

Artículo original

Experiencia en el cierre quirúrgico de ducto arterioso permeable, en un hospital de 2° nivel

Gallardo-Meza A. F. (1), González-Sánchez J. M.(1), Vidrio-Patrón F. (1), Peña-Juárez A.(3), Murguía-Guerrero H.(1), Martínez-González M. T.(1), Ceja-Mejía O. E.(2), Medina-Andrade M. Á.(1), Armas-Quiroz P.(2), Arias-Uribe B. N.(2), Velarde-Briseño L. (1), Vázquez-Jackson H.(4), Mejía-Viveros C. E.(1)

Departamento de Pediatría y Cirugía Pediátrica (1). Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (2), y Departamento de Cardiología Pediátrica (3) Hospital General de Occidente, Hospital Santa María Chapalita, (4).Guadalajara, Jal. México.

Resumen

Antecedentes: Las cardiopatías se consideran como la primera causa de enfermedades congénitas en nuestro país. El Ducto Arterioso Permeable DAP, es el defecto cardíaco congénito más común y se considera una importante problema de salud pública. **Objetivo:** Mostrar nuestra experiencia en el cierre quirúrgico del conducto arterioso en un Hospital de 2° nivel que cuenta con Unidad de Cuidados intensivos Neonatales (UCIN). **Material y métodos:** Se analizaron 133 registros clínicos de pacientes con cierre quirúrgico de DAP. Las variables revisadas fueron sexo, edad gestacional, motivo de ingreso, edad y peso al momento de la cirugía, técnica quirúrgica, tiempo quirúrgico, tiempo extubación post cirugía, así como complicaciones y mortalidad. **Resultados:** Los 133 eran recién nacidos (RN) desde 24.1 semanas de gestación (SDG) hasta 41 SDG, a todos se les realizó cierre quirúrgico; 3 por toracoscopia y 130 por Toracotomía posterolateral izquierda. 13 pacientes fallecieron que representa una mortalidad de 8%, ninguno falleció por complicaciones transquirúrgicas. **Discusión:** En nuestro hospital el Ducto arterioso permeable es la causa más frecuente de cardiopatía congénita, los síntomas clínicos del mismo se sobreponen con algunas otras enfermedades propias del Recién nacido prematuro como Síndrome de distress respiratorio, Taquipnea transitoria del RN, sepsis, neumonía intrauterina, las cuales pueden motivar la falla de cierre fisiológico y/o anatómico del ducto y así mismo el ducto puede perpetuar problemas respiratorios y sistémicos en el RN. **Conclusiones:** En hospitales de 2° nivel que cuentan con UCIN, el cierre quirúrgico de DAP puede ser llevada a cabo por cirujanos pediatras, la técnica es reproducible, fácil de realizar, disminuyendo las complicaciones atribuidas a esta enfermedad. La mortalidad post operatoria es similar a la reportada en centros de alta especialidad, en donde se cuenta con cirujanos cardiovasculares pediátricos.

Palabras claves: Ducto Arterioso Permeable, Ducto arterioso Permeable en Recién Nacidos Prematuros, Cierre Quirúrgico de Ducto Arterioso Permeable

Summary

The Patent ductus arteriosus (PDA) is the most frequent congenital cardiac defect in newborns. Its incidence is high in premature newborns. Actually it is considered a public health problem in the neonatal intensive care units. **Objective:** The aim of this paper is to show our experience with the surgical closure of PDA in a second level attention hospital with neonatal intensive care unit. **Material and methods:** We analyzed 133 patients in which we performed a surgical closure of the PDA. We studied gender, gestational age, pulmonary hypertension, indication of surgery, surgical technique, extubation time in the post-operative period, complications and mortality. **Results:** The 133 patients were newborns (24.1 to 41 weeks of gestational age), 72 patients were female and 77 were male. All the patients had the surgical closure of PDA, three by thoracoscopy and 130 by open left posterior lateral thoracotomy. None resulted in death during the surgical procedure and thirteen patients resulted in death, which represents a mortality rate of 9%. **Discussion:** PDA is the most frequent congenital cardiac defect in our hospital and is present in most premature newborns. The pharmacological closure of the PDA has precise indications, but when there are contraindications, surgical closure is mandatory. **Conclusions:** In second level attention hospitals who have a neonatal intensive care units, the surgical closure of PDA can be done by pediatric surgeons, the procedure is easy to perform it is reproducible with very few complications diminishing the morbidity associated to this congenital heart disease. The post operator mortality is similar or even less than literature reports in hospitals that have cardiothoracic pediatric surgeons

Key words: Patent ductus Arteriosus, Surgical Closure of Ductus Arteriosus, Premature New Borns

Introducción

El Ducto Arterioso Permeable (DAP), es la cardiopatía congénita que se presenta con mayor frecuencia en niños recién nacidos (RN). Es el más común de los defectos cardíacos congénitos (1,2,3,21), Afecta a uno de cada 5,000 RN a término (2,7). La incidencia global en RN prematuro es de 50-70%, llegando a afectar hasta el 80% de los RN pretérmino de muy bajo peso (<1000 grs.) (4,5,6). Está íntimamente relacionado con la morbi-mortalidad de los RN prematuros por lo cual se considera un importante problema de salud pública. Los RN con más alto riesgo de presentar DAP son los que desarrollan Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR), Taquipnea Transitoria del RN (TTRN), Neumonía Intrauterina, Síndrome de Aspiración de Meconio y/o Hipertensión Pulmonar Persistente del RN(5). El diagnóstico DAP en bases clínicas es difícil, ya que los síntomas y signos se pueden confundir con algunos problemas respiratorios del RN o con septicemia, lo cual hace que el diagnóstico de un Ducto Arterioso Permeable Hemodinámicamente Significativo (DAP-HS) sea tardío. Las unidades de cuidados intensivos neonatales cada vez tienen mayor éxito en la sobrevida de pacientes más prematuros y el diagnóstico no invasivo de cardiopatías con equipos portátiles como el Eco cardiograma Doppler es de fácil acceso a dichas unidades y por ende el diagnóstico temprano se ha incrementado en forma importante; Un diámetro de DAP mayor a 1.5 mm, con un QP/QS superior a 1.5, es altamente predictivo de que el DAP no se va a cerrar y por lo tanto un alto porcentaje de los casos desarrollará un DAP-HS, permitiendo tomar decisiones tempranas para cierre farmacológico o en caso de falla de éste, cierre quirúrgico (9,10,11, 21, 23, 24,25). En este estudio mostramos nuestros resultados con el cierre quirúrgico del DAP en aquellos pacientes que por alguna indicación ameritaba cerrarse y que hubo falla al cierre farmacológico o una contraindicación para el mismo, en pacientes de una unidad de cuidados intensivos neonatales.

Objetivos: Mostrar la experiencia que se ha adquirido con el cierre quirúrgico del ducto arterioso permeable, en una unidad de Cuidados Intensivos Neonatales en un hospital de 2º Nivel de Atención que cuenta con cirujanos pediatras sin especialidad en cirugía cardiovascular mejorando la sobrevida de pacientes con DAP-HS.

Material y Métodos: Desde Enero del 2001 hasta Diciembre del 2016 se han realizado un total de 190 cierres quirúrgicos de DAP. Se analizaron los expedientes de manera retrospectiva encontrando 133 expedientes completos de RN que fueron sometidos a cierre quirúrgico de DAP; el resto que son 57 pacientes, no tenían el expediente completo o no eran del grupo de RN, por lo cual

fueron excluidos. Gráfica 1. Las variables revisadas fueron sexo, edad gestacional, motivo de ingreso, tratamiento farmacológico, edad y peso al momento de la cirugía, tipo de abordaje, tiempo quirúrgico, imposibilidad para extubar al paciente, tiempo extubación post cirugía, así como complicaciones y mortalidad.

El grupo de Recién nacidos comprendía un rango de 24.1 hasta 41 semanas de edad gestacional (SDG). Este grupo a su vez se subdividió en 4 grupos.

- Grupo 1.1: los prematuros extremos menores de 28 SDG
- Grupo 1.2: De 28 a 34 SDG
- Grupo 1.3: De 35 a 37 SDG
- Grupo 1.4: De 37 a 41 SDG

Todos los pacientes ingresaron a la UCIN por prematuridad y algún otro problema asociado: Respiratorio (SDR O TTRN), sepsis neonatal, hipoxia neonatal, desnutrición asimétrica y otros.

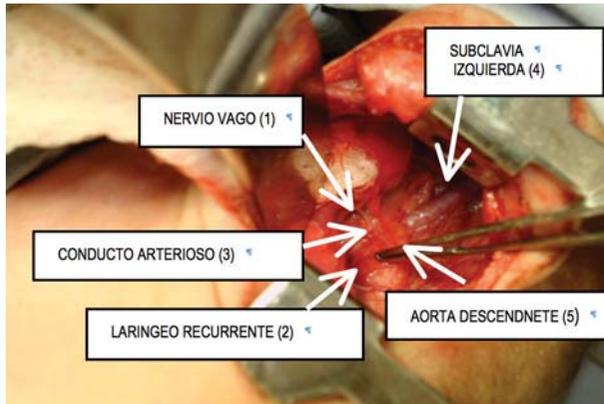
A todos los pacientes les realizaba un Eco cardiograma Doppler y si existía un diámetro de DAP mayor a 1.5 mm, con una relación flujo pulmonar/flujo sistémico superior a 1.5 entraban al protocolo de cierre, para lo cual se dividieron en dos grupos

Grupo A: se sometían inicialmente a cierre farmacológico base de Ketoprofeno, Ibuprofeno, o paracetamol, se daba un ciclo de 3 días, si no había respuesta Eco cardiográfica y si era factible se intentaba un 2º ciclo de 3 días y si no había respuesta o había alguna contraindicación para su uso, el paciente era sometido a cierre quirúrgico.

Grupo B: pacientes con alguna contraindicación para cierre farmacológico y pasaban directamente a cierre quirúrgico.

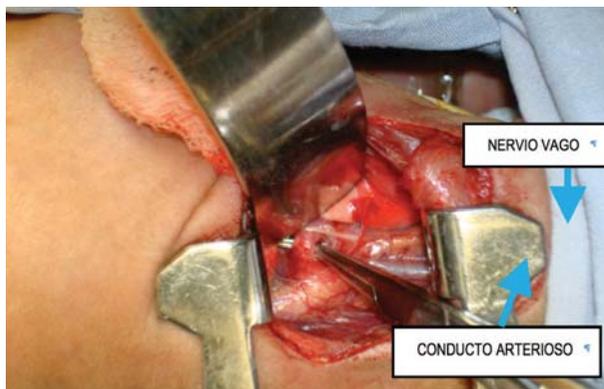
La técnica quirúrgica utilizada (Figura 1-4) en los pacientes fue por toracotomía posterolateral izquierda, (130) y por toracoscopia en 3. Los de toracotomía abierta fue con abordaje extra pleural inicialmente y en caso de desgarro de la pleura se completa intrapleural; se identifica el conducto teniendo como referencia primordial el nervio vago y el laríngeo recurrente, se diseña con cuidado en todo su diámetro y se hace doble ligadura con seda 3 o 4-0 sin sección del ducto. Si fue extra pleural no se deja tubo pleural y si fue intrapleural se deja tubo pleural por 24 hrs. En los casos toracoscópicos el abordaje es con 3 puertos de 3 mm (línea claviclar posterior 5º espacio intercostal, por el cual se introduce la óptica, y bajo visión directa se introducen otros dos puertos: línea claviclar posterior 7º u 8º espacio intercostal y un 3er puerto en línea claviclar media 7º espacio intercostal, se hace abordaje intrapleural y el conducto se liga con una grapa Haemolock de 5 mm, dejando tubo intrapleural por 24 hrs.

Figura 1.
Ejemplo de vía extrapleural



Nervio vago (1), Laringeo recurrente (2), Conducto (3) Subclavias izquierda (4); Aorta descendente (5).

Figura 2.
Conducto arterioso rodeado con una pinza de ángulo



El nervio Vago es una referencia obligatoria.

Figura 3.
Conducto arterioso ligado con doble ligadura

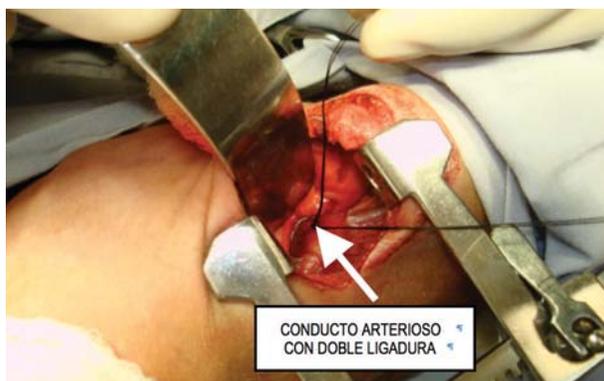


Figura 4.



En esta fotografía se aprecia el paciente mas pequeño operado (680 grs), obsérvese el tamaño del bebé con la mano del cirujano.

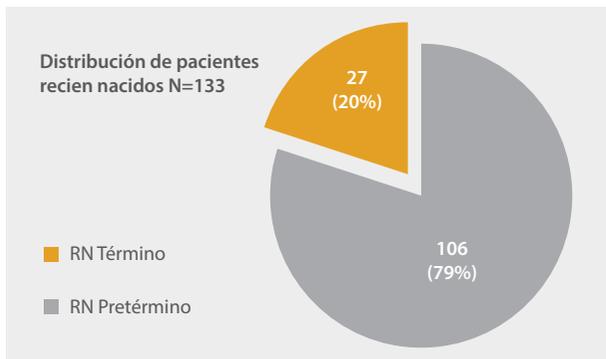
Resultados

De los 190 pacientes, de los cuales se obtuvieron 133 pacientes con expedientes completos, los otros 57, o no tenían expediente completo, o estaban fuera del rango de la edad de RN (Gráfica 1).

Gráfica 1.
Universo de estudio



Gráfica 2.
Distribución de pacientes del grupo de Recién Nacidos en Prematuros y de Término

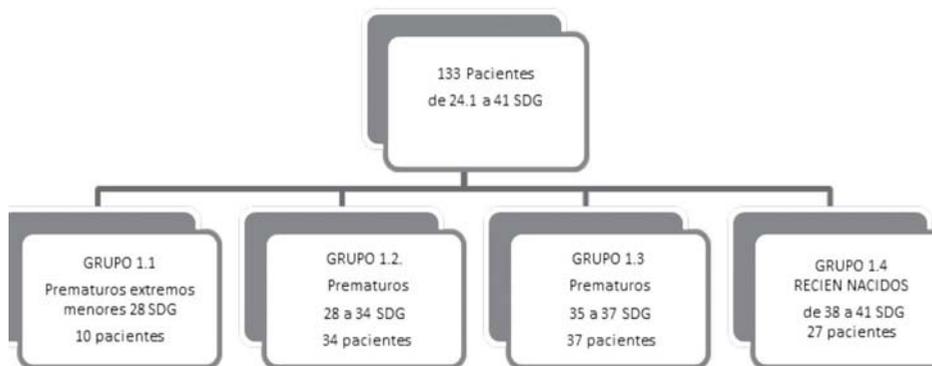


Los 133 pacientes analizados fueron del grupo de recién nacidos, de los cuales fueron 106 de Término y 27 Prematuros, (Gráfica 2).

Así mismo los 133 pacientes RN se subdividieron en 4 grupos de acuerdo a las semanas de gestación que van desde 24.1 a 41 semanas de Gestación. (Tabla 1)

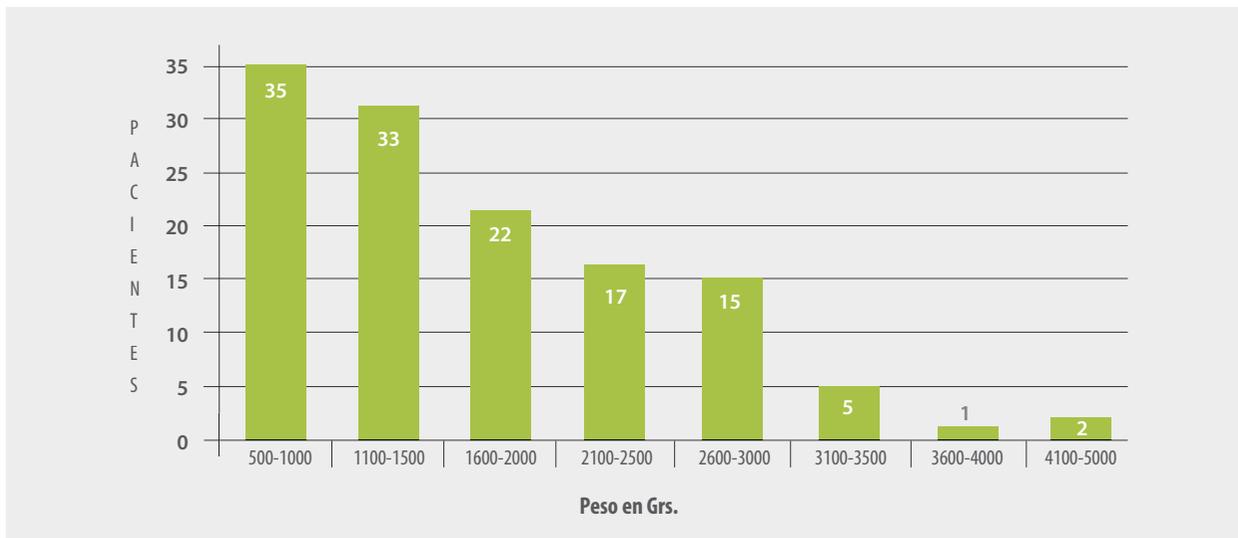
- Grupo 1.1: los prematuros extremos menores de 28 SDG (10 pacientes)
- Grupo 1.2: De 28 a 34 SDG (66 pacientes)
- Grupo 1.3: De 35 a 37 SDG (30 pacientes)
- Grupo 1.4: De 37 a 41 SDG (27 pacientes)

Tabla 1.
Distribución de pacientes de acuerdo a su edad (SDG = semanas de gestación)



El peso se distribuyó desde pacientes de 500 grs, hasta pacientes de 5 kg (Gráfica 3)

Gráfica 3.
Distribución de peso. Desde 500 grs hasta 5 kg.



El motivo de ingreso a UCIN de los pacientes fue recién nacido con algún problema asociado, ya sea prematuridad única o prematuridad y algún problema respiratorio asociado; SDR 21 (16%) , SDR y sepsis 42 (30%); TTRN 18 (14%), TTRN y sepsis 14(10%); Sepsis 17(13%); Hipoxia neonatal 6(5%); Desnutrición simétrica 5(4%); Otros 10(8%) como Síndrome dismórfico, Producto macrosómico, Parto fortuito, Hipoglucemia, Ictericia por incompatibilidad a grupo ABO, Policitemia, Hernia diafragmática izquierda, Atresia duodenal, Malformación ano-rectal. 16 pacientes tenían además Fenotipo Down (Gráfica 4).

Desde el punto de vista del género, fueron 64 pacientes femeninos y 69 masculinos; que representan el 48% y el 52% respectivamente.

Los 133 pacientes se sometieron a cierre quirúrgico, y de acuerdo al tratamiento recibido se dividieron en dos grupos (Tabla 2).

GRUPO A: 69 pacientes (52%): Indicación inicial de cierre farmacológico, falla al mismo y posteriormente cierre quirúrgico.

Grupo A.1:43 pacientes (62%), recibieron un solo ciclo farmacológico y al no haber respuesta se sometieron a cierre quirúrgico.

A.1.1: Paracetamol 20 pacientes (47%)

A.1.2: Ibuprofeno 12 pacientes (29%)

A.1.3:Indometacina 3 pacientes (6%)

Grupo A.2: 26 pacientes (37%), recibieron 2 ciclos farmacológicos, y al no haber respuesta se sometieron a cierre quirúrgico.

A.2.1: Paracetamol 19 pacientes (75)

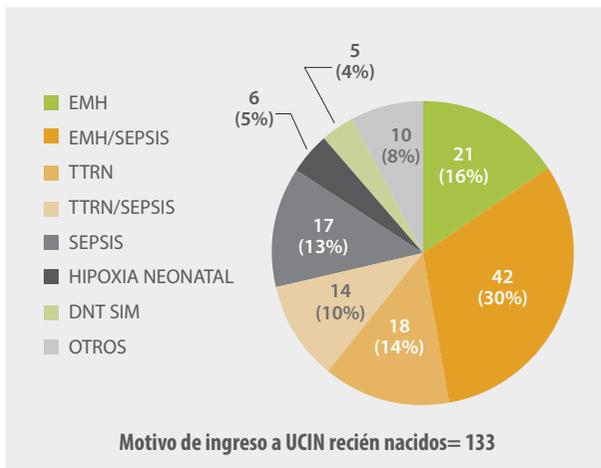
A.2.2: Ibuprofeno 7 pacientes (25%)

GRUPO B: 64 pacientes (48%), se les hizo cierre quirúrgico sin intentar cierre farmacológico porque tenían contraindicación para el mismo por las siguientes causas: 13 (20%) graves con Coagulación Intravascular Diseminada. 10 (15.6%) con Trombocitopenia. 23 (29%) con Insuficiencia Renal Aguda. 18 (28%) ya estaban fuera del rango de edad donde el tratamiento con inhibidores de ciclooxigenasa y/o prostaglandinas ya no surten efecto.

Tabla 3

Gráfica 4.

Pacientes del grupo I, con PCA, mas alguna co-morbilidad asociada



EMH = enfermedad de membrana Hialina y/o SDR=Síndrome de Distres Respiratoria.
TTRN=taquiperia transitoria del RN, DNTSIM desnutrición simétrica.

Tabla 2.

Distribución de paciente de acuerdo a su tratamiento médico y/o quirúrgico

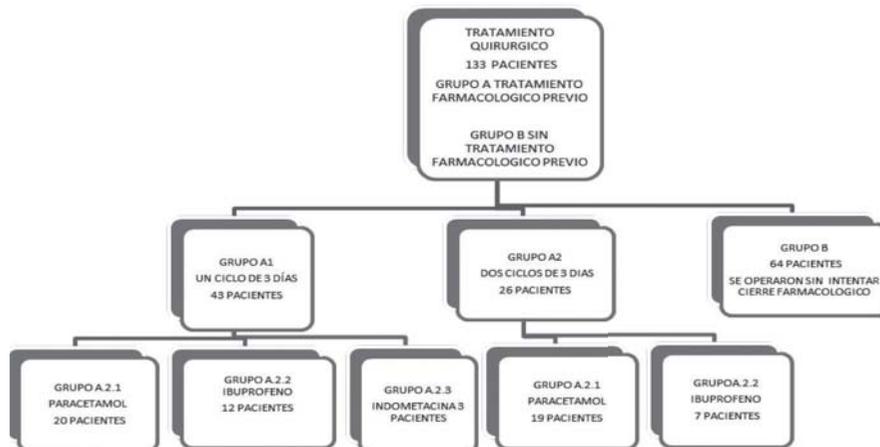


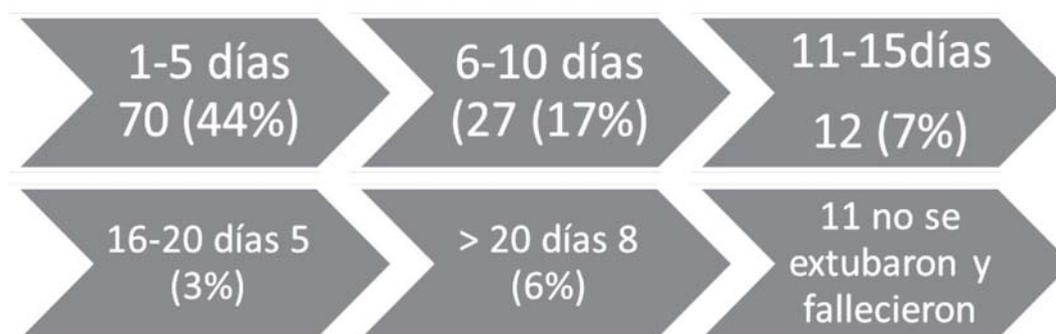
Tabla 3.
Causas de contraindicación de cierre farmacológico en 64 pacientes, se intervinieron quirúrgicamente sin tratamiento médico previo

CAUSAS DE CONTRAINDICACION PARA CIERRE FARMACOLOGICO:	
64 PACIENTES DEL GRUPO B	
COAGULACIÓN INTRAVASCULAR DISEMINADA	13 (20.3%)
TROMBOCITOPENIA	10 (15.6%)
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	23 (36%)
EDAD mayor de 7 días	18 (28%)

Los pacientes del grupo I que tenían DAP con alguna comorbilidad cursaban con imposibilidad para la extubación por la congestión pulmonar secundaria al aumento de flujo pulmonar que produce el conducto, por lo tanto el tiempo de extubación post cirugía fue tomado como un parámetro de éxito del tratamiento

quirúrgico y encontramos que la mayoría 65 (44%) se extubaron en los primeros 5 días. 26 (17%) de 6-10 días; 11 (7%) de 11-15 días; 4 (3%) 16-20 y 8 (6%) más de 20 días. No lograron extubarse 11 (7%) por presentar complicaciones graves y fallecieron. Gráfica 5.

Gráfica 5.
Tiempo de extubación



El tiempo de extubación se tomó como un parámetro de éxito. Los demás se extubaron entre 1 y 25 días. 11 pacientes no pudieron ser extubados por complicaciones, pertenecen al grupo de los que fallecieron.

Las complicaciones que tuvimos (Gráfica 6), estuvieron presentes en 22 pacientes (16%). 9 (3%) con neumotórax que resuelve con la colocación de sonda pleural, 3 (2.2%) con isquemia intestinal no grave que resuelven con reposo intestinal y antibioticoterapia. 2 (1.5%) con infección y/o dehiscencia de herida quirúrgica que resuelve con curaciones. 2 (1.5%) con edema agudo pulmonar

manejado con restricción de líquidos y diurético, 2 (1.5%) con parálisis diafragmática que pasaron cuando sus condiciones lo permitieron a plicatura diafragmática, 2 (1.5%) con quilotórax manejados con sonda pleural y NPT con aporte de grasa con triglicéridos de cadena media y octeótide. 2 (9%) mostraron en el Ecocardiograma de control fuga residual del conducto,

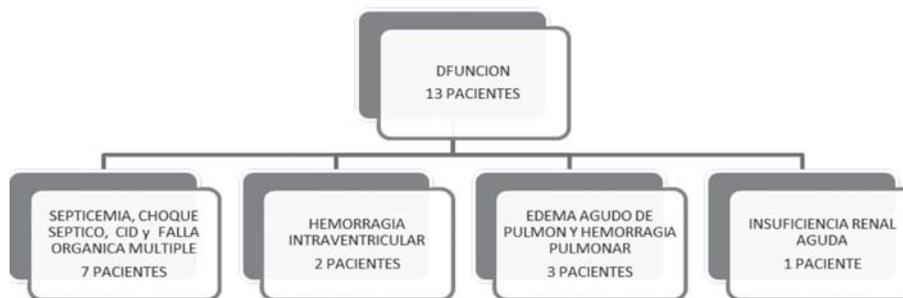
Gráfica 11.
Complicaciones n=22 (16%)



Ningún paciente tuvo complicaciones trans-operatorias. La mayoría fueron complicaciones post operatorias tempranas que se resolvieron.

La mortalidad fueron 13 pacientes (9%)(Gráfica 7), encontrando como principal causas de defunción en 4 (30%) pacientes el Choque Séptico, 2 (15%) con Falla Orgánica Múltiple, 2 (15%) con secuelas neurológicas por Hemorragia interventricular, 1 (8%) Coagulación Intravascular Diseminada, 1 (8%) por Insuficiencia Renal Aguda, 1 (8%) por Edema agudo pulmonar, 2 (8%) por Hemorragia Pulmonar.

Gráfica 7.
Causas de mortalidad



La principal causa de mortalidad fueron septicemia y choque séptico, algunos asociado a Coagulación Intravascular Diseminada (CID) y falla orgánica múltiple.

Discusión

En nuestro país existen una gran cantidad de hospitales de 2º y 3er nivel que cuentan con Unidades de cuidados intensivos neonatales. El DAP es la cardiopatía congénita mas frecuentemente encontrada en estas unidades y su resolución habitualmente se intenta por cierre farmacológico, algunos autores señalan una morbimortalidad de 24% en pacientes con cierre quirúrgico vs 13% con cierre farmacológico.^(12,13,14, 22) Sin embargo un

porcentaje variable de RN con DAP-HS no responden a cierre farmacológico o tienen alguna contraindicación formal para intentarlo; es en ellos en los que se debe hacer un cierre quirúrgico y en muchas de nuestras unidades de cuidados intensivos neonatales no se cuenta con Cirujano Cardiovascular pediátrico. En este estudio no analizamos la evolución de pacientes con cierre farmacológico, pero cuando este tratamiento falló o no se pudo llevar a cabo por

alguna contraindicación lo tomamos como un parámetro indicativo de cierre quirúrgico, analizando únicamente la evolución de los pacientes a los cuales se les hizo corrección quirúrgica por cirujano pediatra. Las complicaciones reportadas en la literatura atribuidas a la cirugía propia del DAP: son Intraoperatorios y post operatorias tardías. Las intraoperatorios son Sangrado o hemorragia 4 al 10%, desgarro ductal 2-2.5%, Lesión del laríngeo recurrente con parálisis de cuerdas vocales 1 a 8%. Post operatorias son Neumotórax 1-13%, Quilotórax 1-4%, Infección sistémica 7-8%, Infección de la Herida 1-2%.^(7, 15, 16, 17, 18, 19, 20)

En nuestro estudio no tuvimos complicaciones intraoperatorios graves, solo algunas complicaciones post operatorias que se resolvieron sin problemas. Nuestra mortalidad fue de 9% (13 pacientes), siendo todas las muertes no relacionadas al procedimiento quirúrgico en sí, sino más bien a infección sistémica, y/o falla orgánica múltiple.

Conclusiones

En Hospitales pediátricos o generales, que cuentan con unidades de cuidados Intensivos neonatales, el DAP es

causa de gran morbimortalidad en pacientes prematuros; cuando estas unidades no tienen un servicio de cirugía cardiovascular pediátrica el cierre quirúrgico del DAP cuando está indicado puede ser llevado a cabo por un cirujano pediatra que tenga experiencia en este tipo de cirugía. En nuestro Hospital estas cirugías se realizan por el equipo de cirujanos pediatras y nuestra mortalidad es equiparable o incluso menor a la reportada en la literatura. No tuvimos ninguna complicación grave por el evento quirúrgico en sí. El cierre quirúrgico del DAP en nuestro hospital fue una opción muy útil con baja morbi-mortalidad, por lo cual consideramos que es un procedimiento relativamente sencillo con complicaciones mínimas, siendo factible de llevarse a cabo en un hospital de 2º nivel. Nuestros resultados son muy satisfactorios con una sobrevida global del 92%. Consideramos que es de gran utilidad la cirugía cuando las indicaciones para cierre farmacológico no son posibles, ya sea por las condiciones del niño o bien, por estar fuera de la edad para esta.

Solicitud de sobretiros:

Dr. Antonio Francisco Gallardo Meza

elgallogallardo_@hotmail.com

Av. Zoquipan 1050. Col. Seattle, Zapopan, Jal, México.

Referencias bibliográficas

- Hermes-DeSatins ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: Pathophysiology and Management, J Perinatol. 2006;26 Suppl 1:S14-8; discussion S22-3
- Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. Circulation. 2006;114:1873-82.
- Dice JE BJ. Patent ductus arteriosus: An Overview. J PediatPharmacolTher. 2007;12:138-46.
- Lee HC, Silverman N, Hinz SR. diagnosis of patent ductus arteriosus by a neonatologist with compact portable ultrasound machine, J Perinatol. 2007;27:291-6.
- Hammoud MS, ElSORI HA, Hanafi EA, Shalabi AA, Fouda IA, Devarajan LV. Incidence and risk factors associated with the patency of ductus arteriosus in preterm infants with respiratory distress syndrome in Kuwait. Saudi Med J. 2003;24:982-5.
- Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: Outcome to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. Pediatrics 2000;106:659-71.
- DiMenna L, Laabs C, McCoskey L, Seals A. Management of the neonate with patent ductus arteriosus. J Perinat Neonatal Nurs. 2006;20:333-40; quiz 341-2
- Del Moral T, González-Quintero VH, Clauere N, Vanbuskirk S, Bancalari E. Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low Birth weight infants. J Perinatol. 2007;27:154-7
- Klukopw M, Evans N. early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. J Pediatr. 1995;127:774-9.

10. Evans N MG, Osborn D, Kluckow M. diagnosis of patent ductus arteriosus in preter infants. *Neoreviews*. 2004;45:86-97.
11. Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of ductus arteriosus in the premature infant: Is it pathologic? Shoul it be treated?. *CurrOpinPediatr*. 2004;16:146-51
12. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants; Results from the trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr*. 2007;15:229-34, 234 e1
13. Koehene PJS, Bein G, Alexi-Meskishvili V, Ewng Y, Burher C, Obladen M, Patent ductus arteriosus in very low birthweight infants; complications of pharmacological andSurgical treatment. *P Perinat Med*. 2001;29:327-34
14. Merrit TA, DiSessa TG, Feldman BH, Kirkpatrick SE, Gluck L, Friedman WF. Closure of patent ductus arteriosus with ligation and indomethacin; A consecutive experience. *J Pediatr* 1978;93:639-46.
15. Coster DD, Gorton ME, Grooters RK, Thieman KC, Schneider Rf; Soltanzadeh H. Surgical closure of the patent ductus arteriosus in the neonatal intensive care unit. *Ann Thorac Surg*. 1989;48:386-9
16. Davis JT, Baciewicz FA, Suriyapa S, Vauthy P, Polamreddy R, Barnett B. vocal cord paralysis in premature infants undergoing ductal closure. *Ann Thorac Surg*. 1988;46:214-5
17. Mosalli R, Alfaleh K. Prophylactic surgical ligation of patent ductus arteriosus for prevention of mortality and morbidity in extremely low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(1): CD006181
18. Cassady CD, Kirklin JW. A Randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 gr or les at birth. *N Engl J Med* 1989;320:1511-6
19. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predictin vasopressor use after patent ductus arteriosus. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:814-6
20. Zbar RI, Chen AH, Behrendt DM, Bell EF, Smith RJ. Incidence of vocal fold paralysis in infants undergoing ligation of patent ductus arteriosus. *Ann Thorac Surg*. 1996;61:814-6
21. Gallardo Meza AF,González Sánchez JM, Piña Garay MA,Medina Andrade MA, Cabrera Rojas H, Lozano y Ruy Sánchez, Rivera Camacho JF, Vázquez Jackson H, González Flores F. Experiencia en el cierre quirúrgico de ducto arterioso permeable en una unidad de cuidados intensivos (UCIN) de un hospital de segundo nivel en Guadalajara, Jalisco, México. *Bol MedHospInfanMexVol*. 67, Marzo-Abril 2010: 127-131
22. Mehmet Yekta Oncel, MD1 , Sadik Yurttutan, MD1 , Omer Erdeve, MD2 , Nurdan Uras, MD1 , Nahide Altug, MD3 , Serife Suna Oguz, MD1 , Fuat Emre Canpolat, MD1 , and Ugur Dilmen, MD1,4 Oral Paracetamol versus Oral Ibuprofen in the Management of Patent Ductus Arteriosus in preterm infants; A Randomized controlled Trial *J Pediatr* 2014;164:510-514.
23. Rocío A. Peña-Juárez*, Miguel A. Medina-Andrade, María T. Martínez-González, Antonio F. Gallardo-Meza, Daniel Cortez-Comaran y Miguel A. Piña-Garay.Cierre de conducto arterioso con paracetamol: estudio piloto *Cartas científicas / Rev Esp Cardiol*. 2015;68(5):441-451
24. Regina Bökenkamp a Marco C. DeRuiter b Conny van Munsteren b Adriana C. Gittenberger-de Groot b Insights into the Pathogenesis and Genetic Background of Patency of the Ductus Arteriosus *Neonatology* 2010;98:6-17
25. Ohlsson A, Shah PS Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants (Review) This is a reprint of a Cochrane review, prepared and maintained by The Cochrane Collaboration and published in The Cochrane Library Issue 3 <http://www.thecochranelibrary.com>

