



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA
ISIDRO ESPINOSA DE LOS REYES**

**“COMPARACIÓN DE ÉXITO AL CIERRE
MEDICAMENTOSO DEL CONDUCTO ARTERIOSO
CON DOSIS ALTAS DE IBUPROFENO VÍA ORAL”**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALISTA EN
NEONATOLOGÍA**

PRESENTA

DRA. NAYARAHÍ CORONA MUÑOZ

**DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE
ESPECIALIZACIÓN EN NEONATOLOGÍA**

**DR. ALFONSO DE JESÚS MARTÍNEZ GARCÍA
ASESOR DE TESIS**



INPer

CIUDAD DE MÉXICO

2020



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

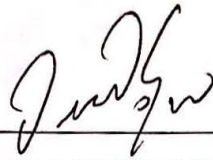
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

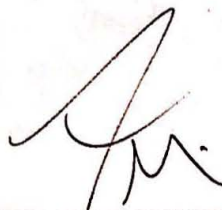
**"COMPARACIÓN DE ÉXITO AL CIERRE MEDICAMENTOSO DEL CONDUCTO ARTERIOSO CON DOSIS
ALTAS DE IBUPROFENO VÍA ORAL"**



DRA. VIRIDIANA GORBEA CHÁVEZ
Directora de Educación en Ciencias de la Salud
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DRA. IRMA ALEJANDRA CORONADO ZARCO
Profesora Titular del Curso de Especialización en Neonatología
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"



DR. ALFONSO DE JESÚS MARTÍNEZ GARCÍA
Director de Tesis
Instituto Nacional de Perinatología "Isidro Espinosa de los Reyes"

AGRADECIMIENTOS:

A MI FAMILIA POR SIEMPRE ESTAR APOYÁNDOME EN MIS DECISIONES

IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES:

1.- DR. ALFONSO DE JESÚS MARTÍNEZ GARCÍA

**CARDIÓLOGO PEDIATRA
ECOCARDIOGRAFISTA PEDIATRA
CARDIÓLOGO FETAL
MÉDICO ADSCRITO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

E. MAIL: alfonso.martinez@inper.gob.mx

2.- DRA.NAYARAHÍ CORONA MUÑOZ

**RESIDENTE DE NEONATOLOGÍA 5TO AÑO
INSTITUTO NACIONAL DE PERINATOLOGÍA**

E.MAIL: nayarahi@hotmail.com

TABLA DE CONTENIDO

<u>INTRODUCCIÓN</u>	<u>6</u>
<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	<u>8</u>
<u>JUSTIFICACIÓN</u>	<u>8</u>
<u>OBJETIVO GENERAL</u>	<u>9</u>
<u>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</u>	<u>9</u>
<u>MATERIAL Y METODOS</u>	<u>9</u>
UNIVERSO	10
CRITERIOS DE SELECCIÓN	10
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	10
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	10
CRITERIOS DE ELIMINACIÓN	10
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	10
<u>CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE CON REPERCUSIÓN HEMODINÁMICA</u>	<u>12</u>
<u>RESULTADOS</u>	<u>13</u>
<u>DISCUSIÓN</u>	<u>16</u>
<u>CONCLUSIÓN</u>	<u>17</u>
<u>ASPECTOS BIOÉTICOS</u>	<u>18</u>
<u>REFERENCIA</u>	<u>19</u>

“COMPARACIÓN DE ÉXITO AL CIERRE MEDICAMENTOSO DEL CONDUCTO ARTERIOSO CON DOSIS ALTAS DE IBUPROFENO VÍA ORAL”

INTRODUCCIÓN

El conducto arterioso permeable es la estructura vascular que se encarga de mantener el cortocircuito del sistema de alta resistencia (pulmonar) al sistema de baja resistencia (sistémica) perfundiendo así los órganos durante la vida fetal¹. Durante la vida intrauterina el 90% del gasto cardiaco pasa a través del conducto arterioso, este a su vez pasa hacia la aorta y la circulación sistémica, el otro 10% pasa a través de los pulmones. Al nacimiento se modifica la circulación para facilitar la hematosis. Para hacer esto posible, el conducto experimenta constricción y cierre funcional poco después del nacimiento en recién nacidos a término. El ochenta por ciento del conducto arterioso en recién nacidos a término cierra a las 48 horas de vida sin embargo, se ha observado que el fracaso de esta transición ocurre en su mayoría en los recién nacidos prematuros.²

Durante la vida fetal existen niveles altos de prostaglandinas (vasodilatadoras de conducto arterioso) y concentraciones más bajas de oxígeno (vasoconstrictoras) con lo cual el conducto arterioso se mantiene con permeabilidad. Al nacimiento la mayor concentración de oxígeno da lugar a una vasoconstricción y cierre funcional del conducto arterioso; posteriormente le sigue un cierre anatómico de 1 a 3 meses³

Los mecanismos normales de cierre ductal son menos efectivos en los recién nacidos prematuros y se asocian a factores como: (a) Mayor sensibilidad del ductus a las prostaglandinas en comparación con los recién nacidos a término (b) La sensibilidad a las prostaglandinas se mantiene durante un período más largo (c) Mayor incidencia de hipoxia y acidosis (d) Migración defectuosa del músculo liso que resulta en un cierre anatómico comprometido³

El conducto arterioso permeable está inversamente relacionado con la edad gestacional y el peso al nacer⁴. Koch et al menciona en un estudio realizado que el conducto arterioso puede

continuar permeable incluso a los 10 días de vida extrauterina hasta en el 40% de los prematuros extremos sin que exista repercusión clínica, datos radiológicos o complicaciones⁵ sin embargo Sellmer et al. informaron que el conducto arterioso permeable a las 72 h en bebés prematuros extremos se asocia con mayores probabilidades de complicación de la prematuridad (hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, displasia broncopulmonar) y mortalidad. En otro estudio observacional realizado por Noori et al. informaron un aumento de ocho veces en la mortalidad asociada con el conducto arterioso permeable después de controlar las comorbilidades asociadas⁶

El diagnóstico clínico de conducto arterioso permeable debe confirmarse con ecocardiograma antes de comenzar la terapia médica. Actualmente existen datos ecocardiográficos cuantitativos para clasificar el grado de repercusión hemodinámica del conducto arterioso lo que permite orientar el tratamiento de los pacientes.¹¹

La edad gestacional es un predictor para una respuesta favorable al tratamiento médico⁷. Se han estudiado diferentes medicamentos dentro de los cuales se han usado los antiinflamatorios no esteroideos, como la indometacina o el ibuprofeno, los cuales han demostrado ser efectivos para cerrar el conducto arterioso permeable, con diferencias en los efectos secundarios.

El ibuprofeno ha reducido los efectos secundarios en comparación con la indometacina, sobre la función renal inmadura, sobre la mortalidad y la morbilidad en lactantes de muy baja edad gestacional⁴ El ibuprofeno se metaboliza por el complejo del citocromo P450 y, más específicamente, por la subfamilia CYP2C9 y CYP2C8⁸ En contraste con la indometacina, el ibuprofeno no parece afectar el flujo sanguíneo mesentérico y tiene menos efecto sobre la función renal, sobre la perfusión, oliguria, y flujo sanguíneo cerebral. Se sugiere en varios estudios que el ibuprofeno puede tener algunos efectos citoprotectores en el tracto intestinal. Un metaanálisis reciente sugiere que el ibuprofeno puede estar asociado con una menor incidencia de enterocolitis necrosante en comparación con indometacina. Por el contrario, el ibuprofeno no parece tener los mismos efectos con hemorragia intraventricular ya que se ve un efecto protector con la indometacina **¡Error! Marcador no definido.**⁹. Desfrere *et*

al. planteo cual era la dosis más efectiva de ibuprofeno para el cierre ductal quién señaló que el régimen de dosis utilizado en la mayoría de los estudios (10mgkgd dosis única posterior 5 mgkgd cada 24hrs por 2 dosis) se basa en muy escasos datos farmacocinéticos. Sugirieron que un régimen de dosis altas de 20mgkgd dosis única posterior 10 mg cada 24hrs por 2 dosis podría lograr una mayor tasa de cierre en bebés más inmaduros (<27sdg) sin embargo aún se mantiene en estudio ¹⁰

La decisión de realizar una ligadura de conducto arterioso permeable de forma quirúrgica ha sido cuestionada, debido a su posible asociación con resultados neurológicos adversos, así como por riesgo de hemorragia, sepsis, choque y muerte ¹¹ por lo que se prefiere el tratamiento vía oral, ya que existe mucha controversia sobre el manejo óptimo de un ductus arterioso permeable sobre todo porque no parece reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad neonatal de forma importante. En los recién nacidos prematuros, especialmente en los nacidos en una edad gestacional de menos de 28 semanas. No se ha demostrado una relación causal entre un conducto arterioso permeable (hemodinámicamente significativo) y las complicaciones neonatales relacionadas con la hiperperfusión pulmonar y / o la hipoperfusión sistémica ¹²

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Hay un mayor éxito de cierre de conducto arterioso permeable a dosis alta de ibuprofeno vía oral en pacientes prematuros en el Instituto Nacional de Perinatología comparados con la dosis estándar vía oral?

JUSTIFICACIÓN

Existe un número significativo de pacientes que presentan complicaciones derivadas del conducto arterioso permeable. Particularmente los prematuros presentan una morbilidad asociada significativa. Actualmente en el Instituto se utilizan diversos esquemas para el

cierre farmacológico del conducto arterioso permeable y se atienden cerca de 1000 prematuros por año que equivalen a la tercera parte de la población neonatal en el INPer.

Se reconocen eventos adversos derivados del uso del ibuprofeno como la disfunción renal aguda, enterocolitis necrosante, trombocitopenia, hemorragia gastrointestinal. Por lo anterior se considera relevante conocer si existe una ventaja de utilizar dosis más altas de ibuprofeno en relación a las dosis estándar. Considerando que en nuestro país en la mayoría de los hospitales públicos no tenemos accesibilidad a ibuprofeno por vía intravenosa, así como mayor costo y menor beneficio en comparación con ibuprofeno vía oral¹³

OBJETIVO GENERAL

Comparar la efectividad del ibuprofeno para cierre del conducto arterioso permeable en prematuros a dosis estándar y dosis alta.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Comparar el éxito en el tratamiento a dosis estándar y alta de ibuprofeno dependiendo del grado de repercusión hemodinámica del conducto.
- 2) Comparar el éxito en el tratamiento a dosis estándar y alta de ibuprofeno de acuerdo a la edad gestacional.
- 3) Identificar la comorbilidad asociada con dosis estándar y altas de ibuprofeno.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio observacional, transversal, comparativo con revisión de expedientes de la población < 36 semanas de edad gestacional del Instituto Nacional de Perinatología. Se diagnosticaron a 212 pacientes con conducto arterioso permeable con datos repercusión hemodinámica en el periodo comprendido del 10 de enero de 2016 al 24 de Junio de 2019 de los cuales 99 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión (recibiendo tratamiento con

ibuprofeno independiente de la dosis) y 113 con criterios de exclusión (que hayan recibido tratamiento diferente a ibuprofeno, cardiopatía asociada o malformaciones congénitas), así como con criterios de eliminación fueron 14 pacientes (por no contar con expediente clínico completo).

UNIVERSO

Todos los recién nacidos prematuros menores a 36 semanas gestacionales que tuvieron diagnóstico mediante ecocardiograma de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica que recibieron tratamiento farmacológico con ibuprofeno.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- 1) Recién nacidos prematuros con diagnóstico de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica documentado mediante ecocardiograma.
- 2) Pacientes que recibieron esquema de tratamiento farmacológico para cierre del conducto arterioso a base de ibuprofeno vía oral dosis altas e ibuprofeno vía oral con dosis estándar

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- 1) Pacientes que hayan recibido otros fármacos para cierre de conducto arterioso (paracetamol e indometacina).
- 2) Pacientes con cardiopatía congénita asociada
- 3) Pacientes con malformaciones congénitas o síndromes genéticos

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no cuenten con expediente clínico completo

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis observacional, transversal, comparativo mediante tablas de 2 por 2. En este análisis se midió la asociación mediante la prueba de Chi-cuadrada con variables independientes. Se consideró un nivel de significancia del 5% ($p < 0.05$). Este análisis se realizó en SPSS versión 22.

CRITERIOS DE DEFINICIÓN DE CONDUCTO ARTERIOSO PERMEABLE CON REPERCUSIÓN HEMODINÁMICA

Se clasificó a los pacientes con conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica de acuerdo a los criterios descritos por El-Khuffash et al. Esta clasificación se hizo de acuerdo al diámetro del conducto, flujo pulmonar aumentado e hipoperfusión sistémica, con el fin de evaluar de manera más objetiva el grado de repercusión del conducto arterioso permeable. (Tabla 1)

Tabla 1.- Criterios para evaluar el grado de repercusión hemodinámica del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros ¹¹

Criterio Ecocardiográfico	A. Diámetro de CAP (mm)	B. Flujo pulmonar aumentado	C. Hipoperfusión Sistémica
Moderada (A+B y/o C)	1.5-3.0	Al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Ai/Ao: 1.5-2.0 • TRIV: 45-55 ms • E/A: 1.0 • GC: 300-400mlkgmin 	Flujo diastólico ausente en al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Ao Abdominal • Tronco Celiaco • ACM
Importante (A+B+C)	>3.0	Al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Ai/Ao: >2.0 • TRIV: <45 ms • E/A: >1.0 • GC: >400mlkgmin 	Flujo diastólico reverso en al menos 2 de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Ao Abdominal • Tronco Celiaco • ACM

Ai: Aurícula Izquierda, Ao: Aorta, TRIV: Tiempo de Relajación Isovolumétrica, E/A: relación onda E : onda A, GC: Gasto Cardíaco, ACM: Arteria Cerebral Media

La definición de las dosis de ibuprofeno utilizadas en este estudio se obtuvieron de las que se describieron en un metaanálisis reciente publicado en JAMA ¹³. Se definió como dosis estándar de ibuprofeno como 10 mg / kg seguido de 5 mg / kg administrados cada 24 horas para un total de 3 dosis (administración oral). Una dosis alta de ibuprofeno se definió como de 15 a 20 mg / kg seguido de 7.5 a 10 mg / kg administrados cada 24 horas para un total de 3 dosis (administración oral) (Tabla 2).

El éxito en el cierre farmacológico se definió como aquellos pacientes que presentaron cierre del conducto arterioso permeable documentado por ecocardiografía o disminución en el

grado de repercusión, de un estado hemodinámicamente significativo a un estado sin datos de repercusión hemodinámica.

Tabla 2.- Tabla de definiciones operacionales

Ibuprofeno altas dosis:	15 a 20 mg/kg dosis única posterior 2 dosis de 7.5 a 10 mg/kg cada 24hrs por vía oral.
Ibuprofeno dosis estándar:	10mg/kg dosis única posterior 2 dosis de 5 mg/kg cada 24hrs por vía oral.
Éxito en el cierre farmacológico:	Cierre del conducto arterioso permeable documentado por ecocardiografía o disminución en el grado de repercusión, de un estado hemodinámicamente significativo a un estado sin datos de repercusión hemodinámica
Falla en el tratamiento:	Paciente que no presentó cierre de conducto arterioso permeable y requirió tratamiento quirúrgico posterior a tratamiento farmacológico

Tabla 3.- Características de la población de estudio

Características	n=99
Sexo:	
Niñas	47 (47%)
Niños	52 (53%)
Edad gestacional (SDG)	30.4 ± 2.39
Peso al nacer (gr)	1474± 40.2
Edad al diagnóstico de CAP (días)	6.8 ± 7.5
Edad al inicio del tratamiento de CAP (días)	7.5 ± 5.41
Repercusión hemodinámica al diagnóstico	
Ligera	16 (16%)
Moderada	73 (74%)
Importante	10 (10%)

RESULTADOS

Se encontraron 212 pacientes con diagnóstico de conducto arterioso permeable en el periodo comprendido del 10 de enero de 2016 al 24 de junio de 2019 de los cuales cumplieron los criterios de inclusión 99 pacientes.

En la población de estudio predominó el sexo masculino (53%). La edad gestacional promedio fue de 30.4 semanas de gestación. La edad promedio en la que se realizó el diagnóstico fue a los 6.8 días de vida. La edad promedio cuando se inicio el tratamiento fue a los 7.5 días de vida. (Tabla 3)

Se clasificó a los pacientes en dos grandes grupos de acuerdo a la dosis de ibuprofeno que recibieron: 42 pacientes recibieron dosis altas y 57 recibieron dosis estándar. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al peso, edad gestacional, y grado de repercusión hemodinámica del conducto arterioso por lo que se consideró que ambos grupos eran comparables. Las características de los recién nacidos pertenecientes a ambos grupos se describen en la Tabla 4.

En cuanto a las comorbilidades asociadas que presentaron los pacientes durante su hospitalización se observó un mayor predominio de enterocolitis necrosante en el grupo que recibió dosis estándar de ibuprofeno (Tabla 5)

No se encontraron diferencias significativas en cuanto al día de vida en el que se inició el tratamiento farmacológico entre los grupos y tampoco se observó diferencia significativa en cuanto a los pacientes que recibieron dos ciclos de tratamiento farmacológico (Tabla 6).

El análisis estadístico no mostró una diferencia significativa en el éxito en el cierre farmacológico entre el grupo que recibió dosis altas de ibuprofeno y el grupo que recibió dosis estándar (Figura 1). Los pacientes que no presentaron éxito en el cierre farmacológico fueron llevados a cierre quirúrgico.

Se observó en general que el ibuprofeno vía oral es un tratamiento efectivo para el cierre del conducto arterioso encontrando en nuestra serie un 82% de éxito independientemente de las dosis.

Tabla 4.- Características de los pacientes según la dosis de tratamiento de ibuprofeno que recibieron.

	Altas dosis de ibuprofeno	Dosis estándar de ibuprofeno
Pacientes	n:42	n:57
Clasificación de acuerdo a peso al nacer		
- Peso bajo (<2500grs)	5	27
- Peso muy bajo (<1500grs)	23	23
- Extremadamente bajo (<1000grs)	14	7
Clasificación de acuerdo a edad gestacional		
- Pretérmino tardío (32-36sdg)	20	16
- Muy prematuro (28-32sdg)	21	35
- Prematuro extremo (<28sdg)	1	6
Grado de repercusión de conducto medido por ecocardiograma según grupo de tratamiento		
- Ligero	7 (16.6%)	11 (19.2%)
- Moderada	33 (78.5%)	39 (68.4%)
- Severa	2 (4.5%)	7 (12.2%)

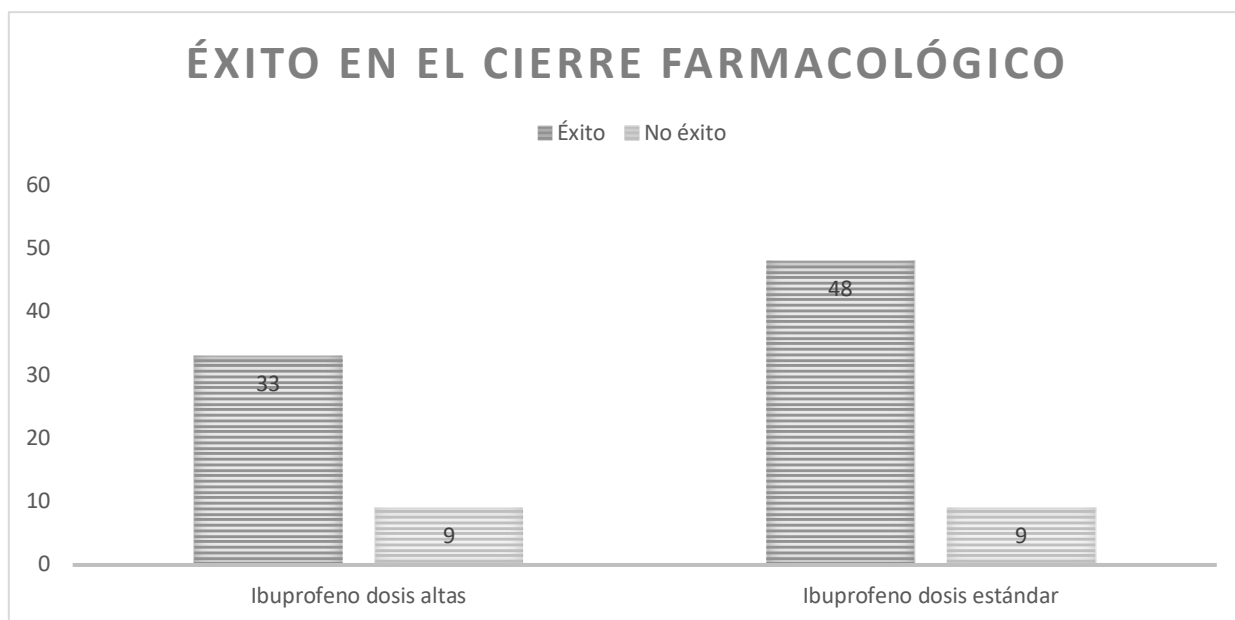
Tabla 5.- Clasificación de acuerdo a dosis de Ibuprofeno y relación con comorbilidades

Comorbilidades	Ibuprofeno altas dosis (n:42)	Ibuprofeno dosis estandar (n:57)	P:
Sepsis	24	31	0.57
Enterocolitis necrosante	2	14	.007
Hipertensión pulmonar	0	2	0.42
Hemorragia intraventricular	14	19	0.58
Falla renal	0	3	0.18
Retinopatía del prematuro	15	21	0.44
Hemorragia pulmonar	0	1	0.57

Tabla 6.- Clasificación de acuerdo a dosis de ibuprofeno

	Dosis altas de ibuprofeno (n:42)	Dosis estándar de ibuprofeno (n:57)	
Inicio de tratamiento de acuerdo a días de vida	8.3	7.4	
Ciclos de Ibuprofeno			
- 1er ciclo	42	57	
- 2do ciclo	23	12	
Cierre exitoso	33	48	P: 0.16
Tratamiento quirúrgico	9	9	P:0.32

Figura 1.-Éxito en el cierre farmacológico



DISCUSIÓN

En Souvik Mitra et al. Realizaron un metaanálisis 2018 en el que incluyeron 4802 pacientes. En dicho estudio se encontró que las dosis altas de ibuprofeno vía oral tenían un mejor resultado en cuanto al cierre del conducto arterioso en comparación a las dosis estándar.¹³

En nuestro estudio no se observó una diferencia significativa en cuanto al éxito en el cierre farmacológico de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica entre el grupo de pacientes que recibió ibuprofeno a dosis altas y el grupo que recibió dosis estándar. Es probable que la muestra estudiada no fue lo suficientemente grande por lo que sería importante incluir un mayor número de pacientes en ambos grupos.

Es importante señalar que los pacientes que recibieron altas dosis de ibuprofeno no presentaron mayor número de comorbilidades en comparación con el grupo de pacientes que recibieron dosis estándar. Este hallazgo tiene relevancia en cuanto a que el uso de dosis altas de ibuprofeno no confiere mayor riesgo de comorbilidades asociadas. Un hallazgo que llama la atención es que los pacientes que recibieron altas dosis de ibuprofeno presentaron menos enterocolitis necrosante que los pacientes que recibieron dosis estándar, aunque no es posible explicar este fenómeno pueden existir otras variables que no estemos considerando.

CONCLUSIÓN

En el estudio actual no hubo diferencia significativa en cuanto al éxito en el cierre farmacológico de conducto arterioso permeable con repercusión hemodinámica entre el grupo de pacientes que recibió ibuprofeno a dosis altas y el grupo que recibió dosis estándar. Son necesarias series más grandes de pacientes para poder determinar si existe algún beneficio entre las diferentes dosis de ibuprofeno vía oral. En general se observó que el ibuprofeno vía oral es un tratamiento efectivo para el cierre del conducto arterioso encontrando en nuestra serie un 82% de éxito independientemente de las dosis.

El número de comorbilidades que se presentó con altas dosis de ibuprofeno en comparación con dosis estándar no fue mayor por lo que podemos concluir que utilizar dosis altas no representa un mayor riesgo para el paciente prematuro.

ASPECTOS BIOÉTICOS

Este es un estudio observacional sin riesgo de acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud.

REFERENCIA

- ¹ Rajiv Aggarwal, Anurag Bajpai, Ashok K. et al. Patent ductus arteriosus in preterm neonates. *The Indian Journal of Pediatrics* 2012; 68: 981-984
- ² . Schena F, Ciarmolli E, Mosca F. Patent ductus: Wait and see? *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24 Suppl 3:2-4.
- ³ Chiruvolu A, Jaleel M. Pathophysiology of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Human Dev.* 2009; 85:143-6.
- ⁴ Isabelle Mercanti, Isabelle Ligi, Farid Boubred et al. Ibuprofen the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: what we know, what we still do not know. *Current Pharmaceutical Design.* 2012; 18: 3007-3018
- ⁵ Koch J, Hensley G, Roy L, et al. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at birth weight of 1000 g or less. *Pediatrics.* 2006; 117:1113-21.
- ⁶ Shahab Noori, Michael McCoy, Philippe Friedlich, et al. Failure of Ductus Arteriosus Closure Is Associated with Increased Mortality in Preterm Infants. *Pediatrics.* 2009; 123: 981- 984
- ⁷ Kaur S, Stritzke A, Soraisham et al. Does Postmenstrual Age Affect Medical Patent Ductus Arteriosus Treatment Success in Preterm Infants? Effect of PMA on Response to Medical PDA Treatment. *Am J Perinatol.* 2019
- ⁸Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65:629-36.
- ⁹ ClymanRI, CoutoJ, MurphyGM. Patent ductus arteriosus: are current neonatal treatment options better or worse than no treatment at all? *Seminary Perinatology.* 2012; 36:123-129
- ¹⁰ Dani C, Vangi V, Bertini G, et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: A randomized controlled study. *Clinic Pharmacology.* 2012; 91:590-6.
- ¹¹ Afif F. El-Khuffash, Amish Jain, and Patrick J. McNamara, MD Ligation of the Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: Understanding the Physiology. *The journal of pediatrics* 2013; 162: 1100- 1106
- ¹² Tim Hundscheid, Wes Onland, Bart van Overmeire, et al. Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: a multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial) *BMC Pediatrics* 2018; 18:262

¹³ Souvik Mitra, MD; Ivan D. Florez , Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants A Systematic Review and Meta-analysis, JAMA. 2018; 319: 1221- 1238