



Pesquisa o diagnóstico sintomático por ecocardiografía en la persistencia del conducto arterioso en prematuros

Gabriela Juárez-Domínguez,^a José Iglesias-Leboreiro,^{a,b}
 Mario Enrique Rendón-Macías,^{a,c} Isabel Bernardez-Zapata,^{a,b}
 Emilia Josefina Patiño-Bahena,^d Sion Agami-Micha,^a Karla Leticia Ortega-García,^a
 Gregory Torres-Palomino,^e Dagoberto Delgado-Franco^c

Echocardiographic screening vs. symptomatic diagnosis for patent ductus arteriosus in preterms

Background: The persistence of ductus arteriosus, the aim of this study is to evaluate the possible benefit in the treatment for ductus closure when a early (less than 72 hours of life) echocardiographic screening is done versus when the echocardiographic diagnosis is realized only in present of associated symptoms .

Methods: Preterm without malformation followed by two strategies: patent ductus arteriosus (PDA) screening or echocardiographic study on suspected PDA for symptoms (control group). We analyzed the ductus characteristics, the presence of pulmonary hypertension and the treatments for their closure. We analyze the result in relation of the premature age as: late preterm (34 to 36 gestational age weeks), moderate (30 to 33) and extreme (< 30).

Results: There was no difference in the proportion of newborns diagnosed with PDA among the strategies (screening 18.6 % [101/543] vs 18.1 % [55/304], $p = 0.92$). In the control group, 53 % were diagnosed after 72 hours of life. There were no differences in relation of the ductus characteristic among the groups. The closure treatment were similar in the two strategies among the moderate and late preterm, but was more aggressive in the control group in the extreme preterms.

Conclusion: The echocardiographic screening for PDA in extreme preterm newborns reduce the time to detect it, and allow to give less aggressive treatment. We do not recommend their use in moderate or late preterm newborn.

Keywords	Palabras clave
Screening	Diagnóstico
Ductus arteriosus	Conducto arterial
Preterm	Pretérmino
Echocardiography	Ecocardiografía.

La persistencia del conducto arterioso (PCA) es la cardiopatía más común en los neonatos, su frecuencia varía desde un 53 % para los pretérminos < 34 semanas de gestación, hasta un 65 % en los < 26 semanas.^{1,2} Esta falta de cierre o persistencia genera un corto circuito sanguíneo de izquierda a derecha que incrementa el flujo pulmonar. Su presencia puede generar escasa sintomatología o asociarse con edema y/o hemorragia pulmonar.^{1,2} En particular, en prematuros < 30 semanas de gestación se asocia con el desarrollo de broncodisplasia, hipertensión pulmonar, hemorragia interventricular y enterocolitis necrosante.^{5,9}

Al momento actual, su tratamiento va desde medidas generales de control de ventilación y líquidos, hasta el uso de fármacos inhibidores de la ciclo-oxigenasa (indometacina o ibuprofen) o el cierre quirúrgico.^{2,7,10} El éxito puede estar determinado por diversos factores, uno de ellos es el momento en el que se detecta su existencia. Por ello, algunos centros de atención neonatal han propuesto su pesquisa en todo neonato ingresado a una terapia,^{5,6,8} sobre todo en prematuros de < 1500 gr.⁵ Esta conducta ha sido apoyada por la disponibilidad de la ecocardiografía en las terapias neonatales, la cual puede ser realizada incluso por un neonatólogo capacitado.^{3,5} Experiencias previas han mostrado que esta conducta reduce algunas complicaciones postnatales.^{6,12} Sin embargo, estudios recientes cuestionan el uso de tratamientos farmacológicos innecesarios ante la posibilidad de cierres espontáneos de la PCA, con los posibles efectos secundarios inherentes a los fármacos.^{4,7}

Por tanto, este estudio muestra la experiencia de nuestro servicio con respecto al manejo observado con estas dos conductas: diagnóstico de PCA por pesquisa ecocardiográfica contra el diagnóstico realizado solo ante la sospecha por datos clínicos.

Métodos

Durante el periodo del 1 de enero 2007 al 1 de junio del 2011 se revisaron los expedientes de todos los pre-

^aFacultad Mexicana de Medicina, División de postgrado Universidad La Salle

^bUnidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital Español de México

^cUnidad de Investigación en Epidemiología Clínica Hospital de Pediatría Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social

^dServicio de Cardiología, Hospital Español de México

Distrito Federal, México

Comunicación con: Gabriela Juárez-Domínguez

Teléfono: (52) 55 2729 4818

Correo electrónico. dragabyjuarez@yahoo.com.mx

Resumen

Introducción: el objetivo es evaluar el posible beneficio en el tratamiento en el cierre de la persistencia del conducto arterioso cuando se realiza una pesquisa (< 72 horas de vida) por ecocardiograma, que cuando se realiza solo ante la presencia de síntomas asociados.

Métodos: pretérminos sin malformaciones en dos estrategias diagnósticas: por pesquisa (asintomáticos) y por sintomatología asociada a la persistencia del conducto arterioso (PCA). Se analizaron las características del conducto, la presencia de hipertensión pulmonar y el tratamiento recibido. Se compararon los resultados entre: tardíos (34 a 36 semanas de gestación [SEG]), moderados (30 a 33 SEG) y extremos (< 30 SEG).

Resultados: no hubo diferencias en las proporciones de diagnósticos de PCA por estrategias (pesquisa 18.6 % [101/543] contra 18.1 % [55/304], $p = 0.92$). Sin pesquisa, el 53 % se diagnosticó después de las 72 horas de vida. No hubo diferencias en las características del conducto entre los grupo. El tratamiento recibido no difirió entre las estrategias en los prematuros moderados y tardíos, pero sí fue más agresivo en los extremos.

Conclusiones: la pesquisa de una PCA por ecocardiografía en los pretérminos extremos acorta el tiempo de detección y permite un tratamiento menos agresivo. No lo recomendamos en pretérminos moderados y tardíos.

términos < 37 semanas de gestación que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos neonatales (UCIN) de nuestro hospital. Estos neonatos fueron atendidos bajo dos posibles estrategias con respecto al diagnóstico de PCA. Un grupo fue atendido por médicos que realizaron su pesquisa por ecocardiografía antes de que el neonato cumpliera las 72 horas de vida. En ellos, un mismo cardiólogo pediatra realizó una ecocardiograma bidimensional (2D) Doppler pulsado continuo y color (marca En Visor de Phillips y Alfa 6 de Aloka) con cortes paraesternal corto, largo, 4 y 5 cámaras, así como supraesternal con especial énfasis en el PCA. En el eje corte se determinó el flujo de la aorta a la arteria pulmonar en donde se estimó el gradiente aorto-pulmonar. La presión arterial pulmonar se obtuvo de la diferencia del gradiente y la presión arterial sistólica sistémica. En la proyección supraesternal se determinó el tamaño y diámetro del conducto, así como la confirmación del gradiente.

La otra estrategia únicamente difirió en que la evaluación ecocardiográfica, con las mismas características de realización, fue realizada solo a solicitud del neonatólogo encargado del menor con base en la presencia de síntomas asociados a una PCA (taquicardia, precordio hiperdinámico, soplo sistólico, pulsos saltones, caída o disminución de la presión arterial media, hipotensión diastólica, taquipnea, apnea, cardiomegalia, hepatomegalia, incremento de requerimientos ventilatorios y/o de oxígeno).²

Se recolectó la información sobre el tratamiento recibido para el cierre de la persistencia del conducto arterioso, el cual pudo ser: no farmacológico (control hidroelectrolítico, ventilatorio y nutricional); farmacológico (indometacina, ibuprofeno o ambos), y quirúrgico (fuera después, o no, de haber recibido tratamiento farmacológico). La decisión terapéutica fue establecida por el médico responsable del menor. Para el grupo de diagnóstico por sintomatología se estableció si este se realizó antes o después de las 72 horas de vida.

Los pacientes fueron agrupados según su edad gestacional en pretérminos: tardíos (de 34 a 36/6 semanas de gestación [SEG]), moderados (de 30 a 33/6 SEG) y extremos (< 30 SEG).

Análisis estadístico.

En ambos grupos (por pesquisa y por sintomatología) se determinaron las proporciones de pacientes con PCA, para ello se dividió el número de pacientes confirmados en cada grupo por ecocardiografía entre su total. Las proporciones se reportaron en porcentajes.

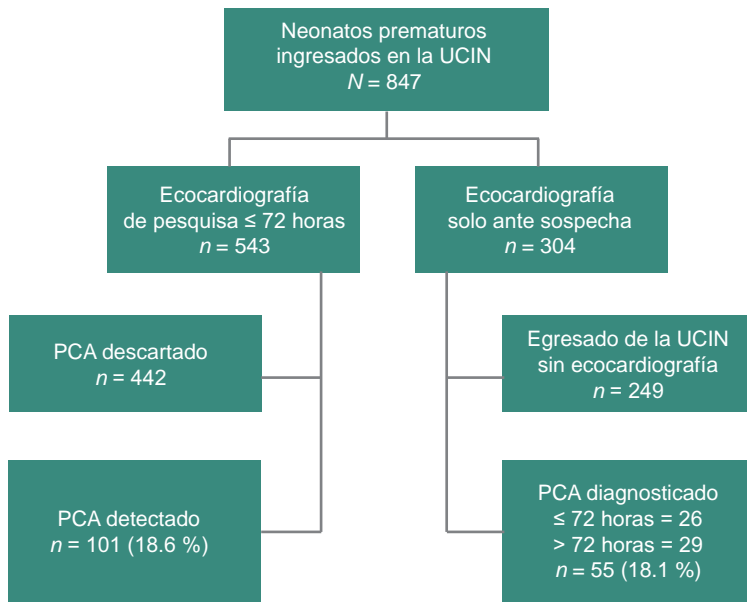
Para las variables categóricas se obtuvieron frecuencias simples y porcentajes. En las medidas cuantitativas se calcularon medianas con sus valores máximos y mínimos.

Las comparaciones se realizaron entre el grupo de pesquisa contra los diagnosticados con sintomatología antes de las 72 horas de vida (tempranamente) y contra los de 72 horas o más (tardíamente). Para las comparaciones entre proporciones se utilizó prueba de χ^2 o exacta de Fisher según el número de datos disponibles y para la cuantitativas prueba de U de Mann-Whitney.

Los análisis se realizaron con el programa estadístico de SPSS versión 20 y se consideró un nivel de significación estadística con un valor de p menor a 0.05.

Resultados

Durante el periodo de estudio, hubo un total de 847 neonatos ingresados a terapia intensiva. Como se muestra en la figura I, en 543 (64.1 %) se realizó la pesquisa de persistencia del conducto arterioso (PCA). En el resto (304) solo 55 (18.1 %) fueron estudiados con ecocardiograma por sospecha clínica, en todos los casos se confirmó su presencia.



PCA = persistencia de conducto arterioso; UCIN = unidad de cuidados intensivos neonatales

Figura 1 Flujograma de la detección o diagnóstico de persistencia de conducto arterioso según estrategia usada en cada paciente.

No encontramos diferencias en el porcentaje de casos confirmados de PCA entre las estrategias (pesquisa 18.6 % contra sospecha 18.1 %, χ^2 de 0.03 2 gl, $p = 0.92$). Aunque, con respecto al tiempo de diagnóstico, el 52.7 % (29/55) de los casos, el diagnóstico por sintomatología se realizó después de las 72 horas de vida (cuadro I).

Al analizarse las estrategias según el grupo de edad gestacional (cuadro I), en los prematuros tardíos la pesquisa detectó un 7.8 % de PCA, cifra muy semejante al 10 % por sospecha (χ^2 0.71 2gl, $p = 0.49$). Y para el 35 % (7/20) detectado por sospecha, el tiempo de diagnóstico se estableció después de las 72 horas de vida.

Para los prematuros moderados, la pesquisa permitió detectar más neonatos con PCA (29.7 % contra 17.4 %, χ^2 3.7 2gl $p = 0.053$), además de evitar diagnósticos después de las 72 horas como sucedió en más de la mitad (53.4 %) de los detectados por presencia de síntomas.

La diferencia más notoria fue para los prematuros extremos. En ellos, aunque la detección fue parecida entre la pesquisa y el diagnóstico por síntomas tempranos (34.1 % contra 26.3 %), la pesquisa permitió evitar la aparición de esta condición en días subsecuentes, no así en el grupo con síntomas en donde todos presentaron un conducto arterioso permeable en el transcurso de su hospitalización. (34.1 % contra 100 %, prueba exacta de Fisher de dos colas $p < 0.0001$) (cuadro I).

La evaluación de las condiciones del conducto arterioso se analizó por grupos de edad gestacional. En el cuadro II, se presentan las condiciones en los prematuros tardíos. En ellos se observó una mayor proporción de neonatos hipertensos pulmonares en el grupo detectado por pesquisa, aunque la diferencia fue estadísticamente significativa solo con los diagnósticos tardíos. Las condiciones del conducto en su diámetro, gradiente y flujo no mostraron ser diferentes entre los grupos.

Para el grupo de prematuros moderados (30 a 33 SEG), la única diferencia encontrada fue la presencia de un gradiente pulmonar más elevado en los neonatos detectados por sospecha después de sus 72 horas de vida, aunque solo la mitad de ellos estaban con hipertensión pulmonar (cuadro III). En los prematuros extremos también se observó la presencia de un gradiente de flujo mayor en aquellos diagnosticados por datos clínicos después de las 72 horas de vida (cuadro IV). A diferencia de los prematuros moderados, en este grupo todos los diagnosticados por datos clínicos antes de las 72 horas de vida presentaron cifras de hipertensión pulmonar.

Con relación al tratamiento recibido (cuadro V), observamos que de los prematuros tardíos detectados por pesquisa ninguno requirió de tratamiento farmacológico o quirúrgico, sino únicamente control ventilatorio e hidroelectrolítico. En este grupo gestacional, en los detectados por síntomas, tres ameritaron tratamiento farmacológico e incluso uno de los diagnosticados después de las 72 horas de vida además requirió de un cierre quirúrgico.

En los prematuros moderados con PCA ninguno requirió de cierre quirúrgico y el cierre farmacológico

Cuadro I Frecuencia de persistencia de conducto arterioso encontrada según la estrategia de búsqueda y grupo etario

Pretérmino	Pesquisa (≤ 72 h)	Sospecha	Relación ≤ 72 h vs. > 72 h	
	n = 543		n = 304	n = 26
Tardío (34;36/6 SEG)	23/293 (7.8 %)	21/199 (10.5 %)	14 (70 %)	7 (30 %)
Moderado (30; 33/6 SEG)	50/168 (29.7 %)	15/86 (17.4 %)	7 (46.6 %)	8 (53.4 %)
Extremo (< 30 SEG)	28/82 (34.1 %)	19/19 (100 %)	5 (26.3 %)	14 (73.6 %)
Total	101/543 (18.6 %)	55/304 (18.1 %)		

Cuadro II Características ecocardiográficas según método de diagnóstico de la persistencia del conducto arterioso en prematuros tardíos ($n = 43$)

Grupo etario Pretérmino tardío	Pesquisa ≤ 72 horas		Sospecha temprana ≤ 72 horas		Sospecha tardía > 72 horas	
	$n = 23$		$n = 13$		$n = 7$	
Diámetro del conducto (mm)	2 (0.1-3)		2 (1-2)*		1 (1-3)*	
Gradiente (mmHg)	7 (0-33)		2 (0-32)*		0 (0-32)*	
Presión arterial pulmonar (mmHg)	46 (22-64)		39 (24-72)*		29 (25-52)*	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Hipertensión pulmonar	20	87	9	69.2†	3	42.9‡
Dirección de flujo						
Izquierda-derecha	18	78.3	9	69.2§	4	57.1§
Derecha-izquierda	4	17.4	2	15.4	2	28.6§
Bidireccional	1	4.3	2	15.4	1	14.3§

Comparación contra grupo de pesquisa, prueba de *U* de Mann-Whitney * $p > 0.05$.
 Comparación contra el grupo de pesquisa, prueba exacta de Fisher una cola † $p > 0.05$, ‡ $p = 0.03$.
 Comparación contra el grupo de pesquisa, prueba de χ^2 § $p > 0.05$

fue realizado en una proporción semejante entre los detectados por pesquisa y los diagnosticados por síntomas (cuadro V). En los prematuros extremos tampoco se observaron diferencias en el tratamiento recibido para el cierre de persistencia de conducto arterioso entre los detectados por pesquisa y los diagnosticados por datos clínicos de sospecha. En este grupo de edad se observaron la mayoría de los cierres quirúrgicos.

Discusión

Nuestros datos muestran que tanto para los pretérminos tardíos como para los moderados, la realización de una pesquisa para detección de PCA parece no ser una conducta más eficiente en el tratamiento de su cierre

que la detección, sino solo cuando existan datos de sospecha de su presencia. Lo anterior apoyado en que la proporción de neonatos detectados fue muy semejante y la conducta terapéutica no difirió significativamente. La única diferencia pudiera ser el momento de su tratamiento, el cual, de no existir mayores complicaciones o la presencia de algunas de tipo irreversible, no justificaría el costo de una pesquisa. Por otro lado, dado que la ecocardiografía es un procedimiento no invasivo e inocuo, su uso puede dar otra información diferente sobre las condiciones hemodinámicas del neonato y con ello justificar su realización.^{3,5,8}

La conducta actual recomendada en vigilancia con manejo de sostén hemodinámico y ventilatorio sin el uso de fármacos pudiera prevenir la utilización injustificada de estos para el cierre.^{7,11} Por tanto, la eco-

Cuadro III Características ecocardiográficas según método de diagnóstico de la persistencia del conducto arterioso permeable en prematuros moderados ($n = 65$)

Grupo etario Pretérmino moderado	Pesquisa ≤ 72 horas		Sospecha temprana ≤ 72 horas		Sospecha tardía > 72 horas	
	$n = 50$		$n = 7$		$n = 8$	
Diámetro del conducto (mm)	1 (0.2-3)		2 (1-3)*		2 (0.4-2)*	
Gradiente (mmHg)	3 (0-37)		6 (0-22)*		25 (0-36)†	
Presión arterial pulmonar (mmHg)	43 (13-80)		47 (19-71)*		25 (15-65)*	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Hipertensión pulmonar	35	70	5	71.4	4	50‡
Dirección de flujo						
Izquierda-derecha	28	56	5	71.4	6	75§
Derecha-izquierda	4	12	1	14.3	0§	
Bidireccional	12	24	1	14.3	0§	
Sin flujo	4	8	0		2	25§

Comparación contra grupo de pesquisa, prueba de *U* de Mann-Whitney * $p > 0.05$. † $p = 0.03$
 Comparación contra el grupo de pesquisa, prueba exacta de Fisher una cola ‡ $p > 0.05$
 Comparación contra el grupo de pesquisa, prueba de χ^2 § $p > 0.05$

Cuadro IV Características ecocardiográficas según método de diagnóstico de la persistencia del conducto arterioso en prematuros extremos ($n = 47$)

Grupo etario	Pesquisa ≤ 72 horas		Sospecha temprana ≤ 72 horas		Sospecha tardía > 72 horas	
Pretérmino extremo	$n = 28$		$n = 5$		$n = 14$	
Diámetro del conducto	1 (0.3-3)		1 (1-2)*		1.5 (0.2-2)*	
Gradiente mmHg	2 (0-26)		1 (0-11)*		12.5 (0-29)†	
Presión arterial pulmonar mmHg	35 (16-60)		42 (32-49)*		32 (25-60)*	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Hipertensión pulmonar	16	57.1	6	100‡	7	50‡
Dirección de flujo						
Izquierda-derecha	16	57.1	2	33.3	10	71.4§
Derecha-izquierda	8	28.6	3	50	2	14.3§
Bidireccional	4	14.3	1	16.7	2	14.3§

Comparación contra grupo de pesquisa, prueba de U de Mann-Whitney * $p > 0.05$. † $p = 0.05$.
 Comparación contra el grupo de pesquisa, prueba exacta de Fisher una cola ‡ $p > 0.05$.
 Comparación contra el grupo de pesquisa, prueba de χ^2 § $p > 0.05$.

cardiografía pudiera servir más como una herramienta de valoración continua y apoyar la toma de decisiones cuando los datos de repercusión pulmonar se hagan evidentes ante una PCA.^{6,8}

Por otro lado, nuestros datos apoyan la realización de una pesquisa de PCA en los prematuros extremos. En ellos, estudios previos como el nuestro muestran que la frecuencia de esta condición es muy alta.⁸ Además, tal como se observó en este trabajo, parecería que todos los pacientes en algún momento de su seguimiento pudieran presentar un PCA, sobre todo si no hay un manejo estrecho en las condiciones hemodinámicas, ventilatorias e hidroelectrolíti-

cas. En este grupo, es donde aún existe controversia sobre su detección muy temprana, dada la posibilidad de que se inicien tratamientos farmacológicos tempranos. Nosotros observamos que el manejo conservador y estricto de líquidos y ventilación puede favorecer el cierre cuando se detecta, o en su caso prevenir su apertura asociada a eventos de hipoxia^{2,4,12} y sepsis.^{11,12} Por otro lado, un diagnóstico de PCA después de los cinco días de vida se asocia a una menor tasa de respuesta a su cierre por efecto farmacológico.¹²

Una ventaja actual del estudio ecocardiográfico es su disponibilidad en distintas UCIN, en las que su realización puede ser hecha por neonatólogos

Cuadro V Tratamientos según método de diagnóstico de la persistencia del conducto arterioso

Manejo	Pesquisa ≤ 72 horas	Sospecha temprana ≤ 72 horas	Sospecha tardía > 72 horas
Tardíos ($n = 43$)	$n = 23$	$n = 13$	$n = 7$
No farmacológico y/o quirúrgico	23 (100 %)	11 (84.6 %)	6 (85.7 %)
Farmacológico	0	1 (7.7 %)	1 (14.3 %)
Farmacológico y quirúrgico	0	1 (7.7 %)	0
Pesquisa frente a sospecha < 72 h, Fisher $p = 0.12$; pesquisa frente a sospecha ≥ 72 h, Fisher $p = 0.23$			
Moderados ($n = 65$)	$n = 50$	$n = 7$	$n = 8$
No farmacológico y/o quirúrgico	45 (90 %)	6 (85.7 %)	6 (75 %)
Farmacológico	5 (10 %)	1 (14.3 %)	2 (25 %)
Pesquisa frente a sospecha < 72 h, Fisher $p = 1.00$; pesquisa frente a sospecha ≥ 72 h, Fisher $p = 0.24$			
Extremos ($n = 48$)	$n = 28$	$n = 6$	$n = 14$
No farmacológico y/o quirúrgico	45 (82.1 %)	5 (83.1 %)	10 (71.4 %)
Farmacológico	5 (10.7 %)	1 (16.7 %)	1 (7.1 %)
Quirúrgico	0	0	1 (7.1 %)
Farmacológico y quirúrgico	2 (7.1 %)	0	2 (14.3 %)
Pesquisa frente a sospecha < 72 h, Fisher $p = 1.00$; pesquisa frente a sospecha ≥ 72 h, Fisher $p = 0.59$			

capacitados, con lo cual se reducen costos o tiempos asociados a la solicitud del apoyo de un cardiólogo pediátrico. De este último, no descartamos su apoyo para casos asociados a otras cardiopatías o ante dudas en el manejo.

El estudio tiene varias fortalezas, como el ser un estudio prospectivo en una población relativamente grande ($N = 847$) de prematuros. Por otro lado, los estudios ecocardiográficos se realizaron por un solo cardiólogo experto para evitar variabilidad interobservadores o falta de consistencia por impericia. Los criterios diagnósticos ecocardiográficos fueron específicos y acordes a lo recomendado internacionalesmente.^{2,5,6}

Existen varias limitaciones en este trabajo. En primer lugar es un estudio observacional y no aleatorizado, por lo tanto diferentes factores de confusión entre los grupos no pudieron ser controlados. Aunque no se analizó, es factible que los neonatos atendidos por un grupo médico hubieran tenido diferencias en cuanto a los riesgos de presentar una PCA. En la actualidad hay propuestas de estudios aleatorizados y doble ciego para evaluar mejor esta propuesta.⁶ En segundo término, aunque la muestra fue grande, los casos de PCA fueron escasos y por tanto algunas conclusiones sobre el tratamiento pudieron no ser confirmadas por falta de poder estadístico. Los criterios de

decisión terapéutica pudieron no ser los mismos entre los grupos médicos, dado que no se tenía un consenso o protocolos preestablecidos. Por último, esta experiencia se llevó a cabo en un centro de atención privado, por lo que su extrapolación a centros con otras condiciones deberá tomarse con cautela.

Conclusiones

Basándonos en nuestros datos consideramos recomendable el realizar ecocardiografía de pesquisa para PCA a todo recién nacido prematuro extremo antes de sus 72 horas de vida. La detección puede mejorar el manejo y prevenir la reapertura posterior o la asociación con otras complicaciones.

En los pretérminos moderados y tardíos la pesquisa de PCA por ecocardiografía parece no impactar en el diagnóstico y tratamiento, por lo cual recomendamos realizarlo solo ante la sospecha clínica.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

- Ruiz González MD, Gómez Guzmán E, Párraga Quiles MJ, Tejero MA, Guzmán Cabañas JM. Ductus arterioso persistente. Protocolos diagnóstico terapéuticos de la AEP: Neonatología. [Cap.] 36. [España]: Asociación Española de Pediatría; 2008. p. 353-61.
- Golombok SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, et al. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(5):454-81.
- Kohsithseth A, Muangyod N, Nuntnarumit P. Perfusion index as a diagnostic tool for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Neonatology*. 2013;104(4):250-4.
- Alan S, Karadeniz C, Okulu E, Kilic A, Erdeve O, Ucar T, et al. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants: clinical judgment might be a fair option. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013;26(18):1850-4.
- DeMauro SB, Cohen MS, Ratcliffe SJ, Abbasi S, Schmidt B. Serial echocardiography in very preterm infants: a pilot randomized trial. *Acta Paediatr*. 2013; 102(11):1048-53.
- O'Rourke DJ, El-Khuffash A, Moody C, Walsh K, Molloy EJ. Patent ductus arteriosus evaluation by serial echocardiography in preterm infants. *Acta Paediatr*. 2008;97(5):574-8.
- Lago P, Salvadori S, Opocher F, Ricato S, Chiandetti L, Frigo AC. Continuous infusion of ibuprofen for treatment of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Neonatology*. 2014;105(1):46-54.
- Lee A, Nestaas E, Liestøl K, Brunvand L, Lindemann R, Fugelseth D. Tissue doppler imaging in very preterm infants during the first 24 h of life: an observational study. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99(1):F64-9.
- Stoller JZ, Demauro SB, Dagle JM, Reese J. Current perspectives on pathobiology of the ductus arteriosus. *J Clin Exp Cardiol*. 2012;8(1). pii: S8-001. doi:10.4172/2155-9880.S8-001.
- Lee CH, Chen HN, Tsao LY, Hsiao CC, Lee ML. Oral ibuprofen versus intravenous indomethacin for closure of patent ductus arteriosus in very low birth weight infants. *Pediatr Neonatol*. 2012;53(6):346-53.
- Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers?. *Biomed Res Int [Internet]*. 2013;2013. [aprox. 15 p.]. Disponible en <http://dx.doi.org/10.1155/2013/676192>.
- Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr*. 1995;127(5):774-9.