

Diagnóstico ecocardiográfico de persistencia del conducto arterioso en recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales

Marivis Helena Polania Rodríguez,* Gerardo Rodríguez Terán,*
Clara Aurora Zamorano Jiménez,*,** Luis David Sánchez Velázquez***

RESUMEN

Antecedentes: La incidencia de persistencia del conducto arterioso ha sido reportada entre 50 y 70% en recién nacidos pretermo, siendo más frecuente cuanto menor es la edad gestacional. **Objetivo:** Analizar las características clínicas y condiciones morfofisiológicas del conducto arterioso en el diagnóstico en recién nacidos y la relación entre el momento del diagnóstico y la edad. **Métodos:** Diseño observacional, descriptivo, ambispectivo y transversal. Pacientes: Recién nacidos hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Sitio: Hospital privado. Periodo: 6 años. Variables: Demográficas, clínicas y ultrasonográficas. **Resultados:** Se analizaron 200 casos, 47 (23.5%) de término, 62 (31%) prematuros tardíos, 66 (33%) prematuros y 25 (12.5%) prematuros extremos. En los neonatos de término, el conducto arterioso se diagnosticó en el 90% de los casos durante la primera semana, a diferencia de los prematuros, en quienes varió entre la segunda y tercera semanas. En los mayores de 33 semanas de edad gestacional, el diagnóstico se sospechó por soplito y pulsos amplios, y en los de 33 semanas de edad gestacional o menos, por el compromiso hemodinámico y pulmonar. Hubo correlación positiva estadísticamente significativa entre el tamaño del conducto arterioso y la edad gestacional ($r = 0.16$, $p = 0.02$), pero no con el gradiente ($r = 0.03$, $p = 0.57$). En el 79% de los casos, el conducto arterioso causó un cortocircuito izquierdadercha, en 10.5% derecha-izquierda y bidireccional en el 10.5%. **Conclusiones:** El diagnóstico clínico se realizó en la primera semana en la mayoría de los casos, ante datos de taquipnea, taquicardia y soplito en neonatos a término y pretermo tardíos. En recién nacidos pretermo extremos se acompañó de datos clínicos de descompensación hemodinámica. Una mayor edad gestacional se correlaciona con mayor tamaño del conducto arterioso.

Palabras clave: Conducto arterial persistente, síndrome de circulación fetal persistente, anomalías cardiovasculares.

Nivel de evidencia: III.

Echocardiographic diagnosis of persistence of arterial ductus in neonates hospitalized in the neonatal intensive care unit.

ABSTRACT

Background: The incidence has been reported between 50 and 70% in pre-term newborns being more frequent the lower the gestational age. **Objective:** To examine the clinical and morphological/physiological characteristics of ductus arteriosus at diagnosis and the relationship between the time of diagnosis and age. **Methods:** Design observational, descriptive, ambispective and transversal study. Patients: Newborns. Site: Neonatal intensive care unit in a private hospital. Period: 6 years. Variables: Demographic, clinical and sonographic variables. **Results:** Two-hundred cases were analyzed, 47 (23.5%) newborns at term, 62 (31%) late preterm newborns, 66 (33%) preterm newborns and 25 (12.5%) extreme preterm newborns. Ductus arteriosus was diagnosed in newborns at term in 90% of the cases during the first week. Diagnosis was performed later, between the second and third weeks, in the preterm newborns. Diagnosis was suspected in newborns of more than 33 weeks of gestation with heart murmurs and wider pulses. In newborns of 33 weeks of gestation or less showed hemodynamic and pulmonary compromise. There was a positive correlation between size of ductus arteriosus and gestational age ($r=0.16$, $p=0.02$), but not with the gradient ($r=0.03$, $p=0.57$). There was a left-right shunt in 79% of cases, right-left shunt in 10.5% and bidirectional in the 10.5% of cases. **Conclusions:** Diagnosis of ductus arteriosus was performed during the first week in the most of cases, mostly in newborns at term or late preterm newborns. Diagnosis was suspected in presence of tachypnea, tachycardia and heart murmurs. Hemodynamic compromise was more evident in extreme preterm newborns. There was no difference in size, gradient and type of shunt in ductus arteriosus among groups.

Key words: Patent ductus arteriosus, persistent fetal circulation syndrome, cardiovascular abnormalities.

Level of evidence: III.

Correspondencia: Dra. Marivis Helena Polania Rodríguez
Carlos Graef Fernández Núm. 154, Consultorio 3, P.B., Tlaxcala, Santa Fe.
Del. Cuajimalpa, 05300. Tel. 5272-3424 Fax. 1664-7192.
E-mail: siviramh@gmail.com

Abreviaturas:

PCA = Persistencia del conducto arterioso.
UCIN = Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.
CA = Conducto arterioso.

* Pediatra Neonatólogo, médico del Centro Médico ABC Santa Fe.

** Pediatra Neonatólogo, Maestría en Ciencia Médicas.

*** Médico Adscrito a la Unidad de Terapia Intensiva de Oncología Hospital General de México.

Recibido para publicación: 24/04/2015. Aceptado: 20/08/2015.

Este artículo puede ser consultado en versión completa en:
<http://www.medigraphic.com/analesmedicos>

INTRODUCCIÓN

El conducto arterioso (CA) es una estructura vascular fetal que comunica la aorta con la arteria pulmonar, favoreciendo un cortocircuito pulmonar sistémico que es fisiológico en la vida fetal. El CA se cierra tras el nacimiento, separando la circulación pulmonar de la circulación sistémica. En casi todos los recién nacidos a término, el cierre funcional del conducto ocurre dentro de las primeras 48 horas de vida, y el cierre anatómico, 2 o 3 semanas más tarde. En los recién nacidos pretérmino, la persistencia del conducto arterioso (PCA) es un problema frecuente y complejo, y en aquéllos con peso inferior de 1,500 gramos acompañado de síndrome de dificultad respiratoria, la incidencia de PCA es más elevada, siendo el más común de los defectos cardíacos en los neonatos. La incidencia oscila entre 50 y 70% en recién nacidos pretérmino y es más frecuente cuanto menor es la edad gestacional.¹⁻⁵

Algunos factores de riesgo para la PCA en recién nacidos pretérmino son la exposición prenatal a sulfato de magnesio, diabetes materna, hemorragia prepardo y embarazo múltiple, y se ha visto que la altitud de la Ciudad de México también juega un papel importante, ya que a mayor altitud se requiere mayor concentración de oxígeno.

Los estudios epidemiológicos muestran una relación entre la PCA y una mayor morbilidad en recién nacidos prematuros, aumentando con ello el riesgo de presentar hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y displasia pulmonar.

En México hay pocos estudios relacionados con PCA en recién nacidos atendidos en hospitales privados; por ello, el objetivo del estudio es determinar el momento de detección y las características clínicas y ecocardiográficas, así como su relación con la edad al momento del diagnóstico.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del hospital ya existe un protocolo para realizar eco-Doppler en todo recién nacido que ingrese a la misma, independientemente de la razón de ingreso, por lo que se ha visto un número mayor de diagnóstico de PCA y, por consiguiente, un oportuno tratamiento.

MÉTODO

Diseño: Observacional, descriptivo, ambispectivo, analítico y transversal.

Pacientes: Recién nacidos seguidos desde su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN), a partir del diagnóstico de PCA.

Criterios de selección: Neonatos vivos sin malformaciones cardíacas complejas con diagnóstico único de PCA por ultrasonido Doppler, ingresados a la UCIN.

Sitio: UCIN de 28 cunas de un hospital privado.

Periodo: 6 años.

Las variables principales de estudio fueron peso, edad gestacional, signos y síntomas clínicos de sospecha de PCA: frecuencia respiratoria, frecuencia cardíaca, soplo sistólico, pulsos amplios y comparación entre miembros superior e inferior; datos de falla cardíaca, uso de inotrópicos, asistencia ventilatoria y cambios en la misma; edad al diagnóstico y registro de los datos ultrasonográficos, como tamaño en milímetros medido en plano transversal, gradiente y flujo sanguíneo.

Equipo de ultrasonido: Aloka prosound Alpha 6, empleando la técnica de Doppler. Todos los estudios fueron realizados por el mismo cardiólogo.

Metodología: Una vez identificados los pacientes con PCA a través del registro de estudios ecocardiográficos, se capturó la información demográfica, clínica y ecocardiográfica.

Análisis estadístico: La estadística descriptiva consistió en frecuencias simples y porcentajes de las variables cualitativas. Para fines del análisis de edad gestacional y el peso al nacimiento, fueron estratificados en grupos de acuerdo con la edad gestacional (de término, prematuros tardíos, prematuros y prematuros extremos). La estadística inferencial consistió en un análisis comparativo entre los grupos de neonatos por edad gestacional. Con ellos se establecieron las diferencias en los días transcurridos al diagnóstico. En la comparación de las características clínicas entre los grupos se utilizó la prueba de Chi cuadrada (χ^2). En la correlación entre las características del conducto (tamaño y gradiente) con el peso y edad gestacional al nacimiento, se obtuvieron los coeficientes de correlación de Pearson.

Significancia estadística: El nivel de significancia estadística se prefijó con un error alfa menor del 5%.

Paquete estadístico: SPSS versión 19.

RESULTADOS

Se analizaron 200 neonatos con diagnóstico ecocardiográfico de PCA. Las características de edad gestacional, sexo y peso al nacimiento se presentan en el cuadro I. Del total, 114 (57.0%) fueron hombres. Hubo predominio de neonatos prematuros, 175 (88.5%). De ellos, hubo un 23.5% de neonatos extremadamente pretérmino. Con respecto al peso, el 80%

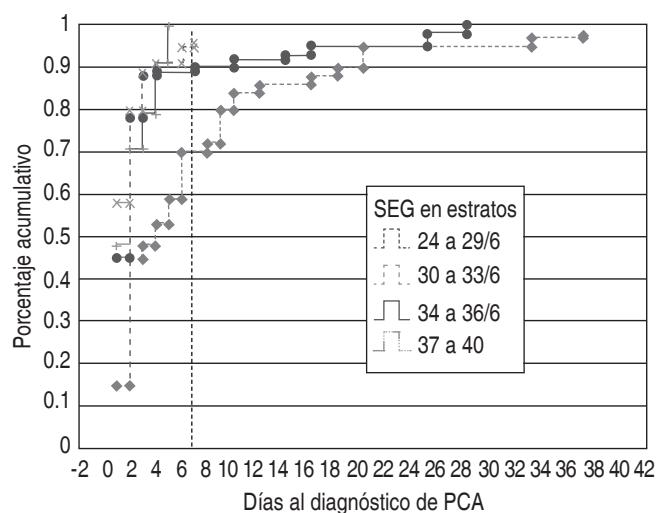
presentó 2,500 g o menos al nacer, y el 16.5% peso inferior a 1,000 g.

En la figura 1 se muestra el momento en el cual se realizó el diagnóstico de PCA según las semanas de gestación al nacimiento. Como se observa, todos los neonatos de término fueron diagnosticados antes de los cinco días de vida, a diferencia de los prematuros, en donde influyó su grado de prematuridad. Los prematuros extremos –de menos de 28 semanas de edad gestacional– fueron en quienes se detectó la PCA más tarde. Así, en la primera semana de vida se diagnosticó el 70% de los casos, y en su totalidad, hasta los 38 días de vida. En los prematuros tardíos, el diagnóstico del 100% de los casos se alcanzó a los siete días, y en los prematuros de 30 a 33 semanas de gestación, a los 28 días de vida extrauterina (90% antes de 18 días) ($p < 0.001$ respecto a los otros grupos).

Un comportamiento semejante se observó respecto al peso de nacimiento (Figura 2), en donde el diagnóstico de PCA se logró al 100% en los neonatos con peso superior a 2,500 g antes de los siete días de vida. Con un menor peso al nacimiento, se postergó el diagnóstico; para los de peso muy bajo (< 1,000 g), a los siete días el 72% había sido diagnosticado, el 85% de los de 1,000 a 1,500 g, y 95% de los de 1,500 a 2,500 g. A los 28 días, el 95% de todos los prematuros tenían ya el diagnóstico ($p < 0.001$); esto es, se observó una relación inversa entre la edad gestacional y la proporción de pacientes diagnosticados.

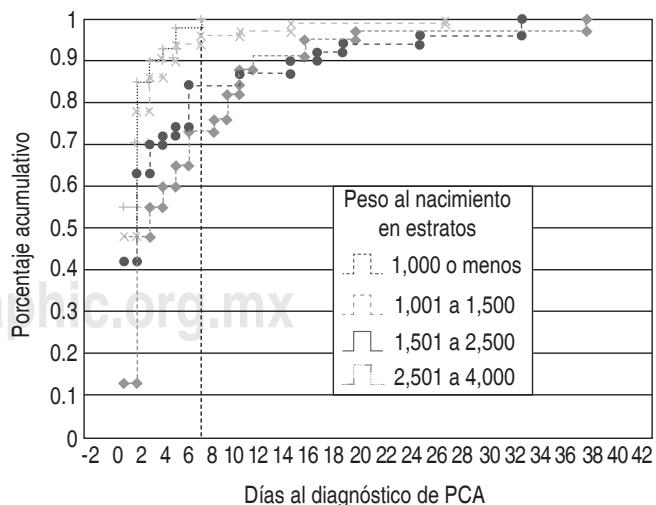
Al analizarse los datos clínicos indicadores de sospecha de una PCA, se observaron diferencias respecto a las semanas de gestación y peso al nacimiento. Respecto a las semanas de gestación, los neonatos de término fueron principalmente diagnosticados por presencia de taquipnea, y en una cuarta parte de ellos se documentó la presencia de soplo sistólico. Para los

neonatos prematuros tardíos, la taquipnea con taquicardia se presentó en el 19.4% de los pacientes, constituyéndose los datos principales junto con la detección por seguimiento ecocardiográfico. Para los prematuros de 30 a 33 semanas se observó, además de la taquipnea y el incremento en el apoyo ventilatorio, el seguimiento ecocardiográfico como fuente de diagnóstico. Por último, en los prematuros extremos las fallas respiratoria y cardiovascular, y soplos y pulsos amplios fueron los indicadores más importantes (Cuadro II).



Prueba del logaritmo de rango $\chi^2 = 33.1$, 3 gl, $p < 0.001$.

Figura 1. Tiempo al diagnóstico de la persistencia del conducto arterioso según semanas de gestación.



PCA* = Persistencia del conducto arterioso.

Figura 2. Tiempo al diagnóstico de la persistencia del conducto arterioso según peso al nacimiento.

Cuadro I. Características demográficas de la población (n = 200).

Variable	Frecuencia	Porcentaje
Edad gestacional, semanas		
37 a 40	25	12.5
34 a 36/6	66	33.0
30 a 33/6	62	31.0
24 a 29/6	47	23.5
Peso, g		
2,501 a 4,000	40	20.0
1,501 a 2,500	81	40.5
1,001 a 1,500	46	23.0
450 a 1,000	33	16.5
Total	200	100

Al analizar el peso al nacimiento en la signología de sospecha diagnóstica, nuevamente en los pacientes de más de 2,500 g, la taquipnea con taquicardia fueron los datos más importantes, junto con la presencia de soplo sistólico. Para los neonatos con peso de entre 1,000 y 2,500 g se agregan la detección por ecocardiograma y, en algunos casos, la auscultación de soplo sistólico y pulsos amplios. Para los menores de un kilogramo, el compromiso hemodinámico con incremento en la repercusión respiratoria se hizo más manifiesto, aunado a la mayor expresión de signos como el soplo y pulsos amplios (*Cuadro III*).

Respecto a las características del CA, se encontró una leve correlación entre el tamaño del CA y la edad gestacional ($r = 0.16$, $p = 0.02$), así como con el peso ($r = 0.19$, $p = 0.006$); es decir, que a mayor edad y peso, el conducto fue mayor. El incremento más notorio fue en los neonatos con peso mayor a 2,500 g.

Respecto al gradiente aortopulmonar, en general fue superior a 5 mmHg y sin variaciones en relación a la edad gestacional y el peso al nacimiento ($p = \text{NS}$ para ambos análisis) (*Figuras 3 y 4*), (*Cuadro IV*).

Al analizarse la dirección del flujo, en el 79% de los pacientes éste fue de izquierda a derecha, y en el 10.5%, bidireccional o de derecha a izquierda. Aunque en los neonatos de término hubo más pacientes

con cortocircuito de derecha a izquierda con respecto a los prematuros ($p = 0.11$).

En el análisis según peso al nacer, los neonatos muy pequeños ($< 1,000$ g) y los mayores a 2,500 g mostraron más casos con cortocircuito de derecha a izquierda ($p = 0.015$).

DISCUSIÓN

En las últimas dos décadas, la incidencia de PCA ha aumentado por la mayor supervivencia de neonatos menores de 28 semanas de gestación. La mayoría de los reportes señalan predominio del sexo femenino (2:1); sin embargo, en este estudio existió un predominio masculino. La búsqueda intencionada de la PCA permitió el diagnóstico durante el seguimiento y evaluación hemodinámicos.¹⁻⁴

En este estudio se encontró que el 87.5% de los pacientes fueron neonatos pretérmino, en concordancia con lo reportado por Tracey y colaboradores;⁵ los autores estimaron una incidencia global del 50 al 70%. En nuestro estudio, el 54% de los prematuros menores de 34 semanas de gestación presentaron PCA, cifra similar a la reportada durante el consenso del SIBEN, del 53%.⁶ En cuanto al peso, nuestro estudio mostró que la PCA afectó al 16.5% de los menores de

Cuadro II. Características clínicas de la población, según semanas de gestación (n = 200).

Variable	37 a 40 seg.	34 a 36/6 seg.	30 a 33/6 seg.	24 a 30 seg.	p*
Taquipnea	20 (80%)	45 (68.2%)	35 (56.5%)	31 (66%)	0.17
Incremento de la dificultad respiratoria o requerimientos ventilatorios	5 (20%)	13 (19.7%)	13 (21%)	16 (34%)	0.31
Taquicardia o precordio hiperdinámico	8 (32%)	15 (22.7%)	12 (19.4%)	16 (34%)	0.66
Hallazgo por ecocardiograma de seguimiento	2 (8%)	16 (24.2%)	16 (25.8%)	9 (19.1%)	0.07
Presencia de soplo sistólico	5 (20%)	3 (4.5%)	3 (4.8%)	10 (21.3%)	0.007
Presencia de pulsos amplios	0	0	1 (1.6%)	5 (10.6%)	0.008
Total	25	66	62	47	

*Prueba de χ^2 .

Cuadro III. Características clínicas de los neonatos que motivaron el diagnóstico de persistencia de conducto arterioso, según peso al nacimiento (n = 200).

Variable	2,501 a 4,000 g	1,501 a 2,500 g	1,001 a 1,500 g	450 a 1,000 g	p*
Taquipnea	34 (85%)	50 (61.7%)	29 (63%)	18 (54.5%)	0.018
Mayor dificultad respiratoria o requerimientos ventilatorios	11 (27.5%)	10 (12.3%)	13 (29.3%)	13 (39.4%)	0.009
Taquicardia o precordio hiperdinámico	16 (40%)	11 (13.6%)	14 (30.4%)	10 (30.3%)	0.008
Hallazgo por ecocardiograma de seguimiento	3 (7.5%)	21 (25.9%)	11 (23.9%)	8 (24.2%)	0.07
Presencia de soplo sistólico	8 (20%)	2 (2.5%)	5 (10.9%)	6 (18.2%)	0.005
Presencia de pulsos amplios	0	1 (1.2%)	2 (4.3%)	3 (9.1%)	0.08
Total	25	66	62	47	

*Prueba de χ^2 .

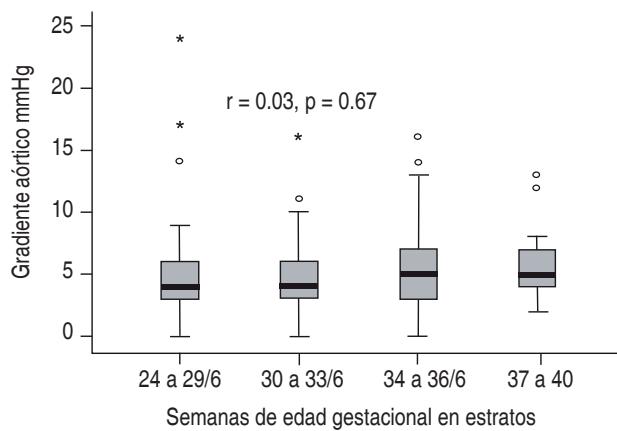


Figura 3. Gradiente aortopulmonar (mmHg) del conducto arterioso según semanas de gestación.

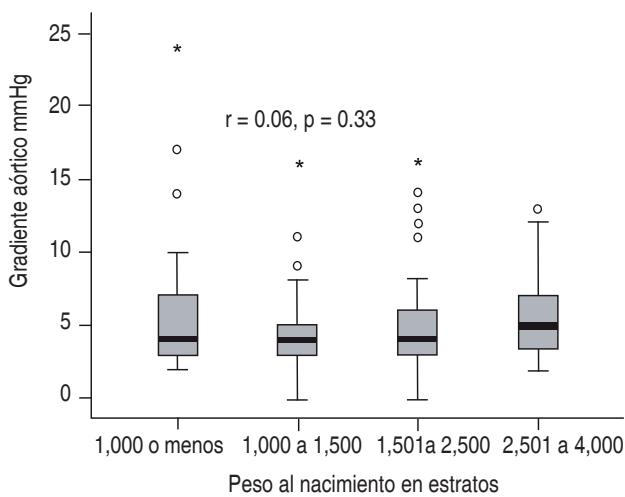


Figura 4. Gradiente aortopulmonar (mmHg) del conducto arterioso según peso al nacimiento.

1,000 gramos, cifra muy por debajo de la estimada en el SIBEN, del 80% para los neonatos de este peso.⁷⁻⁹

Los síntomas variaron según la edad gestacional y peso; para los prematuros tardíos, la taquipnea y taquicardia fueron los principales datos, junto con la detección por seguimiento ecocardiográfico. A diferencia de los prematuros de menos de 30 semanas de gestación, en quienes las fallas respiratoria y cardiovascular fueron los indicadores más importantes, con soplos y pulsos amplios, Hermes-De Santis y su grupo refieren que el 55-70% de los prematuros menores de 1 kg o menores de 28 semanas de gestación presentan síntomas hemodinámicos de PCA. Para los neonatos a término, el dato más importante fue la taquipnea y, en una cuarta parte de ellos, un soplito sistólico.^{10,11}

La edad de detección de los pacientes coincidió con lo reportado en la literatura, dado que el cierre del CA suele retrasarse en los recién nacidos prematuros y el riesgo de PCA es inversamente proporcional con la edad gestacional. San Luis-Miranda y colegas diagnosticaron PCA a los 4 ± 2 días (1-23 días), siendo en el 80% de su población antes del cuarto día.^{8,11-13} En este estudio, el diagnóstico de PCA se realizó antes del quinto día en el 100% de los neonatos a término; para los prematuros tardíos, éste alcanzó el 100% a los siete días, y en los prematuros de 30 a 33 semanas de gestación, hasta los 28 días.

Respecto a los prematuros menores de 30 semanas de gestación, el diagnóstico de PCA fue más tardío; a la semana sólo se diagnosticó al 70% y se alcanzó al 100% hasta los 38 días. El tiempo de diagnóstico es importante para el resultado del manejo, con alta posibilidad de cierre aun sin uso de medicamentos como la indometacina o ibuprofeno o algún proce-

Cuadro IV. Dirección del corto circuito según semanas de gestación y peso al nacimiento (n = 200).

Variable	Izquierdo-derecho	Bidireccional	Derecha-izquierda	Valor de p*
Edad gestacional, SEG				0.11
37 a 40	14 (56.0%)	5 (20.0%)	6 (24.0%)	
34 a 36/6	56 (84.8%)	4 (6.1%)	6 (9.1%)	
30 a 33/6	50 (80.6%)	8 (19.9%)	4 (6.5%)	
24 a 29/6	38 (80.9%)	4 (8.5%)	5 (10.6%)	
Peso al nacimiento, g				0.015
2,501 a 4,000	29 (72.5%)	3 (7.5%)	8 (20.0%)	
1,501 a 2,500	63 (77.8%)	12 (14.8%)	6 (7.4%)	
1,001 a 1,500	40 (87.0%)	4 (9.7%)	2 (4.3%)	
480 a 1,000	26 (78.8%)	2 (6.1%)	5 (15.2%)	
Total	158	21	21	200

*Prueba de χ^2 .

dimiento quirúrgico. También, el manejo temprano puede prevenir la presencia de una repercusión hemodinámica seria.^{5,14-17}

El presente estudio tiene la fortaleza de ser una evaluación de casos ambispectiva de una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales de asistencia privada con el registro preciso de todos los pacientes atendidos. Así mismo, la confirmación fue realizada por un solo evaluador bajo criterios internacionalmente aceptados; así, se evitó la variabilidad interobservador. Otra fortaleza es un tamaño de muestra aceptable.

La principal limitante es la dificultad de comparar nuestros resultados con los de otras series en México, dado que, según nuestro conocimiento, no hay estudios previos similares.

Por el momento, nuestros datos apoyan la necesidad de realizar evaluaciones más tempranas en los pretérmino menores de 30 semanas o 1,000 gramos para formular un diagnóstico y manejo tempranos; consideramos, entonces, la necesidad de realizar estudios observacionales en la población neonatal con atención médica privada de nuestro país.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico de PCA se realizó durante la primera semana en la mayoría de los pacientes, con mayor posibilidad en neonatos a término o pretérmino tardío, ante datos clínicos de taquipnea, taquicardia y soplo. Hay una relación inversa entre la edad gestacional y la proporción de pacientes diagnosticados con PCA. En los pretérmino más inmaduros, la repercusión hemodinámica fue un factor importante para su detección. No hubo diferencias en el tamaño, gradiente y tipo de cortocircuito en el CA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Polin RA, Yoder MC. Workbook in practical neonatology. 4th ed. Saunders Elservier; 2007. pp. 249-60. [Consultado 10 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19591690>.
2. Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. Orphanet J Rare Dis. 2009; 4: 17.
3. Chiruvolu A, Jaleel MA. Pathophysiology of patent ductus arteriosus in premature neonates. Early Hum Dev. 2009; 85 (3): 143-146.
4. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. Biol Neonate. 2006; 89 (3): 330-335.
5. John T, Colvin R, Ferrall B. Improving the management and delivery of bedside patent ductus arteriosus ligation. AORN J. 2007; 86 (2): 231-238.
6. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C et al. First SIBEN clinical consensus: diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns. An Pediatr (Barc). 2008; 69 (5): 454-481.
7. Ruiz-González MA, Gómez-Guzmán E, Párraga-Quiles MJ et al. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Neonatología. Ductus Arterioso Persistente. 2008; 36: 353-361. [Consultado: 10 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://www.se-neonatal.es/Portal/0/Articulos/36.pdf>
8. Bancalari E. Patent ductus arteriosus. An Pediatr (Barc). 2008; 69 (5): 397-399.
9. Maroto MC, Camino LM, Girona CJM, Malo CP. Clinical guidelines of the Spanish Society of Cardiology in congenital cardiopathy of the newborn. Rev Esp Cardiol. 2001; 54 (1): 49-66.
10. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. J Perinatol. 2006; 26 Suppl 1: S14-8.
11. Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. [Consultado: 10 de marzo de 2015]. Disponible en: http://www.ohsu.edu/xd/health/services/doernbecher/research-education/education/residency/upload/res_lounge_diagnosis-pda.pdf
12. San Luis R, Arias LG, Peralta ML, Lázaro JL, León JL, Benítez ZM et al. Guía de Práctica Clínica. Persistencia del conducto arterioso. Rev Med Inst Mex Seg Soc. 2012; 50 (4): 453-463.
13. AEPED. Ductus arterioso persistente y ventana aorto-pulmonar. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Cardiología Pediátrica. [Consultado: 10 de marzo de 2015] Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/7_ductus.pdf.
14. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007; 92 (6): F424-F427.
15. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1,000 grams or less. Pediatrics. 2006; 117 (4): 1113-1121.
16. Bose C, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2007; 92 (6): F498-502.
17. Controversies in the management of patent ductus arteriosus. [Consultado: 10 de marzo de 2015] Disponible en: <http://neoreviews.aappublications.org/content/9/10/e477.abstract>.