

Nuevas pautas de tratamiento del conducto arterioso en prematuros

INGE ALONSO LARRUSCAIN, INMACULADA OLMEDO DÍAZ Y TANIA DE MIGUEL SERRANO

Hospital Nisa Pardo Aravaca. Madrid. España.

ingeval@yahoo.es; inma.olmedo@hotmail.com; taniademiguel@hotmail.com

Puntos clave

● No existe un consenso universal hoy en día sobre el manejo del conducto en el prematuro, existiendo variabilidad entre diferentes centros e incluso entre neonatólogos de uno mismo.

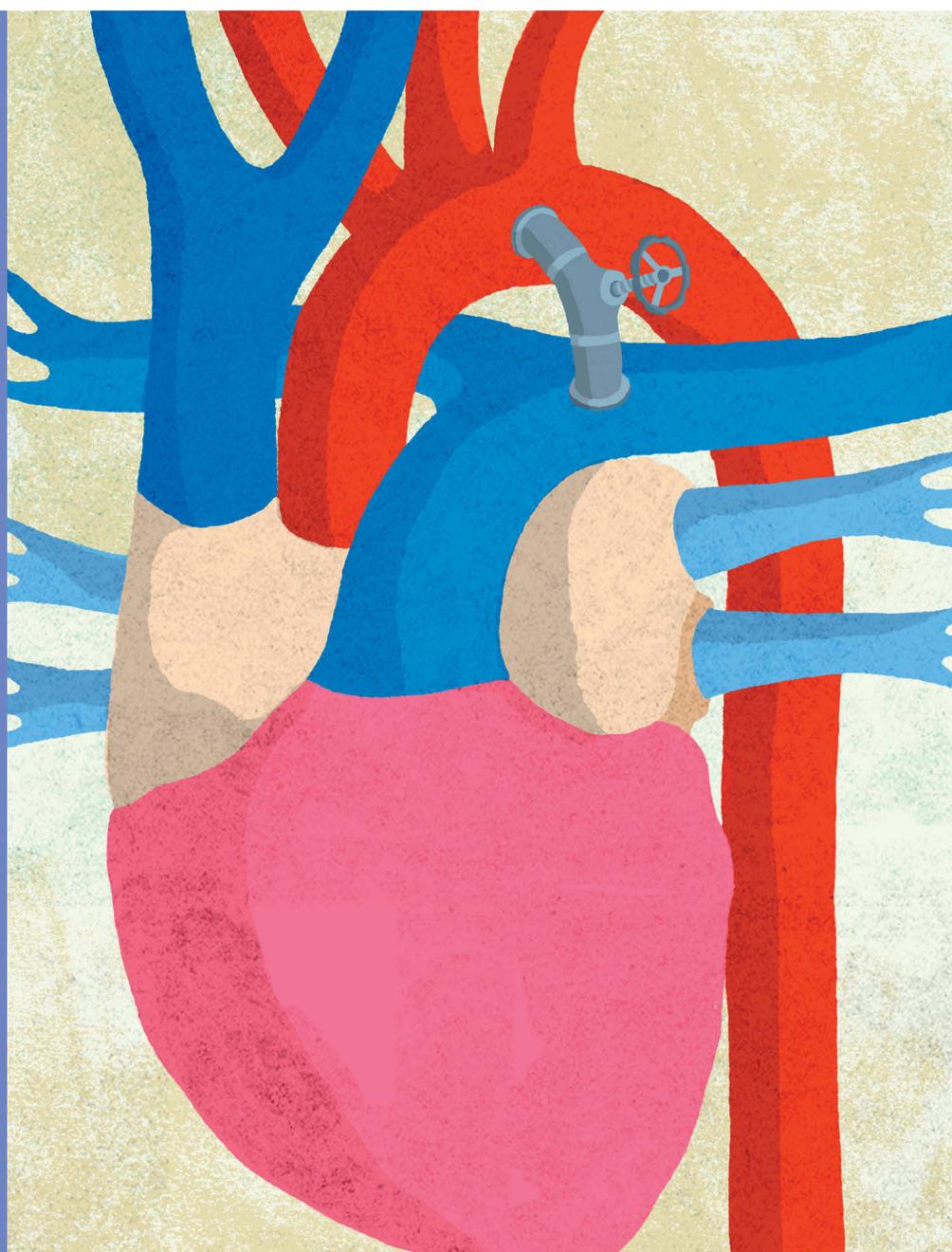
● DAP-HS en un conducto de gran tamaño y con cortocircuito de izquierda-derecha elevado, generalmente sintomático y que precisa tratamiento. El DAP-PP es el que excede los 14-21 días y asocia mayor morbilidad y estancia hospitalaria.

● El cierre de un conducto hemodinámicamente significativo debe realizarse antes de las primeras 2 semanas de vida, para evitar que se desarrolle un conducto persistentemente prolongado.

● No se recomienda la profilaxis farmacológica ni quirúrgica en el conducto.

● El ibuprofeno es el fármaco de elección en el tratamiento inicial del conducto.

● El tratamiento farmacológico es el tratamiento inicial de elección siendo necesarios más estudios para valorar la efectividad del tratamiento quirúrgico como primera opción terapéutica.



Introducción

El conducto arterioso persistente continúa siendo una causa significativa de morbilidad en los recién nacidos pretérminos.

Los recién nacidos pretérmino con *shunt* izquierda-derecha moderado o grave tienen tasas de mortalidad mayores que aquellos sin conducto. También tienen un riesgo aumentado de edema pulmonar, hemorragia intraventricular, leucomalacia periventricular, displasia broncopulmonar y una disminución en la perfusión y oxigenación de los distintos órganos (secundariamente insuficiencia renal aguda y enterocolitis necrosante).

La incidencia global en recién nacidos pretérmino es de 50-70%. Es mayor a menor edad gestacional. En muchos de estos niños, con un conducto no significativo, el cierre se realiza de forma espontánea.

En esta revisión pretendemos dar una perspectiva actualizada del manejo del conducto en el prematuro. No hay un consenso universal sobre el tratamiento, existiendo variabilidad entre diferentes centros y neonatólogos de un mismo centro.

Definición conducto hemodinámicamente significativo (DAP-HS) y conducto persistentemente prolongado (DAP-PP)

— Existe variabilidad en la definición de ambos conceptos.

Conducto hemodinámicamente significativo

Conducto de gran tamaño y con cortocircuito de izquierda-derecha elevado, que puede llevar a complicaciones graves. Generalmente es sintomático. Si no se cierra, la evolución natural es hacia una mayor morbilidad. Por esto, siempre debe tratarse preferentemente antes de las primeras 2 semanas de vida, para evitar la instauración de un DAP-PP1. A nivel ecográfico:

- Relación diámetro de aurícula izquierda/raíz aórtica $\geq 1,4$ en el corte paraesternal eje largo.
- Diámetro ductal $\geq 1,4$ mm/kg de peso.
- Dilatación del ventrículo izquierdo o de la aurícula izquierda.
- Flujo retrógrado holodiastólico en la aorta descendente.
- En onda pulsada de la arteria pulmonar: flujo sistólico y diastólico turbulento y flujo diastólico anterógrado anormalmente alto ($\geq 0,5$ m/s)².
- Relación tamaño del conducto/diámetro de la aorta descendente superior a 0,5.

Conducto persistentemente prolongado

La mayoría de autores consideran DAP-PP el que excede los 14 y 21 días. Su presencia asocia mayor morbilidad (displasia broncopulmonar, retinopatía de la prematuridad, etc.) así como mayor estancia hospitalaria.

Profilaxis del conducto

El cierre profiláctico (muy temprano) del conducto arterioso (en las primeras 24 h tras el nacimiento) puede conseguirse médica o quirúrgicamente.

Cierre médico

Inicialmente se propuso el uso profiláctico de inhibidores de la ciclooxigenasa (COX), como la indometacina e ibuprofeno, para disminuir la incidencia de conducto y mejorar los resultados neonatales. Ensayos con inhibidores de la ciclooxigenasa demuestran una necesidad menor de ligadura quirúrgica y un riesgo menor de hemorragia intraventricular grave y pulmonar.

Sin embargo, hay una alta tasa de cierre espontáneo de conducto (60%), lo que sugiere que muchos pacientes serían expuestos de forma innecesaria a estos fármacos que no están exentos de efectos secundarios graves³.

El tratamiento profiláctico con indometacina tiene una serie de beneficios estadísticamente significativos como son la disminución de la incidencia del conducto sintomático, de las hemorragias intraventriculares graves (grados III y IV), y de la necesidad de cierre quirúrgico. No hay datos consistentes que sugieran beneficio o daño en cuanto a los resultados a largo plazo en el neurodesarrollo (retraso cognitivo, parálisis cerebral, ceguera o sordera)⁴.

Por otro lado y en función de los datos actuales, no parece que esté indicada la profilaxis con ibuprofeno en pretérminos de muy bajo peso con riesgo de desarrollar un conducto sintomático (Revisión Cochrane de 2009⁵). El uso profiláctico de ibuprofeno se ha relacionado además con la aparición de hipertensión pulmonar persistente en algunos casos.

Por lo tanto, en el momento actual, no se considera que la administración profiláctica de estos 2 fármacos deba ser incluida entre las medidas de cuidado habituales de los recién nacidos pretérmino⁶.

Sin embargo, aunque no esté indicado de forma generalizada su uso, podría tener su función en algunos neonatos seleccionados y en determinadas unidades neonatales (especialmente aquellas sin acceso rápido a servicios de cardiología con posibilidad de cirugía cardíaca).

Cierre quirúrgico

Una revisión de la Cochrane de 2010 realizada para determinar el efecto de la ligadura quirúrgica profiláctica del conducto en la mortalidad y morbilidad de los pretérmino menores de 1.000 g al nacimiento determina que no disminuye la mortalidad o la displasia broncopulmonar en estos niños (aunque sí una reducción significativa en estadios II o III de enterocolitis necrosante). En función de la evidencia disponible hasta el momento actual, la alta tasa de cierre espontáneo, disponibilidad de tratamiento médico efectivo y las complicaciones potenciales a corto y medio plazo de la ligadura quirúrgica, no se indica esta medida profiláctica en este tipo de pacientes⁷.

Tratamiento del conducto

Medidas generales/de soporte

Ante un conducto sintomático, existe la opción en algunos casos de que no se haga un tratamiento farmacológico ni quirúrgico. Este manejo sería adecuado en prematuros mayores

de 1.000 g que no precisen ventilación mecánica, en los que el conducto no esté complicando la dificultad respiratoria y que no presenten apneas (siempre que no nos encontremos ante un conducto moderado o grande ecográficamente).

Esta aproximación al tratamiento de forma conservadora está basada en la evidencia que demuestra una alta tasa de cierre espontáneo y la conocida existencia de efectos adversos tanto con el tratamiento farmacológico como el quirúrgico⁸.

Independientemente de que se decida realizar o no tratamiento farmacológico o quirúrgico a los pacientes con un conducto, deberían ofrecerse las siguientes medidas de soporte a estos niños:

— Líquidos: se recomienda disminuir en unos 20 ml/kg/día el volumen total infundido al recién nacido cuando existe un conducto en los primeros días. Debería realizarse un estricto balance hídrico diario (entre entradas, pérdidas urinarias e insensibles), con el objetivo de administrarle la cantidad fisiológica requerida y no producir una sobrecarga de líquidos.

— Diuréticos: valorar dosis aisladas de diuréticos, no como rutina. Se podrían utilizar en caso de sobrecarga hídrica o si hay signos de aumento del líquido pulmonar intersticial, aunque hay poca evidencia de su eficacia, excepto cuando hay insuficiencia cardíaca congestiva. Es recomendable utilizar en este caso tiazidas (por ejemplo clorotiazida), pues según parece los diuréticos de asa, como la furosemida, estimulan la síntesis renal de PGE₂, cuyo efecto vasodilatador podría mantener abierto el conducto, disminuyendo la eficacia del tratamiento farmacológico con ibuprofeno o indometacina.

En una revisión sistemática se ha puesto de manifiesto que no hay suficiente evidencia que avale el uso de furosemida en pretérminos tratados con indometacina. Además, este fármaco tiene efectos deletéreos para el recién nacido a nivel metabólico, renal y hay un riesgo aumentado de hipoacusia con su uso⁹.

— Parámetros respiratorios: hipercapnia permisiva; marcar unos objetivos de PaO₂ más bien bajos; ajustes en la ventilación mecánica utilizando tiempos inspiratorios cortos, aumentando la presión positiva al final de la espiración (PEEP), manteniendo una presión media y una presión inspiratoria mayores (de esta manera, disminuimos el cortocircuito izquierda derecha) aumentando el flujo sistémico.

— Mantener un hematocrito por encima del 35%, para optimizar la capacidad de transporte de oxígeno si fuera necesario. El mantenimiento del hematocrito en estos valores parece que aumenta las resistencias vasculares pulmonares, disminuyendo el cortocircuito izquierda derecha, aunque no hay ensayos que evalúen el efecto de las transfusiones sanguíneas en el cierre del conducto.

— Ambiente térmico neutro.

— Uso de soporte hemodinámico en caso de que fuera necesario.

Indicaciones de tratamiento farmacológico

Hay muchas formas de acercamiento al manejo del conducto, y todavía la decisión de cuándo y cómo tratarlo es un tema de debate. Existe gran variabilidad entre centros e incluso dentro de las mismas unidades neonatales.

— La presencia de sintomatología florida es una indicación de inicio del tratamiento.

— El conducto hemodinámicamente significativo también debería ser tratado. El diagnóstico por eco-Doppler de un conducto moderado o grande es suficiente para iniciar tratamiento, no es necesario esperar a la presencia de un deterioro hemodinámico y respiratorio, especialmente en los niños menores de 1.000 g^{10,11}.

Los recién nacidos pretérmino que precisen ventilación no invasiva CPAP o ventilación mecánica (o que éstas no puedan retirarse), oxigenoterapia, restricción hídrica o de nutrientes no pueden considerarse recién nacidos sanos. Si en estos niños inmaduros «enfermos» el conducto no se cierra hay mayor riesgo de que se establezca un conducto persistentemente prolongado, por lo que se recomienda iniciar tratamiento en estos pacientes.

Se recomienda intentar el cierre antes de las primeras 2 semanas de vida, para evitar que se desarrolle un conducto persistentemente prolongado. No dar de alta a estos niños hasta conseguir el cierre del conducto hemodinámicamente significativo.

Hay publicado algún ensayo en el que se opta por tratamiento conservador (con restricción hídrica y ajuste de la ventilación) incluso en casos de DAP-HS, sin iniciarse tratamiento farmacológico. No se ha evidenciado una mayor tasa de complicaciones. No obstante, hacen falta más ensayos para evaluar la eficiencia de esta opción de tratamiento¹².

Momento del tratamiento

Se recomienda el inicio precoz del tratamiento (cuando aparecen los primeros signos clínicos, entre los 2 y los 5 días de vida) una vez se sienta la indicación de tratamiento farmacológico, ya que en estos estadios precoces las posibilidades de éxito son mayores.

Los estudios realizados parecen apoyar una mayor eficacia del tratamiento del conducto sintomático de forma precoz frente al tratamiento tardío (cuando ya hay signos de fallo cardíaco), disminuyendo la incidencia de displasia broncopulmonar, de enterocolitis necrosante (NEC) y de la necesidad de ligadura quirúrgica.

Tratamiento farmacológico

Desde que se conoció el papel de la PGE₂ en la permeabilidad del conducto, se ha ido estudiando la eficacia de distintos inhibidores de la COX en su cierre farmacológico; los más importantes la indometacina y en los últimos tiempos, el ibuprofeno¹³.

Ibuprofeno frente a indometacina: el uso de la indometacina como tratamiento del conducto comenzó en los años 1970, verificándose una tasa de cierre del conducto en un 70-90% de pacientes a lo largo de estos años en diversos estudios. El ibuprofeno es un antiinflamatorio no esteroideo cuyo uso para dicha indicación se inició de forma más tardía. No obstante, se ha comprobado que es tan eficaz como la primera en el cierre farmacológico del conducto.

Un metanálisis Cochrane de 2010 en el que se estudian 20 ensayos concluyó que el ibuprofeno es tan efectivo como la

indometacina en el cierre del conducto, con menor incidencia de efectos adversos transitorios a nivel renal y menor riesgo de NEC¹⁴. Considerando esto, el ibuprofeno parece ser el tratamiento de elección. No obstante, son necesarios más estudios para evaluar el efecto a largo plazo, sobre todo para valorar diferencias en el neurodesarrollo.

Forma de administración

Indometacina. Ha habido variabilidad desde el comienzo de su uso en el momento de iniciar el tratamiento, en la dosis, número de dosis (3-6) y periodicidad (cada 12-24 h).

No debe infundirse en bolo (administrar en 30-60 min).

Actualmente se recomienda un intervalo entre dosis de 12 h (aunque existen estudios con intervalos cada 24 h). Las dosis recomendadas se muestran en la tabla 1.

En caso de que no se cierre tras el primer ciclo o de reapertura en un conducto sintomático (y sin contraindicaciones de tratamiento médico) se puede repetir un segundo ciclo. Un tercer ciclo tiene una probabilidad de éxito baja.

No se recomienda el ciclo prolongado de indometacina como tratamiento estándar en prematuros. Una revisión Cochrane que compara la eficacia en el cierre del conducto de un ciclo prolongado de indometacina (6 a 8 dosis) frente a la pauta corta habitual (2-3 dosis) concluye que no mejora la tasa de fracasos del cierre del conducto, aumentando además el riesgo de enterocolitis¹⁵. Asimismo, otra revisión Cochrane compara el uso de indometacina en infusión continua (la misma dosis total en infusión continua en 36 h) con el uso de bolos intermitentes con la intención de reducir el número de efectos adversos. No hay datos suficientes para recomendar la infusión continua en comparación con el método tradicional¹⁶.

Ibuprofeno. El ibuprofeno para administración intravenosa se administra en infusión en 15 min, preferentemente sin diluir, no mezclándose con otros medicamentos.

El intervalo entre dosis es de 24 h. La primera dosis es de 10 mg/kg y la segunda y tercera de 5 mg/kg. En caso de que el conducto no se cierre tras 48 h de la última dosis o en caso de reapertura, puede darse un segundo ciclo de ibuprofeno.

Si hay oliguria al administrar la segunda o tercera dosis, se recomienda retrasar estas hasta la normalización de la diuresis. La administración de ibuprofeno oral parece ser tan efectiva como la administración intravenosa del mismo¹⁷. Se ha descrito no obstante algún caso aislado de perforación intestinal. Todavía no se ha extendido la recomendación de su uso.

Efectos secundarios

— **Renales.** Con la indometacina se produce una disminución del flujo renal, pudiéndose dar oliguria, retención de líquidos, aumento de la creatinina, hiperpotasemia, hiponatremia y proteinuria. Generalmente, este efecto es transitorio. El efecto es menor en pacientes tratados con ibuprofeno (en cuanto a la presencia de oliguria, la diferencia es estadísticamente significativa).

Asociar a la indometacina dosis bajas de dopamina no parece que prevenga los efectos secundarios a nivel renal¹⁸. No obstante, sí que podría tener su función cuando hay disfunción

miocárdica, aunque esto también puede incrementar el cortocircuito izquierda derecha al aumentar las resistencias vasculares sistémicas.

Como se ha explicado con anterioridad, la asociación conjunta de furosemida con indometacina con el fin de minimizar los efectos secundarios a nivel renal tampoco está indicada.

— **Gastrointestinales.** Ambos fármacos pueden dar lugar a hemorragia digestiva alta, intolerancia digestiva y NEC por disminución del flujo mesentérico y disminución de la síntesis de prostaglandinas a nivel digestivo (aunque el robo diastólico del conducto también puede dar lugar a la misma clínica, siendo difícil por lo tanto averiguar su origen). El riesgo de NEC es significativamente menor con el ibuprofeno¹⁹.

— **Hematológicos.** Los inhibidores de la COX inhiben la agregación plaquetaria, por lo que hay mayor riesgo de sangrados con ambos fármacos.

Como el ibuprofeno desplaza a la bilirrubina de su unión con la albúmina en el plasma, cuando se decida administrar este fármaco hay que ser cuidadoso con los niveles de bilirrubina no conjugada y los posibles factores de riesgo, para evitar el desarrollo de encefalopatía bilirrubínica.

— **Respiratorios.** Hay algún caso descrito de hipertensión pulmonar persistente con el uso de ibuprofeno profiláctico (no se ha observado este efecto con el empleo terapéutico). También parece que hay una tendencia a un riesgo mayor de broncodisplasia pulmonar asociada al uso de ibuprofeno comparado con el de indometacina (aunque hay heterogeneidad de resultados en este sentido, debido fundamentalmente a las diferentes definiciones existentes de broncodisplasia).

— **Neurológicos.** El uso profiláctico de indometacina disminuye la hemorragia intraventricular grave, hallazgo que no se ha documentado con el ibuprofeno. No obstante, la indometacina también puede producir isquemia cerebral y con ello favorecer el desarrollo de leucomalacia periventricular.

No hay diferencias en el riesgo de hemorragia intraventricular ni leucomalacia periventricular entre el uso de indometacina e ibuprofeno.

Contraindicaciones

— Insuficiencia renal significativa, oligoanuria grave o creatinina mayor a 2,5 mg/dl (si la repercusión renal del conducto ha sido significativa, optar por ibuprofeno como fármaco de elección).

— Hemorragia activa (HIV, sangrado gastrointestinal).

— Coagulopatía o trombopenia menor a 25.000 plaquetas (podría transfundirse concentrado de plaquetas previo al tratamiento si la situación clínica lo permitiera).

Tabla 1. Dosis recomendadas de indometacina

Dosis (mg/kg)	Menos de 48 h de vida	> 48 h	> 7 días
1.ª dosis	0,2	0,2	0,2
2.ª dosis	0,1	0,2	0,25
3.ª dosis	0,1	0,2	0,25

- Sospecha de NEC.
- Cardiopatía congénita dependiente del conducto.
- Infección con riesgo vital.

Consideraciones varias

- El ibuprofeno desplaza la unión de la bilirrubina con la albúmina. Por este motivo, existe mayor riesgo de encefalopatía en presencia de hiperbilirrubinemia importante, y debería evitarse.
- El ibuprofeno puede enmascarar los signos de infección por tratarse de un fármaco antiinflamatorio.
- Coste: el coste de la administración de un ciclo de ibuprofeno es más de diez veces mayor al de un ciclo de indometacina.
- Previamente al inicio del tratamiento debe realizarse ecocardiografía para diagnosticar conducto significativo y excluir hipertensión pulmonar y cardiopatía dependiente del conducto. La ecocardiografía debería realizarse cuando aparezca clínica. No obstante, en los prematuros asintomáticos menores de 30 semanas, parece razonable realizarla de forma precoz (hacia el tercer día de vida), aunque esto no está estandarizado. También en los pretérminos de muy bajo peso al nacimiento dependientes de ventilación mecánica, no debería retrasarse más tarde de las primeras 48-72 h de vida.
- En ningún caso debería iniciarse por lo tanto tratamiento médico sin la realización de una ecocardiografía previa salvo cuando hay algunos signos clínicos y radiológicos y no se dispone de ecocardiograma ni cardiólogo pediátrico (no siendo necesario esperar a que existan signos clínicos floridos).
- Manejo de la alimentación durante el tratamiento. Según las recomendaciones del consenso de la Sociedad Iberoamericana de Neonatología publicadas en 2008, en los pacientes tratados farmacológicamente y en los que tienen inestabilidad hemodinámica secundaria a un conducto hemodinámicamente significativo se recomienda no alimentar por vía enteral durante 48-72 h hasta resolver el problema. Posteriormente, comenzar la alimentación a las 24-48 h de haber terminado el tratamiento (preferiblemente con leche de madre), vigilando la tolerancia del recién nacido.
- La nutrición enteral trófica se podría continuar, apoyando con nutrición parenteral para evitar el catabolismo. Se recomienda suspenderla en caso de que haya sepsis y un grado importante de desnutrición intrauterina además de un conducto hemodinámicamente significativo.

Tratamiento guiado con ecocardiograma

Existe algún estudio donde se postula la validez de interrumpir el ciclo de indometacina si hay una respuesta adecuada constatada mediante ecocardiografía. No hay diferencias en la tasa de cierre del conducto, reapertura y necesidad de ligadura quirúrgica entre este grupo y los controles tratados con los regímenes habituales de dos o más dosis. Este enfoque terapéutico podría reducir la exposición a la indometacina y consecuentemente, a sus efectos secundarios. No obstante, parece ser que hay una tendencia hacia una mayor incidencia de hemorragia intraventricular en el grupo

guiado por ecocardiografía (aunque el número de pacientes del estudio es insuficiente para valorar de forma precisa los resultados neurológicos). Son necesarios más estudios para poder validar esta opción de tratamiento en recién nacidos pretérminos con conducto²⁰.

Además, esto requiere de nuevas tecnologías y disponibilidad de expertos, siendo difícil de lograr. Por esto, no se puede recomendar todavía esta práctica.

Tratamiento quirúrgico

La ligadura quirúrgica es el tratamiento de elección cuando existen contraindicaciones como las referidas en apartados anteriores para el uso de inhibidores de la COX o si el paciente continúa sintomático tras 2 ciclos (o hasta 3 dependiendo de la disponibilidad de cirugía) de dichos fármacos. Hay que evitar la presencia de un conducto persistentemente prolongado durante más de 3 semanas.

Se considera fracaso del tratamiento con fármacos cuando persiste un conducto hemodinámicamente significativo tras 2 ciclos de indometacina o ibuprofeno.

Algunos autores indican de entrada la cirugía en recién nacidos de muy bajo peso con conducto de gran tamaño con cortocircuitos izquierda derecha muy importantes y alteraciones hemodinámicas y respiratorias graves.

El tratamiento quirúrgico puede presentar complicaciones reversibles (neumotórax, infección y hemorragia) y complicaciones irreversibles (parálisis de cuerdas vocales y quilotórax). Parece ser que hay una mayor asociación entre cirugía del conducto y riesgo de displasia broncopulmonar, deterioro neurosensorial y retinopatía severa en prematuros de muy bajo peso al nacimiento. Esto puede ser debido a la duración del tiempo hasta la cirugía y al transporte a otro medio donde se pueda realizar la cirugía²¹.

El tratamiento farmacológico es el tratamiento inicial de elección a día de hoy, siendo necesarios más estudios para valorar la efectividad del tratamiento quirúrgico como primera opción terapéutica.

Factores asociados a fracaso del tratamiento farmacológico

- Edad gestacional: a mayor inmadurez, mayor tasa de fracaso del cierre con el tratamiento farmacológico (mayor fracaso del cierre en menores de 27 semanas). No obstante, en los mayores de 33-34 semanas, la eficacia del tratamiento farmacológico disminuye porque el conducto responde peor a la PGE₂.
- Empleo de ventilación de alta frecuencia.
- Indometacina prenatal 48 h antes del parto.
- Comienzo tardío del tratamiento (con el tratamiento precoz —entre los días 2 y 4 de vida— se puede lograr el cierre hasta en un 90% de los casos, porcentaje que disminuye hasta el 50% si el tratamiento es tardío).
- No parece que haya diferencias en la tasa de fracasos en el cierre farmacológico con el uso de indometacina respecto al de ibuprofeno.
- En estos casos en los que fracasa el tratamiento médico, estaría indicado el tratamiento quirúrgico como alternativa terapéutica.

Bibliografía



- Importante
- ● Muy importante
- Metanálisis
- Ensayo clínico controlado

1. ● ● Golombek, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, Goldsmit G, et al. Primer consenso clínico de SIBEN: enfoque diagnóstico y terapéutico del ductus arterioso permeable en recién nacidos pretérmino. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:454-81.
2. ● ● Shannon EG, Hansmann H. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125:1020-30.
3. ● Ruiz González MD, Gómez Guzmán E, Párraga Quiles MJ, Tejero MA, Guzmán Cabañas JM. Ductus arterioso persistente. *Protocolos de la Asociación Española de Pediatría*. Madrid. Asociación Española de Pediatría. 2008;353-61.
4. Fowle PW, Davis PG. Indometacina profiláctica intravenosa para la prevención de la mortalidad y la morbilidad en neonatos prematuros (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008. Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Available in: <http://www.update-software.com> [traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.]
5. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006(1):CD 004213.
6. ● Elorza MD, Pérez Rodríguez J, Quero J. Tratamiento del ductus arterioso persistente sintomático del recién nacido pretérmino: ibuprofeno intravenoso como alternativa a la indometacina. *Efectividad de Medicamentos en Neonatología. Consejería de Sanidad y Consumo. Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios*. Septiembre 2005:1-8.
7. 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 of Systematic Reviews* 2008(1):CD 006181.
8. ● Uptodate. Boston: García Prats JA, Fulton D, Kim M; Philips JB. Enero 2011 [actualizado 10 February 2011]. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. Available en: <http://www.uptodate.com>.
9. Brion LP, Campbell D. Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2001(3):CD001148.
10. 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*. Cap. 33. Madrid: Asociación Española de Pediatría; 1-8.
11. Cooke L, Steer PA, Woodgate PG. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003(1):CD 003745.
12. Vanhaesebrouck S, Zonnenberg I, Vandervoort P, Bruneel E, Van Hoestenbergh MR, Theysken C. Conservative treatment for patent ductus arteriosus in the preterm. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*. 2007;92:244-247.
13. Uptodate. Boston: Friedman JK, Connolly HM, Kim M; Enero 2011 [actualizado 3 Enero 2011]. Doyle T, Kavanaugh-McHugh A, Graham T, Soslow J, Hill K. Management of patent ductus arteriosus. Available en: <http://www.uptodate.com>
14. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Systematic Rev*. 2010(4):CD 003481.

15. Herrera CM, Holberton JR, Davis PG. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(2):CD 003480.
16. Görk AS, Ehrenkranz RA, Bracken MB. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008(1):CD 006071.
17. Fakhrace SH, Badiee Z, Mojtahedzadeh S. Comparison of oral ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2007;399-403.
18. Barrington KJ, Biron LP. Dopamine versus no treatment to prevent renal dysfunction in indomethacin-treated preterm newborn infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002(3):CD 003213.
19. Llano JM, Ochoa C. El ibuprofeno es eficaz en el cierre del conducto arterioso persistente en el recién nacido pretérmino y presenta menos efectos secundarios que la indometacina. *Evid Pediatr*. 2010;6-30.
20. Carmo KB, Evans N, Paradisis M. Duration of indomethacin treatment of the preterm patent ductus arteriosus as directed by echocardiography. *J Pediatr* 2009; 155:819.
21. Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008(1):CD 003951.

Bibliografía recomendada

Golombek Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, Goldsmit G. 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.

Primer consenso clínico neonatal de la región iberoamericana para el cuidado del ductus con participación de 16 países (resumen de lo consensuado en el Congreso de Granada de 2007).

Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2010 (4):CD 003481.

Reducción en la tasa de NEC con el ibuprofeno respecto a la indometacina, con la misma tasa de cierre, lo que hace al ibuprofeno la primera opción farmacológica.

Shannon EG, Hansmann H. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010;125:1020-30.

Artículo de revisión de la Academia Americana de Pediatría, en contraste con el anterior artículo, de la región iberoamericana.

Uptodate. Boston: García Prats JA, Fulton D, Kim M. Enero 2011 [actualizado 10 February 2011] Philips JB. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. Disponible en: <http://www.uptodate.com>

Opción de manejo del ductus de una unidad Americana de Neonatología. Hace hincapié en la variabilidad en el manejo según las distintas unidades de Neonatología e incluso dentro de una misma unidad, según los neonatólogos.