



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL DE LA MUJER
SUBDIRECCIÓN DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
NEONATOLOGÍA**

“TRATAMIENTO CONSERVADOR DE PERSISTENCIA DE CONDUCTO
ARTERIOSO EN RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR
DRA. NANCY ERIKA MEDINA MARTÍNEZ
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN NEONATOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS
DR. CARLOS CORONA VILLALOBOS
DRA MARTHA GUEVARA CRUZ

- 2012 -



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“TRATAMIENTO CONSERVADOR DE PERSISTENCIA DE CONDUCTO
ARTERIOSO EN RECIÉN NACIDO PRETÉRMINO”**

AUTOR

Dra. Nancy Erika Medina Martinez

Vo. Bo.

Dr. José Luis Cruz Ramírez

Jefe del Servicio de Neonatología

Vo. Bo.

Dr. Jaime Mendoza Miranda

**Profesor Titular del curso de
Especialización en Neonatología**

Vo. Bo.

Dra. Martha Guevara Cruz

Medico Pediatra

Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas

Vo. Bo.

Dr. Carlos Alfonso Corona Villalobos

Cardiólogo Pediatra

Hospital de la Mujer

DEDICATORIA

A Dios por todas las bendiciones que le ha dado a mi vida, gracias por permitirme amar lo que hago a diario, y por brindarme la dicha de tener a mi lado la compañía de mi querida familia, a cada uno de ustedes gracias por su amor y apoyo incondicional, me hacen muy feliz.

A mis maestros; no solo por haber colaborado día a día en mi crecimiento profesional, sino por compartir conmigo algo más que una relación laboral.

Mi más grande admiración es para cada uno de esos pequeños que a pesar de todas las adversidades, logran con mucho esfuerzo y perseverancia aferrarse a la vida. Ustedes me enseñan a diario algo más profundo que la Neonatología, jamás dejaron de sorprenderme.

INDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	2
I. Antecedentes	2
II. Marco Teórico	3
III. Planteamiento y Justificación	28
IV. Hipótesis y Objetivos	29
3. MATERIAL Y MÉTODO	30
I. Aspectos Metodológicos y Área de estudio	30
II. Muestreo	31
III. Recopilación de datos	31
IV. Análisis de datos	32
V. Consideraciones éticas	32
4. RESULTADOS	34
5. DISCUSIÓN	44
6. CONCLUSIONES	47
7. RECOMENDACIONES	48
8. BIBLIOGRAFÍA	49

RESUMEN

Objetivo. Evaluar el éxito del tratamiento conservador para el cierre de persistencia de conducto arterioso en recién nacido pretérmino.

Material y métodos. Se realizó un estudio prospectivo de Diciembre del 2011 a Junio del 2012 en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de la Mujer. Se seleccionaron 25 recién nacidos con diagnóstico confirmado de persistencia de conducto arterioso a los que se inició tratamiento médico en base al algoritmo propuesto. (Figura 3)

Resultados. Con manejo médico conservador se logró el cierre del conducto arterioso en el 48% (12/25), encontrando diferencias estadísticamente significativas a favor de este, con un valor para $p = 0.018$. Así mismo el 84.6% de los recién nacidos que recibieron tratamiento conservador, lograron cierre de PCA en la primer semana de tratamiento, con una significancia estadística de $p = 0.002$. En relación al tratamiento farmacológico, el 44% recibió manejo con ibuprofeno obteniendo cierre del conducto en el 32% (8/25), al igual que lo reportado en la literatura, se observó mejor respuesta terapéutica en el primer ciclo ($p = 0.011$), en comparación con ciclos subsecuentes ($p = 0.063$).

Finalmente solo el 4% (1/25) requirió tratamiento quirúrgico al no lograr cierre del conducto con tratamiento médico.

Conclusiones. . En base a los resultados obtenidos y con la finalidad de unificar criterios en nuestra unidad de cuidados intensivos, se propone un algoritmo terapéutico sustentando el tratamiento conservador no solo como alternativa terapéutica, sino como parte fundamental del tratamiento.

INTRODUCCION

ANTECEDENTES

En América Latina y el Caribe cada año nacen cerca de 12 millones de niños: 400,000 mueren antes de cumplir cinco años, 270,000 en el primer año de vida, y 180,000 durante el primer mes de vida, de los cuales 135,000 son por prematuridad.¹

El parto prematuro es el mayor desafío clínico actual de la Medicina Perinatal, representa el 75% de la mortalidad neonatal y cerca de la mitad de la morbilidad a corto y largo plazo.²

Los avances en la atención perinatal y neonatal entre ellos el advenimiento del surfactante pulmonar, la ventilación mecánica y los esteroides prenatales, han reducido significativamente las tasas de mortalidad neonatal, resultando en un incremento en la sobrevivencia de los niños con muy bajo peso al nacer.³ De la mano y en relación inversamente proporcional al peso y edad gestacional, la asociación con morbilidades propias de la prematuridad.

El conducto arterioso permeable es una alteración en la adaptación del recién nacido prematuro al medio extrauterino, el más común de los defectos cardiovascular en neonatos de pretérmino. Su presencia se asocia a mayores complicaciones, entre ellas el desarrollo de displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante, hemorragia intracraneana, retinopatía del prematuro, osteopenia y desnutrición.⁴ Por ello la importancia del diagnóstico y tratamiento oportuno.

¹ World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. Geneva, 2006.

² Villanueva L.A. Perfil epidemiológico del parto prematuro. Ginecol Obstet Mex 2008;76(9):542-8

³ Sankaran S. Chien Y.L, et al. Variations in mortality rates among Canadian neonatal intensive care units. CMAJ • JAN. 22, 2002; 166 (2).

⁴ Golombek, S.G, Sola, A., Baquero, D. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ducto arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. An Pediatr (Barc). 2008; 69(5):454-81.

MARCO TEORICO

✓ REGULACION DEL DUCTUS ARTERIOSO Y MECANISMOS DE CIERRE

El conducto arterioso es una conexión vascular entre la arteria aorta y la arteria pulmonar. Durante la vida intrauterina, este vaso conduce la sangre desde la arteria pulmonar a la aorta, lo que permite que el 90% del gasto del ventrículo derecho sea derivado a la circulación sistémica y solo 10 % a la circulación pulmonar.⁵

A diferencia de la arteria pulmonar o la aorta, cuya capa media está constituida por tejido elástico, el conducto tiene mayor cantidad de fibras musculares dispuestas en espiral que se desarrollan en direcciones opuestas. La capa intima esta compuesta de músculo liso y células endoteliales, sitio particularmente sensible al oxígeno el cual al activarse libera sustancias vasoactivas que son importantes en la modulación del tono vascular.⁶

Convencionalmente el proceso de cierre, está dividido en 2 etapas secuenciales:

1. ETAPA FUNCIONAL:

En condiciones normales, el conducto arterioso se contrae inmediatamente al nacimiento, lo cual coincide con el aumento fisiológico en la tensión arterial de oxígeno, y cese de la función placentaria con la consiguiente disminución de prostaglandinas, principalmente PGE₂ un potente relajante vascular y uno de los principales determinantes de su persistencia in útero.⁷

⁵ Sola A. et al. Cuidados Neonatales. Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo. Edimed. 2011; (I): 729-738.

⁶ Shannon E.G. Hamrick and Georg Hansmann. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. Pediatrics 2010;125:1020–1030

⁷ Flavio Coceani, Barbara Baragatti. Mechanisms for Ductus Arteriosus Closure. Semin Perinatol. 2012; (36):92-97.

Ambos contribuyen de forma sinérgica a la constricción y cierre funcional del conducto. El cierre, está regulado por las células del musculo liso, las cuales inician un mecanismo estimulado por su alta sensibilidad al oxígeno, causando despolarización de la membrana celular, permitiendo la entrada de calcio y la contracción del conducto.

La entrada de calcio, se da por diferentes vías: canales de potasio, que permiten se abran los canales de calcio-voltaje dependientes e incrementa la entrada de calcio. Cambios en el citocromo P-450 que lleva a la síntesis de endotelina 1 un potente vasoconstrictor, y por ultimo activación de formas isoactivas del oxígeno, derivadas de procesos mitocondriales.

La constricción oblitera parcialmente la luz ductal aunado a ello, las plaquetas son reclutadas en la luz del conducto inmediatamente después del nacimiento, promoviendo un sello trombótico en el conducto “contraído”.

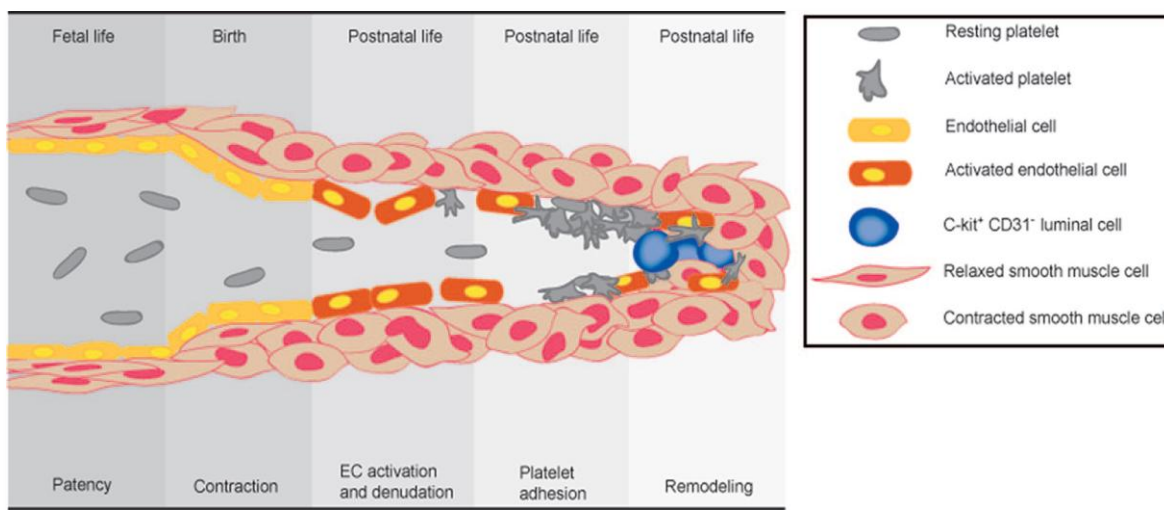


FIGURA 1. Fuente: Mechanisms for Ductus Arteriosus Closure. Semin Perinatol. 2012.

Este proceso comienza del lado pulmonar del vaso y avanza hacia la aorta, y está directamente relacionado con la madurez gestacional, observando una mejor

respuesta constrictora con menor PaO₂ a mayor edad gestacional.⁶ El 80% de los recién nacidos de término sanos, presenta cierre funcional del conducto a las 48 horas, y prácticamente el 100% a las 96 horas.⁸

2. ETAPA ANATOMICA:

La constricción funcional inicial del conducto produce una “zona hipóxica” que dispara mecanismos de apoptosis: la producción de factor β de crecimiento y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), los cuales resultan en remodelación vascular y cierre anatómico del conducto.⁶ Este proceso ocurre en los siguientes 1 a 3 meses.⁸

✓ MECANISMOS QUE PROPICIAN LA PERSISTENCIA DEL CONDUCTO EN RECIÉN NACIDOS PRETERMINO.

En contraste con el recién nacido de término, el conducto del pretermino permanece abierto por varios días y aunque el vaso se contraiga si los mecanismos que conducen a hipoxia y remodelación del vaso fallan, se produce la persistencia del conducto arterioso (PCA).⁵

Factores que contribuyen al aumento en la incidencia:

- En el recién nacido pretermino la sensibilidad al oxígeno esta reducida: los canales de potasio y calcio en las células de musculo liso son menos sensibles al O₂, observando una mejor respuesta constrictora con menor PaO₂ a mayor edad gestacional.⁸

⁸ Ramesh A., Ashok K. D., Vinod K. P. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. AIIMS- NICU protocols 2007

- En contraste a ello mayor sensibilidad del tejido ductal a las prostaglandinas vasodilatadoras: debido al aumento de la actividad de fosfodiesterasa, que disminuye la habilidad para degradar AMPc o GMPc, incrementando la sensibilidad a prostaglandinas, óxido nítrico y endotelina 1.⁹
- Aumento de los niveles locales de prostaglandina E2: la mayor frecuencia de hipoxia por enfermedad pulmonar y asfixia, contribuyen en forma directa al aumento de síntesis de prostaglandinas vasodilatadoras con mayor riesgo de persistencia ductal.⁵

En base a las condiciones fisiológicas descritas, en el recién nacido pretermino la falla para generar esta “zona hipoxica”, previene un cierre anatómico real lo que explica la “propensión” a reabrirse incluso tras confirmación ecocardiografía de cierre.⁸

Otros factores que pueden ser cruciales en la fisiopatología del conducto es la disminución en la cuenta plaquetaria; los procesos infecciosos donde hay liberación de factor de necrosis tumoral, prostaglandinas y otras citocinas, pueden afectar la función plaquetaria la cual es crucial para el cierre del conducto al promover el sello trombótico en el conducto “contraído”.¹⁰ En resumen, los mecanismos esenciales para el cierre del conducto dependerán de la madurez gestacional.⁸

⁹ Liu H, Manganiello V, Waleh N, Clyman RI. Expression, activity, and function of phosphodiesterases in the mature and immature ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2008; 64(5):477– 481

¹⁰ Echter K, Stark K, Lorenz M, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med.* 2010;16(1): 75– 82

✓ DEFINICIONES

CONDUCTO ARTERIOSO:

Conexión vascular entre la arteria aorta y la arteria pulmonar, indispensable en la vida intrauterina al permitir el paso de sangre del ventrículo derecho (oxigenada por la placenta) a la circulación sistémica.

PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO (PCA):

Condición patológica en la cual se produce un cortocircuito de izquierda a derecha, como resultado de la falla en el cierre del conducto arterioso en la etapa neonatal.

✓ INCIDENCIA

La persistencia del conducto arterioso, esta inversamente relacionada a la edad gestacional y el peso al nacer. La incidencia global en recién nacidos pretérmino es de 50 a 70%, predominando en el sexo femenino con una relación 2:1.

Se ha estimado que se presenta en el 53% de los recién nacidos menores de 34 semanas de gestación, y en más de 65% de los menores de 26 semanas.^{4,8}

Afecta aproximadamente el 80% de los recién nacidos de extremado bajo peso al nacer (< 1.000 g), y sólo a uno de cada 5.000 recién nacidos a término.^{4,11}

La posibilidad de cierre espontaneo en recién nacidos menores de 26 semanas de gestación, ocurre en más del 34%¹². Siendo mas frecuente en los más maduros,

¹¹ DiMenna L, Laabs C, McCoskey L, Seals A. Management of the neonate with patent ductus arteriosus. J Perinat Neonatal Nurs. 2006;20:333-40; quiz 341-2.

¹² Josh Koch; Gaynelle Hensley; Lonnie Roy; Shannon Brown; et al. Prevalence of Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates at a Birth Weight of 1000 Grams or Less. Pediatrics; 2006; 117(4);1113

con mayor prevalencia de corticoides antenatales, restricción en el crecimiento intrauterino e hijos de madre con enfermedad hipertensiva.

✓ FACTORES QUE ALTERAN LA INCIDENCIA ^{4,5,8,12,13,14}

- DISMINUYEN:

- Corticoides prenatales
- Restricción hídrica
- Madurez gestacional
- Hipertensión materna

- AUMENTAN:

- Exposición prenatal a sulfato de magnesio
- Terapia con surfactante
- Ventilación mecánica
- Restricción en el crecimiento intrauterino
- Sobrecarga hídrica
- Diabetes materna
- Síndrome de dificultad respiratoria
- Sepsis neonatal
- Fototerapia
- Hemorragia intraparto

✓ FISIOPATOLOGIA

Al momento del nacimiento se pinza el cordón umbilical y se elimina la circulación placentaria, las resistencias pulmonares caen y el pulmón toma la función de oxigenar la sangre. El cortocircuito a través del conducto arterioso se vuelve

¹³ Ram N, Stephen B, Joseph D. DC. Fluid intake in the first week of life: effect on morbidity and mortality in extremely low birth weight infants (less than 900 grams). Journal of Medicine and Medical Sciences. 2010; 1(5);156-161

¹⁴ Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD000503. DOI: 10.1002/14651858.CD000503.pub2.

innecesario e incluso de persistir deletéreo;¹² ya que su presencia en la etapa neonatal dará lugar a un cortocircuito de la circulación sistémica a la pulmonar, resultando en sobrecarga pulmonar e hipoperfusión sistémica.

Cuando el flujo pulmonar es 50% mayor que el flujo sistémico, se llevan a cabo cambios hemodinámicos paradójicos, al incrementar el gasto cardiaco del ventrículo izquierdo, sin lograr un aumento subsecuente del gasto sistémico. Esta sobrecarga al gasto cardiaco, promueve cambios neurohumorales al activar el sistema nervioso simpático y sistema renina-angiotensina los cuales empeoran la sobrecarga y promueven la falla cardiaca. Por otra parte el aumento del flujo pulmonar puede causar congestión vascular y edema pulmonar. Sin embargo el efecto más peligroso es la hipoperfusión cerebral, derivada del flujo retrogrado diastólico, lo cual resulta en hipoxia cerebral. Por último, el flujo sanguíneo en la aorta abdominal también se encuentra disminuido, afectando la perfusión del hígado, intestino y riñones con el consiguiente riesgo de insuficiencia hepática, renal y enterocolitis necrotizante.¹⁵

✓ EFECTOS HEMODINAMICOS

• CARDIOVASCULARES

Los cambios hemodinámicos causados por la conexión persistente entre la circulación pulmonar y sistémica, resultan en una reducción paradójica del flujo sistémico a pesar del incremento en el gasto cardiaco. La disminución en la resistencia vascular pulmonar y el incremento de la resistencia vascular sistémica,

¹⁵ G. Capozzi & G. Santoro. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2011; 24(S(1)): 15-16

luego del nacimiento, causa sobrecarga pulmonar masiva e incremento del retorno venoso pulmonar, con un incremento progresivo en el gasto cardiaco izquierdo. Sin embargo esto no resulta en un aumento efectivo del gasto cardiaco debido a que el flujo sanguíneo pasa la circulación sistémica a través del conducto arterial. Estos cambios hemodinámicos paradójicos promueven cambios neurohumorales los cuales empeoran la sobrecarga y promueven la falla cardiaca.

También se puede afectar el flujo sanguíneo coronario y su metabolismo a través del robo o secuestro coronario, ya que una PCA grande puede tener una presión arterial diastólica baja, y por lo tanto, como el flujo coronario al musculo subendocárdico se produce durante la diástole, una presión diastólica media baja puede producir isquemia subendocárdica.¹⁵

- NEUROHUMORALES

El sistema nervioso simpático y sistema renina angiotensina son particularmente activos en pacientes con cortocircuitos sistémico pulmonares significativos. Confirmando una asociación entre el Qp/Qs, los niveles de aldosterona en plasma y la insuficiencia cardiaca.¹⁶

- PULMONARES

El incremento del flujo pulmonar, causa congestión vascular e incremento de la presión pulmonar con la consiguiente fuga de líquidos al espacio intersticial y edema pulmonar. Esto disminuye la complianza pulmonar e inhibe el surfactante,

¹⁶ Reiner Buchhorn , Annette Hammersen et. al. The pathogenesis of heart failure in infants with congenital heart disease. Cardiology in the Young 2001;11: 498–504.

condicionando incremento a las necesidades de oxígeno, con aumento a los parámetros de ventilación y más días de ventilación mecánica.

Existe un aumento en la incidencia de PCA en los recién nacidos tratados con surfactante. Esto se ha atribuido a que el surfactante produce una rápida disminución de la resistencia vascular pulmonar con aumento del cortocircuito de izquierda a derecha a través del conducto. Además, el aumento de la presión capilar pulmonar, condiciona hemorragia pulmonar, alterando aun más la mecánica pulmonar. Finalmente su presencia, puede predisponer al desarrollo de displasia broncopulmonar, aunque no se ha comprobado que el tratamiento de la PCA disminuya su incidencia.^{5,6,15}

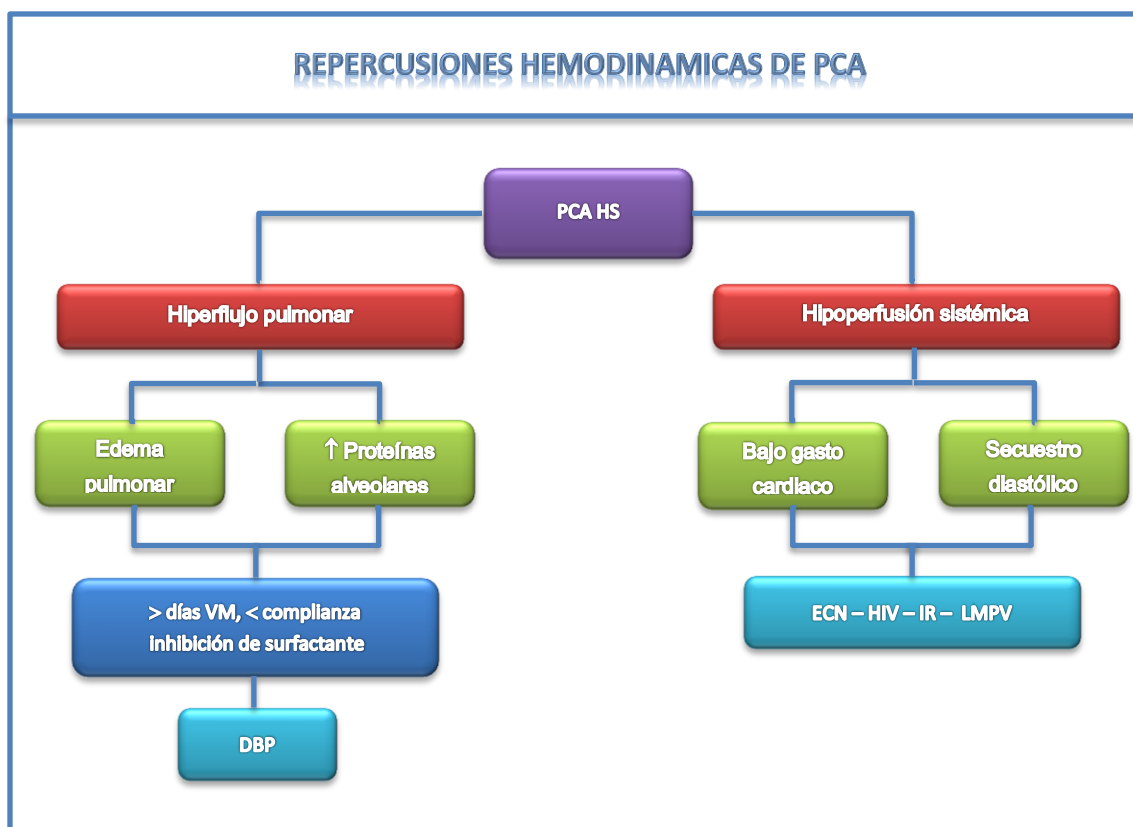
- CEREBRALES

Los cambios hemodinámicos, resultan en una reducción paradójica del flujo sistémico con la consiguiente hipoperfusión de órganos vitales, siendo la más peligrosa su efecto a nivel cerebral; mediante estudio Doppler pulsado el flujo sanguíneo cerebral, muestra inversión de la dirección del flujo durante la diástole con la consiguiente hipoperfusión cerebral y oxigenación deficiente que por sí solas aumentan el riesgo de hemorragia interventricular.¹⁵

- VISCERALES

La disminución del flujo sanguíneo en la aorta abdominal, afecta la perfusión del hígado, intestino y riñones incrementando el riesgo de insuficiencia hepática, renal y enterocolitis necrotizante.¹⁵

La persistencia del conducto arterioso puede tener alteraciones multiorgánicas por ello el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno son pilares en la prevención de las complicaciones a corto y largo plazo.



FUENTE. Sola A. Cuidados Neonatales.

FIGURA 2. PCA HS, persistencia del conducto arterioso hemodinámicamente significativo; VM, ventilación mecánica; DBP, displasia broncopulmonar; ECN, enterocolitis necrotizante; HIV, hemorragia intraventricular; IR, insuficiencia renal; LMPV, leucomalasia periventricular.

✓ MORBI-MORTALIDAD

En la mayoría de los estudios epidemiológicos se hace evidente la asociación entre PCA y las complicaciones de la prematuridad; sin embargo no es fácil precisar con exactitud si la morbilidad asociada se debe al cortocircuito de izquierda a derecha, al tratamiento utilizado para cerrarlo, o a la inmadurez propia del recién nacido.

A pesar de ello, la evolución natural de una PCA sintomática sin tomar medidas para su cierre o la demora de éste, se asocian a mayor morbilidad observando que aquellos prematuros en quienes la PCA se prolonga más de 2 semanas (PCA PP - persistentemente prolongado), ganan menos peso, tardan más en alcanzar una nutrición enteral completa, requieren más días nutrición parenteral, ventilación mecánica y estancia hospitalaria, con un incremento significativo en el riesgo de DBP, ECN, ROP, IR, HIV, colestasis, osteopenia y desnutrición, lo cual resulta claramente perjudicial. Y aun en el caso que esta fuese asintomática, su presencia conlleva un riesgo asociado de infección endovascular y de tromboembolia.^{4,5,6,17,18}

Numerosos estudios multicéntricos han evaluado la relación entre PCA y el desarrollo de DBP, demostrando que la presencia de PCA en pacientes ventilados se asocia con un incremento en el riesgo de DBP con una razón de momios (RM) de 1.9. También se ha correlacionado con hipotensión arterial resistente a inotrópicos con RM de 7.6, con el desarrollo de enterocolitis necrotizante y hemorragia intraventricular severa una RM de 1.8, y finalmente como factor independiente de mortalidad aumentando el riesgo hasta 8 veces cuando el conducto permanece permeable después de tratamiento médico.¹⁷

Sin embargo revisiones sistemáticas de Cochrane y metanálisis, revelan que el tratamiento profiláctico y el cierre temprano de PCA no alteran la incidencia de

¹⁷ Federico Schena, Elena Ciarmoli & Fabio Mosca. Patent ductus arteriosus: wait and see? The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2011; 24(S(3)): 2–4

¹⁸ R.I. Clyman, J. Couta, and G.M. Murphy. Patent Ductus Arteriosus: Are Current Neonatal Treatment Options Better or Worse Than No Treatment at All?. Semin Perinatol, 2012; 36:123-129.

morbilidades asociadas a largo plazo, ni muestra efectos benéficos en la mortalidad.^{17,18, 19, 20, 21}

MORBILIDAD ASOCIADA

IMPACTO RESPIRATORIO	IMPACTO HEMODINÁMICO
Sobrecarga vascular	Volumen sanguíneo de aorta a arteria pulmonar
Insuficiencia respiratoria	Disminución del flujo sanguíneo sistémico
Edema pulmonar	Hipoperfusión e isquemia en órganos vitales
Hemorragia pulmonar	Insuficiencia cardíaca congestiva
Dependencia de apoyo ventilatorio	Oliguria, disminución del filtrado glomerular
Imposibilidad de retirar oxígeno suplementario	Insuficiencia renal
Fracaso a la extubación	Enterocolitis necrotizante
Apnea	Hemorragia intraventricular
Displasia broncopulmonar	Retinopatía del prematuro

TABLA 1. Fuente: Primer consenso clínico de SIBEN

✓ MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos clínicos, están relacionados con el grado del cortocircuito de izquierda a derecha, de esta manera la PCA puede tener diferentes expresiones, desde mantenerse asintomático o silente hasta presentar síntomas de compromiso cardiorrespiratorio, clasificándose como hemodinámicamente significativo (HS).

¹⁹ Inge Zonnenberg, Koert de Waal. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. Foundation Acta Pædiatrica 2012 101, pp. 247–251

²⁰ Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. Cochrane Database Syst Rev 2011;CD004213.

²¹ Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. J Pediatr 2001; 138: 205–11.

El concepto de PCA – HS es controvertido, por lo que en el 2012 Zonnenberg y Waal realizan una revisión sistemática analizando los criterios clínicos y ultrasonográficos para su definición.¹⁹

CRITERIOS CLINICOS DE PCA – HS

1. Signos respiratorios	▪ Empeoramiento del estado respiratorio ▪ Incremento al apoyo ventilatorio ▪ Dificultad para disminuir oxígeno
2. Signos clínicos	▪ Soplo cardíaco ▪ Precordio hiperdinámico ▪ Pulsos saltones
3. Alteraciones en la presión arterial	▪ Disminución de la presión arterial media ▪ Hipotensión diastólica ▪ Aumento de la presión diferencial > 25_{mmHg}
4. Signos de falla cardíaca congestiva	▪ Cardiomegalia ▪ Hepatomegalia ▪ Congestión pulmonar

TABLA 2. Fuente: The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials

✓ DIAGNOSTICO

1. Sospecha clínica:

- Signos de presentación temprana:
 - Hipotensión tardía.
 - Deterioro respiratorio posterior a un periodo de relativa estabilidad.
 - Aumento en los parámetros ventilatorios.
 - Acidosis metabólica inexplicable.
 - Apneas recurrentes.

Los signos clínicos no son de gran valor para el diagnóstico precoz. En revisiones sistemáticas, se detectó que el criterio clínico más frecuentemente usado para el diagnóstico clínico de PCA es la presencia de soplo cardíaco y precordio hiperdinámico,¹⁹ sin embargo la sensibilidad y especificidad del soplo cardíaco es cercana al 90% solo después de 6 días, por lo que en la primer semana los signos clínicos están frecuentemente ausentes. A pesar de que la PCA ya está presente, y que la sobrecarga al flujo pulmonar e hipoperfusión sistémica ya se estableció.⁴

Se puede hacer diagnóstico dependiendo exclusivamente de los signos físicos, sin embargo confiar en ellos retrasa el diagnóstico en promedio 2 días (rango 1-4 días),²² de aquí el valor de la ecocardiografía.

2. Confirmación ecocardiografía:

- Estándar de oro para el diagnóstico de PCA HS.

El momento en el cual se realiza el ecocardiograma es de vital importancia en la toma de decisiones, ya que en las primeras 24 horas de vida, encontraremos un conducto silente de forma universal, sin embargo una tercera parte de ellos cerrará espontáneamente y no requerirá tratamiento.²³

Mediante el diámetro ductal precoz, se puede predecir la persistencia del conducto arterioso y la falta de cierre espontáneo con especificidad de 89% y sensibilidad del 55%, si el diámetro es mayor a 1.6 mm. a las 5 horas de vida.²²

Se ha estimado que los prematuros menores de 1,500 gr que en la primer semana de vida, se detecta un diámetro del conducto menor a 1.5 mm generalmente

²² Nick Evans, Girvan Malcolm, David Osborn and Martin Kluckow. Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. NeoReviews 2004;(5);e86-e97

²³ KC Sekar and KE Corff. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen?. Journal of Perinatology. 2008; (28); S60-S62.

presentan un cortocircuito insignificante, en aquellos con diámetro mayor de 1.5 mm. tienen cortocircuitos significativos, y en aquellos con diámetro mayor de 2 mm el Qp:Qs es generalmente mayor de 2:1.²⁴

En base a lo mencionado, se recomienda realizar ecocardiograma precoz dentro de las primeras 72 horas de vida en recién nacidos menores de 1500 gramos sintomáticos o menores de 30 semanas de gestación para evaluar el tamaño ductal y el grado de cortocircuito.¹⁹

CRITERIOS ULTRASONOGRAFICOS DE PCA – HS

1. Dimensión de cavidades izquierdas	- Relación Ai / Ao > 1.30 - Dimensiones de ventrículo izquierdo
2. Cortocircuito de izquierda - derecha	- Velocidad y dirección del flujo - Relación flujo pulmonar / sistémico Qp:Qs
3. Parámetros Doppler	- Flujo continuo a través del conducto - Flujo turbulento en diástole - Flujo retrogrado holodiastólico aorta desc.
4. Diámetro del Conducto	- Diámetro superior: 1.5 - 2.0 mm: > 1.5 mm: Qp / Qs > 1.5 > 2 mm: Qp / Qs > 2 a 1

TABLA 3. Fuente: The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials

✓ TRATAMIENTO

Por más de 3 décadas, se había considerado de manera convincente que la persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretermino debía ser cerrada. En años recientes, lo que parecía tan claro en el pasado ya no es tan evidente siendo objeto de controversia y reevaluación intensiva. La interrogante surge en base a la comprensión más amplia de la fisiopatología del conducto

²⁴ A Khositseth, P Nuntnarumit And P Chongkongkiat, Echocardiographic Parameters OF Patent Ductus Arteriosus In Preterm Infants, Indian Pediatrics 2010; (48); 773 -778.

arterioso ante la posibilidad de que la persistencia del conducto sea simplemente una manifestación fisiológica del recién nacido prematuro extremo, o si debe ser considerada como un fenómeno patológico que corregir.²⁵ A pesar de que las indicaciones precisas aún son muy discutidas y que no todos los recién nacidos requieren ser tratados, hay un subgrupo que si lo requiere; por lo que nos centraremos en los enfoques terapéuticos una vez esta decisión ha sido tomada.

✓ MEDIDAS PREVENTIVAS:

- ESTEROIDES PRENATALES:

La administración de cortisol a fetos inmaduros in útero, se traduce en un conducto que responde al oxígeno e inhibe prostaglandinas de forma similar a la de un feto maduro, lo que podría explicar la disminución en la incidencia de PCA en hijos de madres que han recibido corticosteroides antenatales.⁶

- RESTRICCIÓN HÍDRICA:

Los resultados de un meta-análisis de la colaboración Cochrane mostraron que la estrategia de restringir el aporte hídrico en los prematuros disminuye significativamente el peso con respecto al nacimiento y con ello, reduce el riesgo de persistencia de conducto arterioso con un riesgo relativo de 0.40 e intervalo de confianza de 0.26 – 0.63, enterocolitis necrotizante y muerte, sin incremento de efectos adversos o complicaciones.^{14, 26}

²⁵ C. Hammerman, A. Bin-Nun, and M. Kaplan. Managing the Patent Ductus Arteriosus in the Premature Neonate: A New Look at What We Thought We Knew. *Semin Perinatol* 2012 (36) : 130-138

²⁶ Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med*. 1980;302:598-604.

Actualmente la recomendación más prudente es evitar infusiones en bolo de solución fisiológica e iniciar aporte hídrico de mantenimiento a 60-80 ml/kg/día, realizando una evaluación individual y frecuente del volumen urinario, peso, sodio plasmático y pérdidas insensibles, con el objetivo de lograr un balance hídrico con descenso del 2-3% diario (12-15% en los primeros 5-7 días). Con esta practica, adecuada a las necesidades de cada recién nacido se esperaría una disminución en la mortalidad y en los casos de PCA, DBP, ECN y HIV.^{4,27}

- **INDOMETACINA PROFILÁCTICA :**

La administración de indometacina profiláctica (dentro de las primeras 24 horas de vida), disminuye la incidencia de hemorragia intraventricular severa en el recién nacido pretermino, sin embargo no demostró mejoría en el pronóstico neurológico a largo plazo. Así mismo disminuye la incidencia de PCA sintomática (RR: 0.44), sin embargo tampoco incrementa la sobrevida ni reduce la morbilidad a largo plazo. Por ello; a pesar de que el tratamiento profiláctico tiene efectos benéficos a corto plazo, pocos creen que la reducción en el riesgo de PCA sea suficiente para justificar una recomendación de tratamiento.²⁸ Especialmente en vista del hecho que más del 67 % de las PCA cerraran espontáneamente en la primer semana de vida, resultando en sobre-tratamiento de aquellos que no requerían ser tratados. Aunado a ello la indometacina tiene potenciales efectos vasoconstrictores en

²⁷ Anabrees J,AlFalehK. Fluid restriction and prophylactic indomethacin versus prophylactic indomethacin alone for prevention of morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.:CD007604.

²⁸ Fowle PW, Davis PG, McGuire W: Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev CD000174, 2010

lechos vasculares periféricos, exponiendo al recién nacido a riesgos innecesarios.^{27,28}

✓ **MEDIDAS GENERALES:**

- Evitar hipoxia y acidosis.⁸
- Evitar infusiones en bolo.⁸
- Evitar el uso de diuréticos.^{29,30}
- Furosemida:
 - ✧ No forma parte del tratamiento de PCA.
 - ✧ Incrementa la producción de prostaglandina E2 a nivel renal y esto podría aumentar la prevalencia de PCA.
 - ✧ Minimiza la respuesta al cierre farmacológico al interferir con su mecanismo de acción.
 - ✧ Su utilización induce riesgos metabólicos, hídricos, electrolíticos, renales e hipoacusia.
 - ✧ Una revisión sistemática de la coadministración de furosemida en los recién nacidos tratados con indometacina, concluye que no hay suficiente evidencia para la administración de rutina, y aunque sin significancia estadística hubo tendencia hacia el fallo ductal en los pacientes tratados con furosemida.
 - ✧ Su uso esta restringido al tratamiento de la insuficiencia cardiaca y edema pulmonar solo en pacientes que esperan ligadura quirúrgica.

²⁹ Brion LP, Campbell DE. Furosemide in indomethacin-treated infants. Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:212-8.

³⁰ Brion LP, Campbell DE. Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD001148.

- Restricción hídrica: ^{6,31,32}
 - 60% de sus requerimientos diarios, máximo 130 ml/k/día.
- Manejo ventilatorio: ^{6,31,32}
 - Incremento en la presión positiva al final de la espiración (PEEP)
 - Reducción del tiempo inspiratorio (Ti)

✓ **MEDIDAS ESPECIFICAS:**

• **TRATAMIENTO CONSERVADOR**

Vanhaesebrouck et. al.³² realiza un estudio prospectivo en 30 recién nacidos menores de 30 semanas de gestación; propone un protocolo estándar basado en tratamiento conservador el cual consiste en:

Restricción hídrica

- ✧ Líquidos totales: ≤ 130 ml/k/día

Manejo Ventilatorio:

- ✧ PEEP: ≥ 4.5 mbar
- ✧ Tiempo inspiratorio: ≤ 0.35 s

Los resultados de este estudio, predicen una tasa de cierre ductal del 94%, comparable con el la tasa de cierre farmacológico (80 – 92%), sin la exposición a los efectos adversos de la medicación. En base a ello, se sustenta el tratamiento conservador como alternativa terapéutica, tanto en el manejo profiláctico, como en el plan terapéutico.

³¹ Ekici F., Atasay B., et al. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants. Anadolu Kardiyol Derg 2006; 6:28-33

³² Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007; 92(4):F244 –F247

▪ TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La relación entre prostaglandinas y persistencia del conducto, fue detectada por primera vez a fines de 1960 cuando Arcilla et al. observan el cierre inesperado del conducto en un recién nacido hijo de madre tratada con salicilatos, deduciendo que los antiinflamatorios no esteroideos tienen un efecto constrictor sobre el conducto arterioso. Investigaciones posteriores demuestran que las prostaglandinas juegan un papel importante al mantener el conducto arterioso abierto in útero, y que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas conducen al cierre ductal.¹⁸ De ahí que la inhibición de la síntesis de prostaglandinas con bloqueantes no selectivos de ciclooxigenasa 1 y 2, sean efectivos para el cierre farmacológico de PCA.

▪ INDOMETACINA

MECANISMO DE ACCION

Potente inhibidor de la enzima ciclooxigenasa, bloquea la conversión del ácido araquidónico a prostaglandinas, con mayor afinidad sobre la COX-1 lo que explica sus efectos adversos a nivel gastrointestinal, cerebral y renal.^{8,23}

DOSIS DE INDOMETACINA INTRAVENOSA: 3 dosis en total, cada 12 horas.			
	< 48 HORAS	> 48 HORAS	> 7 DIAS
1° DOSIS	0.2 mg/Kg	0.2 mg/Kg	0.2 mg/Kg
2° DOSIS	0.1 mg/Kg	0.2 mg/Kg	0.25 mg/Kg
3° DOSIS	0.1 mg/Kg	0.2 mg/Kg	0.25 mg/Kg

TABLA 4. Fuente: Primer consenso clínico de SIBEN

▪ IBUPROFENO

MECANISMO DE ACCIÓN

Inhibe la enzima ciclooxigenasa con menor efecto sobre la COX-1, por lo que presenta menos efectos vasoconstrictores sobre los órganos.^{8,23,33}

DOSIS DE IBUPROFENO: 3 dosis en total, cada 24 horas.	
1° DOSIS	10 mg/Kg
2° DOSIS	5 mg/Kg
3° DOSIS	5 mg/Kg

TABLA 5. Fuente: Primer consenso clínico de SIBEN

CICLOS DE TRATAMIENTO FARMACOLOGICO⁴

Se sugiere repetir un segundo ciclo de tres dosis de indometacina o ibuprofeno en el caso de fracaso a un primer ciclo o en el de reapertura después de haber documentado su cierre. Sólo debe administrarse un segundo ciclo terapéutico si el conducto sigue abierto, es sintomático y no existen contraindicaciones.

Un tercer ciclo de tratamiento no parece adecuado por la baja probabilidad de éxito, pero en pocos casos es utilizado como un último recurso antes de la cirugía.

CONTRAINDICACIONES DE TRATAMIENTO FARMACOLOGICO^{4,8,31}

1. RENALES:

- ✧ Insuficiencia renal: creatinina sérica > 1.6 mg/dl, urea > 40 mg/dl.
- ✧ Oligoanuria: uresis < 0.5 ml/kg/hr

³³ García Plasencia, Callejón Callejón A., Roper S. et al. Ibuprofeno frente a indometacina en el tratamiento del ductus arterioso persistente. Bol pediatr 2006; 46: 244-250

2. HEMATOLOGICAS:

- ✧ Cuenta plaquetaria: $< 60.000 \text{ mm}^3$
- ✧ Sangrado activo

3. GASTROINTESTINALES:

- ✧ Enterocolitis necrotizante

▸ **INDOMETACINA VS IBUPROFENO** ^{18,23,25,33,34,35,36}

Todos los ensayos clínicos realizados hasta ahora coinciden en la eficacia de ambos fármacos para el cierre del conducto (RR 0.99, IC 95% 0.78-1.27). Las diferencias que existen entre ellos, son con respecto a sus efectos sobre la perfusión sistémica.

La indometacina produce una reducción significativa en el flujo sanguíneo cerebral, mesentérico y renal. Su uso puede producir efectos secundarios como la disminución del flujo y volumen sanguíneo cerebral, con la consiguiente reducción en la oxigenación cerebral, lo cual infiere su valor protector en HIV severa cuando se administra de forma profiláctica. Así mismo se asocia a oliguria, insuficiencia renal, enterocolitis necrotizante, perforación intestinal, hemorragia gastrointestinal y disfunción plaquetaria.

El ibuprofeno por su parte no muestra efecto favorable sobre la incidencia de HIV, sin embargo numerosos estudios han reportado que es menos nefrotóxico que

³⁴ Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int.* 2003;45:665-70.

³⁵ Gimeno Navarro A, Cano Sánchez A, Fernández Gilino C, et al. Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *An Pediatr (Barc).* 2005; 63:212-8.

³⁶ Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: A randomized controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2002;161:202-7.

indometacina con una reducción estadísticamente significativamente en el riesgo de oliguria (RR: 0.23; IC 95%: 0.10 a 0.51/ 19% vs 7%).

Los meta-análisis que comparan indometacina contra ibuprofeno, concluyen que el ibuprofeno está asociado con niveles más bajos de creatinina sérica, mayor gasto urinario y menos efectos vasoconstrictores periféricos; lo cual favorece al ibuprofeno como terapia farmacológica para el cierre de PCA.

▪ ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

ESTRATEGIA	EDAD	PARAMETROS
Profiláctico	< 24 horas	- Menores de 1,000 gramos - incidencia de HIV grado 3 - 4 mayor al 10%
Precoz	2-3 días	- Dirigido al tratamiento presintomático - Ecocardiograma en las primeras 6 horas < 30 SDG - Iniciar tratamiento, si PCA mayor de 2.0 mm - Ha demostrado disminuir la morbilidad
Terapéutico	2-5 días	- Sintomatología clínica evidente - Mayor éxito terapéutico
Tardío	> 7 días	Mas persistencia de PCA (50 – 60%) cuanto mas tardío es el inicio del tratamiento medico.

TABLA 6. Fuente: Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen? Journal of Perinatology

▪ FACTORES QUE AFECTAN LA EFICACIA

- ✧ Edad gestacional: Cuanto más inmaduro es el recién nacido, más difícil es lograr el cierre del conducto, entre las 27 y 29 semanas se ha reportado hasta 80% de efectividad, con una mayor incidencia de fracaso a menor edad gestacional.

- ✧ Edad post-concepcional: la efectividad de los inhibidores de la ciclooxygenasa disminuye por pérdida de respuesta del conducto a las prostaglandinas a medida que aumenta la edad gestacional y la edad posnatal (> 33 - 34SDG)
- ✧ Inicio del tratamiento: con tratamiento precoz se puede lograr el cierre de PCA a los 9 días de vida hasta en un 90 % de los casos, mientras que con tratamiento tardío el éxito se encuentra en un 50 a 66 %. ³⁷
- ✧ Infección e inflamación: las prostaglandinas circulantes se elevan significativamente durante la infección o la sepsis neonatal. Por esta razón, el conducto puede reabrirse o no responder al tratamiento con inhibidores de la ciclooxygenasa. ³⁸
- ✧ Infusiones de volumen: en base a los resultados de un meta-análisis de Cochrane, se demostró que la estrategia de restringir el aporte hídrico disminuye significativamente el riesgo de persistencia de conducto arterioso. ¹⁴

▪ TASA DE FRACASO AL TRATAMIENTO MEDICO

La tasa de no respuesta al tratamiento médico es muy variable, y depende de varios factores; fármaco utilizado, edad postnatal al iniciar el tratamiento, dosis, intervalo y numero de series o ciclos. Se reporta en promedio 30%, con variaciones entre el 10 y 56%. ³⁹ Por otro lado el éxito de un segundo ciclo es de solo 30 - 40%.

³⁷ Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. N Engl J Med. 2000;343:674-81.

³⁸ Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. J Pediatr. 1996;128:470-8.

³⁹ Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. J Pediatr. 1995;127: 466-71.

▪ TRATAMIENTO QUIRURGICO

El tratamiento quirúrgico está reservado para aquellos pacientes con fracaso a un segundo ciclo de tratamiento farmacológico, o cuando existen contraindicaciones para el uso de inhibidores de la COX.

El momento óptimo para realizar la cirugía no está establecido, pero algunas publicaciones demuestran que luego de 3 semanas de exposición a PCA se puede producir insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión pulmonar, alteraciones en la función pulmonar, menor crecimiento alveolar, mayor riesgo de DBP y mayor mortalidad.⁴⁰ Así mismo, la tasa de éxito farmacológico después de la cuarta semana de vida disminuye a medida que el tejido ductal madura, haciéndose menos sensible a prostaglandinas.⁶ Estudios prospectivos, demuestran que cuando la cirugía se realiza antes de la tercer semana de vida, se logran menos días de apoyo ventilatorio, menos días para alcanzar la alimentación oral total, y mayor peso a las 36 semanas de gestación.

El procedimiento más recomendado para el cierre quirúrgico es la toracoscopia video asistida cerrando el conducto por medio de clips. El procedimiento es eficaz y más seguro que la toracotomía convencional. La incidencia de conducto residual con la aplicación de clips es del 0% frente a la ligadura clásica, en la que es del 3 al 5 %.^{41,42}

⁴⁰ Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L. Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Ann Thorac Surg.* 2006;81:231-4.

⁴¹ Valentík P, Omeje IC, Poruban R, Šagát M, Nosál M. Surgical closure of patent ductus arteriosus in pre-term babies. *Images Paediatr Cardiol* 2007;31:27-36.

⁴² Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Weng Y, Buhner C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: Complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med.* 2001;29:327-34.

▪ **COMPLICACIONES:**

- ✧ Hemorragia intraoperatoria
- ✧ Neumotórax
- ✧ Quilotorax
- ✧ Escoliosis
- ✧ Parálisis del nervio laríngeo recurrente
- ✧ Disfunción ventricular izquierda

▪ **MORBIMORTALIDAD:**

- ✧ Incrementa la mortalidad: Indometacina 13 %,ligadura quirúrgica 24 % ⁴²
- ✧ Mayor riesgo de displasia broncopulmonar. ⁴³
- ✧ Alteraciones en el neurodesarrollo. ⁴³

JUSTIFICACION

El conducto arterioso permeable es el más común de los defectos cardio - circulatorios en neonatos de pretérmino. El cortocircuito de izquierda a derecha provocado por esta entidad se asocia a mayor morbilidad, por ello el cierre anatómico es imprescindible.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Debido a las condiciones clínicas de los recién nacidos en nuestra unidad de cuidados intensivos y la frecuencia de limitaciones para el cierre farmacológico

⁴³ Juliette C. Madan, Douglas Kendrick, et al. Patent Ductus Arteriosus Therapy: Impact on Neonatal and 18- Month Outcome. Pediatrics. 2009 February ; 123(2): 674–681.

temprano del conducto arterioso permeable, se propone un algoritmo terapéutico escalonado ^(Anexo I) en el que la primer etapa es a base de tratamiento conservador. En base a ello, se pretende evaluar el éxito de esta como alternativa terapéutica.

HIPOTESIS

El tratamiento conservador es una buena alternativa terapéutica para el cierre del conducto arterioso permeable.

OBJETIVOS

✓ **GENERAL**

- Evaluar el éxito del tratamiento conservador para el cierre de persistencia de conducto arterioso en recién nacido pretérmino.

✓ **ESPECIFICOS**

- Observar en base al algorítmico propuesto. El tipo de tratamiento requerido para lograr el cierre del conducto arterioso.
- Detectar las principales contraindicaciones para tratamiento farmacológico temprano.
- Identificar los factores de riesgo propios de nuestro entorno, que condicionan la persistencia del conducto arterioso.
- Observar la frecuencia de morbilidades asociadas a la persistencia de conducto arterioso.

MATERIAL Y METODO

ASPECTOS METODOLOGICOS

Se llevó a cabo un estudio en el área de investigación clínica; el diseño de este estudio es observacional y analítico. Fue realizado en una cohorte prospectiva de recién nacidos pretérmino con persistencia de conducto arterioso en el Hospital de la Mujer.

AREA DE ESTUDIO

La investigación se realizó de forma prospectiva de Diciembre del 2011 a Junio del 2012 en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de la Mujer. Esta unidad hospitalaria cuenta con 42 camas censables y 76 no censables para el servicio de neonatología, de ellas 16 son de la unidad de cuidados intensivos neonatales. Estadísticas locales refieren 1.792 ingresos durante el periodo en estudio, de ellos 207 ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales, 149 fueron menores de 37 semanas de gestación.

MUESTREO

Se seleccionaron por muestreo sistemático en base al censo epidemiológico de la unidad, un total de 25 recién nacidos pretérmino con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Nacido vivo.
- Ambos géneros.
- Recién nacido pretérmino menor o igual a 37 semanas de gestación.
- Diagnostico confirmado de persistencia de conducto arterioso hemodinámicamente significativo durante el periodo en estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Recién nacido de término.
- Recién nacido inmaduro o menor de 24 semanas de gestación.
- Malformaciones congénitas incompatibles con la vida.
- Cardiopatías congénitas asociadas.
- Traslado a otra unidad hospitalaria.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Expedientes incompletos.

CRITERIOS DE INTERRUPCIÓN

- No aplica.

RECOPIACION DE DATOS Y DESARROLLO DEL ESTUDIO

Los datos fueron colectados prospectivamente de Diciembre del 2011 a Junio del 2012. Fueron obtenidos tanto de la evolución clínica como del expediente, asegurándose se encontrara completo previo a la inclusión en el mismo.

1. A todos los recién nacidos pretérmino con diagnóstico clínico de persistencia de conducto arterioso, se les realizó ecocardiograma como método de confirmación diagnóstica.
2. Aquellos con diagnóstico confirmado que reunieron los criterios, se incluyeron en el estudio.
3. Previo a la inclusión, se solicita consentimiento informado.
4. Se inicia tratamiento médico en base al algoritmo propuesto. (Figura 3)

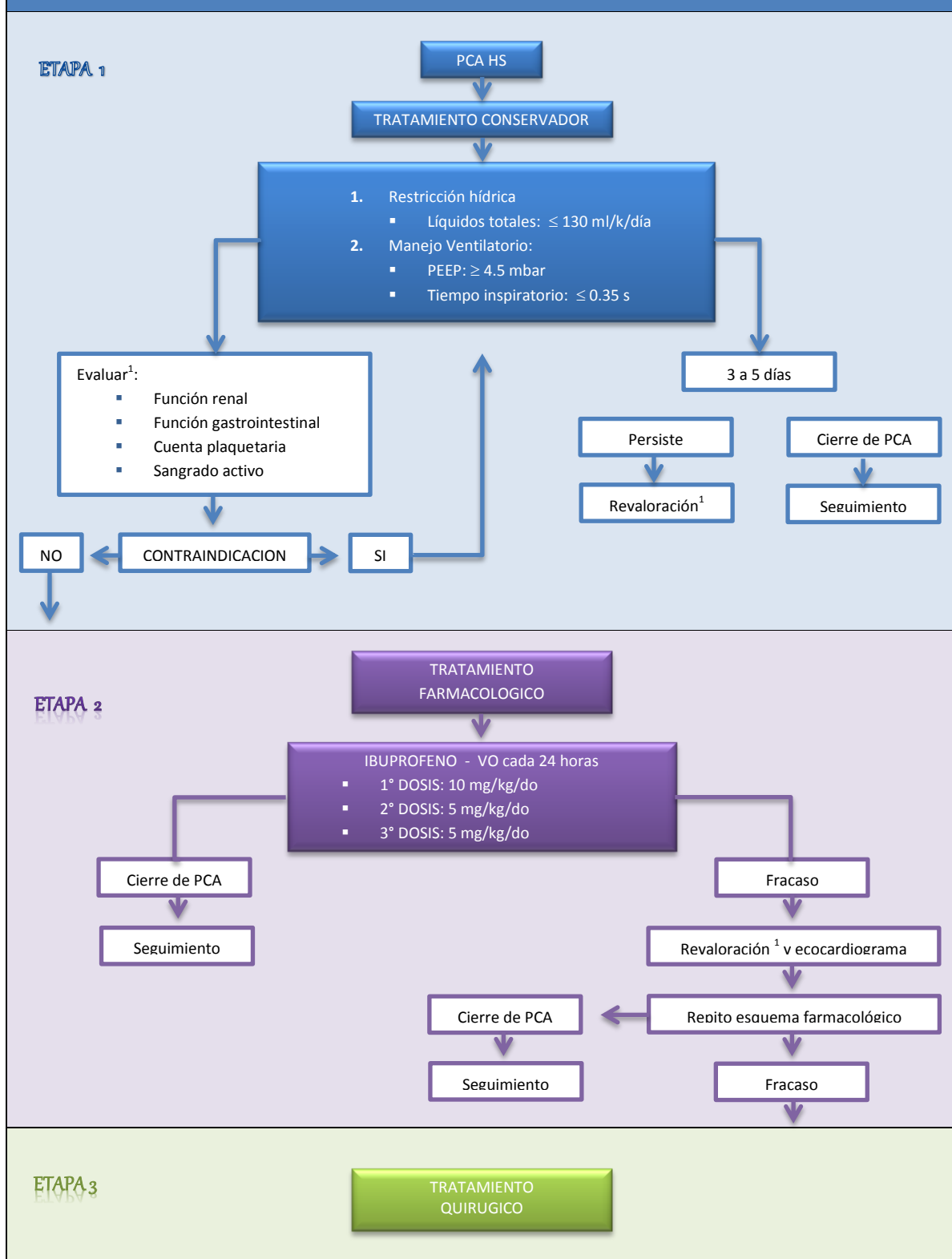
ANALISIS DE DATOS

Se creó una base de datos en Excel 2010 la cual incluía las variables previamente plasmadas en la hoja de recopilación de datos. Una vez completa la recolección, las variables continuas fueron expresadas en promedio y desviación estándar; y las variables dicotómicas como frecuencias y porcentajes. La comparación entre las variables dicotómicas fue realizada con la prueba exacta de Fisher, en cambio a las variables continuas se les realizó la prueba de U Mann Whitney. El valor significativo de p se establece en < 0.05 . Los datos fueron analizados por el programa SPSS (version 15.00 SPSS Inc. Chicago. IL).

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio no pone en riesgo la integridad del paciente al ser un estudio observacional, pese a ello sigue los lineamientos de la declaración de Helsinki y tiene presente las normas éticas vigentes en México tomando en cuenta las siguientes consideraciones; beneficencia y no maleficencia, autonomía y justicia.

FIGURA 3. ALGORITMO TERAPEUTICO DE PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO EN RECIEN NACIDO PRETERMINO



RESULTADOS

Durante el periodo en estudio ingresaron 207 recién nacidos a la unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital de la Mujer, 149 (72%) fueron menores de 37 semanas de gestación. En este periodo, se diagnosticaron 28 recién nacidos con persistencia de conducto arterioso, 3 se retiraron del estudio al no contar con los criterios de inclusión. Uno fue trasladado al Hospital Pediátrico Moctezuma con el diagnostico de atresia intestinal y dos fueron excluidos al ser mayores de 37 semanas de gestación.

En relación a los datos sociodemográficos; la media de edad materna fue de 26 ± 6 años con un rango que varía de 16 a 40 años, 60 % se encuentra en unión libre, 48% con escolaridad secundaria y 80% como ocupación hogar.

De los factores perinatales; solo 36% recibió control prenatal regular frente a un 64% en control irregular, de ellos el 84% no recibió esteroide prenatal.

Figura 4. Aplicación de esteroide prenatal.

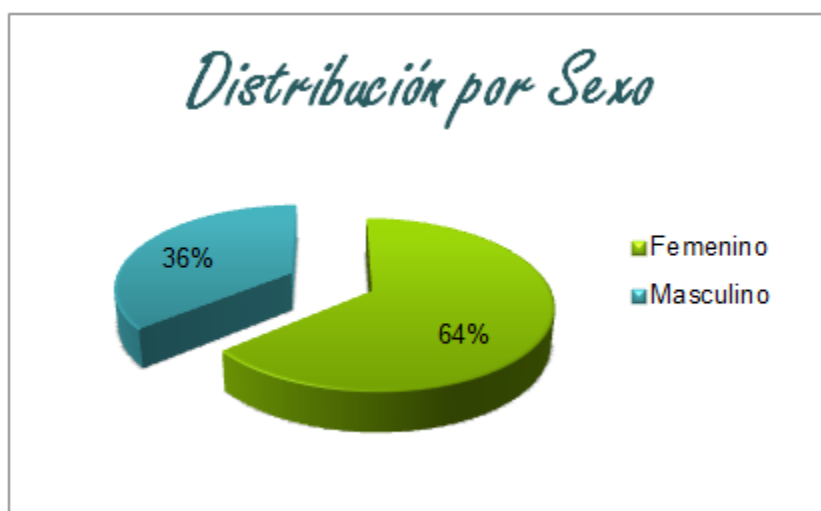


FUENTE: Hospital de la Mujer.

El 44% fue hijo de madre primigesta, siendo la cesárea la principal vía de resolución en un 60 % frente al parto en un 40%. La media para la puntuación Apgar fue de $5/7 \pm 2$, siendo común bajas calificaciones con un 17% que recibieron puntuaciones ≤ 3 al minuto, y 33 % con puntuación ≤ 7 a los 5 minutos.

Respecto a los datos del recién nacido; el sexo predominante fue el femenino en un 62 %, la media para el peso al nacer fue de 1.435 ± 431 gramos con un rango de 750 a 2.240 gramos. En cuanto a las semanas de gestación 31 ± 3 semanas con un rango de 26 a 37 semanas. De ellos el 68 % con peso adecuado para la edad gestacional.

Figura 5. Distribución por sexo.

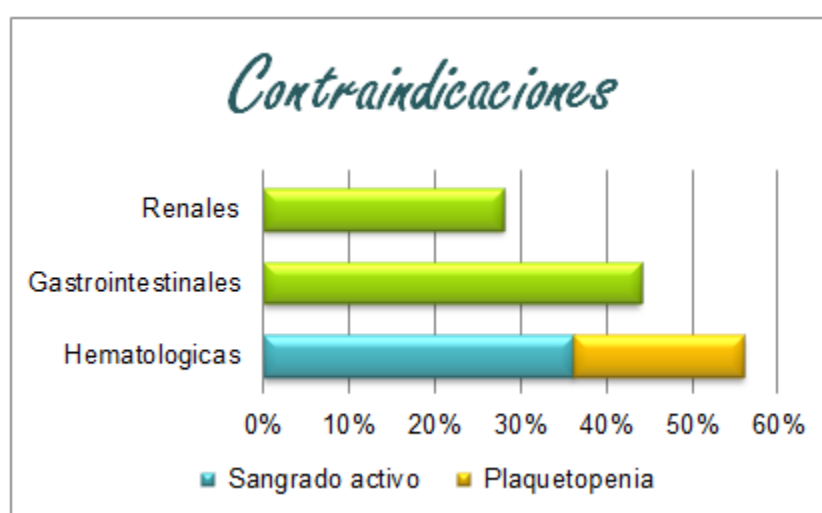


FUENTE: Hospital de la Mujer.

De 149 recién nacidos menores de 37 semanas de gestación ingresados a la unidad de cuidados intensivos neonatales durante el periodo en estudio, 25 (17%) fueron incluidos al confirmar el diagnóstico de PCA HS.

De ellos 18/25 (72%) tuvieron alguna contraindicación para iniciar tratamiento farmacológico, destacando las alteraciones hematológicas en un 56 % del cual 36% fue debido a sangrado activo y 20% por plaquetopenia, le siguen las alteraciones gastrointestinales en un 44% y por ultimo las alteraciones renales en un 28%.

Figura 6. Contraindicaciones al tratamiento farmacológico.

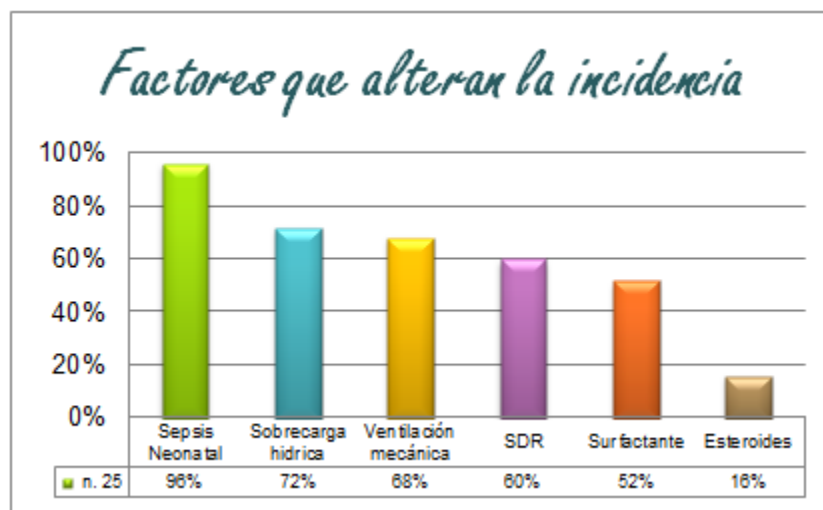


FUENTE: Hospital de la Mujer.

De los factores que aumentan la incidencia de PCA, se detectó que el 96% curso con sepsis neonatal, 72% fueron manejados con líquidos elevados o altos volúmenes en bolo, 68% permaneció en ventilación mecánica con una media de 26 ± 12 días y un rango de 3 a 51 días, el 60% curso con síndrome de dificultad respiratoria, recibiendo surfactante el 52%. De los factores protectores, solo el 16 % recibió esquema de esteroide prenatal.

El diagnostico de PCA, se hizo a los 10 ± 8 días con un rango de 1 a 37 días, permaneció abierto 10 ± 8 días (3-41), resolviéndose al día 16 ± 6 (7-31).

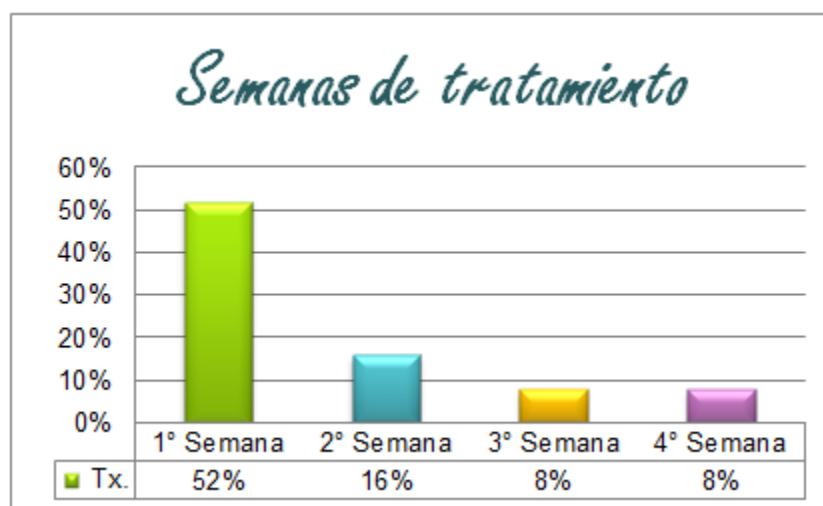
Figura 7. Factores que alteran la incidencia de PCA



FUENTE: Hospital de la Mujer.

La media para el diámetro de la PCA fue de 2.2 ± 0.46 cm con un rango de 1.5 a 3.0 cm, respecto a la relación A_i / A_o la media fue de 1.44 ± 0.34 (0.9 a 2.11). Independientemente del manejo requerido para el cierre del conducto, el 52% cerró en la primera semana de tratamiento, 16 % en la segunda semana, 8 % a la tercera semana y el 8 % restante durante o después de la cuarta semana.

Figura 8. Semanas de tratamiento para lograr el cierre del conducto.



En el 20% (5) no se logró cierre del conducto, del cual 16% (4) fue por defunción siendo el común denominador sepsis neonatal tardía y choque séptico. El 4% (1) restante recibió tratamiento quirúrgico al no lograr cierre del conducto con tratamiento médico. Se reportó reapertura del conducto en el 8% (2) siendo en todos los casos posterior al cierre con tratamiento conservador, evolucionando por lo tanto a la siguiente etapa terapéutica.

Al confirmar el diagnóstico el 100% inició tratamiento médico en la etapa I, de ellos el 72% (18/25) tuvo alguna contraindicación para iniciar tratamiento farmacológico, por lo que solo el 28 % (7/25) evoluciono a la siguiente etapa terapéutica.

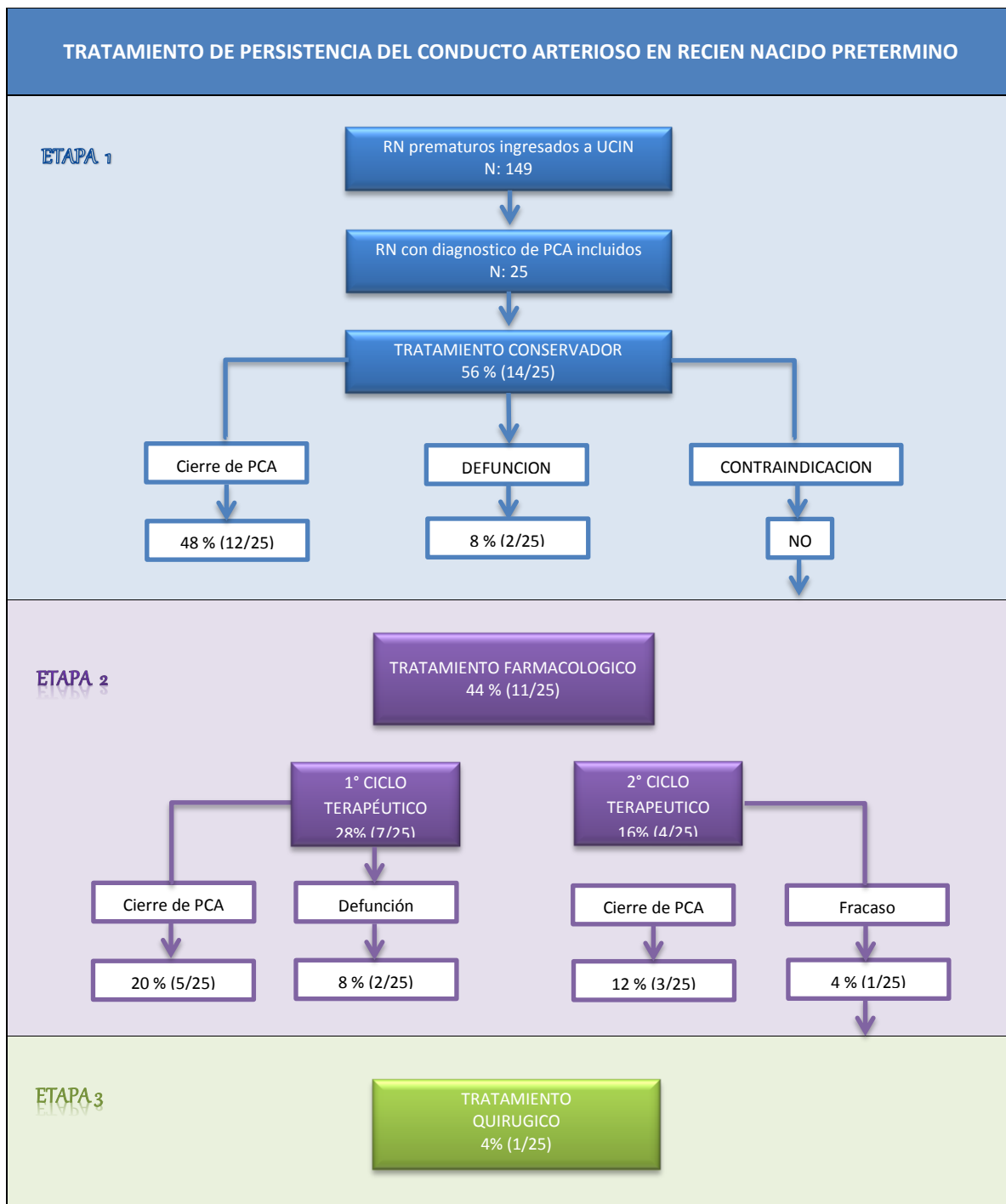
En relación al éxito terapéutico:

- ✧ Con manejo medico conservador se logró el cierre del conducto arterioso en el 48% (12/25), durante esta etapa fallecieron 2 pacientes.
- ✧ El 44% (11/25) recibió tratamiento médico con ibuprofeno obteniendo cierre del conducto en el 32% (8/25), de ellos el 12% (3/25) requirió un segundo ciclo farmacológico para lograr el cierre. Durante esta etapa fallecen 2 pacientes y uno pasa a la siguiente etapa al no obtener respuesta.
- ✧ Finalmente solo el 4% (1/25) requirió tratamiento quirúrgico al no lograr cierre del conducto con tratamiento médico.

Respecto al análisis estadístico, fue necesario eliminar el grupo de tratamiento quirúrgico al no ser posible evaluar las diferencias entre los 3 grupos, ya que este último incluyó 1 solo paciente.

Figura 9. FLUJOGRAMA.

Descripción general del estudio en base al algoritmo propuesto.

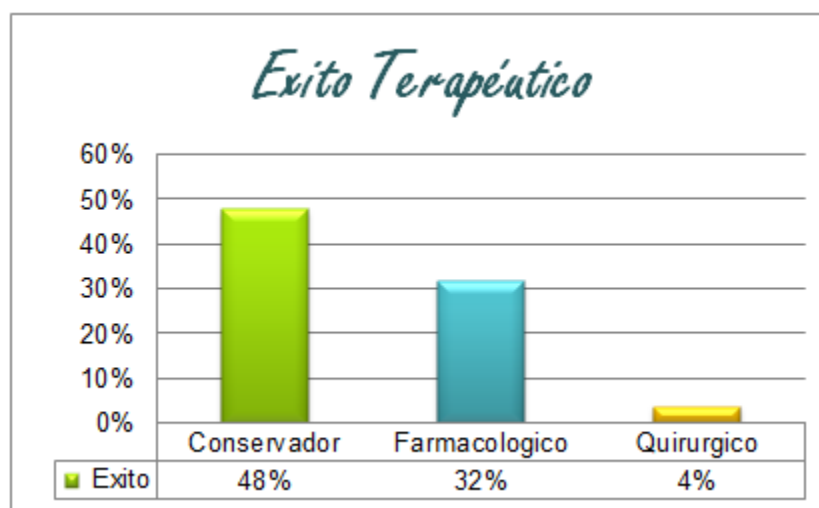


FUENTE: Hospital de la Mujer.

Al comparar la respuesta terapéutica entre los grupos de tratamiento conservador y farmacológico, se observó mayor éxito el tratamiento conservador con respuesta en un 48% ($p= 0.018$). En el tratamiento farmacológico la significancia disminuye conforme a lo reportado en la literatura, con respuesta terapéutica para el primer ciclo del 20% ($p= 0.011$), contra el 12 % ($p= 0.063$) para el segundo ciclo. Respecto a las contraindicaciones para tratamiento farmacológico, se observó en 18 de 25 pacientes. De ellos, el 100% con tratamiento conservador tenían contraindicaciones para tratamiento farmacológico en comparación con el 45.5% del grupo de tratamiento farmacológico ($p= 0.003$).

Tabla 7. Diferencia entre los grupos de tratamiento para cierre de PCA.

TRATAMIENTO	EXITO
Conservador	48%
Farmacológico	
▪ 1° ciclo terapéutico	20%
▪ 2° ciclo terapéutico	12%
Quirúrgico	4%



FUENTE: Hospital de la Mujer

Al comparar las características clínicas y factores perinatales de los recién nacidos pretérmino con persistencia de conducto arterioso, se observa que los 2 grupos de tratamiento fueron similares, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables analizadas.

Tabla 8. Características clínicas y factores perinatales.

VARIABLE	CONSERVADOR	FARMACOLOGICO	P*
Genero - Femenino	61.5 %	63.6 %	0.625
Peso. gr. **	1457 ± 412	1336 ± 408	0.608
Edad gestacional	31 ± 2.4	31 ± 3.5	0.999
Apgar 1 minuto	5 ± 1.5	6 ± 1.8	0.476
Apgar 5 minutos	7 ± 1.0	8 ± 1.1	0.556
Nacimiento por cesárea	61.5 %	54.5 %	0.527
Control prenatal regular	23.1 %	45.5 %	0.235

*El análisis estadístico para variables nominales fue realizado por la prueba exacta de Fisher y para variables continuas por la prueba de U Mann-Whitney; ** (promedio ± DE).

FUENTE: Hospital de la Mujer

De la misma forma, se observa homogeneidad entre los 2 grupos de tratamiento al no encontrar significancia estadística en relación a factores que pueden modificar la presencia o el comportamiento del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino.^(Tabla 9)

En relación a las semanas necesarias para lograr el cierre de PCA, se observó diferencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento conservador con un valor para $p = 0.002$ con respecto al cierre en la primer semana de tratamiento.^(Tabla 10)

Tabla 9. Factores que alteran la incidencia de PCA.

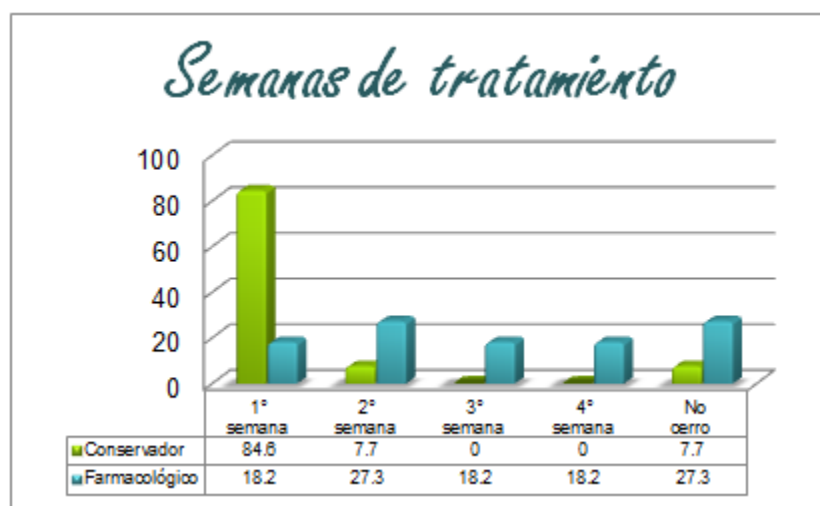
VARIABLE	CONSERVADOR	FARMACOLOGICO	P*
Sepsis neonatal	100 %	100 %	0
Sobrecarga hídrica	84.6 %	63.6 %	0.239
Ventilación mecánica	69.2 %	72.7 %	0.605
S. Dificultad respiratoria	61.5 %	63.6 %	0.625
Surfactante pulmonar	46.2 %	63.6 %	0.329
Esteroides prenatal	23.1 %	9.1 %	0.336

*El análisis estadístico fue realizado por la prueba exacta de Fisher

Tabla 10. Diferencia entre las semanas para lograr el cierre de PCA.

VARIABLE	CONSERVADOR	FARMACOLOGICO	P*
Cierre en la 1° semana	84.6 %	18.2 %	0.002
Cierre en la 2° semana	7.7 %	27.3 %	0.233
Cierre en la 3° semana	0 %	18.2 %	0.199
Cierre en la ≥ 4° semana	0 %	18.2 %	0.199
No cerro	7.7 %	27.3 %	0.233

*El análisis estadístico fue realizado por la prueba exacta de Fisher



Con respecto a las morbilidades asociadas a PCA, tampoco se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 11. Morbilidades asociadas a PCA.

VARIABLE	CONSERVADOR	FARMACOLOGICO	P*
DBP	53.8 %	72.7 %	0.300
ECN	61.5 %	27.3 %	0.102
Síndrome colestasico	15.4 %	27.3 %	0.415
HIV G III	7.7 %	0 %	0.542
HIV G IV	0 %	9.1 %	0.458
Halo periventricular	23.1 %	9.1 %	0.363
DBP	53.8 %	72.7 %	0.300

FUENTE: Hospital de la Mujer

*El análisis estadístico fue realizado por la prueba exacta de Fisher

DISCUSION

La neonatología es una ciencia relativamente joven en la medicina, ha experimentado un notable progreso en los últimos años asociado al avance tecnológico y a la investigación científica, lo cual se ve reflejado en el aumento de la sobrevida de recién nacidos prematuros extremos.

Sin embargo enfrenta constantes desafíos; por una parte la búsqueda incesable por una mejor comprensión de la fisiología del recién nacido prematuro, y de la interacción entre lo normal y los procesos patológicos. Y por otra parte del período previo al nacimiento, reconociendo la necesaria complementariedad entre el Obstetra y el Neonatólogo para disminuir la morbilidad perinatal.

En relación a esto y con un importante impacto sobre la morbilidad del recién nacido, el panorama actual de nuestra unidad hospitalaria; donde se observa baja escolaridad materna 48 % con educación máxima secundaria, justificando que el 80% tenga como ocupación el hogar. La poca participación ciudadana como punto en las acciones para mejorar la sobrevida perinatal, ya que a pesar de contar con una adecuada distribución en los servicios de salud por estar localizados en el centro político y económico del país solo el 36% recibió control prenatal regular frente a un 64% en control irregular, lo cual se ve reflejado en la elevada incidencia de nacimientos pretermino, destacando que el 72% de los ingresos a UCIN en nuestra unidad hospitalaria fueron prematuros.

Aunado a ello la poca interacción que aún existe entre obstetras y neonatólogos, detectando que el 84% de los recién nacidos diagnosticados con PCA no

recibieron esteroide prenatal, a pesar de que su aplicación esta bien documentada como una de las medidas prenatales más exitosas en términos de reducción de morbilidad y mortalidad perinatal,⁴⁴ destacando su efecto protector tanto en la PCA como en la enfermedad de membrana hialina y hemorragia intraventricular severa.^{4,5,6,8,12,13,14}

Por otra parte la comprensión de la fisiología del recién nacido, ha dado lugar a cambios en el manejo terapéutico, basados en lo que actualmente se conoce como medicina basada en la evidencia. Por más de 3 décadas, se había considerado de manera convincente que la persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino debía ser cerrada. En años recientes, lo que parecía tan claro en el pasado, ya no es tan evidente, siendo objeto de controversia y reevaluación intensiva. La interrogante surge ante la posibilidad de que la persistencia del conducto sea simplemente una manifestación fisiológica del recién nacido prematuro extremo, o si debe ser considerada como un fenómeno patológico que corregir.²⁵ En base a ello se centra la atención en la actualidad, sin embargo las indicaciones precisas aún son muy discutidas y no existe una guía de tratamiento que incluya al manejo conservador como una medida terapéutica para el cierre de la PCA, siendo más bien comentado como parte del manejo general. En nuestro caso la inquietud surge al detectar las características propias de nuestra unidad de cuidados intensivos, evaluando el manejo conservador como alternativa terapéutica. Al momento del diagnóstico el 96% de los recién nacidos en nuestra UCIN cursaba con sepsis neonatal siendo bien documentada su

⁴⁴ Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. Am J Obstet Gynecol. 1993;168: 508-13.

asociación con PCA³⁸, el 72% tuvo alguna contraindicación para tratamiento farmacológico por lo que solo el 28 % recibió tratamiento temprano con ibuprofeno, reportando resultados similares a lo comentado por Van Overmeire³⁷ al obtener mejor respuesta terapéutica en el primer ciclo ($p = 0.011$), en comparación con ciclos subsecuentes ($p = 0.063$).

Hay muchas publicaciones en relación al tratamiento médico y quirúrgico, sin embargo muy pocos han evaluado los resultados del tratamiento conservador. Uno de los pioneros al respecto es Vanhaesebrouck³² quien reporta tasas de cierre del 94% comparable con las tasas de cierre farmacológico. Por nuestra parte una buena proporción fue manejada con tratamiento conservador evolucionando de forma satisfactoria y sin necesidad de re-intervención en el 48 % con buena significancia estadística ($p = 0.018$). Así mismo se observó que el 84.6% de los recién nacidos que recibieron tratamiento conservador, lograron cierre de PCA en la primer semana de tratamiento, con una significancia estadística de ($p = 0.002$).

En base a ello se sustenta el tratamiento conservador como alternativa terapéutica, e incluso se sugiere como parte del plan terapéutico al reportar altas tasas de cierre sin necesidad de exposición a los posibles efectos adversos de la medicación. La favorable tasa de cierre en relación a la primera semana de tratamiento conservador, puede estar influenciada por las pocas posibilidades de iniciar terapia farmacológica temprana, sin embargo los resultados son convincentes en apoyar el tratamiento conservador.

La posible explicación fisiopatológica en relación al éxito del tratamiento conservador, se basa en que la restricción hídrica disminuye en cierta forma la

precarga y el edema intersticial pulmonar con remisión del problema pulmonar, logrando una mejor oxemia y un mayor estímulo para el cierre funcional del conducto arterioso.⁴⁵

En relación a la morbilidad asociada, se obtuvieron resultados similares a los publicados por Mirea⁴⁶ y Madan⁴³ al no detectar diferencias significativas en los resultados a largo plazo entre los 2 grupos de tratamiento. Esto es importante al momento de seleccionar la vía de tratamiento, ya que la dirección actual del manejo neonatal va encaminada a evitar y reducir de forma simultánea la morbimortalidad.

CONCLUSIONES

La persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino es un problema al que se enfrenta a diario el neonatólogo y el cardiólogo pediatra. Su morbilidad depende en gran medida de que el diagnóstico se haga en forma temprana y del adecuado manejo terapéutico.

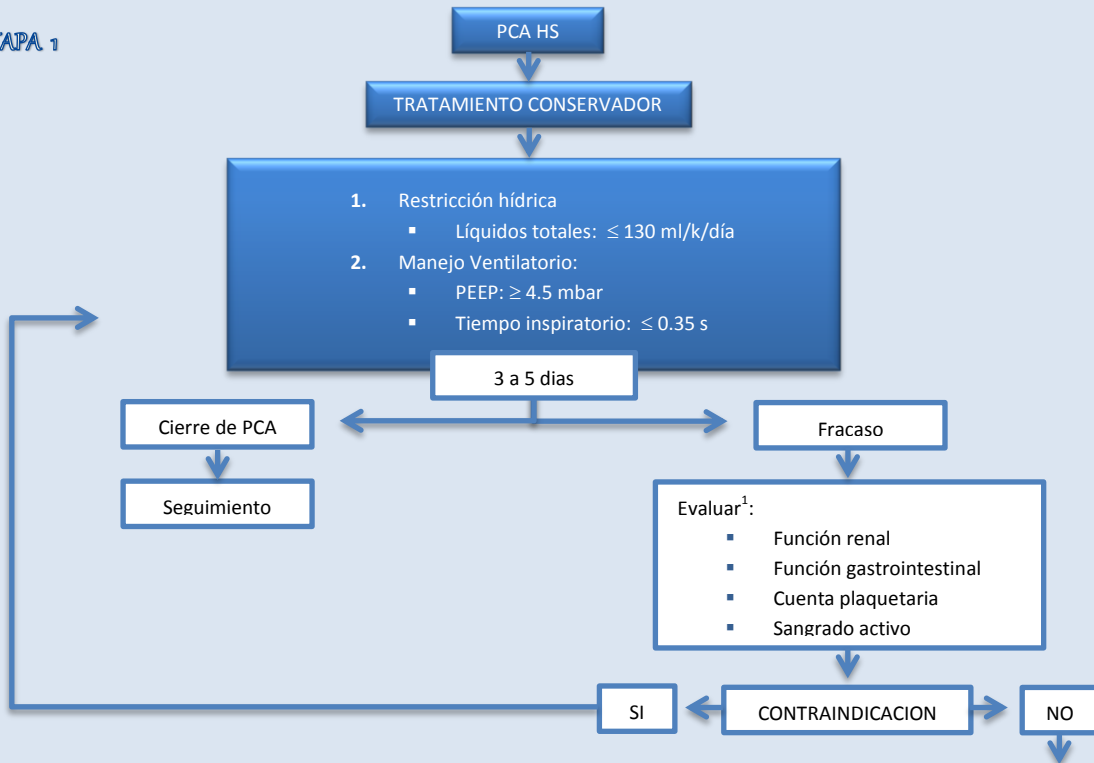
En la actualidad se llevan a cabo diversas estrategias terapéuticas, sin embargo aun no existe un consenso bien establecido ya que las indicaciones precisas son muy debatidas. En base a los resultados obtenidos y con la finalidad de unificar criterios en nuestra unidad de cuidados intensivos, se propone el siguiente algoritmo terapéutico sustentando el tratamiento conservador no solo como alternativa terapéutica, sino como parte fundamental del tratamiento.

⁴⁵ San Luis Miranda y Cols; Persistencia del Conducto Arterioso en niños recién nacidos. Rev Mex Pediat 1996;63(1); 25-29.

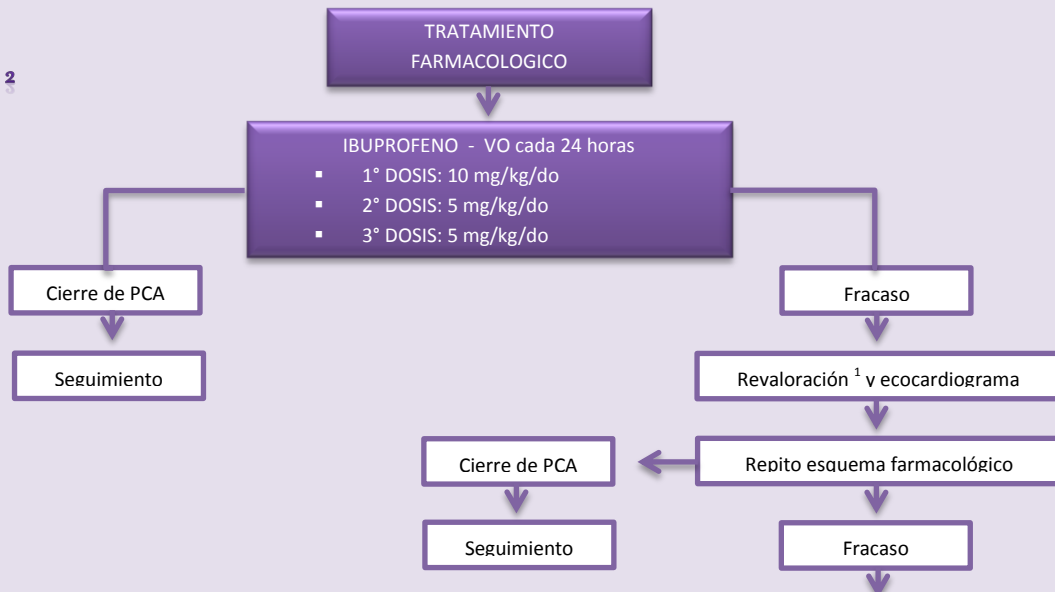
⁴⁶ Lucia Mirea, Koravangattu Sankaran, et al. Treatment of Patent Ductus Arteriosus and Neonatal Mortality/Morbidities: Adjustment for Treatment Selection Bias. The Journal of Pediatrics. 2012; Article in Press.

ALGORITMO TERAPEUTICO DE PERSISTENCIA DE CONDUCTO ARTERIOSO EN RECIEN NACIDO PRETERMINO

ETAPA 1



ETAPA 2



ETAPA 3

TRATAMIENTO QUIRURGICO

BIBLIOGRAFIA

1. World Health Organization. Neonatal and perinatal mortality: country, regional and global estimates. Genova, 2006.
2. Villanueva L.A. Perfil epidemiológico del parto prematuro. Ginecol Obstet Mex 2008;76(9):542-8
3. Sankaran S. Chien Y.L, et al. Variations in mortality rates among Canadian neonatal intensive care units. CMAJ • JAN. 22, 2002; 166 (2).
4. Golombek, S.G, Sola, A., Baquero, D. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductos arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. An Pediatr (Barc). 2008; 69(5):454-81.
5. Sola A. et al. Cuidados Neonatales. Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo. Edimed. 2011; (I): 729-738.
6. Shannon E.G. Hamrick and Georg Hansmann. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. Pediatrics 2010;125:1020–1030
7. Flavio Coceani, Barbara Baragatti. Mechanisms for Ductus Arteriosus Closure. Semin Perinatol. 2012; (36):92-97.
8. Ramesh A., Ashok K. D., Vinod K. P. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. AIIMS- NICU protocols 2007
9. Liu H, Manganiello V, Waleh N, Clyman RI. Expression, activity, and function of phosphodiesterases in the mature and immature ductus arteriosus. Pediatr Res. 2008; 64(5):477– 481
10. Echtler K, Stark K, Lorenz M, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. Nat Med. 2010;16(1): 75– 82

11. DiMenna L, Laabs C, McCoskey L, Seals A. Management of the neonate with patent ductus arteriosus. J Perinat Neonatal Nurs. 2006;20:333-40; quiz 341-2.
12. Josh Koch; Gaynelle Hensley; Lonnie Roy; Shannon Brown; et al. Prevalence of Spontaneous Closure of the Ductus Arteriosus in Neonates at a Birth Weight of 1000 Grams or Less. Pediatrics; 2006; 117(4);1113
13. Ram N, Stephen B, Joseph D. DC. Fluid intake in the first week of life: effect on morbidity and mortality in extremely low birth weight infants (less than 900 grams). Journal of Medicine and Medical Sciences. 2010; 1(5);156-161
14. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2008, Issue 1. Art. No.: CD000503.
15. G. Capozzi & G. Santoro. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2011; 24(S(1)): 15-16
16. Reiner Buchhorn , Annette Hammersen et. al. The pathogenesis of heart failure in infants with congenital heart disease. Cardiology in the Young 2001;11: 498–504.
17. Federico Schena, Elena Ciarmoli & Fabio Mosca. Patent ductus arteriosus: wait and see? The Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine, 2011; 24(S(3)): 2–4
18. R.I. Clyman, J. Couta, and G.M. Murphy. Patent Ductus Arteriosus: Are Current Neonatal Treatment Options Better or Worse Than No Treatment at All?. Semin Perinatol, 2012; 36:123-129.

19. Inge Zonnenberg, Koert de Waal. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Foundation Acta Pædiatrica* 2012 101, pp. 247–251
20. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD004213.
21. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 2001; 138: 205–11.
22. Nick Evans, Girvan Malcolm, David Osborn and Martin Kluckow. Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *NeoReviews* 2004;(5);86-97
23. KC Sekar and KE Corff. Treatment of patent ductus arteriosus: indomethacin or ibuprofen?. *Journal of Perinatology*. 2008; (28); S60–S62.
24. A Khositseth, P Nuntnarumit And P Chongkongkiat, Echocardiographic Parameters OF Patent Ductus Arteriosus In Preterm Infants, *Indian Pediatrics* 2010; (48); 773 -778.
25. C. Hammerman, A. Bin-Nun, and M. Kaplan. Managing the Patent Ductus Arteriosus in the Premature Neonate: A New Look at What We Thought We Knew. *Semin Perinatol* 2012 (36) : 130-138
26. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. *N Engl J Med*. 1980;302:598-604.

27. Anabrees J, AlFaleh K. Fluid restriction and prophylactic indomethacin versus prophylactic indomethacin alone for prevention of morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 7. Art. No.: CD007604.
28. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W: Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev CD000174, 2010
29. Brion LP, Campbell DE. Furosemide in indomethacin-treated infants. Systematic review and meta-analysis. *Pediatr Nephrol.* 1999;13:212-8.
30. Brion LP, Campbell DE. Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD001148
31. Ekici F., Atasay B., et al. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Anadolu Kardiyol Derg* 2006; 6: 28-33
32. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007; 92(4):F244 –F247
33. García Plasencia, Callejón Callejón A., Roper S. et al. Ibuprofeno frente a indometacina en el tratamiento del ductus arterioso persistente. *Bol pediatr* 2006; 46: 244-250
34. Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int.* 2003;45:665-70.

35. Gimeno Navarro A, Cano Sánchez A, Fernández Gilino C, et al. Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 63:212-8.
36. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: A randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2002;161:202-7.
37. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 2000;343:674-81.
38. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr*. 1996;128:470-8
39. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr*. 1995;127: 466-71.
40. Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warembourg H, Storme L. Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:231-4.
41. Valentík P, Omeje IC, Poruban R, Šagát M, Nosál M. Surgical closure of patent ductus arteriosus in pre-term babies. *Images Paediatr Cardiol* 2007;31:27-36.
42. Koehne PS, Bein G, Alexi-Meskhishvili V, Weng Y, Buhrer C, Obladen M. Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants: Complications of pharmacological and surgical treatment. *J Perinat Med*. 2001;29:327-34.

43. Juliette C. Madan, Douglas Kendrick, et al. Patent Ductus Arteriosus Therapy: Impact on Neonatal and 18- Month Outcome. Pediatrics. 2009 February ; 123(2): 674–681.
44. Jobe AH, Mitchell BR, Gunkel JH. Beneficial effects of the combined use of prenatal corticosteroids and postnatal surfactant on preterm infants. Am J Obstet Gynecol. 1993;168: 508-13.
45. San Luis Miranda y Cols; Persistencia del Conducto Arterioso en niños recién nacidos. Rev Mex Pediat 1996;63(1); 25-29.
46. Lucia Mirea, Koravangattu Sankaran, et al. Treatment of Patent Ductus Arterious and Neonatal Mortality/Morbidities: Adjustment for Treatment Selection Bias. The Journal of Pediatrics. 2012; Article in Press.