

Evolución final de recién nacidos prematuros operados y no operados por persistencia del conducto arterioso

Carlos Antonio Tapia-Rombo,^{a,*} Karla Margarita Calvo-Rangel,^a Víctor Joel Saucedo-Zavala,^a
José Refugio Mora-Fol^b y Jesús Enrique Santiago-Romo^b

^aServicio de Neonatología y ^bServicio de Cirugía Pediátrica de la Unidad Médica de Alta Especialidad,
Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza,
Instituto Mexicano del Seguro Social, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 29 de enero de 2008

Aceptado: 1 de febrero de 2008

RESUMEN

Antecedentes: La persistencia del conducto arterioso (PCA) en el recién nacido prematuro con problema respiratorio es frecuente y su manejo es controvertido. El objetivo del presente estudio fue comparar la evolución final entre dos grupos de recién nacidos pretérmino con PCA operados (grupo A) y no operados (grupo B) y determinar el papel del diámetro interno del conducto arterioso en la evolución final.

Material y métodos: Retrolectivamente se analizaron los expedientes de pacientes recién nacidos pretérmino de enero de 1999 a enero de 2002 que egresaron vivos o muertos. Se utilizó la estadística descriptiva y la inferencial. Se consideró zona de significancia con $p < 0.05$.

Resultados: Hubo diferencia estadísticamente significativa en el diámetro interno del conducto arterioso a favor del grupo A, con $p < 0.01$; también hubo diferencia significativa a favor del grupo A cuando el diámetro interno del conducto arterioso fue ≥ 2 mm, con $p = 0.0006$. La mortalidad fue similar en los dos grupos.

Conclusiones: Se concluye que en todo recién nacido pretérmino con PCA significativo debe intervenirse médica o quirúrgicamente, y sin esos datos pero con diámetro interno ≥ 2 mm del conducto arterioso, también.

Palabras clave:

Persistencia del conducto arterioso, recién nacido prematuro

SUMMARY

Background: Patent ductus arteriosus (PDA) in the preterm neonate (PTN) with respiratory distress is frequent and there are controversies related to its medical and/or surgical treatment. The goal of the present study was to compare the outcome between the two groups of newborns with PDA, operated (group A) and not operated on (group B); and to determine the internal diameter (DI) in ductus arteriosus (DA) on outcome.

Material and methods: The clinical records of PTN hospitalized from January 1999 to January 2002, discharged either by improvement or death, were retrospectively analyzed. Statistical analysis was carried out using the descriptive and inferential statistic. The statistical significance was considered at $p < 0.05$.

Results: There was significant difference in DI in DA in favor group A with $p < 0.01$; and DI of 2 mm or more showed significant difference too in favor of group A with a $p = 0.0006$. The mortality was similar in the two groups.

Conclusions: We concluded that in the PTN with significant PDA should intervene medical or surgically and without those data but with DI of 2 mm or more of DA, also.

Key words:

Patent ductus arteriosus, preterm neonates

Introducción

Antes del nacimiento sólo 10% del gasto ventricular derecho fluye a través del lecho vascular pulmonar y 90% desde la arteria pulmonar principal directamente hacia la aorta descendente por la vía del conducto arterioso (CA). El cierre de conducto comprende dos etapas:

- La fisiológica, que inicia poco después del nacimiento; 20% de los recién nacidos de término la presentan a las 24 horas de vida extrauterina, 82% a las 48 horas y 100% a las 96 horas.

- El estructural se completa generalmente hacia los días 15 a 20 de vida extrauterina.¹

Sin embargo, en más de 40% de los recién nacidos pretérmino menores de 2000 g y más de 80% de los menores de 1200 g con síndrome de dificultad respiratoria (SDR), los mecanismos de cierre del CA no funcionan en forma efectiva, mientras que los recién nacidos pretérmino de 26 a 30 semanas de edad gestacional sin SDR presentan en forma espontánea el cierre del CA hacia el cuarto día de vida extrauterina, con lo que se ha determinado que la inmadurez en forma aislada no se asocia con alteraciones en el cierre

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Carlos Antonio Tapia-Rombo. Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, Servicio de Neonatología, octavo piso, Calz. Vallejo y Jacarandas sin/número, Col. La Raza, 02990 México D.F., México. Tel.: (55) 5782 1088, extensiones 23505, 23506, 23507. Fax: (55) 5352 1178. Correo electrónico: tapiachar@yahoo.com.mx

del CA y que existen otros factores como el SDR, la asfixia o el flujo luminal ductal que interfieren en ese proceso fisiológico.^{2,3} Por lo anterior se puede afirmar que a menor peso y edad gestacional ante persistencia del conducto arterioso (PCA) y factores de riesgo conocidos, mayor será la necesidad de tratamiento farmacológico; si no hay respuesta será necesario el cierre quirúrgico, esperando mayor morbimortalidad en recién nacidos pretérmino menores de 1500 g con CA demostrable al tercer día de vida extrauterina.⁴ Dentro de las alteraciones más importantes de la PCA podemos mencionar disminución de la presión arterial media, que se ha observado con mayor frecuencia en neonatos menores de 1000 g,⁵ retraso en la caída de la presión arterial pulmonar hasta las 96 horas de vida extrauterina,⁶ incremento compensatorio del gasto cardiaco suficiente para mantener sin cambios el flujo cerebral (aunque en órganos posductales el flujo sanguíneo se encuentra reducido debido al cortocircuito extracardíaco), las resistencias vasculares locales aumentadas,⁷ cierto grado de edema pulmonar, condicionado por la carga extra de volumen a la circulación menor, además de la deficiencia de factor surfactante, esto último, cuando está asociado a SDR.⁸

El diagnóstico es básicamente clínico, al encontrar precordio hiperdinámico presente en 95% de los casos, pulsos saltos y soplo paraesternal izquierdo que pueden estar ausentes en 15 y 20%, respectivamente. Por lo regular el electrocardiograma es normal y la radiografía de tórax puede mostrar cardiomegalia y aumento del flujo vascular pulmonar.⁹

El ecocardiograma es confirmatorio y debe mostrar un flujo aórtico diastólico en la arteria pulmonar y una relación aurícula izquierda:raíz aórtica (AI:Ao) mayor a 1.2:1, lo cual permite hacer la identificación temprana de un conducto arterioso significativo.¹⁰ Un CA hemodinámicamente significativo provoca hipotensión arterial refractaria a tratamiento con expansores de volumen, por lo que en presencia de ésta siempre debe considerarse la necesidad de exploración ecocardiográfica.^{11,12} Estos mismos autores han encontrado significancia estadística en el CA cuando el diámetro interno (DI) es de 1.5 mm o mayor, con sensibilidad de 81% y especificidad de 85 %.^{11,12}

Yeh y colaboradores, en 1981 desarrollaron un sistema de puntuación que se puede utilizar en forma confiable para la orientación diagnóstica en caso de no contar con ecocardiografía. Consideraron un CA significativo clínicamente, es decir que influye directamente en la insuficiencia respiratoria y que requiere el cierre medicamentoso o quirúrgico, cuando la puntuación clínica y radiológica suma un valor ≥ 3 .¹³

El tratamiento médico se basa en restricción de líquidos,¹⁴ inotrópicos y diuréticos de asa.¹⁵ Los esteroides prenatales modifican la incidencia de PCA y en el periodo posnatal han logrado disminuir la fracción inspirada de oxígeno utilizada y los días de ventilación mecánica.¹⁶

La indometacina tiene una falla terapéutica de 30 a 40%, que se incrementa en los neonatos menores de 1000 g, además de asociarse a complicaciones importantes como oliguria, elevación de la creatinina sérica, trombocitopenia, hemorragia pulmonar y gastrointestinal, enterocolitis necrosante y reducción del flujo sanguíneo arterial cerebral en 25

a 60%, precipitando zonas de isquemia. Se ha propuesto otra alternativa de tratamiento como el uso de otros fármacos tales como ibuprofeno, por encontrar mejor respuesta y disminución de las complicaciones,^{17,18} aunque se ha informado un caso de hipertensión pulmonar seguida de la administración de L-lisina de ibuprofeno para cierre del CA.¹⁹

El tratamiento quirúrgico temprano se recomienda en todos los recién nacidos pretérmino con SDR, especialmente en los menores de 800 g, habiéndose demostrado mortalidad de 5.9 % (falleció uno de los 17 intervenidos quirúrgicamente para cierre del CA).²⁰

Las complicaciones inherentes a la cirugía son hemorragia a través de la herida, neumotórax y casos excepcionales de desgarro de la aorta, lo que representó tres casos de los 32 intervenidos quirúrgicamente (9.4 %) en una serie estudiada por Perez y colaboradores en recién nacidos menores de 1500 g;²¹ y en otras series se informa hemorragia transoperatoria en un caso (5.9 %) y otro con neumotórax posoperatorio (5.9 %), siendo un total de dos casos de los 17 intervenidos de menos de 800 g al nacimiento, que globalmente representó 11.8%;²⁰ en otra serie de 74 recién nacidos de pretérmino sobrevivientes con pesos menores de 1500 g al nacimiento, sólo uno presentó complicación posoperatoria de cierre del CA con la presencia de quilotórax (1.3 %), que se resolvió espontáneamente.²²

Un beneficio que se ha encontrado con el tratamiento quirúrgico es la posibilidad de alcanzar en menor tiempo una función digestiva adecuada que permita obtener el consumo de calorías adecuado, reduciendo la necesidad de catéteres centrales.²³

Dentro de las complicaciones y secuelas de la PCA está la displasia broncopulmonar; asimismo, se ha asociado al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, edema, hemorragia pulmonar²⁴ y enterocolitis necrosante.²⁵ En un estudio, Tomaszewska y colaboradores²⁶ encontraron que la hemorragia pulmonar se presentó en 5.7 % del total de la población de recién nacidos pretérmino menores de 1500 g de peso al nacimiento, siendo más frecuente en aquellos que recibieron surfactante pulmonar.

Se ha observado que la mortalidad continúa siendo significativamente mayor en los recién nacidos pretérmino con PCA sintomática.²⁷

En México, la experiencia publicada de cierre del CA en la etapa neonatal ha sido médica-quirúrgica, por San Luis y colaboradores,²⁸ tanto en recién nacidos de pretérmino como de término, al manejar 61 recién nacidos haciendo el diagnóstico en promedio al cuarto día de vida extrauterina, con un mínimo de un día y un máximo de 23 días; de ellos, a 27 pacientes se les administró indometacina, con efectividad de 85%; otros 20 pacientes (30 % aproximadamente) tuvieron cierre espontáneo sin el medicamento. Se realizaron cuatro cirugías tipo doble ligadura del CA (dos pacientes con administración previa de indometacina y cinco sin ella), con el fallecimiento de un paciente en el posoperatorio inmediato por insuficiencia renal, con una sobrevida global de 90%. En otras edades pediátricas también ha habido experiencia en México, sobre todo quirúrgica o intervencionista, desde los cinco meses de edad hasta adolescentes.²⁹⁻³¹

La justificación del trabajo fue determinar el comportamiento de recién nacidos prematuros con PCA, operados y no operados, y hasta qué valores el DI del CA influía en la evolución clínica y en la evolución final, así como en qué momento era necesario la intervención quirúrgica.

Nuestra hipótesis de trabajo fue de que el DI del CA incide en la evolución clínica y final cuando éste alcanza 2 a 2.5 mm aproximadamente, que es cuando creemos que debería ser intervenido quirúrgicamente.

El objetivo de este trabajo fue comparar la evolución final entre los grupos de recién nacidos pretermínos con PCA sometidos o no a procedimiento quirúrgico para cierre del CA, en el Servicio de Neonatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza; determinar las características de los pacientes intervenidos quirúrgicamente contra los que no lo fueron, así como el DI del CA en la evolución final.

Material y métodos

En este estudio de cohorte histórica retrospectiva se analizaron dos grupos de pacientes que egresaron del Servicio de Neonatología referido, de enero de 1999 a enero del 2002, ya fuera por mejoría o defunción. En el grupo A se incluyó a los pacientes con PCA operados y en el grupo B a los pacientes con PCA no operados. De acuerdo al total de pacientes que cumplieron con los criterios de selección en el tiempo estudiado, el grupo A se conformó por 22 pacientes y el grupo B por 32. En el grupo A hubo 11 pacientes masculinos (50 %) y 11 femeninos (50 %); en el grupo B, 14 masculinos (43.7 %) y 18 femeninos (56.3 %).

Criterios de inclusión para ambos grupos. Recién nacidos pretermínos de 0 a 28 días de vida extrauterina con edad gestacional de 28 a 36 semanas o corregida no mayor de 42, que tenían o no datos clínicos de PCA o que estaban asintomáticos de éste, pero que había sido demostrada su presencia por ecocardiografía. Recién nacidos pretermínos con las mismas características mencionadas pero que habían sido intervenidos quirúrgicamente del CA (sólo en el grupo A).

Criterios de exclusión para ambos grupos. Recién nacidos pretermínos que tenían PCA pero asociado a malformaciones cardíacas congénitas y en los que existía duda de la presencia de PCA o que sus expedientes estaban incompletos.

Se consideró a la cirugía de la PCA como variable independiente (efecto quirúrgico) y a la evolución final de los pacientes como variable de desenlace.

Los criterios utilizados para el cierre del CA en los recién nacidos pretermínos en el hospital en donde se realizó el estudio fueron clínicos o ecocardiográficos

- I) *Clínicos.* En base a los criterios de Yeh,¹³ con una puntuación ≥ 3 , recién nacidos pretermínos de 28 a 36 semanas de edad gestacional, es decir, presencia clínica de PCA (soplo en foco pulmonar continuo o sistolodiastólico, pulsos periféricos saltos), asociado o no a taquicardia sin otra causa aparente (frecuencia cardiaca mayor de

160 por minuto); hiperdinamia precordial, radiografía de tórax con índice cardiotorácico de 0.60 o mayor; flujo pulmonar aumentado o normal; impedimento de la extubación del paciente del ventilador mecánico o la presencia de descompensación hemodinámica (insuficiencia cardíaca), que no pueda ser corregida médica en los primeros dos días. Lo anterior generalmente asociado o no a un problema pulmonar agudo (SDR, neumonía, atelectasias u otra patología aguda a ese nivel), pero que no pudieran explicar por sí mismos la imposibilidad para disminuir los parámetros del ventilador y la extubación del paciente finalmente.

- II) *Ecocardiográficos (estándar de oro).* Para confirmación del CA y descartar cardiopatía dependiente del mismo, sin darle prioridad al DI del CA. Además de lo mencionado, la ausencia de neumotórax antes de la cirugía.

En general, los recién nacidos menores de 1000 g de peso al nacimiento entran en forma directa a tratamiento quirúrgico sin probar indometacina aunque existe ese recurso porque tienen menos tejido muscular en el CA y la posibilidad de cierre es mucho menor.

Métodos

Se estudiaron los expedientes de ambos grupos y se buscaron en cada uno de ellos datos como peso al nacimiento, edad gestacional, sexo, Apgar a los 5 minutos, edad al ingreso, padecimientos motivo del ingreso, así como otras características generales de la población, complicaciones quirúrgicas (en el grupo A), otras complicaciones presentadas no quirúrgicas, evolución final y en caso de muerte si fue atribuible a la PCA, valores del ecocardiograma por lo menos el DI del CA y de ser posible la relación AI:Ao y presión sistólica de la arteria pulmonar cuando se informara hipertensión arterial pulmonar; uso de medicamentos para su cierre, presencia de conducto asintomático, sintomático o significativo clínicamente.¹³ Los resultados se vaciaron en hoja especial de recolección de datos.

El abordaje quirúrgico usado en todos los pacientes del grupo A fue toracotomía posterolateral izquierda y abordaje en el quinto espacio intercostal izquierdo; después de localizar la aorta se identificaba el CA; después del puenteo del CA se colocaban dos riendas con seda tres ceros para la doble ligadura, sin necesidad de sonda pleural o sólo cuando se complicaba.

Se definió como evolución final a una serie de variables dependientes que se mencionan a lo largo del estudio, tales como destino final (vivió o murió durante la estancia en el servicio), tiempo de estancia en el servicio, tiempo de estancia en el ventilador, número de complicaciones y evolución del CA hasta el egreso del Servicio de Neonatología (por mejoría a su domicilio, o traslado a otras unidades IMSS o no IMSS), todos extubados (ya sin asistencia mecánica a la ventilación), para control de otras patologías que ya no requerían atención en tercer nivel.

Se definió como buena evolución cuando el paciente fue egresado a su domicilio u otra unidad IMSS o no IMSS por mejoría con control del CA (por cierre o por estar en vías de

cierre). Mala evolución cuando el paciente murió o se complicó y no pudo ser egresado del Servicio de Neonatología en el tiempo del estudio.

Se incluyeron todos los pacientes operados y no operados de la PCA en el tiempo del estudio que cumplieran con los criterios de selección. No hubo necesidad de excluir a ningún paciente.

El análisis de los resultados se hizo a través de estadística descriptiva usando medidas de tendencia central, de dispersión, etc.; y de estadística inferencial por medio de t de Student para muestras independientes y con U de Mann-Whitney cuando la población no tenía una distribución normal. Para las variables categóricas nominales, la χ^2 para muestras independientes o en su defecto probabilidad exacta de Fisher. Se consideró zona de significancia $p<0.05$.

Para el análisis de los datos obtenidos se utilizó el programa estadístico para ciencias sociales SPSS versión 14.0.

Resultados

Las causas principales de ingreso fueron SDR en el grupo A en 15 casos y en el grupo B en 21, sin diferencia significativa ($p=0.92$). La causa principal de ingreso fue la PCA: en seis pacientes del grupo A y en cuatro pacientes del B, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0.28$). Otros diagnósticos de ingreso en el grupo A fueron neumonía, probable sepsis, inmadurez orgánica generalizada; y en el B, inmadurez orgánica generalizada, probable sepsis neonatal, neumonía, bajo peso, síndrome convulsivo e insuficiencia renal. Numerosos pacientes de ambos grupos tenían combinación de los diagnósticos mencionados como causas secundarias de ingreso.

Los resultados de la edad gestacional, peso al nacimiento y Apgar de ambos grupos se pueden ver en el cuadro I; como se aprecia, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ellos.

Cuadro I. Algunas características de la población estudiada

Características investigadas	Grupo A operado (n=22)	Grupo B no operado (n=32)	p
Edad gestacional (sem.)			
Mediana	31	32	0.11 (NS)*
Mínimo-máximo	27-35	28-36	
Moda	28, 33	28, 32	
Peso al nacimiento (g)			
Promedio±DE	1292 ± 310	1466 ± 450	0.21 (NS)
Mínimo-máximo	850-1875	700-2670	
Moda	1100, 1300	1300, 2000	
Apgar a los 5 minutos			
Mediana	8	7.5	0.12 (NS)*
Mínimo-máximo	6-9	3-9	
Moda	8	7, 8	

DE: desviación estándar, NS: no significativo, * U de Mann-Whitney

No se encontró diferencia significativa tampoco en la edad extrauterina al ingreso, tiempo de estancia en el servicio, número de reintubaciones orotraqueales, tiempo de estancia total en el ventilador y líquidos parenterales promedio (durante la primera semana de vida), así como el número total de complicaciones por paciente entre ambos grupos (en el A, antes de que se practicara la cirugía). Pero cuando se comparó el DI medido por ecocardiograma entre ellos, hubo diferencia significativa a favor de del grupo A (Cuadro II). Cuando se comparó el número total de pacientes complicados en el grupo A antes de la cirugía (17 de 22)

Cuadro II. Otras características investigadas en ambas poblaciones

Características investigadas	Grupo A operado (n=22)	Grupo B no operado (n=32)	p
Edad extrauterina al ingreso al Servicio (días)			
Mediana	2.5	2	0.96
Mínimo-máximo	1-27	1-20	(NS)*
Moda	1	1	
Tiempo de estancia en el Servicio (días)			
Mediana	49.5	29	0.09
Mínimo-máximo	3-139	3-100	(NS)*
Moda	60	> 30	
Número de reintubaciones orotraqueales			
Mediana	2	1	0.15
Mínimo-máximo	0-6	0-11	(NS)*
Moda	0	0	
Tiempo de estancia en el ventilador (días)			
Mediana	22.5	16	0.14
Mínimo-máximo	4-84	0-79	(NS)*
Moda	14, 28	> 14	
Líquidos parenterales totales (ml x kg x día) en la primera semana de vida extrauterina			
Promedio±DE	136 ± 19.2	136 ± 21	0.96
Mínimo-máximo	125-178	100-184	(NS)
Moda	140, 150	130, 145	
Número total de complicaciones por paciente (antes de la cirugía en el grupo A)			
Mediana	2	1	0.8
Mínimo-máximo	0-2	0-5	(NS)*
Moda	0	1	
Diámetro interno del conducto (mm)			
Promedio±DE	3.7 ± 1	2.15 ± 0.7	
Mediana	4	2	<0.00002
Mínimo-máximo	2.2-6	1-3.5	
Moda	4	2	

DE: desviación estándar, NS: no significativo, * U de Mann-Whitney

y en el B (25 de 32) no hubo diferencia significativa, con p de Fisher de dos colas de 1.0.

Cuando se compararon otras características en las dos poblaciones, tales como antecedente de asfixia perinatal, peso al nacimiento <1500 g, o cuando se compararon pesos más pequeños al nacer (≤ 1000 g), antecedente de SDR, y líquidos parenterales durante la primera semana de vida extrauterina, no mostraron diferencias (Cuadro III). Asimismo, tampoco hubo diferencia significativa en el número de complicaciones entre los dos grupos: 41 en el A (antes de la cirugía) contra 43 en el grupo B ($p=0.84$). Las complicaciones más frecuentes en los dos grupos fueron insuficiencia cardiaca congestiva, hemorragia pulmonar y displasia broncopulmonar.

En el grupo A se aplicó indometacina en tres pacientes, sin resultados favorables; en el grupo B, en ninguno.

El surfactante pulmonar exógeno se aplicó en cuatro casos del grupo A presentándose hemorragia pulmonar en dos y en un caso del grupo B, sin complicaciones secundarias.

En el grupo B hubo cierre espontáneo del CA en ocho casos (25 %) y siete en vías de cierre (21.9 %); todos ellos ($n=15$) egresaron a sus domicilios sin patologías que ameritaran mayor estancia hospitalaria tales como desnutrición intra o extrauterina, displasia broncopulmonar, hemorragia intraperitoneal grado I o II. Otros siete (21.9 %) se trasladaron a otros hospitales, ya extubados, por no tener datos clínicos en ese momento de descompensación hemodinámica o de CA significativo clínicamente,¹³ que hubiera impedido el destete del ventilador, o alguna patología de fondo que ameritara manejo en tercer nivel de atención, esperando de cada uno de ellos una evolución final satisfactoria (egreso a su domicilio desde las clínicas de segundo nivel de atención IMSS o no IMSS a donde habían sido trasladados); antes del traslado, dos pacientes presentaron datos de insuficiencia cardiaca congestiva, que remitieron con manejo médico paliativo, y después de haberse corregido su problema de fondo en uno, y en el otro haber cerrado el CA espontáneamente, se hizo efectivo el traslado mencionado.

Diez niños fallecieron (31.2 %), cuatro estaban en vías de cierre (12.5%) y seis (18.7%) no habían cerrado; de este último grupo ($n=6$), tres murieron probablemente por complicación directa del CA, ya que presentaron insuficiencia cardiaca que no cedió con tratamiento médico (9.4 % de los 32 pacientes del grupo B) pero que no fueron intervenidos quirúrgicamente porque sus patologías de fondo no habían sido controladas (sepsis neonatal, SDR severo e insuficiencia renal aguda) y los otros fallecieron de sepsis neonatal, enterocolitis necrosante, neumonía, choque séptico, insuficiencia renal aguda, hemorragia pulmonar, y cardiomiotipatía hipoxica. Muchos de los pacientes tenían combinaciones de los diagnósticos mencionados anteriormente.

Ocho pacientes del mismo grupo B llegaron hasta insuficiencia cardiaca congestiva durante su evolución (incluyendo los que la presentaron antes del traslado), por tener además del CA, diferentes patologías como SDR severo, neumonía bacteriana, neumonía por atípicos, anemia, etc. (cinco tenían una PCA >2 mm de DI); de los ocho pacientes, cinco evolucionaron favorablemente remitiendo los datos de

insuficiencia cardiaca con manejo médico y por cierre espontáneo del CA en uno y en el otro en vías de cierre (como ya se había mencionado) y otros tres fallecieron por no poder corregir sus patologías de fondo, como se mencionó previamente. En todos los pacientes trasladados, el CA ya no influía en sus condiciones generales.

Entre los pacientes del mismo grupo B (no operados), se compararon aquellos que tenían un Yeh ≥ 3 , es decir, un CA significativo clínicamente ($n=10$) y los DI de los conductos donde las manifestaciones clínicas no mostraron descompensación hemodinámica del CA o que no había significancia clínica (Yeh ≤ 2), o que toleraban la disminución de los parámetros del ventilador para poderse extubar posteriormente ($n=22$). En los primeros encontramos un DI del CA de 2.66 ± 0.53 mm y en los segundos, de 1.93 ± 0.69 mm, con diferencia estadísticamente significativa a favor de los primeros ($p=0.006$). También se hizo comparación dentro del grupo B, entre los DI de CA de los que tenían significancia clínica (Yeh ≥ 3) ($n=10$) y los que no tenían significancia clínica (Yeh ≤ 2) ($n=22$), después de buscar diferentes puntos de corte del DI, de 0.5 en 0.5 mm, sin que existiera diferencia estadísticamente significativa ($p>0.05$).

Los pacientes sometidos a cirugía (grupo A) tuvieron un mínimo de edad en la que se realizó el procedimiento quirúrgico de tres días y un máximo de 75 días, con un promedio de 19.3 ± 16.3 días, una mediana de 16 y una distribución trimodal de 7, 21 y >30 días de vida extrauterina. Antes de la cirugía, 11 pacientes (50 %) estaban con cambios hemodinámicos secundarios a la PCA, es decir, el CA era significativo clínicamente (Yeh ≥ 3) y en los otros 11 pacientes también del grupo A el conducto clínicamente no era significativo (Yeh ≤ 2), pero se mencionaba como presente o grande en el ecocardiograma. En los pacientes que tenían CA con alteraciones hemodinámicas secundarias (CA significativo clínicamente) el promedio del DI fue de 4.1 ± 1.1 mm, con un mínimo de 2.4 y un máximo de 6 mm, una mediana de 4 y una moda de 4, y los que no tenían alteraciones hemodinámicas secundarias al CA evidentes, es decir los otros 11 pacientes operados del CA, tenían un promedio del DI de 3.1 ± 0.7 mm, con un mínimo de 2.2 y un

Cuadro III. Algunas otras características investigadas en ambos grupos

Características investigadas	Grupo A operado ($n=22$)	Grupo B no operado ($n=32$)	p
Asfixia perinatal	16	20	0.62 (NS)
Peso al nacimiento < 1500 g	16	20	0.62 (NS)
Síndrome de dificultad respiratoria	15	21	0.92 (NS)
Líquidos parenterales (> 150 ml/kg/día)*	3	6	0.72 (NS)**
Peso al nacimiento de ≤ 1000 g	5	4	0.46 (NS)**

NS=no significativo, *Desde la primera semana de vida extrauterina;

** Probabilidad exacta de Fisher

máximo de 4 mm, una mediana de 3 mm y una moda de 4. Se comparó dentro del grupo A, el DI de los CA significativos clínicamente ($n=11$) de acuerdo a los criterios de Yeh¹³ contra los DI de los no significativos clínicamente ($n=11$), encontrando diferencia estadísticamente relevante a favor de los CA significativos clínicamente ($p=0.03$), posteriormente se fueron haciendo diferentes puntos de corte de 0.5 mm cada uno para ver si se alcanzaba diferencia significativa entre ellos, sin que existiera ($p>0.05$).

En ninguno de los dos grupos se encontró un DI de CA <1 mm; también se fueron haciendo diferentes puntos de corte de 0.5 mm en 0.5 mm para ver si se conseguía diferencia significativa, alcanzándose ésta en primer término cuando se compararon DI de CA ≥ 2 mm del grupo A (22 de los 22) respecto al grupo B (20 de los 32), a favor del grupo A ($p=0.0006$).

No se comparó la relación AI:Ao por no haberse medido en todos los pacientes de los dos grupos.

Cuando se confrontaron los pacientes con PCA significativos clínicamente (Yeh ≥ 3) sin importar el grupo a que pertenecieran, es decir en forma independiente de si fueron o no intervenidos quirúrgicamente, en el grupo A hubo 11 pacientes y en el B hubo 10 ($n=21$ en total) contra los pacientes con PCA no significativos clínicamente (Yeh ≤ 2 , $n=33$, 11 del grupo A y 22 del B) antes de que el procedimiento quirúrgico estuviera presente. En los primeros se encontró un DI de CA de 3.09 ± 0.98 mm y en los segundos, 2.58 ± 1.19 mm, con $p=0.2$ no significativa.

Cuando se buscó asociación entre la mortalidad y el momento de la intervención quirúrgica antes de la semana tres de vida extrauterina, hubo cuatro casos y ninguno después de ese tiempo, sin encontrarse diferencia significativa (p de Fisher de dos colas de 0.54).

Respecto al procedimiento quirúrgico, el tiempo promedio de la cirugía varió de 15 a 90 minutos, con un promedio de 30 minutos, todos salieron intubados para asistencia mecánica a la ventilación hacia la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales; hubo seis pacientes complicados (Cuadro IV). El control de la evolución del CA se hizo a través de la clínica y por gasometrías, así como por la toma de

Cuadro IV. Complicaciones inherentes a la cirugía del conducto en 6 pacientes de los 22 operados (27.2 %) (Grupo A)

Problema presentado	Destino final
Lesión pleural izquierda y sangrado de 8 ml con neumotórax secundario	Vivió
Lesión pleural parietal posterior con neumotórax secundario	Vivió
Desgarro de parte media del conducto arterioso	Vivió
Paro cardiorrespiratorio	Murió
Lesión pleural leve con neumotórax secundario	Vivió
Neumomediastino pequeño	Vivió

ecocardiograma. Posterior a la cirugía ningún paciente presentó fuga de sangre residual (permeabilidad parcial del CA) que ameritara reintervención.

Las complicaciones propias del procedimiento quirúrgico se muestran en el cuadro IV. Se puede apreciar que éstas se presentaron en seis casos (27.2 %) y sólo un paciente murió: se le manejó aminas sin haber respuesta (16.6 % de los que se complicaron). Los hallazgos del ecocardiograma de ambos grupos se pueden apreciar en los cuadros V y VI, y los quirúrgicos y su destino final en el cuadro VII.

Las causas de las reintubaciones, tanto en el grupo A como en el B, fueron por atelectasias, apneas con acidosis respiratoria secundarias a obstrucción de la cánula y extubación accidental.

La mortalidad relacionada en forma directa con el CA en el grupo A sucedió en dos casos (9 %). No hubo diferencia significativa en la mortalidad entre los dos grupos; en el A, $n=6$ (27.2 %) y en el B, $n=10$ (31.2%), con $\chi^2=0.00012$ y $p=0.99$. El promedio de edad a la muerte en el grupo A fue de 17.1 ± 8.4 días de vida extrauterina, mínimo de cuatro días y máximo de 24; en el B, 18.9 ± 11.4 días, mínimo cuatro días y máximo 45 días, sin diferencia significativa entre ellos ($p=0.75$). Las causas de mortalidad en el grupo A fueron sepsis neonatal, hemorragia pulmonar e insuficiencia renal aguda. Las causas de mortalidad más frecuentes en el grupo B ya fueron referidas. Muchos de los pacientes tenían combinaciones de los diagnósticos mencionados.

Excepto en los que fallecieron, antes de su egreso a todos los pacientes se les practicó ecocardiograma de

Cuadro V. Hallazgos ecocardiográficos en el Grupo A

Número de caso	Hallazgos
1	PCA DI = 6 mm
2	PCA con relación AI : Ao 2 : 1 DI = 4 mm
3	PCA con relación AI : Ao 2 : 1 DI = 4 mm
4	PCA con relación AI : Ao 2 : 1 DI = 3 mm
5	PCA con relación AI : Ao 1.25 : 1 DI = 2.4 mm
6	PCA con relación AI : Ao 1.4 : 1 DI = 2.2 mm
7	PCA con relación AI : Ao 1.5 : 1 DI = 3 mm
8	PCA con relación AI : Ao 1.29 : 1 DI = 4 mm
9	PCA con relación AI : Ao 1.3 : 1 DI = 5 mm
10	PCA con relación AI : Ao 1.2 : 1 DI = 4 mm
11	PCA grande DI = 5 mm
12	PCA grande DI = 4 mm
13	PCA DI = 5 mm
14	PCA con relación AI : Ao 1.5 : 1 DI = 4 mm
15	PCA con relación AI : Ao 1.4 : 1 DI = 2.5 mm
16	PCA con relación AI : Ao 1.48 : 1 DI = 2.3 mm
17	PCA con relación AI : Ao 2.2 : 1 DI = 2.4 mm
18	PCA DI = 4 mm
19	PCA con relación AI : Ao 1.5 : 1 DI = 3.2 mm
20	PCA con relación AI : Ao 1.2 : 1 DI = 4 mm
21	PCA con relación AI : Ao 2 : 1 DI = 3 mm
22	PCA con relación AI : Ao 1.57 : 1 DI = 4 mm

PCA=persistencia del conducto arterioso, DI=diámetro interno del conducto arterioso, AI=Ao: aurícula izquierda, aorta.

control, encontrando en el grupo A todos los CA cerrados y en el B sin cambios respecto a los hallazgos comentados previamente.

El tiempo de seguimiento que se le dio a cada uno de los pacientes de los dos grupos fue hasta su egreso del Servicio de Neonatología del hospital donde se llevó a cabo el estudio, con destino hacia su domicilio o a otro hospital cuando sus condiciones generales eran buenas, y se esperaba que el CA no trajera mayores problemas posteriormente.

Discusión

El CA es un vaso que se encuentra normalmente presente en el producto de la concepción cuando se ha formado el sistema circulatorio y es indispensable para la supervivencia dentro del útero, sin embargo, cuando persiste varios días después del nacimiento, aunado a problema pulmonar (asoc-

ciación frecuente) en el prematuro, puede hacerse significativo, es decir que influya directamente en la insuficiencia respiratoria del paciente;^{13,32} existen además otras situaciones que pueden favorecer su persistencia.

Se ha encontrado una incidencia de PCA sintomáticos hasta de 12.9 % en recién nacidos pretérmino entre 25 y antes de 37 semanas de edad gestacional,³³ similar a lo que encontramos en nuestro servicio, que fue de 12% aproximadamente por año.

En este estudio se tomó como grupo A a los pacientes que tenían PCA y que fueron intervenidos quirúrgicamente para su cierre, no importando si hubieran egresado por mejoría o defunción; y como grupo B, a los pacientes que tenían PCA pero que no se operaron finalmente y fueron egresados por mejoría de su enfermedad o enfermedades motivo del ingreso o por defunción, para tratar de investigar si había alguna diferencia o algún factor o factores que influyeran en la evolución final entre estos dos grupos de prematuros. Ambas poblaciones fueron similares en sus características generales, que habitualmente se asocian a PCA: prematuridad, bajo peso, antecedente de asfixia perinatal, presencia de SDR, ingreso de líquidos parenterales mayor al requerido, etc.,^{1-4,14} lo que descarta que alguna haya incidido en DI mayor del CA.

Así también, no haber encontrado diferencia significativa en la edad extrauterina al ingreso, tiempo de estancia en el

Cuadro VI. Hallazgos ecocardiográficos en el Grupo B

Número de caso	Hallazgos
1	PCA + hipertensión arterial pulmonar * DI = 3.5 mm
2	PCA con repercusión hemodinámica DI = 3 mm
3	PCA sin hipertensión arterial pulmonar DI = 3 mm
4	PCA pequeño DI = 2.5 mm
5	PCA pequeño DI = 1 mm
6	PCA pequeño DI = 2 mm
7	PCA pequeño DI = 2 mm
8	PCA pequeño DI = 1 mm
9	PCA pequeño DI = 1mm
10	PCA pequeño con relación Ai:Ao 1:1.2 DI = 2.4 mm
11	PCA pequeño DI = 2 mm
12	PCA con relación Ai:Ao 1.1:1 DI = 2 mm
13	PCA con relación Ai:Ao 1:1.3 DI = 3 mm
14	PCA sin hipertensión arterial pulmonar DI = 2 mm
15	PCA sin hipertensión arterial pulmonar DI = 3 mm
16	PCA pequeño DI = 2 mm
17	PCA sin hipertensión arterial pulmonar DI = 2 mm
18	PCA con relación Ai:Ao 0.9:1 DI = 3 mm
19	PCA sin hipertensión arterial pulmonar DI = 2 mm
20	PCA sin repercusión hemodinámica DI = 3 mm
21	PCA con relación Ai:Ao 1.2:1 DI = 2 mm
22	PCA pequeño DI = 1 mm
23	PCA pequeño DI = 2 mm
24	PCA amplio con relación Ai:Ao 1.9:1 DI = 2.7 mm
25	PCA con relación Ai:Ao 1.7:1 DI = 2 mm
26	PCA con relación Ai:Ao 1.6:1 DI = 3 mm
27	PCA pequeño DI = 2 mm
28	PCA, dudosa CIA y relación Ai:Ao 1.7:1 DI = 3 mm
29	PCA pequeño DI = 2 mm
30	PCA pequeño DI = 1 mm
31	PCA pequeño DI = 2 mm
32	PCA pequeño DI = 1 mm

PCA=persistencia del conducto arterioso, CIA=comunicación interauricular, Ai:Ao=aurícula izquierda: aorta, DI=diámetro interno del conducto arterioso, * 42 mm Hg de presión.

Cuadro VII. Hallazgos quirúrgicos y destino de los pacientes del grupo A

Número de caso	Hallazgos quirúrgicos	Destino
1	CA de 6 mm de diámetro	Vivió
2	CA sin especificarse más datos	Vivió
3	CA sin especificarse más datos	Vivió
4	CA sin especificarse más datos	Vivió
5	CA sin especificarse más datos	Vivió
6	CA de 4 mm de diámetro	Vivió
7	CA con relación conducto:aorta 1:1	Vivió
8	CA con relación conducto:aorta 1:1	Vivió
9	CA de 5 mm de diámetro y relación conducto:aorta 4:1	Vivió
10	CA de 4 mm de diámetro	Vivió
11	CA de 5-6 mm de diámetro	Murió
12	CA con relación conducto:aorta 1:1	Murió
13	CA de 5 mm de diámetro y 10 mm de longitud	Murió
14	CA con relación conducto:aorta 1:1	Murió
15	CA sin especificarse más datos	Murió
16	CA con relación conducto:aorta 1.3:1	Murió
17	CA con relación conducto:aorta 1:1	Vivió
18	CA con relación conducto:aorta 1:1	Vivió
19	CA con relación conducto:aorta 1:1	Vivió
20	CA con relación conducto:aorta 1.3:1	Vivió
21	CA sin especificarse más datos	Vivió
22	CA con relación conducto:aorta 1:1	Vivió

CA=conducto arterioso, Ai:Ao=aurícula izquierda, aorta.

servicio, número de reintubaciones orotraqueales, y el tiempo de estancia total en el ventilador, demuestra que ambas poblaciones se comportaron en forma semejante. En un estudio hecho por Brooks y colaboradores en Australia después de estudiar tres grupos de recién nacidos pretérmino con PCA (el primer grupo con PCA no significativo, el segundo con PCA significativo que cerró con medicamento y el tercero con PCA significativo que no cerró con medicamento), encontraron que con la evolución natural de este último grupo, la mortalidad se aumentó hasta cuatro veces más que la población del grupo uno y dos, sin que existiera diferencia en la morbilidad.³⁴ En nuestro estudio, aunque algunos pacientes se operaron tardíamente, la mortalidad fue similar en ambos grupos, lo que podría indicar que la decisión del tratamiento quirúrgico y la indicación no quirúrgica en términos generales fue adecuada.

La idea de comparar a los DI de los CA de los pacientes del grupo A más los DI de los pacientes del grupo B, ambos con PCA significativos ($\text{Yeh} \geq 3$), contra los DI de los pacientes con PCA no significativos ($\text{Yeh} \leq 2$) de ambos grupos también antes del procedimiento quirúrgico, fue tomar a la cirugía como una variable más, que con el resultado obtenido (no diferencia estadísticamente significativa) indica que la evolución clínica es tan importante como el DI del CA.

La única diferencia entre los dos grupos que estudiamos fue el tamaño del DI del CA ≤ 2 mm, a favor de los pacientes del grupo A (los que necesitaron cierre quirúrgico del conducto), situación esperada ya que por sí mismo el DI del CA influyó clínicamente para que los pacientes fueran intervenidos quirúrgicamente.

De acuerdo con varios autores, en la literatura se han mencionado diferentes relaciones AI:Ao para que un CA se considere significativo clínicamente, tales como $>1.2:1$,¹⁰ $>1.3:1$,¹³ $>1.4:1$ o mayores,³² lo que muestran ciertas controversias en este sentido. Otros autores han encontrado alta sensibilidad y especificidad (90%) con el ecocardiograma en la relación del gasto ventricular izquierdo/flujo de la vena cava superior como marcador de la PCA, significativo clínicamente cuando encuentran un valor ≥ 4 .³⁵ Nosotros no tomamos estas mediciones por no haber sido el diseño del estudio y por que no en todos los pacientes se midió la relación AI:Ao, por lo que no fue posible compararlos en ese sentido. Se ha demostrado que el DI del CA es el marcador ecocardiográfico más específico para predecir su significancia clínica, cuando esta medida es ≥ 1.5 mm.^{11,12} En el grupo B, el DI más pequeño de todos los pacientes fue de 1 mm y en el grupo A de 2.2 mm; por ello se hicieron diferentes puntos de corte encontrando significancia estadística entre los dos grupos a partir de que el DI fuera ≥ 2 mm, a favor del grupo A. También se encontró en uno de los estudios mencionados,¹² que otro factor determinante era la edad gestacional (27 semanas o menos). Se puede concluir que nosotros encontramos DI mayores que otros autores.^{11,12} También algunos autores han encontrado un incremento del péptido natriurético cerebral plasmático en recién nacidos de pretérmino como predictor de PCA hemodinámicamente significativo, que nosotros no valoramos en este estudio por ser un diseño diferente al mencionado.³⁶

Dentro de nuestro grupo de pacientes operados, encontramos que la mayoría se había intervenido antes de las tres semanas de vida extrauterina sin alcanzar relevancia en cuanto a mortalidad. En un estudio realizado por Jaillard y colaboradores³⁷ se encontró que era mejor operarlos en las primeras tres semanas de vida extrauterina, porque se asoció con mejor ganancia ponderal y menos retardo en dar la vía oral en forma completa; nosotros no evaluamos esas variables por el tipo de diseño que realizamos.

Como es sabido, en el recién nacido pretérmino el CA cuando no es significativo clínicamente¹³ puede cerrar en forma espontánea hasta en las primeras ocho semanas de vida extrauterina, sin embargo, cuando va acompañado de problemas pulmonares (principalmente SDR), asfixia, necesidad de asistencia mecánica a la ventilación, peso <1500 g, puede persistir agravando las condiciones de salud del paciente, es decir, se hace significativo clínicamente y en este caso habría que cerrarlo ya sea médica o quirúrgicamente lo antes posible.^{10,15}

El presente trabajo no fue diseñado para valorar esteroides antenatales y en la mayoría de los expedientes de los pacientes no se menciona si se aplicaron a la madre, y cuando se dieron no se anotó dosis ni tiempo de administración, por lo que no nos fue posible evaluar este aspecto ya que en la bibliografía médica^{16,38} se sabe que estos medicamentos favorecen la maduración pulmonar y el cierre temprano del CA en los recién nacidos pretérmino durante la primera semana de vida extrauterina.

La indometacina, un antiinflamatorio no esteroideo utilizado en casi todo el mundo para el cierre del conducto^{1,13,17,18} por su propiedad de ser inhibidor de prostaglandinas, no se usó prácticamente en ningún paciente porque no se contaba con ella para ese tiempo en el hospital donde se realizó el presente estudio.

Asimismo, el uso de surfactante pulmonar exógeno en ambos grupos fue casi nulo por no tener un área de maternidad integrada al servicio, por lo que no podemos hacer comentarios en relación a ello. Es conocido que este instrumento es importante para mejorar el intercambio gaseoso, pero puede favorecer el desarrollo de hemorragia pulmonar,²³ como sucedió en uno de los cinco pacientes tratados.

Se ha dicho que la duración de la asistencia mecánica a la ventilación es menor en los recién nacidos pretérmino por debajo de 1500 g con PCA sintomático después de la cirugía;²² nosotros en este trabajo no encontramos tal diferencia, probablemente porque muchos de nuestros pacientes entraron a cirugía más tarde de lo que se propone en la literatura²² y con mayor peso al nacer, en general. Como se pudo ver en los resultados, muchos pacientes se operaron incluso con más de 30 días de vida extrauterina. Otros autores³⁹ no han encontrado diferencia en el tiempo de estancia en el ventilador entre los recién nacidos con PCA operados y los recién nacidos con PCA no operados, observando además que los pacientes de menos de 850 g y menores de 28 semanas de edad gestacional son los que ameritan cirugía con mayor frecuencia.

Las complicaciones inherentes a la cirugía fueron en parte similares a las informadas en la literatura,^{20,21} pero con una

frecuencia casi tres veces mayor, probablemente por lo tardío del procedimiento, aunque la morbilidad encontrada en este trabajo es parecida a la informada por varios autores;^{26,27} otros han encontrado disfunción renal transitoria, enterocolitis necrosante y sepsis neonatal, así como parálisis del nervio recurrente.³³ Por otro lado, las causas que mostramos de mortalidad son similares a las que se describen en la literatura, donde predomina el proceso infeccioso severo.^{22,23,33}

La experiencia publicada del Hospital Infantil Privado en México,²⁸ incluyó un gran número de recién nacidos pretérmino pero muchos eran de término también, por lo que los resultados no se pueden transponer a nuestros pacientes estudiados, donde la mortalidad fue mayor probablemente por el peso mucho más bajo y edad gestacional mucho menor (edad promedio gestacional en ese estudio de 36 semanas contra 31-32 semanas del nuestro, y peso promedio de 2190 g en ese estudio contra 1400 g en el nuestro), y por las patologías propias de estas edades gestacionales.

En nuestro Servicio y en el de Cirugía Pediátrica del mismo Hospital, se le da más importancia a la evolución clínica, y no hay una medida específica del DI del CA para señalar la necesidad de su tratamiento quirúrgico, sino de la asociación de todos los datos como un conjunto, tomando en cuenta primordialmente el estado clínico del paciente; por ello la necesidad de este estudio. La similitud en casi todos los parámetros estudiados entre dos grupos le da mayor validez a los resultados, haciendo la diferencia únicamente en el aspecto mencionado. Encontramos DI que sugiere indicación de cierre del CA con cifras mayores a las informadas en la literatura (≥ 1.5 mm)^{11,12} y están un poco por debajo de lo que nosotros creímos antes de hacer este trabajo.

Se concluye que en todo recién nacido pretérmino con PCA con DI ≥ 2 mm y datos clínicos de CA, aunque no sea significativo clínicamente podría estar indicado el tratamiento farmacológico lo antes posible, siempre y cuando no esté contraindicado. De no haber respuesta, tratamiento quirúrgico, sobre todo si el niño tiene problema pulmonar asociado, para evitar complicaciones. Con cuadro clínico de PCA significativo aún con DI < 2 mm habría que tomar la conducta anterior.

Referencias

1. Hammerman C. Patent ductus arteriosus. Clinical relevance of prostaglandins and prostaglandin inhibitors in PDA pathophysiology and treatment. Clin Perinatol 1995;22:457-477.
2. Reller MD, Rice MJ, Mc Donald RW. Review of studies evaluating ductal patency in the premature infant. J Pediatr 1993;122:S59-S62.
3. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman RI. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. J Pediatr 1995;127:466-471.
4. Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. J Pediatr 1984;104:915-920.
5. Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. Arch Dis Child 1992;67:1169-1173.
6. Evans N, Archer LN. Postnatal circulatory adaptation in healthy term and preterm neonates. Arch Dis Child 1990;65:24-26.
7. Shimada S, Kasai T, Konishi M, Fujiwara T. Effects of patent ductus arteriosus on left ventricular output and organ blood flows in preterm infants with respiratory distress syndrome treated with surfactant. J Pediatr 1994;125:270-277.
8. Jacob J, Gluck L, DiSessa T, Edwards D, Kulovich M, Kurlinski J, et al. The contribution of PDA in the neonate with severe RDS. J Pediatr 1980;96:79-87.
9. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm newborn. Arch Dis Child 1993; 68:58-61.
10. Santamaría-Díaz H, Gómez-Gómez M. Persistencia del conducto arterioso. En: Santamaría-Díaz H, Gómez-Gómez M, editores. Cardiología neonatal. México: DEM; 2001. pp. 55-61.
11. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. J Pediatr 1995;127:774-779.
12. Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. J Pediatr 1996;129: 506-512.
13. Yeh TF, Raval D, Luken J, Thalji A, Lilien L, Pildes RS. Clinical evaluation of premature infants with patent ductus arteriosus: a scoring system with echocardiogram, acid-base, and blood gas correlations. Crit Care Med 1981;9:655-657.
14. Bell EF, Warburton D, Stonestreet BS, Oh W. Effect of fluid administration on the development of symptomatic patent ductus arteriosus and congestive heart failure in premature infants. N Engl J Med 1980;302:598-604.
15. Brion LP, Campbell DE. Furosemide in indomethacin-treated infants-systematic review metaanalysis. Pediatr Nephrol 1999;13:212-218.
16. Morales P, Rastogi A, Bez ML, Akintorin SM, Pyati S, Arides SM, Pildes RS. Effect of dexamethasone therapy on the neonatal ductus arteriosus. Pediatr Cardiol 1998;19:225-229.
17. Rennie JM, Cooke RW. Prolonged low dose indomethacin for persistent ductus arteriosus of prematurity. Arch Dis Child 1991;66:55-58.
18. Van Overmeire B, Follens I, Hartmann S, Creten WL, Van Ackere KJ. Treatment of patent ductus arteriosus with ibuprofen. Arch Dis Child 1997; 76:F179 -F184.
19. Bellinii C, Campomane F, Serra G. Pulmonary hypertension following L-lysine ibuprofen therapy in a preterm infant with patent ductus arteriosus. CMAJ 2006; 174:1843-1844.
20. Trus T, Winthrop AL, Pipe S, Shah J, Langer JC, Lau GY. Optimal management of the patent ductus arteriosus in the neonate weighing less than 800 gr. J Pediatr Surg 1993;28:1137-1139.
21. Pérez CA, Bustorff-Silva JM, Villaseñor E, Fonkalsrud EW, Atkinson JB. Surgical ligation of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants: is it safe? Am Surg 1998;64:1007-1009.
22. Polder SB, Schwartz MZ, Tyson KR. Management of patent ductus arteriosus: a comparison of operative vs pharmacologic treatment. J Pediatr 1987;22:1171-1174.
23. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. J Pediatr 1978;93:647-651.
24. Bancalari E, Claire N, González A. Biol. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. Biol Neonate 2005;88:192-201.
25. Walsh MC, Kliegman RM. Enterocolitis necrosante: tratamiento basado en criterios de establecimiento de etapas. Clin Pediatr Norteam 1986;1:187-209.
26. Tomaszweska M, Stork E, Minich NM, Friedman H, Berlin S, Hack M. Pulmonary hemorrhage: Clinical course and outcomes among very low birth weight infants. Arch Pediatr Adolesc Med 1999;153:715-721.
27. Baptista MJ, Correia-Pinto J, Areias JC, Guimaraes H. Patient ductus arteriosus in neonatal intensive care. Rev Port Cardiol 1999;18:1095-1100.
28. San Luis R, López VJ, Villalpando C, Vázquez J, Santamaría H, Jodas J. Persistencia del conducto arterioso. Experiencia médica-quirúrgica. Bol Med Hosp Infant Mex 1992;49:884-885.
29. Ledesma M, Gómez FD, Alva-Espinoza C, Argüero-Sánchez R. Cierre transcutáneo del conducto arterioso con Coils. Resultados inmediatos. Experiencia inicial en México. Arch Inst Cardiol Mex 1996;66:419-422.
30. Munayer-Calderón J, Aldana-Pérez T, San Luis-Miranda R, Maza-Juárez G, Lázaro-Castaño JL, Ramírez-Reyes H, et al. Oclusión de la persistencia del conducto arterioso con un dispositivo Glanturco-Grifka. Primer caso en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Arch Inst Cardiol Mex 2000;70:403-406.
31. Quibrera-Matienco JA, Hernández-Mejía R, Beltrán-Nevarez O, De los Ríos-Ibarra MO. Cierre transcutzerismo del conducto arterioso persistente: reporte de siete casos en el Hospital General de Culiacán "Bernardo J. Gastélum". Bol Med Hosp Infant Mex 2001;58:312-319.
32. Dooley KJ. Management of the premature infant with a patent ductus arteriosus. Clin Ped North Am 1984;31:1154-1174.
33. Ekici F, Atasay B, Gunlemez A, Nacar N, Tutar E, Atalay S, Eyileten Z, Uysalel A, Arsan S. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants. Anadolu Kardiyol Derg 2006;6:28-33.
34. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? The Western Australian experience of conservative management. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:F235-F239.
35. El Hajjar M, Vaksmann G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2005;90:F419-F422.
36. Puddy VF, Amirmansour C, Williams AF, Singer DR. Plasma brain natriuretic peptide as a predictor of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants. Clin Sci 2002;103:75-77.

37. Jaillard S, Larrue B, Rakza T, Magnenant E, Warenbourg H, Storme L. Consequences of delayed surgical closure of patent ductus arteriosus in very premature infants. Ann Thorac Surg 2006;8:234-235.
38. Eronen M, Kari A, Pesonen E, Hallman M. The effect of antenatal dexamethasone administration in the fetal and neonatal ductus arteriosus. Am J Dis Child 1993;147:187-192.
39. Couser RJ, Ferrara TB, Wright GB, Cabalka AK, Schilling CG, Hoekstra RE, Payne NR. Prophylactic indomethacin therapy in the first twenty four hours of life for the prevention of patent ductus arteriosus in the delivery room. J Pediatr 1996;128:631-637.