus intervalos de confianza y los outliers.

Figura 12. Comparación de medias del peso al nacer entre pacientes con FO abierto (s) y FO cerrado (n), del lado izquierdo se muestran los gramos.

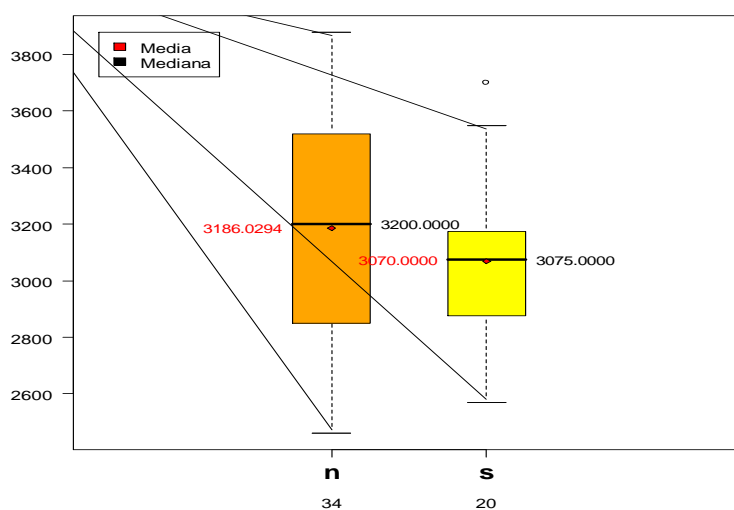


Figura 13. Comparación de medias de la talla al nacer entre pacientes con FO abierto (s) y FO cerrado (n), del lado izquierdo se muestran los centímetros.

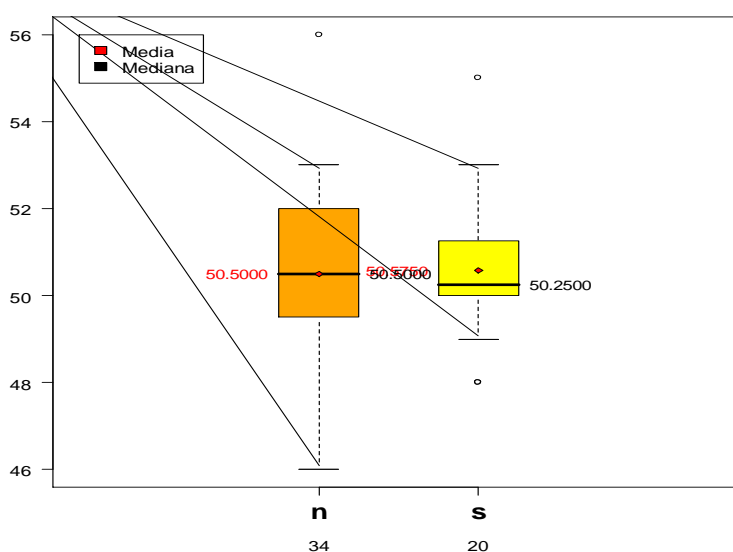


Figura 14. Presión pulmonar media al nacer en pacientes que cerraron el FO (n) y aquellos que no lo hicieron (s), del lado izquierdo se muestra la escala en mmHg.

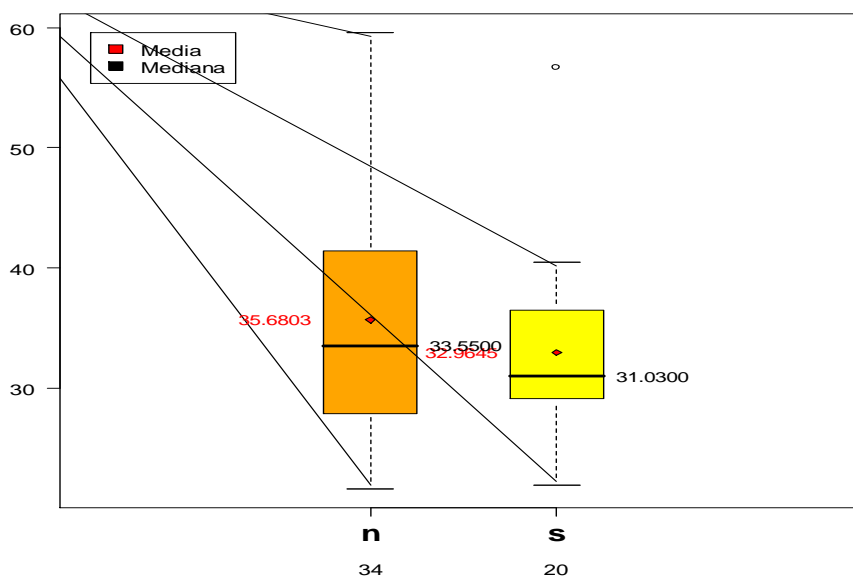
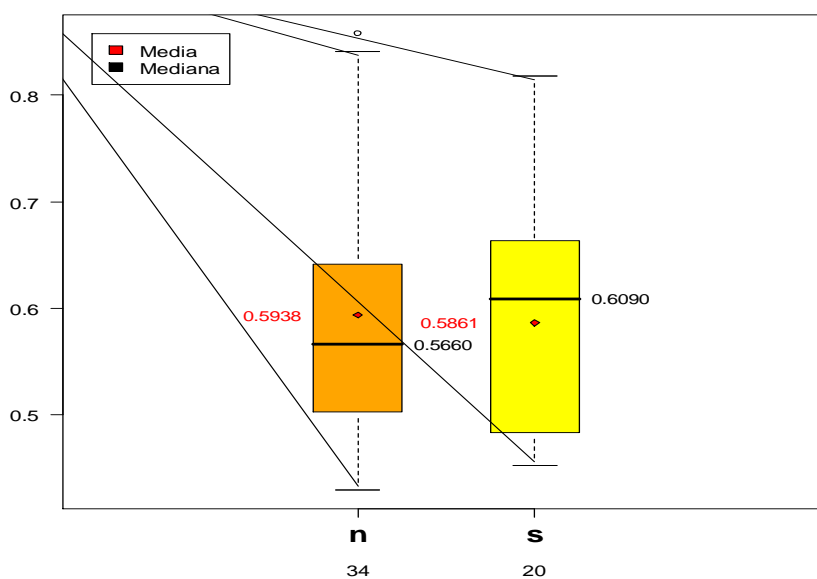


Figura 15. Comparación de la media de los valores de la Onda E al nacer, en pacientes que cerraron el FO (n) y los que no lo hicieron (s), del lado izquierdo se muestra la escala en metros x segundo.



Se apreció que no existieron diferencias estadísticamente significativas entre las variables en el análisis bivariado, por lo que se decidió introducirlas

al modelaje e ir determinando su efecto sobre el cierre o la permanencia del **FO**. Se realizó un análisis de medidas repetidas, con modelos mixtos generalizados, utilizando el programa R versión 2.4.1 con el paquete estadístico Lme4-.

Al ir descartando una a una las variables no significativas del modelo, el resultante final fue:

```
Generalized linear mixed model fit using Laplace
Formula: PFO ~ PrePul + as.numeric(Eco) + PesNac + Sex + For + RelEA
Family: binomial(logit link)
AIC   BIC logLik deviance
153.9 178.9 -68.95   137.9
Random effects:
Groups Name          Variance Std.Dev.
Pac   (Intercept) 5e-10   2.2361e-05
number of obs: 169, groups: Pac, 57
Estimated scale (compare to 1 ) 0.9244766
Fixed effects:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  2.7275652  2.3716378  1.1501  0.25011
PrePul       0.0957607  0.0318218  3.0093  0.00262 **
as.numeric(Eco) -0.0243063  0.0137344 -1.7697  0.07677 .
PesNac       -0.0010941  0.0006243 -1.7525  0.07969 .
Sexm         -0.2612870  0.4793126 -0.5451  0.58567
Forp         0.4162758  0.4680865  0.8893  0.37383
RelEA        -0.2705857  0.9900448 -0.2733  0.78462
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

En el primer modelo se aprecia que para condicionante de cierre o permanencia del **FO**, el factor significativo fue el comportamiento de la presión pulmonar a través del tiempo, sin embargo, el peso al nacer presenta una diferencia significativa, aunque no fuese estadísticamente. Por lo anterior se decidió realizar un modelaje eliminando la Relación de Ondas mitrales (E/A), substituyéndolas por Onda E y A por separado y dejando Peso al nacer.

```
Generalized linear mixed model fit using Laplace
Formula: PFOFinal ~ PrePul + PesNac + OndE + (1 | Pac)
AIC   BIC logLik deviance
216 233  -103   206
Random effects:
Groups Name          Variance Std.Dev.
Pac   (Intercept) 0.667   0.816
number of obs: 216, groups: Pac, 54
Estimated scale (compare to 1 ) 0.8
Fixed effects:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  0.597439  2.034734  0.29  0.769
PrePul       0.088879  0.022761  3.90  9.4e-05 ***
PesNac       -0.000988  0.000559 -1.77  0.077 .
OndE         -1.914596  0.950908 -2.01  0.044 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Se encontró que mejoró la importancia del peso al nacer, y la onda E por separado, presentó significancia estadística. Al intentar eliminar el peso al nacer del modelo final, este fue el resultado:

```
Generalized linear mixed model fit using Laplace
Formula: PFOFinal ~ PrePul + OndE + (1 | Pac)
Family: binomial(logit link)
AIC BIC logLik deviance
71.7 85.2 -31.8 63.7
Random effects:
Groups Name Variance Std.Dev.
Pac (Intercept) 3508 59.2
number of obs: 216, groups: Pac, 54
Estimated scale (compare to 1 ) 0.026
Fixed effects:
Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -13.7501 21.7897 -0.631 0.53
PrePul 0.0497 0.5285 0.094 0.93
OndE -1.1392 21.4319 -0.053 0.96
```

Esto es, ambas variables requerían del peso al nacer para presentar significancia estadística en el modelo final. Dado lo anterior, se decidió determinar si es que existía una interacción entre el peso al nacer y las presiones. Se observó que existía una diferencia en las medianas, no así en las medias de los pesos entre ambos grupos y aunque sin significancia estadística, parecía que a mayor peso mayor probabilidad de cierre de **FO**.

Se decidió dicotomizar peso al nacer en < 3500 y > 3500 y correr el modelo, sin embargo para esto se utilizó el método Penalizad *quasi-likelihood* (*PQL*) lo cual permite controlar las interacciones, el modelo que se obtuvo fue el que a continuación se presenta:

```
glmmPQL(PFOFinal~PrePul+NumEco+Above3500+OndE+OndA,random=~1|Pac,family=binomi
> summary(res)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: dat
Random effects:
Formula: ~1 | Pac
(Intercept) Residual
StdDev: 10.97839 1.604101e-09
Variance function:
Structure: fixed weights
Formula: ~invwt
Fixed effects: PFOFinal ~ PrePul + NumEco + Above3500 + OndE + OndA
Value Std.Error DF t-value p-value
(Intercept) -1.744122 1.738858 158 -1.0 0.3174
PrePul -0.003639 0.000000 158 -1058229.2 0.0000
NumEco -0.028262 0.000000 158 -1186963.9 0.0000
Above35001 -4.191774 3.543963 52 -1.2 0.2423
OndE -0.198743 0.000000 158 -1010147.5 0.0000
OndA 0.170372 0.000000 158 1028257.5 0.0000
```

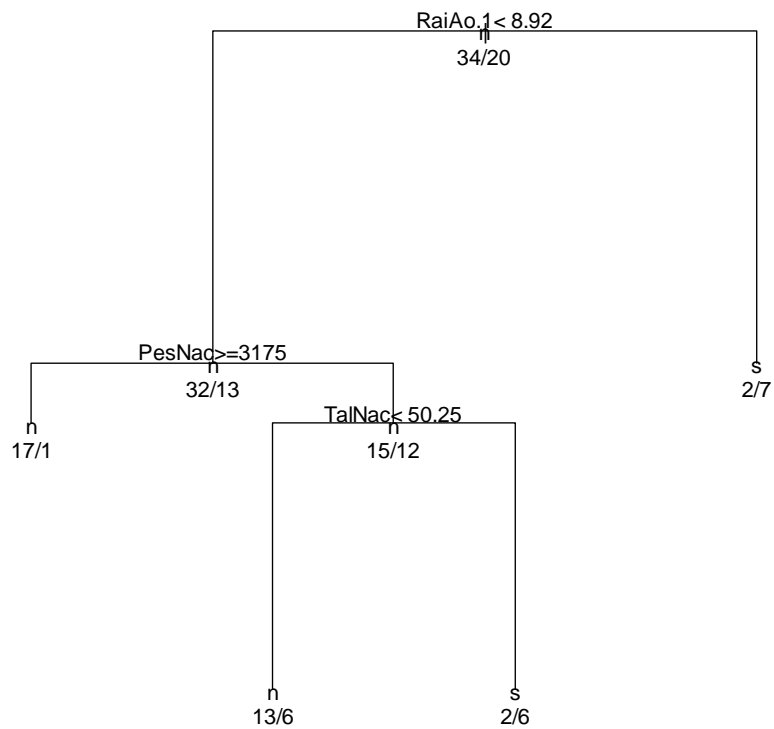
Al realizar nuevamente el modelo estadístico utilizando **PQL** y dicotomizando el peso, este perdió su significancia, lo cual muestra que el peso al nacer era un confusor. Se añadió la Onda A y finalmente al correr el modelo sin el peso al nacer, éste preservó la significancia:

```
glmmPQL(PFOFinal~PrePul+NumEco+OndE+OndA,random=~1|Pac,family=binomial,data=da
> summary(res)
Linear mixed-effects model fit by maximum likelihood
Data: dat
  AIC BIC logLik
  NA  NA   NA
Random effects:
Formula: ~1 | Pac
      (Intercept)      Residual
StdDev:   11.08559  1.521590e-09
Variance function:
Structure: fixed weights
Formula: ~invwt
Fixed effects: PFOFinal ~ PrePul + NumEco + OndE + OndA
              Value Std.Error DF   t-value p-value
(Intercept) -2.6981234  1.5263267 158    -1.8   0.079
PrePul       -0.0037484  0.0000000 158   -1154672.8  0.000
NumEco       -0.0170851  0.0000000 158    -774167.8  0.000
OndE         -0.2938192  0.0000002 158   -1572996.8  0.000
OndA         0.1684746  0.0000002 158    1074021.3  0.000
```

Este modelo final implica que de las variables que se estudiaron, la presión pulmonar y las ondas E y A mitrales, tienen una relación significativa para que el **FO** se cierre o se quede abierto. Sin embargo, esta es la explicación del fenómeno, más no representa en sí una forma de predicción, ya que el tener un cierto tipo de curva de presión pulmonar en el tiempo, no permite hacer predicciones individuales. Esto dio parte para que se buscara de manera exploratoria con el método de *recursive partitioning with regresión trees* si existía una interacción entre algunas variables exploratorias y presión pulmonar, y si esto permitiese una forma de predicción.

Análisis Exploratorio con recursive *partitioning with regresión tres*

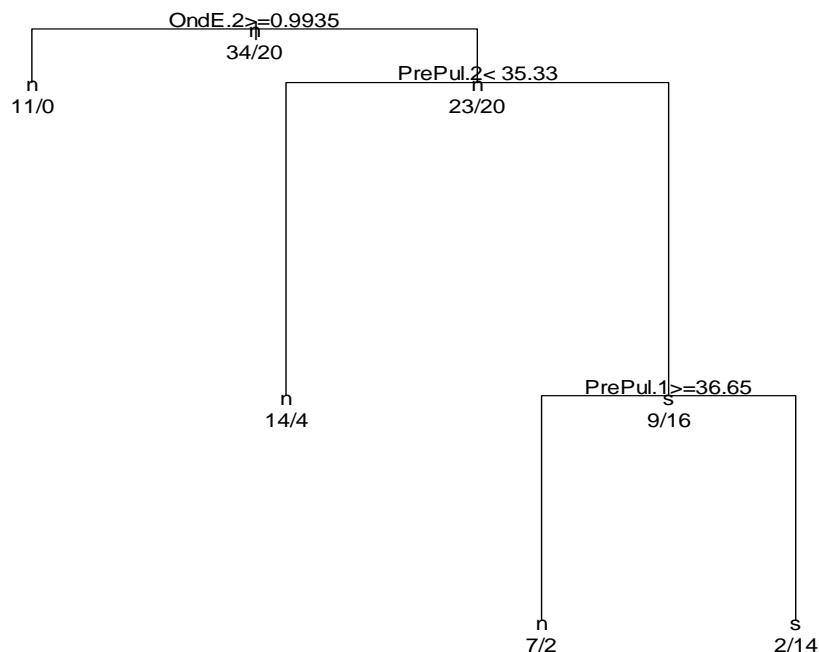
A continuación, se muestra el resultado del análisis efectuado con R, donde se introdujeron las variables exploratorias al modelo, dejando como variable de desenlace el presentar cierre o permanencia del **FO**. Este fue el “árbol” predictivo antes del tiempo 1:



Este modelo presenta una interrelación entre el diámetro de la Raíz Aórtica en relación con el peso y la talla al nacer, esto es, si la raíz aórtica es mayor a 9 mm no va a cerrar, si es menor a 8.92 mm, se tiene que determinar el peso al nacer si éste es mayor a 3175 gr tiene probabilidades altas de cierre, si el peso es menor a 3175 gr, se añade la talla al nacer, si esta es menor a 50.25 cm, puede cerrar si es mayor de 50.25 puede quedar abierto el **FO**. Esta estimación predictiva tiene una probabilidad biológica en el sentido de que, en algunos escenarios, el incremento de presión y volumen en una cavidad tiende a distender las arterias, se ha determinado que la persistencia del ducto arterioso, al presentar un impacto hemodinámico, incrementa los diámetros aórtico y del atrio izquierdo. Se estimó la sensibilidad y especificidad del método antes explicado lo cual es:

<p>Sensibilidad = $100\% * 32 / (32+7) = 82.05\%$ Especificidad = $100\% * 13 / (13+4) = 76.47\%$</p>
--

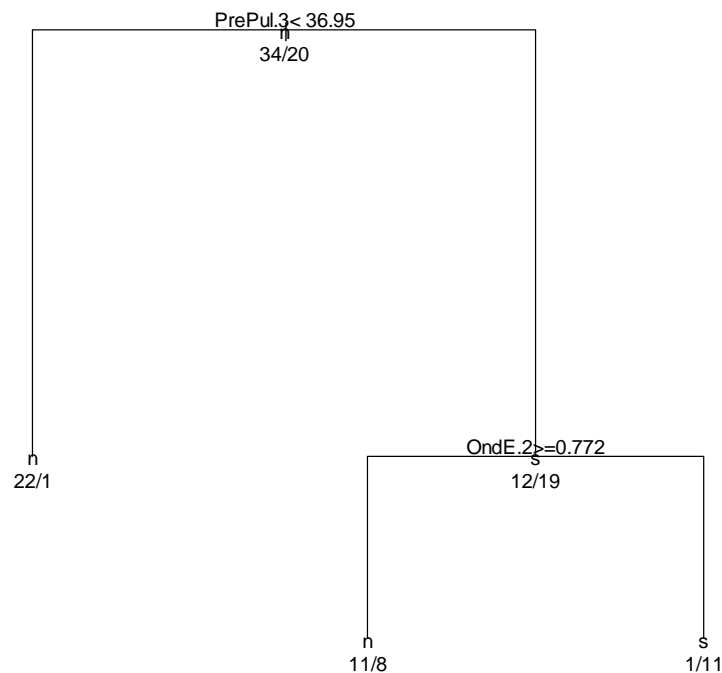
Esto es para la primera medición ecocardiográfica en las primeras 48 hrs. Si repetimos el modelo, pero ahora intentando predecir desde la segunda medición ecocardiográfica, tendremos el siguiente esquema:



<p>Sensibilidad = $100\% * 32 / (32+6) = 84.21\%$ Especificidad = $100\% * 14 / (14+2) = 87.5\%$</p>

Aquí, podemos observar que se modifican los factores predictivos y desaparece la parte anatómica, para dar paso a la parte funcional, donde la Onda E de llenado ventricular izquierdo puede auxiliar la parte predictiva tomando en cuenta los dos tiempos de medición de presión pulmonar.

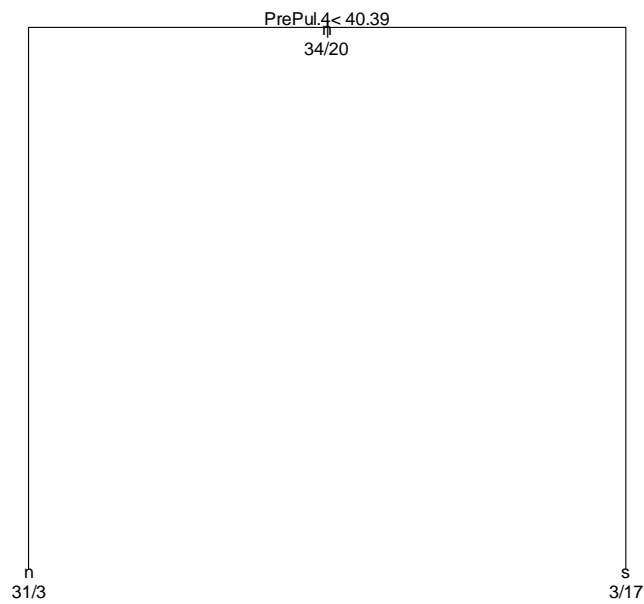
En la tercera medición ecocardiográfica, los factores predictivos, presentan otra configuración:



<p>Sensibilidad = $100\% * 33 / (33+9) = 78.57\%$ Especificidad = $100\% * 11 / (11+1) = 91.67\%$</p>
--

Donde se toma la presión pulmonar de la tercera medición y la onda E de la segunda medición para predecir cierre o permanencia del **FO**.

En la cuarta medición ecocardiográfica o al final del seguimiento practicado, el factor predictivo más importante es la presión pulmonar, estableciéndose el siguiente “árbol”, donde el tener una medición por encima de 40.39 mmHg condiciona foramen oval permeable.



<p>Sensibilidad = 100% * 17/20 = 85.0% Especificidad = 100% * 31/34 = 91.18%</p>
--

Resumiremos la evolución predictiva en el siguiente cuadro:

Cuadro 4. Relación de factores predictores para cierre o permanencia del FO.

TIEMPOS	FACTORES	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD
Tiempo 1	Raíz Aórtica Peso al Nacer Talla al nacer	82%	77%
Tiempo 2	Onda E (2) Presión Pulmonar (1) y (2)	84%	87%
Tiempo 3	Presión Pulmonar (3) Onda E (2)	79%	92%
Tiempo 4	Presión Pulmonar (4)	85%	91%

8.- Discusión

No existe en la literatura médica actual, ningún estudio parecido al que se llevó a cabo, esto es, no se había seguido a una cohorte de niños, específicamente para estudiar el fenómeno y las variables acompañantes del comportamiento fisiológico del foramen oval en la etapa extrauterina. Lo más cercano ha sido el estudio de Connuck y cols ⁽²⁷⁾, las diferencias principales con dicho estudio son que en las primeras horas de vida, ya habían presentado cierre del **FO** algunos de sus pacientes (38%), en comparación con la cohorte estudiada, en donde hasta los 2 meses de vida empiezan a aparecer los primeros **FO** cerrados, En nuestro estudio, antes del mes el fenómeno de cierre no se ha presentado. La parte más parecida es la cifra que dan de **FO** abierto entre los 2 y los 6 meses, la cual es de 55%, mientras que la cohorte estudiada al cuarto ecocardiograma se presentó **FO** abierto en 36% de los casos. Existen diferentes cifras, en diferentes estudios presentados en los antecedentes (4,8,12,16,18,27,29), la principal explicación a este respecto es que la ecocardiografía es una herramienta operador – dependiente, y como tal está sujeta a la experiencia del usuario y a la finalidad de la exploración bidimensional. Son necesarios estudios ecocardiográficos como el presente, donde se determine la concordancia que presenta el operador, que el estudio y el equipo estén acordes a las normas internacionales para la inclusión de la ecocardiografía en estudios clínicos.

Existen varios aspectos a detallar en cuanto a los resultados obtenidos, en las primeras apreciaciones destaca, que no se tenía reporte previo de que existieran tantos fenómenos embriológicos en los recién nacidos, la proporción de redes de Chiari sobrepasó lo reportado en las diferentes citas, se reportan hasta 46% de los **RN** con este tipo de fenómenos, mientras que la proporción de éstos en otras series es menor del 1%⁽²⁹⁾.

Consideramos que esto obedece a lo anterior expuesto en relación con la capacidad del operador para interpretar los hallazgos y estar familiarizados con aspectos embriológicos detallados y en otra proporción, a la capacidad y resolución técnica de imagen que se posea en el Ultrasonido.

La variabilidad de la presión pulmonar es un punto para discutir, ya que se pensaba por estudios en animales (ovejas)⁽⁴⁾ que la presión pulmonar presentaba una nadir postnatal inmediato y que presentaba una caída brusca con la disminución de las resistencias periféricas, para presentar una presión por debajo de 30 mmHg. El comportamiento real de la presión pulmonar en el neonato y en el lactante menor, contrastan mucho con esta teoría de experimentación e inclusive se pudo presenciar en algunos niños un incremento substancial de la misma, sin presentar manifestaciones clínicas, esto es, calificados por sus pediatras como “normales”. No deja de sorprender que no tengamos una respuesta satisfactoria y que al contrario queden muchas dudas con respecto a lo que pudiéramos encasillar como una presión pulmonar normal o que cifra pudiera atribuírsele.

En relación con la variabilidad de la presión pulmonar, no queda claro, cuáles son los factores que la modifican y por tanto que afecte la condición de cierre del **FO**: La ingesta extrauterina de medicamentos, fue una variable estudiada que no mostró ninguna relación y lo que resulta también sorprendente es que el 100% de los pacientes de la cohorte recibieron medicamentos diversos en más de 3 ocasiones.

Asimismo, el 100% de los pacientes de la cohorte presentaron algún grado de regurgitación tricúspidea en las cuatro mediciones ecocardiográficas, lo cual hace pensar si se trata de una situación “fisiológica” o de un proceso de maduración o de interacción corazón-pulmón. De cualquier forma, es un dato que no se encontraba con suficiente evidencia.

En lo que respecta a la Hipótesis del presente trabajo que a la letra menciona:

“Los valores de la presión arterial pulmonar en niños que presentan cierre del foramen oval antes de los 9 meses, son menores que los valores de la presión arterial pulmonar en niños que no se demuestra cierre del foramen oval en los primeros 9 meses de la vida”.

Consideramos que se cumple con la hipótesis, ya que en el modelo final queda claro que la principal variable (de las estudiadas) que explica la diferencia entre niños con **FO** abierto y cerrado es la diferencia en la presión pulmonar a través del tiempo.

La tendencia lineal de los pacientes que permanecieron con el **FO** abierto, fue de un incremento o sostén de la presión pulmonar y aunque en 5 de 20 pacientes, entre el tercer y el cuarto ecocardiograma presentaron descensos importantes de la presión arterial a pesar de esto permanecieron con el **FO** abierto.

A su vez, en los 34 pacientes que el **FO** permaneció cerrado a la cuarta evaluación ecocardiográfica la tendencia a través del tiempo de la presión pulmonar fue disminuyendo o permaneció en un rango por debajo de los 40 mmHg, y en 4 de 34, la presión pulmonar tuvo un incremento significativo y a pesar de esto el **FO** permaneció cerrado.

Esta observación es de suma trascendencia, ya que podría implicar que existe un *timing* histológico definido para presentar, al momento de contacto de las láminas foraminales entre si para una unión epitelial indisoluble, mientras que si se pasa el *timing histológico* a pesar de tener contacto las láminas foraminales estas no lograrían una unión epitelial. Esta hipótesis de investigación es el resultado de un ejercicio de observación clínica y es de bajo impacto en el sentido que requiere de otro tipo de estudios para su correcta interpretación, pero que sin duda contribuiría al esclarecimiento de lo que ocurre en los adultos con foramen oval permeable.

En cuanto a los hallazgos estadísticos, no sorprende mucho el hecho de que el análisis bivariado haya resultado sin significancia estadística, ya que la muestra en su forma basal, no es una muestra potente ni una tal que permita por ella misma, el establecimiento de análisis significativos, el poder del estudio y de la cohorte en general, radica en las variables que fueron exploradas en el tiempo y cuyos datos fueron manejados con herramientas estadísticas potentes y confiables. Consideramos que la fuerza del estudio está en la explicación del fenómeno del cierre o la permanencia del foramen oval en cuanto a la presión pulmonar y a las ondas de llenado ventricular izquierdo, para lo cual fue diseñada la cohorte.

En lo que respecta al modelo estadístico final, en el cual la tendencia *increscendo* de la presión pulmonar y la onda E guardan relación con la permanencia del foramen oval, se trata de una fórmula poderosa que permite establecer líneas de investigación para esclarecer como ocurren estos fenómenos, debido a que, por la naturaleza del diseño de la cohorte, no es posible determinar los condicionantes que permiten estas variaciones.

Ahora bien, no queda del todo claro el papel del peso al nacer en la ocurrencia del fenómeno de cierre o permanencia del **FO**, parece ser, como quedó demostrado anteriormente, un confusor de la presión pulmonar y que esto le permita tener un papel tan decisivo, sin embargo esta es una limitante de presente estudio, no es posible con el tamaño de muestra de la cohorte, respaldar de manera integral esta afirmación.

Lo que parece prometedor es la parte exploratoria del estudio, la cual está representada por el modelaje estadístico llevado a cabo con el método de partición a través de “árboles” de decisión, los cuales están muy compenetrados en la investigación clínica. Esta técnica nos permite, determinar una sensibilidad y especificidad, así como relacionar con el tiempo de estudio de un niño para cuantificar su “riesgo” eventual de quedar con un **FO** abierto.

Esto, siendo confirmado por otros estudios, podría ser la pauta para considerar manejo farmacológico eventual en aquellos con riesgo elevado de presentar permeabilidad del foramen oval.

Finalmente, la evolución presentada por los “árboles” de partición, en respecto a los factores pronósticos y sus diferencias en el tiempo, nos obliga a reflexionar sobre la complejidad que podría revestir el estudio de cómo se modifica la presión arterial pulmonar a través del tiempo e inclusive que podrían estar presentes otras variables no identificadas dentro del planteamiento inicial del estudio y que sería necesario tener estudios básicos que pudieran intentar resolver lo planteado.

9.- Limitaciones y/o nuevas perspectivas de la investigación

La principal limitación corresponde a la de la muestra inicial para caracterizar la cohorte, ya que una gran parte de los cuestionamientos corresponden a circunstancias de bajo poder debido a la limitación de sujetos de la cohorte inicialmente. La otra limitante fue el tiempo, ya que, debido a situaciones de operatividad, el tiempo entre una medición y otra fue muy variable, esto significa que se tienen que realizar estudios donde existan más sujetos, con igual control, pero con un lapso de tiempo entre mediciones menor. Este trabajo, intenta explicar las principales condicionantes para el cierre o la permanencia del foramen oval, aunque es necesario que se realicen estudios para determinar el porqué de la variabilidad biológica de la presión arterial pulmonar; asimismo como es que participan las variables somatométricas en este proceso. Hace falta corroborar que los sistemas de predicción elaborados retrospectivamente, funcionen de manera prospectiva y es importante estudiar más a fondo, probablemente en unión con los investigadores básicos, si es plausible y ocurre en realidad la teoría del *timing histológico del acoplamiento de las láminas foraminales* principal pregunta de investigación surgida del presente estudio.

10.- Conclusiones

- 1.- El cierre del foramen oval se realiza entre los 4 y los 6 meses de edad.
- 2.- Un 37% de los niños estudiados presentan un foramen oval permeable más allá de los 9 meses.
- 3.- El 100% de los niños presentan algún grado, no patológico de regurgitación de la válvula tricúspide.
- 4.- No existe una caracterización puntual de la curva "ideal" de presión arterial pulmonar en niños y los hallazgos no concuerdan, por razones no explicables desde el presente estudio, con lo expuesto científicamente en modelos animales.
- 5.- No está claro el papel que juegan las variables somatométricas, como peso y talla al nacer en la presión arterial pulmonar y en el cierre o permanencia del foramen oval, parecerían ser confusores.
- 6.- Existe una relación, estadísticamente significativa, entre el incremento a través del tiempo de la presión pulmonar y la onda E mitral con la permanencia del Foramen Oval y viceversa.
- 7.- Se necesitan estudios que permitan determinar si la hipótesis planteada desde este estudio, del *timing histológico del acoplamiento de las láminas foraminales* es una situación real y puede caracterizarse, ya que esto permitiría llegar a un conocimiento novedoso dentro de la fisiología.

8.- Parece probable, aunque falten estudios prospectivos que validen el papel de lo expuesto en el presente estudio, de que es factible caracterizar, a través de “árboles” de partición y decisión, la sensibilidad y especificidad de algunas mediciones ecocardiograficas al determinar el riesgo que tiene un niño de presentar un foramen oval permeable

11.- Bibliografía

1. Perloff J. The clinical recognition of congenital heart disease. Ch 1 Pag 1-2 Fourth Edition © 1994 W.B. Saunders Company.
2. Gill E. Definitions and pathophysiology of the patent foramen ovale: Broad overview. *Cardiol Clin* 2005;23:1-6.
3. Abdulla R, Blew G, Holterman M. Cardiovascular embryology. *Pediatr Cardiol* 2004;25:191-2004
4. Rudolph A. Congenital diseases of the heart. Clinical-Physiological considerations. Pag 251,279 Second edition © 2001. Futura publishing company Inc.
5. Sánchez P. *Cardiología Pediátrica - Clínica y Cirugía*. Tomo 1, Pag 82-84 © 1986 Salvat Editores SA Barcelona, España.
6. Freed M. Sección IV Fisiología circulatoria normal. Capítulo 6 Circulación fetal y de transición en: Fyler DC. *Nadas Cardiología Pediátrica*. Mosby. Madrid © 1994.
7. Boucek M. Patent foramen ovale closure: Role of the pediatric cardiologist. *Cardiol Clin* 2005;23:35-45.
8. Van Harreveld A, Russell F. Postnatal development of a left-right atrial pressure gradient. *Am J Physiol* 1955;170:521-524.
9. Atkins D, Clark E, Marvin W. Foramen ovale/atrial septum area ratio: A marker of transatrial blood flow. *Circulation* 1982;66(2):281-283.

10. Levin A, Spach M, Boineau J, Canent R, Capp M, Jewett P. Atrial pressure-flow dynamics in atrial septal defects (secundum type). *Circulation* 1968; 37:476-488.
11. James L, Burnard E, Rowe R. Abnormal shunting through the foramen ovale after birth. *Am J Dis Child*,1957,3
12. Hiraishi S, Agata Y, Saito K, Oguchi K, Misawa H, Fujino N, Horiguchi Y, Yashiro K. Interatrial shunt flow profiles in newborn infants: a colour flow and pulsed Doppler echocardiographic study. *Br Heart J* 1991; 64:41-45
13. Hannu H, Pentti K, Henrik E, Markku S, Ilkka V. Patency of foramen ovale – does it influence haemodynamics in newborn infants? *Early Hum Dev* 1989;20(3):281-7.
14. Carano N, Agnetti A, Hagler D, Tchana B, Squarcia U, Bernasconi S. Acute myocardial infarction in a child: Possible pathogenic role of patent foramen ovale associated with heritable thrombophilia. *Pediatr* 2004;114 (2): e255-e258.
15. Hasell KL. Hematologic ramifications of patent foramen ovale – role of the hypercoagulable state. *Cardiol Clin* 2005; 23:65-71
16. Ching-Tsuen S, Nan-Koong W, Meng SL. Patent-keeping and closure mechanism of foramen ovale in infancy. *Int J Cardiol* 2004 (Abs):97(2);S41-O12-05.
17. Schmitz L, Xanthopoulos A, Koch H, Lange PE. Doppler flow parameters of left ventricular filling in infants: How long does it take for the maturation of the diastolic function in normal left ventricle to occur?. *Pediatr Cardiol* 2004;25:482-491.

18. Hagen P, Scholz D, Edwards W. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: An autopsy study of 965 normal hearts. *Mayo Clin Proc* 1984;59 : 17-20.
19. Fukazawa M, Fukushige J, Ueda K. Atrial septal defects in neonates with reference to spontaneous closure. *Am Heart J* 1988;116(1):123-127
20. Sharratt G, Webb S, Anderson R. The vestibular defect: an interatrial communication due to a deficiency in the atrial septal component derived from the vestibular spine. *Cardiol Young* 2003;13:184-190.
21. Al-Zaghal A, Li J, Anderson R, Lincoln C, Shore D, Rigby M. Anatomical criteria for the diagnosis of sinus venosus defects. *Heart* 1997;78(3):298-30
22. Chan K, Godman M. Morphological variations of fossa ovalis atrial septal defects (secundum): Feasibility for transcatheter closure with the clam-shell device. *Br Heart J* 1993;69:52-55
23. Ghisla R, Hannon D, Meyer R, Kaplan S. Spontaneous closure of isolated secundum atrial septal defects in infants: An echocardiographic study. *Am Heart J* 1985;109:1327-1333.
24. Campbell M. Natural history of atrial septal defect. *Br Heart J.* 1970;32: 820-826.
25. Andersen M, Lyngborg K, Moller I, Wennevold A. The natural history of small atrial septal defects: Long-term follow-up with serial heart catheterizations. *Am Heart J.* 1976; 92 (3): 302 - 307.

26. Craig R, Selzer A. Natural history and prognosis of atrial septal defect. *Circulation* 1968; 37: 805 - 815.
27. Connuck D, Sun J, Super D, Kirchner H, Goetz L, Harcar-Sevcik R, Salvator A, Singer L, Mehta S. Incidence of patent ductus arteriosus and patent foramen ovale in normal infants. *Am J Cardiol* 2002;89:244-247.
28. Arquizan C; Coste J; Touboul P; Mas J. Is patent foramen ovale a family trait? A transcranial Doppler Sonographic study. *Stroke* 2001;32:1563-1566
29. Guntheroth W, Schwaegler R, Trent E. Comparative roles of the atrial septal aneurysm versus patent foramen ovale in systemic embolization with inferences from neonatal studies. *Am J Cardiol* 2004;94:1341-1343.
30. Gill E, Carrol J. Preface. Patent foramen ovale: No longer an innocent remnant of fetal circulation. *Cardiol Clin* 2005;23:xi-xii.
31. Homma S, Sacco R, Di Tullio M, Sciacca R, Mohr J. Atrial anatomy in non cardioembolic stroke patients- effects of medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1066-72.
32. Ay H, Buonanno F, Abraham S, Kistler J, Koroshetz W. An Electrocardiographic criterion for diagnosis of patent foramen ovale associated with ischemic stroke. *Stroke* 1998;29(7):1393-1397.
33. Job F, Ringelstein B, Grafen Y, Flachskampf F, Doherty C, Stockmanns A, Hanrath P. Comparison of transcranial contrast Doppler sonography and transesophageal contrast echocardiography for the detection of patent foramen ovale in young stroke patients. *Am J Cardiol* 1994;74(4):381-384.

34. Schneider B, Zienkiewicz T, Jansen V, Hofmann T, Noltenius H, Meinertz T. Diagnosis of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography and correlation with autopsy findings. *Am J Cardiol* 1996;77 (14):1202-1209.
35. Lethen H, Beck F, Köhn G, Franke A, Flachskampf F, Hanrath P. Role of patent foramen ovale and deep venous thrombosis in 220 patients with unexplained stroke or transient ischemic attack: A prospective transthoracic and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(2)s1:145A.
36. Bierman F, Williams R. Subxiphoid two-dimensional imaging of the interatrial septum in infants and neonates with congenital heart disease. *Circulation* 1979;60:80-90.
37. Satomi G, Nakazawa M, Takao A, Mori K, Touyama K, Konishi T, Tomimatsu H, Nakamura K. Blood flow pattern of the interatrial communication in patients with complete transposition of the great arteries: a pulsed doppler echocardiographic study. *Circulation* 1986;73(1):95-99
38. Minagoe S, Tei CH, Kisanuki A, Arikawa K, Nakazono Y, Yoshimura H, Kashima T, Tanaka H. Noninvasive pulsed doppler echocardiographic detection of the direction of shunt flow in patients with atrial septal defect: usefulness of the right paraesternal approach. *Circulation* 1985;71(4):745-753.
39. Rodriguez C, Homma S, Sacco R, Di Tullio M, Sciacca R, Mohr J. Race-ethnic differences in patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, and right atrial anatomy among ischemic stroke patients. *Stroke* 2003;34:2097-2102.

40. Kerut E, Norfleet W, Plonick G, Giles T. Patent foramen ovale: A review of associated conditions and the impact of physiological size. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:613-23
41. Hausmann D, Mügge A, Daniel W. Identification of patent foramen ovale permitting paradoxical embolism. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(4):1030-1038.
42. Marshall A, Lock J. Structural and compliant anatomy of the patent foramen ovale in patients undergoing transcatheter closure. *Am Heart J* 2000;140(2):303-307.
43. Mesa D, Franco M, Suarez de Lezo J, Muñoz J, Rus C, Delgado M, Ruiz M, Pan M, Romo E, Valles F, Vinals M, Bescansa E. Prevalence of patent foramen ovale in young patients with cerebral ischemic accident of unknown origin. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(7):662-668.
44. Schwinger M, Glindea A, Freedberg R, Kronzon I. The anatomy of the interatrial septum: A transesophageal echocardiographic study. *Am Heart J*.1990;119(6):1403-1405.
45. Topaz O, Edwards J, Bojack-Mackey S, Titus J. Aneurysm of fossa ovalis in adults: a pathologic study. *Cardiovascular Pathology* 2003;12(4):219-25.
46. Natanzon A, Goldman M. Patent Foramen Ovale: Anatomy versus pathophysiology – which determines stroke risk?. *J Am Soc Echocardiography* 2003;16(1):71-6.
47. Fox E, Picard M, Chow C, Levine R, Schwamm L, Kerr A. Interatrial septal mobility predicts larger shunts across patent foramen ovaes: An analysis with transmitral doppler scanning. *Am Heart J* 2003;147:730-6.

48. De Castro S, Cartoni D, Fiorelli M, Razura M, Anzini A, Zanette E, Beccia M, Colonnese C, Fedele F, Fieshi C, Pandian N. Morphological and functional characteristics of patent foramen ovale and their embolic implications. *Stroke* 2000;31:2407-2413.
49. Windecker S, Wahl A, Nedeltchev K, Arnold M, Schwerzmann M, Seiler Ch, Mattle H, Meier B. Comparison of medical treatment with percutaneous closure of patent foramen ovale in patients with cryptogenic stroke. *J. Am. Coll Cardiol* 2004;44(4):750-8
50. Homma S, Sacco R, Di Tullio M, Sciacca R, Mohr J. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale. [Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study]. *Circulation* 2002;105:2625-2631
51. Agmon Y, Khandheria K, Meissner I, Gentile F, Sicks J, O'Fallon M, Whisnant JP, Wiebers DO, Seward JB. Comparison of frequency of patent foramen ovale by transesophageal echocardiography in patients with cerebral Ischemic events versus in subjects in the general population. *Am J Cardiol* 2001;88:330-332.
52. Torti S, Billinger M, Schwerzmann M, Vogel R, Zbinden R, Windecker S, Seiler C. Risk of decompression illness among 230 divers in relation to the presence and size of patent foramen ovale. *Eur Heart Journal* 2004;25:1014-1020
53. Cartoni D, De Castro S, Valente G, Costanza C, Pellicia A, Beni S, Angelantonio E, Papetti F, Vitali-Serdoz, Fedele F. Identification of professional scuba divers with patent foramen ovale at risk for decompression illness. *Am J Cardiol* 2004;94:270-273.

54. Reisman M, Christofferson R, Jesurum J, Olsen J, Spencer M, Krabill K, Diehl L, Aurora S, Gray W. Migraine headache relief after transcatheter closure of patent foramen ovale. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(4):493-5.
55. Beda R, Gill E. Patent foramen ovale: Does it play a role in the pathophysiology of Migraine Headache. *Cardiol Clin* 2005;23:91-96
56. Sievert H; Taaffe M (Ed) Patent foramen ovale: the jury is still out. *Eur Heart Journal* 2004;25:361-2
57. Castello R; Brott TG. (Ed) Patent foramen ovale: friend or foe? *J Am Coll Cardiol* 2003;42(6):1073-5.
58. Meier B, Lock JE. Contemporary management of patent foramen ovale. *Circulation* 2003;107:5-9.
59. Gill E, Quaife R. The echocardiographer and the diagnosis of patent foramen ovale. *Cardiol Clin* 2005;23:47-52
60. Skinner J, Boys R, Heads A, Hey, Hunter S. Estimation of pulmonary arterial pressure in the newborn: Study of the repeatability of four doppler echocardiographic techniques. *Pediatr Cardiol* 1996;17:360-369.
61. Snider A, Serwer G, Ritter S. Echocardiography in Pediatric Heart Disease - Second edition, Pag 554-558 © 1997 Mosby -Yearbook Inc
62. Alva-Espinosa C, Mojarro-Rios J. Cardiopatías congénitas, Guía clínica y diagnóstico por ecocardiografía doppler color - técnica e interpretación. Cap 10 Mediciones en ecocardiografía pediátrica pag 89 - 91. 1era edición © 1994 Editorial Cuajimalpa.

63. Akiba T, Akiba K. Continuous-wave doppler echocardiographic evaluation of the changes in pulmonary arterial pressure during the first seven days of life. *Am J Cardiol* 2002;89:479-481.
64. Skinner J, Stuart A, O'Sullivan J, Heads A, Boys R, Hunter S. Right heart pressure determination by Doppler in infants with tricuspid regurgitation. *Arch Dis Child* 1993; 69:216-220.
65. Faraway Julian J. Extending the linear Model with R. –Generalized linear, mixed effects and nonparametric regression models. Chap 10 Mixed effect models for nonnormal responses pag 201 - 209 © 2006 Chapman & Hall/CRC
66. Venables W, Ripley B. Modern Applied Statistics with S. Chap 10.4 Generalized linear mixed models, pag 292 – 300 © 2002 Springer
67. Breiman L, Friedman J, Olshen R, Stone Ch. Classification and Regression Trees Chap 6 Medical Diagnosis and prognosis pag 174 – 202 © 1984-1993-1998 Chapman & Hall/CRC
68. Hastie T, Tibshirani R, Friedman J. The elements of statistical learning – Data mining, inference, and prediction. Chap 9.2 Tree-based methods. Pags 266-275 © 2001 Springer
69. Field M, Behrman R eds Ethical conduct of clinical research involving children. Washington, DC: National Academies Press; 2004
70. Hoehn K, Nelson R. Advising parents about children's participation in Clinical Research. *Pediatric Annals* 2004;33(11):778-781
71. O'Brien W, Sweeney T. (Coed). Seguridad de los ultrasonidos en medicina. American Institute of Ultrasound in Medicine 1-46 © 1994

12.- Anexos

HOJA DE RECOLECCION DE INFORMACIÓN

NUMERO REGISTRO
APELLIDOS _____ FECHA NACIMIENTO
dd/mm/aa
HORA

NOMBRE COMPLETO DE PAPA _____

NOMBRE COMPLETO DE MAMA _____ edad _____

DIRECCIÓN COMPLETA _____

TELEFONOS (TEL CASA/OFICINA/CELULAR) _____

ANTECEDENTES EMBARAZO

- 1- ¿Padece alguna enfermedad desde hace tiempo, que requiera de medicamentos continuamente ? NO SI
- 2- CUAL?
- 3- ¿ Durante este embarazo tomo algún medicamento, fuera de vitamínicos? NO SI
- 4- GESTA PARA CESAREAS ABORTOS
- 5- NUMERO DEL EMBARAZO

DATOS DEL RECIEN NACIDO

PESO AL NACER TALLA PC APGAR

GENERO M F PARTO CESAREA

HORAS DE NACIDO(A) AL MOMENTO DEL ECO EDAD GEST

HORA DEL ECOCARDIOGRAMA

COMENTARIOS _____

ECOCARDIOGRAMA **FECHA** **REGISTRO** **EDAD**

TOMO MEDICAMENTOS EN ESTE LAPSO NO SI

CUALES _ DOSIS _ TIEMPO _____

FORAMEN OVAL SI NO MEDICION

OTROS FENÓMENOS EN AD: NO SI _____

MEDICION DE PRESION PULMONAR : mmHg

METODO [R P] [IS] PROMEDIO mmHg

PATRON ONDAS E A mitral RELACION

DUCTO ARTERIOSO FISIOLÓGICO NO SI presión _____

MEDICIONES AN PULM AO RAIZ AI

FRACCION EYECCIÓN FRACCION ACORTAMIENTO



HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

San Luis Potosí, SLP a ___ del mes _____ de 200__

Yo _____, declaro libre y voluntariamente que acepto que mi hijo (a) participe en el estudio: “MEDICION ECOCARDIOGRAFICA DE LA PRESION PULMONAR COMO PREDICTOR DE LA PERMANENCIA DEL FORAMEN OVAL EN NIÑOS”, que se realiza en la Sociedad de Beneficencia Española AC , cuyo objetivo principal es conocer el tiempo al que se cierra el foramen oval, que es un orificio normal al nacimiento y si tiene relación con la presión pulmonar. Entiendo y se me explicó que se trata de realizarle a mi hijo una serie de ecocardiogramas (ultrasonido para visualizar el corazón) para determinar esto, asimismo se me explicó que mi hijo no corre ningún riesgo al realizarle los ecocardiogramas y que no existe ningún costo al realizarlos. Se me informó que existen beneficios para mi hijo(a) como lo es la detección oportuna de algún tipo de malformación cardiaca.

Estoy enterado que el investigador principal es el Dr Mauricio Pierdant Pérez el cual es Cardiólogo Infantil Adscrito al Servicio de Cardiología de la Sociedad de Beneficencia Española AC y que puedo consultarle en cualquier momento, cualquier duda en relación al estudio y fui informado que en cualquier momento puedo decidir que mi hijo(a) continúe o no en el estudio.

Padre : _____ Firma _____

Madre: _____ Firma _____

Dirección : _____



ANEXO IV

Carta Informativa para Médicos Responsables de los Recién Nacidos

San Luis Potosí, SLP a ____ del mes de _____ del 200()

PRESENTE

Por este medio le hago llegar un saludo y aprovecho para comentarle que estamos realizando un PROTOCOLO DE INVESTIGACION en la Sociedad de Beneficencia Española AC, el cual tiene por título:

EVALUACION ECOCARDIOGRAFICA DE LA PRESION ARTERIAL PULMONAR COMO PREDICTOR DE LA PERMANENCIA DEL FORAMEN OVAL EN NIÑOS

El cual consiste en realizar una cohorte de recién nacidos sanos, que hayan nacido en la Beneficencia y que se encuentren en los cuneros de la misma, con la finalidad de determinar si tienen el foramen oval permeable, medirles la presión pulmonar mediante ecocardiografía y citarlos en 5 ocasiones más al el gabinete de CardioObqin, para realizarles un seguimiento de 1 año, para registrar el tiempo de cierre y su relación con la presión pulmonar. El interés de estudiar este fenómeno es debido a que la permanencia del foramen oval en el adulto joven se ha estimado en alrededor del 25% y se ha asociado a diversos eventos patológicos, de los cuales sobresalen el embolismo cerebral y la migraña. Si logramos caracterizar esta condición podremos disminuir los riesgos de un evento potencialmente fatal.

A los padres de su paciente se les explicara el estudio y firmaran un consentimiento informado, pudiendo estar en libertad en cualquier momento de salir de la cohorte. Vale la pena mencionar también que **NO EXISTE COSTO ALGUNO** por la realización de los ecocardiogramas. En caso de existir en el ecocardiograma inicial una alteración cardiológica, su paciente será excluido del estudio y personalmente me comunicare con usted para explicarle lo conducente. Esperando contar con su apoyo y reiterándole mi agradecimiento por su contribución a la investigación me despido sin antes poner el protocolo en extenso a su disposición.

De antemano GRACIAS



INVESTIGADOR PRINCIPAL

DR MAURICIO PIERDANT
CARDIOLOGO PEDIATRA

INVESTIGADOR ASOCIADO

DR JUAN FRANCISCO
HERNANDEZ SIERRA MC

ANEXO V

Carta de Aceptación del Comité de Ética de La Bene San Luis



San Luis Potosí, S. L. P., 14 de Julio del 2006

Dr. Mauricio Pierdant Pérez
Cardiólogo Pediatra
Médico de Staff Pediatría
Sociedad de Beneficencia Española, A. C.
P R E S E N T E

Por este medio me dirijo a Usted para informarle que su trabajo de investigación titulado "EVALUACION ECOCARDIOGRAFICA DE LA PRESION ARTERIAL PULMONAR COMO PREDICTOR DE LA PERMANENCIA DEL FORAMEN OVAL EN NIÑOS", quedó registrado en los libros del Comité de Ética e Investigación con el número CESBE-001/2006.

Su trabajo fue evaluado por los miembros del H. Comité de Ética e Investigación en lo referente a los aspectos del marco ético-legal, marco del paciente, la bioseguridad y la metodología. De dicha evaluación y de forma colegiada, el Comité ha dictaminado que su Protocolo de Investigación ES APROBADO POR UNANIMIDAD, pudiéndolo llevar a cabo en los tiempos que Usted considere necesario para la ejecución del mismo.

Le solicitamos de la manera más atenta nos haga llegar sus informes correspondientes del avance de su proyecto de investigación, así como un informe final para nuestro archivo, recordándole además que este proyecto podrá ser monitoreado por este Comité.

Finalmente lo invitamos a llevar a cabo su proyecto de investigación cuidando siempre los principios éticos de los pacientes y salvaguardando todos y cada uno de sus derechos, reiterándole las seguridades de mi consideración más distinguida.

Atentamente

Dr. Pablo Sáinz-Obregón
Presidente del H. Comité de Ética e Investigación
Sociedad de Beneficencia Española, A. C.



