



INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES
UNIVERSIDAD AUTONOMA DEL ESTADO DE AGUASCALIENTES
CENTENARIO HOSPITAL MIGUEL HIDALGO

TESIS

FACTORES PRONOSTICOS PARA EL CIERRE DE LA PERSISTENCIA DEL
CONDUCTO ARTERIOSO

PRESENTA:

Dra. Laura Ailine Magaña Ortiz

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

TUTORES:

Dra. Julieta González Palacios

Médico Especialista en Cardiología Pediátrica

Aguascalientes, Ags, Enero 2013



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA
DE AGUASCALIENTES

LAURA AILINE MAGAÑA ORTIZ
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
P R E S E N T E

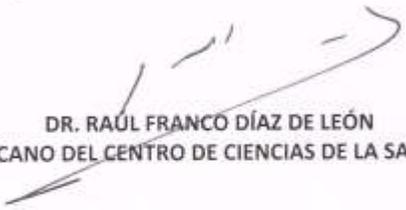
Por medio de la presente se le informa que en cumplimiento de lo establecido en el Reglamento General de Docencia en el Capítulo XVI y una vez que su trabajo de tesis titulado:

“FACTORES PRONOSTICOS PARA EL CIERRE DE LA PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO”

Ha sido revisado y aprobado por su tutor y consejo académico, se autoriza continuar con los trámites de titulación para obtener el grado de:
Especialista en Pediatría

Sin otro particular por el momento me despido enviando a usted un cordial saludo.

ATENTAMENTE
“SE LUMEN PROFERRE”
Aguascalientes, Ags., 14 de Enero de 2013.



DR. RAÚL FRANCO DÍAZ DE LEÓN
DECANO DEL CENTRO DE CIENCIAS DE LA SALUD

c.c.p. C. P. Ma. Esther Rangel Jiménez / Jefe de Departamento de Control Escolar
c.c.p. Archivo





**PROGRESO
para
todos**

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES

AUTORIZACIONES

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA

Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del Centenario Hospital Miguel
Hidalgo

DRA. LUCILA MARTINEZ MEDINA

Jefe del Departamento de Pediatría

DRA. OFELIA TORRES CORONADO

Jefa de enseñanza del Departamento de Pediatría



www.aguascalientes.gob.mx/HospitalHidalgo/
C. Galeana Sur 465, Colonia Obraje | Aguascalientes, Ags. | C.P. 20230
Tel: 01 (449) 994 67 20 | Fax: 01 (449) 994 67 48

Centenario
**HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO**



**PROGRESO
para
todos**

GOBIERNO DE AGUASCALIENTES

Aguascalientes: Ags., Enero 2013.

DR. FELIPE DE JESÚS FLORES PARKMAN SEVILLA
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación del
Centenario Hospital Miguel Hidalgo.

P R E S E N T E.

Por este conducto, hago de su conocimiento que la Dra. Laura Ailine Magaña Ortiz, egresada de la Especialidad en Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo ha integrado satisfactoriamente su documento de tesis titulado: "FACTORES PRONOSTICOS PARA EL CIERRE DEL CONDUCTO ARTERIOSO" por lo que doy mi aprobación para que continúe con los trámites para presentar su examen de grado reglamentario.

ATENTAMENTE:

Dra. Julieta González Palacios

Asesora de Tesis

Centenario Hospital Miguel Hidalgo



www.aguascalientes.gob.mx/HospitalHidalgo/
C. Galeana Sur 465, Colonia Obraje | Aguascalientes, Ags. | C.P. 20230
Tel: 01 (449) 994 67 20 | Fax: 01 (449) 994 67 48

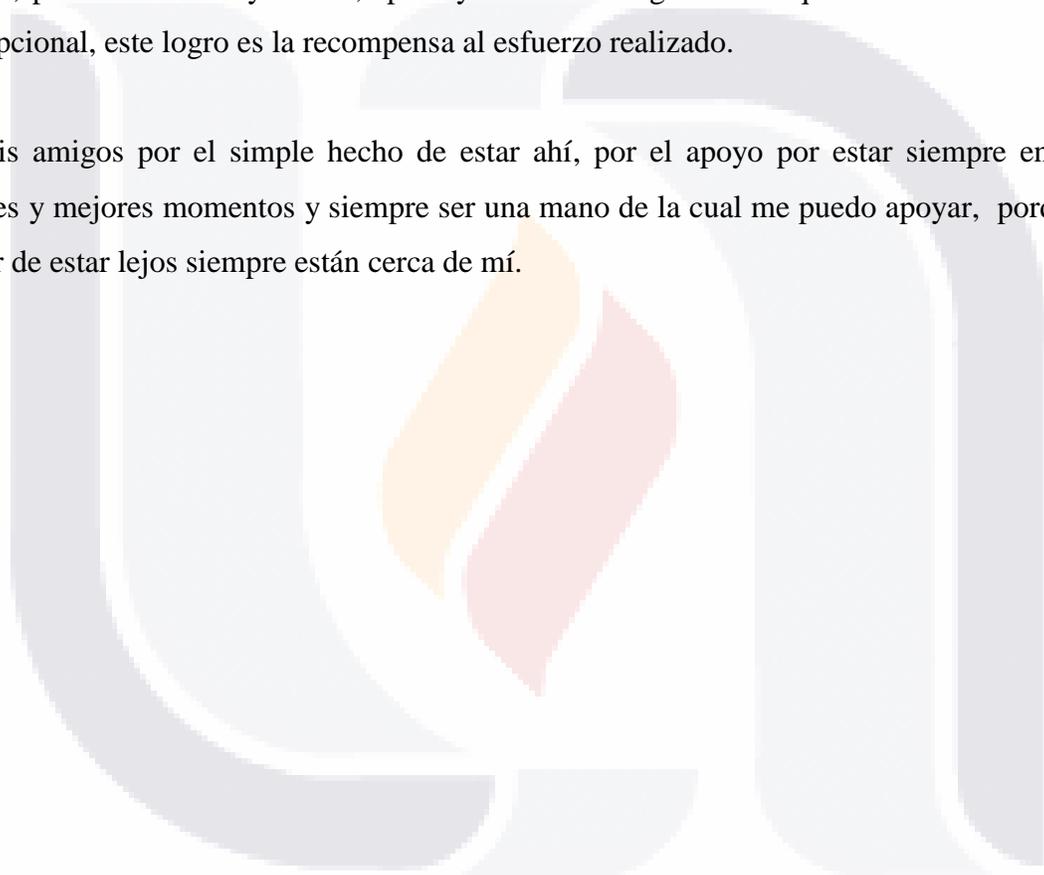
Centenario
**HOSPITAL
MIGUEL HIDALGO**

DEDICATORIA

A Dios sea lo que cada quien crea es el que te da la fuerza para seguir realizando lo que te gusta pero además con conciencia, responsabilidad, y con ganas de hacer lo mejor.

A mis padres, Georgina y Hugo a mi hermana Mariana; por su amor y apoyo incondicional, por siempre estar detrás de mí, fomentándome a hacer y ser lo mejor que yo pueda, por su esfuerzo y cariño, por ayudarme a llegar hasta aquí. Por ser una familia excepcional, este logro es la recompensa al esfuerzo realizado.

A mis amigos por el simple hecho de estar ahí, por el apoyo por estar siempre en mis peores y mejores momentos y siempre ser una mano de la cual me puedo apoyar, porque a pesar de estar lejos siempre están cerca de mí.



AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Julieta González Palacios por su esfuerzo y dedicación para realizar este proyecto sin su apoyo no hubiera podido realizarlo.

A cada uno de los médicos que se esforzaron por enseñarme y hacerme no solo un mejor médico sino una mejor persona.

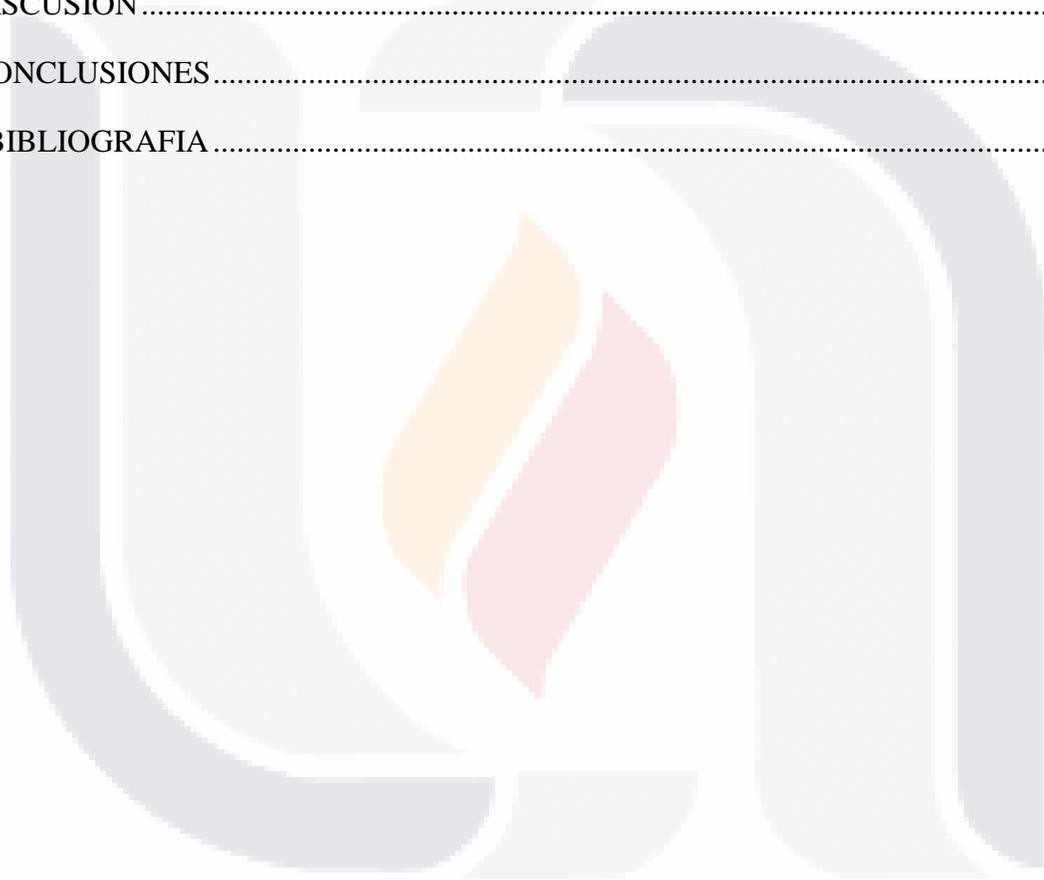
A cada uno de mis compañeros de residencia, por ser mis amigos y apoyo durante esta etapa.



ÍNDICE GENERAL

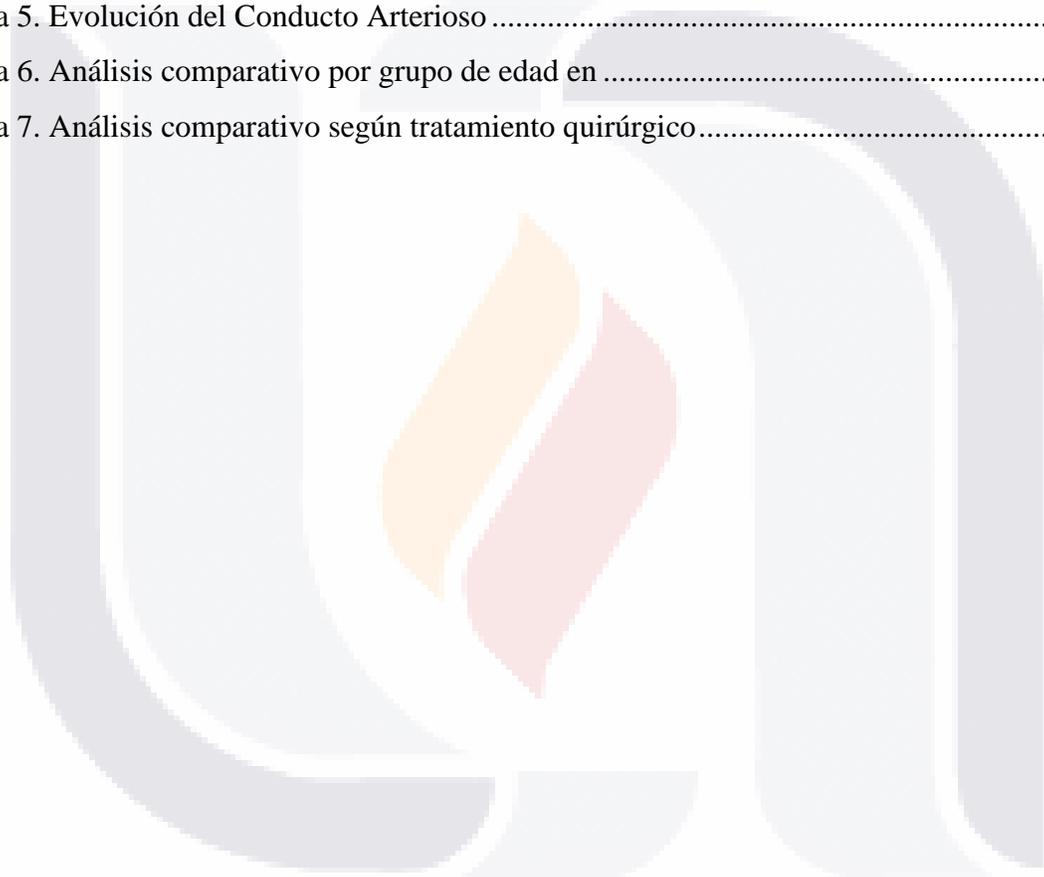
ÍNDICE GENERAL	1
ÍNDICE DE TABLAS	3
ACRÓNIMOS	4
RESÚMEN	5
ABSTRACT	6
1. INTRODUCCIÓN	7
2. MARCO TEÓRICO	8
2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA	8
2.2 SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS	9
2.3 DIAGNÓSTICO	11
2.4 TRATAMIENTO	12
2.5 INDOMETACINA	13
2.6 IBUPROFENO	14
2.7 CIRUGIA	16
3. JUSTIFICACIÓN	17
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
5. OBJETIVOS	19
6. MATERIAL Y MÉTODOS	20
6.1 TIPO DE ESTUDIO	20
6.2 DISEÑO	20
6.3 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	20
6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	20

6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	20
6.6 MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	20
6.7 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES.....	21
6.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	22
6.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	23
7. RESULTADOS.....	24
8. DISCUSIÓN.....	30
9. CONCLUSIONES.....	31
10. BIBLIOGRAFIA	32



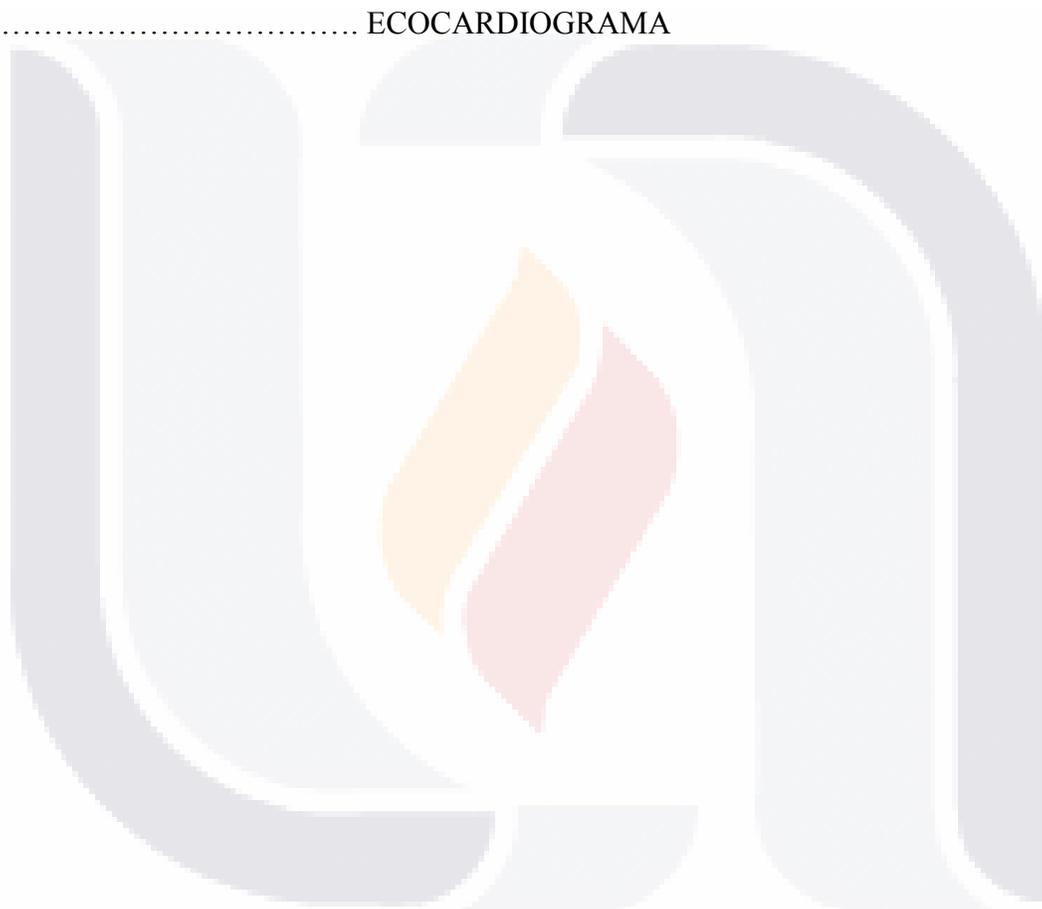
ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distribución demográfica de 101 pacientes	24
Tabla 2. Cuadro clínico en 101 pacientes con diagnóstico de.....	25
Tabla 3. Complicaciones presentes en 101 pacientes con diagnóstico de.....	26
Tabla 4. Ventilación Asistida en pacientes con.....	26
Tabla 5. Evolución del Conducto Arterioso	27
Tabla 6. Análisis comparativo por grupo de edad en	28
Tabla 7. Análisis comparativo según tratamiento quirúrgico.....	29



ACRÓNIMOS

PCA.....	PERSISTENCIA DEL CONDUCTO ARTERIOSO
PGE2.....	PROSTAGLANDINA E 2
SDR.....	SINDROME DE DISTRES RESPIRATORIO
COX.....	CICLOXIGENASA
FSC.....	FLUJO SANGUINEO CEREBRAL
ECO.....	ECOCARDIOGRAMA



RESÚMEN

Factores pronósticos para el cierre del conducto arterioso

La persistencia del conducto arterioso constituye uno de los problemas cardíacos más frecuentes en especial, en el recién nacido, pretérmino y con bajo peso al nacer, lo cual incrementa la morbimortalidad en estos pacientes. Para conocer la evolución de los pacientes con Conducto Arterioso Permeable, atendidos en nuestro hospital e identificar las características asociadas a esta enfermedad, y poder establecer un diagnóstico temprano y ofrecer opciones de tratamiento adecuadas y oportunas revisamos los expedientes de 101 pacientes menores de 16 años, con este diagnóstico atendidos en el servicio de cardiología pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se excluyeron a los pacientes con defectos septales o cardiopatías complejas asociadas y a los pacientes que acudieron en una sola ocasión a nuestro hospital, procedentes de otras instituciones y que no contaban con seguimiento o con los datos completos para el análisis de su evolución. No encontramos predominio de género entre los pacientes. Aunque la mayoría de los pacientes tuvieron signos y síntomas sugestivos de insuficiencia cardíaca, en algunos casos estos datos eran sutiles o inespecíficos y en 2 pacientes el diagnóstico se realizó gracias a la presencia de soplo cardíaco. Al comparar el grupo de recién nacidos con el de niños mayores encontramos diferencias importantes entre los 2 grupos, tanto en la presentación clínica como en la evolución de los pacientes. Los recién nacidos tuvieron una incidencia significativamente mayor de anemia que ameritó tratamiento, requirieron además con más frecuencia apoyo ventilatorio y durante más tiempo. También presentaron más complicaciones durante su estancia hospitalaria. Dos recién nacidos fallecieron por causas relacionadas con su prematurez, sin embargo la mortalidad relacionada con el conducto arterioso y su tratamiento fue nula en ambos grupos de edad. El tratamiento con ibuprofeno se asoció a cierre del conducto en la mitad de los casos, sin embargo para establecer la eficacia real del tratamiento farmacológico tendríamos que realizar un estudio aleatorizado en estos pacientes. Los resultados del tratamiento quirúrgico también fueron satisfactorios en nuestros pacientes. Sin embargo es un procedimiento que deberá reservarse para los recién nacidos con repercusión hemodinámica y clínica secundaria al Conducto Arterioso y en los pacientes mayores de 1 año de edad.

ABSTRACT

Prognostic factors for the closure of the ductus arteriosus

Patent ductus arteriosus is the most frequent cardiac problems specially neonates, preterm neonates, and low birth Weight Infants, this increased the mortality in this patients. Learn about the evolution the patients with patent ductus arteriosus seen at our hospital and identify the features associated with this disease and provide appropriate treatment options. We reviewed the records of 101 patients under the age of 16, with this diagnosis seen in the pediatric cardiology service in Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Excluded were patients with septal defects or complex heart diseases and associated to the patients who went on a single occasion to our hospital, from other institutions and that they did not have follow-up or with the complete data for the analysis of its evolution.

We found no gender predominance among the patients. Although the majority of the patients had signs and symptoms of heart failure, in some cases these data were subtle or nonspecific, and in 2 patients the diagnosis was made thanks to the presence of heart murmur.

When comparing a group of newborn infants with the older children we found significant differences between the 2 groups, both in the clinical presentation as in the evolution of the patients. The infants had a significantly higher incidence of anemia which necessitated treatment, required in addition with more frequency and ventilatory support during more time. Also presented more complications during hospital stay.

Two infants have died from causes related to his prematurity, however the mortality related to the ductus arteriosus and its treatment was null in both age groups.

Treatment with ibuprofen was associated with closure of the duct in half of the cases, however, to establish the real effectiveness of pharmacological treatment we would have to make a randomized study in these patients. The results of surgical treatment were also satisfactory in our patients. However, it is a procedure that should be reserved for infants with hemodynamic and clinical impact secondary to the ductus arteriosus and in patients older than 1 year of age.

1. INTRODUCCIÓN

La persistencia del conducto arterioso en una de las cardiopatías mas frecuentes en nuestro medio, se presenta principalmente en pacientes prematuros y en niños menores de 10 años, en los cuales el diagnostico se retrasa y el tratamiento en la mayoría de las ocasiones es de forma quirúrgica, lo que tiene un gran impacto social y económico en nuestro medio.

El conducto arterioso es una estructura vascular que une el arco aórtico con el tronco de la arteria pulmonar (12). Funciona durante la vida fetal y se cierra espontáneamente en los primeros días posteriores al nacimiento. Como resultado de la falla del cierre del conducto arterioso se produce un cortocircuito de izquierda a derecha desde la aorta a la arteria pulmonar. (3) Es el más común de los defectos cardiocirculatorios en neonatos pretérmino, y se debe a una alteración en la adaptación del recién nacido prematuro al medio extrauterino (5).

Es importante determinar los factores de riesgo para que un paciente presente esta patología, así como identificar las características clínicas que presentan y que podría determinar el cierre de este o no.

La gran mayoría de la bibliografía encontrada sobre la persistencia del conducto arterioso es de países de primer mundo. En México aun no contamos con un registro acerca de que factores determinar el éxito en el tratamiento de un paciente con persistencia del conducto arterioso.

Es importante también tener conocimiento de los tratamientos aplicados para el cierre del conducto arterioso así como definir la respuesta al tratamiento y cuales pacientes presentar características clínicas para intentar manejo farmacológico y en cuales en necesario la cirugía y determinar las tasas de éxito de estos tratamientos.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

La persistencia del conducto arterioso constituye uno de los problemas cardiacos más frecuentes en especial, en el recién nacido, pretérmino y con bajo peso al nacer, lo cual incrementa la morbimortalidad en estos pacientes.

El conducto arterioso es una estructura vascular que une el arco aórtico con el tronco de la arteria pulmonar (12). Funciona durante la vida fetal y se cierra espontáneamente en los primeros días posteriores al nacimiento. Como resultado de la falla del cierre del conducto arterioso se produce un cortocircuito de izquierda a derecha desde la aorta a la arteria pulmonar. (3) Es el más común de los defectos cardiocirculatorios en neonatos pretérmino, y se debe a una alteración en la adaptación del recién nacido prematuro al medio extrauterino (5)

El conducto arterioso es esencial para la vida fetal. El 90% del gasto del ventrículo derecho pasa a través del conducto arterioso como consecuencia de las resistencias pulmonares elevadas. (8) Las prostaglandinas juegan el papel principal en el mantenimiento de la permeabilidad del conducto durante la vida fetal, la más importante es la PGE2 (prostaglandina E2) como relajante del conducto arterioso. (6) El conducto comienza a cerrarse en las primeras horas de vida después del nacimiento. En los recién nacidos de término el cierre usualmente se completa a las 72 horas de vida, mientras que en los recién nacidos pretérmino el cierre toma más tiempo (22).

El incremento de la concentración de oxígeno postnatal así como la disminución a la sensibilidad de conducto a las PGE2 facilita el cierre del conducto arterioso, el cual se da gracias a la acción de las prostaglandinas vasoconstrictoras que aumentan con la edad del embarazo por lo que la falla del cierre es más frecuente a menor peso y a menor edad gestacional. (7)

Los recién nacidos con mayor riesgo de presentar Persistencia de Conducto Arterioso (PCA) son los recién nacidos pretérmino con peso inferior a 1.500 g, y los prematuros con síndrome de distrés respiratorio (SDR). (16) La incidencia global de PCA en recién nacidos pretérmino es del 50-70%, y es más frecuente cuanto menor es la edad gestacional. Se ha

estimado que la PCA ocurre en el 53% de los recién nacidos de menos de 34 semanas de gestación, y en más de 65% de recién nacidos de menos de 26 semanas. El PCA afecta a aproximadamente el 80% de los recién nacidos pretérmino de bajo peso extremo (menos 1.000 g), a alrededor del 45% de los niños con un peso al nacer inferior a 1.750 g y sólo a uno de cada 5.000 recién nacidos a término (18)

La PCA constituye cerca del 10% de todas las cardiopatías congénitas. Es el defecto cardíaco congénito más frecuente, y es 3 veces más frecuente en niñas que en niños (19).

2.2 SÍNTESIS DE PROSTAGLANDINAS

La PGE2 es el más potente relajante del conducto. Existen 5 diferentes subtipos: PGE2, PGF2a, PGD2, PGI2, y TXA2. Las enzimas del ciclo de COX son las encargadas de convertir al ácido araquidónico en prostaglandinas. Dos genes distintos son los encargados de producir las proteínas del COX, COX 1 Y COX 2. Recientemente se informó de una variante del COX 1 llamado COX 3. COX 1 es el que constituye en mayor parte y el COX 2 se expresa en diversos tejidos independientes a niveles muy altos cuando hay inflamación, ambas contribuyen a la producción de prostaglandinas (29)

La COX 2 ha sido encontrada expresándose en el conducto arterioso de animales y está incrementa conforme avanza la edad gestacional al punto que constituye el mayor productor de PGE2 local en los tejidos del conducto de los pacientes de término. (29)

La prostaglandina sintetasa proveniente de COX responsable de la formación de las PGE2 está compuesta por una isoforma de citoplasma y dos isoformas microsomales. La PGE 2 sintetasa microsomal 1 se acopla a la COX 2 en algunas condiciones con el fin de mejorar la producción de PGE2 para la formación del conducto así como darle tono que requiere. (28)

Existen tres inhibidores selectivos de la COX2 han sido aprobadas con FDA para uso de forma segura en humanos de la variedad antiinflamatoria solo existen dos en el mercado, es por este motivo que se han realizado múltiples estudios utilizando los inhibidores de la

COX 2 examinando los efectos en el paciente con presencia de conducto arterioso, estos se han realizado en animales por ejemplo en el puerco y la vaca en los cuales la inhibición del COX 2 aumenta el tono del conducto arterioso, pero en especies más grandes los inhibidores de la COX 2 fueron poco efectivos contra los que usaron inhibidores de la COX no selectivos.(28)

Un ensayo en mujeres las cuales tenían riesgo de presentar partos prematuros se les administro un inhibidor de la COX 2 celecoxib el cual no ocasiono cierre prematuro del conducto, sin embargo el estudio no prosiguió por los efectos adversos como seria problemas renales (27)

Existen factores afectan la incidencia de la persistencia del conducto arterioso por ejemplo, el tratamiento prenatal con esteroides los cuales disminuyen la incidencia de PCA. A la inversa, la exposición prenatal a sulfato de magnesio se asocia con un alto riesgo de PCA en el recién nacido pretérmino, así como también el uso de la fototerapia, la diabetes materna, la hemorragia preparto y el embarazo múltiple. (6)

En los recién nacidos pretérmino sanos, cuando el conducto arterioso se cierra espontáneamente lo hace en un período de tiempo similar al de los recién nacidos de término. También hay muchos recién nacidos pretérmino con patologías en quienes el conducto arterioso no se cierra, ni siquiera con tratamiento médico. En recién nacidos de menos de 26 semanas sólo en el 36% la PCA se cerró espontáneamente y esto ocurrió en los más maduros, en los que se administraron corticoides prenatales, hubo retraso del crecimiento intrauterino, hipertensión materna, y síndrome de distress respiratorio. (6) El diámetro ductal precoz predice la persistencia de la PCA y la falta de cierre espontáneo. Se ha predicho la constricción ductal a las 5 horas de vida, si el diámetro es inferior a 1,6 mm Se ha estimado que cuando el diámetro de la PCA es superior a 1,5 mm, la relación flujo pulmonar/flujo sistémico es superior a 1,5 y cuando el diámetro es superior a 2,0 mm, dicha relación es superior a 2 a 1.(23)

2.3 DIAGNÓSTICO

Los signos y síntomas típicos de la PCA aparecen al 3 o 4 días después del daño y es caracterizado por requerir incremento en la administración de ventilación, así como aparición de soplo sistólico en 2do EII con irradiación a la espalda, hiperactividad precordial, así como aparición de pulsos saltones, el diagnóstico se realiza con la aparición de los síntomas y se debe corroborar con ecocardiograma. Se recomienda realizar un ecocardiograma a todo aquel paciente que tenga riesgo de presentar una persistencia del conducto ya que en ocasiones estos pacientes pueden presentarlo y no manifestar alteraciones hemodinámicas significativas (14, 24)

Los principales síntomas son: (14)

- Taquicardia
- Precordio hiperdinámico
- Empeoramiento del estado respiratorio
- Taquipnea
- Episodios de apnea
- Cardiomegalia
- Caída o disminución de presión arterial media
- Soplo sistólico in crescendo
- Pulsos pedios y/o palmares saltones
- Imposibilidad de disminuir oxígeno
- Dependencia de CPAP o ventilación
- Acidosis metabólica
- Hepatomegalia
- Hipotensión diastólica
- Aumento de la presión diferencial (presión del pulso) 25-30 mmhg

Ecocardiografía en la PCA hemodinámicamente significativo (26)

Cortocircuito de izquierda a derecha por Doppler (26)

Gasto ventricular derecho disminuido en las primeras 24 h (26)

Bajo flujo en la vena cava superior (26)

Signos de magnitud importante (26)

- Flujo continuo a través de DAP
- Flujo retrógrado holosistólico en la aorta descendente
- Distensión de la aurícula izquierda
- Diámetro ductal superior a 1,5-2,0 mm

Superior a 1,5 mm: Qp/Qs superior a 1,5

Superior a 2,0 mm: Qp/Qs superior a 2 a 1

- Relación tamaño del ducto/diámetro de la aorta descendente superior a 0,5 (23)

2.4 TRATAMIENTO

La decisión clínica de tratar la PCA debe ser individualizada, según la edad gestacional, la condición respiratoria y el tamaño del recién nacido. Es decir, debemos saber “quién” es el recién nacido, cuál es la significación hemodinámica y sus consecuencias potenciales, y los riesgos de desarrollar una persistencia del conducto arterioso que ocasione alteraciones hemodinámicas. (26) Cuanto menor es el peso al nacer y la edad gestacional más elevada es la incidencia de PCA. Así, la mayoría de los estudios sobre los inhibidores de la ciclooxigenasa para el tratamiento de PCA incluyen a recién nacidos de menos de 33 semanas de gestación. (3)

En general, cuanto más inmaduro es el recién nacido más difícil es lograr el cierre ductal con tratamiento farmacológico (21)

Se ha comunicado hasta un 80% de efectividad entre 27 y 29 semanas, con una mayor incidencia de fracaso a menor edad gestacional. A la vez, cuando la edad gestacional es de más de 33-34 semanas, la efectividad de los inhibidores de la ciclooxigenasa disminuye de forma importante, ya que la capacidad del ductus arterioso de responder a la prostaglandina E2 (PGE2) disminuye a medida que aumentan la edad gestacional y la edad posnatal. Los datos demuestran que si el tratamiento se inicia precozmente en la vida posnatal (días 2 y 4 de vida), es mayor la efectividad para lograr el cierre ductal y para prevenir la insuficiencia cardíaca y el deterioro clínico. La variabilidad en la farmacocinética y en las

concentraciones séricas máximas del ibuprofeno apoya que es más beneficioso iniciar el tratamiento entre los 2 y los 5 días de vida (2)

2.5 INDOMETACINA

Es un inhibidor de prostaglandinas que ocasiona vasoconstricción del conducto arterioso, en los neonatos pretérminos y generalmente es bien tolerado sin embargo puede tener repercusiones a nivel de la perfusión renal, cerebral, mesentérica, tiene poca efectividad en los pacientes que al nacer tienen un peso de menos de 1000 gr. Además entre el 13% y el 53% de los conductos en recién nacidos prematuros extremos se reabrirán y los infantes pueden iniciar con síntomas después del primer ciclo con indometacina. (21)

Las dosis del fármaco se divide de acuerdo al día de vida que el paciente tiene, se divide en aquellos que tienen menos de 48 hrs la primera dosis es de 0.2mgkg, la segunda dosis es de 0.1 mgkg, la tercera dosis de 0.1mgkg. Más de 48 hrs de vida primera dosis es de 0.2mgkg, la segunda dosis es de 0.2mgkg, la tercera dosis es de 0.25 mgkg. Cuando son mayores de 7 días las dosis son: primera dosis de 0.2mgkg, la segunda dosis es de 0.25mgkg y la tercera dosis es de 0.25 mgkg. Las 3 dosis se administran con un intervalo de 12 hrs que constituyen un curso completo de indometacina. (20)

Si bien el laboratorio recomienda su administración en 30 min, esta infusión y el bolo producen disminución del flujo sanguíneo cerebral (FSC), durante por lo menos 90 min. Existe acuerdo en que no debe infundirse indometacina en bolo. La mayoría de expertos está de acuerdo en recomendar un tiempo de administración mínimo de 30 min y hasta de 1 h. (20)

La administración profiláctica de indometacina (6-24 h de vida) es útil para disminuir la Hemorragia interventricular (HIV) y reduce la incidencia de PCA, pero aparentemente la indometacina profiláctica podría incrementar en 1,5 veces el riesgo de desarrollar Displasia broncopulmonar (DBP) ((4)

Tratamiento precoz es iniciado cuando la PCA comienza a ser sintomático o es aún clínicamente asintomático, dirigido al tratamiento presintomático. Evans sugiere realizar un

ecocardiograma (ECO) en las primeras 6 h de vida a todo recién nacido de menos de 28 semanas y de 28-30 semanas con factores de riesgo (como ausencia de corticoides prenatales, SDR y asfisia perinatal) e iniciar tratamiento si el diámetro de la PCA es mayor de 2,0 mm. (6)

2.6 IBUPROFENO

Es un antiinflamatorio no esteroideo es uno de los más comunes, utilizado como analgésico, antipirético, y antiinflamatorio, es un inhibidor de la ciclooxigenasa que disminuye la síntesis de prostaglandinas, y tiene la capacidad de cerrar el conducto arterioso, sin presentar los efectos secundarios de la indometacina sobre todo las alteraciones gastrointestinales y pulmonares. (1)

El ibuprofeno administrado por vía intravenosa tiene una efectividad igual en el cierre del PCA. La dosis de ibuprofeno intravenoso es la primera dosis de 10 mg/kg, la segunda dosis es de 5 mg/kg, y la tercera dosis es de 5 mg/kg se pasan las dosis con una diferencia de 24 hrs (9)

No existen muchos estudios sobre la efectividad del uso del ibuprofeno de forma oral sin embargo en países en los que no se cuenta con la posibilidad de administración de ibuprofeno de forma intravenosa se utiliza con frecuencia, y se pueden administrar dos ciclos de este. El primer ciclo la primera dosis se administra a 20mg/kg, la segunda dosis a 10mg/kg, y la tercera a 10 mg/kg administrándose con 24 hrs de diferencia y el segundo ciclo se administra primera dosis de 10 mg/kg, la segunda dosis es de 5 mg/kg, y la tercera dosis es de 5 mg/kg se pasan las dosis con una diferencia de 24 hrs (10,11)

Contraindicaciones para el uso de indometacina o ibuprofeno

La presencia de insuficiencia renal, oligoanuria grave y creatinina superior a 2,5 mg/dl (15) Quizá, si la repercusión renal de la PCA ha sido significativa el ibuprofeno puede ser una elección de menor riesgo. (15)

La plaquetopenia inferior a 25.000 es otra contraindicación, ya que estos fármacos inhiben la función plaquetaria. (15)

TESIS TESIS TESIS TESIS TESIS

Según la situación clínica, puede optarse por transfundir plaquetas al administrar el tratamiento. La evidencia de hemorragia activa es también una contraindicación para la administración de estos fármacos. Sin embargo, no se ha demostrado empeoren la gravedad de una HIV preexistente. En casos de ECN, la mayoría de los médicos no utiliza estos medicamentos (16)

Fracaso del cierre del PCA después de administrar ibuprofeno o indometacina.

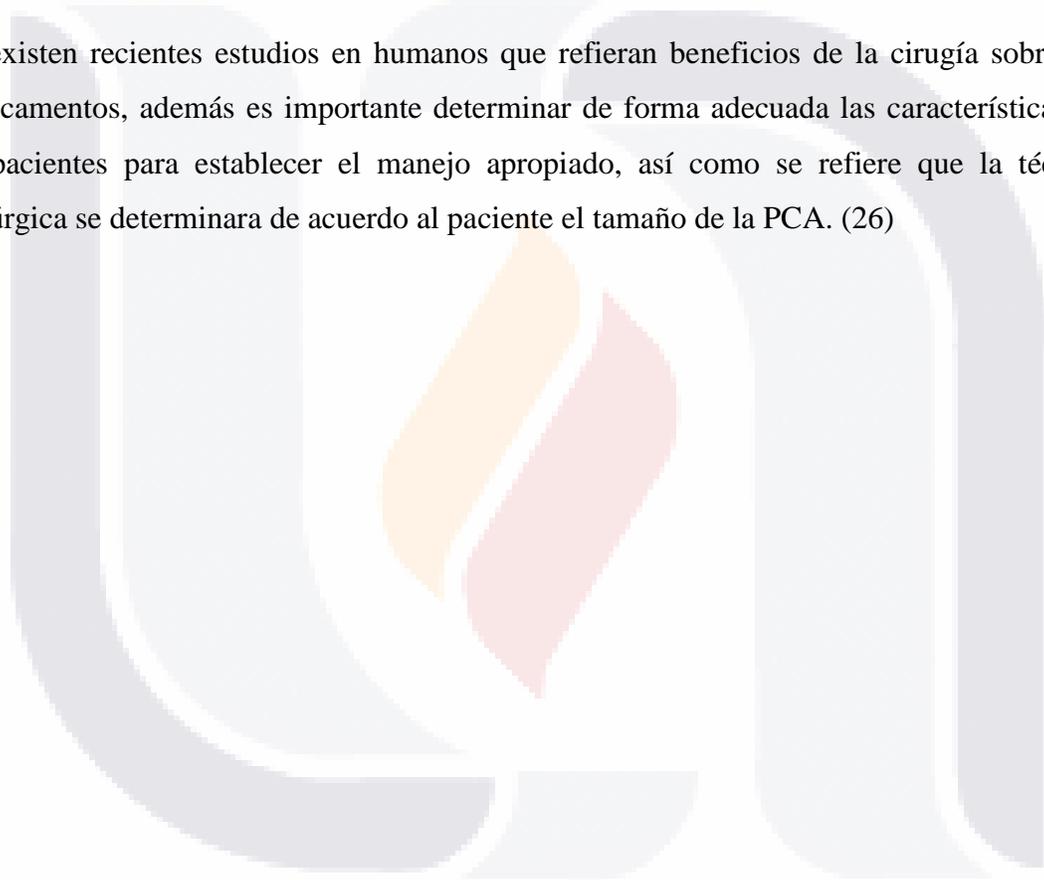
El fracaso del cierre depende de varios factores, entre ellos la edad posnatal del inicio del tratamiento médico. En términos generales, con tratamiento precoz se puede lograr el cierre del conducto a los 9 días de vida hasta en un 90% de los casos, mientras que con tratamiento tardío el éxito se encuentra comprendido entre un 50 y un 66%. Según la enfermedad subyacente y la edad gestacional, el fracaso puede ser de alrededor del 30% con una edad gestacional inferior a las 28 semanas y del 10% con 29 semanas o más. Cuando se inicia el tratamiento a los $3,1 \pm 0,5$ días el éxito es mucho mayor que cuando se comienza entre 7 y 14 días o más tarde, cuando el fracaso puede ser de hasta el 66%. En resumen, la única diferencia encontrada es que el ibuprofeno produce oliguria mucho menos frecuentemente que la indometacina. En relación con el uso profiláctico, la indometacina disminuye la HIV, La tasa de fracaso y/o de reapertura oscila alrededor del 25-30% y es mayor con una edad gestacional inferior a 28 semanas y con un peso al nacer inferior a los 1.000 g. Por otro lado, el éxito de una segunda serie o ciclo es de sólo el 30-40%. (4)

La tasa de ausencia de respuesta al tratamiento médico es muy variable en la bibliografía, cercana al 30%. Los datos publicados varían entre un 10 y un 56%, dependiendo del fármaco utilizado, de la edad posnatal al iniciar el tratamiento, de la dosis usada, del intervalo y del número de series o ciclos (uno o dos o más series). Los datos individuales de cada trabajo refieren tasas de fracaso en el cierre del conducto con tratamiento médico que varían entre tasas bajas (10-13%), en muy pocos trabajos, y tasas de fracaso más frecuentemente comunicadas, entre el 21 y el 34%. Las tasas altas son del 43-45% y hasta del 50% en recién nacidos remitido para su tratamiento (10,11)

2.7 CIRUGIA

Históricamente el cierre quirúrgico del conducto arterioso ha sido reservada para los pacientes los cuales la terapia con medicamentos ha fallado, Existen múltiples técnicas quirúrgicas las cuales son ligando o sección sutura del mismo sin embargo incrementa el riesgo de ocasionar complicaciones como seria parálisis de las cuerdas vocales, hemorragia, neumotórax, e infección, así como estancias más prolongadas en hospitales (7)

No existen recientes estudios en humanos que refieran beneficios de la cirugía sobre los medicamentos, además es importante determinar de forma adecuada las características de los pacientes para establecer el manejo apropiado, así como se refiere que la técnica quirúrgica se determinara de acuerdo al paciente el tamaño de la PCA. (26)



3. JUSTIFICACIÓN

El conocer la evolución de los pacientes con Conducto Arterioso Permeable, atendidos en nuestro hospital e identificar las características clínicas y ecocardiográficas asociadas a esta enfermedad, permitirá establecer un diagnóstico temprano y ofrecer opciones de tratamiento adecuadas y oportunas



4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuáles son las principales características clínicas que determinan el cierre de la persistencia del conducto arterioso de los pacientes valorados por el servicio de cardiopediatría en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo?



5. OBJETIVOS

Conocer las características clínicas y que determinan el éxito o fracaso del cierre de la persistencia del conducto arterioso



6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes menores a 16 años con diagnóstico de Persistencia del Conducto Arterioso atendidos en el Centenario Hospital Miguel Hidalgo de Enero del 2009 a Marzo 2012

6.1 TIPO DE ESTUDIO

Prospectivo y retrospectivo

Observacional y descriptivo

Longitudinal

6.2 DISEÑO

Prospectivo y prospectivo, longitudinal

6.3 DEFINICIÓN DEL UNIVERSO.

Niños menores de 16 años de edad, atendidos por el Departamento de Pediatría del Centenario Hospital Miguel Hidalgo, de Enero 2008 a Marzo 2012

6.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Niños de 0 años a 16 años, con diagnóstico confirmado de enfermedad de PCA, con evaluación cardiológica, clínica y ecocardiográfica al momento del diagnóstico.

6.5 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Todo paciente que no cumplió con los requisitos anteriores, pacientes con cardiopatías asociadas o con expedientes incompletos.

6.6 MÉTODOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Se identificaron a todos los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión, tanto en los registros del archivo clínico del hospital, como del Servicio de Cardiología Pediátrica.

6.7 DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES.

- **Fecha:** Fecha al diagnóstico de PCA.
- **Tiempo de Evolución:** fecha de diagnóstico a fecha de corrección de PCA
- **Edad:** Edad al momento del diagnóstico de PCA.
- **Género:** Masculino o femenino
- **Peso:** Peso en kilogramos al momento del diagnóstico de PCA.
- **Talla:** Talla en centímetros al momento de del diagnóstico de PCA.
- **Edad gestacional:** Semanas de gestación al momento del nacimiento.
- **Época del año:** Estación del año en que se diagnosticó la enfermedad.
- **Cuadro clínico:** Signos y síntomas presentes durante el curso de la enfermedad.
 - Taquicardia (frecuencia cardíaca arriba de percentil 90 para la edad)
 - Hiperactividad precordial (Percepción consiente de los latido cardíacos bajo forma de un golpe precordial intenso)
 - Taquipnea (frecuencia respiratoria arriba de percentil 90 para la edad, con incremento en la profundidad de la inspiración)
 - Apneas (interrupción de la respiración por mas de 20 seg que ocasiona disminución de la frecuencia cardíaca y de la oxemia)
 - Cardiomegalia (Aumento del tamaño de la silueta cardíaca el cual se obtiene con la relación cardiorácica que es la división entre la longitud transversal del corazón y el diámetro interno torácico mayor. Si es mayor a 0,5)
 - Soplo cardíaco (sonido anormal ocasionado por un flujo sanguíneo turbulento)
 - Pulsos saltones (Pulso que, mediante palpación, se percibe lleno y elástico por un aumento del empuje de la contracción cardíaca o un aumento del volumen de sangre circulante en las estructuras elásticas del sistema vascular)
 - Dependencia del oxígeno
 - Dependencia de CPAP o ventilación asistida
 - Acidosis metabólica (disminución de ph menor a 7.35 dependiente de disminución de bicarbonato)
 - Hepatomegalia (aumento del tamaño del hígado, por sobre los límites estimados como normales para cada grupo de edad)
 - Hipotensión diastólica (Presión arterial diastólica mas de 2 desviaciones estándar debajo de la media para la edad)

- Insuficiencia renal aguda es un síndrome clínico caracterizado por una disminución brusca (horas a semanas) de la función renal y como consecuencia de ella, retención nitrogenada.
- Estado de nutrición: Eutrófica (valor de peso para la edad en la percentil 10-90) Hipotrófico (Valor de peso para la edad menor de percentil 10) Hipertrófico (valor de peso para la edad más de percentil 95)
- Anemia (Disminución en la concentración en gr de hematocrito)

- **Hallazgos ecocardiográficos**

- Tamaño de la persistencia del conducto arterioso
- Cortocircuito de izquierda a derecha por Doppler
- Gasto ventricular derecho disminuido en las primeras 24 h
- Bajo flujo en la vena cava superior
- Signos de magnitud importante
 - – Flujo continuo a través de DAP
 - – Flujo retrógrado holosistólico en la aorta descendente
 - – Distensión de la aurícula izquierda
 - – Diámetro ductal superior a 1,5-2,0 mm
 - Superior a 1,5 mm: Qp/Qs superior a 1,5
 - Superior a 2,0 mm: Qp/Qs superior a 2 a 1
 - – Relación tamaño del ducto/diámetro de la aorta descendente superior a 0,5

VARIABLES DEPENDIENTES

- Días de estancia hospitalaria
- Mortalidad
- Complicaciones asociadas
- Patologías de base

6.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó estadística descriptiva para registrar las diferentes variables estudiadas. Se expresan como porcentaje la frecuencia de las variables categóricas, y como promedio y desviación estándar las variables continuas.

Para establecer la fuerza de asociación entre los diferentes factores clínicos y las modalidades de tratamiento del conducto arterioso permeable, se utilizó la razón de momios (RM).

La significancia estadística se consideró cuando el valor de p fue menor a 0.05.

6.10 CONSIDERACIONES ÉTICAS

De acuerdo a lo que norma la Ley General de la Salud, se solicitará autorización al Comité Local de Investigación del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Debido a que se realizará una búsqueda de los datos en los expedientes clínicos de los pacientes no es necesaria una carta de consentimiento bajo información.



7. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 101 pacientes con diagnóstico de conducto arterioso permeable menores de 16 años atendidos en el servicio de cardiología pediátrica del Centenario Hospital Miguel Hidalgo. Se excluyeron a los pacientes con defectos septales o cardiopatías complejas asociadas. También excluimos a número importante de pacientes que acudieron en una sola ocasión a nuestro hospital, procedentes de otras instituciones y que no contaban con seguimiento o con los datos completos para el análisis de su evolución.

Todos los pacientes incluidos fueron evaluados clínicamente por cardiología pediátrica y con ecocardiografía bidimensional al momento del diagnóstico y durante la vigilancia de su evolución.

Tabla 1. Distribución demográfica de 101 pacientes evaluados con persistencia del conducto arterioso

Genero (femenino/masculino)	41/60
Edad (meses)	10 (0.03-120)
Peso al diagnóstico (kg)	5.3 (0.865-5.4)
Edad gestacional (semanas)	36 (27-41)
Peso al nacimiento (kg)	2.41 (0.825-0.990)

De los 101 pacientes incluidos, 59 (58.4%) fueron mujeres y 42 (41.6%) hombres, con un promedio de edad al momento del diagnóstico de 10 meses (1 día a 9 años), un peso promedio de 5 kg (0.860 a 21 kg). (Tabla 1).

Treinta y ocho pacientes (37.6%) fueron recién nacidos con un promedio de edad gestacional de 36 semanas y 2.4 kg de peso al nacer (825g a 4.3 kg).

Los signos más frecuentes en el grupo total de pacientes fueron la taquicardia en 80% de los casos y la hiperactividad precordial en 78%. Aproximadamente la mitad de los pacientes tuvieron signos de insuficiencia cardiaca, tiraje intercostal en 48.% y taquipnea en 61.4%.

Tabla 2. Cuadro clínico en 101 pacientes con diagnóstico de Conducto Arterioso Permeable

SIGNO O SÍNTOMA	No de Pacientes
Taquicardia	81 (80.2%)
Hiperactividad	79 (78.2%)
Tiraje intercostal	49 (48.5%)
Taquipnea	62 (61.4%)
Apnea	24 (23.8%)
Hepatomegalia	28 (27.7%)

La tercera parte de los pacientes (35%) presentaron anemia asociada. De los cuales el 55.5% requirió 1 o más transfusiones de derivados hematológicos y 44.4% recibieron sulfato ferroso.

La cuarta parte de los pacientes (26.75%) requirieron de administración de oxígeno durante tiempo prolongado, y una tercera parte (37%) requirió de ventilación asistida durante un promedio de 20 días (9 horas a 5.2 meses). (Tabla 3).

Tabla 3. Complicaciones presentes en 101 pacientes con diagnóstico de Conducto Arterioso Permeable

SIGNO O SÍNTOMA	No de Pacientes
Anemia	36 (35.6%)
Dependencia de Oxígeno	27 (26.75%)
Ventilación asistida	37 (36.6%)
Acidosis Metabólica	25 (24.8%)
Insuficiencia Renal Aguda	4 (4%)
Enterocolitis necrozante	5 (5%)
Patología Pulmonar	23 (22.8%)
Síndrome de Down	20 (19.8%)

Tabla 4. Ventilación Asistida en pacientes con Conducto Arterioso Permeable No. 37

Fase de ventilación	No Pacientes
Fase I	2 (5.4%)
Fase II	5 (13.5%)
Fase III - Fase I	5 (13.%)
Fase III - Fase II	1 (3%)
Fase III	24 (64%)

Durante su hospitalización estos pacientes cursaron con diversas complicaciones. Una tercera parte cursó con sepsis (32%) y una cuarta parte presentó acidosis metabólica (24.8%). Un porcentaje pequeño presentó complicaciones graves como insuficiencia renal aguda (4%) y enterocolitis necrozante (5%).

La mitad de los pacientes requirió tratamiento con diuréticos (51.5%). Doce pacientes (10.9%) presentaron cierre espontáneo del defecto.

Treinta y nueve pacientes (38%) recibieron ibuprofeno para intentar el cierre del conducto arterioso, 25 de ellos ameritaron 2 ciclos de ibuprofeno y 3 recibieron 3 ciclos del medicamento. En casi la mitad de estos pacientes (48.7%) se logró el cierre del conducto arterioso después del tratamiento farmacológico.

Sesenta y un pacientes (60.4%) fueron sometidos a cierre quirúrgico del Conducto Arterioso. Tres pacientes (3%) en espera de cierre quirúrgico se perdieron al seguimiento, y 7(6.9%) continúan en vigilancia por tener un conducto arterioso pequeño o silente, sin datos de repercusión hemodinámica.

Dos pacientes fallecieron, en ninguno de los 2 la muerte estuvo relacionada a la Persistencia del Conducto Arterioso o a su tratamiento. El resto de los pacientes han tenido una buena evolución.

Al comparar el grupo de los recién nacidos con el de los lactantes y niños mayores encontramos mayor incidencia de apneas, cardiomegalia, anemia, transfusiones, dependencia de oxígeno y acidosis metabólica en los recién nacidos. Todos estos hallazgos con diferencias significativas.

Tabla 5. Evolución del Conducto Arterioso

No. 101

Evolución	No Pacientes
Cierre espontáneo	12 (11.9%)
Cierre farmacológico	20 (19.8%)
Vigilancia (pequeño)	3 (3%)
Vigilancia (silente)	4 (4%)
Cierre Quirúrgico	62 (61.4%)

Tabla 6. Análisis comparativo por grupo de edad en 101 niños con PCA

Característica	< 12 meses n = 74	> 12 meses n = 27	<i>p</i>
Edad (meses)	2.3 (±3.2)	30.8 (±27.5)	0.000
Peso al diagnóstico (kg)	3.3 (±1.9)	11 (±5.2)	0.008
Semanas de gestación	35.4 (±3.5)	37.5 (±2.8)	0.003
Peso al nacimiento	2.26 (±0.82)	2.83 (±0.73)	0.000
Saturación	0.93 (±0.3)	0.93 (±0.2)	0.81

Valores expresados como media ± desviación estándar

De los 101 pacientes que se estudiaron se dividieron en 2 grupos menores y mayores de 12 meses entre los cuales se encontraron diferencias significativas entre estos, la edad al diagnóstico en los menores de 12 meses fue de 2.3 meses mientras que en los mayores fue de 30.8 meses, se observa que los pacientes menores de 12 meses fueron prematuros con una media de 35.4 semanas de gestación y con menor peso al nacer con una media de 2.26kg que los mayores de 12 meses en los cuales la media fue de 37.2sdg y un peso al nacer de 2.83kg con una *p* significativa de 0.003 y 0.000 respectivamente. En las oximetrías no se observó diferencia entre los 2 grupos.

Tabla 7. Análisis comparativo según tratamiento quirúrgico en 74 niños menores a 1 año de edad

Característica	Cirugía n = 39	No Cirugía n = 35	p
Edad (meses)	3.5 (±3.7)	1 (±1.5)	0.000
Peso al diagnóstico (kg)	3.8 (±2.3)	2.7 (±1.3)	0.142
Semanas de gestación	34.8 (±3.7)	36 (±3.2)	0.295
Peso al nacimiento	2.17 (±0.88)	2.37(±0.76)	0.018
Saturación	0.93 (±0.3)	0.92 (±0.3)	0.119

Valores expresados como media ± desviación estándar

De los 101 pacientes analizados en este estudio 74 pacientes eran menores de 1 año de edad de los cuales requirieron manejo quirúrgico 39 de los pacientes entre los cuales encontramos que la edad al diagnóstico fue de una media de 3.5 meses con un peso al diagnóstico de 3.8 kg y que en los que no ameritaron cierre quirúrgico la edad fue de 1 mes, con peso con una media de 2.7kg, los pacientes que ameritaron cierre quirúrgico tuvieron menor edad gestacional con una media de 35 sdg y con n peso al nacer menor con una media de 2.17 de los que no requirieron manejo quirúrgico que presentaban 36 sdg, y un peso al nacer de 2.37kg . La saturación de oxígeno no presentó diferencia significativa entre estos 2 grupos

8. DISCUSIÓN

Un número importante de pacientes no pudieron ser incluidos en nuestro estudio, por no haber continuado su atención en nuestro hospital. Esto puede constituir un sesgo para el presente análisis, sin embargo, el número de pacientes analizado, así como la distribución de los pacientes nos permite obtener las siguientes conclusiones.

No encontramos predominio de género entre los pacientes. Aunque la mayoría de los pacientes tuvieron signos y síntomas sugestivos de insuficiencia cardiaca, en algunos casos estos datos eran sutiles o inespecíficos y en 2 pacientes el diagnóstico se realizó gracias a la presencia de soplo cardiaco.

Al comparar el grupo de recién nacidos con el de niños mayores encontramos diferencias importantes entre los 2 grupos, tanto en la presentación clínica como en la evolución de los pacientes.

Los recién nacidos tuvieron una incidencia significativamente mayor de anemia que ameritó tratamiento, requirieron además con mas frecuencia apoyo ventilatorio y durante más tiempo. También presentaron más complicaciones durante su estancia hospitalaria. Dos recién nacidos fallecieron por causas relacionadas con su prematurez, sin embargo la mortalidad relacionada con el conducto arterioso y su tratamiento fue nula en ambos grupos de edad.

El tratamiento con ibuprofeno se asoció a cierre del conducto en la mitad de los casos, sin embargo para establecer la eficacia real del tratamiento farmacológico tendríamos que realizar un estudio aleatorizado en estos pacientes.

Los resultados del tratamiento quirúrgico también fueron satisfactorios en nuestros pacientes. Sin embargo es un procedimiento que deberá reservarse para los recién nacidos con repercusión hemodinámica y clínica secundaria al Conducto Arterioso y en los pacientes mayores de 1 año de edad.

9. CONCLUSIONES

La presentación clínica del Conducto Arterioso Permeable, así como su tratamiento y evolución son distintas en el recién nacido y en el paciente mayor.

El grupo de pacientes recién nacidos presenta más complicaciones asociadas, mayor necesidad de apoyo ventilatorio, y evolución distinta posterior a las diferentes modalidades terapéuticas.



10. BIBLIOGRAFIA

- 1) Ahmed Cherif, M.D.,¹ Sami Jabnoun, M.D.,¹ and Naima Khrouf, M.D.¹ **Oral Ibuprofen in Early Curative Closure of Patent Ductus Arteriosus in Very Premature Infants** AMERICAN JOURNAL OF PERINATOLOGY/VOLUME 24, NUMBER 6 2007
- 2) **A Look Back: The Clinical Initiation of Pharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant** NeoReviews Vol.4 No.10 October 2003 e259
- 3) Bart Van Overmeire*, Sylvain Chemtobb aDepartment of Pediatrics, Neonatal Intensive Care Unit, Antwerp University Hospital, University of Antwerp, Wilrijkstraat 10, B-2650 Edegem, Belgium b Departments of Pediatrics, Ophthalmology and Pharmacology, Universite' de Montre'al and Ho^pital Ste. Justine, Research Center, Montreal, Ont., Canada. **The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus.** Seminars in Fetal & Neonatal Medicine (2005) 10, 177e184
- 4) **Boo N Y, Mohd-Amin I, Bilkis A A, Yong-Junina F Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin** Singapore Med J 2006; 47(9) : 763
- 5) Byung Min Choi, Kee Hyoung Lee, Baik Lin Eun, Kee Hwan Yoo, Young Sook Hong, Chang Sung Son and Joo Won Lee **Utility of Rapid B-Type Natriuretic Peptide Assay for Diagnosis of Symptomatic Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants** PEDIATRICS Vol. 115 No. 3 March 2005115;255-261
- 6) **Challenges Encountered During Closure of Patent Ductus Arteriosus** Pediatric Cardiology Vol. 26, No. 3, 2005

- 7) Carin van Doorn,¹ Tjark Ebels² ¹Institute of Child Health (University College London) and Great Ormond, Street Hospital for Children, London, United Kingdom; ²Department of Cardiothoracic Surgery, University Medical Centre Groningen, University of Groningen, The Netherlands **Ligation of the arterial duct in pre-term babies – where should it be done, and by whom?** *Cardiol Young* 2007; 17: 470–471
- 8) David B. Knight, BM, BCH, FRACP Newborn Services Auckland City Hospital Auckland, New Zealand Matthew M. Laughon, MD, MPH **Evidence for active closure of patent ductus arteriosus in very preterm infants** *The Journal of Pediatrics* • March 2008
- 9) Eli Heyman, MD*; Iris Morag, MD*; David Batash, MD*; Rimona Keidar, MD*; Shaul Baram, MD‡; and Matitiah Berkovitch, MD§ **Closure of Patent Ductus Arteriosus With Oral Ibuprofen Suspension in Premature Newborns: A Pilot Study** *PEDIATRICS* Vol. 112 No. 5 November 2003 254-64
- 10) J Van Acker Bart Van Overmeire, Ingrid Follens, Suzanne Hartmann, Wouter L Creten and Karel **Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen** *Archives of Disease in Childhood* 1997;**76**:F179–F184
- 11) L. Desfrere* MD, S. Zohar_ PhD, P. Morville_ MD, A. Brunhes* MD, S. Chevret_ MD PhD, G. Pons§ MD PhD, G. Moriette* MD, E. Rey§ MD and J. M. Treluyer§ MD PhD **Dose-finding study of ibuprofen in patent ductus arteriosus using the continual reassessment method** *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* (2005) 30, 121–132
- 12) M Laughon¹, C Bose¹ and R Clark² **Treatment strategies to prevent or close a patent ductus arteriosus in preterm infants and outcomes** *Journal of Perinatology* (2007) 27, 164–170

- 13) Marie-Rose Van Hoestenberghé and Claire Theyskens Sophie Vanhaesebrouck, Inge Zonnenberg, Piet Vandervoort, Els Bruneel, **Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm** Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2007;92:F244–F247. doi: 10.1136/adc.2006.10459
- 14) Matthew M. Laughon, Michael A. Simmons and Carl L. Bose **Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated?** **Neonatology and perinatology**
- 15) Meera Narayanan-Sankar MD*, Ronald I. Clyman MD† **Pharmacologic Closure of Patent Ductus Arteriosus in the Neonate** **NeoReviews** Vol.4 No.8 August 2003 e215
- 16) Nedja Guellouze and Samia Kacem Ahmed Cherif, Naima Khrouf, Sami Jabnoun, Chahnez Mokrani, Moez Ben Amara, **Ibuprofen in Very Low Birth Weight Infants With Patent Ductus Arteriosus Randomized Pilot Study Comparing Oral Ibuprofen With Intravenous** *Pediatrics* 2008;122:e1256-e1261
- 17) Nick Evans, DM, MRCPCH,* Girvan Malcolm, MBChB, PhD,* David Osborn, FRACP,* Martin **Diagnosis of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants** **NeoReviews** Vol.5 No.3 March 2004 e87
- 18) Nick Evans^{a,b},^aDepartment of Neonatal Medicine, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, NSW 2050, Australia ^bUniversity of Sydney, Sydney, Australia **Patent ductus arteriosus in the neonate** **Current Paediatrics** (2005) 15, 381–389
- 19) Nowak D, Kozłowska H, Zurada A, Gielecki J. **Diameter of the ductus arteriosus as a predictor of patent ductus arteriosus (PDA)**. Cent Eur J Med 2011, 6(4), 418 – 424.

- 20) Paola Lago Æ Tiziana Bettiol Æ Sabrina Salvadori Isabella Pitassi Æ Andrea Vianello Lino Chiandetti Æ Onofrio S. Saia **Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: a randomised controlled trial** *Eur J Pediatr* (2002) 161: 202–20 DOI 10.1007/s00431-002-0915-y
- 21) PEN-HUA SU, 1† JIA-YUH CHEN, 1 CHI-MING SU, 1 TZU-CHING HUANG 1 AND HONG-SHEN LEE² *Department of Pediatrics and Institute of Medicine, and 2 Department of Public Health, Chung Shan Medical University, Taichung, Taiwan* **Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants** *Pediatrics International* (2003) 665–670
- 22) Pramod Kumar Sharma, Santosh Kumar Garg and Anil Narang **Pharmacokinetics of Oral Ibuprofen in Premature Infants** *J Clin Pharmacol* 2003;43:968-973
- 23) Roberta L. Keller and Ronald I. Clyman **Persistent Doppler Flow Predicts Lack of Response to Multiple Courses of Indomethacin in Premature Infants With Recurrent Patent Ductus Arteriosus** DOI: 10.1542/peds.112.3.583 *Pediatrics* 2003;112;583-587
- 24) Ronald I. Clyman, MD Nancy Chorne, MD Cardiovascular Research Institute and Department of Pediatrics University of California San Francisco San Francisco, CA **Patent Ductus Arteriosus: Evidence for and against Treatment** *The Journal of Pediatrics* • March 2007
- 25) RONALD I. CLYMAN, MD, SHAMPA SAHA, PHD, ALAN JOBE, MD, PHD, AND WILLIAM OH, MD **Indomethacin Prophylaxis for Preterm Infants: The Impact of 2 Multicentered Randomized Controlled Trials on Clinical Practice** *The Journal of Pediatrics* • January 2007

- 26) Scott Tschuppert,^a Carsten Doell, MD,^b Romaine Arlettaz-Mieth, MD,^c Oskar Baenziger, MD,^b Valentin Rousson, PhD,^d Christian Balmer, MD,^e René Prêtre, MD,^a and Ali Dodge-Khatami, MD, PhD **The effect of ductal diameter on surgical and medical closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates: Size matters** *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* • Volume 135, Number 1 79
- 27) S.G. Golombek*,^{a,b}, A. Sola*,^{a,c}, H. Baquero^{a,d}, D. Borboneta,^e F. Cabañas^{a,f}, C. Fajardo^{a,g}, G. Goldsmita,^h L. Lemusa,ⁱ E. Miuraa,^j A. Pellicera,^f J.M. Pérez^{a,k}, M. Rogido^{a,c}, G. Zambosco^{a,l} y B. van Overmeire, en representación del Primer Grupo de Consenso Clínico **SIBEN Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino** *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(5):454-81
- 28) Sissel Irene Nygaard Æ Olav Bjorn Petersen Æ Ester Garne Æ Keld Ejvind Sørensen **Spontaneous Prenatal Ductal Closure: Postnatal Diagnosis?** *Pediatr Cardiol* DOI 10.1007/s00246-008-9269-1
- 29) Zheng-ming Wang and Ronald I. Clyman Jean Petershack, Brad Yoder, Luis Giavedoni, Kurt H. Albertine, Mar Janna Dahl, Donald McCurnin, Steven Seidner, Ling-Yi Chang, Nahid Waleh, Machiko Ikegami, **Ibuprofen-Induced Patent Ductus Arteriosus Closure: Physiologic, Histologic and Biochemical Effects on the Premature Lung** *PEDIATRICS* Volume 121, Number 5, May 2008 121;945-956