



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN ESTUDIO DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS
SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**“EXPERIENCIA EN EL CIERRE QUIRÚRGICO DEL CONDUCTO ARTERIOSO
EN RECIÉN NACIDOS DE PRETÉRMINO POR EL SERVICIO DE CIRUGÍA
PEDIÁTRICA EN EL HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS”**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:
DR. ALBERTO DELGADO PORRAS**

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:
CIRUGÍA PEDIÁTRICA**

**ASESOR DE TESIS:
DR. JORGE ENRIQUE SAMANO POZOS**

NO. DE REGISTRO DE PROTOCOLO

524.2015



CIUDAD DE MÉXICO 2016



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.

DR. DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARAIZA
COORD. DE ENSEÑAZA E INVESTIGACIÓN

DR. GUILBALDO PATIÑO CARRANZA
JEFE DE ENSEÑANZA

DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO
JEFE DE INVESTIGACION

DR. GUILLERMO GONZALEZ ROMERO
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

DR. JORGE ENRIQUE SAMANO POZOS
ASESOR DE TESIS

**“EXPERIENCIA EN EL CIERRE QUIRÚRGICO DEL CONDUCTO ARTERIOSO EN RECIÉN
NACIDOS DE PRETÉRMINO POR EL SERVICIO DE CIRUGÍA PEDIÁTRICA EN EL HOSPITAL
REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS”**

SERVICIO CIRUGÍA PEDIÁTRICA

**HOSPITAL REGIONAL
“LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS”
I.S. S. S. T. E**

No. De Registro de Protocolo

524.2015

Año 2016

AGRADECIMIENTOS

A mi esposa Erika que ha sido el impulso durante esta etapa y uno de los principales pilares para la culminación de la misma. Por haber invertido tiempo, esfuerzo y parte de su vida a mi lado para uno de los muchos triunfos que cosecharemos.

A mis padres porque estuvieron apoyándome en los momentos más críticos de mi carrera y de mi vida.

A Dios quién siempre guió mi camino, me dió fuerzas para seguir adelante. Me enseñó a encarar las adversidades sin perder nunca la fé.

A mis maestros quienes siempre se preocuparon por mi formación y mi desarrollo profesional.

ÍNDICE

RESUMEN.....	7
ABSTRACT.....	8
INTRODUCCIÓN.....	9
JUSTIFICACION.....	11
OBJETIVOS.....	12
MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
RESULTADOS.....	14
GRÁFICOS.....	15
DISCUSION.....	17
CONCLUSIONES.....	18
BIBLIOGRAFÍA.....	19

Resumen

Introducción

El conducto arterioso permeable (CAP) es la cardiopatía congénita más frecuente fundamentalmente en recién nacidos pretérmino (RNPT). Un CAP grande (>1.5 mm de diámetro) con cortocircuito de izquierda a derecha en recién nacidos de muy bajo peso al nacer (RNMBP) puede producir edema pulmonar, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), hemorragia pulmonar y aumenta el riesgo de displasia broncopulmonar.

El manejo farmacológico con indometacina, ibuprofeno o paracetamol es exitoso en un 75 a 80%. El manejo quirúrgico con ligadura se reserva para pacientes con fallo al tratamiento médico y que persisten con repercusión cardiopulmonar.

El objetivo de este trabajo es demostrar que es posible realizar cierre quirúrgico del CAP en RNPT por parte del Servicio de Cirugía Pediátrica en un Hospital General.

Material y Métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal en donde se analizaron los antecedentes, evolución clínica y manejo quirúrgico de los pacientes con diagnóstico de CAP durante el periodo de enero de 2012 a diciembre 2015.

Se incluyeron a los pacientes que cumplieran los siguientes criterios: a) Recién nacidos de pretérmino, b) Falla al cierre farmacológico, c) Ecocardiograma con conducto mayor a 1.5 mm y d) Conducto arterioso hemodinámicamente inestable.

El abordaje quirúrgico se llevó a cabo mediante toracotomía posterolateral izquierda con disección extrapleural y cierre del CAP con doble ligadura de seda 3-0.

Resultados

Se estudiaron a 25 pacientes (16 femeninos y 9 masculinos), la edad gestacional fue de 28 a 34 semanas, el peso osciló entre 750 y 1800 gr. El diagnóstico se confirmó mediante la realización de ecocardiograma. El cierre quirúrgico se realizó entre 10 y 21 días de VEU, todos con falla al manejo farmacológico. El tiempo quirúrgico fue de 45 a 90 minutos. No se presentaron complicaciones ni muertes relacionadas con el procedimiento quirúrgico. Todos los pacientes se extubaron en promedio a los 2 a 4 días del período postoperatorio.

Conclusiones

El cierre quirúrgico del CAP es un procedimiento reproducible, el cual se puede llevar a cabo en un Hospital Regional que cuente con Cirujanos Pediatras capacitados. Las complicaciones son mínimas y el tiempo quirúrgico es mínimo para tratarse de un abordaje extrapleural. La mortalidad y complicaciones relacionadas al evento quirúrgico fueron nulas.

Palabras claves: conducto arterioso permeable, recién nacido pretérmino.

Abstract

Background

Patent ductus arteriosus (PDA) is the most common congenital primarily in preterm infants. A large PDA (> 1.5 mm in diameter) with left to right shunt in infants with very low birth weight (VLBW) can cause pulmonary edema, congestive heart failure (CHF), pulmonary hemorrhage and increases the risk of bronchopulmonary dysplasia.

Pharmacological treatment with indomethacin, ibuprofen or acetaminophen is successful in a 75 to 80%. Surgical management ligation is reserved for patients with failure to medical treatment and persist with cardiopulmonary repercussion.

The aim of this study is to demonstrate that is possible to perform surgical closure of PDA in preterm infants by the service of Pediatric Surgery in General Hospital.

Methods

A retrospective, observational, descriptive and longitudinal study was done. Background, clinical course and surgical management of 25 patients with a diagnosis of CAP were analyzed. Patients who met the following criteria were included: a) Preterm infants, b) Failure to pharmacological closure, c) Echocardiogram with duct more than 1.5 mm and d) Ductus arteriosus hemodynamically unstable. The surgical approach was performed by left posterolateral thoracotomy with extrapleural dissection and closure of PDA with double 3-0 silk ligature.

Results

We studied 25 patients (16 female and 9 male), gestational age was 28-34 weeks, the weight was between 750 and 1800 gr. The diagnosis was confirmed by echocardiogram in 100% of patients. Surgery was performed between 10 and 21 days of extrauterine life, all with pharmacological closure failure. The surgical time was 45-90 minutes. There were no complications neither surgical mortality. All patients were extubated at an average of 2-4 days postoperatively.

Conclusions

Surgical closure of PDA is a reproducible procedure, which can be carried out in a Regional Hospital that has trained Pediatric Surgeons. Complications are minimal and surgical time is minimal to be an extrapleural approach. Mortality and complications related to the surgical event were nil.

Key words: patent ductus arteriosus, preterm infants.

Introducción

El conducto arterioso permeable (CAP) es la cardiopatía congénita más frecuente fundamentalmente en recién nacidos pretérmino (RNPT), considerado como remanente del sexto arco aórtico izquierdo. Afecta a un 45% de los neonatos con peso al nacimiento menor a 1750 gr y cerca del 80% de los neonatos con peso menor a 1200 gr.^{1,2} A pesar de que el cierre espontáneo del CAP ocurre aproximadamente en el 34% de los neonatos con peso extremadamente bajo al nacimiento (PEBN < 1000 gr) entre los 2 y 6 días de vida extrauterina (VEU), y en la mayoría de los neonatos con peso muy bajo al nacimiento (PMBN <1500 gr) dentro del primer año de vida; del 60-70% de los pretérminos de 28 semanas de gestación (SDG) reciben ya sea manejo médico o quirúrgico.³

Algunos otros factores contribuyen a una mayor incidencia de CAP como la exposición prenatal a sulfato de magnesio, hijo de madre diabética, embarazo múltiple, infección posnatal, aporte excesivo de líquidos durante la primera semana de vida, fototerapia, presencia de síndrome de distress respiratorio y restricción en el crecimiento intrauterino.^{4,5}

La magnitud del cortocircuito de izquierda a derecha a través del CAP depende de la diferencia de presiones entre las circulaciones sistémica y pulmonar y el tamaño del conducto. Entre más grande la diferencia, más grande será el cortocircuito.^{6,7} El incremento del flujo sanguíneo pulmonar conlleva a un incremento en el retorno venoso hacia la aurícula y ventrículo izquierdo (precarga aumentada).⁸

El CAP persiste en una amplia variedad de tamaños y configuraciones. Usualmente el cabo aórtico es más largo que el pulmonar, lo que resulta en una configuración cónica. El tamaño, la configuración y la relación con las estructuras adyacentes son importantes para determinar la resistencia al flujo sanguíneo (magnitud del cortocircuito) así como para el cierre quirúrgico.^{9,10}

La clasificación de Krichenko et al, es la siguiente:

- A ("cónica"): cabo aórtico bien definido y estenosis cerca del cabo pulmonar.
- B ("ventana"): corto en longitud
- C ("tubular"): sin estenosis
- D ("complejo"): múltiples estenosis
- E ("alargado"): estenosis a lado del borde anterior de la tráquea

El incremento en el retorno sanguíneo hacia el corazón izquierdo ocasiona un incremento en la presión al final de la diástole de la aurícula izquierda (AI) y ventrículo izquierdo (VI). El VI como compensación incrementa el volumen sistólico y eventualmente existe hipertrofia para normalizar la tensión de la pared.¹²

También ocurren adaptaciones neuroendocrinas, con incremento de la actividad simpática y circulación de catecolaminas que conllevan a un incremento de la contractilidad y ritmo cardiaco.^{13,14}

Tras una larga exposición al cortocircuito de izquierda a derecha favorece a cambios morfológicos en la vasculatura pulmonar, incluyendo: hipertrofia medial arterial, proliferación y fibrosis de la íntima y eventualmente obliteración de las arteriolas y capilares pulmonares que conlleva a un incremento de la resistencia vascular pulmonar.^{15,16}

Cuando la resistencia vascular pulmonar excede a la sistémica, el cortocircuito se vuelve de derecha a izquierda, lo que se conoce como síndrome de Eisenmenger.¹⁵

Los RNPT tienen una menor distensibilidad del VI, así un CAP hemodinámicamente significativo (CAPhs) con cortocircuito de izquierda a derecha (>50% del gasto del VI) puede disminuir el flujo sanguíneo sistémico y generar hipotensión, falla renal y acidosis metabólica.¹⁶

El incremento del flujo sanguíneo pulmonar aumenta la presión hidrostática en los capilares pulmonares y esto asociado con el descenso de la presión oncótica puede generar edema pulmonar y hemorragia pulmonar. En los RNPT con CAPhs, en un periodo de 7 a 10 días de VEU, desarrollan edema pulmonar y signos de ICC. ^{16,17}

El principal hallazgo que se encuentra a la exploración física es un soplo continuo, localizado en el segundo espacio intercostal línea medio-clavicular, referido como soplo en “máquina de vapor”. El soplo se irradia hacia parte inferior del esternón del lado izquierdo. Ocasionalmente se ausculta un desdoble del segundo ruido cardiaco a nivel del ápex cardiaco en pacientes con cortocircuito moderado. Los pulsos periféricos son prominentes o “saltones”. Los pacientes con síndrome de Eisenmenger están cianóticos. ¹⁸

Dependiendo del tamaño del conducto y del grado de cortocircuito la radiografía de tórax puede ser normal o se puede observar cardiomegalia a expensas de cavidad izquierdas y aumento del flujo pulmonar. ¹⁸

El electrocardiograma demuestra taquicardia sinusal o fibrilación atrial, hipertrofia VI y crecimiento de la AI. En pacientes con CAP grande e incremento de la presión de la arteria pulmonar, se observa crecimiento de la aurícula derecha (AD) e hipertrofia biventricular. ^{18,19}

El ecocardiograma es el estudio de elección para confirmar la presencia del CAP. Se utiliza para clasificarlo en conducto arterioso silente, pequeño, moderado o severo. También se utiliza para identificar y evaluar la asociación de otros defectos cardiacos.

El ecocardiograma bidimensional muestra la geometría del conducto. El eco Doppler se usa para determinar el grado de cortocircuito. ²⁰

Un CAP grande (>1.5 mm de diámetro) con cortocircuito de izquierda a derecha en neonato con PEBN puede producir: hemorragia intraventricular (HIV), leucomalacia periventricular, edema pulmonar, ICC, hemorragia pulmonar y aumenta el riesgo de displasia broncopulmonar. ^{20,21}

El manejo farmacológico con indometacina, ibuprofeno o paracetamol es exitoso en un 75 a 80%. Dentro de efectos adversos de estos medicamentos encontramos: oliguria, aumento de creatinina sérica, sangrado gastrointestinal, perforación, enterocolitis necrotizante (ECN), alteraciones hidroelectrolíticas, elevación de enzimas hepáticas. ²⁰

La dosis de indometacina es de 0.1 mg/kg/dosis intravenoso (IV) por 3 dosis. Para el ibuprofeno IV o vía oral (VO), se da una primera dosis a 10 mg/kg seguida de 2 dosis a 5 mg/kg. El paracetamol ya sea IV o VO, se da de 10-15 mg/kg/dosis cada 6 horas por 48 a 72 horas. ²¹

El fallo al tratamiento médico es de un 25-30% y este se presenta con mayor frecuencia en: a) Neonatos con PEBN, b) RN no expuestos a esteroides antenatales, c) RN expuestos a indometacina previo al nacimiento y corioamnionitis, d) RN con distress respiratoria severo, e) Presencia de plaquetopenia < 100,000/ μ l. ^{20,21}

El manejo quirúrgico con ligadura se reserva para pacientes que persisten sintomáticos después de dos ciclos de manejo farmacológico. Las complicaciones de la cirugía incluyen: hemorragia, neumotórax, quilotórax, desgarro ductal, lesión del laríngeo recurrente con parálisis de cuerdas vocales, infección de la herida. ²¹

Justificación

El cierre quirúrgico del conducto arterioso es un procedimiento reproducible, que se puede llevar a cabo por Cirujanos Pediatras capacitados; por lo cual este trabajo trata de demostrar que el Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos cuenta con personal capacitado para obtener resultados muy favorables para estos pacientes.

Objetivos

General:

Demostrar que es posible realizar el cierre quirúrgico del conducto arterioso permeable en recién nacido de pretérmino por parte del servicio de Cirugía Pediátrica en un Hospital Regional.

Específicos:

- 1.- Establecer la incidencia de esta patología.
- 2.- Determinar el tiempo quirúrgico.
- 3.- Evaluar la evolución clínica de los pacientes postoperados.
- 4.- Reconocer las complicaciones postquirúrgica inmediatas, mediatas y tardías del cierre quirúrgico.

Material y Métodos

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y longitudinal en donde se analizaron los antecedentes, evolución clínica y manejo quirúrgico de 25 pacientes con diagnóstico de CAP durante el periodo de enero 2012 a diciembre 2015.

Los criterios de inclusión fueron:

- a) Recién nacidos de pretérmino
- b) Falla al cierre farmacológico
- c) Ecocardiograma con conducto mayor a 1.5 mm
- d) Conducto arterioso hemodinámicamente inestable

Los criterios de exclusión fueron:

- a) Sepsis
- b) ECN
- c) Insuficiencia renal
- d) Plaquetopenia ($< 100,000/\mu\text{l}$)
- e) Cardiopatía congénita compleja dependiente de conducto

El abordaje quirúrgico se realizó por toracotomía posterolateral izquierda con disección extrapleural y cierre del CAP con doble ligadura de seda 3-0 en todos los casos.

Resultados

Se estudiaron a 25 pacientes (16 femeninos y 9 masculinos) (Gráfica 1), de un total de 603 pacientes ingresados a la UCIN durante el periodo de estudio, de los cuales 420 eran pacientes prematuros.

Las semanas de gestación de los pacientes estudiados fueron de 28 a 34 semanas. con una media de 31 SDG. (Gráfica 2).

Los pesos registrados fueron de 750 a 1800gr, con una media de 1377.2 gr. La distribución de los pesos de establecen en la Tabla 1.

El diagnóstico se confirmó mediante la realización de ecocardiograma en el 100% de los pacientes.

El tiempo de VEU en el que se realizó la cirugía fue entre 10 y 21 días, todos con falla al manejo médico.

El tiempo quirúrgico reportado fue de 45 a 90 minutos, con una media de 60 minutos. (Gráfica 3).

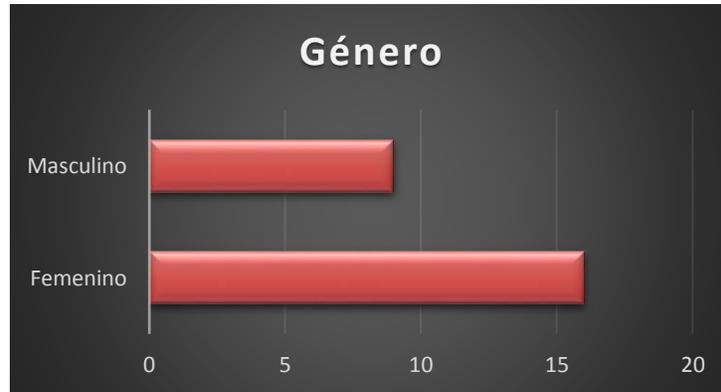
No se presentaron complicaciones relacionadas al procedimiento quirúrgico. Por tratarse de un abordaje extrapleural, no se colocó sonda pleural a ningún paciente.

Todos los pacientes se extubaron de 2 a 4 días del período postoperatorio. Ningún paciente falleció.

Los pacientes en su última revisión médica, mantenían una adecuada evolución clínica.

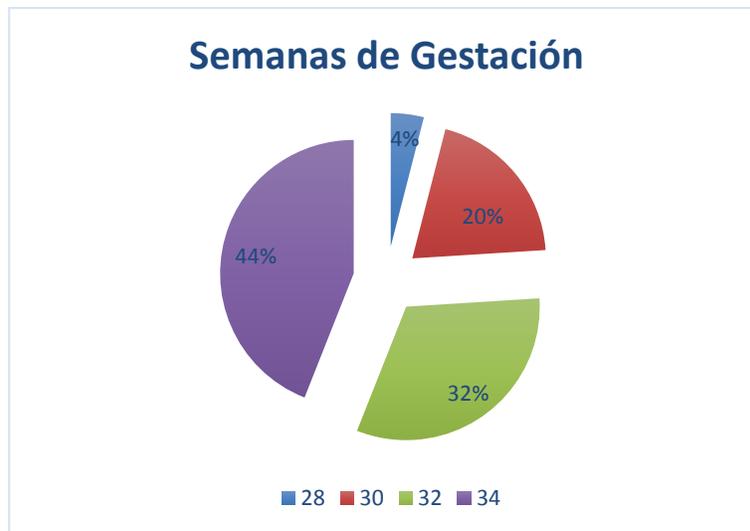
GRÁFICOS

Gráfica 1: Relación en base al género



Fuente: Expediente clínico

Gráfica 2: Relación de la SDG de los pacientes con PCA



Fuente: Expediente clínico

Tabla 1: Distribución de pesos (gr)

750	1
900	2
950	2
1300	1
1400	2
1450	1
1500	2
1650	4
1700	2
1750	3
1800	5

Fuente: Expediente clínico

Gráfica 3: Relación del tiempo quirúrgico



Fuente: Expediente clínico

Discusión

En este estudio los pacientes postoperados de ligadura del CAP, experimentaron mejoría clínica importante, lo que no difiere de la literatura internacional.

En el estudio de Mellander et al ⁹, se encontró que el fallo al tratamiento farmacológico en neonatos con compromiso cardiopulmonar resultaba en mayor tiempo de soporte ventilatorio después de la ligadura del CAP; sin embargo en nuestro estudio se demostró lo contrario.

Porque la ligadura quirúrgica es un procedimiento efectivo y definitivo asociado con baja mortalidad, cuando está indicado, la ligadura oportuna sin demora en el tiempo de exposición al CAPhs en RN con PEBN se debe considerar. ^{2,6}

En los estudios de Youn et al y Lee et al ^{1,8}, se estudiaron las consecuencias del cierre quirúrgico tardío del CAP en RNPT y concluyeron que el cierre temprano (< de 3 semanas de VEU) se asocia con un retraso menor en la alimentación total por vía oral e incremento en el crecimiento corporal en comparación con el cierre tardío (> de 3 semanas de VEU).

El tiempo ideal para la ligadura del CAP no solo depende de la edad postnatal, sino que también del momento en el que se desarrolle el CAPhs, el tiempo de exposición a estos cambios hemodinámicos y el daño a otros órganos que esto conlleva. ^{5,10} En general, una sobrecirculación pulmonar puede producir importantes morbilidades como EPC, ECN y falla renal.

En dos ensayos aleatorios controlados que se realizaron por Cotton et al y Kappa et al ¹¹ respectivamente, se encontró que la ligadura del CAP disminuye la necesidad de soporte ventilatorio, mientras que el daño pulmonar ocurre en los pacientes sin ligadura del CAP y que desarrollan ICC. En conclusión, cuando se encuentra un CAPhs, este debe de cerrarse quirúrgicamente para reducir todas estas morbilidades.

En nuestro estudio, se demostró que la ligadura del CAP por abordaje extrapleural, es seguro sin ninguna complicación postoperatoria. Así mismo, también se disminuyó el tiempo de soporte ventilatorio, mejoría en la alimentación y crecimiento, disminución en la estancia intrahospitalaria.

Conclusiones

- 1.- El cierre quirúrgico con ligadura del CAP es un procedimiento reproducible, el cual se puede llevar a cabo en un Hospital Regional que cuente con Cirujanos Pediatras capacitados.
- 2.- Las complicaciones son mínimas y el tiempo quirúrgico es breve para tratarse de un abordaje extrapleurales.
- 3.- La mortalidad y complicaciones relacionadas al evento quirúrgico fueron nulas.
- 4.- Se redujeron las complicaciones secundarias a CAPhs como lo son: HIV, ECN, enfermedad pulmonar crónica (EPC). También se disminuyó el tiempo de intubación en estos pacientes.
- 5.- Nuestro estudio demostró que el cierre quirúrgico con ligadura es seguro, sin ninguna complicación postoperatoria en nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Youn Y, Moon So Ch, Kim Y, et al. Management of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Pediatr Cardiol*, 2014; 35:793–797.
2. Bhat B, Gas U. Management of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants. *Indian J Pediatr*, 2015; 82:53–60.
3. Tashiro J, Wang B, Sola J, et al. Patent ductus arteriosus ligation in premature infants in the United States. *J Surgical Research*, 2014; 190: 613-622.
4. Shannon E, Hamrick G, Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*, 2010; 125:1020-1030.
5. Lazzarin O, Menesses C, Rassi R. et al. Ligadura quirúrgica del conducto arterioso permeable por minitoracotomía. *Arch Argent Pediatr*, 2005; 103:247-250.
6. Leon-Wyss J, Vida V, Veras O. Modified Extrapleural Ligation of Patent Ductus Arteriosus: A Convenient Surgical Approach in a Developing Country. *Ann Thorac Surg*, 2005; 79:632–635.
7. Heuchan AM, Hunter L, Young D. Outcomes following the surgical ligation of the patent ductus arteriosus in premature infants in Scotland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2012; 97:F39-FF44.
8. Lee LC, Tillett A, Tulloh R, et al. Outcome following patent ductus arteriosus ligation in premature infants: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr*, 2006; 15:1-6.
9. Mellander M, Leheup B, Lindstrom DP, et al. Recurrence of symptomatic patent ductus arteriosus in extremely premature infants treated with indomethacin. *J Pediatr*, 1984; 105:138-143.
10. Staines H, Fuentes M, Staines R. Tratamiento quirúrgico del conducto arterioso persistente. Experiencia de 21 años en un Hospital General. *Rev Mex Cir Ped*, 2005; 1: 39-45.
11. Kaapa P, Lanning P, Koivisto M. Early closure of patent ductus arteriosus with indomethacin in preterm infants with idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Paediatr Scand*, 1983; 72: 179-184.
12. Schneider D, Moore J. Patent Ductus Arteriosus. *Circulation*, 2006; 114:1873-1882.
13. Khositseth A, Muangyod N, Nuntnarumit P. Perfusion index as a diagnostic tool for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Neonatology*, 2013; 104:250–254.
14. Bhat R, Fisher E, Raju TNK, Vidyasagar D. Patent ductus arteriosus: recent advances in diagnosis and management. *Pediatr Clin North Am*, 1982; 29:1117–36.
15. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 7:CD004213.
16. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, et al. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med*, 1976; 295:526–529.
17. Shimada S, Kasai T, Hoshi A, et al. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int*, 2003; 45: 255–262.
18. Herrman K, Bose C, Lewis K, et al. Spontaneous closure of the patent ductus arteriosus in very low birth weight infants following discharge from the neonatal unit. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2009; 94:F48–F50.
19. Hoffman JIE, Kaplan S. The incidence of congenital heart disease. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39:1890–1900.
20. Merrit TA, DiSessa TG, Feldman BH, et al. Closure of patent ductus arteriosus with ligation and indomethacin: A consecutive experience. *J Pediatr*, 1978; 93:639-646.
21. Gallardo A, González JM, Piña MA, et al. Experiencia en el cierre quirúrgico de ducto arterioso permeable en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) de un hospital de segundo nivel en Guadalajara, Jalisco, México. *Bol Med Hosp Infant Mex*, 2010;67: 128-132.