

Ductus arterioso persistente

M^ª Dolores Ruiz González*, Elena Gómez Guzmán**, M^ª José Párraga Quiles* , M^ª Angeles Tejero **, Juana M^ª Guzmán Cabañas*

*Unidad de Neonatología, ** Unidad de Cardiología Pediátrica .H.U.
Reina Sofía Córdoba

INTRODUCCIÓN

El ductus arterioso (DA) es una estructura vascular que conecta la aorta descendente proximal con la arteria pulmonar principal cerca del origen de la rama pulmonar izquierda. Esencial para la vida fetal, se cierra espontáneamente después del nacimiento en la mayoría de los recién nacidos a término (RNT). Sin embargo, en los prematuros el cierre del ductus se produce con frecuencia más allá de la primera semana de vida, especialmente en aquellos que precisan ventilación mecánica.^{1,2}

EPIDEMIOLOGÍA

El retraso del cierre ductal está inversamente relacionado con la edad gestacional (EG). la incidencia varía desde un 20% en prematuros mayores de 32 semanas hasta el 60% en menores de 28 semanas. Hecho que puede relacionarse con el déficit de surfactante, ya que, en prematuros sin síndrome de distrés respiratorio (SDR) el cierre ductal se produce en un período similar al de RNT³.

En el RNT el hallazgo de ductus arterioso permeable (PDA) generalmente está relacionado con un defecto anatómico del ductus o de otras partes del corazón. Aunque la mayoría de los casos ocurren de forma esporádica es importante resaltar el papel, cada vez más relevante, de los factores genéticos y de las infecciones prenatales, como la ru-

béola, cuando se padece en las primeras cuatro semanas del embarazo.^{1..}

FISIOPATOLOGÍA

El DA deriva del 6º arco aórtico. Desde la 6ª semana de gestación soporta la mayor parte del débito del ventrículo derecho, que constituye el 60% del gasto cardíaco total. Esta función es normal e indispensable para la vida fetal.³

La persistencia fetal del DA y su cierre espontáneo después del nacimiento es el resultado de una equilibrada y compleja interacción entre el oxígeno, factores neuro-humorales locales y circulantes y de las especiales características de la estructura del músculo liso de la pared ductal.⁴

Histológicamente, el DA posee una túnica media pobre en fibras elásticas y rica en fibras musculares lisas dispuestas en forma helicoidal, que le permiten contraerse y dilatarse.

La presión elevada de oxígeno produce cierre ductal, mientras que la hipoxemia induce relajación. Las prostaglandinas (PGE2) y prostaciclina (PGI2) circulantes y producidas localmente, muy elevadas en el feto, inducen vasodilatación del DA.

Después del nacimiento, el brusco incremento en la tensión arterial de oxígeno inhibe los canales del calcio dependientes de potasio del músculo liso ductal, aumentando el calcio intracelular lo que condiciona

la constricción del DA. Los niveles de PGE2 y PGI2 caen abruptamente. Las fibras musculares de la capa media se contraen, descendiendo el flujo sanguíneo luminal con isquemia de la pared interna, dando lugar al cierre definitivo del ductus.^{3,4}

Los RN prematuros presentan disminución del número de fibras musculares, del tono intrínseco de la pared ductal y del tejido subendotelial lo que va a facilitar que fracase el cierre del DA

Además, la sensibilidad a la alta presión de oxígeno es mayor en los RNT y cercanos al término. En contraste, a mayor edad gestacional (EG), menor es la sensibilidad del DA a los efectos vasodilatadores de las PGE2. La elevada sensibilidad del DA del prematuro a las PGE2 hace lógico pensar en los inhibidores de la ciclooxigenasa como tratamiento de elección. Sin embargo, la eficacia de la indometacina parece ser menor en los grandes inmaduros menores de 1000g. Esta relativa falta de respuesta podría deberse a la especial sensibilidad a la acción de las PGE2, así como a la vasodilatación producida por el óxido nítrico (NO). La expresión de la NO sintetasa es mayor en los fetos más inmaduros. Los productos de esta enzima contribuirían a la persistencia del DA, ejerciendo los inhibidores de la NO sintetasa un efecto mayor en el cierre del ductus en los grandes inmaduros que los inhibidores de la ciclooxigenasa.^{1,3,4,5}

FACTORES RELACIONADOS

Además de la EG y la presencia de SDR existen otros factores que pueden afectar al cierre ductal como es la *administración prenatal* de esteroides que parece ejercer un factor protector, posiblemente debido a su efecto en el curso y la severidad del SDR.⁵

Otras drogas administradas a la madre como el *salbutamol* o la *terbutalina* no parecen afectar el cierre ductal.³ En cuanto al sulfato de magnesio, aunque hasta ahora no parecía tener relación, existen estudios recientes en los que se ha asociado con un mayor riesgo de persistencia ductal siendo su efecto dosis-dependiente.⁶

La *administración excesiva de líquidos* se ha relacionado ampliamente como factor predisponente. Existen evidencias de que cuando la administración de líquidos parenterales supera una media de 169cc/k/día (± 20) desde el tercer día de vida existe más posibilidad de persistencia ductal que cuando se sigue un régimen más restringido de líquidos.^{3,7}

La administración de *furosemida* en los primeros días de vida se ha relacionado con una incidencia más elevada de PDA probablemente porque induce la liberación de PGE2 renales. Este efecto no se ha observado con la *clorotiazida*.

Por último, se ha relacionado la protección del tórax cuando el niño está recibiendo *fototerapia* con la reducción de la incidencia de ductus³

CUADRO CLÍNICO

El signo clínico más frecuente es un soplo sistólico de eyección, con menos frecuencia continuo, que se ausculta mejor en región infraclavicular izquierda y borde paraesternal superior izquierdo que con frecuencia se irradia al dorso. La aparición del ductus se puede acompañar de: Precordio hiperactivo, taquicardia, pulsos saltones en región postductal, polipnea, apnea, hepatomegalia.

Es muy sugestivo de PDA el empeoramiento de un RN prematuro con SDR que estaba

mejorando. Apareciendo retención de CO₂, aumento de los requerimientos de oxígeno y de los parámetros del respirador.

La radiografía de tórax puede ser normal o mostrar cardiomegalia y signos de congestión pulmonar en función de la intensidad del shunt ductal.

EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON EL DUCTUS PERSISTENTE

Es importante diferenciar entre un PDA sintomático del asintomático. El primero con repercusión hemodinámica se manifiesta con problemas respiratorios, acidosis metabólica y congestión pulmonar, siendo mayor el riesgo de complicaciones tales; como Hemorragia Intraventricular (HIV), Enterocolitis necrotizante (NEC), Enfermedad Pulmonar crónica (EPC) y muerte⁸

Un gran shunt izquierda-derecha podría influir en la mecánica de la *función pulmonar* disminuyendo la complianza dinámica y dando lugar a un incremento de los requerimientos de asistencia respiratoria motivo por lo que el PDA facilitaría el desarrollo de EPC. La asociación entre PDA y EPC ha sido ampliamente confirmada^{9,10,11}.

El cortocircuito ductal disminuye el flujo sanguíneo diastólico y la velocidad de flujo al *intestino* con la consiguiente isquemia e incremento del riesgo de NEC, igual ocurre a nivel *esplácnico y renal*, facilitando el desarrollo de insuficiencia renal⁹.

A *nivel cerebral* el incremento del flujo sanguíneo facilitaría la aparición de HIV²

Sin embargo, aún sabiendo que el shunt ductal puede perturbar el flujo de sangre a los tejidos, potenciando así el desarrollo de

estas patologías, estas asociaciones no prueban la relación entre la causa y el efecto⁹. Por otra parte, existen pocas evidencias que sugieran que la prevención o el tratamiento del ductus reduzca la incidencia de estas patologías¹².

Diagnóstico ecocardiográfico.

El diagnóstico del PDA en el recién nacido pretérmino debe ser ecocardiográfico por varios motivos¹³:

- Los signos clínicos son, con frecuencia, poco fiables y puede existir un ductus grande, con gran paso izquierda derecha en ausencia de síntomas.
- Las resistencias vasculares pulmonares están elevadas y por tanto existe poca diferencia de presión entre aorta y pulmonar y la velocidad del flujo puede ser insuficiente para generar soplo.
- Es necesario, antes de iniciar tratamiento para el cierre, descartar cardiopatías congénitas sobre todo ductus-dependientes como por ejemplo la coartación de aorta.
- Existen causas frecuentes de soplo en el neonato, como estenosis de ramas pulmonares o insuficiencia tricúspide leve, que no requieren ningún tratamiento.

La ecocardiografía debe hacerse en el momento que produce manifestaciones clínicas. Lo que no está protocolizado es en aquellos prematuros asintomáticos, cuándo debe realizarse por screening y a partir de que edad gestacional, siendo amplia la variabilidad entre los distintos centros. Lo más efectivo parece realizarlo al tercer día de vida en menores de 30 semanas¹³. En el pretérmino menor de 1000g con ventilación mecánica no debemos esperar a que aparezcan los síntomas para realizar el diagnóstico

de PDA. Debiendo realizarse sistemáticamente a las 48-72 horas de vida^{13,14}.

ECOCARDIOGRAFÍA

Debe realizarse una ecocardiografía sistemática para descartar cardiopatías congénitas y especialmente aquellas ductus dependientes. La normalidad estructural del corazón debe demostrarse, no asumirse¹⁵

Parámetros que debemos valorar:

- Dirección del shunt y patrón de flujo durante el ciclo cardíaco.
- Diámetro interno del ductus.
- Función cardíaca.
- Tamaño de la aurícula izquierda y relación Aurícula izquierda (AI) / (Ao) Raíz aórtica.
- Efectos en la circulación periférica

La proyección ecocardiográfica ideal para diagnosticar el ductus, la dirección del paso y el diámetro del mismo es la visión en *paraesternal eje corto* Figura 1, para valorar la función cardíaca y la relación AI/Ao es en *paraesternal eje largo* Figura 2 y para los efectos en la circulación, fundamentalmente el robo diastólico en aorta es la *ventana supraesternal*.

Con todos éstos datos ecocardiográficos y valorando la repercusión clínica del ductus en el paciente podemos establecer si es hemodinámicamente significativo y por tanto sentar la indicación del cierre del mismo Tabla I.

TRATAMIENTO Y PREVENCIÓN

Existen múltiples estrategias de tratamiento tanto para prevenir como para cerrar el ductus, pero la selección de los RN que deben

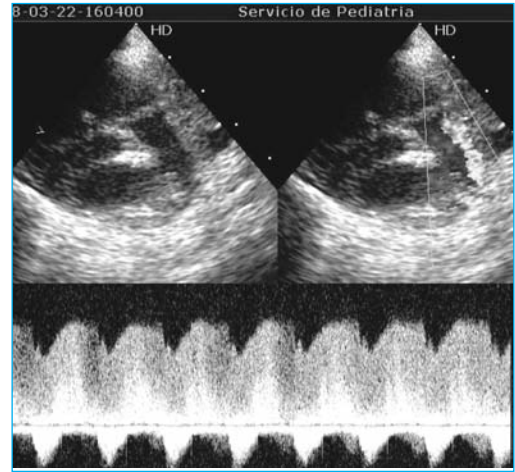


Figura 1. Eje paraesternal corto. Visión del ductus y el flujo de doppler continuo.



Figura 2. Eje paraesternal corto. Visión del ductus Medición de la relación AI/Ao desde paraesternal eje largo.

ser tratados, así como la decisión de cuando y como tratar aún es tema de debate, siendo amplia la variabilidad de la práctica clínica entre centros.

PREVENCIÓN DEL DUCTUS

Debe iniciarse prenatalmente, con la administración de esteroides a la madre y continuar postnatalmente evitando la adminis-

Tabla I. Datos ecocardiográficos que definen la magnitud del DAP

Hallazgos ecocardiográficos	Pequeño	Moderado	Grande
Diámetro del DAP por doppler color	<1.5 mm	1,5-2mm	>2mm
AI/ Ao	<1.4	1.4-1.6	>1.6
Fracción de acortamiento	>40%	30-40%	<30%

tración excesiva de líquidos parenterales tanto de mantenimiento como en bolos.

Realizar un uso juicioso y racional de la furosemida y utilizar fototerapia cuando sea estrictamente necesario³

Indometacina profiláctica. La prevalencia del PDA sintomático así como su respuesta al tratamiento con indometacina está influenciada por la EG, el peso al nacer y el momento del inicio del tratamiento^{16,17}.

El objetivo de la administración profiláctica de indometacina es reducir la incidencia del DAP sintomático y de las co-morbilidades asociadas en el RN de extremado bajo peso al nacer mediante el cierre precoz y permanente del mismo.¹⁸

El uso de la indometacina profiláctica presenta beneficios como son; reducción de la incidencia de la ductus sintomático, de la necesidad del cierre quirúrgico (con significación estadística sólo en < de 26s), de la hemorragia pulmonar severa¹⁹ y de HIV Grado III-IV^{20,21}. Todo esto, sin incrementar las tasas de NEC, hemorragia clínica excesiva o sepsis. Sí se ha asociado con mayor incidencia de oliguria aunque no con insuficiencia renal grave.

No existe significación estadística en cuanto a la reducción del deterioro neurosensitivo a largo plazo, es decir, en las tasas de retraso cognitivo, parálisis cerebral, ceguera o sordera.¹⁹

La utilidad profiláctica de la indometacina, aunque beneficiosa para algunos, expondría a un significativo número de niños (60%) que nunca desarrollarán PDA sintomático a una medicación que no está exenta de efectos secundarios. Posiblemente, la profilaxis con indometacina no muestre ventajas frente al manejo expectante con tratamiento precoz del PDA sintomático¹⁸

Ibuprofeno profiláctico.

La profilaxis con ibuprofeno reduce la incidencia de PDA sintomático, pero expondría a una gran parte de neonatos a un fármaco no exento de efectos secundarios, fundamentalmente a nivel renal. El uso profiláctico del ibuprofeno se ha asociado con hipertensión pulmonar grave. Las pruebas actuales no apoyan el uso de este fármaco de forma profiláctica²².

TRATAMIENTO DEL DUCTUS:

Tratamiento conservador.

El tratamiento conservador incluye: -Restricción líquida (poca evidencia, excepto para <169cc/k/día al tercer día).

- Utilización de diuréticos (furosemida, clorotiazida), aunque existe poca evidencia de su eficacia excepto cuando existe insuficiencia cardiaca congestiva.
- Ajustes en la ventilación mecánica utilizando tiempos inspiratorios cortos de 0,35s, aumentando la presión positi-

va al final de la espiración (PEEP) y aumentando la presión media en la vía aérea y la presión inspiratoria máxima²³

Indicaciones del tratamiento conservador: En el niño prematuro > de 1000g sin ventilación mecánica, en el que el ductus no complique el SDR y que no presente apneas, sería prudente iniciar tratamiento con medidas conservadoras siempre que no se trate de un ductus moderado o grande ecocardiográficamente²

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO: INDOMETACINA E IBUPROFENO.

Indometacina.

La indometacina es un inhibidor de la ciclooxigenasa utilizado desde 1976 como tratamiento estándar para el cierre farmacológico del DA. El 70-90% de los RN van a responder a este fármaco, disminuyendo su eficacia al disminuir la EG, hasta ser menor del 60% en los menores de 26 semanas de EG. El riesgo de reapertura oscila entre el 20 y el 35% de los RN inicialmente respondedores⁸.

En un intento de reducir la tasa de fracasos de la indometacina en el cierre ductal se ha estudiado la posibilidad de la administración de un *ciclo prolongado* (6 a 8 dosis) en lugar de la habitual pauta corta (2 ó 3 dosis) Los resultados concluyeron que el ciclo prolongado no parece mejorar la tasa de fracasos, incidencia de EPC, HIV o mortalidad. Reduce significativamente la insuficiencia renal transitoria, pero aumenta el riesgo de NEC. Por tanto *no se debe recomendar ciclo prolongado* de indometacina como tratamiento estándar en RN prematuros²⁴.

El uso de indometacina para el tratamiento del PDA *asintomático* disminuye de forma

significativa la incidencia de CAP sintomático, así como la duración de la necesidad de oxígeno suplementario²⁵.

El *tratamiento precoz* del PDA sintomático con indometacina parece disminuir la incidencia de BDP, la necesidad de ventilación mecánica y la incidencia de NEC cuando se compara con el tratamiento tardío⁸.

El uso de indometacina se ha relacionado con una reducción del flujo cerebral, intestinal y renal. En un intento de minimizar los efectos renales de la indometacina, se ha propuesto la administración conjunta de furosemina e indometacina, la revisión sistemática de los estudios determina que no hay suficientes pruebas que apoyen esta asociación²⁶.

La asociación de indometacina con dosis bajas de dopamina tampoco previene los efectos secundarios a nivel renal de la indometacina²⁷. El tratamiento con dopamina podría ser beneficioso cuando coexiste disfunción miocárdica, aunque también podría potenciar el shunt izquierda-derecha al aumentar las resistencias vasculares sistémicas⁵.

La indometacina está contraindicada cuando existe: oliguria (<0,5 cc/k/h) en las 8 horas previas, creatinina sérica > 1,8 mg/dl, Plaquetas < 60000, sangrado activo, evidencia de hemorragia intraventricular activa o sospecha de enterocolitis necrotizante.

La pauta de tratamiento más habitual es 0,2 mg/kg/cada 12-24 horas, 3 dosis (si diuresis \geq 1,5-2 cc/hora se tomará el intervalo de 12 horas). Se administrará vía intravenosa durante 20-30 minutos.

Ibuprofeno.

Este antiinflamatorio no esteroideo es tan eficaz como la indometacina en el cierre farmacológico del ductus y reduce el riesgo de

oliguria. Sin embargo, se han descrito casos de HTPP cuando se ha utilizado de forma profiláctica y también en algún caso en el que se ha utilizado como tratamiento así como una mayor incidencia de EPC.²⁸ En un metaanálisis realizado por Gimeno y cols no se confirma mayor riesgo de EPC ni aparecen nuevos casos que relacionen la administración de este fármaco con la aparición de HTPP²⁹.

La pauta recomendada para el tratamiento con Ibuprofeno es; tres dosis con intervalos de 24 horas de 10, 5 y 5 mg/kg via intravenosa a pasar en 15 minutos.

El uso de ibuprofeno oral a las mismas dosis que en la pauta iv, para el tratamiento del ductus podría constituir una alternativa eficaz y de fácil administración^{29,30}.

No existen aún suficientes datos disponibles para comparar la efectividad del tratamiento con ibuprofeno oral versus indometacina i.v.³¹.

Indicaciones del cierre farmacológico: el diagnóstico por eco Doppler de un DA moderado- grande es suficiente, sin esperar al deterioro hemodinámico y respiratorio, sobre todo en los RN < 1000g en los que es frecuente el ductus “silente.”².

Tratamiento quirúrgico.

El tratamiento quirúrgico del DA se reserva para aquellos pacientes en los que ha fracasado el tratamiento farmacológico o cuando éste está contraindicado

Se considerara fracaso del tratamiento farmacológico cuando persiste un DA hemodinámicamente significativo tras la administración de dos ciclos de Indometacina o Ibuprofeno^{3,32}.

Los efectos adversos del tratamiento quirúrgico, aunque poco frecuentes, son bien conocidos e incluyen: *complicaciones reversibles* como neumotórax, infección y hemorragia. Y *complicaciones irreversibles* como parálisis de cuerdas vocales y quilotórax.

En las 8-12 horas tras el cierre quirúrgico del DA, podemos encontrar dificultades en la oxigenación, hipotensión sistólica y necesidad de inotrópicos que se relacionan con edema pulmonar post-cirugía³³.

La recanalización del ductus tras la cirugía es muy infrecuente³.

Estudios recientes muestran asociación entre la ligadura quirúrgica del ductus y riesgo aumentado de BDP, ROP severa y deterioro neurosensorial en prematuros con extremo bajo peso al nacimiento⁵.

En el RNT es muy raro encontrar un DA con repercusión hemodinámica que justifique el cierre quirúrgico del mismo en el período neonatal³².

BIBLIOGRAFÍA

1. Schneider DJ, Moore JW. Patent ductus arteriosus. *Circulation* 2006; 114: 1873-1882.
2. Tejera Ramírez C, Suárez Cabrera P, Antúnez Jiménez M, Falcón González H. Ductus arterioso persistente en el prematuro. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en Cardiología Pediátrica. Cap33
3. Wyllie J. Treatment of patent ductus arteriosus. *Seminars in Neonatology* 2003;8: 425-432.
4. Van Overmeire B, Chemtob S. The pharmacologic closure of the patent ductus arteriosus. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2005; 10: 177-184.

5. Kabra NS, Schmidt B, Roberts R et al. 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; 150: 229-34
6. Del Moral T, González Quintero VH, Claire N, Vanburskirk S, Bancalari E. Antenatal exposure to magnesium sulfate and the incidence of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Journal of Perinatology* 2007; 27: 154-157.
7. Stephens BE, Gargus RA, Walden RV et al. Fluid regimen in the first week of life may increase risk of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Perinatol* 2008; 28: 123-128.
8. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theyskens C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007;92: 244-247.
9. Bose CL, Laughon M. Patent ductus arteriosus: lack evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal* 2007;92: 498-502
10. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, et al. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *Pediatrics* 1999;104: 1345-1350.
11. Oh W, Poindexter BB, Perritt R, et al. Association between fluids intake and weight loss during the first ten days of life and risk of bronchopulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. *J Pediatr* 2005; 147: 786-790.
12. Laughon M, Bose C, Clark R. Treatment strategies to prevent or close a patent ductus arteriosus in preterm infants and outcomes. *Journal of Perinatology* 2007, 27: 164-170.
13. Urquhart DS, Nicholl RM. How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate? *Arch Dis Child*. 2003 Jan;88(1):85-6.
14. Afiune JY, Singer JM, Leone CR. Echocardiographic post-neonatal progress of preterm neonates with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 2005 Nov-Dec;81(6):454-60.
15. Skinner J. Diagnosis of patent ductus arteriosus. *Semin Neonatol*. 2001 Feb;6(1):49-61
16. Madan J, Fiascone J, Balasubramanian V et al. Predictors of ductal closure and intestinal complications in very low birth weight infants treated with indomethacin. *Neonatology* 2008;94:45-51.
17. Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman R. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment. *J Pediatr* 2007;151: 629-34.
18. Cordero L, Nankervis CA, DeLooze D, Giannone PJ. Indomethacin prophylaxis or expectant treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants? *Journal of Perinatology* 2007; 27: 158-163.
19. Alfaleh K, Smyth JA, Roberts RS et al. Prevention and 18-month outcomes of serious pulmonary hemorrhage in extremely low birth weight infants: results from the trial of Indomethacin prophylaxis in preterms. *Pediatrics* 2008; 121: 233-238.
20. Clyman R, Sampa S, Jobe A, Oh W. Indomethacin prophylaxis for preterm infants: The impact of 2 multicentered randomized controlled trials on clinical practice. *J Pediatr* 2007 : 150: 46-50
21. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002: CD000174
22. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 (1): CD004213. .

23. Wyllie JP. Ductus arterioso permeable. En Manual de asistencia respiratoria en Neonatología. 2ª ed. 2008 Ediciones Journal S.A. Cap 67,pg 471-474.
24. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*; 2007(2): CD003480.
25. Cooke L, Steer P, Woodgate P. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD003745.
26. Brion LP, Campbell E. Furosemide for symptomatic patent ductus arteriosus in indomethacin-treated infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001(3): CD001148.
27. Barrington K, Brion LP. Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002 (3): CD003213.
28. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2008 (1): CD003481.
29. Gimeno A, Modesto V, Morcillo F, Fernández C, Izquierdo I, Gutiérrez A. Ibuprofeno frente a indometacina para el tratamiento de la persistencia del conducto arterioso del prematuro: revisión sistemática y metaanálisis. *An Pediatr* 2007; (4): 309-318
30. Fakhrace SH, Badiie Z, Mojtahedzadeh S et al. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi* 2007; (5): 399-403.
31. Aly H, Lotfy W, Badrawi N et al. Oral ibuprofen and ductus arteriosus in premature infants: a randomized pilot study. *Am J Perinatol* 2007; (5): 267-270.
32. De la Fuente MA. Ductus arterioso persistente neonatal. En "De guardia en Neonatología" 2ªed. Ergon 2008. pg 460-463.
33. McNamara PJ, Sehgal A. Toward a rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2007;92: 424-427.