



UNIVERSIDAD DE CHILE

FACULTAD DE CIENCIAS VETERINARIAS Y PECUARIAS
ESCUELA DE POSGRADO Y POSTITULO

**CARACTERIZACIÓN CARDIOPULMONAR DE LA TRANSICIÓN
FETO-NEONATAL EN OVINOS (*OVIS ARIES*) DE TIERRAS BAJAS Y
DEL ALTIPLANO ANDINO**

RENÉ AUGUSTO ALEGRÍA VERA

Tesis para optar al Grado de Magíster en Ciencias Animales y Veterinarias

Departamento de Ciencias Biológicas Animales

Director: Dr. Emilio Herrera Videla

Co Director: Dr. Aníbal Llanos Mansilla

SANTIAGO, CHILE

2019

INDICE

<u>TITULO</u>	<u>NÚMERO DE PÁGINA</u>
<u>ABREVIATURAS</u>	<u>3</u>
<u>RESUMEN</u>	<u>4</u>
<u>SUMMARY</u>	<u>5</u>
<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>6</u>
<u>REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA</u>	<u>9</u>
<u>HIPÓTESIS</u>	<u>20</u>
<u>OBJETIVO GENERAL</u>	<u>21</u>
<u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u>	<u>21</u>
<u>MATERIAL Y MÉTODOS</u>	<u>22</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>33</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>79</u>
<u>CONCLUSIONES Y</u>	<u>90</u>
<u>PERSPECTIVAS</u>	
<u>REFERENCIAS</u>	<u>93</u>
<u>ANEXO</u>	<u>103</u>

ABREVIATURAS

%FS: Porcentaje de la fracción de acortamiento miocárdico

Ao_{diam}: Diámetro de la aorta ascendente

Ao_{sup}: Espesor de la pared dorsal de la aorta

Ao_{inf}: Espesor de la pared ventral de la aorta

APP_{diam}: Diámetro de la arteria pulmonar principal

DA: Ducto arterioso

ET-1: Endotelina 1

FC: Frecuencia cardiaca

FE_{izquierda}: Fracción de eyección ventricular izquierda

GC: Gasto cardiaco

HAPN: Hipertensión arterial pulmonar neonatal

Id_{HCVI}: Índice de hipertrofia concéntrica izquierda

IP: Índice de Pulsatilidad

IR: Índice de Resistencia

IVS_{diast}: Espesor del septum interventricular en diástole

IVS_{sist}: Espesor del septum interventricular en sístole

LVD_{diast}: Diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo

LVD_{sist}: Diámetro telesistólico ventricular izquierdo

m.s.n.m.: Metros sobre el nivel del mar

NO: Óxido nítrico

PCO₂: Presión dióxido de carbono

PGE₂: Prostaglandina E2

PGI₂: Prostaciclina

PG_{max}: Gradiente máxima de presión

PG_{med}: Gradiente media de presión

PO₂: Presión oxígeno

PPVI_{diast}: Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en diástole

PPVI_{sist}: Grosor de la pared posterior del ventrículo izquierdo en sístole

RVD_{diast}: Diámetro diastólico final del ventrículo derecho

S/D: Relación sístole/diástole

TAPSE: Excursión sistólica del plano anular tricuspídeo

TSVD_{diam}: Diámetro del tracto de salida del ventrículo derecho

TSVI_{diam}: Diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo

TXA: Tromboxano

VD: Ventrículo derecho

VD_{Grosor} /PV: Relación VD_{Grosor} y el peso vivo del ejemplar

VD_{Grosor}: Grosor de la pared del ventrículo derecho

V_{diast}F: volumen al final de la diástole

VI: Ventrículo izquierdo

V_{max}: Velocidad máxima del flujo

V_{med}: Velocidad media del flujo

V_{sist}: Volumen de eyección sistólica

V_{sist}F: Volumen al final de la sístole

RESUMEN

Al nacimiento, la transición feto-neonatal involucra importantes cambios cardiorrespiratorios, lo que permite una adaptación eficiente del sistema cardiopulmonar para mantener la vida del neonato. En el Alto Andino, un escenario de hipoxia hipobárica natural, esta transición se ve comprometida debido a la menor disponibilidad de oxígeno, pudiendo generar hipertensión arterial pulmonar del neonato y falla cardíaca derecha. Sin embargo, esta transición cardiopulmonar no ha sido bien caracterizada en la etapa neonatal bajo condiciones de hipoxia crónica. Es por ello, que este estudio tiene por objetivo caracterizar los cambios ecocardiográficos y hemodinámicos de corderos recién nacidos en un periodo de treinta días, tanto en normoxia como en hipoxia hipobárica, el cual permitió determinar por primera vez y de forma no invasiva, los cambios que caracterizan la transición cardiopulmonar de la vida fetal a la neonatal. Al momento de nacer, los ejemplares de tierras altas presentaron disfunción ventricular, caracterizada por una reducción de la fracción de eyección (~23%), engrosamiento gradual del septum interventricular y de la pared del ventriculo derecho (~40%). Además, la arteria pulmonar presentó aumentados índices de resistencia y la relación S/D en tierras altas. En resumen, este estudio ha permitido conocer la función y estructura cardiopulmonar del neonato, abriendo posibilidades predecir resultados con otras especies de interés médico veterinario, estableciendo nuevas metas en el diagnostico cardiológico temprano.

SUMMARY

At birth, the fetus-neonatal transition involves important cardiorespiratory changes, allowing an efficient adaptation of the cardiopulmonary system to maintain the life of the newborn. In the *Andean Altiplano*, a natural hypobaric hypoxia scenario, this transition is compromised due to the lower availability of oxygen, which can generate pulmonary arterial hypertension of the newborn and right heart failure. However, this cardiopulmonary transition has not been well characterized in the neonatal stage. For this reason, this study aimed to characterize the echocardiographic and hemodynamic changes of the newborn lambs in a period of thirty days in both normoxia and hypobaric hypoxia, which allowed for the first time and non-invasively to determine the changes that characterize the transition from fetal to postnatal life. At birth, the highland specimens showed ventricular dysfunction with respect to those of the lowlands, characterized by a reduction in the ejection fraction (~23%), gradual thickening of the interventricular septum and the wall of the right ventricle (~40%). In addition, the pulmonary artery presented increased resistance indices and the S/D ratio at highland. In summary, this study has allowed to know the cardiopulmonary function and structure of the neonate, opening possibilities of predicting results with other species of veterinary medical interest, establishing new goals in the early cardiological diagnosis.

INTRODUCCIÓN

Al nacimiento, la transición feto-neonatal involucra importantes cambios cardiorrespiratorios, lo que permite una adaptación eficiente del sistema cardiopulmonar para mantener la vida del neonato (Kang *et al*, 2016; Suresh y Shimoda, 2016). Estos cambios involucran cierre de las comunicaciones intravasculares fetales, vasodilatación pulmonar y aumento de la resistencia vascular sistémica con predominio del ventrículo izquierdo, entre otros. La mayoría de los cambios circulatorios dependen en gran medida del aumento de oxígeno en los alvéolos y sangre, que ocurre al salir a la vida extrauterina (Van Vonderen *et al*, 2014). Por esta razón, las gestaciones y nacimientos en hipoxia crónica, *i.e.* tierras altas (>2500 m.s.n.m.), afectan el desarrollo del feto y su sistema cardiovascular (Herrera *et al*, 2007). Por ejemplo, se ha demostrado, tanto clínica como experimentalmente, que la circulación pulmonar es extraordinariamente sensible a cambios en la oxigenación. Es así como cuando disminuye la presión parcial de oxígeno (a nivel ambiental, alveolar y arterial) se produce vasoconstricción pulmonar, teóricamente optimizando la relación ventilación/perfusión (Higgins *et al*, 2010). Sin embargo, cuando esta vasoconstricción pulmonar compromete una parte significativa o todo el pulmón, como ocurre en hipoxia ambiental, deriva en hipertensión arterial pulmonar (HAP). Esta condición que tiene como característica anatómica principal la disminución del lumen vascular de arterias pequeñas, inicialmente por vasoconstricción y luego por remodelamiento que implica muscularización y aumento de la

adventicia de arterias pulmonares con hipertrofia del ventrículo derecho, que de extenderse en el tiempo puede llevar a insuficiencia cardiaca y eventual muerte (Herrera *et al*, 2016; Lakshminrusimha y Saugstad, 2016). La hipertensión arterial pulmonar neonatal (HAPN) es un síndrome caracterizado por una presión pulmonar igual o superior a 25 mmHg en reposo, alta resistencia vascular pulmonar y remodelamiento cardiaco derecho. Tiene una prevalencia de 1 a 6 por cada 1.000 recién nacidos vivos (Walsh-Sukys *et al*, 2000) en tierras bajas mientras que sobre los 3.000 m de altitud se estima que podría ser mucho mayor, debido a que el síndrome de distrés respiratorio del recién nacido tiene una prevalencia de 10% y la HAPN está incluida en este síndrome (Keyes *et al*, 2003; Lakshminrusimha y Saugstad, 2016). Sin embargo, algunos autores estiman que este cuadro es subdiagnosticado en poblaciones de tierras altas (Peñaloza y Arias-Stella, 2007). La HAPN puede disminuir progresivamente con el pasar del tiempo (meses e incluso años) en altura, o eventualmente puede empeorar y derivar en las complicaciones ya enunciadas (Peñaloza y Arias-Stella, 2007).

A pesar de todo el conocimiento acerca de la transición cardiopulmonar neonatal en hipoxia crónica, existen pocos estudios que dan indicaciones aisladas en escuetas ventanas de tiempo neonatales, por ejemplo descripción de tiempos de eyección en la válvula pulmonar, presión arterial pulmonar estimada vía Doppler o por cateterización, grosor de la pared ventricular derecha, entre otras (Hainsworth y Drinkhill, 2007; Peñaloza y Arias-Stella, 2007, Herrera *et al*, 2008; Niermeyer *et al*, 2015; Torres *et al*, 2015).

Mas aún, la mayoría de estos trabajos no realiza un estudio integral de la función ventricular izquierda y derecha además de las estructuras del corazón durante toda la etapa neonatal. En el neonatos humanos también se han analizado cambios vasculares en distintas ventanas de tiempo, pero no ha sido suficiente, para diseñar un bosquejo integro de la maduración cardiaca. En contraste, los modelos animales han aportado dinamismo en la fisiología (ej. cambios de presiones y respuesta farmacológica), a través del seguimiento de un mismo grupo de ejemplares (Herrera *et al*, 2008; Polglase *et al*, 2012; Pozo *et al*, 2012; Torres *et al*, 2015). Sin embargo, a la fecha, no existen datos suficientes acerca de la función cardiaca y sus cambios durante el período neonatal, en especial en condiciones de hipoxia hipobárica crónica. Por lo tanto, esta Tesis pretende describir el proceso de adaptación cardiovascular neonatal, mediante ecocardiografía no invasiva en condiciones de hipoxia hipobárica de tierras altas y contrastar estos resultados con exámenes ecocardiográficos en normoxia (normobaría) de tierras bajas, en corderos recién nacidos.

REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

TRANSICIÓN CARDIOPULMONAR FETO-NEONATAL

La circulación sanguínea fetal es muy diferente a la del adulto. Los ventrículos del corazón del feto bombean en paralelo, donde ambos contribuyen principalmente a la circulación sistémica. El flujo sanguíneo pulmonar en el feto, representa alrededor del 10-15% de la eyección del ventrículo derecho (VD) en los ovinos vs. 10-12% en el humano, debido a la alta vasoconstricción y resistencia vascular pulmonar, con el consiguiente desvío de la sangre por el ducto arterioso (Rudolph, 1979 y 1985; Van Vonderen *et al*, 2014; Kang *et al*, 2016). En el ovino, la mayor parte de la sangre que sale del VD (~ 90%) fluye de la arteria pulmonar principal y luego a través del ducto arterioso (DA) hacia la aorta descendente; contribuyendo al flujo arterial para la mitad inferior del cuerpo (Rudolph, 1985). Además, el extremo distal de la aorta se comunica a través de las arterias umbilicales con la placenta, dando como resultado, la circulación placentaria que recibe aprox el 40% del gasto cardiaco combinado (Rudolph, 1985). Por lo tanto, el 30-50% del retorno venoso viene de la circulación placentaria, y el 50% de la sangre venosa umbilical oxigenada fluye a través del conducto venoso hepático, pasando a la vena cava inferior y la aurícula derecha. El otro 50% del flujo sanguíneo venoso umbilical pasa por el hígado y vuelve a la vena cava inferior por las venas suprahepáticas (Rudolph, 1985; Polglase *et al*, 2012).

Un gran porcentaje del retorno de la vena umbilical se desvía a través del foramen oval permeable directamente a la aurícula izquierda (Rudolph, 1979; Van Vonderen *et al*, 2014; Kang *et al*, 2016).

Al nacer, las intercomunicaciones vasculares fetales se ocluyen permitiendo la instauración de la circulación pulmonar neonatal. En condiciones normales, a las pocas horas del nacimiento (3-72h), el 100% del gasto cardiaco pasa por la circulación pulmonar, estableciendo una función respiratoria adecuada. Para lograr esta función, deben existir grandes cambios fisiológicos, incluyendo la expansión y ventilación de los pulmones, el establecimiento del intercambio gaseoso pulmonar y el cambio de la circulación fetal hacia el circuito descrito en el adulto (Van Vonderen *et al*, 2014; Kang *et al*, 2016; Suresh y Shimoda, 2016).

El ingreso de aire al pulmón y alvéolos, la disminución de la tensión superficial alveolar en la interface aire-líquido por el surfactante, con el consiguiente aumento de la oxigenación, el incremento del estrés tangencial por el pasaje de la totalidad del gasto cardíaco por la circulación pulmonar, la rápida reabsorción del líquido pulmonar canales de sodio sensibles a amilorida (ENaC), el aumento de agentes vasodilatadores como óxido nítrico (NO) y prostaglandinas (PGI₂) y la disminución de agentes vasoconstrictores como endotelina (ET-1) y tromboxano (TXA), desencadenan vasodilatación pulmonar y aumento significativo de la PO₂ alveolar y arterial (Clyman, 2011). Con estos cambios, se produce una marcada reducción en la resistencia vascular pulmonar de manera

permanente, un consecuente incremento en el flujo sanguíneo en la circulación pulmonar de aproximadamente 10 veces, todo lo que permite la supervivencia del recién nacido después del parto (Llanos *et al*, 2011; Kang *et al*, 2016; Suresh y Shimoda, 2016). En el recién nacido mamífero a término, el cierre del DA se produce en dos fases: (1) el cierre "funcional" del lumen dentro de las primeras horas después del nacimiento por la constricción del músculo liso, fundamentalmente por el aumento de la PO_2 y por la caída de la concentración plasmática de la prostaglandina E2 (PGE2) originada por la placenta y; (2) la oclusión "anatómica" del lumen en los próximos días debido al extenso engrosamiento de la neointima y la pérdida de células del músculo liso vascular (Clyman, 2011; Dzialowski *et al* 2018).

En distintos mamíferos (humanos, corderos y perros), a la evaluación ecocardiográfica se ha descrito que el cierre funcional del ductus arterioso se produce en casi el 50% de los individuos en las primeras 24 horas y en todos ellos a las 72 horas de vida postnatal, en tierras bajas (Gournay , 2011; Hines, 2013). La transición postnatal de la circulación cardiopulmonar depende, en gran medida, del aumento de la PO_2 alveolar, de la arteria y capilar pulmonar, por lo que hipoxemias perinatales retardan este proceso, pudiendo llevar a síndromes de hipertensión pulmonar, hipoxemias severas, cortocircuitos de derecha a izquierda e incluso fallas cardíacas. Una de las causas de hipoxemia perinatal es la gestación y nacimiento en grandes altitudes (>2.500 m.s.n.m.), donde la presión ambiental disminuye generando hipoxia hipobárica (Herrera *et al*, 2007).

ADAPTACIÓN CARDIOVASCULAR EN ALTURA

La exposición a gran altitud (>2.500 m.s.n.m) durante un periodo prolongado ha sido identificado como un factor de estrés cardíaco, en particular en las etapas tempranas del desarrollo de animales no adaptados (incluyendo al humano) (Peñaloza y Arias-Stella, 2007; Julian, 2007; Llanos *et al*, 2011; Ostadal *et al* 2014; Niermeyes *et al*, 2015).

En el adulto, la respuesta inicial a la altitud es un aumento del volumen minuto pulmonar y ventilación alveolar por medio del incremento de la frecuencia respiratoria y del volumen corriente. Además, la resistencia vascular pulmonar aumenta entre 50% a 300% en los primeros 5 minutos de la exposición a la altitud, provocados por la inhibición de canales de potasio desencadenada por la caída de la PO_2 , llamada vasoconstricción pulmonar hipóxica o reflejo de Euler-Liljestrand (Higgins *et al*, 2010). La vasoconstricción pulmonar hipóxica es inicialmente un proceso reversible que modula eficientemente la relación ventilación-perfusión en tierras bajas, permitiendo derivar la sangre de la circulación pulmonar a los sectores mejor ventilados. Sin embargo, los pulmones en la altitud presentan una vasoconstricción generalizada debido a la caída en la PO_2 ambiental, de la presión parcial de O_2 alveolar y arterial pulmonar, lo cual es sentido por las arterias pequeñas pulmonares de resistencia, generando la vasoconstricción hipóxica, con aumento heterogéneo de la resistencia vascular pulmonar total (Higgins *et al*, 2010; Llanos *et al*, 2011).

El DA responde de manera inversa a la circulación pulmonar, con una marcada vasoconstricción frente al aumento de la oxigenación. Es por esto, que la hipoxemia perinatal severa puede mantener el DA abierto e inducir vasoconstricción pulmonar con *shunt* de derecha a izquierda, condiciones que llevan a la hipertensión pulmonar con importante hipoxemia sistémica en la mitad inferior del neonato (Murch *et al*, 2015; Mendes-Ferreira *et al*, 2016).

Investigadores de la Unidad de Fisiología y Fisiopatología Perinatal (UFFP), Campus Oriente, Programa de Fisiopatología, ICBM, de la Facultad de Medicina han desarrollado un modelo de hipertensión pulmonar neonatal en corderos por exposición a hipoxia hipobárica crónica que ha sido mundialmente reconocido como un buen modelo de HAPN en altura (Herrera *et al*, 2007; Herrera *et al*, 2008; Papamatheakis *et al*, 2013; Torres *et al*, 2015; Herrera *et al*, 2015; Farias *et al*, 2016). Los recién nacidos de ovejas a gran altitud presentan hipertensión pulmonar cuando se compara con sus homólogos de las tierras bajas, quienes además, tienen una menor función y capacidad vasodilatadora vascular pulmonar asociado a un remodelamiento patológico cardiopulmonar (Herrera *et al*, 2008; Julian, 2007; Parrau *et al*, 2013; Stembridge *et al*, 2015). Este remodelamiento involucra un engrosamiento de la pared en las arterias pulmonares pequeñas y aumento de resistencia, con una hipertrofia ventricular derecha en comparación con los controles de baja altitud (Herrera *et al*, 2008; Boos *et al*, 2016; Lopez *et al*, 2016). Los corderos gestados y nacidos a 3600 m.s.n.m. presentan una presión arterial de CO₂ (PaCO₂) significativamente disminuida, indicador de un

aumento en la ventilación alveolar. Esta hipocapnia es característica de la respuesta ventilatoria inicial en tierras altas y de alguna manera modera la intensidad de la vasoconstricción (León-Velarde y Richalet, 2006; Herrera *et al*, 2011).

La respuesta cardiovascular a hipoxia aguda se ha descrito en varias especies incluyendo el hombre, siendo esta condición un potente activador del sistema nervioso simpático, con un aumento de la actividad simpática sistémica y regional (Moraga *et al*, 2011; Roach *et al*, 2016). Esto induce un aumento de la frecuencia cardíaca y del gasto cardíaco. Además, estudios en una serie de especies, incluyendo perros, ratas, conejos y humanos han demostrado que la hipoxia, en distintos grados, estimula el sistema simpaticosuprarrenal (Critchley *et al*, 1982; Fried *et al*, 1988; Pozo *et al*, 2012; Hurtado *et al*, 2012).

El estímulo crónico de la actividad simpática lleva a una aumentada resistencia vascular sistémica y un eventual remodelamiento cardiovascular que favorece la hipertensión sistémica. Sin embargo, la cronicidad del estímulo simpático desensibiliza la respuesta cardíaca (Pozo *et al*, 2012; Hurtado *et al*, 2012). Por otro lado, el sistema parasimpático se ve potenciado en exposiciones crónicas a la hipoxia, lo que es parte de la aclimatación a la altitud y se ve reflejada en un cambio en la densidad de receptores muscarínicos, tanto en humanos como en otras especies animales (Hurtado *et al*, 2012).

Por ejemplo, estudios realizados en los corazones obtenidos en cobayos de los Andes (4.300 m.s.n.m.), han demostrado que el animal nativo de altura tiene una densidad de receptores muscarínicos significativamente mayor que el de tierras bajas; además, 5 semanas después de la reubicación de animales de altura a nivel mar nivel resultó en una reducción de la densidad de tales receptores a niveles equivalentes con el grupo control de tierras bajas (León-Velarde *et al*, 1996; Hainsworth y Drinkhill, 2007).

Todo lo anterior sugiere que en respuesta a hipoxia sostenida existe una atenuación de la sensibilidad del sistema cardiovascular a la estimulación simpática y el predominio de la estimulación parasimpática, lo que permite una reducción de la frecuencia cardíaca. A pesar de todo el conocimiento acerca de la transición cardiopulmonar en la hipoxia crónica, al momento del desarrollo de este trabajo, no se habían descrito de forma extensa las modificaciones estructurales y de variables hemodinámicas en dicha transición. Por lo tanto, aun se desconoce con certeza la progresión de la transición cardiopulmonar en tierras altas y su comparación con individuos en tierras bajas.

ESTUDIO ECOCARDIOGRÁFICO DE LA ESTRUCTURA Y FUNCIÓN CARDIOPULMONAR NEONATAL.

Uno de los cuadros clínicos que refleja una falla en el proceso de adaptación cardiopulmonar es la HAPN, la cual es una enfermedad progresiva y potencialmente fatal (Walsh-Sukys *et al*, 2000; Gao y Raj, 201; Lakshminrusimha y Saugstad, 2016). Actualmente, la cateterización invasiva cardiaca derecha y de la arteria pulmonar sigue siendo el mejor estándar en la evaluación de la HAPN, debido a que determina directamente la presión arterial pulmonar. Este procedimiento se utiliza excepcionalmente en recién nacidos humanos. No obstante, la ecocardiografía es por lejos la herramienta no invasiva de mayor relevancia en la práctica clínica, la cual podría dar indicios de HAPN.

La ecocardiografía permite la visualización dinámica de las estructuras cardiacas, facilitando la evaluación de la función cardíaca, así como la detección temprana de alteraciones en los grandes vasos y/o pericárdicas. A la vez, el eco-Doppler entrega información vascular con un buen nivel de exactitud comparado con métodos invasivos, tanto en adultos como en neonatos (D'Alto *et al*, 2015; Wyllie, 2015). La coexistencia de ambos métodos (eco 2D y Doppler) en una misma herramienta hace de la ecocardiografía un examen muy útil en la evaluación biométrica y funcional del sistema cardiopulmonar. La función cardiovascular no sólo está ligada a la supervivencia, sino que también a la morbilidad. Desafortunadamente, los métodos tradicionales de evaluación de la función

cardiaca son limitados. Idealmente, la disfunción cardiovascular en el recién nacido debiera ser identificada tempranamente de tal manera de prevenir la progresión y mayor morbilidad asociada a varias patologías perinatales (Ostadal *et al*, 2014; Van Vonderen *et al*, 2014; Wyllie, 2015).

El examen clínico contempla una aproximación insuficiente para la evaluación cardiopulmonar precisa. Por ejemplo, el tiempo de llenado capilar es un pobre predictor de enfermedad y función cardiovascular en individuos neonatos y pediátricos (Fleming *et al*, 2015; Leflore y Engle, 2005), por lo que no se puede recomendar como un signo clínico importante. Por otra parte, el aumento de la frecuencia cardíaca no es el principal mecanismo para aumentar el gasto cardíaco, por lo que en muchos casos no existe una alta correlación entre estas variables (Milani-Nejad y Janssen, 2014; Wyllie, 2015). A pesar de que el gasto cardíaco puede aumentar con el aumento de la frecuencia cardiaca, la taquicardia tiene una baja especificidad para predecir un posible compromiso cardiovascular.

Desde este punto de vista, la ecocardiografía neonatal en animales (humano incluido) ofrece una visión directa de la estructura cardíaca y su funcionalidad. Además, permite la evaluación de los grandes vasos asociados al corazón (aorta, arteria pulmonar, DA), ofreciendo información funcional que permite derivar estimaciones de una amplia gama de variables hemodinámicas (Wyllie, 2015; Pristera *et al*, 2016; Suresh y Shimoda, 2016).

Aunque las mediciones por ecocardiografía tienen un error intrínseco que varía aproximadamente 10% intra-observador y hasta el 15-20% inter-observador, resulta similar a otras mediciones no invasivas, como el monitor cardiaco por ultrasonido (conocido en inglés como: USCOM) (Yasuki *et al*, 2006; Wyllie, 2015; Chetboul *et al*, 2016b). Una herramienta complementaria para el estudio cardiaco del paciente neonatal es el Ultrasonido-Doppler.

El efecto del Doppler se puede aplicar al ultrasonido porque la frecuencia cambia cuando el sonido se refleja desde los objetos en movimiento. El desplazamiento de frecuencia es directamente proporcional a la velocidad del objeto en movimiento si el ángulo de insonación se encuentra a $\leq 20^\circ$ del eje de movimiento. Los diversos tipos de Doppler permiten el cálculo de la dirección y velocidad del flujo de sangre, la gradiente de presión utilizando la ecuación de Bernoulli modificada (gradiente presión = 4 x velocidad), el cálculo de variables vasculares tales como el índice de resistencia (IR) o índice de Pourcelot y el índice de pulsatilidad (IP) o índice de Goslin (Chetboul *et al*, 2016a).

Es más, la representación gráfica del Doppler (velocimetría), facilita el entendimiento clínico de los índices descritos con anterioridad, respecto de la función del territorio vascular evaluado (Blanco, 2015). Existen tres tipos de Doppler que se utilizan comúnmente en la evaluación clínica: de onda pulsada, de onda continua y Doppler color.

La onda pulsada permite al operador enfocar la evaluación de la velocidad en una “ventana de estudio” que se muestra en la imagen 2D. Sin embargo, el Doppler de onda pulsada no puede evaluar velocidades superiores a 2 m/s. El Doppler de onda continua puede evaluar velocidades mayores, pero la evaluación es menos concentrada a lo largo de la estructura en estudio (Chetboul *et al*, 2016a). Por otro lado, el Doppler color es una herramienta que entrega información sobre presencia de vascularización en los tejidos, permite precisar la dirección del flujo y distinguir una vena de una arteria de acuerdo con el tipo de curva espectral observada, expresados como una unidad de velocidad-tiempo (Chetboul *et al*, 2016a).

Por lo tanto, el examen ecocardiográfico permite estudiar de manera no invasiva la estructura y función cardiopulmonar neonatal. Esto es particularmente relevante en condiciones de hipoxia hipobárica por altura geográfica en donde las condiciones ambientales enlentecen la transición cardiopulmonar feto-neonatal y donde el riesgo cardiopulmonar es muy alto.

HIPOTESIS

La gestación, nacimiento y primer mes de vida postnatal en condiciones de hipoxia hipobárica, modifican el patrón estructural y hemodinámico en el período neonatal del corazón en corderos gestados en tierras altas, respecto de corderos gestados en tierras bajas.

OBJETIVO GENERAL

Caracterizar y comparar la transición feto-neonatal de la estructura y función cardiovascular de corderos gestados en altura respecto a los de tierras bajas, a través de la evaluación sistemática mediante ultrasonografía Doppler del corazón y grandes vasos sanguíneos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

En corderos gestados, nacidos y mantenidos durante el primer mes de vida postnatal en tierras altas (3.600 m.s.n.m.) y bajas (560 m.s.n.m.), determinar y comparar:

1. Las variables de biometría **cardiaca izquierda** (LVD_{diast} , LVD_{sist} , $IVS_{días}$, IVS_{sist} , $\%FS$, $FE_{Izquierda}$, V_{diastF} , V_{sistF} , $TSVI_{diam}$, AO_{diam}) mediante ultrasonografía durante los primeros 5 días de vida (diariamente) y luego en días alternados hasta cumplir los 30 días de edad.
2. Las variables de biometría **cardiaca derecha** (VD_{Grosor} , RVD_{diast} , $TAPSE$, $TSVD_{diam}$, $ArtPulmP_{diam}$, $ArtPulmD_{diam}$, $ArtPulmI_{diam}$) mediante ultrasonografía durante los primeros 5 días de vida (diariamente) y luego en días alternados hasta cumplir los 30 días de edad.
3. Las variables de resistencia y velocimetría (IP, IR, relación S/D, V_{max} , y V_{media}) de la **Arteria Pulmonar Principal**, **Tracto de Salida del Ventrículo Izquierdo** y **Derecho** mediante ultrasonografía-Doppler, durante los primeros 5 días de vida (diariamente) y luego en días alternados hasta cumplir los 30 días de edad.
4. El **Ductus Arterioso** mediante ultrasonografía-Doppler color, desde el día 0 de vida diariamente hasta la constatación de su cierre.

MATERIALES Y MÉTODOS

Cálculo del Tamaño Muestral

El tamaño muestral se justifica en la necesidad de obtener resultados estadísticamente significativos, con la utilización del menor número de animales de experimentación. Se realizó el cálculo a través de la siguiente formula:

$$n = \frac{2(z_{\alpha} + z_{\beta})^2 s^2}{d^2}$$

Donde “n” representa el tamaño muestral de cada grupo, z_{α} y z_{β} representan valor z para un error alfa de 5% y un error beta de 20% respectivamente, “s” representa varianza (DE) de la determinación de 17% y “d” representa una diferencia mínima esperada de 30%. Este cálculo arroja un n mínimo de 5 por grupo experimental (Herrera, 2015).

Animales

Se utilizaron 5 corderos, gestados y nacidos en Putre (International Center for Andean Studies (INCAS), Universidad de Chile, 3600 m.s.n.m.) y 9 corderos gestados y nacidos en La Pintana (FAVET, Universidad de Chile, 560 m.s.n.m.). El mayor número de animales de tierras bajas (mayor al cálculo estadístico de n experimental) se debe al aumento en la disponibilidad de individuos en las dependencias de la Facultad y que no habían recibido ningún manejo o poseen una condición física que incumpliera los requisitos del estudio.

Manejo de los Animales

Las madres preñadas y los lactantes fueron alimentados con heno de alfalfa dos veces al día, para lo cual se ajustan las raciones al 2,1-3,9% peso corporal/día según etapa (temprana o tardía) de la gestación y lactancia, además de agua a libre disposición. Los corderos estuvieron permanentemente junto a sus madres en corrales diseñados para albergarlos sin exposición a corrientes de aire. El encaste y el parto fue en condiciones naturales, sin intervención médica, exceptuando la ecografía gestacional diagnóstica, procedimiento en el cual se determinó el diámetro biparietal, altura torácica y largo de fémur en el feto, para confirmar adecuado crecimiento para su edad gestacional, basándose en tablas estandarizadas para la especie (Parraguez *et al*, 2005). Al momento de nacer y durante cada día de la etapa experimental, los corderos fueron pesados durante las mañanas. Para el examen ecocardiográfico, los corderos se llevaron a una sala de examen temperada con una camilla de género especialmente diseñada para dejar cómodamente al animal en decúbito dorsal o lateral, siendo inmovilizado solo por personal de apoyo con experiencia en el trato de esta especie (sin necesidad de sedación o anestesia). El equipo utilizado fue un Vivid-E (General Electric) con un transductor sectorial 6S. Todos los exámenes fueron realizados por el mismo operador.

Todos los manejos y cuidados de los animales utilizados en esta Tesis fueron aprobados por el Comité de Bioética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile (CBA #641 y #761).

Protocolo Ecocardiográfico

Para realizar el examen ecocardiográfico, se utilizaron vistas estándar en forma de diagrama: el eje largo paraesternal, el eje corto paraesternal pulmonar, las cuatro cámaras en vista apical, la supra esternal, y la vista subcostal. Estas vistas se utilizan para evaluar medidas biométricas y función ventricular, tractos de salidas de ambos ventrículos, y la precarga o carga de volumen, entre otras variables que derivan de la información hemodinámica basal o relaciones matemáticas entre las estructuras cardiovasculares y sus cambios espaciales (Polglase *et al*, 2012; Guihaire *et al*, 2013).

El modo M corresponde a una técnica mono dimensional, en la que se detecta una estrecha porción de corazón. Con esta modalidad, se detectan los movimientos paralelos al eje del haz de los ultrasonidos, en donde la distancia o profundidad desde el transductor se representa en eje vertical, mientras que el tiempo se representa en el eje horizontal. El examen del ventrículo izquierdo, en modo M se realizó desde la vista de los eje largo y corto paraesternal izquierdo con el fin de obtener proyecciones estándar. Las vistas apicales de cuatro cámaras, de cuatro cámaras modificado, ejes largo y corto paraesternal derecho con el tracto de entrada del VD, y la vista subcostal, permitieron obtener

imágenes de mayor relevancia estructural y funcional para la sístole y diástole del VD. Tanto para VI como el VD, las vistas estándar se definieron bajo criterios cardiológicos veterinarios y humanos, que han sido probados exitosamente en ovinos (Thomas *et al*, 1993; Lang *et al*, 2006; Poser *et al*, 2013; Hallowell *et al*, 2012; Pristera *et al*, 2016).

Evaluación ecocardiográfica del ventrículo izquierdo

Dentro de las variables ecocardiográficas necesarias para una correcta evaluación del paciente están por ejemplo la función ventricular (o fracción de acortamiento de la fibra miocárdica -%FS-) y el volumen de eyección sistólica (V_{sis}). La %FS y el V_{sis} necesitan ser medidos y considerados por separado, al mismo tiempo que la evaluación de la precarga y la poscarga, con el fin de obtener una imagen hemodinámica más completa del paciente (Lang *et al*, 2006; Yasuki *et al*, 2006). La %FS corresponde a un índice de la función sistólica que se obtiene mediante la medición del diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo (LVD_{diast}) y el diámetro telesistólico ventricular izquierdo (LVD_{sis}), dividiendo la diferencia por la dimensión diastólica final del ventrículo izquierdo, y expresado como porcentaje. Además, %FS es la evaluación más reproducible y ampliamente utilizada del estudio de la contractilidad ventricular izquierda y se evalúa en el eje paraesternal largo usando el modo M de la ecocardiografía (Lang *et al*, 2006; Yasuki *et al*, 2006). Si el llenado ventricular no es completo durante la diástole, se reducirá su valor. La FS% es particularmente sensible a los

cambios en la poscarga: un aumento en la presión arterial sistémica o un aumento de la rigidez miocárdica pueden reducir FS%, siendo también influenciada por la frecuencia cardíaca (FC) (Guihaire *et al*, 2013; Chu *et al*, 2015). Por su parte el V_{sist} , es el volumen de sangre expulsada del ventrículo izquierdo durante la sístole, se obtiene mediante el cálculo del volumen diastólico final (V_{diastF}) y del volumen al final de la sístole (V_{sistF}) usando el modo M o ecocardiografía 2D, y la diferencia entre estos volúmenes es V_{sist} . Al evaluar el valor V_{sist} como un índice de la función ventricular izquierda, se debe reconocer que el gasto cardíaco (GC) y V_{sist} se pueden mantener mediante la dilatación del ventrículo izquierdo, incluso en pacientes con deterioro de la función sistólica del miocardio (Brandford, 2010; Boon, 2011; Pristera *et al*, 2016; Goda *et al*, 2016).

Otras variables cardíacas necesarias para estudiar la arquitectura y función ventricular izquierda son: *Fracción de eyección ventricular izquierda ($FE_{izquierda}$)*, es el porcentaje de sangre expulsada de un ventrículo con cada latido. Esta se calcula como: $FE (\%) = [VDF - VSF / VDF] \times 100$ (VDF = volumen diastólico final; VSF = volumen sistólico final). El modo-M y ecocardiografías 2D se pueden utilizar para medir el volumen del ventrículo izquierdo. Para obtener el volumen del ventrículo izquierdo mediante ecocardiografía en modo M, se requiere del eje menor máximo del ventrículo izquierdo al final de diástole y al final de sístole, siendo este último medido en el eje largo o eje corto paraesternal, en la suposición de que el ventrículo izquierdo es un esferoide (Chetboul *et al*, 2016a; Goda *et al*, 2016).

Espesor del septum interventricular en diástole (IVS_{diast}), corresponde a la medición transversa del tabique interventricular (o septum) del corazón en modo M durante el momento de máxima relajación, que de forma aislada permite estimar la madurez anatómica del corazón respecto a la edad en pacientes neonatos. Secundariamente, puede ser analizada junto a otras medidas cardiacas, como espesor de la pared posterior, diámetro del tracto de salida del ventrículo, para estimar engrosamientos patológicos (hipertrofia miocárdica) o adaptaciones fisiológicas frente a variaciones de presión en la eyección.

Espesor del septum interventricular en sístole (IVS_{sist}), complementaria a IVS_{diast} , es el espesor del septum estimado durante el momento de máxima contracción.

Diámetro del tracto de salida del Ventrículo Izquierdo ($TSVI_{diam}$), es una estructura delimitada principalmente por el septum interventricular y la válvula mitral anterior, hacia donde se dirige el flujo sistólico, previo a su salida por la válvula aórtica. Por lo tanto, la evaluación de su diámetro permite entender de mejor forma la dinámica del crecimiento cardiaco y la respuesta a cambios en el volumen expulsivo (Von Siebenthal *et al*, 2016). Tanto para las mediciones en IVS y $TSVI$ la vista utilizada es el eje paraesternal largo. El diámetro de la Aorta Ascendente (Ao_{diam}) corresponde al diámetro máximo luminal de la primera porción de la aorta que abarca desde el corazón al comienzo del arco aórtico.

Evaluación ecocardiográfica ventrículo derecho

Las variables usadas para la determinación de la función del VD son esencialmente similares que para el VI, aunque algunas de ellas no están del todo validadas para el VD. La medición directa del grosor de la pared del VD (VD_{Grosor}) en diástole, se realiza preferentemente desde la vista subcostal, usando el modo M. Alternativamente, la vista paraesternal izquierda también puede ser usada para medir el VD_{Grosor} (Vonk-Noordegraaf et al, 2013b). El movimiento sistólico de la base de la pared libre del VD permite obtener uno de los movimientos visibles más obvios en la ecocardiografía normal, el TAPSE o Excursión Sistólica del Plano Anular Tricúspideo, a partir de una ventana apical de 4 cámaras.

El TAPSE representa la función longitudinal del VD de la misma forma que la excursión sistólica del anillo mitral evaluada por Doppler tisular lo hace en el VI. Se ha inferido que mientras mayor sea el descenso de la base en sístole, mejor es la función sistólica del VD (Thomas et al, 1993; Boon, 2011; Goda et al, 2016). Otras variables cardíacas necesarias para estudiar la arquitectura y función ventricular derecha son: *Diámetro del Tracto de Salida del VD* ($TSVD_{\text{diam}}$), que es la máxima medida transversal del origen de la arteria pulmonar. Se recomienda realizar esta medida con la vista del eje corto paraesternal izquierdo a nivel de la válvula pulmonar. *Diámetro de la Arteria Pulmonar Principal* (APP_{diam}), considerando que este es el vaso de mayor calibre involucrado de forma

significativa en la fisiopatología de la HAPN. Su evaluación, se realiza en la curvatura mayor al bordear el anillo aórtico, en un ángulo aproximado de 45° para su evaluación. *Razón APP/Ao*, cuyo valor se ha definido como marcador de la difusión vascular pulmonar, además de ser directamente proporcional a la presión estimada en la APP tanto en cálculos derivados del Doppler como por cateterización directa (Aggarwal *et al*, 2011).

Evaluación mediante Doppler

El diámetro del caliper para la medición con Doppler pulsado se estableció en 3 mm con el fin de minimizar artefactos relacionados con el movimiento de las estructuras cardíacas (Boon, 2011; Chetboul *et al*, 2016a). Las variables calculadas a partir del Doppler (IP, IR, S/D) se adquirieron a través de la ubicación del caliper en la región central contigua al cierre de las válvulas, en los tractos de salida izquierdo y derecho, usando las vistas descritas para medición de diámetros y espesores de esa región. La función Doppler permite determinar la velocidad del flujo sanguíneo de un sector cardíaco o vascular específico, lo cual guarda relación con la presión y resistencia vascular de dicha área. Respecto al análisis en la arteria pulmonar, se utilizó la vista del eje corto de la ventana paraesternal derecha, a nivel de la base del corazón, después de obtener una alineación correcta entre la línea de medición y la arteria en cuestión, el caliper de muestreo se sitúa en posición supra valvular. En cualquiera de las situaciones el valor final de IP, IR y S/D es el promedio de mínimo de tres ciclos continuos

homogéneos de la representación gráfica del velocímetro (Boon, 2011; Chetboul *et al*, 2016a). Por último, la constatación del cierre del ductus arterioso se basó en la evaluación dinámica (dirección e intensidad) del flujo sanguíneo entre la arteria pulmonar y la aorta, mediante Doppler color, de forma similar a lo descrito por *Nawasawa et al*, 2016.

Por lo tanto, a través de un estudio ecocardiográfico y utilizando las medidas anteriormente descritas, esta Tesis pretende caracterizar por primera vez la estructura y función cardiopulmonar durante la transición neonatal de corderos (primeros 30 días de vida) en tierras altas (3.600 m.s.n.m.) y tierras bajas (560 m.s.n.m.). Este periodo de tiempo se basa en que los corderos tienen su mayor tasa de crecimiento y el establecimiento de la circulación cardiopulmonar el primer mes de vida, situación que ha sido asociada significativamente con cambios de la estructura cardiaca de varias especies animales (Amory y Lekeux, 1991; Bayon *et al*, 1994; Schille y Skodsky, 1999; Rovira y Muñoz, 2009; citados por Poser *et al*, 2013).

Análisis Estadístico y Manejo de Datos

Los gráficos de los datos de biometría cardiaca y Doppler fueron generadas y analizadas mediante GraphPad Prism 6.0. Los datos de biometría cardiaca fueron dispuestos en absolutos, es decir, conservando valores obtenidos del equipo y ajustados por el peso vivo (PV), siendo este último la relación de la

biometría cardiaca y el peso corporal del día de la medición. Esta relación se ha descrito como un elemento esencial para el desarrollo cardiaco normal y patológico, en distintas especies animales, como es el perro, el gato, la oveja, conejos, incluyendo el humano, entre otros (Joseph, 1908; Smith, 1928), siendo un ajuste esencial en la evaluación biometría cardiaca en la práctica de la cardiología veterinaria (De Madron, 2016).

Los valores absolutos y ajustados al peso vivo de la biometría cardiaca, así como los del Doppler (velocidad e índices hemodinámicos) fueron dispuestos en gráficos de dispersión, con trazo punto a punto y luego ajustados por la función de suavizado de curvas, el cual permitió optimizar la visualización de los datos continuos, técnica descrita por Savitzky y Golay (1964). Esto último con el fin de constatar la dinámica del crecimiento de estructuras y/o fluctuaciones en índices hemodinámicos en los sujetos de estudio. Además, se generaron histogramas para distribuir los datos ajustados por PV y del Doppler, en dos ventanas de estudio, la temprana de 0-5 días y la tardía de 25-30 días. La elección de cinco días para generar las ventanas de tiempo fue basada en la revisión de los datos y la experiencia del equipo de investigación en que está inmersa esta tesis, llegando a establecerse que cinco días es un periodo suficiente para la estabilización de las variables, y así cotejarlas inter/intragrupo de forma más práctica.

La prueba Shapiro–Wilk se utilizó a fin de determinar la presencia de una distribución normal de datos en cada grupo. Todas las variables presentaron una distribución no-normal por lo que se utilizaron pruebas no-paramétricas en el análisis estadístico. Los valores intergrupales fueron comparados con la prueba Kruskal-Wallis asociado a la corrección de Sidak para comparaciones múltiples, incluido la comparación de los días 0 y 30 en el gráfico del gráfico de dispersión, a fin de constatar diferencias significativas al inicio y fin del estudio. Para las comparaciones intragrupo, se utilizó la prueba de Mann-Whitney, entendiéndose que los dos grupos están subdivididos en dos ventanas de tiempo y en el análisis de ductos permeables, se aplicó prueba de T múltiple. En todos los casos se consideró diferencias estadísticamente significativas cuando $p \leq 0,05$ y todos los resultados fueron expresados como promedio \pm EEM (error estándar de la media).

RESULTADOS

El examen ecográfico tomó 15-25 min. por animal, período que fue bien tolerado por los corderos que presentaban una actitud tranquila. Con la metodología aplicada se lograron vistas retro, supra y paraesternales óptimas para la evaluación ecocardiográfica. (Fig. 1A-1D).

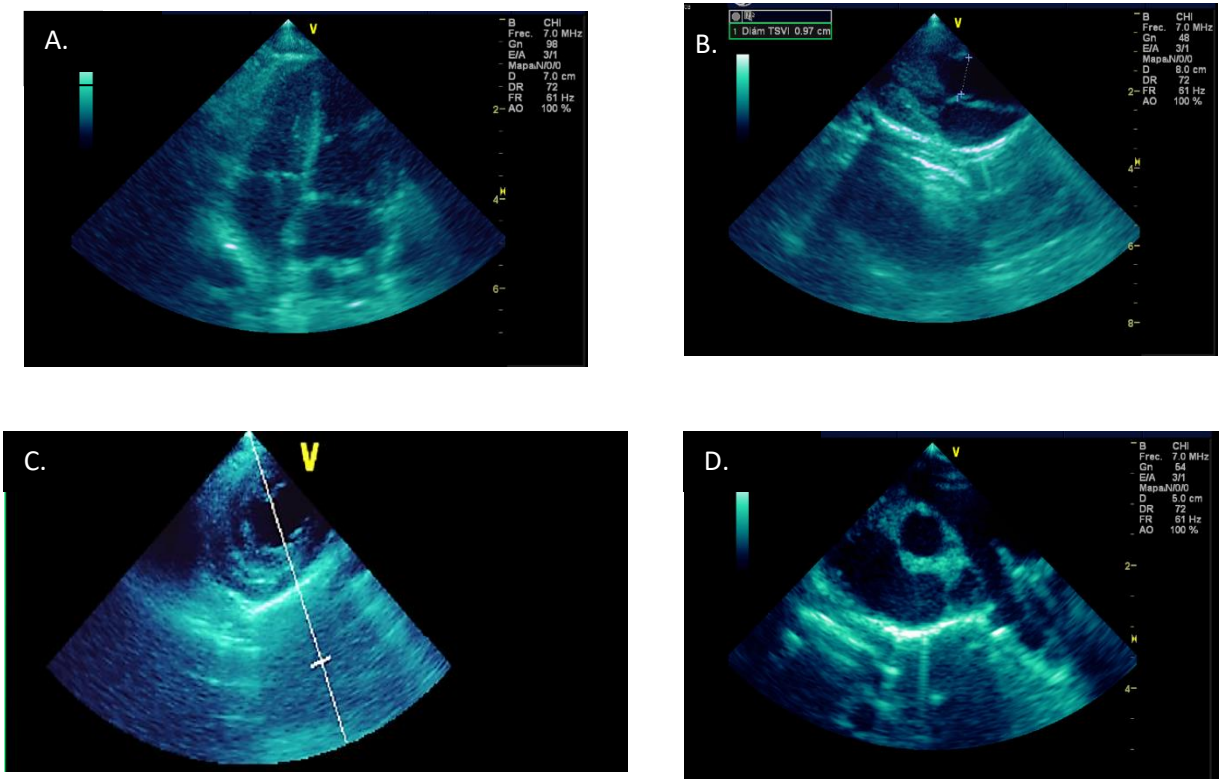


Figura 1. Vistas Representativas Ecocardiográficas. (A) Imagen de cuatro cámaras, obtenida desde el eje apical. **(B)** Imagen de los tractos de salida de los ventrículo izquierdo y derecho, obtenido desde el eje paraesternal largo. **(C)** Imagen de corte transversal de ambos ventrículos, conocido como vista donut, se obtiene en el eje retroesternal. **(D)** Imagen que tiene como centro la aorta, así como el ventrículo derecho y la arteria pulmonar principal e izquierda, obtenida en el eje paraesternal corto.

Peso Corporal – PV

Los individuos de tierras bajas (TB) y de tierras altas (TA) presentan un PV al nacer de $\bar{x} = 4,96 \pm 0,05$ y $3,83 \pm 0,02$ kg, respectivamente (Fig. 2A), luego ambos grupos ascienden su peso hasta finalizar el estudio con un $\bar{x} = 11,12 \pm 0,05$ y $8,23 \pm 0,02$ kg (TB vs. TA), siendo en ambos casos (inicio y fin) significativamente distintos. Respecto al análisis intragrupo, en ambos grupos el ascenso de peso corporal es significativo ($p \leq 0,01$) para los dos tramos estudiados (Fig.2B) (TB vs. TA).

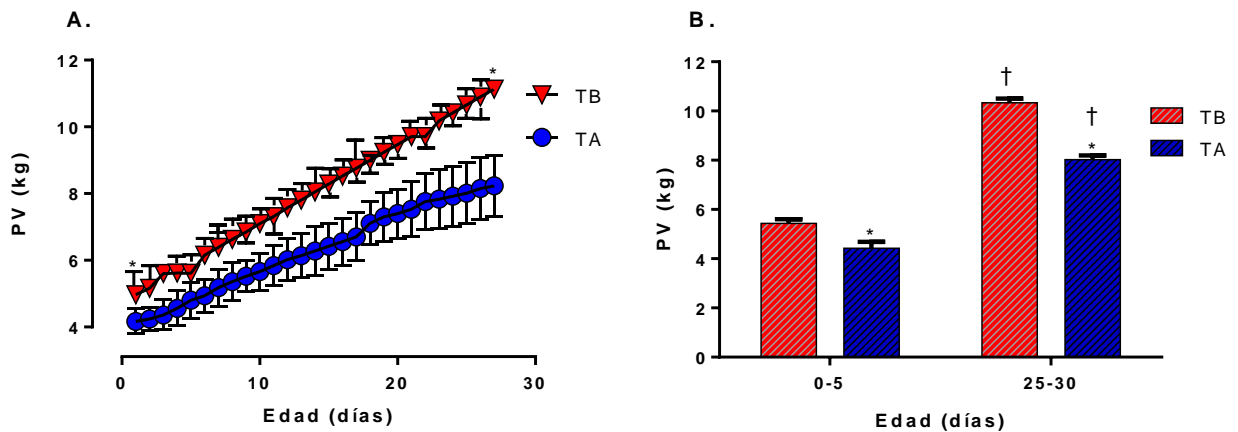


Figura 2. Peso Corporal (PV). (A) Gráfico muestra el PV desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0,05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis- † vs. 0-5 días (intragrupo) – Prueba de Mann-Whitney-.

Estudio del Ventrículo Izquierdo

Espesor del septum interventricular en sístole - IVS_{sist}

Los individuos de tierras bajas (TB) y de tierras altas (TA) presentan un IVS_{sist} al nacer de $\bar{x} = 1,47 \pm 0,07$ cm y $0,83 \pm 0,03$ cm, respectivamente (Fig. 3). Los ejemplares de TA tienden a equipararse con los TB en los últimos días del estudio, con un espesor final de $\bar{x} = 1,51 \pm 0,07$ vs. $1,43 \pm 0,03$ cm (TB vs. TA).

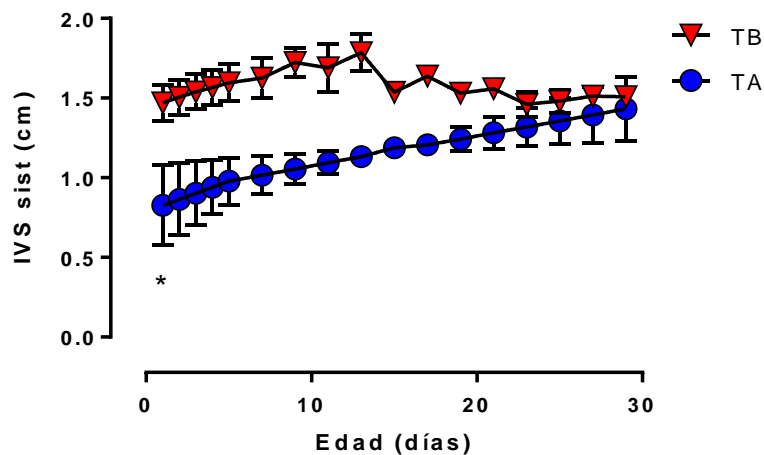


Figura 3. Espesor del septum interventricular en sístole. Gráfico muestra el IVS_{sist} desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo). -Prueba de Kruskal-Wallis-.

IVS_{sist} / PV

La corrección por peso corporal (PV) mantiene la diferencia observada en IVS entre los neonatos de TB y TA. Los individuos de TB presentan desaceleración en el desarrollo de la pared del septum desde el día 15 hasta el final del estudio, con valores de $\bar{x} = 0,29 \pm 0,05$ vs. $0,19 \pm 0,04$ cm/kg, ambos significativamente distintos (TB vs. TA) (Fig. 4A). Al comparar los primeros 5 días de vida, los TB tienen un valor de *IVS_{sist}* significativamente mayor respecto a TA, situación que se invierte en los últimos 5 días del estudio (Fig. 4B). Cuando se analiza intragrupo, el grupo TB disminuye su *IVS/PV* al final del periodo; en contraste, los TA mantienen un nivel de crecimiento estable en el mismo periodo de tiempo.

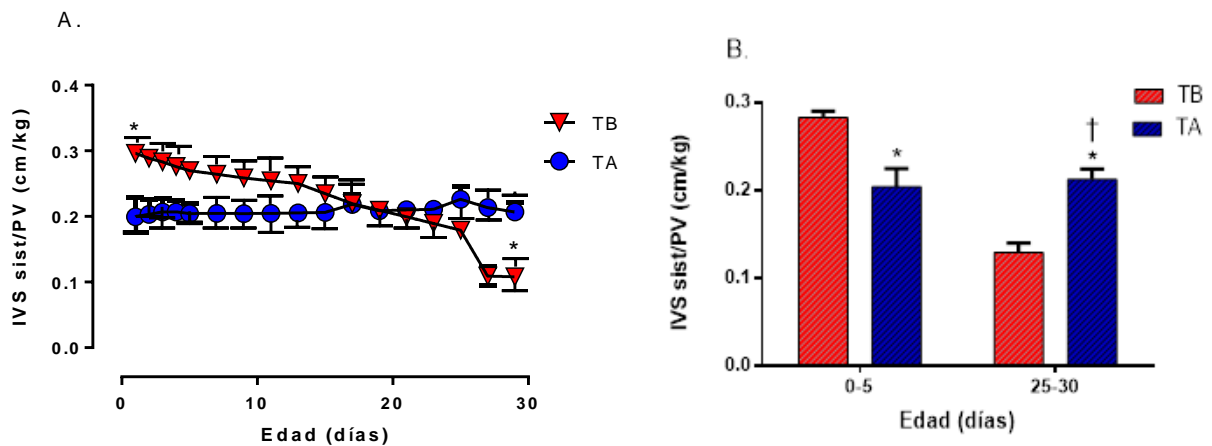


Figura 4. Relación espesor del septum interventricular en sístole / Peso Vivo. (A) Gráfico muestra el *IVS sist /PV* desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). **(B)** Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis- † vs. 0-5 días (intragrupo) – Prueba de Mann-Whitney-

Espesor del septum interventricular en diástole - IVS_{diast}

A diferencia del espesor en sístole, el IVS_{diast} de ambos grupos tienen un origen similar (Fig. 5), con un $\bar{x} = 7,05 \pm 0,07$ vs. $6,26 \pm 0,02$ mm (TB vs. TA). Ambos grupos incrementan su espesor a lo largo del estudio, terminando el periodo de estudio con $\bar{x} = 9,8 \pm 0,07$ vs. $7,35 \pm 0,02$ mm (TB vs. TA).

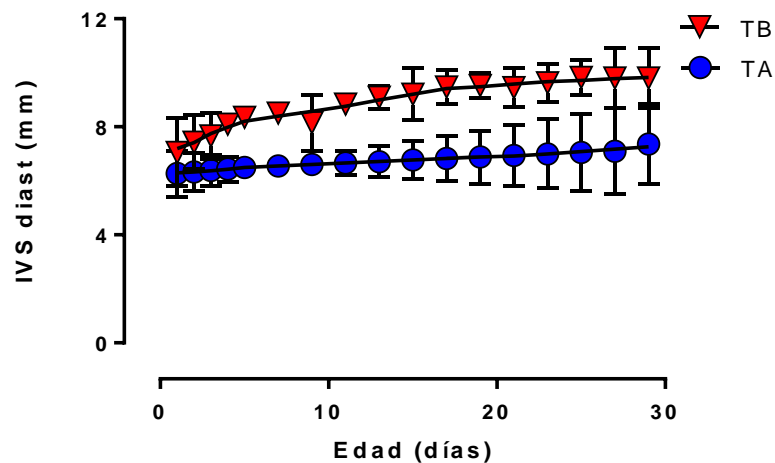


Figura 5. Espesor del septum interventricular en diástole (mm). El gráfico muestra la IVS_{diast} desde los 0-30 de vida en mm, para el grupo tierras bajas (triángulos rojos, n=9) y el grupo de tierras altas (círculos azules, n= 5). Los resultados se expresan en promedio \pm EEM.

IVS diast / PV

Luego de la corrección del IVS por PV, el origen se mantiene cercano entre ambos grupos (Fig. 6A) con un $\bar{x} = 1,41 \pm 0,05$ vs. $1,51 \pm 0,02$ mm/kg (TB vs. TA). Con la madurez de los individuos, el engrosamiento del septum es progresivamente menor. Cuando se compara el primer tramo (5 días), no es posible detectar diferencias significativas entre los grupos (Fig. 6B). Sin embargo, se observan diferencias intragrupo para TA y TB, en el que evidencia que el desarrollo de septum en diástole normalizado es significativamente menor al final del estudio que en los primeros días de la vida extrauterina (Fig. 6B).

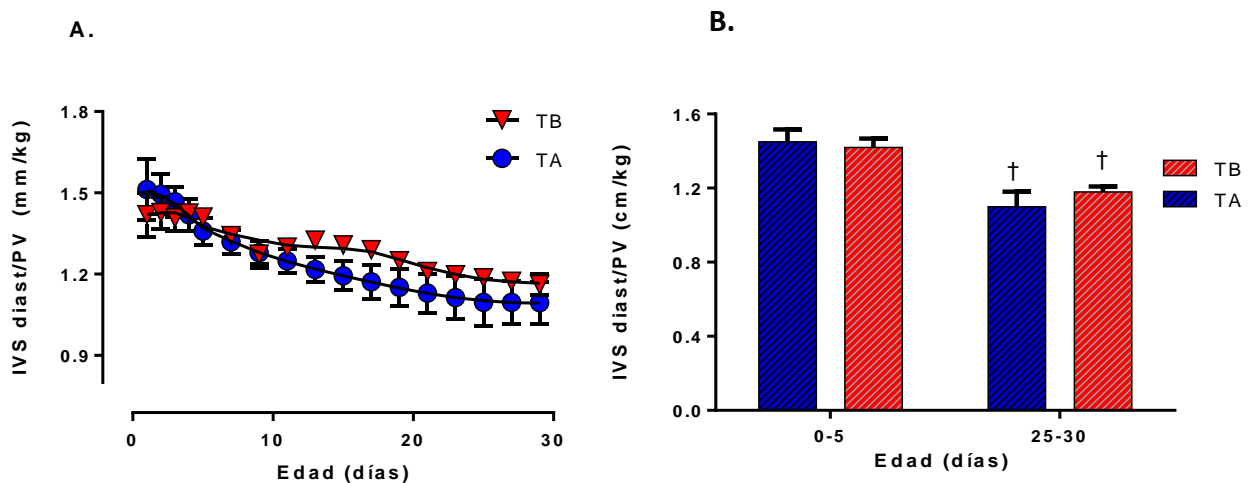


Figura 6. Relación espesor del septum interventricular en diástole / Peso Vivo. (A) El gráfico muestra la IVS diast /PV desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma barras en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) – Prueba de Mann-Whitney-

Diámetro telesistólico ventricular izquierdo - LVD_{sist}

Al inicio del estudio el diámetro ventricular izquierdo en sístole (Fig. 7) fue de $\bar{x} = 12,23 \pm 0,43$ vs. $9,52 \pm 0,20$ mm (TB vs. TA), siendo significativamente menor en TA. Durante el primer mes de vida, esta variable tiende a disminuir en TB, mientras que se mantiene estable en TA, con un punto de intersección con TB al día 12 aprox. Los valores al final del estudio son $\bar{x} = 6,56 \pm 0,43$ vs. $11,60 \pm 0,20$ mm (TB vs. TA), significativamente mayor en TA (Fig. 7).

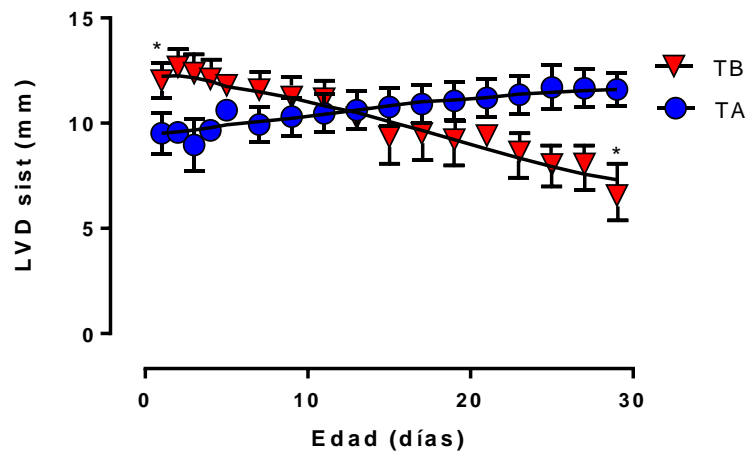


Figura 7. Diámetro telesistólico ventricular izquierdo (LVD sist). El gráfico muestra la LVD sist desde los 0-30 de vida en mm, para el grupo tierras bajas (triángulos rojos, n=9) y el grupo de tierras altas (círculos azules, n= 5). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (intergrupo) -Prueba Kruskal-Wallis-.

LVD sist/PV

A la corrección por PV, se observa un origen común en ambos grupos (Fig. 8A), con valores $\bar{X} = 2,41 \pm 0,12$ vs. $2,38 \pm 0,04$ mm/kg (TB vs. TA), para luego ir aumentando gradualmente las diferencias de ambos grupos, en donde TA mantiene valores superiores a TB, culminando con $\bar{X} = 1,06 \pm 0,12$ vs. $1,72 \pm 0,04$ mm/kg, significativamente distintos. Al análisis de los periodos (Fig. 8B), se corrobora el descenso significativo ($p \leq 0,01$) en la tasa de aumento de espesor del VD en sístole al compararlos intragrupo. Desde la comparación inter-grupo, TB es significativamente menor (vs. TA) solo en el periodo final de estudio (Fig. 8B).

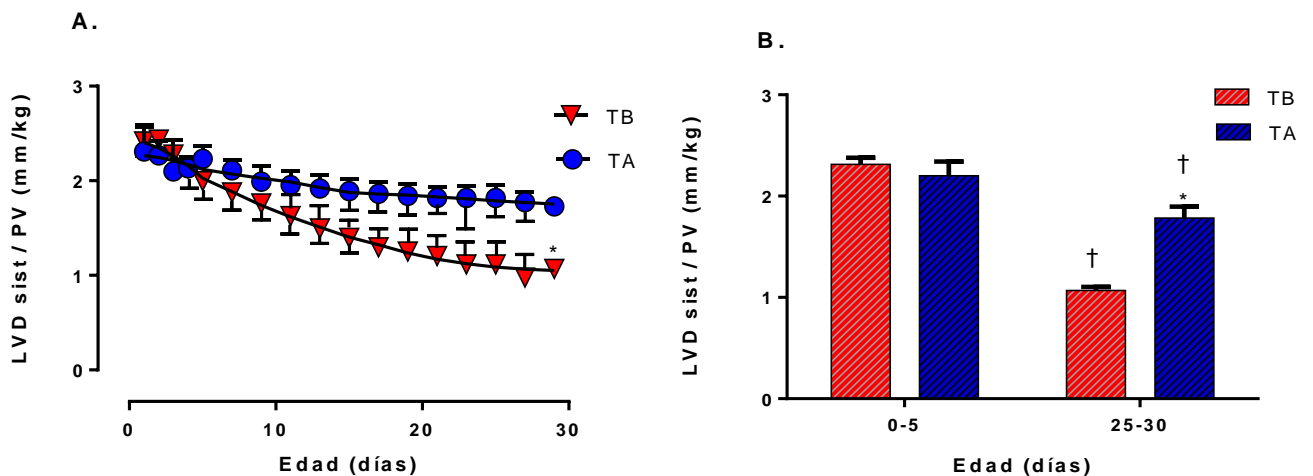


Figura 8. Relación del diámetro telesistólico ventricular izquierdo / Peso Vivo. (A) El gráfico muestra la LVD sist/PV desde el día 0-30 de vida en mm/kg, para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-

Diámetro diastólico final del ventrículo izquierdo – LVD_{diast}

Al inicio del estudio, el diámetro ventricular izquierdo en diástole (Fig. 9) es $\bar{x} = 16,58 \pm 0,63$ vs. $12,61 \pm 0,59$ mm (TB vs. TA), luego ambos grupos tienen tendencia al aumento de esta variable durante el periodo observacional. Los valores al final del estudio fueron $\bar{x} = 17,32 \pm 0,63$ vs. $20,62 \pm 0,59$ mm (TB vs. TA).

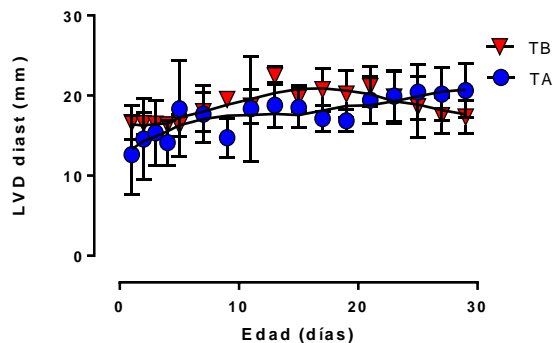
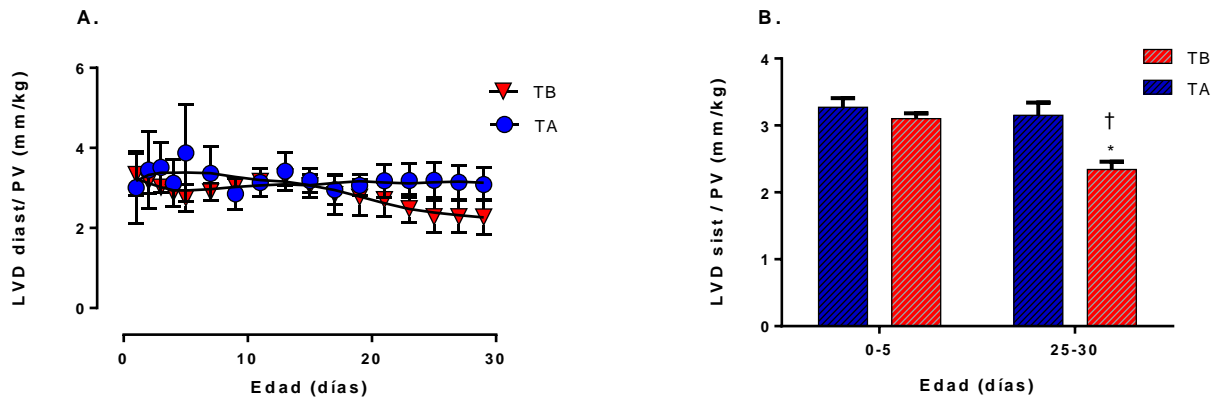


Figura 9. Diámetro diastólico ventricular izquierdo (LVD_{diast}). El gráfico muestra la LVD_{diast} desde el día 0-30 de vida en mm para el grupo tierras bajas ($n=9$, triángulos rojos) y el grupo tierras altas ($n=5$, círculos azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM.

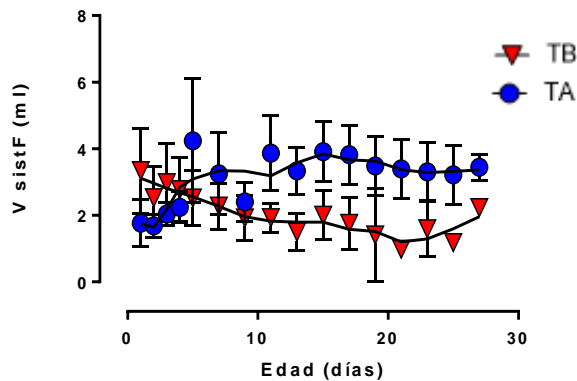
LVD_{diast} / PV

Con la corrección por PV (Fig. 10A), los valores son $\bar{x} = 3,33 \pm 0,12$ vs. $3,01 \pm 0,19$ mm/kg (TB vs. TA), para equipararse entre los días 10 a 16, llegando a valores finales de $\bar{x} = 2,27 \pm 0,12$ vs. $3,08 \pm 0,19$ mm/kg (TB vs. TA). En el análisis de los periodos (Fig. 10B), solo el tramo final (25-30 días) el grupo TB es significativamente menor a TA, e incluso consigo mismo respecto al periodo anterior (0-5 días).



Volumen al final de sístole - V_{sistF}

El volumen residual en el ventrículo izquierdo (Fig. 11), al inicio del estudio es de $\bar{x} = 3,34 \pm 0,16$ vs. $1,76 \pm 0,20$ ml (TB vs. TA), sin diferencias significativas. Esta variable se mantuvo sin grandes variaciones durante todo el estudio, cerrando con valores de $\bar{x} = 2,23 \pm 0,16$ vs. $3,44 \pm 0,20$ ml (TB vs. TA).



V_{sistF}/PV

Al ajustar por PV, los puntos iniciales presentan diferencias significativas (Fig. 12A), desde el que se desprende los siguientes valores $\bar{X} = 0,85 \pm 0,04$ vs. $0,42 \pm 0,52$ ml/kg (TB vs. TA); al día 5, el comportamiento de ambos grupos se hace distintivo, siendo los TB los que adición de volumen residual es gradualmente menor, en cambio TA acelera la adición de V_{sistF} hasta el día 17 donde comienza a caer abruptamente, alcanzando valores de $\bar{X} = 0,16 \pm 0,04$ vs. $0,25 \pm 0,52$ ml/kg (TB vs. TA). En el primer periodo de análisis (Fig. 12B), los TB tienen valores promedio significativamente superior (vs. TA), cuestión que se invierte en el periodo final (25-30 días). En la inspección intragrupo, los TA no presentan diferencias consideradas significativas entre ambos periodos, mientras que en TB esta variable cae significativamente al final del estudio (Fig. 12).

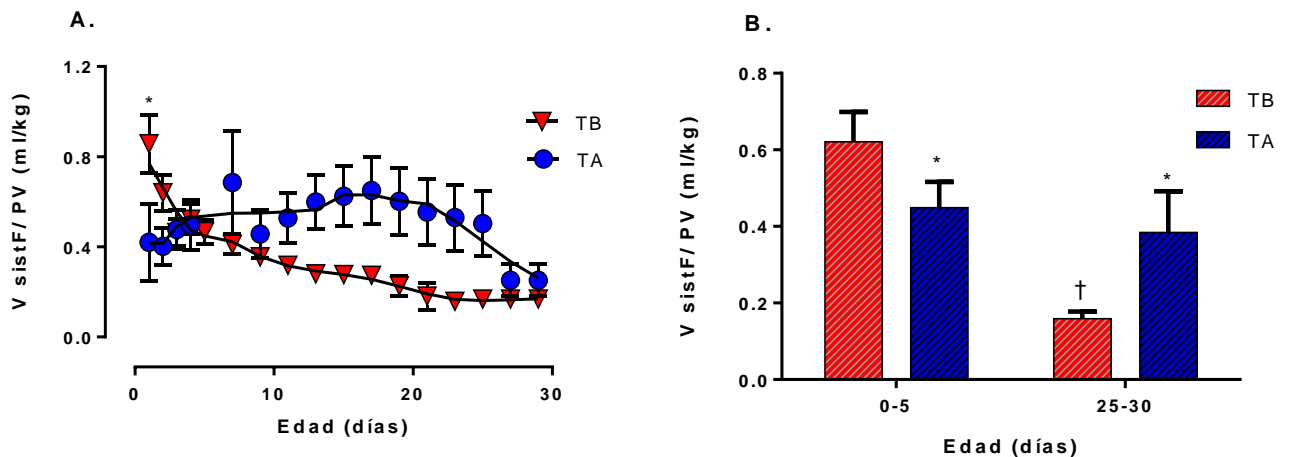


Figura 12. Relación Volumen al final de sístole / Peso Vivo. (A) El gráfico muestra V_{sist} final /PV desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma barras en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-

Volumen al final de diástole - $V_{diast F}$

El punto de origen del volumen diastólico es similar en ambos grupos (Fig. 13), con valores de $\bar{x} = 6,03 \pm 0,15$ vs. $6,04 \pm 0,12$ ml (TB vs. TA). Luego los individuos de TA mantienen un aumento estable hasta el final del periodo, en cambio los TB presentan un aumento, para luego estabilizarse alrededor del día 12 del estudio, para alcanzar valores finales $\bar{x} = 18,42 \pm 0,15$ vs. $11,02 \pm 0,12$ ml (TB vs. TA), significativamente menor en TA (Fig. 13).

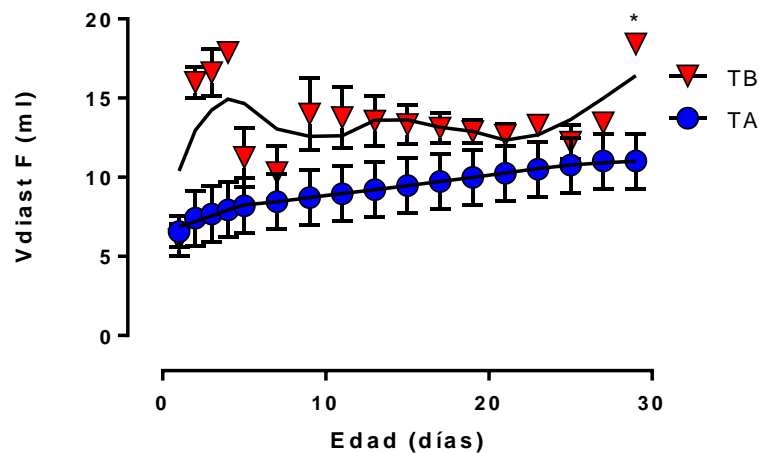


Figura 13. Volumen al final de la diástole ($V_{diast F}$). El gráfico muestra el V_{diast} , en ml, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (intergrupo) -Prueba Kruskal-Wallis-

$V_{diast F} / PV$

Al ajuste por PV, los puntos de origen para ambos grupos son similares (Fig. 14A), con valores $\bar{x} = 1,22$ ml $\pm 0,15$ vs. $1,59 \pm 0,11$ ml (TB vs. TA), después de lo cual ambos grupos se mantienen estables. Sin embargo, al final del período TA

presenta una caída significativa con valores $\bar{X} = 1,42 \pm 0,15$ vs. $0,86 \pm 0,11$ ml (TB vs. TA). Al análisis por periodos (Fig. 14B), en el primer tramo TB presenta un valor promedio significativamente mayor (vs. TA), situación que se repite en el segundo tramo, aunque en ambos grupos los promedios son significativamente menores al tramo 0-5 días, demostrando una caída abrupta de los valores al final del estudio.

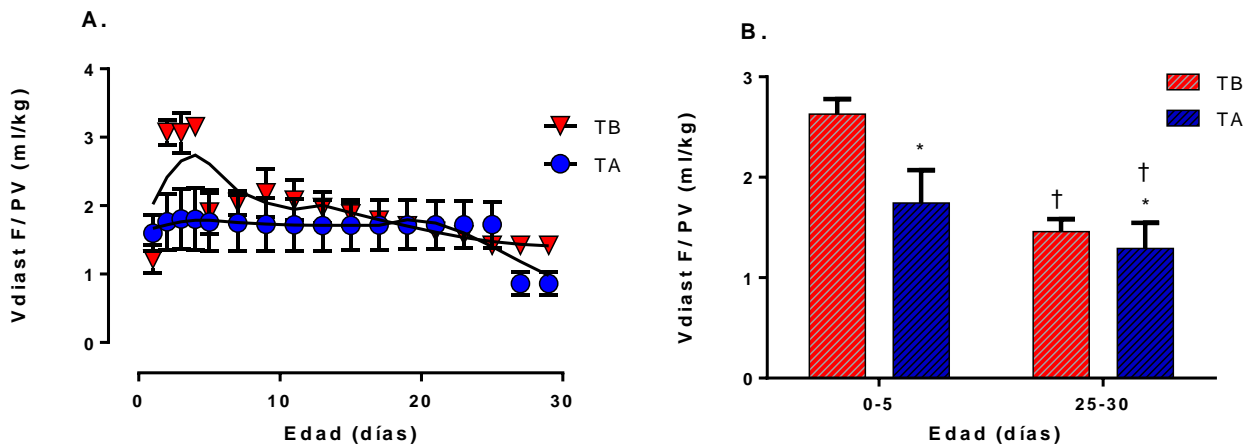


Figura 14. Relación Volumen al final de la diástole / Peso Vivo. (A) El gráfico muestra el Vdiast final /PV en ml/kg desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-

Volumen de eyección sistólica – V_{sist}

El volumen eyectivo para ambos grupos (Fig. 15) al primer día de vida postnatal es similar, del que se desprenden los siguientes valores $\bar{x} = 6,01 \pm 0,15$ vs. $3,74 \pm 0,11$ ml (TB vs. TA). Aunque ambos grupos comienzan un ascenso en esta variable, los TB presentan una pendiente sustancialmente mayor, teniendo una marcada reducción en el rango de los 20-30 días, mientras que TA se mantiene relativamente constante en su comportamiento.

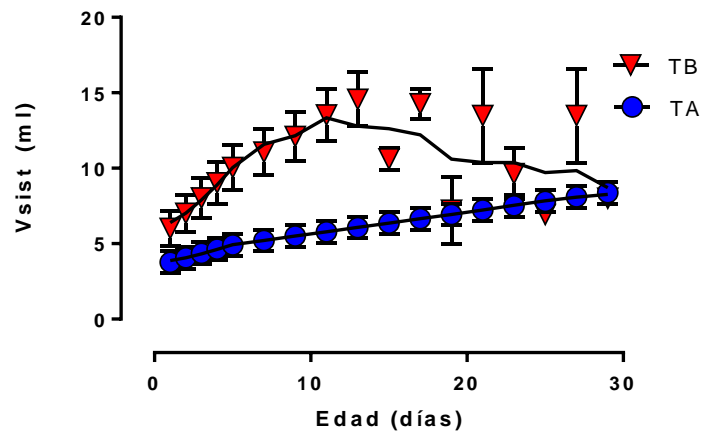


Figura 15. Volumen sistólico o de eyección (V_{sist}). El gráfico muestra el V_{sist} en ml, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas ($n=9$, triángulos rojos) y el grupo tierras altas ($n=5$, círculos azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (intergrupo).

V_{sist}/PV

Al ajuste por PV (Fig. 16A), el comportamiento descrito con anterioridad presenta menor dispersión, iniciando con valores $\bar{x} = 1,02 \pm 0,09$ vs. $0,89 \pm 0,16$ ml/kg (TB vs. TA), significativamente menor en TA. Sin embargo, el período final no muestra diferencias entre grupos, con $\bar{x} = 0,84 \pm 0,09$ vs. $0,61 \pm 0,16$ ml/kg (TB vs. TA) (Fig. 16B).

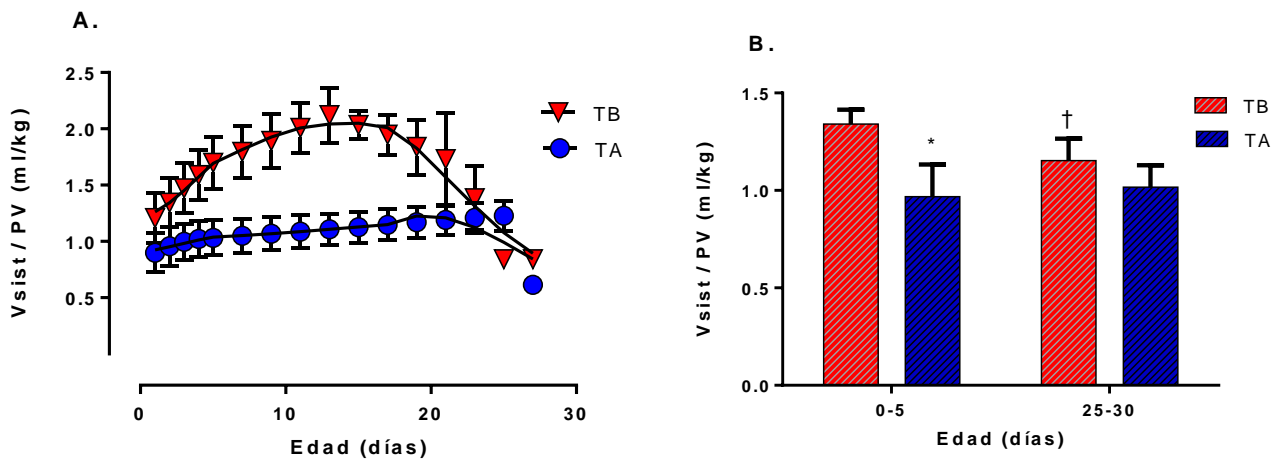


Figura 16. Relación Volumen de eyección sistólica / Peso Vivo. (A) El gráfico muestra el V_{sist}/PV en ml/kg, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma barras en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupa) - Prueba de Mann-Whitney-

Fracción de eyección ventricular izquierda - FE Izquierda

La fracción de eyección ventricular (Fig. 17A) tiene un origen similar para ambos grupos, obteniendo los valores $\bar{x} = 72,2 \pm 0,9$ vs. $70,5 \pm 2,12$ % (TB vs. TA), en donde los ejemplares de TB van al alza hasta el final del estudio con valores $\bar{x} = 92,2 \pm 0,1$ vs. $72,1 \pm 2,1$ (TB vs. TA), siendo significativamente menor en TA.

Al análisis intragrupo (Fig. 17B), el alza de TB en el segundo tramo es el único considerado significativo ($p \leq 0,01$), además en este mismo aparece otra diferencia, pero respecto a TA, quienes se mantuvieron con valores similares entre ambos tramos analizados.

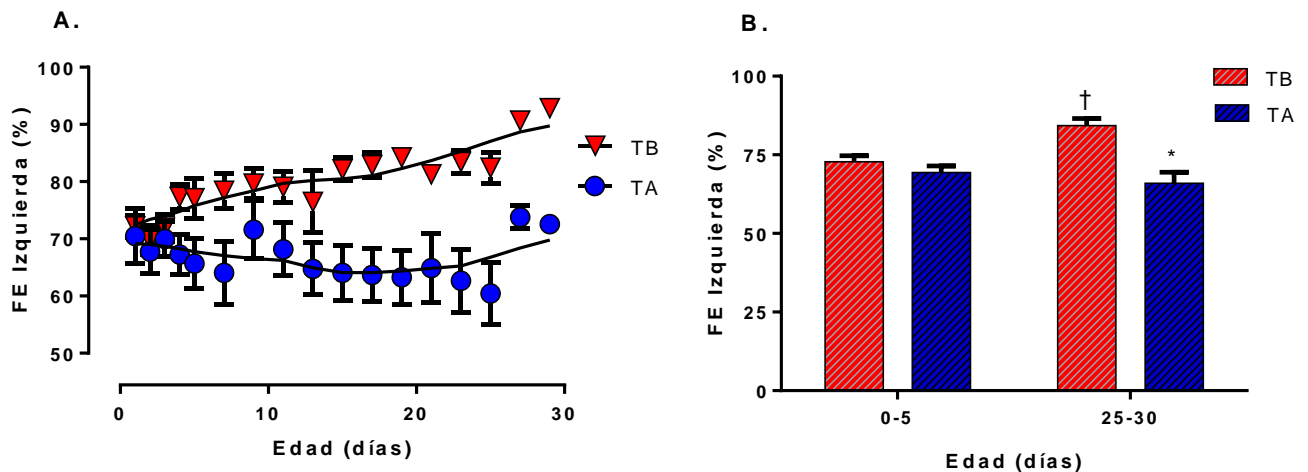


Figura 17. Fracción de eyección ventricular izquierda (FE Izquierda). (A) El gráfico muestra la FE en %, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0,05$): * vs. TB (Inter grupo) - Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-.

Fracción de acortamiento miocárdico - %FS

Al primer día de vida postnatal, los ejemplares de TA presentan %FS (Fig. 18A) por debajo de sus pares de TB, siendo los valores $\bar{x} = 55,1 \pm 1,6$ vs. $38,7 \pm 0,5$ % (TB vs. TA). A pesar de las fluctuaciones en el pasar de los días, TB mantuvo un valor mayor que TA (Fig. 18A). Para el tramo inicial, la media (0-5 días) de TB es significativamente superior (vs. TA), situación que se repite en el segundo tramo (Fig. 18B), llegando a superar sus propios valores respecto al primer tramo. En contraste, TA no presentó diferencias estadísticamente relevantes entre ambos periodos.

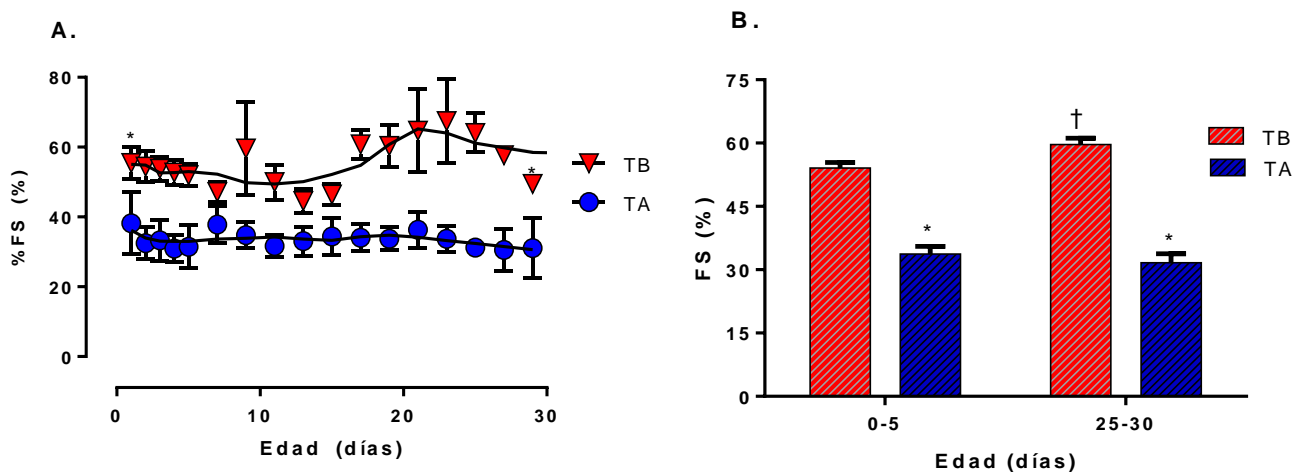


Figura 18. Fracción de acortamiento miocárdico (%FS). (A) El gráfico muestra la FS% desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-

Diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo – TSVI_{diam}

Al comienzo de la evaluación, el tracto de salida del ventrículo izquierdo presentaba una $\bar{x} = 1,25 \pm 0,08$ vs. $1,04 \pm 0,04$ cm (TB vs. TA), presentando ambos grupos un comportamiento similar a lo largo del estudio (Fig. 19), finalizando con una $\bar{x} = 1,48 \pm 0,08$ vs. $2,12 \pm 0,04$ cm (TB vs. TA).

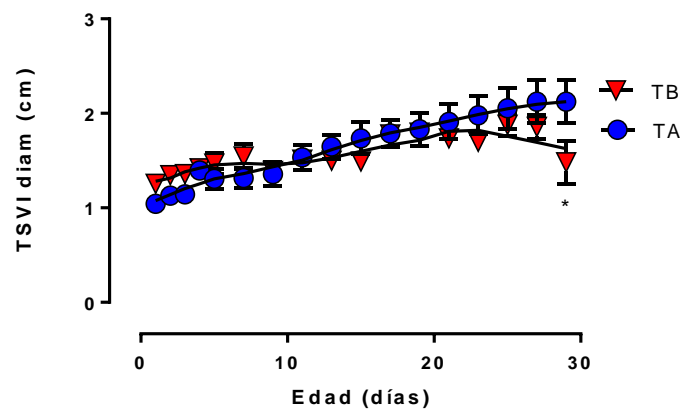


Figura 19. Diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo (TSVI_{diam}). El gráfico muestra el TSVI Diam en cm, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (intergrupo) -Prueba Kruskal-Wallis-.

TSVI_{Diam} / PV

Al ajuste por PV (Fig. 20A), el punto de origen fue similar con valores de $\bar{x} = 0,25 \pm 0,05$ cm/kg vs. $0,26 \pm 0,23$ cm/kg (TB vs. TA), luego de los primeros cinco días ambos grupos presentaron comportamientos distintos, los TA se establecen en valores altos respecto a sus pares de TB con escasas fluctuaciones. Cerrando el periodo de estudio con valores de $\bar{x} = 0,25 \pm 0,26$ vs. $0,26 \pm 0,23$ cm/kg.

Al análisis intergrupar (Fig. 20B), el periodo más temprano no presenta diferencias relevantes, en cambio el periodo final (25-30 días) es significativamente superior para TA (vs. TB), siendo un periodo -para ambos grupos- estadísticamente distinto del anterior.

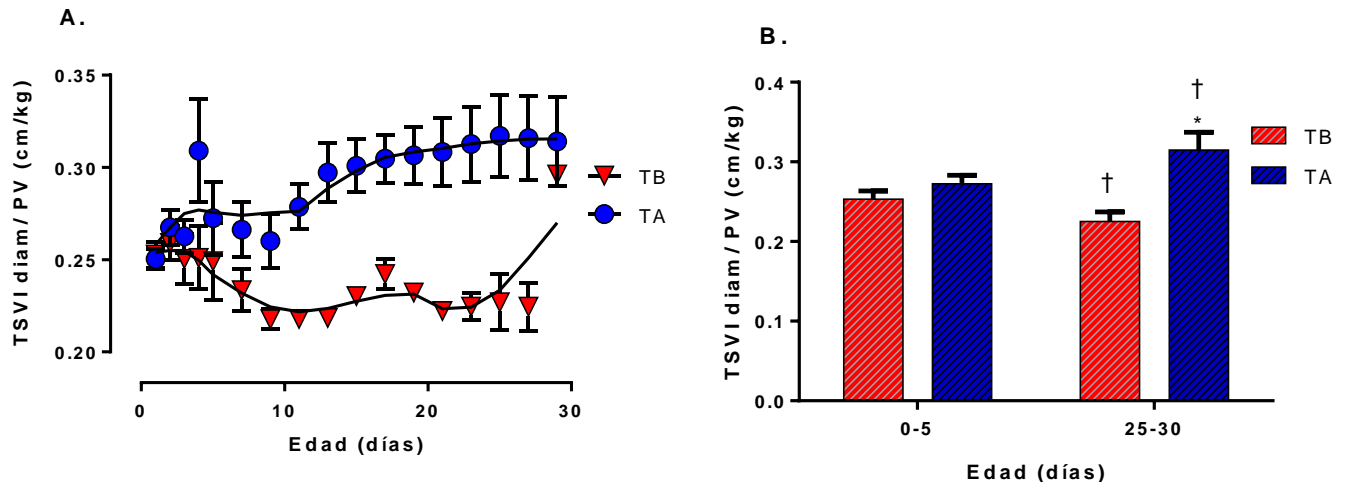


Figura 20. Relación diámetro del tracto de salida del ventrículo izquierdo / Peso Vivo. (A) El gráfico muestra TSVI Diam /PV en cm/kg, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). **(B)** Histograma barras en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupar) - Prueba de Mann-Whitney-

Velocidad máxima del tracto de salida del ventrículo izquierdo - V_{max} TSVI

Al inicio del periodo, el V_{max} del tracto de salida del ventrículo izquierdo son similares entre grupos, con una $\bar{X} = 0,80 \pm 0,01$ vs. $0,93 \pm 0,07$ m/seg (TB vs. TA, Fig. 21A). Posteriormente ambos grupos comenzaron a descender gradualmente sus valores hasta el punto de intersección del día 18 de vida, en

donde se invierte el comportamiento de TB, cerrando con una $\bar{X} = 0,77 \pm 0,01$ vs. $0,68 \pm 0,07$ m/seg (TB vs. TA). Al análisis intergrupar (Fig. 21B), no existen diferencias estadísticamente significativas entre grupos en los dos periodos de estudio (0-5 vs 25-30 días). Sin embargo, se observa una reducción significativa intragrupo de TA en el periodo final (Fig. 21).

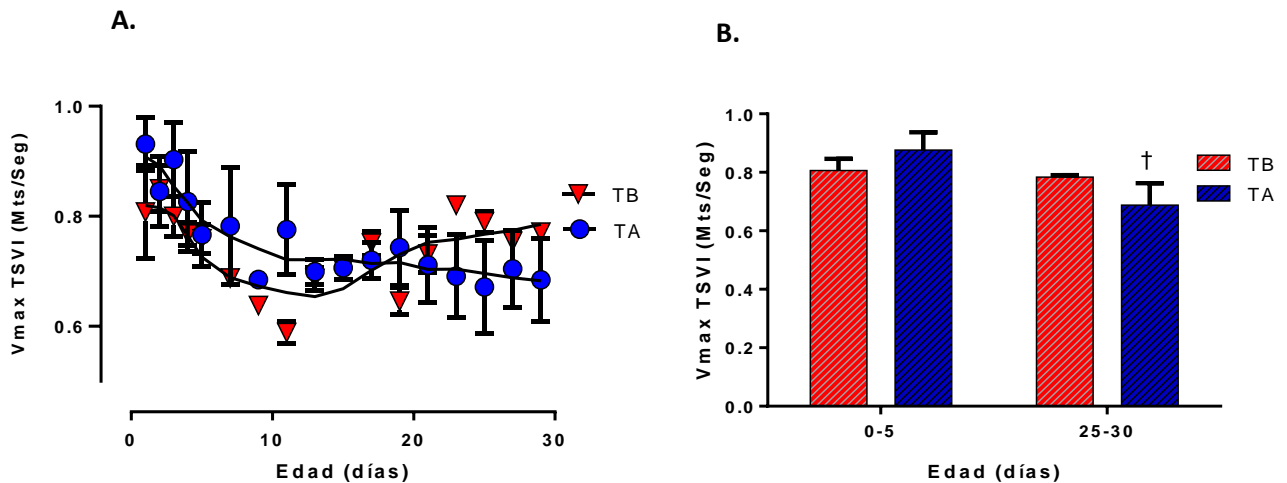


Figura 21. Velocidad máxima del tracto de salida del ventrículo izquierdo (Vmax TSVI). (A) El gráfico muestra Vmax TSVI en m/seg, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-

Velocidad media del tracto de salida del ventrículo izquierdo - $V_{med}TSVI$

Al inicio del periodo, la Vmed de flujo del tracto de salida del ventrículo izquierdo es similar entre grupos con una $\bar{X} = 0,32 \pm 0,02$ vs. $0,36 \pm 0,01$ m/seg (TB vs. TA, Fig. 22A). Con la edad, ambos grupos tendieron a aumentar la Vmed, pero TA presenta la mayor pendiente (vs. TB), con un valor a los 30 días de $\bar{X} = 0,41 \pm$

0,02 m/seg vs. $0,63 \pm 0,01$ m/seg (TB vs. TA), siendo significativamente mayor en TA. Al análisis intergrupal (Fig. 22B), para el primer periodo (0-5 días) TB posee una velocidad media superior (vs. TA), situación que se invierte en el periodo final, donde TA presenta valores significativamente más altos en el periodo final respecto al inicio (Fig. 22).

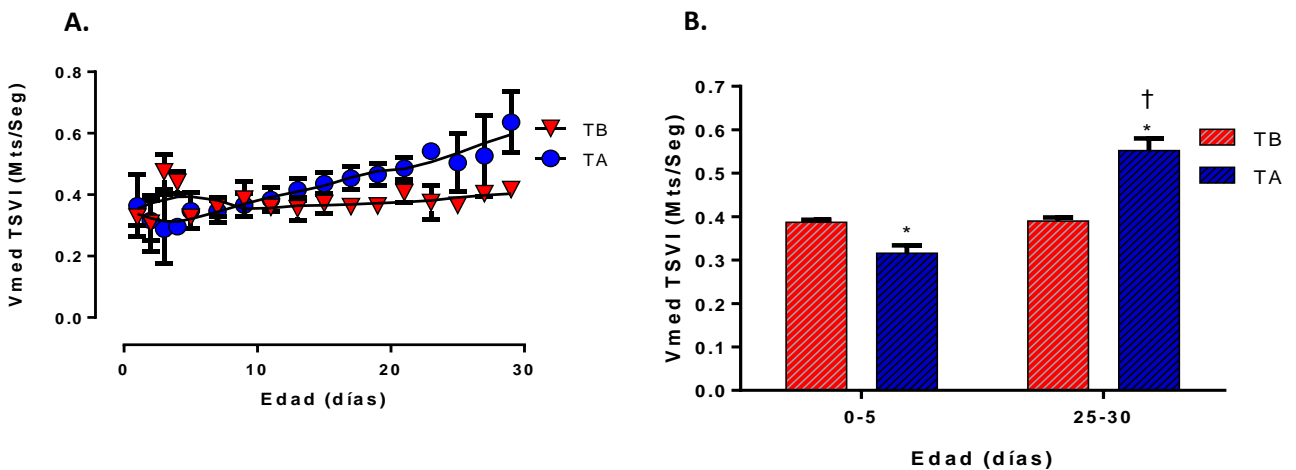


Figura 22. Velocidad media del tracto de salida del ventrículo izquierdo (Vmed TSVI). (A) El gráfico muestra la Vmed TSVI en m/seg, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-.

Estudio del Ventrículo Derecho

Diámetro diastólico final del ventrículo derecho – RVD_{diast}

Al inicio del periodo, el diámetro ventricular derecho no presentó diferencias entre grupos con valores de $\bar{x} = 7,22 \pm 0,60$ vs. $10,58 \pm 0,30$ mm (TB vs. TA). Luego ambos grupos presentan una tendencia similar, cerrando el estudio con valores de $\bar{x} = 12,92 \pm 0,60$ vs. $12,47 \pm 0,30$ mm (TB vs. TA) (Fig. 23).

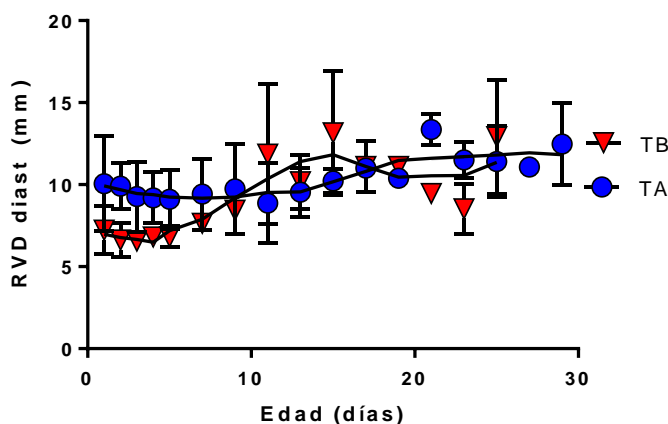


Figura 23. Diámetro diastólico final del ventrículo derecho (RVD diast). Gráfico de dispersión con trazado punto a punto desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM.

RVD_{diast} /PV

Al ajuste por PV (Fig. 24A), los puntos iniciales se distancian de forma significativa respecto al análisis anterior, adquiriendo valores de $\bar{x} = 1,45 \pm 0,03$ vs. $2,42 \pm 0,02$ mm/kg (TB vs. TA). Esta diferencia se mantuvo durante el periodo de estudio, finalizando con valores de $\bar{x} = 1,47 \pm 0,03$ vs. $1,87 \pm 0,02$ mm/kg (TB vs. TA). Al análisis intergrupar (Fig. 24B), en ambos periodos de estudio TA presenta valores significativamente superiores (vs. TB).

Sin embargo, TA presenta -al estudio intragrupo- un descenso estadísticamente relevante respecto al tramo inicial (Fig. 24).

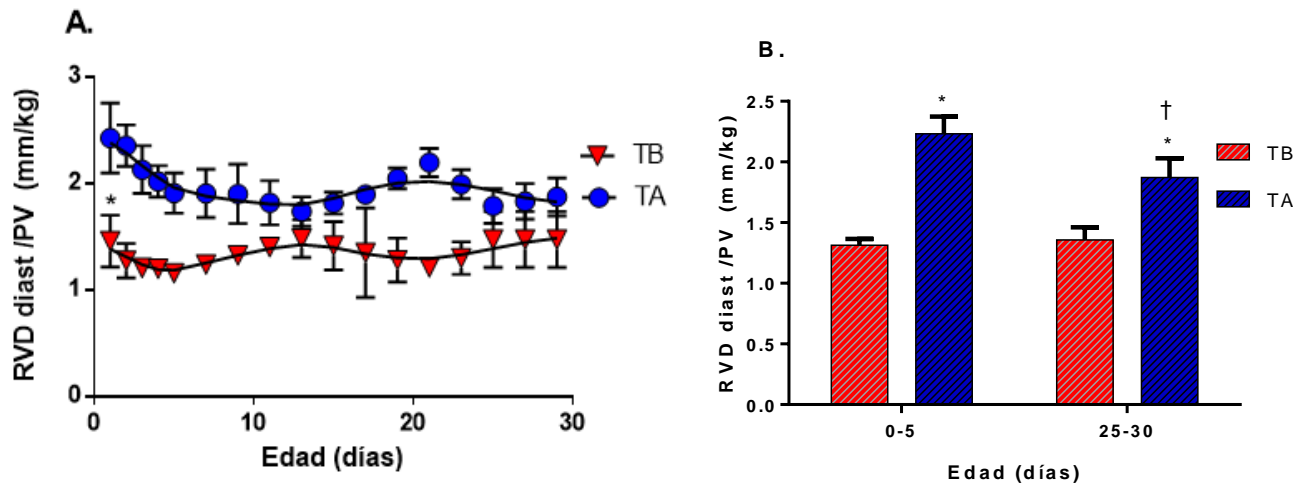


Figura 24. Relación diámetro diastólico final del ventrículo derecho / Peso Vivo. (A) El gráfico muestra el RVD diast/PV en mm/kg, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-

Grosor de la pared del ventrículo derecho – VD_{Grosor}

Al primer día de vida posnatal, existe una estrecha cercanía entre ambos grupos (Fig. 25), con valores de $\bar{x} = 0,40 \pm 0,02$ vs. $0,32 \pm 0,02$ cm (TB vs. TA). Con la edad, la pared ventricular derecha se va engrosando gradualmente para ambos grupos. Interesantemente, TA presenta una caída a partir del día 21 y hasta el final del estudio, adquiriendo valores de $\bar{x} = 0,75 \pm 0,02$ vs. $0,52 \pm 0,02$ cm (TB vs. TA), los cuales son significativamente distintos.

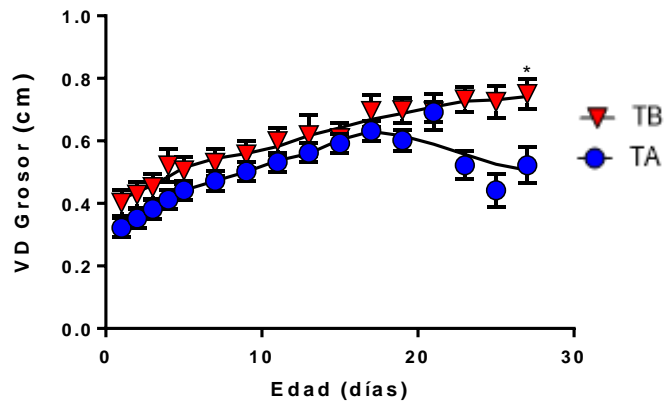


Figura 25. Grosor de la pared del ventrículo derecho (VD grosor). El gráfico muestra el espesor de VD en cm, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis; †

VD Grosor/PV

El origen para ambos grupos es similar (Fig. 26A), con valores de $\bar{x} = 0,08 \pm 0,01$ vs. $0,07 \pm 0,03$ cm/kg (TB vs. TA). Luego de una tendencia al aumento durante los primeros 5 días, pareciera que en ambos grupos se estabiliza este parámetro para después disminuir solo en el grupo TB. Esto se refleja en una caída significativa del Grosor VD/PV en el grupo de TB $\bar{x} = 0,07 \pm 0,01$ cm/kg vs. $0,09 \pm 0,03$ cm/kg, (TB vs. TA).

Al análisis intergrupar (Fig. 26B), el tramo final de TB presenta una caída estadísticamente significativa (vs. TA), además de ser significativamente distinto en relación con el tramo inicial (intragrupar).

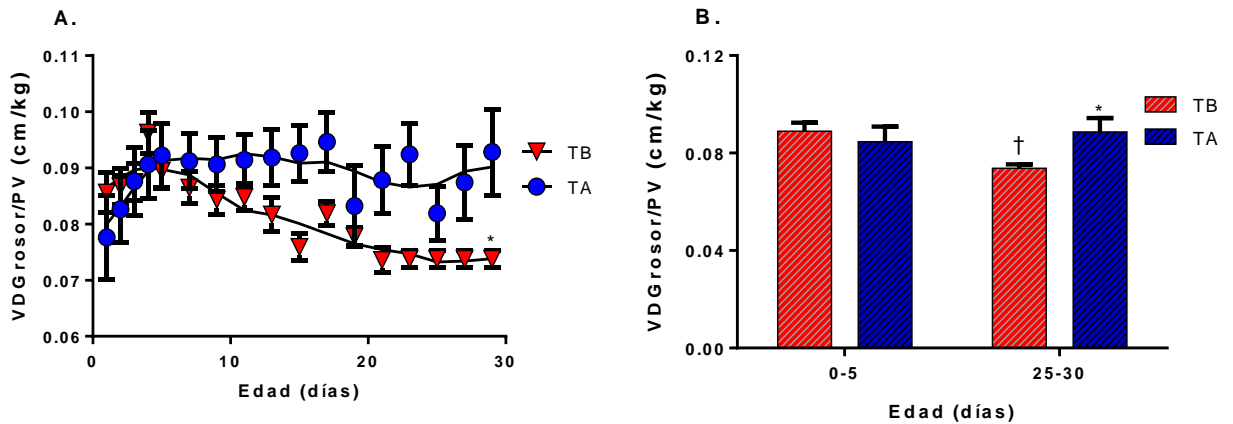


Figura 26. Relación grosor de la pared del ventrículo derecho / Peso Vivo. (A) El gráfico muestra VD espesor/PV en cm/kg, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis; † vs. 0-5 días (intragrupa) - Prueba de Mann-Whitney-

Diámetro del tracto de salida del ventrículo derecho – TSVD Diam

Al primer día de vida posnatal, existe una estrecha cercanía entre ambos grupos (Fig. 27), con valores de $\bar{x} = 0,79 \pm 0,06$ vs. $0,94 \pm 0,05$ cm (TB vs. TA). Posteriormente, el tracto de salida ventricular derecha se va expandiendo gradualmente en ambos grupos. Al final del estudio adquiere los valores $\bar{x} = 1,45 \pm 0,06$ vs. $1,80 \pm 0,05$ cm (TB vs. TA), siendo significativamente mayor en TA.

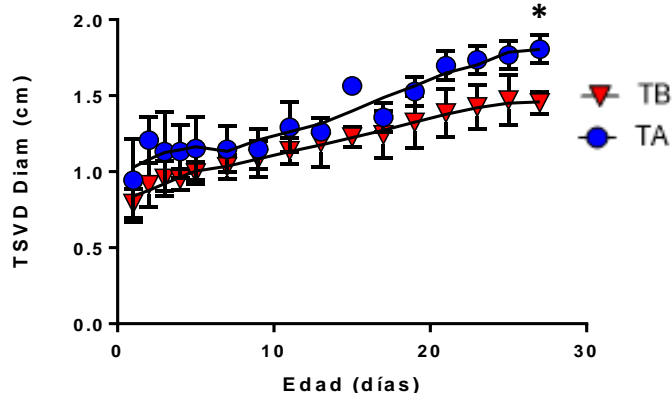


Figura 27. Diámetro del tracto de salida del ventrículo derecho (TSVD Diam). El gráfico muestra el TSVD Diam en cm, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba Kruskal-Wallis-

TSVD *Diam* / PV

Al ajuste por PV (Fig. 28A), el primer día postnatal presenta valores similares de $\bar{x} = 0,15 \pm 0,01$ vs. $0,22 \pm 0,05$ cm/kg (TB vs. TA). Luego destaca la estabilidad del grupo TB el cual presenta mínimas fluctuaciones a lo largo del estudio, en cambio TA presentó variaciones durante el desarrollo, finalizando con $\bar{x} = 1,17 \pm 0,01$ vs. $0,27 \pm 0,05$ cm/kg (TB vs. TA), siendo significativamente mayor que TB. Al análisis intergrupar (Fig. 28B), ambos tramos presentan valores de TA superiores (vs. TB), sin diferencias en la comparación intragrupo.

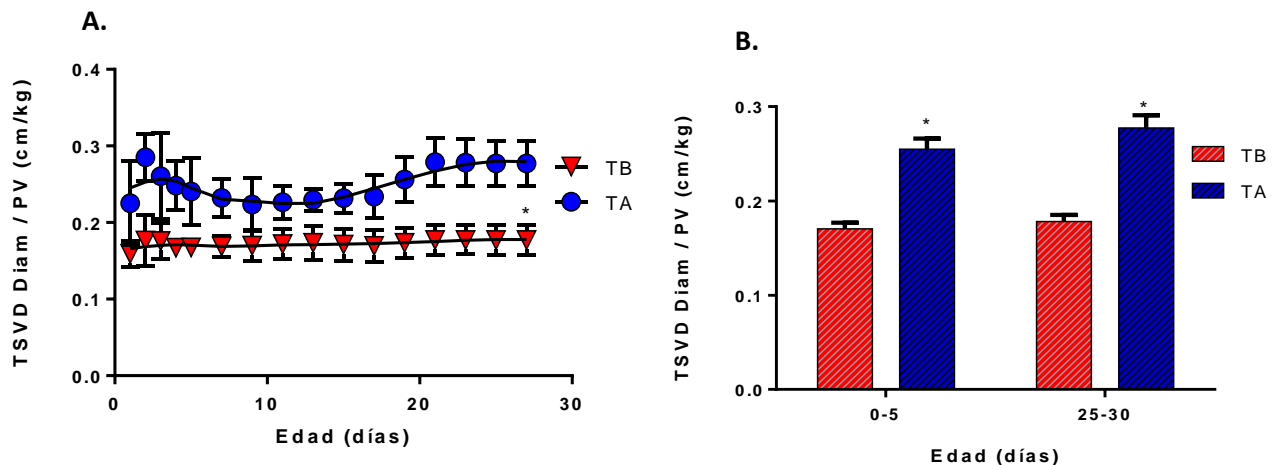


Figura 28. Relación del diámetro del tracto de salida del ventrículo derecho / Peso Vivo. (A) El gráfico muestra el TSVD Diam / PV en cm/kg, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). **(B)** Histograma barras en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-.

Distancia de la excursión sistólica del plano anular tricúspideo - TAPSE

La distancia recorrida por la válvula tricúspidea es inicialmente de $\bar{x} = 1,02 \pm 0,01$ vs. $0,72 \pm 0,05$ cm (TB vs. TA, Fig. 29). Ambos grupos aumentan su TAPSE con la edad, finalizando a los 30 días de edad con valores de $\bar{x} = 1,12 \pm 0,01$ vs. $1,43 \pm 0,05$ cm (TB vs. TA), siendo significativamente mayor en TA.

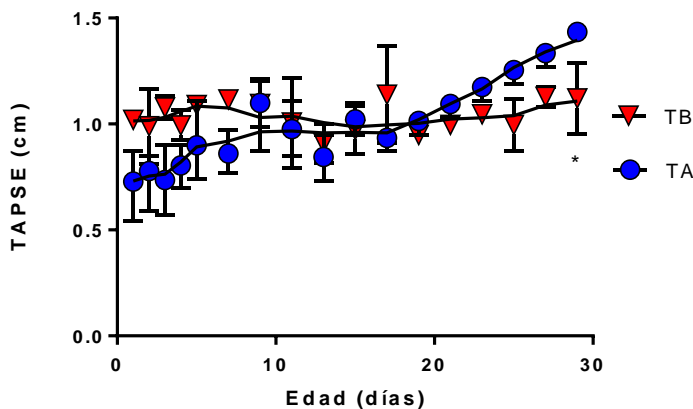


Figura 29. Distancia de la excursión sistólica del plano anular tricúspideo (TAPSE). El gráfico muestra el TAPSE en cm, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-;

TAPSE / Ao

Al comienzo los valores obtenidos para la distancia recorrida por la válvula tricúspidea ajustada por el diámetro aórtico (Fig. 30A) son de $\bar{x} = 0,96 \pm 0,04$ vs. $0,82 \pm 0,05$ (TB vs. TA). Al avanzar el estudio, los grupos presentaron una tendencia similar pero alrededor de las 2 semanas de edad el grupo TA aumenta su pendiente. Esto deriva en valores finales de $\bar{x} = 0,66 \pm 0,04$ vs. $1,09 \pm 0,05$ (TB vs. TA), siendo significativamente mayor en TA.

Al análisis de los periodos, el último tramo presenta valores significativamente más bajos en TB respecto a si mismo y vs. TA (Fig. 30B).

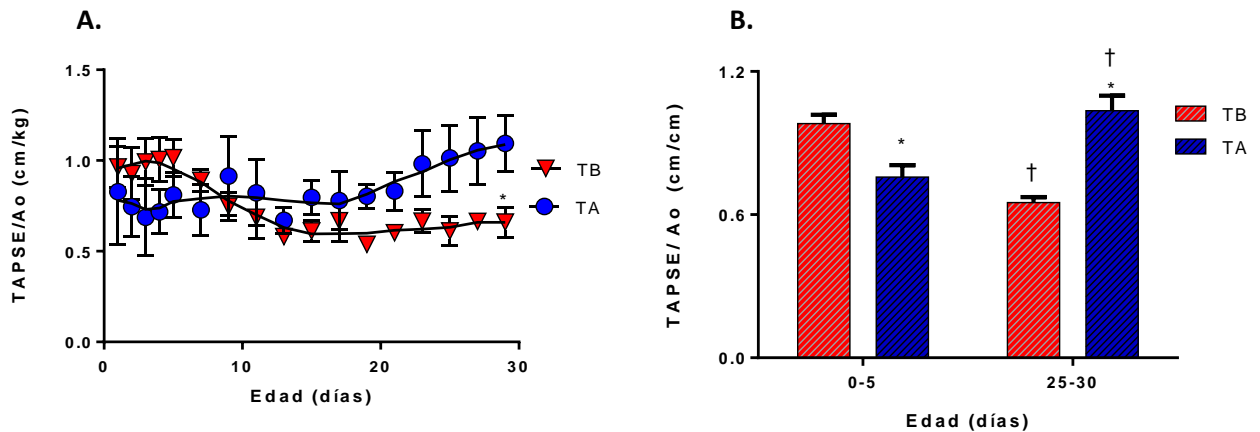


Figura 30. Distancia de la excursión sistólica del plano anular tricúspideo (TAPSE) / Diámetro Aórtico. **(A)** El gráfico muestra el TAPSE /Ao, en cm/kg, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). **(B)** Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) - Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-.

Velocidad máxima del tracto de salida del ventrículo derecho – V_{max} TSVD

Al inicio del periodo, la velocidad máxima de flujo del tracto de salida del ventrículo derecho es mayor en el grupo TA (Fig. 31A), con valores de $\bar{x} = 0,26 \pm 0,01$ vs. $0,93 \pm 0,02$ m/seg (TB vs. TA). Luego ambos grupos comienzan a descender gradualmente sus valores hasta el día 10 de vida, en donde se invierte el comportamiento de ambos, con valores a los 30 días de edad de $\bar{x} = 0,77 \pm 0,01$ vs. $0,68 \pm 0,02$ m/seg (TB vs. TA). Al análisis intergrupar (Fig. 31B), existen diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,01$) en los dos periodos de estudio (0-5 vs 25-30 días), además se describe un aumento significativo intragrupo ($p \leq 0,05$) de TA y TB en el periodo final respecto al primer tramo.

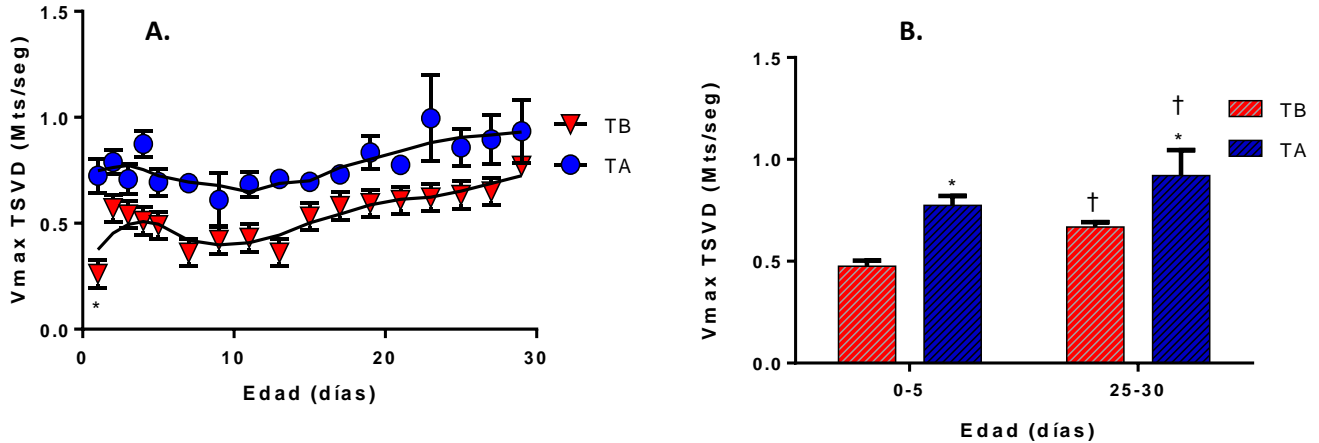


Figura 31. Velocidad máxima del tracto de salida del ventrículo derecho (Vmax TSVD). (A) El gráfico muestra la Vmax del TSVD en m/seg, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo); † vs. 0-5 días (intragrupo).

Velocidad media de flujo del tracto de salida del ventrículo derecho

- V_{med} TSVD

Al inicio del periodo, la V_{med} de flujo del tracto de salida del ventrículo derecho (Fig. 32A) presenta valores similares entre grupos, con $\bar{x} = 0,26 \pm 0,01$ vs. $0,41 \pm 0,02$ m/seg (TB vs. TA). Luego ambos grupos tienden a aumentar levemente sus pendientes, con valores finales de $\bar{x} = 0,46 \pm 0,01$ vs. $0,41 \pm 0,02$ m/seg (TB vs. TA). Al análisis intergrupar (Fig. 32B), existen diferencias estadísticamente significativas ($p \leq 0,01$) en los dos periodos de estudio (0-5 vs. 25-30 días). Además, se observa un aumento significativo intragrupo de TB en el periodo final respecto al primer tramo.

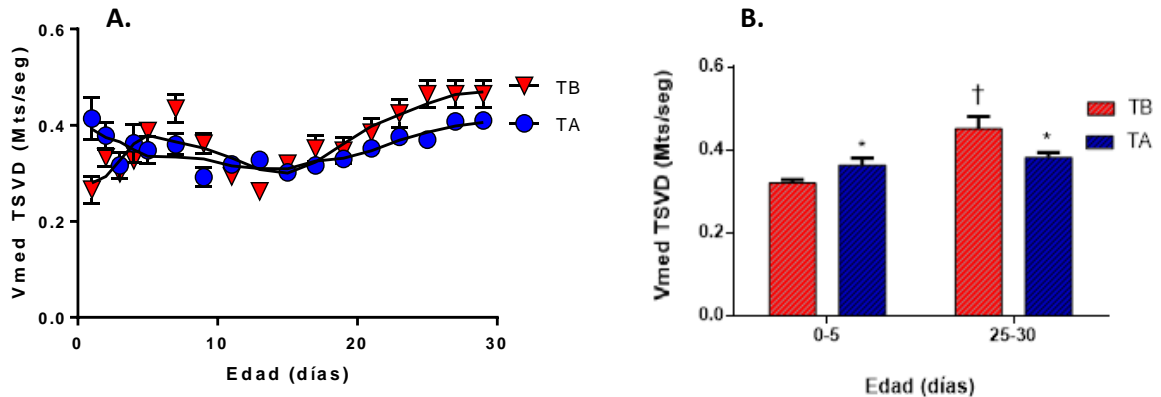


Figura 32. Velocidad media del tracto de salida del ventrículo derecho (Vmax TSVD). (A) El gráfico muestra la Vmed del TSVD en m/seg, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma barras en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-.

Estudio del Grandes Vasos

Diámetro de la aorta - Ao_{diam}

Al inicio, el diámetro aórtico presentó valores similares de $\bar{X} = 1,07 \pm 0,06$ vs. $0,91 \pm 0,04$ cm (TB vs. TA, Fig. 33). Ambos grupos aumentan los diámetros aórticos con el tiempo, pero TA presenta una pendiente menor (vs. TB), logrando valores significativamente inferiores ($p \leq 0,01$) al final del estudio $\bar{X} = 1,67 \pm 0,06$ vs. $1,32 \pm 0,04$ cm, TB vs. TA, (Fig. 31).

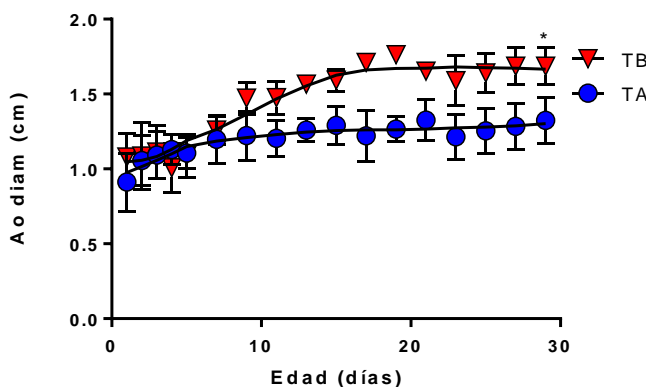


Figura 33. Diámetro de la aorta (Ao Diam). El gráfico muestra el Ao Diam en cm, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) - Prueba Kruskal-Wallis-.

AoDiam / PV

El ajuste por PV (Fig. 34A) entrega valores iniciales de $\bar{x} = 0,21 \pm 0,04$ vs. $0,22 \pm 0,04$ cm/kg (TB vs. TA). Interesantemente a lo largo del estudio, el diámetro normalizado se mantiene constante en ambos grupos ($\bar{x} = 0,19 \pm 0,04$ vs. $0,19 \pm 0,04$ cm/kg, TB vs. TA, Fig. 32A).

Al análisis intergrupar (Fig. 34B), el grupo TA presenta valores significativamente mayores que TB para el primer tramo. Sin embargo, en el segundo tramo, el grupo TA disminuye, lo que presenta valores estadísticamente diferentes respecto al primer tramo.

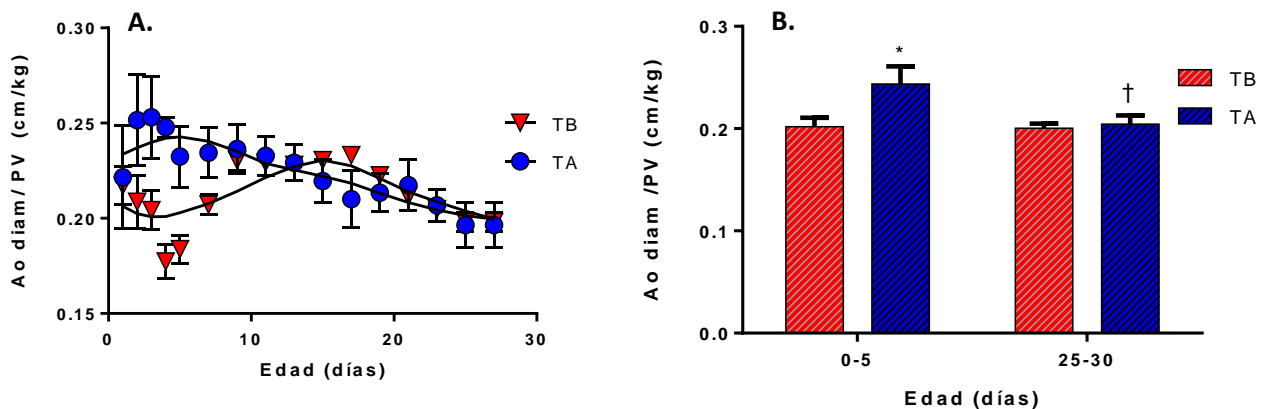


Figura 34. Relación diámetro de la aorta. (A) El grafico muestra la Ao Diam / PV, en cm/kg día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). **(B)** Histograma en dos tramos: 0-5 y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-.

Espesor de la aorta ascendente, sección superior- Ao_{sup} :

Al inicio, el espesor de la sección superior de la aorta no presentó diferencias entre grupos (Fig. 35), con los valores $\bar{X} = 0,22 \pm 0,02$ vs. $0,25 \pm 0,03$ cm (TB vs. TA). A medida que crecen los neonatos, el espesor de la aorta aumentó progresivamente con valores finales $\bar{X} = 0,46 \pm 0,02$ vs. $0,31 \pm 0,03$ cm (TB vs. TA).

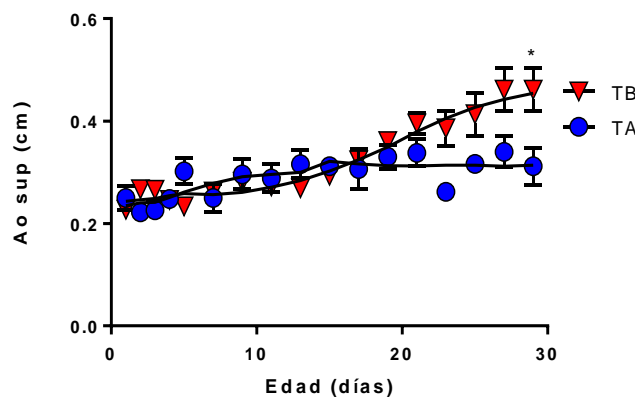
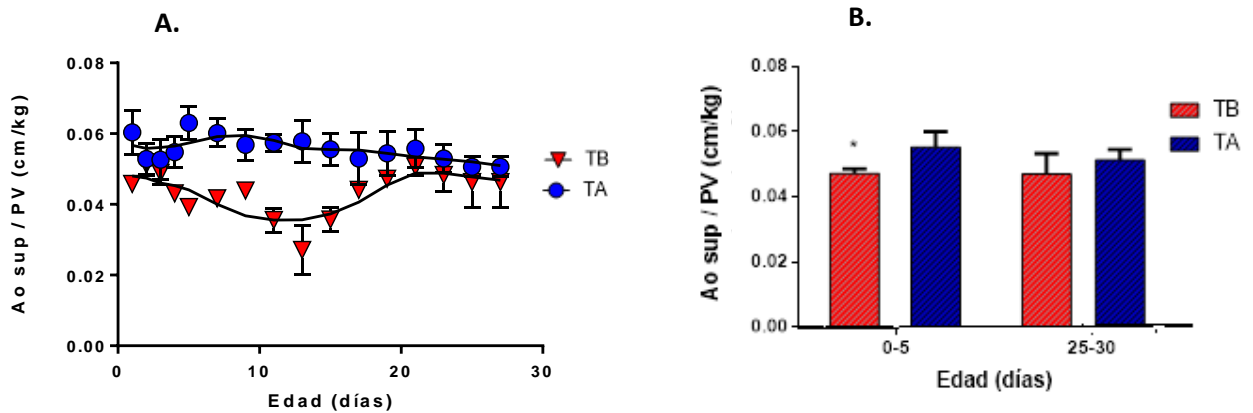


Figura 35. Espesor de la aorta ascendente, sección superior. El gráfico demuestra Ao_{sup} , en cm desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). Los resultados se expresan en promedio \pm EEM.

Ao_{sup} / PV

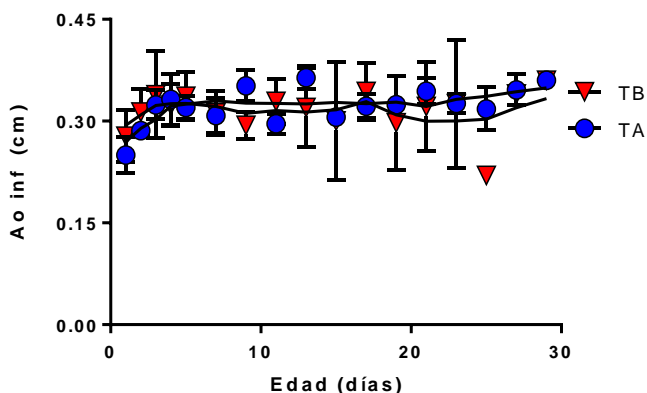
Al ajuste por PV (Fig. 36A), el punto de origen para los grupos en estudio presentó valores similares de $\bar{X} = 0,04 \pm 0,001$ vs. $0,06 \pm 0,008$ cm/kg (TB vs. TA). Luego el grupo TB presenta una caída en su pendiente la cual se revierte desde el día 14, para estrecharse al TB hasta el final del estudio donde se describe los valores similares de $\bar{X} = 0,04 \pm 0,001$ vs. $0,05 \pm 0,008$ cm/kg (TB vs. TA, Fig. 36A).

Solo el análisis intergrupar (Fig. 36B), denota diferencias significativas, respecto al primer tramo, donde TA es superior a TB.



Espesor de la aorta ascendente, sección inferior – Ao inf:

Al igual que la sección superior de la Aorta, el espesor de esta sección inferior se mantuvo similar entre grupos (Fig. 37), tanto al inicio $\bar{X} = 0,27 \pm 0,01$ vs. $0,25 \pm 0,07$ cm; TB vs. TA), como al final del estudio con $\bar{X} = 0,36 \pm 0,01$ vs. $0,36 \pm 0,07$ cm (TB vs. TA).



Ao_{inf} / PV

Al ajuste por PV (Fig. 38A), se mantiene un punto de origen muy estrecho entre ambos grupos, con valores de $\bar{x} = 0,05 \pm 0,02$ vs. $0,06 \pm 0,01$ cm/kg (TB vs. TA), donde tempranamente descienden y se separan, siendo el TB el que posee la pendiente más prominente hasta el fin del estudio. Esto se manifiesta en un espesor significativamente mayor en TA con valores finales $\bar{x} = 0,02 \pm 0,02$ vs. $0,05 \pm 0,01$ cm/kg (TB vs. TA). Al análisis intergrupar (Fig. 38B), TA presentó valores superiores en ambos tramos de estudio (vs. TB). Por otro lado, ambos grupos presentaron reducción de esta variable en el tramo final respecto al inicial, en ambos casos analizados son estadísticamente significativos.

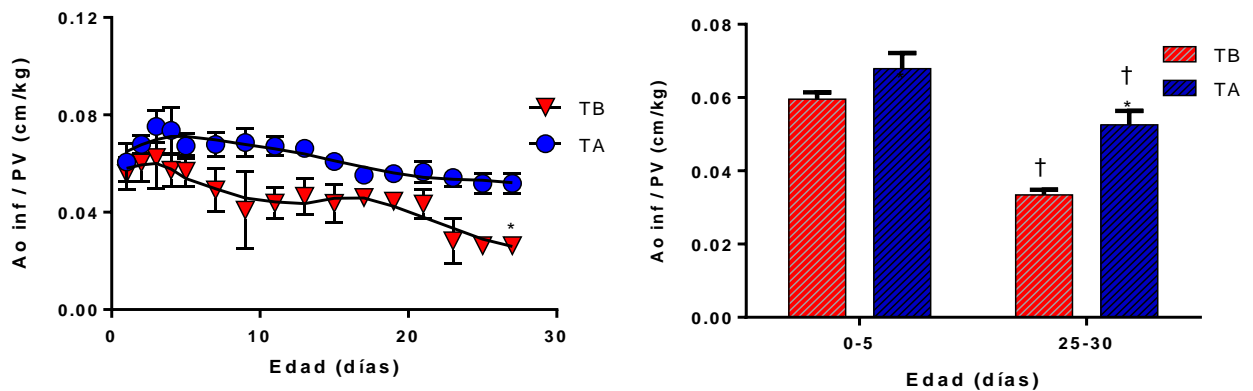


Figura 38. Relación del espesor de la aorta ascendente, sección inferior / Pesos Vivo. (A) El gráfico demuestra Ao inf / PV, en cm /kg desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). **(B)** Histograma barras en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-.

Diámetro del tronco de la arteria pulmonar – APP_{diam}

El diámetro de la arteria pulmonar principal presentó un origen similar en los grupos, con valores $\bar{x} = 1,05 \pm 0,09$ vs. $0,89 \pm 0,05$ cm (TB vs. TA; Fig. 39), aumentando con el tiempo llegando a valores $\bar{x} = 1,19 \pm 0,09$ cm vs. $1,30 \pm 0,05$ cm (TB vs. TA).

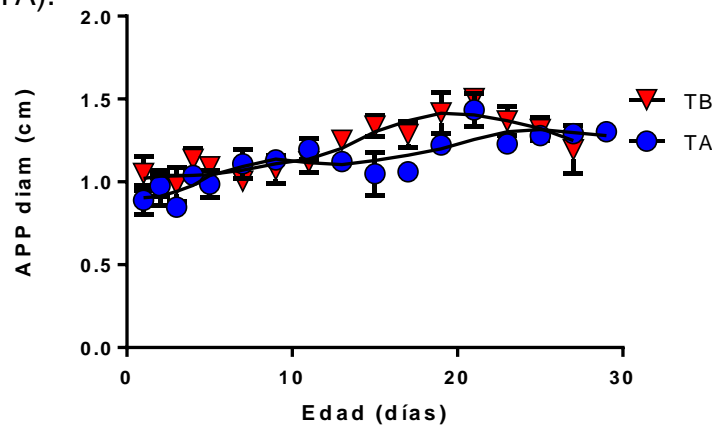


Figura 39. Diámetro del tronco de la arteria pulmonar (APP diam). El gráfico muestra el APP Diam en cm, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM.

APP_{Diam} / PV

Al ajustar por PV, el punto de origen es similar para ambos grupos (Fig. 40A), siendo el valor descrito $\bar{x} = 0,21 \pm 0,04$ vs. $0,21 \pm 0,03$ cm (TB vs. TA), luego del cual ambos grupos presentaron una tendencia similar a la baja, pero siendo más prominente en TB, con valores menores (vs. TA) durante todo el estudio. Al finalizar el estudio, los valores son $\bar{x} = 0,16 \pm 0,04$ vs. $0,20 \pm 0,03$ cm (TB vs. TA),

siendo significativamente mayor en TA. En el análisis intergrupar (Fig. 40B), TA presenta valores significativamente mayores (vs. TB) en los dos tramos descritos. Por otro lado, el estudio intragrupo, demostró que el tramo final de TB es menor que en los primeros días de vida postnatal.

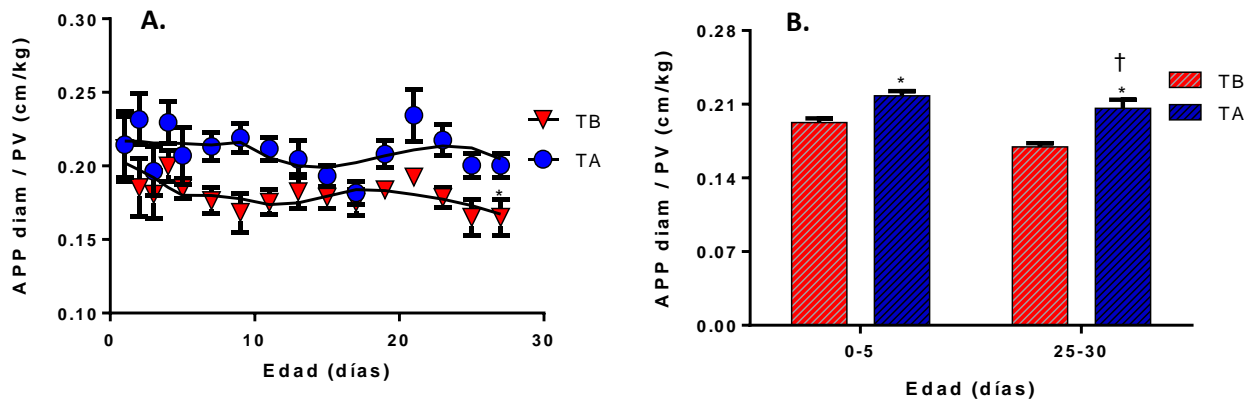


Figura 40. Relación del diámetro del tronco de la arteria pulmonar / Peso Vivo. (A) El gráfico muestra el APP Diam /PV en cm/kg, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-.

Diámetro de la arteria pulmonar derecha – AP derecha

El diámetro luminal de la pulmonar derecha es similar entre grupos (Fig. 41), con valores $\bar{x} = 0,73 \pm 0,05$ vs. $0,74 \pm 0,04$ cm (TB vs. TA). Luego se presentaron algunas fluctuaciones durante el estudio y cierran con un diámetro significativamente mayor en TA de $\bar{x} = 0,74 \pm 0,05$ vs. $1,01 \pm 0,04$ cm (TB vs. TA).

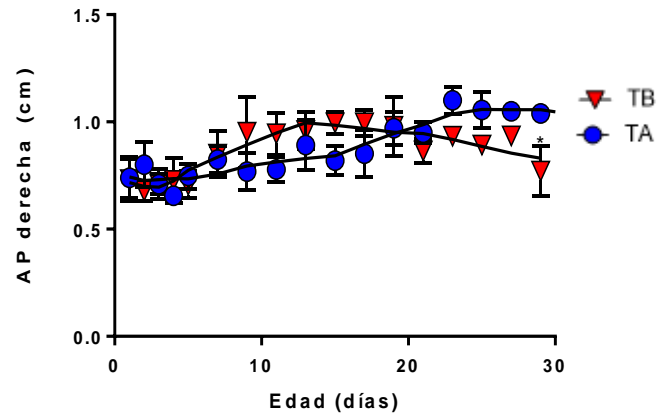
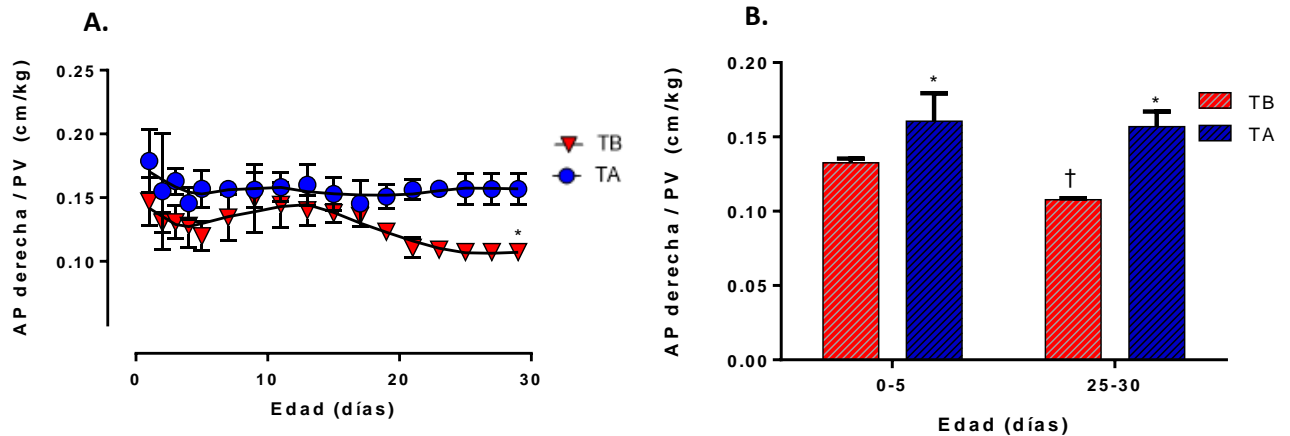


Figura 41. Diámetro de la arteria pulmonar derecha (AP-derecha). El gráfico muestra el AP derecha Diam en cm, día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM.

AP derecha / PV

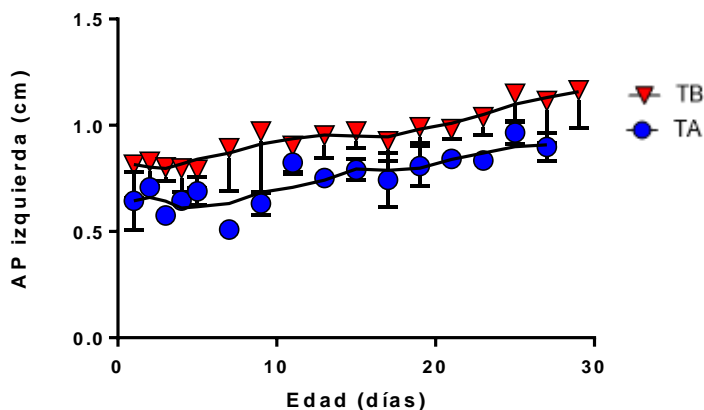
Al ajustar la dimensión de la arteria pulmonar derecha por PV, el punto de origen es similar para ambos grupos (Fig. 42A), con valores $\bar{x} = 0,21 \pm 0.03$ vs. $0,14 \pm 0.02$ cm/kg (TB vs. TA), luego del cual ambos grupos presentaron una tendencia similar. Sin embargo, desde las 2 semanas de edad, el grupo TB reduce su pendiente hasta el final del estudio, cerrando con valores $\bar{x} = 0,10 \pm 0.03$ vs. $0,15 \pm 0.02$ cm/kg (TB vs. TA).

En el análisis intergrupar (Fig. 42B), TA presentaron valores significativamente mayores (vs. TB) en los dos tramos descritos. A la vez, el estudio intragrupo, demostró que el tramo final de TB es menor que en los primeros días de vida postnatal.



Diámetro de la arteria pulmonar izquierda – AP izquierda

El diámetro luminal de la arteria pulmonar izquierda en su origen cuenta con valores $\bar{x} = 0,81 \pm 0,02$ vs. $0,64 \pm 0,03$ cm (TB vs. TA; Fig. 43), luego se mantuvieron en tendencias similares entre grupos con estrechas cercanías de sus puntos, finalizando con valores $\bar{x} = 1,16 \pm 0,02$ vs. $0,89 \pm 0,03$ cm (TB vs. TA).



AP izquierda / PV

Al ajustar el diámetro de la arteria pulmonar izquierda por PV (Fig. 44A), los puntos de origen son similares entre grupos, con $\bar{x} = 0,14 \pm 0,02$ vs. $0,09 \pm 0,01$ cm/kg (TB vs. TA), luego del cual ambos grupos presentaron una tendencia similar, cerrando con valores $\bar{x} = 0,13 \pm 0,02$ vs. $0,15 \pm 0,01$ cm/kg (TB vs. TA). Sin embargo, al análisis intergrupar, TB presentaron valores significativamente menores en el tramo final estudiado (Fig. 44B).

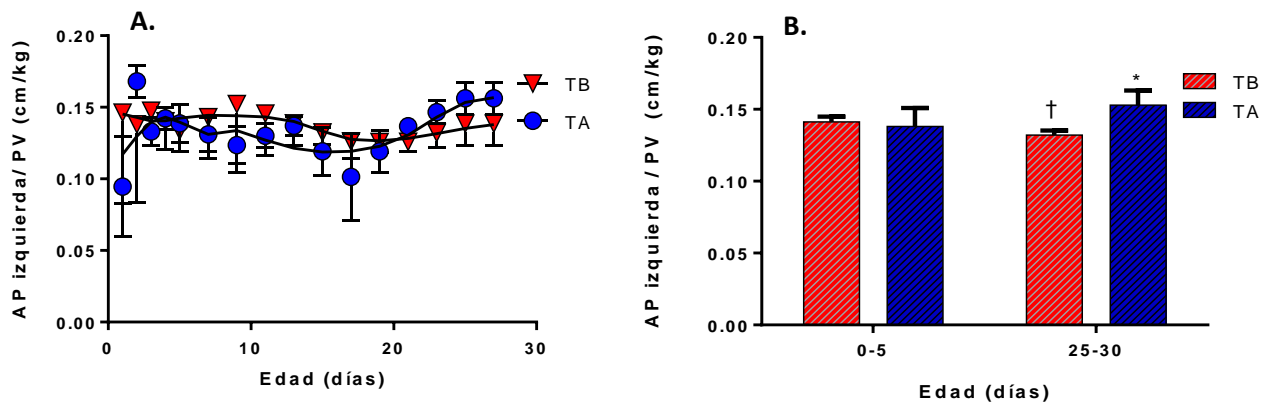


Figura 44. Relación Diámetro de la arteria pulmonar izquierda / Peso Vivo. (A) El gráfico muestra la APP izquierda /PV en cm/kg, día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma barras en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0,05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupa) - Prueba de Mann-Whitney-.

Velocidad máxima del flujo del Tronco AP - $V_{max AP}$

La velocidad máxima del flujo en el tronco arteria pulmonar presentó valores iniciales de $\bar{x} = 1,17 \pm 0,08$ vs. $0,87 \pm 0,02$ m/seg (TB vs. TA, Fig. 45A). Luego TB es el grupo que presenta la mayor de fluctuaciones, en cambio TA se mantuvo estable hasta el fin del estudio, cerrando ambos con los valores $\bar{x} = 1,14 \pm 0,08$ vs. $0,74 \pm 0,01$ m/seg (TB vs. TA). Al análisis intergrupar (Fig. 45B), en el tramo inicial TA fue menor que TB, situación que se invierte en el tramo final, con valores mayores en TA vs TB. Por otro lado, el tramo 25-30 días presentó valores de TB significativamente menor que al inicio del estudio (análisis intragrupo).

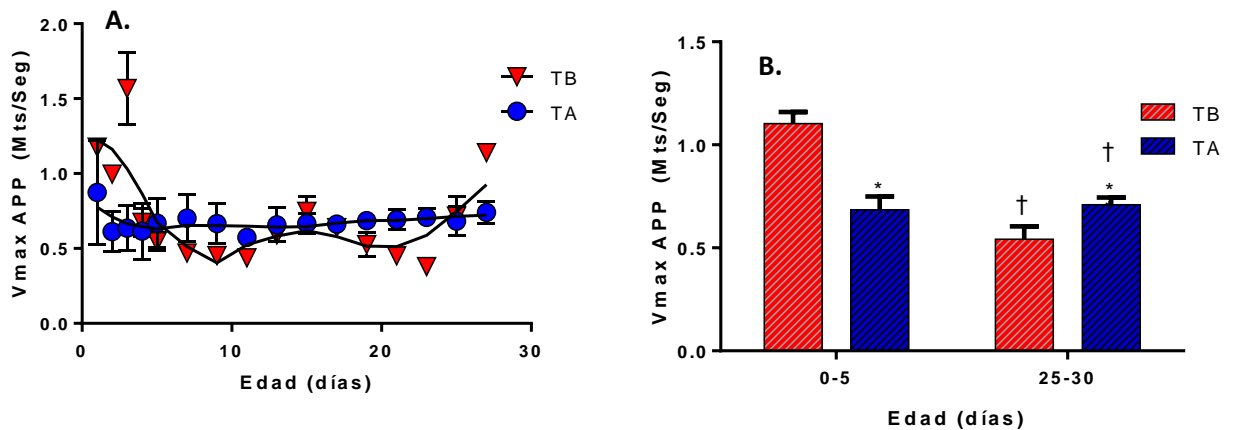


Figura 45. Velocidad máxima del flujo en la AP ($V_{max AP}$). (A) El gráfico muestra la $V_{max AP}$ en m/seg, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-.

Velocidad media del flujo en la AP - V_{med} AP:

La velocidad máxima del flujo en esta arteria no presentó diferencias entre los grupos, con valores $\bar{x} = 1,12 \pm 0,15$ vs. $0,87 \pm 0,08$ m/seg (TB vs. TA; Fig. 46A). Con el paso del tiempo, TB presenta una caída abrupta, para luego mantenerse estable por debajo de TA, cerrando ambos con valores significativamente diferentes de $\bar{x} = 1,14 \pm 0,15$ vs. $0,74 \pm 0,08$ m/seg (TB vs. TA). Al análisis intergrupar (Fig. 46B), en el tramo inicial TB es superior (vs. TA), situación que se invierte en el tramo final (vs. TA), ambas estadísticamente diferentes. Por otro lado, el tramo 25-30 días presentó valores de TB significativamente menor al inicio del estudio (análisis intragrupo; Fig. 46B).

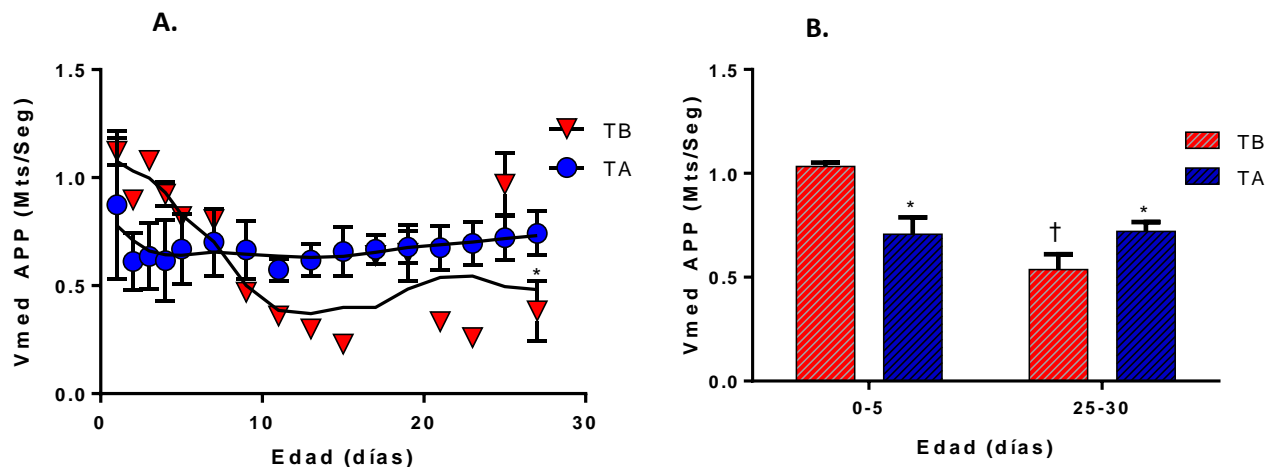


Figura 46. Velocidad media del flujo en la AP (V_{med} AP). (A) El gráfico muestra la V_{med} APP en m/seg, día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0,05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-.

Índice de pulsatilidad de la AP - IP AP

Al inicio del periodo, los valores para el índice de pulsatilidad (Fig. 47A) de esta arteria son muy similares, describiéndose valores de $\bar{x} = 1,64 \pm 0,12$ vs. $1,97 \pm 0,2$ (TB vs. TA). Ambos grupos siguen la misma tendencia de aumentar este índice, finalizando con valores mayores en TA, con promedios de $2,1 \pm 0,12$ vs. $3,1 \pm 0,2$ (TB vs. TA). Al análisis intergrupar (Fig. 47B) TA es significativamente superior en ambos tramos estudiados (vs. TB). Además, el tramo final (para ambos grupos) posee valores de IP elevados respecto al inicio del estudio, siendo estadísticamente relevante (Fig. 47).

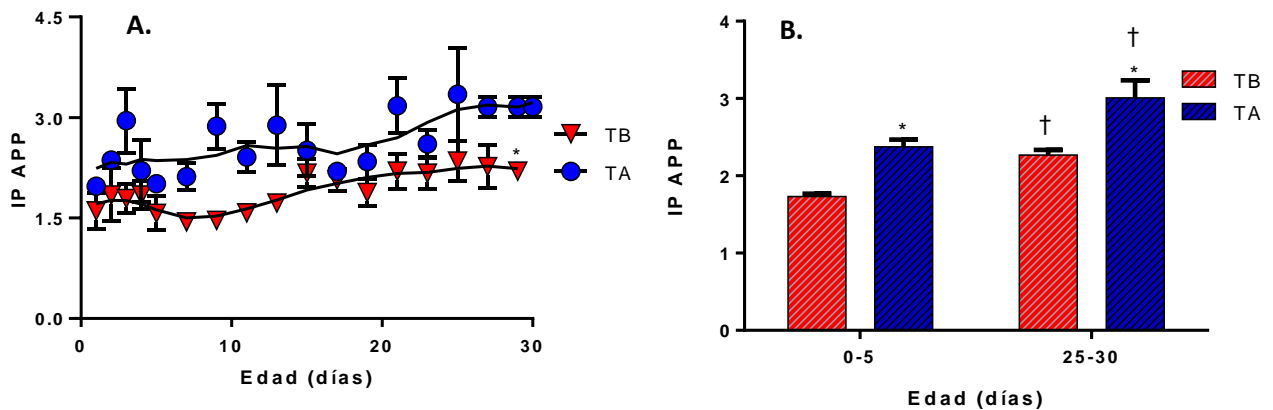


Figura 47. Índice de pulsatilidad de la AP (IP AP). (A) El gráfico muestra el IP APP, desde el día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupa) - Prueba de Mann-Whitney-.

Índice de resistencia de la AP - IR AP

Al inicio del periodo, los valores el índice de resistencia son similares en ambos grupos, con valores $\bar{x} = 0,73 \pm 0,02$ vs. $0,74 \pm 0,03$ (TB vs. TA; Fig. 48A), luego del cual TB se mantiene con valores progresivamente menores (vs. TA) hasta el final del estudio, estableciéndose una diferencia significativa entre ambos grupos, con valores de $\bar{x} = 0,55 \pm 0,02$ vs. $0,84 \pm 0,03$ (TB vs. TA). Al análisis intergrupar (Fig. 48B), para ambos tramos estudiados TA tiene valores significativamente mayores (vs. TB). Además, TB presenta una reducción significativa del IR entre ambos tramos, al estudio intragrupo.

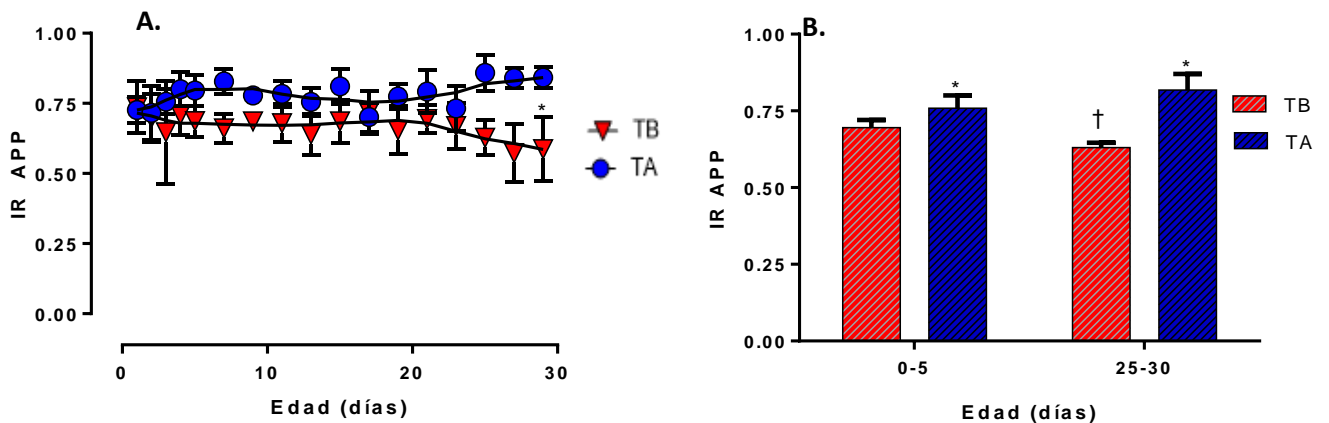


Figura 48. Índice de resistencia de la AP (IR AP). (A) El gráfico muestra el IR APP desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma barras en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-.

Relación sístole y diástole de la AP - S/D AP

Al inicio del periodo, el índice S/D es mayor en TA (Fig. 49A), con valores $\bar{x} = 5,74 \pm 0,33$ vs. $3,45 \pm 0,15$ (TB vs. TA), diferencias que se van acentuando al pasar del tiempo, a pesar de que al final del estudio se observa una tendencia a acercarse los grupos, encontrándose valores finales de $\bar{x} = 4,08 \pm 0,33$ vs. $6,95 \pm 0,15$ (TB vs. TA), en ambos casos significativamente distintos. Al análisis intergrupar (Fig. 49B), ambos tramos estudiados presentan valores significativamente mayores en TA (vs. TB), sin describir diferencias estadísticamente relevantes en el análisis temporal intragrupo.

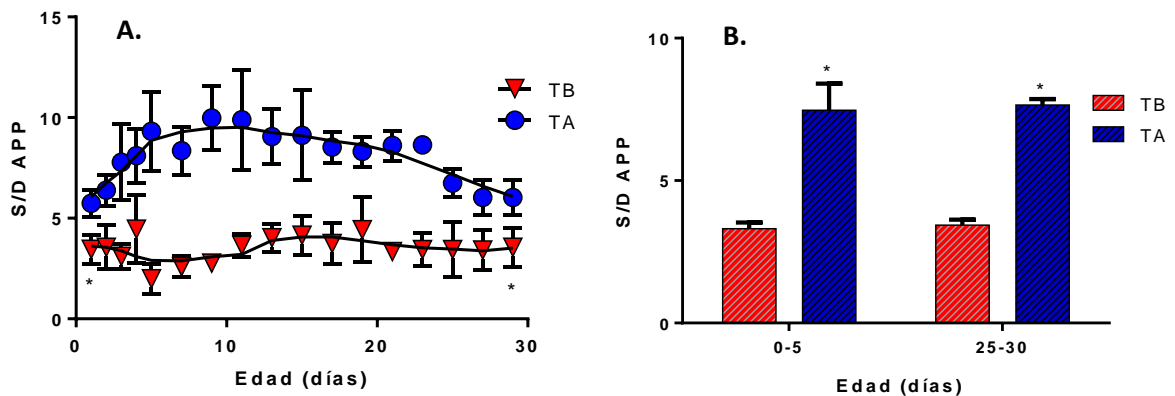


Figura 49. Relación sístole y diástole de la AP (S/D AP). (A) El gráfico demuestra S/D APP, desde día 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules). (B) Histograma barras en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0,05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupo) - Prueba de Mann-Whitney-.

AP_{Diam}/AO_{Diam}

Al inicio del periodo, relación de diámetros AP/Ao (Fig. 50A) son similares, con valores $\bar{x} = 0,99 \pm 0,02$ vs. $0,98 \pm 0,01$ (TB vs. TA). Sin embargo, con el paso de los días, TB presenta una disminución, lo que determina que al final del estudio TA tiene valores mayores que TB ($\bar{x} = 0,71 \pm 0,02$ vs. $1,02 \pm 0,01$ TB vs. TA). Al análisis intergrupar (Fig. 50B), para el tramo tardío (25-30 días) TA tiene valores significativamente mayores que TB. A la vez, TB presenta una reducción estadísticamente significativa respecto al primer periodo (Fig. 50B).

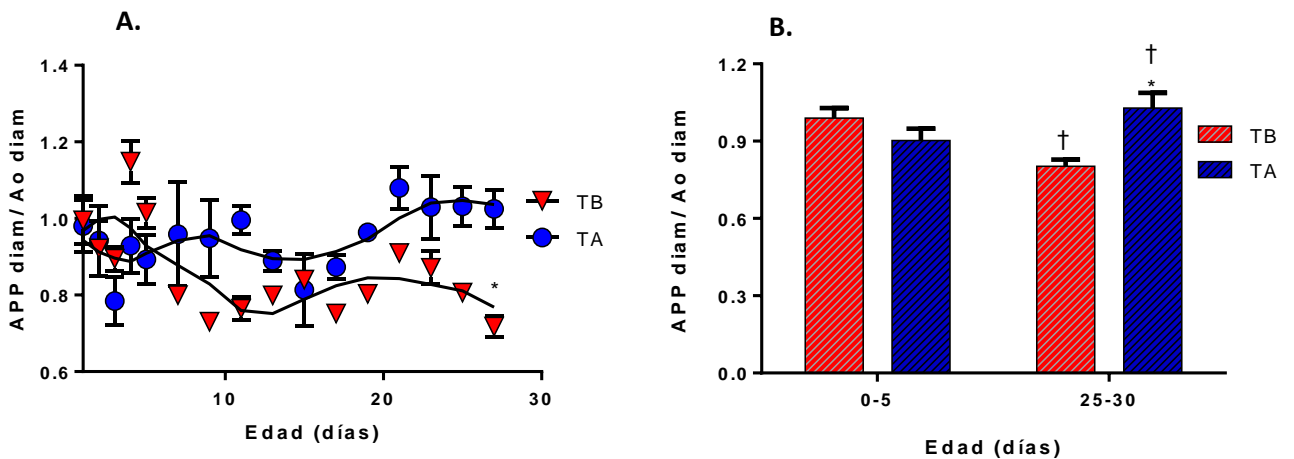


Figura 50. Relación diámetro arteria pulmonar principal y la aorta. El gráfico muestra la relación APP/Ao, 0-30 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulos rojos) y el grupo tierras altas (n= 5, círculos azules), y gráfico de barras en dos tramos: 0-5 días y 25-30 días, para el grupo tierras bajas (n=9, barras rojas) y el grupo tierras altas (n= 5, barras azules). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB (Inter grupo) -Prueba de Kruskal-Wallis-; † vs. 0-5 días (intragrupa) - Prueba de Mann-Whitney-.

Permeabilidad del ductus arterioso- DA+

Al inicio del periodo (día 1), la media de individuos con el ductus arterioso permeable (**DA+**) es de 100% para ambos grupos (Fig. 51), situación que se ve modificada de forma significativa para TB, en donde aprox. el 20% de individuos presenta **DA+** al segundo día del estudio y la totalidad de ellos no presentan **DA+** al día 3 de vida. En contraste, el 100% de los individuos TA presentan **DA+** al día 4 del estudio, y el ultimo cordero en cerrar el DA de este grupo lo hizo al 9^{vo} día de vida. Luego del cierre del ductus arterioso, ningún animal presentó apertura posterior de esta intercomunicación vascular (Fig. 51).

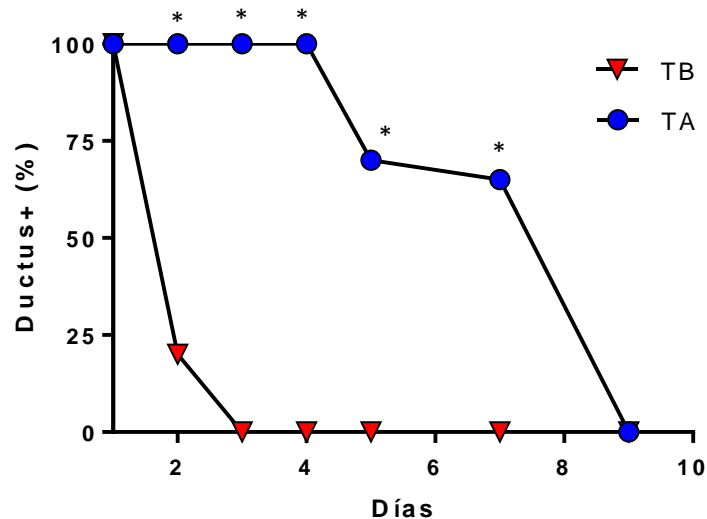


Figura 51. Permeabilidad del ductus arterioso- DA+. Gráficos de trazado lineal según porcentaje de individuos con ductos permeables, desde día 0 de vida para el grupo tierras bajas (n=9, triángulo rojo) y el grupo tierras altas (n= 5, círculo azul). Todos los resultados se expresan en promedio \pm EEM. Diferencia significativa ($p \leq 0.05$): * vs. TB – Prueba T múltiple-.

DISCUSIÓN

Este estudio permitió caracterizar y comparar los cambios cardiopulmonares de corderos gestados y nacidos en condiciones de normoxia e hipoxia hipobárica, a través de un protocolo de ecocardiografía Doppler que comprendió desde el momento post parto hasta el día 30 de vida. Muchos de los datos aquí descritos y analizados no han sido descritos para la especie utilizada, e incluso abarca una revisión más amplia de las estructuras cardíacas y vasculares que las descritas en estudios de especies de interés veterinario y el ser humano.

En particular, este estudio se enfocó en describir el patrón de crecimiento y función de la sección izquierda y derecha del corazón, así como algunos índices y variables de grandes arterias en situación de normalidad. La comparación del paradigma de tierras bajas como referente sano (Herrera et al, 2007) con un cordero de tierras altas hipertenso pulmonar (Herrera et al, 2007; Torres et al, 2015; Astorga et al, 2018), demuestra además que existen importantes diferencias en animales que habitan en hipoxia hipobárica de altura. Nuestros hallazgos confirman que los sujetos de tierras altas presentan una gran resistencia en el territorio vascular pulmonar, retraso en el cierre del ductus arterioso, además de deterioro de la capacidad contráctil y un acelerado engrosamiento de la pared ventricular derecha, entre otros, al ser comparados con los ejemplares de tierras bajas, considerados normales.

Estudio del ventrículo izquierdo

Los ejemplares de TB presentaron los cambios esperados para un corazón mamífero en desarrollo, es decir, aumento gradual de la capacidad contractil que se condice con mayor volumen eyectado a su vez de reducción del espacio ventricular al final de la sístole. La hipoxia hipobárica (a gran altitud) ha sido el origen de variados estudios funcionales y estructurales del territorio derecho del corazón. Conceptualmente, la anatomía del corazón izquierdo y la función no se ven afectadas directamente por hipoxia de altura y por lo tanto los pacientes con hipertensión pulmonar mediada por grandes alturas podrían tener una función VI normal (Peñaloza y Arias-Stella, 2007). Sin embargo, el VD y el VI no funcionan de forma aislada, compartiendo un saco pericárdico común y un septum interventricular. En gran medida esto podría explicar que los ejemplares de TA nacen con una FS ~20% menor que los TB, es decir, su capacidad contractil está comprometida desde el nacimiento, asociado por el cuadro de restricción de crecimiento intrauterino (RCIU) descrito en este modelo y en otras especies en regiones similares (Keyes *et al*, 2003; Parraguez *et al*, 2005; Herrera *et al*, 2015).

Respecto a los efectos cardíacos de la RCIU, se describe que la hipoxia gestacional temprana causa la disrupción entre el epicardio y el miocardio, que conduce a la reducción de la masa miocárdica, en parte por la inhibición de la proliferación de cardiomiocitos fetales, y con ello microcardia de grado variable, a su vez que la hipoxia gestacional tardía resulta en cardiomiocitos con inferior

binucleación, estado que retrasa la maduración de estas células cardíacas (Ismail y Chang, 2012; Jonker y Louey, 2016). En nuestro estudio no se pesquisó una microcardia, pero los corderos de TA que fueron concebidos, gestados y paridos en condiciones de hipoxia hipobárica, si son RCIU (Herrera et al, 2007; Herrera et al, 2015), siendo un posible factor importante en la reducción del %FS. Además, se ha descrito que los cardiomiocitos mamíferos pueden establecer procesos de regeneración hasta la semana de vida (Rochette *et al*, 2017), capacidad que se ve sobrepasada por el periodo total de exposición a hipoxia hipobarica (30 días), por lo que no es de extrañar la extensa descripción de alteraciones negativas en la función cardiovascular de estos individuos.

Este compromiso en la contractibilidad no es aislado, afectando otras variables tales como el diámetro telesistólico ventricular, el cual presenta un aumento del ~80% en TA vs. TB en valores absolutos y de un ~50% en el ajuste por peso corporal, al momento de finalizar el estudio ecocardiográfico. Esto sugiere que existe un aumento gradual del volumen residual de sangre en el ventrículo izquierdo al final de la sistole, situación inversa en los individuos de TB, quienes reducen aceleradamente esta variable. Este cambio en los TA, tiene su correlato con la reducción del volumen sistólico (eyección) y del % fracción de eyección ventricular izquierda, ambos dando cuenta que la dilatación ventricular altera la función de bomba del corazón. Modificaciones similares ya habían sido descritas por Dedobbeleer *et al*, 2015 en pacientes humanos adultos expuestos voluntariamente a hipoxia hipobárica (4350 m.s.n.m.), en los que se determinó

que estos cambios eran sugerentes de disfunción ventricular moderada. Similares hallazgos han sido descritos con compromiso de las fibras longitudinales del miocardio, en pacientes juveniles del Tíbet (Ge *et al*, 2009).

Además, Huez *et al*, 2005 describieron que dichos cambios estarían mediados temporalmente por respuestas reflejas del sistema nervioso simpático, luego de la exposición aguda de pacientes a 4.500 m.s.n.m.

Al unificar estas modificaciones de la estructura y función del ventrículo izquierdo, es posible describir que los animales TA presentan disfunción ventricular, y de continuar, se podría configurar el cuadro de cardiomiopatía dilatada (CMD), basado en los criterios ecocardiográficos y hemodinámicos descritos por McEwan *et al*, 2003, actualizados y discutidos por Ware, 2011, para el perro. Por otro lado, la biometría del septum interventricular, describe un acelerado engrosamiento de este tabique en sístole -momento que alcanza el mayor espesor- para el grupo TA, que llega a equiparar al de TB hacia el final del periodo de estudio. Esto toma mayor relevancia al considerar que los sujetos de TB son significativamente más grandes que los TA, es decir, el septum está adquiriendo dimensiones superiores al de un corazón clínicamente sano. De hecho, el aumento en el espesor de IVS, ha sido asociado positivamente con la elevación de la presión ventricular (Eliakim-Raz *et al*, 2015).

Además, se ha descrito en el gato doméstico, que durante el desarrollo del CMD pueden existir focos de hipertrofia de IVS, concomitante una caída de %FE y %FS (Tilley, 2011; Ware, 2011).

Por último, el tracto de salida de este ventrículo también presenta variaciones. Una de ellas es la rápida expansión de esta región en TA, mediado por una tasa de crecimiento alta y constante desde el día 12 de vida, mientras que sus pares de TB inician un significativo proceso de desaceleración hasta el final del estudio. Expresado en valores absolutos ambos grupos son equivalentes. La aparente causa de la dilatación del TSVI en pacientes sometidos a hipoxia hipobárica, sería la compensación por reducción en la %FE izquierda, ya que, al incorporar otras variables hemodinámicas, la Vmax del flujo en el TSVI se reduce con la edad de los individuos. En esta, TA es el grupo con un descenso significativo respecto a los primeros días de vida, en cambio TB mantiene constantes estos valores durante el periodo estudiado, lo que hablaría de una estabilización de la resistencia periférica. En contraste, la Vmed TSVI presenta una tendencia opuesta a la descrita con anterioridad, en donde TA alcanza un pico casi dos veces superior que los TB, lo que estaría explicado por un aumento en la resistencia ventricular al término de la sístole, estableciendo variaciones de velocidad más estrechas entre la máxima y la mínima.

Estudio del ventrículo derecho

El VD ha sido tradicionalmente poco valorado, al concentrarse la investigación y el tratamiento de la patología cardíaca en la función del VI. Esto impactó en el desarrollo de metodologías diagnósticas y precisión en la evaluación ventricular orientadas principalmente al VI (Guihaire *et al*, 2013). En el ámbito de las enfermedades respiratorias, el concepto de falla cardíaca derecha derivada de patología pulmonar o corazón-pulmonar siempre ha existido, sin embargo, la limitación para efectuar las técnicas de estudio cardíaco mantuvo distante la información disponible sobre el VD. De hecho, actualmente las valoraciones del VD son de buena precisión para parámetros biométricos, pero carecen de buenas funciones predictivas en términos de función ventricular y resistencia vascular pulmonar (Guihaire *et al*, 2013).

Los ejemplares de TB presentaron cambios acordes a la transición de la vida intra a la extrauterina, entre los que se aprecia un crecimiento moderado a lento del espesor del VD, lo que se condice con un territorio de baja resistencia; respecto a esto último, tenemos que el TSVD presenta una tasa de crecimiento estable a lo largo del estudio, existiendo predominancia del VI por sobre el VD respecto a tasas de crecimiento ajustado al PV. La primera variable que fue evaluada en los corderos fue el diámetro diastólico final del ventrículo derecho (RVD_{diast}), el cual presenta valores similares a lo largo del estudio entre grupos. Luego del ajuste por PV es posible apreciar la significativa expansión del diámetro

ventricular en diástole al avanzar los días de exposición a la hipoxia hipobárica en los ejemplares TA, cuya principal causa es por elevación en la poscarga (Mendes-Ferreira *et al*, 2016). El VD presenta una gran sensibilidad a los cambios de la post-carga; a pesar de que la RVP es el parámetro más utilizado como índice de post carga, la cual presenta valores progresivamente mayores desde el día 15 aproximadamente en los TA (ver Anexo). Esta situación de RVP sostenidamente altas respecto a TB ya han sido descritos en la misma especie utilizando métodos invasivos por cateterismo pulmonar (Herrera *et al*, 2007; Herrera *et al*, 2008; Lopez *et al*, 2016).

El espesor de la pared del ventrículo derecho (VD_{Grosor}) presenta valores similares entre ambos grupos, situación anecdótica, recordando que los TA son ejemplares significativamente más pequeños. Por lo tanto, al realizar el ajuste por PV, se descubre un engrosamiento gradualmente menor en los ejemplares TB hasta el final del estudio. Esto confirma que los corderos de TA presentan cambios estructurales asociados a engrosamiento cardíaco derecho. Un hecho similar fue descrito por Herrera *et al*, 2010, en donde la proporción cardíaca derecha es superior a la izquierda en sujetos expuestos a hipoxia hipobárica respecto a los TB. Esta modificación es parte del proceso de adaptación al aumento de la poscarga, con un remodelamiento miocárdico que consecuentemente presenta un aumento en la contracción cardíaca. Sin embargo, en la gran mayoría de los pacientes, estos mecanismos compensatorios son insuficientes en el largo plazo, pudiendo derivar en una disfunción del VD asociado a un cuadro crónico (Vonk-

Noordegraaf *et al*, 2013a). Los cambios ecocardiográficos presentes en los individuos de TA descritos en este estudio se asemejan a la configuración clásica del corazón de animales jóvenes con hipertensión arterial pulmonar, basado en las descripciones cardiológicas veterinarias (Ware, 2011).

El diámetro del tracto de salida VD es superior en TA, desde el origen respecto de los TB; incluso su tasa de crecimiento es significativamente superior en todo el periodo evaluado. En contraste, TB presenta una temprana estabilización en valores de ~50% menor a TA, cambio similar al descrito en niños tibetanos, por Ge *et al*, 2009, donde además se asocio con deterioro de la %FE derecha, siendo este último no evaluado en el presente estudio. Respecto a la evaluación hemodinámica de este tracto de salida, la Vmax presenta una tendencia clara al aumento dependiente de la edad. Sin embargo, la exposición a la altura determina picos de velocidad ~30% superior a TB. Ahora bien, los picos de Vmax tan llamativos, pueden representar el compromiso de la distensibilidad del territorio distal al VD, entendiéndose circulación pulmonar, la cual expresa una alta vasoconstricción mediada por la hipoxia. Al agregar la Vmed en el análisis, este último solo presenta una elevación significativa en TB a final del estudio, lo cual es considerado fisiológico (Van Vonderen *et al*, 2014).

Estudio de grandes vasos

La aorta corresponde a la arteria de mayor calibre en el sistema cardiovascular, por lo que su evaluación es parte de una evaluación ecocardiográfica integra. El

conocimiento detallado de las dimensiones de la aorta ha cobrado mucha importancia en los últimos años, en gran parte, por el uso creciente de procedimientos de implantación/reemplazo de la válvula aórtica, así como de la detección temprana de alteraciones estructurales en el cayado, que podrían significar la muerte del paciente (Chetboul, 2016c). Los valores absolutos del Ao_{Diam}, presentan un comportamiento propio de un individuo en crecimiento, con aumento progresivo del diámetro. Los TB presentan valores superiores que su contraparte en hipoxia hipobárica, pero al ajuste por PV no se observan importantes diferencias entre ambos grupos de animales. Al desglosar ambas secciones (dorsal y ventral) del espesor aórtico, el Ao_{inf}, presenta un acelerado crecimiento en TA, que va siendo menos marcado con la edad del paciente. Al respecto, en la literatura no hay datos ecocardiográficos relevantes para estas subvariables. La arteria de mayor importancia del lado derecho es el tronco pulmonar o arteria pulmonar principal (APP), la cual presenta un crecimiento progresivo asociado a la edad de los individuos. Al ajustar por PV, los individuos de TA presentan una tasa crecimiento superior a los TB, lo cual explica la relativa distensión de la AP compensatoriamente al aumento de la presión arterial pulmonar (ver Anexo). Variados autores describen el compromiso luminal y disfunción vasodilatadora de esta arteria en ovinos (Herrera *et al*, 2007; Moraga *et al*, 2011; López *et al*, 2016), roedores (Chu *et al*, 2015, Mendes-Ferreira *et al*, 2016) y bovinos (Brandford, 2010), producto de la remodelación vascular inducida por la hipoxia crónica. Con esto es posible estimar el deterioro funcional,

mediante distintas variables y/o relaciones clínicas; la primera de ellas es la relación APP/Ao, la cual presenta valores significativamente menores en TB, cercanos a 1, considerado fisiológico (con pequeñas variaciones) en distintas especies, incluyendo al perro, el gato e incluso al humano (Chetboul, 2016c; Granger *et al*, 2016; Shimizu *et al*, 2017). Valores superiores han sido asociados con desarrollo patológico (y acelerado) del APP por sobre la Ao, siendo una de las características imagenológicas relevantes en el cuadro de hipertensión pulmonar (Chetboul, 2016c). Más allá de los cambios estructurales, los índices y variables hemodinámicas, como el IR y S/D de la APP demuestran que la circulación cardiopulmonar en altura está sometido a un estado de estrés tangencial alto, y que, en este periodo de estudio, no es factible detectar mejoría.

Finalmente, las arterias pulmonares (AP) derecha e izquierda presentan diámetros similares en los valores absolutos, pero es destacable que la AP derecha mantenga un ritmo de crecimiento alto en TA respecto a los ejemplares en normoxia, puesto que se ha descrito que la dilatación del AP derecha tiene una positiva y consistente relación con la disfunción ventricular derecha en pacientes que han sido diagnosticados con tromboembolismo pulmonar con o sin hipertensión pulmonar (Abul *et al*, 2013). Así, también se ha descrito que la reducción en su distensibilidad es un factor predictivo más temprano de aumento de la presión arterial pulmonar, que podría equipararse a la relación APP/Ao, respecto a cambios patológicos en la hipertensión pulmonar de origen diverso (Visser *et al*, 2016).

En resumen, el cambio en el diámetro de esta rama arterial pulmonar se correlaciona con los cambios patológicos descritos en este estudio, abriendo posibilidades para el desarrollo de nuevos puntos de análisis biométrico e incluso adicionar nuevos índices hemodinámicos que podrían favorecer la evaluación y diagnóstico temprano de alteraciones estructurales y funcionales cardiopulmonares.

Por último, la alta permeabilidad del DA (DA+) durante los primeros diez días de vida postnatal permite validar las descripciones fisiológicas de la literatura, en el cual se caracteriza que el cierre del ductus es altamente sensible a aumentos en la PO_2 (Llanos *et al*, 2011; Hines, 2013). A la vez, el tiempo de cierre corresponde a un factor predictor de la salud cardiopulmonar del recién nacido, cuestión avalada por algunos equipos de investigadores (Nagasawa *et al*, 2016; Iwashima *et al*, 2018). Esto, mas todas las variables modificadas en altura indican que la transición neonatal con establecimiento de la circulación cardiopulmonar esta retrasada y/o alteradas en tierras altas. Sin duda que el cierre funcional del DA es un evento crítico en la correcta transición cardiopulmonar y el retardo de este afecta negativamente la función cardiorrespiratoria del neonato (Gournay, 2011; Kang *et al*, 2016).

CONCLUSIONES y PERSPECTIVAS

Este estudio ha permitido caracterizar por primera vez, de forma no invasiva, los cambios cardiopulmonares en corderos recién nacidos, pudiendo hacer el seguimiento ecocardiográfico y hemodinámico de los mismos, dentro del primer mes de vida, tanto en un ambiente considerado normal (normoxia) como en el Alto Andino (hipoxia). De esta caracterización es posible concluir lo siguiente:

- Al momento de nacer, los ejemplares de tierras altas presentan una disfunción ventricular significativa respecto a los de tierras bajas, caracterizada por una reducción de la fracción de eyección, situación que empeora con el transcurso de los días.
- Los distintos cambios en la biometría cardíaca a lo largo de los 30 días de estudio permite constatar la plasticidad del corazón del recién nacido para obtener la autonomía funcional, incluso en escenarios tan desfavorables como es el Alto Andino.
- El cierre del ductus arterioso, es un factor predictivo temprano del compromiso en la función cardiopulmonar en la transición feto-neonatal, el cual esta marcadamente retardado en tierras altas.
- La ecocardiografía con Doppler-color es una técnica no invasiva de gran valor en la evaluación dinámica del corazón, especialmente en etapas de grandes cambios, como es el periodo neonatal. Además las determinaciones obtenidas

se condicen de forma prometedora con métodos invasivos como es la cateterización arterial e incluso con hallazgos a la necropsia.

Se concluye que este protocolo ecocardiográfico en corderos puede ser un examen importante en el seguimiento de estudios clínicos, respecto a la hipertensión arterial pulmonar, así como de la profundización en los mecanismos que subyacen a la adaptación del corazón de un individuo joven en condiciones de hipoxia hipobárica, puesto que la mayoría de los estudios se realizan en ejemplares adultos. A pesar del avance en la medicina cardiovascular, no existe suficiente información respecto a los cambios que sustentan el paso a la vida extrauterina del corazón de los mamíferos, existiendo descripciones parciales para distintas especies de interés médico veterinario, sobre todo los animales de compañía. Al momento del desarrollo y entrega de este estudio, existen serios vacíos respecto a la dinámica cardiopulmonar del recién nacido animal (no humano), por lo que este trabajo permite sentar las bases para la interconexión de protocolos en el área de Cardiología Veterinaria, y así obtener descripciones más finas de la fisiología cardíaca y respiratoria, sobre todo con métodos no invasivos. Esta metodología facilitará el enrolamiento de pacientes animales en estudios básico/clínico, sobre todo optimizando la evaluación de ellos de manera no invasiva.

Otro punto relevante, es que esta caracterización clínica en esta especie permite entender de mejor forma las capacidades de los individuos gestados y nacidos en el Alto Andino, entendiendo que el *Ovis Aries*, es una especie de interés productivo, por lo que la detección temprana de una condición de salud desfavorable, además de predecir su evolución, facilita al médico veterinario asesor del rebaño en cuestión. Por último, y retomando el sentido clínico de este trabajo, se hace necesario resaltar que este modelo puede ser insertado en otros estudios ya sea farmacológicos como diagnósticos de distintas patologías cardiacas en otras especies animales, puesto que existen variadas similitudes con el gato, perro e incluso el ser humano, respecto al tipo y magnitud de respuestas cardiopulmonares (Camacho *et al*, 2016).

REFERENCIAS

- **ABUL, Y; OZSU, S; KARAKURT, S; OZBEN, B; DURMUS, I; TOPRAK, A; OZLU, T; CELIKEL, T. 2013.** Prediction of right ventricular dysfunction from radiographic estimates of right descending pulmonary artery in hemodynamically stable pulmonary embolism patients. *Cardiol J.* 2013;20(2):184-9.
- **AGGARWAL, S.; STOCKMANN, P.; KLEIN, MD.; NATARAJAN, G. 2011.** Echocardiographic measures of ventricular function and pulmonary artery size: prognostic markers of congenital diaphragmatic hernia? *J Perinatol.* 31(8):561-6.
- **AMORY, H.; LEKEUX, P. 1991.** Effect of growth on functional and morphological echocardiographic variables in Fresian calves. *Vet Rec;* 128: 349–354
- **BAYON, A.; FERNANDEZ DEL PALACIO, MJ.; MONTES, AM, GUTIERREZ PANIZO, C. 1994.** M-mode echocardiographic parameters in growing Spanish Mastiff. *J Small Anim Pract* 35: 473–479.
- **BLANCO, P. 2015.** Volumetric blood flow measurement using Doppler ultrasound: concerns about the technique. *J Ultrasound.*18; 18(2):201-4.
-
- **BOON, JA. 2011.** CHAPTER 4: Evaluation of Size, Function, and Hemodynamics **IN:** *Veterinary Echocardiography.* ISBN-13: 978-0-8138-2385-0/2011.
- **BOOS, CJ.; O'HARA, JP.; MELLOR, A.; HODKINSON, PD.; TSAKIRIDES, C.; REEVE, N.; GALLAGHER, L.; GREEN, ND.; WOODS, DR. 2016.** A Four-Way Comparison of Cardiac Function with Normobaric Normoxia, Normobaric Hypoxia, Hypobaric Hypoxia and Genuine High Altitude. *PLoS One.* 21;11(4): e0152868.
-
- **BORGDORFF, MA.; BARTELD, B.; DICKINSON, MG.; STEENDIJK, P.; DE VROOMEN, M.; BERGER, RM. 2013.** Distinct loading conditions reveal various patterns of right ventricular adaptation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1;305(3):H354-64

- **BRANDFORD, S. 2010.** CHAPTER 30: Cardiovascular Diseases **IN:** Large Animal Internal Medicine. ISBN 978-0-323-04297-0.

- **CAMACHO, P.; FAN, H.; LIU, Z.; HE, JQ. 2016.** Small mammalian animal models of heart disease. *Am J Cardiovasc Dis.* 15;6(3):70-80

- **CHETBOUL, V. 2016c.** CHAPTER 15: Pulmonary Arterial Hypertension **IN:** Clinical echocardiography of the dog and cat. ISBN 978-0-323-31650-7.

- **CHETBOUL, V.; BUSSADORI, C.; DE MADRON, E. 2016a.** CHAPTER 1: Normal View: 2D, TM, Spectral and Color Doppler **IN:** Clinical echocardiography of the dog and cat. ISBN 978-0-323-31650-7.

- **CHETBOUL, V.; BUSSADORI, C.; DE MADRON, E. 2016b.** CHAPTER 3: Intra and Interoperate Variability **IN:** Clinical echocardiography of the dog and cat. ISBN 978-0-323-31650-7.

- **CHU, A.; GOZAL, D.; CORTESE, R.; WANG, Y. 2015.** Cardiovascular dysfunction in adult mice following postnatal intermittent hypoxia. *Pediatr Res.* 77(3):425-33.

- **CLYMAN, R.I. 2011.** CHAPTER 73: Mechanisms regulating closure of the ductus arteriosus **IN:** Fetal And Neonatal Physiology, 4ed. ISBN: 978-1-4160-3479-7

- **CRITCHLEY, JA.; ELLIS, P.; HENDERSON, CG.; UNGAR, A. 1982.** The role of the pituitary-adrenocortical axis in reflex responses of the adrenal medulla of the dog. *J Physiol.* 323:533-41.

- **D'ALTO, M.; ROMEO, E.; ARGIENTO, P.; DI SALVO, G.; BADAGLIACCA, R.; CIRILLO, AP.; KAEMMERER, H.; BOSSONE, E.; NAEIJE, R. 2015.** Pulmonary arterial hypertension: the key role of echocardiography. *Echocardiography.* 32 Suppl 1: S23-37.

- **DE MADRON, E. 2016.** CHAPTER 2: Normal Echocardiographic Values **IN:** Clinical echocardiography of the dog and cat. ISBN 978-0-323-31650-7.

- **DE VROOMEN, M.; CARDOZO, RH.; STEENDIJK, P.; VAN BEL, F.; BAAN, J. 2000.** Improved contractile performance of right ventricle in response to increased RV afterload in newborn lamb. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 278(1):H100-5.

- **DZIALOWSKI, EM. 2018.** Comparative physiology of the ductus arteriosus among vertebrates. *Semin Perinatol.* 42(4):203-211.

- **FARÍAS, J.F; HERRERA, E.A; CARRASCO-POZO, C.; SOTOMAYOR-ZÁRATE, R.; CRUZ, G.; MORALES, P.; CASTILLO, R.L. 2016.** Pharmacological models and approaches for pathophysiological conditions associated with hypoxia and oxidative stress. *Pharmacol Ther.* 158:1–23.

- **FLEMING, S.; GILL, P.; JONES, C.; TAYLOR, JA.; VAN DEN BRUE, LA.; HENEGHAN, C.; THOMPSON, M. 2015.** Validity and reliability of measurement of capillary refill time in children: a systematic review. *Arch Dis Child.* 100(3):239-

- **FRIED, G.; WIKSTRÖM, M.; LAGERCRANTZ, H. 1988.** Postnatal development of catecholamines and response to hypoxia in adrenals and paraganglia of rabbits. *J Auton Nerv Syst.* 24(1-2):65-70.

- **GAO, Y.; RAJ JU. 2011.** Hypoxic pulmonary hypertension of the newborn. *Compr Physiol.* 1(1):61-79.

- **GLANTZ SA. 1981.** Primer of Biostatistics, McGraw-Hill Book Company, New York.

- **GODA, A.; RYO, K.; DELGADO-MONTERO, A.; TAYAL, B.; HANDA, R.; SIMON, MA.; GORCSAN, J. 2016.** The prognostic utility of a simplified biventricular echocardiographic index of cardiac remodeling in patients with pulmonary hypertension. *J Am Soc Echocardiogr.* 29(6):554-60.

- **GOURNAY, V; 2011.** The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies *Arch Cardiovasc Dis.* 104(11):578-85.
- **GUIHAIRE, J.; BOGAARD, HJ.; FLÉCHER, E.; NOLY, PE.; MERCIER, O.; HADDAD, F.; FADEL, E. 2013.** Experimental models of right heart failure: a window for translational research in pulmonary hypertension. *Semin Respir Crit Care Med.* 34(5):689-99.
- **HAINSWORTH, R.; DRINKHILL, MJ. 2007.** Cardiovascular adjustments for life at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol.* 30;158(2-3):204-11.
- **HALLOWELL, GD.; POTTER, TJ.; BOWEN, IM. 2012.** Reliability of quantitative echocardiography in adult sheep and goats. *BMC Vet Res.* 27; 8:181.
- **HERRERA, EA. 2015.** *Theoretical proposal* (1151119): To be born high and flat (Andean Altiplano): healing vascular function and pulmonary arterial hypertension by a combined treatment in neonatal lambs. The National Fund for Scientific and Technological Development (FONDECYT 1151119).
- **HERRERA, EA.; EBENSPERGER, G.; KRAUSE, BJ.; RIQUELME, RA.; REYES, RV.; CAPETILLO, M.; GONZÁLEZ, S.; PARER, JT.; LLANOS, AJ. 2008.** Sildenafil reverses hypoxic pulmonary hypertension in highland and lowland newborn sheep. *Pediatr Res.* 63(2):169-75.
- **HERRERA, EA.; FARÍAS, JG.; EBENSPERGER, G.; REYES, RV.; LLANOS, AJ.; CASTILLO, RL. 2015.** Pharmacological approaches in either intermittent or permanent hypoxia: A tale of two exposures. *Pharmacol Res.*101:94-101.
- **HERRERA, EA.; PULGAR, VM.; RIQUELME, RA.; SANHUEZA, EM.; REYES, RV.; EBENSPERGER, G.; PARER, JT.; VALDÉZ, EA.; GIUSSANI, DA.; BLANCO, CE.; HANSON, MA.; LLANOS, AJ. 2007.** High-altitude chronic hypoxia during gestation and after birth modifies cardiovascular responses in newborn sheep. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 292(6): R2234-40.

- **HERRERA, EA.; RIQUELME, RA.; EBENSPERGER, G.; REYES, RV.; ULLOA, CE.; CABELLO, G.; KRAUSE, BJ.; PARER, JT.; GIUSSANI, DA.; LLANOS, AJ. 2010.** Long-term exposure to high-altitude chronic hypoxia during gestation induces neonatal pulmonary hypertension at sea level. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 299(6): R1676-84.

- **HERRERA, EA.; ROJAS, RT.; KRAUSE, BJ.; EBENSPERGER, G; REYES, RV.; GIUSSANI, DA.; PARER, JT.; LLANOS, AJ. 2016.** Cardiovascular function in term fetal sheep conceived, gestated and studied in the hypobaric hypoxia of the Andean altiplano. *J Physiol.* 1; 594(5):1231-45.

- **HERRERA, EA; EBENSPERGER, G.; RIQUELME, R.; DÍAZ, M.; REYES, V.; TORRES-FARFAN, C.; LLANOS A. 2011.** Cardiopulmonary response to stepwise oxygenations in newborn sheep from different altitudes. *Avances en Ciencias Veterinarias* 26 (1-2): 53-63

- **HINES, MH. 2013.** Neonatal cardiovascular physiology. *Semin Pediatr Surg.* 22(4):174-8

- **HURTADO, A.; ESCUDERO, E.; PANDO, J.; SHARMA, S.; JOHNSON, RJ. 2012.** Cardiovascular and renal effects of chronic exposure to high altitude. *Nephrol Dial Transplant* 27 (Supple 4): iv11–iv16.

- **JOSEPH, DR. 1908.** The ratio between the heart-weight and body-weight in various animals. *J Exp Med.* 8;10(4):521-8

- **JULIAN, RJ. 2007.** The response of the heart and pulmonary arteries to hypoxia, pressure, and volume. A short review. *Poultry Sci.* 86(5):1006-11.

- **JUNKER, SS; LOUEY, S 2016.** Endocrine and other physiologic modulators of perinatal cardiomyocyte endowment. *J Endocrinol.* 228(1):R1-18.

- **KANG, C.; ZHAO, E.; ZHOU, Y.; ZHAO, H.; LIU, Y.; GAO, N.; HUANG, X.; LIU, B. 2016.** Dynamic changes of pulmonary arterial pressure and ductus arteriosus in human newborns from birth to 72 hours of age. *Medicine (Baltimore).* 95(3): e2599.

- **KEYES, LE.; ARMAZA, JF.; NIERMEYER, S.; VARGAS, E.; YOUNG, D.; VILLENA, M.; MOORE LG. 2003.** Intrauterine growth restriction, preeclampsia and intrauterine mortality at high altitude in Bolivia. *Pediatr Res.* 54(1):20–25
- **LAKSHMINRUSIMHA, S.; SAUGSTAD, OD. 2016.** The fetal circulation, pathophysiology of hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension in neonates, and the role of oxygen therapy. *J Perinatol.* 36 Suppl 2:S3-S11.
- **LANG, RM.; BIERIG, M.; DEVEREUX, RB.; FLACHSKAMPF FA, FOSTER, E.; PELLIKKA PA, PICARD, MH.; ROMAN, MJ.; SEWARD, J.; SHANEWISE, J.; SOLOMON, S.; SPENCER, KT.; ST JOHN SUTTON, M.; STEWART, W. 2006.** Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 7(2):79-108.
- **LEFLORE, JL.; ENGLE, WD. 2005.** Capillary refill time is an unreliable indicator of cardiovascular status in term neonates. *Adv Neonatal Care.* 5:147e54.
- **LEÓN-VELARDE, F.; RICHALET, JP.; CHAVEZ, JC.; KACIMI, R.; RIVERA-CHIRA, M.; PALACIOS, JA.; CLARK, D. 1996.** Hypoxia- and normoxia-induced reversibility of autonomic control in Andean guinea pig heart. *J Appl Physiol* 81(5):2229-34.
- **LEÓN-VELARDE, F; RICHALET, JP. 2006.** Respiratory control in residents at high altitude: physiology and pathophysiology. *High Alt Med Biol.* 7(2):125-37.
- **LLANOS, AJ.; EBENSPERGER, G.; HERRERA, EA.; REYES, RV.; PULGAR, VM.; SERÓN-FERRÉ, M.; DÍAZ, M.; PARER, JT.; GIUSSANI, DA.; MORAGA, FA.; RIQUELME, RA. 2011.** Fetal and postnatal pulmonary circulation in the Alto Andino. *Placenta.* 32 Suppl 2: S100-3.
- **LOPEZ, NC.; EBENSPERGER, G.; HERRERA, EA.; REYES, R.; CALAF, G.; CABELLO, G.; MORAGA, FA.; BEÑALDO, FA.; DIAZ M.; PARER, JT.; LLANOS, AJ. 2016.** Role of the RhoA/ROCK pathway in high-altitude associated neonatal pulmonary hypertension in lambs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 310: R1053–R1063.
- **MENDES-FERREIRA, P.; SANTOS-RIBEIRO, D.; ADÃO, R.; MAIA-ROCHA, C.; MENDES-FERREIRA, M.; SOUSA-MENDES, C.; LEITE-MOREIRA, AF.;**

- BRÁS-SILVA, C. 2016.** Distinct right ventricle remodeling in response to pressure overload in the rat. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.*1; 311(1): H85-95.
- **MILANI-NEJAD, N.; JANSSEN, PM. 2014.** Small and large animal models in cardiac contraction research: advantages and disadvantages. *Pharmacol Ther.* 141(3):235-49.
 - **MORAGA, FA.; REYES, RV.; HERRERA, EA.; RIQUELME, RA.; EBENSBERGER, G.; PULGAR, VM.; PARER, JT.; GIUSSANI, DA.; LLANOS, AJ. 2011.** Role of the α -adrenergic system in femoral vascular reactivity in neonatal llamas and sheep: a comparative study between highland and lowland species. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 301(4): R1153-60.
 - **MURCH, SD.; LA GERCHE, A.; ROBERTS, TJ.; PRIOR, DL.; MACISAAC, AI.; BURNS, AT. 2015.** Abnormal right ventricular relaxation in pulmonary hypertension. *Pulm Circ.* 5(2):370-5
 - **NIERMEYER, S.; ANDRADE-M, M.P.; VARGAS, E.; MOORE, L.G. 2015.** Neonatal oxygenation, pulmonary hypertension, and evolutionary adaptation to high altitude. *Pulm Circ.* 5(1):48-62.
 - **OSTADAL, B.; OSTADALOVA, I.; KOLAR, F.; SEDMERA, D. 2014.** Developmental determinants of cardiac sensitivity to hypoxia. *Can J Physiol Pharmacol.* 292(7):566-74.
 - **PARRAGUEZ, V.C.; ATLAGICH, M.; DÍAZ, R.; BRUZZONE, M.E.; BEHN, C.; RAGGI, L.A. 2005.** Effect of hypobaric hypoxia on lamb intrauterine growth: comparison between high- and low-altitude native ewes. *Reprod Fertil Dev.* 17(5):497-505
 - **PARRAU, D.; EBENSBERGER, G.; HERRERA, EA.; MORAGA, F.; RIQUELME, RA.; ULLOA, CE.; ROJAS, RT.; SILVA, P.; HERNANDEZ, I.; FERRADA, J.; DIAZ, M.; PARER, JT.; CABELLO, G.; LLANOS, AJ.; REYES, RV. 2013.** Store-operated channels in the pulmonary circulation of high- and low-altitude neonatal lambs. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 15;304(8): L540-8.

- **POLGLASE, GR.; HOOPER, SB.; KLUCKOW, M.; GILL, AW.; HARDING, R.; MOSS, TJ. 2012.** The cardiopulmonary haemodynamic transition at birth is not different between male and female preterm lambs. *Reprod Fertil Dev.* 24(3):510-6.

- **POSER, H.; SEMPLICINI, L.; DE BENEDICTIS, GM.; GERARDI, G.; CONTIERO, B.; MASCHIETTO, N.; VALERIO, E.; MILANESI, O.; SEMPLICINI, A.; BERNARDINI, D. 2013.** Two-dimensional, M-mode and Doppler-derived echocardiographic parameters in sedated healthy growing female sheep. *Lab Anim.* 47(3):194-202.

- **POZO, ME.; CAVE, A.; KÖROĞLU, OA.; LITVIN, DG.; MARTIN, RJ.; DI FIORE, J.; KC, P. 2012.** Effect of Postnatal Intermittent Hypoxia on Growth and Cardiovascular Regulation of Rat Pups. *Neonatology.* 102(2):107-13.

- **PRISTERA, N.; MUSARRA, R.; SCHILZ, R.; HOIT, BD. 2016.** The Role of Echocardiography in the Evaluation of Pulmonary Arterial Hypertension. *Echocardiography.* 33(1):105-16.

- **RUDOLPH AM. 1979.** Fetal and neonatal pulmonary circulation. *Ann Rev Physiol* 41:383-395.

- **RUDOLPH AM. 1985.** Distribution and regulation of blood flow in the fetal and neonatal lamb. *Circ Res.*;57(6):811-21

- **ROCHETTE, L.; MALKA, G.; COTTIN, Y. 2017.** Hypoxia and heart regeneration: A new paradoxical approach for cardioprotection. *Arch Cardiovas Dis.* 110 (10): 503-576

- **ROVIRA, S.; MUÑOZ, A. 2009.** Two-dimensional and M-mode echocardiographic measurements and indexes of cardiac function in Spanish colts and fillies of different age. *J Vet Clin Sci*; 71: 957–964.

- **SAVITZKY, A.; GOLAY, MJ. 1964.** Smoothing and Differentiation of Data by Simplified Least Squares Procedures. *Anal. Chem.*, 36 (8), pp 1627–1639

- **SCHILLE, S.; SKRODZKI, M. 1999.** M-mode echocardiographic values in cats in the first three months of age. *Vet Radiol Ultrasound* 40: 491–500.
- **SMITH, HL. 1928.** The relation of the weight of the heart to the weight of the body and of the weight of the heart to age. *American Heart J*, 4 (1) 79-93.
- **STEMBRIDGE, M.; AINSLIE, PN.; SHAVE, R. 2015.** Short-term adaptation and chronic cardiac remodelling to high altitude in lowlander natives and Himalayan Sherpa. *Exp Physiol.* 1; 100(11):1242-6.
- **SURESH, K.; SHIMODA, LA. 2016.** Lung Circulation. *Compr Physiol.*15; 6(2):897-943.
- **THOMAS, WP.; GABER, CE.; JACOBS, GJ.; KAPLAN, PM.; LOMBARD, CW.; MOISE, NS.; MOSES, BL. 1993.** Recommendations for standards in transthoracic two-dimensional echocardiography in the dog and cat. Echocardiography Committee of the Specialty of Cardiology, American College of Veterinary Internal Medicine. *J Vet Intern Med.*;7(4):247-52.
- **TORRES, F.; GONZÁLEZ-CANDIA, A.; MONTT, C.; EBENSPERGER, G.; CHUBRETOVIC, M.; SERÓN-FERRÉ, M.; REYES, RV.; LLANOS, AJ.; HERRERA, EA. 2015.** Melatonin reduces oxidative stress and improves vascular function in pulmonary hypertensive newborn sheep. *J Pineal Res.* 58(3):362-73.
- **VAN VONDEREN, JJ.; ROEST, AA.; SIEW, ML.; WALTHER, FJ.; HOOPER, SB, TE PAS, AB. 2014.** Measuring physiological changes during the transition to life after birth. *Neonatology.* 105(3):230-42.
- **VON SIEBENTHAL, C.; AUBERT, JD.; MITSAKIS, P.; YERLY, P.; PRIOR, JO.; NICOD, LP. 2016.** Pulmonary Hypertension and Indicators of Right Ventricular Function. *Front Med (Lausanne).* 3; 3:23.
- **VONK-NOORDEGRAAF, A.; HADDAD, F.; CHIN, KM.; FORFIA, PR.; KAWUT, SM.; LUMENS, J.; NAEIJE, R.; NEWMAN, J.; OUDIZ, RJ.; PROVENCHER, S.; TORBICKI, A.; VOELKEL, NF.; HASSOUN, PM. 2013a.** Right heart

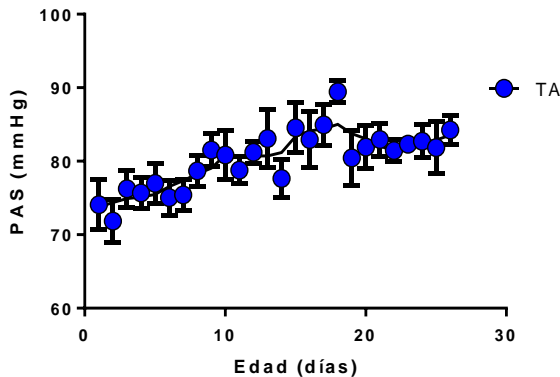
adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol.* 24; 62(25 Suppl): D22-33

- **VONK-NOORDEGRAAF, A.; WESTERHOF, N. 2013b.** Describing right ventricular function. *Eur Respir J.* 41(6):1419-23
- **WALSH-SUKYS MC, TYSON JE, WRIGHT LL, BAUER CR, KORONES SB, STEVENSON DK, VERTER J, STOLL BJ, LEMONS JA, PAPILE LA, SHANKARAN S, DONOVAN EF, OH W, EHRENKRANZ RA, FANAROFF AA. 2000.** Persistent pulmonary hypertension of the newborn in the era before nitric oxide: practice variation and outcomes. *Pediatrics* 105:14–20.
- **WYLLIE, J. 2015.** Neonatal echocardiography. *Semin Fetal Neonatal Med.* 20(3):173-80.
- **YASUKI, K.; KATSU, T.; MAKOTO A.; HIROSHI I.; NAOKO I.; NOBUYUKI, O.; YUTAKA, O.; NOBUO, F.; TAISEI, M.; KATSUFUMI, M. 2006.** Standard measurement of cardiac function indexes. *J Med Ultrasonics.* 33:123–127.

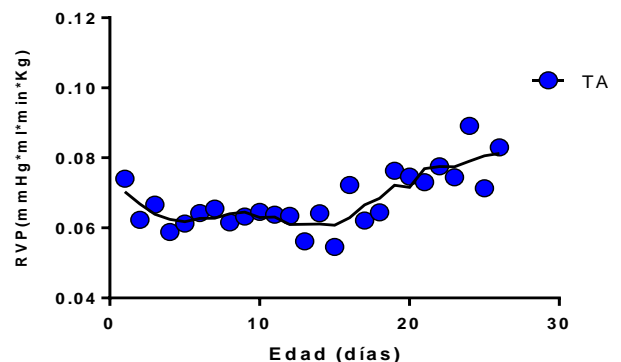
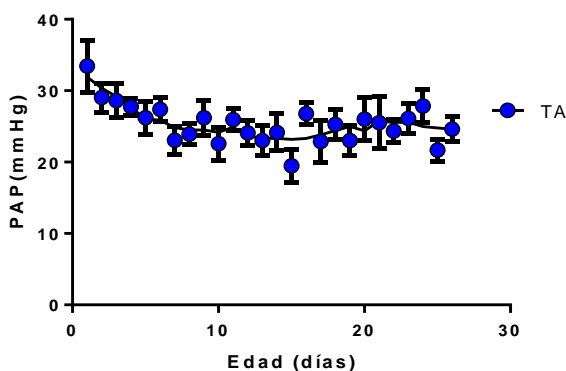
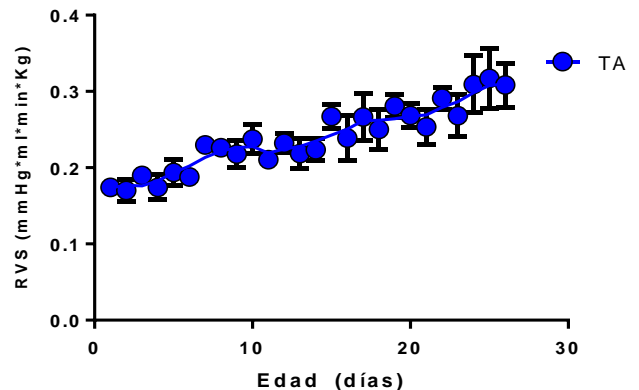
ANEXO

Los ejemplares de TA fueron cateterizados centralmente bajo anestesia general, es decir, se dispuso de un catéter Swan Ganz, (cateterización cardiaca derecha) en la arteria pulmonar principal, para monitorizar algunos aspectos hemodinámicos, considerados *gold estándar* para el diagnóstico de HAP, así también respaldar la evaluación hemodinámica no invasiva realizada a través del Doppler color, con la cateterización de aorta abdominal a través de la arteria femoral. De lo anterior se desprenden los siguientes gráficos:

PAS: Presión Arterial Sistémica



RVS: Resistencia Vascular Sistémica



PAP: Presión de la APP

RVP: Resistencia Vascular Pulmonar