

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA
Facultad de Medicina
Departamento de Farmacología y Pediatría



Tesis Doctoral

Estudio descriptivo del manejo del ductus arterioso persistente en una unidad de neonatología de tercer nivel y su adecuación a la evidencia actual

José David Martínez Pajares
Málaga 2016

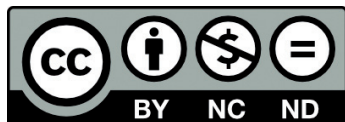


UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: José David Martínez Pajares

 <http://orcid.org/0000-0002-5895-5163>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es



TESIS DOCTORAL

TÍTULO

ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL MANEJO DEL DUCTUS ARTERIOSO PERSISTENTE EN UNA UNIDAD DE NEONATOLOGÍA DE TERCER NIVEL Y SU ADECUACIÓN A LA EVIDENCIA ACTUAL

AUTOR

JOSÉ DAVID MARTÍNEZ PAJARES

DIRECTORES

TOMÁS SÁNCHEZ TAMAYO

- *Doctor en Medicina y Cirugía.*
- *Médico adjunto de la UGC de Neonatología del Hospital Regional de Málaga.*
- *Profesor Asociado de la Universidad de Medicina de Málaga.*

DR. CARLOS SIERRA SALINAS

- *Doctor en Medicina y Cirugía.*
- *Jefe Clínico de la UGC de Pediatría del Hospital Regional de Málaga.*
- *Responsable de la Unidad de Gastroenterología, Hepatología, Nutrición y Metabolopatías.*

PROGRAMA DE DOCTORADO

AVANCES EN PEDIATRÍA

DEPARTAMENTO

PEDIATRÍA Y FARMACOLOGÍA

UNIVERSIDAD

UNIVERSIDAD DE MÁLAGA

AÑO

2015

DECLARACIÓN DIRECTORES

D. Carlos Sierra Salinas y D. Tomás Sánchez Tamayo, Doctores en Medicina y Cirugía, y Médicos Adjuntos del Hospital Materno-Infantil Regional de Málaga, declaran:

Que el trabajo titulado “Estudio descriptivo del manejo del ductus arterioso persistente en una unidad de neonatología de tercer nivel y su adecuación a la evidencia actual”, presentado por el Licenciado en Medicina y Cirugía D. José David Martínez Pajares, para optar al título de Doctor, ha sido enteramente realizado en la Unidad de Neonatología y bajo nuestra supervisión.

Que este trabajo tiene valor científico indudable, al describir una de las patologías neonatales más prevalentes y controvertidas en cuanto a su manejo, en una amplia serie de recién nacidos prematuros atendidos en una unidad neonatal de tercer nivel, en una época muy reciente, por lo que puede aportar información actual a la comunidad científica. Además, la puesta al día de la evidencia científica disponible y las direcciones de investigación actuales, puede servir para iniciar abrir nuevas líneas de investigación.

Que ha sido realizado siguiendo el esquema de un trabajo científico sistemático en el que existe justificación, una metodología adecuada para la consecución de los objetivos y que los resultados obtenidos se presentan con claridad y rigor científico.

Que reúne todos los requisitos necesarios para optar al título de Doctor y ser defendida ante el Tribunal correspondiente.

Para que conste, se expide el siguiente certificado en Málaga, a 12 de noviembre de 2015.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Mucha gente merece ser incluida en este apartado, tanto desde el punto de vista académico y profesional, como desde el personal.

En primer lugar, los co-directores, los Doctores Carlos Sierra Salinas y Tomás Sánchez Tamayo, por su inestimable y necesaria ayuda en la elaboración y realización del proyecto, desde sus orígenes hasta los detalles más pequeños.

El Dr. Enrique Salguero y el resto de los compañeros de la Unidad de Neonatología del Hospital Regional de Málaga, por la atención prestada a los recién nacidos enfermos y a sus familias, llena de cariño y profesionalidad, y muy especialmente Graci, amiga y compañera de residencia, de fatigas y de pases de guardia, y que también sabe lo qué es hacer una tesis doctoral.

El Dr. Juan Carlos Ramos y el resto de los compañeros de la Unidad de Pediatría del Hospital de Antequera, por hacerme la vida más fácil y hacer de mi puesto de trabajo un lugar agradable, casi un hogar.

Los miembros de las unidades que participan en el día a día de la atención de los pacientes, especialmente cardiólogos, radiólogos, cirujanos, etc., por su trabajo y colaboración.

La enfermería, auxiliares, y demás personal sanitario y no sanitario, por su papel fundamental en la atención a los pacientes.

Nuestra secretaria Paqui y el personal de documentación del Hospital Regional Materno-Infantil de Málaga, por su colaboración y diligencia, y el personal de metodología de la investigación de la Fundación Imabis, por ofrecerme las directrices para realizar el análisis estadístico.

Y por supuesto, los recién nacidos prematuros enfermos y sus familias, cuyo beneficio es la razón de ser fundamental de nuestro trabajo y esfuerzo y, por tanto, la motivación principal de la elaboración de esta tesis doctoral.

Quisiera hacer un agradecimiento y mención especial a mi familia, sin la cual nunca habría llegado hasta aquí, y en definitiva son los responsables últimos de que este proyecto salga adelante.

A mis padres por darme la oportunidad de tener una formación universitaria sin restricciones, por la devoción en el cuidado de sus hijos y ahora de sus nietos, por estar ahí siempre que se les necesita.

A mi mujer, Carolina, por su apoyo, por su compañía, por sus consejos y su sentido común, por completar el puzzle.

A mis hijos, Álvaro y Daniel, ellos son los responsables de que esta obra nunca vaya a ser la más importante de mi vida.

A mis hermanos, y al resto de familiares y amigos.

*A Carolina,
que me acompaña en el viaje.*

*A nuestros hijos Álvaro y Daniel,
nuestras mejores obras.*

*A mis padres,
por su devoción con sus hijos y sus nietos.*

*A familiares y amigos,
simplemente por estar ahí.*

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

AI: Aurícula izquierda.

AINE: Antiinflamatorios no esteroideos.

Ao: Aorta.

AMP: Adenosín monofosfato.

API: Arteria pulmonar izquierda.

BNP: Péptido natriurético cerebral.

CIR: Crecimiento intrauterino restringido, o retardado.

CMV: Citomegalovirus.

CO: Monóxido de carbono.

COX: Ciclooxygenasa.

CPAP: Presión positiva continua en la vía aérea.

CTC: Corticoides.

DA: Ductus arterioso.

DAP: Ductus arterioso persistente.

DAP-HS: Ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo.

DBP: Displasia broncopulmonar.

DLX1: Distal-less homeobox 1.

ECN: Enterocolitis necrosante.

EcoCG: Ecocardiograma.

EG: Edad gestacional.

EGC: Edad gestacional corregida.

eNOS: Óxido nítrico sintetasa endotelial.

ET-1: Endotelina 1.

FiO2: Fracción inspirada de oxígeno.

FO: Foramen oval.

FR: Factor de riesgo.

GMP: Guanosín monofosfato.

GVI: Gasto del ventrículo izquierdo.

H2S: Ácido sulfhídrico.

HIF2a: Factor de transcripción inducido por hipoxia, tipo 2 alfa.

HIV: Hemorragia intraventricular.

HO: Hemo-oxigenasas.

HOXB5: Homeobox B5.

HP: Hemorragia pulmonar.

HTP: Hipertensión pulmonar.

IET: Intubación endotraqueal.

LMPV: Leucomalacia periventricular.

Mg: Magnesio.

NIRS: Espectroscopia cercana al infrarrojo.

nNOS: Óxido nítrico sintetasa neuronal.

NO: Óxido nítrico.

NT-proBNP: proBNP amino-terminal.

O2: Oxígeno.

PDGF-BB: Factor de crecimiento derivado de plaquetas de doble cadena beta.

PG: Prostaglandinas.

PGE2: Prostaglandina E2.

PGI2: Prostaciclina.

PIE: Perforación intestinal espontánea.

pO2: Presión parcial de oxígeno.

PRN: Peso del recién nacido.

Qp/Qs: Relación entre el flujo pulmonar y el flujo sistémico.

RGS5: Regulador de la señal de la proteína G, tipo 5.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

RN: Recién nacido.

RNPT: Recién nacido pretérmino.

ROP: Retinopatía de la prematuridad.

SatO2: Saturación arterial de oxígeno.

SDR: Síndrome de distrés respiratorio.

sg: semanas de gestación.
SOD: Superóxido dismutasa.
SPQ: Síndrome post-quirúrgico.
TFAP2B: Factor de transcripción AP-2 beta.
TGF-B: Factor de crecimiento transformante beta.
UCIN: Unidad de cuidados intensivos neonatales.
VAFO: Ventilación de alta frecuencia oscilatoria.
VATS: Toracoscopia videoasistida.
VCS: Vena cava superior.
VEGF: Factor de crecimiento endotelial vacular.
VI: Ventrículo izquierdo.
VM: Ventilación mecánica.
VNI: Ventilación no invasiva.
VPPI: Ventilación con presión positiva intermitente.

CONTENIDOS

CONTENIDOS	PÁG.
DECLARACIÓN DE LOS DIRECTORES.	5
AGRADECIMIENTOS.	9
ABREVIATURAS.	15
CONTENIDOS.	21
INTRODUCCIÓN.	27
1. Primeras descripciones anatómicas del DA y de la circulación fetal.	29
2. Embriología del ductus arterioso.	32
3. Fisiología de la circulación fetal y adaptación a la vida extrauterina.	34
4. Proceso de remodelado y patencia del DA.	36
5. Proceso de cierre definitivo del DA.	40
6. Ductus arterioso y prematuridad.	42
a. Etiopatogenia.	42
b. Incidencia y factores de riesgo.	43
c. Fisiopatología y comorbilidad.	46
i. Efectos a nivel pulmonar.	47
ii. Sistema cardiovascular.	47
iii. Efectos sobre la circulación cerebral.	48
iv. Efectos sobre la circulación mesentérica y esplácnica.	49
v. Mortalidad.	49
d. Métodos de evaluación diagnóstica.	49
i. Evaluación clínica.	49
ii. Ecocardiografía-Doppler.	50
iii. Marcadores bioquímicos.	53
e. Análisis de las opciones terapéuticas.	54
i. Tratamiento médico.	54
ii. Tratamiento quirúrgico.	60
f. Estrategias terapéuticas.	62
i. Cierre profiláctico.	63
ii. Cierre presintomático.	65
iii. Cierre sintomático (precoz o tardío).	67
iv. Tratamiento conservador.	67

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	69
- Justificación.	71
- Objetivos.	73
METODOLOGÍA	75
- Diseño.	77
- Ámbito del estudio.	77
- Periodo de estudio.	78
- Selección de los pacientes.	78
- Obtención de los datos.	78
- Definición de las variables.	78
- Análisis estadístico.	82
- Aspectos éticos.	83
RESULTADOS	85
1. Estadística descriptiva de las variables.	87
2. Resultados de los objetivos descriptivos.	92
a. Incidencia de DAP y DAP-HS, y tratamiento administrado.	92
b. Tasa de reapertura del DAP-HS y tratamiento administrado.	93
c. Efectos secundarios asociados específicamente al tratamiento.	93
3. Análisis de los FR asociados a la incidencia de DAP-HS.	95
4. Análisis de la morbimortalidad asociada al DAP-HS.	99
5. Análisis de los FR asociados a la reapertura del DAP-HS.	103
6. Análisis de la morbimortalidad asociada a la reapertura del DAP-HS.	105
7. Análisis de los FR asociados a la indicación, inicio (día), y duración (dosis) del tratamiento con ibuprofeno.	108
a. FR para tratamiento con ibuprofeno en la cohorte completa	108
b. FR para tratamiento con ibuprofeno en la cohorte con DAP-HS.	110
c. Factores relacionados con el inicio (día) del tratamiento.	113
d. Factores relacionados con la duración del tratamiento.	115
8. Análisis de la morbimortalidad asociada al tratamiento con ibuprofeno.	116
9. Análisis de los FR asociados al tratamiento quirúrgico.	118
a. FR para tratamiento quirúrgico en la cohorte completa	118
b. FR para tratamiento quirúrgico en la cohorte con DAP-HS.	120
10. Análisis de la morbimortalidad asociada al tratamiento quirúrgico	122

11. Análisis de los FR asociados al síndrome post-quirúrgico.	125
12. Análisis de la morbimortalidad asociada al síndrome post-quirúrgico	127
13. Resumen de los resultados del análisis.	129
14. Benchmarking (Red SEN1500).	136
DISCUSIÓN	141
- Incidencia de DAP, DAP-HS. Factores de riesgo.	143
- Reapertura del DAP-HS. Factores de riesgo.	145
- Aspectos del tratamiento con ibuprofeno.	147
- Aspectos del tratamiento quirúrgico y del síndrome post-quirúrgico.	150
- Morbimortalidad asociada.	152
- Propuesta de mejoras diagnóstico-terapéuticas.	157
- Planteamiento de investigaciones futuras.	161
- Limitaciones del estudio.	162
CONCLUSIONES	163
BIBLIOGRAFÍA	167
- Según aparición en el texto.	169
- Según orden alfabético.	182

INTRODUCCIÓN

1. PRIMERAS DESCRIPCIONES ANATÓMICAS DEL DUCTUS ARTERIOSO Y DE LA CIRCULACIÓN FETAL (1, 2)

Fue en el siglo II d.C. cuando Galeno describió por primera vez el ductus arterioso (DA) y el foramen oval, aunque la descripción que hizo de estas estructuras y de su función poco o nada tenía que ver con la realidad. Los incipientes y limitados conocimientos de aquella época, en pleno Imperio Romano, estaban muy influenciados por creencias religiosas y místicas, y además se prohibía la disección de cuerpos humanos. Galeno obtuvo sus conocimientos de los textos de las dos grandes escuelas de medicina de la época, la de Cos (con Hipócrates como estandarte), y la de Alejandría (con Herófilo y Erasístrato), y de sus experiencias trabajando como médico de los gladiadores y mediante la disección de animales.

La fisiología de la época, tras las aportaciones de Galeno, se basaba en la existencia de los espíritus o pneumas, los cuáles transmitían la función a los órganos. Su visión del funcionamiento humano se basaba en que, tras la ingesta de los alimentos, estos serían transformados en sangre por el hígado, y a través de las venas llevada al corazón derecho, donde pasarían al izquierdo a través de poros invisibles. Allí se mezclaría con el aire de los pulmones, purificándose y convirtiéndose en el espíritu o pneuma vital, que repartido al resto del cuerpo por las arterias daría vida y nutriría al cuerpo, siendo consumido sin retornar a ningún sitio. Según este sistema, el origen de las venas sería el hígado, y el alma se encontraría en el corazón. La aportación de Galeno a la circulación fetal fue postular que los tres vasos umbilicales, tanto arterias como venas, aportarían el pneuma vital hacia el feto.

Tras la caída del Imperio Romano, en Europa se produjo un abandono del saber médico y de la ciencia en general, manteniéndose únicamente en los monasterios benedictinos. No ocurrió así en las regiones bizantinas y persas del antiguo Imperio Romano, donde se tradujeron las obras de Aristóteles, Hipócrates y Galeno, y se crearon escuelas de medicina, que fueron adoptadas por los árabes tras ocupar estos territorios. En el siglo XIII d.C., Ibn Nafis (1210 – 1288), discípulo

de Avicena, comenzó a dudar de las tesis de Galeno, en cuanto a la no existencia de los poros interventriculares, y por tanto el paso de la sangre del ventrículo derecho al izquierdo debía hacerse a través del pulmón, aunque el resto de sus teorías no diferían de las de Galeno. Fue el primer atisbo de la existencia de la circulación pulmonar.

Sin embargo, no fue hasta la llegada del Renacimiento cuando se produjeron los grandes avances anatómicos y fisiológicos de la circulación sanguínea, gracias al desarrollo de las Universidades, en especial la de Padua (Italia). En ellas se comenzaron a estudiar de nuevo los textos de las antiguas civilizaciones griega y romana, y comenzaron a estudiar la anatomía humana mediante la disección de cadáveres humanos. Algunos de sus hallazgos chocaron frontalmente con las tesis eclesiásticas y costaron la vida a alguno de estos científicos al ser acusados de herejía y condenados a morir quemados en la hoguera junto con sus obras. Andrea Vesalio (1514 – 1564), el gran anatomista del Renacimiento, volvió a incidir sobre la ausencia de poros interventriculares (*De humani corporis fabrica libri septem*); el aragonés Miguel Servet (1511 – 1553) describió la circulación pulmonar y desafió a la Iglesia dudando de la existencia de la trinidad (*Christianismi Restitutio*), lo que le costó la muerte en la hoguera; Matteo Realdo Colombo (1516 – 1559) demostró la circulación pulmonar (*De re anatomica libri XV*); y Fabrizio d’Aquapendente (1533 – 1619) describió las válvulas venosas que impedían el reflujo de sangre (*De venarum ostioliis*). Giulio Cesare Aranzio (1530 – 1589) en 1564 redescubrió el DA y el foramen oval, junto al conducto venoso que lleva su nombre, poniendo las bases anatómicas de la circulación fetal (*De humano foetu opusculum*).

En este contexto, un alumno inglés de d’Aquapendente en la Universidad de Padua, William Harvey (1578 – 1657), describió la circulación sanguínea sistémica (*Exercitatio anatomica motu cordis et sanguinis in animabulus*), y los mecanismos de adaptación de la circulación fetal tras el parto (*Exercitationes de generatione animalium, quibus accedunt quaedam de partu, de membranis ac humoribus uteri,*

et de conceptione) usando el método científico en base a observaciones y experimentos propios sobre embriones de animales. Tras estos hallazgos, quedó demostrado que la sangre circula por las arterias desde el corazón y regresan a este a través de las venas, y que en el feto existe una circulación característica a través de conductos que únicamente se encuentran permeables en la etapa fetal, y que se cierran tras el nacimiento.

A partir de este momento, empezó a cobrar interés en la comunidad científica cuáles eran los mecanismos de cierre de estos conductos, siendo propuestas inicialmente diversas teorías mecánicas como la formación de trombos, o la compresión por parte de las grandes arterias, pero no fue hasta el descubrimiento primero del oxígeno y después de las prostaglandinas, cuando se comenzaron a comprender realmente los mecanismos de cierre y apertura del DA.

2. EMBRIOLOGÍA DEL DUCTUS ARTERIOSO

Embriológicamente, el DA tiene su origen en el sexto arco aórtico (3). Los arcos aórticos son 6 pares de estructuras vasculares que se originan desde el saco aórtico o aorta ventral, hasta las aortas dorsales, acompañando a los arcos branquiales o faríngeos del embrión. Aparecen entre la 4ª y 8ª semana de gestación, en sentido cráneo-caudal y orden cronológico, y su evolución va dando lugar a diferentes estructuras vasculares (Tabla 1).

Tabla 1. Evolución de los arcos aórticos embrionarios en estructuras fetales.

ESTRUCTURA EMBRIONARIA		ESTRUCTURA FETAL
Saco aórtico		- Tronco braquiocefálico. - Aorta ascendente.
Aortas dorsales	Parte proximal	- Parte distal de carótidas internas
	Parte distal	- Aorta descendente
1º arco aórtico		- Arterias maxilares y mandibulares
2º arco aórtico		- Ramas hioideas - Arteria del músculo estribo
3º arco aórtico		- Tronco de la arteria carótida común - Parte proximal de carótida interna. - Arteria carótida externa.
4º arco aórtico	Derecho	- Parte proximal de subclavia derecha
	Izquierdo	- Cayado aórtico - Parte proximal de aorta descendente
5º arco aórtico		- Involuciona en los humanos
6º arco aórtico	Derecho (proximal)	- Segmento proximal de pulmonar derecha
	Izquierdo (Proximal)	- Segmento proximal de pulmonar izquierda
	Izquierdo (distal)	- Ductus arterioso
7 ^{as} ramas intersegmentarias		- Arterias subclavias
Tronco arterioso		- Tronco aórtico - Tronco de la pulmonar común

De esta manera, la permanencia del 6º arco aórtico izquierdo junto con la aorta dorsal adyacente conformará una comunicación entre la zona de transición del tronco pulmonar con la salida de la arteria pulmonar izquierda, y la parte proximal de la aorta descendente, cerca de la salida de arteria subclavia izquierda (istmo aórtico). Esta comunicación se denomina DA, y junto con el FO y el conducto venoso de Aranzio, conforman los cortocircuitos o shunts que caracterizarán a la circulación fetal.

3. FISIOLÓGÍA DE LA CIRCULACIÓN FETAL Y ADAPTACIÓN A LA VIDA EXTRAUTERINA

Los estudios sobre la circulación fetal se han basado sobre todo en modelos animales (4), pero con el desarrollo de las técnicas de imagen sobre el feto, en especial la ecocardiografía (EcoCG) y la resonancia magnética (RMN), se han podido obtener datos sobre fetos humanos (5, 6).

El feto cubre sus necesidades nutricionales y de oxigenación/ventilación a través de la placenta, recibiendo la sangre depurada y oxigenada a través de la vena umbilical, con una saturación de oxígeno (SatO₂) de la hemoglobina fetal en torno al 70-80%. Debido a la particular disposición anatómica de la circulación fetal, con la existencia de diversos shunts (conducto venoso de Aranzio, FO y DA), junto con la alta resistencia del circuito pulmonar, que se encuentra colapsado, y la baja resistencia del sistema placentario, se consigue perfundir con sangre relativamente bien oxigenada a órganos como el hígado, el corazón y el cerebro. Después de las diferentes mezclas de sangre existentes, la sangre vuelve a la placenta a través de las arterias umbilicales con una SatO₂ del 35%, para oxigenarse y depurarse de nuevo (7).

Según avanza la gestación, sobre todo en el tercer trimestre, se van poniendo en marcha diferentes mecanismos que van a preparar el feto para el momento del parto y el paso a la vida extrauterina. En el sistema cardiocirculatorio, existe un aumento del flujo en los vasos umbilicales (8), y un aumento relativo del flujo al circuito pulmonar (9). Además, hay un aumento de la secreción de cortisol por las glándulas suprarrenales fetales, que van madurando sobre todo los pulmones (10). Se produce además un proceso de remodelado o maduración del DA, también más acentuado a lo largo del tercer trimestre (11), en lo que parece ser una preparación progresiva del DA para su cierre postnatal. En el momento del parto, y tras el clampaje del cordón umbilical, en un breve espacio de tiempo ocurren diversos cambios fisiológicos necesarios para que tenga lugar el proceso de transición y adaptación neonatal a la vida extrauterina, en el que están involucrados casi todos

los sistemas, pero sobre todo el respiratorio y el cardiovascular (12). Por una parte, durante el trabajo de parto se liberan al torrente sanguíneo de madre y feto una serie de hormonas y sustancias vasoactivas (catecolaminas, angiotensina y vasopresina). Por otra parte, al obstruir los vasos umbilicales tiene lugar un aumento brusco de la presión en el circuito placentario y casi al mismo tiempo se inicia la función respiratoria, se expanden los pulmones, se establece la capacidad residual funcional, y la presión del circuito pulmonar cae de forma intensa, por lo que aumenta el flujo sanguíneo. Debido a estos cambios en los flujos y en las presiones en las diferentes zonas del sistema, y al aumento de la concentración de O₂ en la sangre, los shunts fetales se van cerrando y la característica circulación fetal en paralelo se convierte en una circulación en serie, con dos circuitos claramente definidos, el pulmonar y el sistémico (6).

4. PROCESO DE REMODELADO Y PATENCIA DEL DUCTUS ARTERIOSO

Macroscópicamente, el DA no difiere de las grandes arterias adyacentes. Existen variantes anatómicas en cuanto a su longitud, ancho y tortuosidad (13), aunque generalmente tiene forma cónica, con la parte más ancha en la zona pulmonar y la más estrecha en el extremo aórtico. Conforme avanza la gestación, aumenta su diámetro, se hace más curvo y tortuoso, y varía la cuantía de su flujo, aunque no el índice de pulsatilidad, el cual se mantiene entre 1,9 – 3 (14).

Sin embargo, si lo vemos desde el punto de vista histológico, existen importantes diferencias, ya que las arterias pulmonares y la aorta son típicas arterias elásticas (túnica media rica en láminas elásticas circunferenciales y escasa cantidad de músculo liso), mientras que el DA, a pesar de compartir un origen embriológico similar, tener casi idéntico calibre y estar sometido a las mismas fuerzas y presiones, tiene una estructura propia de las arterias musculares (membrana elástica interna prominente y una túnica media muy rica en músculo liso, fibras de colágeno y escasa cantidad de fibras elásticas). Además, la túnica íntima del DA adquiere una forma gruesa e irregular debido a la formación de engrosamientos o cojinetes, que van reduciendo la luz intraductal (15-20). Se sabe que los arcos aórticos, al igual que el corazón, tienen un origen principalmente mesodérmico, aunque también reciben importantes aportaciones de células de la cresta neural, las cuales van a diferenciarse en las células musculares lisas de la túnica media (21). Sin embargo, en el DA las fibras musculares se disponen de una manera longitudinal y espiroidea, en lugar de circunferencial, y son células musculares altamente diferenciadas y con gran capacidad de contraerse, convirtiéndose en un tejido altamente especializado.

Los mecanismos y señales moleculares que llevan a esta particular disposición y transformación de las células ductales no se conocen en su totalidad, aunque estudios de transcripción genética diferencial han implicado a genes como el HOXB5 (4), o Dlx1 y Rgs5 (22). Los estudios de transcripción genética diferencial existentes se han realizado en animales, e intentan encontrar diferencias

de transcripción de genes en las células ductales con respecto a las células de los vasos adyacentes para intentar comprender su fisiología y encontrar nuevas dianas terapéuticas, y se han encontrado multitud de genes expresados de forma diferencial en el DA (23). También se ha estudiado por qué se producen estas diferencias, y aunque no se conoce de forma extensa, parece que el PDGF-BB (24), el factor de transcripción TFAP2 β , el regulador transcripcional Hif2 α , y la Endotelina-1 (ET-1) y su receptor Et_A puedan jugar un papel fundamental (25).

En los últimos años, existe una evidencia creciente sobre el papel que juega la prostaglandina E2 (PGE2) en el proceso de remodelado del DA, sobre todo a través de su receptor EP4 (26). Este complejo PGE2/EP4 actúa inhibiendo la elastogénesis (27), y parece ser el responsable de la escasa cantidad de fibras elásticas en la matriz extracelular de la túnica media y la fragmentación de la lámina elástica interna, lo que confiere al DA tendencia al colapso, y además va a provocar que la túnica íntima se vea invadida por matriz extracelular y células musculares lisas desde la túnica media, conformando los característicos engrosamientos o cojinetes del DA maduro. El complejo PGE2/EP4 también está involucrado de forma primordial, aunque junto a otros mediadores, en la formación de los cojinetes de la túnica íntima (11). Esta última acción la ejerce a partir de dos sistemas de señalización diferentes, aunque ambos mediados por AMP cíclico, que van a provocar el depósito de ácido hialurónico y la migración de células musculares en la túnica íntima (28). También es importante en la migración de las células musculares hacia la túnica íntima la síntesis de fibronectina mediada por la acción del óxido nítrico (NO), que es segregado de forma paracrina por las propias células musculares a partir de la isoenzima óxido nítrico sintasa neuronal (nNOS) (29). Se sabe que este proceso de fragmentación de la lámina elástica interna y subsiguiente formación de los cojinetes de la túnica íntima se produce a lo largo de la gestación, desde una lámina elástica interna continua y simple y una total ausencia de engrosamiento en la semana 16, hasta una interrupción y engrosamiento de más del 50% de la lámina interna en las semanas 32-40 (30).

Hay otros elementos a tener en cuenta en la evolución del DA. Hoy día se sabe que uno de los principales mecanismos que va a provocar el cierre postnatal del DA es la elevación de la pO₂ sanguínea tras el parto (11), y es debido a que el DA adquiere un sistema sensor de O₂ altamente especializado, similar a los encontrados en el globus carótido (31), que va a provocar la contracción de las células musculares lisas a través de la entrada de calcio, mediada por diversos canales iónicos (28). Hay datos derivados de estudios en animales que sugieren que este mecanismo sensor de oxígeno va madurando según avanza el desarrollo fetal (32), y pruebas en humanos que apoyan estos hallazgos, ya que el DA se vuelve más reactivo al O₂ conforme avanza la gestación (33). En este caso parece que el complejo PGE₂/EP₄ también juega un papel importante en el desarrollo de los canales iónicos y de las proteínas relacionadas con la potencia de contracción de las células musculares lisas del DA, a través de diversas y variadas vías de señalización (26).

Este proceso de remodelación mediado por PGE₂ es posible gracias a que el DA aumenta su capacidad de síntesis y respuesta a las PGs conforme avanza la gestación, a partir de una mayor expresión ciclooxigenasa (COX), en particular de tipo 1 (COX1), y de receptores EP₄ (34). El importante rol de la PGE₂ en el remodelado del DA explicaría por qué la presencia y la intensidad del DAP aumentan en los recién nacidos de madres tratadas con inhibidores de la COX durante la gestación (35), al interferir con el proceso.

Como vemos, evolutivamente, el tejido del DA se remodela y se especializa, adquiriendo propiedades que le confieren gran capacidad de contracción y tendencia al colapso, es decir, va preparándose para cerrarse (28). Por tanto, el DA precisa de mecanismos activos para mantener su permeabilidad. Entre ellos se encuentran una presión elevada debido al alto flujo generado en el DA por el colapso del sistema pulmonar, y la presencia de diversos mediadores químicos, generados en el propio DA o en la placenta (36). Los principales mediadores químicos vuelven a ser las PGs, y de nuevo en particular la PGE₂ (37), a pesar de

que es producida en menor cantidad que la PGI₂, ya que esta es 100 veces menos potente (38). La PGE₂ aquí también ejerce su acción a través de su receptor EP₄, aunque además intervienen los EP₂ y EP₃. Los receptores EP₂ y EP₄ se encuentran principalmente en el músculo liso de la túnica media, siendo el EP₃ menos frecuente, y ejercen su acción relajante a través del aumento del AMP cíclico, mientras que el receptor EP₃ está situado principalmente en el endotelio y ejerce su acción promoviendo la liberación de óxido nítrico (NO) a través de la activación de la isoenzima óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS), vía unión calcio/calmodulina (39, 40). El receptor IP propio de la PGI₂ se encuentra tanto en el endotelio como en el músculo liso, también interactúa con la PGE₂, y funciona aumentando la concentración de AMP cíclico (38).

Además de las PGs, existen otros mediadores químicos implicados en el mantenimiento de la patencia del DA intraútero, como son el NO, el monóxido de carbono (CO), y el más recientemente identificado, el sulfuro de hidrógeno (H₂S) (41). El NO, formado a partir de la eNOS en el endotelio de los *vasa vasorum*, tiene una función sinérgica a la PGE₂ en la regulación del tono ductal, la cual es más intensa cuanto más inmaduro es el DA, que se basa en el aumento de GMP cíclico (40, 42). El CO se forma a partir de dos isoenzimas hemo oxigenasas (HO), la HO₂ (constitutiva en las células musculares), y la HO₁ (inducible tanto en el endotelio como en las células musculares), y ejerce su acción aumentando el GMP cíclico e inhibiendo una mono-oxigenasa asociada al citocromo P450, lo cual impide la formación de ET-1 (43). El H₂S es sintetizado por dos enzimas, la cistationina-liasas y la cistationina-sintasa, presentes tanto en el endotelio como en las células musculares lisas del DA (44). Experimentos en animales muestran como estos mediadores tienen un efecto vasodilatador del DA, y que son regulados de manera secuencial en situaciones de reducción de PGs circulantes o frente a otros estímulos diversos (41). La bradikina, que ejerce una acción vasodilatadora del DA a través de su receptor B₂ mediante el estímulo de la eNOS y de la COX (40, 45), en dichos experimentos ejerce de estímulo para la formación de estos mediadores (42, 44).

5. PROCESO DE CIERRE DEFINITIVO DEL DUCTUS ARTERIOSO

Una vez que se produce el parto se ponen en marcha los mecanismos que van a cerrar el DA, cuyas dos fases fueron descritas ya en el siglo XIX. Esta división clásica define una primera fase conocida como fase funcional, que tendría lugar inmediatamente después de nacer y hasta 48-72 horas después, en la que tiene lugar una intensa constricción del DA, y una segunda fase de obliteración anatómica, que acontece en los siguientes días o semanas, cuando tiene lugar el cierre anatómico definitivo y la formación del ligamento arterioso (1). Ambas fases se suceden en el tiempo, y se producen debido a diversos eventos (4, 28), que se encuentran resumidos en la tabla 2.

Tabla 2. Fases del cierre del DA postnatalmente.

FASE FUNCIONAL	- Aumento de la presión arterial de O ₂ (pO ₂).
	- Cese brusco del aporte de PGs desde la placenta.
	- Aumento de su metabolismo en el pulmón
	- Aumento de la circulación pulmonar.
	- Inversión de la dirección del shunt en el DA.
FASE ANATÓMICA	- Caída de la presión de perfusión en el DA.
	- Descenso de receptores de PGs en la pared del DA.
	- Desprendimiento del endotelio de la lámina elástica interna.
	- Depósito de matriz extracelular en la región subendotelial
	- Ruptura de la lámina elástica interna.
	- Pérdida de fibras elásticas en la túnica media.
	- Migración de células musculares indiferenciadas al espacio subendotelial.
- Engrosamiento de la túnica media.	
- Oclusión de la luz intraductal.	
- Degeneración del DA en un remanente fibroso (ligamento arterioso).	

Hemos visto los cambios fisiológicos que se producen en el sistema cardiocirculatorio en el momento del parto, tras el clampaje del cordón umbilical y el inicio de la respiración aérea. El brusco aumento de presión del circuito placentario y el descenso en el pulmonar hacen que se invierta el shunt ductal y

fluya entonces sangre muy oxigenada y con menor presión desde la aorta a la pulmonar. Además, se produce una caída brusca de las PGs circulantes por la interrupción de la producción placentaria y el aumento de su metabolismo en el parénquima pulmonar. Este aumento de pO₂ estimula el sensor de O₂ de las células musculares del DA produciendo una intensa vasoconstricción, que junto al descenso de la acción vasodilatadora que ejercían las PGs circulantes, van a provocar el cierre funcional del DA. En el neonato a término sano, este proceso de cierre funcional se produce de forma rápida, antes de las primeras 48-72 horas de vida (46).

Existen dos teorías, no excluyentes, de cómo se produce la activación de la contracción del DA al aumento de la pO₂ (11). Por un lado, a través del citocromo p450, que actuaría como sensor, y de la endotelina-1, que actuaría como efector; por otro lado, un sistema redox mitocondrial produciría especies reactivas de O₂ en respuesta al aumento de pO₂, y estas a su vez inhibirían canales iónicos dependientes de K. Ambos sistemas producen una entrada de calcio en la célula muscular lisa, lo que provoca su contracción.

La segunda fase del proceso de cierre del DA, el cierre anatómico definitivo, se inicia con el remodelado prenatal, y se completa tras el cierre funcional, al producirse una situación de hipoxia-isquemia en la pared del DA. Como consecuencia de la intensa vasoconstricción de las células musculares, se bloquea el flujo en los *vasa vasorum* y provocan una zona avascularizada en el grosor de la pared del DA (36). Esta situación de hipoxia-isquemia, por un lado, limita la producción de vasodilatadores locales (PGs, NO), y por otro, desencadena un proceso de depósito de matriz extracelular en la túnica media, seguido de muerte celular por apoptosis y necrosis citolítica, y por último fibrosis, que formará el ligamento arterioso definitivo (47). Los mecanismos moleculares que guían este proceso no se conocen en profundidad, aunque estudios recientes orientan hacia la implicación de diversos factores de crecimiento como el factor de crecimiento endotelial (VEGF) (48), o algunos subtipos del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) (49), y la participación de moléculas como la progerina (50).

6. DUCTUS ARTERIOSO Y PREMATURIDAD

Desde casi los inicios de la neonatología se tiene constancia de que el parto prematuro conlleva un retraso en el cierre del DA, sobre todo cuando se asocia con asfixia o síndrome de distrés respiratorio (51). Puesto que el proceso de remodelado del DA comienza en el segundo trimestre de gestación, y se intensifica y completa durante el tercero (30), es lógico que el riesgo de padecer un DAP sea mayor cuanto más prematuro sea el nacimiento, ya que el proceso se interrumpe y los mecanismos de cierre del DA pueden no funcionar correctamente, provocando que el DA permanezca abierto.

Etiopatogenia

Existen dos razones fundamentales que explican por qué el DA prematuro permanezca abierto tras el parto y la transición a la vida extrauterina. La primera es que es menos sensible al O₂ y la segunda que es más sensible a las PGs y al NO, en comparación con el DA del recién nacido a término (52). La menor expresión de canales de K dependientes de voltaje reduce la entrada de calcio al interior de las células musculares lisas (53), junto a una probable inmadurez de los sistemas redox evidenciada por los bajos niveles de superóxido dismutasa (SOD) existentes en los prematuros con DAP grave (54, 55), hacen que la acción vasoconstrictora del O₂ se vea comprometida. Por otro lado, la menor presencia de fosfodiesterasas enlentecen el metabolismo del cAMP promovido por la PGE₂ y del cGMP promovido por el NO, y por tanto el DA se vuelve más sensible a la acción vasodilatadora inducida por estas moléculas (56), y además existen niveles más altos de PGE₂ circulante debido a la inmadurez de su metabolismo a nivel pulmonar. El aumento de la producción de corticoides en las glándulas suprarrenales al final del embarazo provoca que el DA se vuelva menos sensible a la acción de la PGE₂, al reducir la presencia de sus receptores, y además potencia la respuesta vasoconstrictora dependiente del O₂ (57). De hecho, la administración de corticoides prenatales a la madre reduce, entre otras cosas, la incidencia del DAP (58).

También el cierre anatómico definitivo se ve comprometido debido a que no se consigue alcanzar el nivel suficiente de hipoxia-isquemia en la pared del DA. Esto se explica en parte por el deficitario cierre funcional del DA prematuro, pero también porque el fino DA del prematuro depende en menor medida de las *vasa vasorum* que el DA maduro, y puede nutrirse desde la propia luz ductal. Si el cierre anatómico no se produce, la pared del DA sigue siendo sensible a PGE₂, aunque el tono vasodilatador pasa a depender fundamentalmente del NO (36). Esto provoca que en ocasiones se produzca la reapertura de un DA previamente cerrado (59), y que conforme pasan los días, los inhibidores de la COX pierden eficacia en el cierre del DAP (60). Se han investigado otros elementos que pudieran potenciar el cierre del DA prematuro, favoreciendo las condiciones de hipoxia-isquemia de su pared. Hace pocos años se puso de manifiesto la participación de las plaquetas y su adhesión dentro de la luz ductal para interrumpir el flujo sanguíneo, e incluso se aportaron datos de que el DAP pudiera ser más frecuente en prematuros con trombocitopenia (61), aunque en estudios posteriores no se han obtenido las mismas conclusiones (62, 63).

Incidencia y factores de riesgo

En las últimas décadas, con la mejora continua de la atención perinatal, se ha conseguido rebajar de forma considerable la EG y el peso de los prematuros atendidos en las unidades neonatales, aumentando de forma paralela la incidencia del DA persistente (DAP). Datos de la Vermont Oxford Network muestran una incidencia de DAP en recién nacidos menores de 1500 g del 37%, y por cada semana menos de gestación, la incidencia aumenta un 9% (64). En la red SEN1500, en el año 2013, la incidencia de DAP en el mismo grupo de población ascendía al 31%, alcanzando cifras del 75% en los más inmaduros (65).

Pero no todos los prematuros sufren DAP, incluso entre los más inmaduros hay quienes cierran más o menos precozmente el DA, y es que el grado de remodelado y madurez del DA varía entre individuos de un peso y EG similares (66). La genética, junto a otros condicionantes externos, probablemente influyan en

el proceso de remodelado y por tanto en el grado de madurez del DA (67, 68). Estos condicionantes van a modificar tanto el riesgo de padecer un DAP como su gravedad (68), y es importante conocerlos porque algunos de ellos pueden ser evitados o modificados:

- La **indometacina antenatal**, usada como tocolítico, produce un efecto vasoconstrictor del DA, y clásicamente, se le ha atribuido un aumento de la incidencia de DAP (35). Un reciente metaanálisis contradice este extremo, aunque lo asocia con hemorragia intraventricular (HIV) grave, enterocolitis necrosante y leucomalacia periventricular (69).
- Ya hace tiempo que se conoce que la administración de **corticoides prenatales** reduce la incidencia de DAP (58). Esta intervención ha supuesto uno de los grandes avances de la neonatología en términos de reducción de mortalidad y además del DAP también reduce la incidencia y severidad de SDR, HIV, y ECN, aunque no de DBP (70).
- Hay estudios que relacionan a los recién nacidos prematuros con **CIR** con un riesgo aumentado de presentar un DAP grave y de forma más precoz, en comparación con los que tienen un crecimiento intrauterino normal (71).
- El **sulfato de magnesio** ha sido empleado clásicamente como agente tocolítico, y como profilaxis anticonvulsiva en gestantes con pre-eclampsia, y actualmente también es utilizado como neuroprotector en diversos protocolos, ya que reduce la incidencia de parálisis cerebral (72). Existen estudios que lo relacionan con una mayor incidencia de DAP de manera dosis-dependiente, sobre todo en prematuros mayores de 26 semanas de gestación (73).
- **Infección prenatal y/o postnatal:** Un reciente meta-análisis relaciona la **corioamnionitis**, tanto clínica como histológica, con una mayor incidencia de DAP (74). La administración de corticoides prenatales limita en parte este efecto (75). Los recién nacidos de muy bajo peso que cursan una **sepsis precoz**

tienen una mayor incidencia de DAP (76). Y en cuanto a la **sepsis nosocomial**, se ha relacionado con el mantenimiento y/o reapertura del DAP (77), y a un efecto sumatorio a este en cuanto al desarrollo de DBP (78). No se conoce muy bien el mecanismo por el que la infección se relaciona con el DAP, y en este sentido cabe mencionar un reciente estudio en el que se demuestra cómo los **aminoglucósidos** ejercen un efecto vasodilatador directo sobre el DA, y por tanto serían estos los responsables de esta asociación, y no los mediadores inflamatorios o los componentes bacterianos (79).

- El **síndrome de distrés respiratorio** se relaciona con el DAP, sobre todo en los casos más severos (80). La administración de **surfactante**, que es una de las medidas que más ha reducido la morbilidad en neonatología, a nivel hemodinámico produce un descenso en la presión pulmonar y un aumento del gasto cardíaco derecho, así como a un aumento del tamaño del DAP (81), lo cual puede poner de manifiesto el DAP de manera más precoz (60).
- El estudio CAP (Caffeine therapy for Apnea of Prematurity) (82) demostró que el tratamiento con **cafeína** precoz reduce la incidencia de DBP en los prematuros de < 1500 g. También se encontró de forma inesperada una disminución del DAP grave (valorado por la necesidad de tratamiento médico o quirúrgico), y se discute si este hallazgo puede estar en parte relacionado con la reducción de la DBP. Otro estudio epidemiológico reciente extrae similares conclusiones (83).
- También se sabe que una política moderadamente restrictiva de **líquidos postnatales** disminuye el riesgo de DAP y ECN, con tendencia también a reducir la DBP, la HIV y la mortalidad, sin evidenciar efectos adversos importantes (84).
- El tratamiento con **fototerapia** produce efectos hemodinámicos en el recién nacido, entre ellos la reapertura del DA (85). Se han realizado estudios para dilucidar si una protección radiopaca colocada sobre el tórax para reducir la

fotoexposición sobre el DA reduciría la incidencia de DAP, sin resultados concluyentes (86).

- El uso de **corticoides postnatales** también produce una disminución de la incidencia de DAP, aunque su uso sistémico se ha relacionado con peor pronóstico neurológico a largo plazo, sobre todo la dexametasona, por lo que no es una opción recomendable actualmente (87). Además, se asocia a un aumento de perforación intestinal espontánea cuando se utiliza conjuntamente con indometacina (88). Con respecto al uso inhalado, un ensayo clínico recientemente publicado encuentra una reducción de DBP en el grupo tratado con budesonida inhalada desde las primeras 12 horas de vida, junto a una disminución de la necesidad de cirugía del DAP, aunque puede aumentar la mortalidad. Además, hay que esperar a ver los resultados neurológicos a largo plazo (89).
- Otros fármacos de uso habitual en las UCIN que poseen efecto vasodilatador, y por tanto pueden tener cierta influencia sobre el DA son los **diuréticos** como la furosemida o las tiazidas, que estimulan la producción de PGs (90), la **milrinona**, que inhibe la fosfodiesterasa, o la **heparina** (91).

Fisiopatología y comorbilidad

Durante la fase transicional tras el parto, el shunt a través del DA cambia de derecha a izquierda, a bidireccional, y posteriormente de izquierda a derecha en las primeras horas de vida, incluso en el recién nacido prematuro (92), por lo que un DAP generalmente producirá una sobrecarga de volumen en el circuito pulmonar a expensas de una reducción del flujo sistémico. La cuantía y por tanto la repercusión del shunt será mayor cuanto más grande sea el DA y cuanta mayor diferencia de presiones haya entre los circuitos (95). Este fenómeno puede cuantificarse en función de la relación entre el flujo pulmonar y el flujo sistémico (Q_p/Q_s), que en condiciones normales es igual a 1, ya que se trata de circulaciones en serie, pero que cuando existe un DAP y se produce un shunt izquierda-derecha, se hace > 1 . El

recién nacido prematuro comienza a tener problemas cuando el Qp/Qs se hace > 1,5 (93), involucrando a la circulación pulmonar, a la circulación sistémica, y a la propia función cardíaca (94).

1. **Efectos a nivel pulmonar:**

La sobrecarga de volumen a nivel pulmonar causa congestión vascular y aumenta la presión hidrostática.

A corto plazo, produce edema y puede agravar o perpetuar los síntomas del distrés respiratorio, al reducir la complianza pulmonar y aumentar las necesidades de presión y oxígeno (95). En caso de existir compromiso del drenaje linfático pulmonar, como en el distrés respiratorio o la lesión asociada a ventilación mecánica, la situación se ve empeorada (96). Si el volumen del shunt es importante, puede incluso producirse casos graves de hemorragia pulmonar, sobre todo en los 3 primeros días de vida (92).

A largo plazo, parece prolongar los días de soporte respiratorio y se discute su asociación con la DBP, referida en varios estudios epidemiológicos (97). Estudios recientes ponen de manifiesto la importancia de una adecuada categorización de la gravedad del DAP a la hora de establecer el riesgo de desarrollar DBP, y la asociación se produciría en los casos graves, que tienen en común un mayor volumen del shunt y un mayor tiempo de exposición, y que se pueden adivinar incluso desde la primera semana de vida, utilizando variables ecográficas y clínicas (98, 99).

2. **Sistema cardiovascular:**

Un shunt importante a través del DA provoca un aumento del flujo anterógrado de las arterias pulmonares, del flujo pulmonar, y a su vez aumenta el retorno venoso cardíaco, y por tanto el volumen de llenado de la aurícula y el ventrículo izquierdos, causando un mayor flujo a través de la válvula mitral (100). Sin embargo, se da la paradoja de que el aumento de precarga del corazón izquierdo

no va a repercutir en un aumento del gasto cardíaco sistémico (94), pero sí va a estimular la producción de moléculas neuroendocrinas, como el péptido cerebral natriurético, y la activación del sistema simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona, que van a empeorar la situación de fallo cardíaco (93). Por tanto, aparecerá hipotensión, inicialmente diastólica cuando el shunt no es aún muy grande, y también sistólica si el DAP se mantiene y el shunt se hace moderado o severo (101). También en casos severos puede existir flujo ausente o reverso a nivel de la aorta y las arterias sistémicas durante la diástole, lo que se conoce como “robo ductal” o “robo diastólico” (102).

El flujo en vena cava superior (VCS) estima el gasto sistémico en la parte superior del cuerpo, y el DAP se asocia a un menor flujo en VCS en las primeras 6-12 horas de vida. Posteriormente, a las 24 y 48 horas de vida, esta asociación desaparece, lo que puede dar una idea de la existencia de una compensación cardíaca (103).

3. Efectos sobre la circulación cerebral:

El efecto más preocupante de la reducción del flujo sistémico debe ser la repercusión en el flujo cerebral, con el consiguiente riesgo de hipoxia neuronal y/o sangrado peri-intraventricular, el cual es más frecuente en los 3 primeros días de vida (94). Datos ecocardiográficos señalan que tanto el shunt izquierda-derecha elevado a través del DA como el bajo flujo en VCS en las primeras horas de vida se asocian a la incidencia de HIV y a un peor desarrollo psicomotor a los 3 años de vida (104, 105). Con el uso de la ecografía-Doppler cerebral se ha demostrado que en presencia de un DAP y, según su gravedad, en la arteria cerebral media existe una velocidad del flujo disminuida, ausente o invertida del flujo diastólico, y un aumento del índice de pulsatilidad (101). En los últimos años se están implementando en las UCIN los sistemas de monitorización de la saturación regional de oxígeno mediante tecnología NIRS, siendo la cerebral una de las más usadas (106), y se ha observado que el fenómeno isquemia-reperusión, es decir, la

recuperación del flujo cerebral tras un periodo de bajo gasto, que parece involucrado en la patogénesis de la HIV, tiene expresión en la saturación regional de oxígeno antes de producirse el sangrado (107). Usando esta misma tecnología, se ha observado que en presencia de un DAP con un shunt elevado, existe una reducción de la saturación regional cerebral de oxígeno y un aumento compensatorio de la extracción fraccional tisular de oxígeno (108).

4. Efectos sobre la circulación visceral y del área esplácnica:

La reducción del flujo sistémico también provoca flujo reducido y lento a nivel mesentérico y renal, lo que puede llevar a insuficiencia hepática, renal, o enterocolitis necrosante, aunque esta asociación no está clara (94). Existen medios para evaluar la repercusión hemodinámica también a este nivel, como la ecografía-doppler, que puede mostrar flujo ausente o invertido (102) o la saturación regional de oxígeno, que muestra saturación esplácnica reducida en presencia de un DAP grande (109).

5. Mortalidad:

Existen muchos estudios epidemiológicos que han asociado la presencia de DAP y una mayor mortalidad en prematuros extremos, especialmente en los DAP graves y con mayor tiempo de exposición (98, 99, 110-112).

Métodos de evaluación diagnóstica

Hasta que se introdujo la ecografía-Doppler en el diagnóstico y tratamiento del DAP, se usaban los hallazgos clínicos para decidir si existía un DAP y si este necesitaba tratamiento. Más recientemente, se están introduciendo parámetros bioquímicos que ayudan a establecer la repercusión del DAP.

1. Evaluación clínica:

La definición clásica del DAP de la Vermont Oxford Network se basa en la evidencia clínica de cortocircuito de izquierda a derecha puesto de manifiesto por

la presencia de signos clásicos (soplo continuo, precordio hiperdinámico y pulsos saltones, presión del pulso alta, etc.), o datos de insuficiencia cardíaca congestiva (incremento de la trama vascular pulmonar o cardiomegalia en la radiografía de tórax), o aumento de los requerimientos de oxígeno. Sin embargo, estos síntomas son tardíos (pueden demorarse hasta 2 días con respecto a la ecografía) (113), y no se correlacionan de forma adecuada con la evolución. Hoy día, cuando la práctica clínica habitual incluye la administración de corticoides antenatales, surfactante selectivo precoz y ventilación no invasiva, los datos clínicos que se tienen en cuenta son los que implican repercusión cardiorrespiratoria, como son la necesidad de soporte respiratorio mantenido, en particular de ventilación mecánica, la presencia de hemorragia pulmonar, hipotensión, etc., que, aunque siguen siendo inespecíficos, son más precoces y sí que suponen un mayor grado de repercusión clínica (100). Además, hoy día pocos neonatólogos se plantean iniciar un tratamiento únicamente en base a los datos clínicos, sin realizar previamente una evaluación ecocardiográfica, siempre que esta se encuentre disponible.

2. Ecocardiografía-Doppler:

Los hallazgos clínicos han sido reemplazados por la ecocardiografía-Doppler como *gold-estándar*, ya que, de una forma precisa e inocua, y a la cabecera del paciente, es más sensible y específica a la hora de valorar un DAP significativo (114). Una limitación frecuente en el diseño de los estudios clásicos es presentar al DAP como un fenómeno de “todo o nada”, cuando hoy día se sabe que existen determinantes que van a modificar su repercusión y quizás sus efectos a largo plazo, sobre todo la EG, el volumen del shunt y el tiempo de exposición. En base a esta premisa, y con el desarrollo de la ecocardiografía funcional, se han propuesto multitud de indicadores para clasificar el DAP como hemodinámicamente significativo (DAP-HS) o no, aunque de forma muy variada y poco estandarizada (100, 115), y sin que se sepa a ciencia cierta si realmente se correlacionan de forma adecuada con algún tipo de morbimortalidad. Mediante estos marcadores, en ocasiones junto a otros datos clínicos e incluso bioquímicos, han surgido diferentes

sistemas de estadiaje pretendiendo seleccionar a los pacientes que más se pueden beneficiar del tratamiento (98, 99, 116, 117), aunque aún no han sido adecuadamente evaluados en ensayos clínicos de calidad.

Tabla 3. Evaluación del DAP mediante parámetros ecocardiográficos

	Parámetro evaluado	Valor significativo	
TAMAÑO DEL DAP	Diámetro interno del DA	Grande	> 2 mm
		Mediano	1.5-2 mm
		Pequeño	< 1.5 mm
	Ratio diámetro DAP/ diámetro API	Grande	> 1 mm
		Mediano	0.5-1 mm
		Pequeño	< 0.5 mm
	Diámetro en relación al peso (kg)	> 1.4 mm/kg	
PATRÓN DE FLUJO	Derecha-Izquierda (presión pulmonar alta)	Indeterminado	
	Bidireccional o creciente	No cierre	
	Pulsátil (flujo diástole / flujo sístole)	< 0.5 (No cierre)	
	Restrictivo	> 0.5 (Cierre)	
	Cerrado	Cerrado	
FLUJO PULMONAR	Ratio AI / Raíz Ao (en modo M)	> 1.5	
	Ratio diámetro telediastólico VI / Raíz Ao (en modo M)	> 2.1	
	Ratio velocidad de flujo mitral diastólica precoz / tardía	> 1	
	Tiempo de relajación isovolumétrica del VI	< 35 msg	
	Gasto del VI	> 314 ml/kg/min	
	Velocidad media del flujo anterógrado en API	> 42 cm/sg	
	Velocidad anterógrada telediastólica en API	> 20 cm/sg	
FLUJO SISTÉMICO	Patrón del flujo diastólico en las arterias sistémicas (Ao descendente, cerebral media, mesentérica, renal)	Grande	Reverso
		Mediano	Ausente
		Pequeño	Anterógrado
		Ratio entre GVI / Flujo VCS	> 4
Leyenda: DA: Ductus Arterioso; DAP: Ductus Arterioso Persistente; API: Arteria Pulmonar Izquierda; AI: Aurícula Izquierda; Ao: Aorta; GVI: Gasto en ventrículo izquierdo; VI: Ventrículo Izquierdo; VCS: Vena Cava Superior.			

El mejor parámetro sería el que mejor valore la cuantía del shunt, en términos de ratio entre el flujo pulmonar y el flujo sistémico (Q_p/Q_s) (118). Los parámetros que más se relacionan con altos Q_p/Q_s ($> 1.7-2 / 1$) son los expresados en la Tabla 3 (100).

Los signos de sobrecarga izquierda (en particular la ratio AI/Ao), el tamaño ductal y la presencia de “robo ductal” en aorta descendente son los más utilizados, debido a que son más fácilmente medibles (115). La medición del diámetro del DAP se realiza en el plano paraesternal izquierdo alto, y debe reflejar la parte más estrecha (que suele ser el extremo pulmonar) durante el pico sistólico. El Doppler-color ayuda a definir el sentido y la velocidad del shunt, y el patrón del flujo, facilitando la medida del diámetro ductal, aunque frecuentemente la sobreestima (114). El volumen del shunt se relaciona con el tamaño ductal de forma directamente proporcional, es decir, cuanto más grande es el DAP mayor es el shunt. El tamaño ductal precoz (antes de las 31 horas de vida) también se ha mostrado como el dato aislado que mejor se ha relacionado con la incidencia de desarrollo posterior de DAP-HS, con una S y E del 81% y 85% respectivamente (100).

En cuanto al patrón del flujo, un estudio (119) describió 5 tipos de patrón de flujo a través del DA, que se sucedían de forma evolutiva según se tratase de un DA que se iba a cerrar, o de otro que iba a permanecer abierto. Los 5 patrones son: (a) hipertensión pulmonar (shunt derecha-izquierda, indicativo de presión pulmonar alta), (b) bidireccional o creciente (cuando la presión pulmonar comienza a caer), (c) pulsátil, (d) restrictivo, y (e) cerrado. Observó que los DA que se iban a cerrar seguían el curso hipertensión pulmonar \rightarrow restrictivo \rightarrow cerrado, mientras que los que se convertían en significativos seguían el curso hipertensión pulmonar \rightarrow creciente \rightarrow pulsátil \rightarrow restrictivo \rightarrow cerrado.

Los signos de sobrecarga del corazón izquierdo debidos al aumento del flujo pulmonar (aumento de los tamaños de AI y de VI, aumento del gasto del VI, etc.) son signos indirectos del volumen del shunt (118).

3. **Marcadores bioquímicos:**

Más recientemente, además de la clínica y la ecocardiografía-Doppler, se están investigando diferentes marcadores bioquímicos que se relacionan con la magnitud del shunt. El más estudiado es el péptido natriurético cerebral (BNP) y su co-metabolito pro-BNP amino-terminal (NT-proBNP), que no tiene actividad biológica. Ambos derivan del pro-BNP, secretado por los miocitos ventriculares ante la sobrecarga de presión o volumen, como ocurre cuando hay un DAP con un shunt importante, y tiene un efecto reductor del espacio intravascular a expensas de vasodilatación y diuresis (120). Diferentes publicaciones han relacionado valores elevados de estas moléculas con la presencia de un DAP-HS, por lo que se ha evaluado su uso como método diagnóstico, para decidir iniciar tratamiento, y para valorar la respuesta a éste último (118). Una reciente revisión sistemática (121) concluye en este sentido que a partir de los 2-3 días de vida ambas moléculas poseen una alta sensibilidad y especificidad como test diagnóstico y predictor del tratamiento, y como indicador de buena respuesta a este, aunque los puntos de corte son muy diferentes, y dependen de varios factores, como el kit comercial usado, la EG, la edad cronológica (día de vida), la presencia de insuficiencia renal, infecciones, etc., lo que hace muy difícil comparar resultados o extrapolarlos a otras unidades. Resumiendo, la elevación de este marcador es indicativo de un shunt ductal importante, pero siempre después del tercer día de vida, y decae cuando se produce el cierre. La gran variabilidad de los valores ofrecidos en las diferentes publicaciones hace difícil extrapolar los datos, y se recomienda disponer de valores propios (118, 121). El otro biomarcador más utilizado es la troponina, indicador de isquemia miocárdica, y que sigue un patrón similar a los anteriores (122).

Un estudio muy reciente (54) relaciona la deficitaria capacidad antioxidante de los prematuros con el desarrollo de un DAP-HS, ya que encontraron bajos niveles de superóxido dismutasa (SOD), catalasa, y 8-isoprostano-F2a en estos pacientes. Esto abre la puerta al concepto de un biomarcador como factor predictor de desarrollo de DAP-HS, aunque esto debe ser aún explorado más profundamente.

Análisis de las opciones terapéuticas

Debido a la asociación estadística entre el DAP y la morbimortalidad descrita, además de a su fisiopatología, el DAP se comenzó a tratar, primero mediante cirugía, y a partir de los años 60-70 con fármacos. En la actualidad las opciones terapéuticas disponibles son el tratamiento médico con los inhibidores de la COX (indometacina, ibuprofeno y, más recientemente, paracetamol), y el tratamiento quirúrgico, bien con acceso directo o videotoracoscopia, o con dispositivos intravasculares (100).

1. Tratamiento médico:

Los fármacos que se utilizan para cerrar el DAP, en concreto la indometacina, se comenzaron a utilizar en los años 60-70, tras observar cómo la aspirina y la indometacina administradas prenatalmente producían el cierre del DA fetal. Posteriormente se comenzó a investigar el ibuprofeno, aparentemente con menos efectos secundarios, y hace pocos años, también el paracetamol se ha incorporado al armamentario terapéutico. Desde entonces, se han desarrollado varias pautas y estrategias terapéuticas, y se ha generado mucha controversia en relación al uso de estos fármacos (123). La base farmacológica del tratamiento médico es la inhibición de la COX, que transforma el ácido araquidónico de los fosfolípidos de membrana en PGs a través de dos pasos intermedios, el primero mediante la acción ciclo-oxigenasa propiamente dicha, y la segunda, mediante una acción peroxidasa (124). Todos los fármacos utilizados hasta la fecha tienen este mecanismo de acción, los más usados, indometacina e ibuprofeno, del grupo de los anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), actúan sobre la parte ciclo-oxigenasa, mientras que el recientemente incorporado paracetamol actuaría sobre la parte peroxidasa (124, 125).

Se ha reportado una tasa de éxito con respecto al cierre del DAP en torno al 60-90%, dependiendo sobre todo de la EG, del momento de administración y de la patología intercurrente, sobre todo de la gravedad del distrés respiratorio (60, 126).

Las dosis e intervalos usados también han variado, aunque normalmente se emplean tandas de 3 dosis a diferentes intervalos:

- Ibuprofeno: 10 mg/kg el primer día, seguidos de 5 mg/kg durante 2 días.
- Indometacina: La dosis tradicional es 0.2 mg/kg cada 12 horas, 3 dosis.

También se ha empleado dosis inicial de 0.2 mg/kg, seguidas de otras dos dosis a 0.1 mg/kg, bien cada 12 o cada 24 horas, o tandas largas de 0.1 mg/kg cada 24 horas, durante 6 días.

Cuando falla el tratamiento médico se puede esperar, administrar una segunda tanda, o realizar cierre quirúrgico (127). Asimismo, está descrito que en torno al 20-25% de los DAP que se cierran tras una primera tanda de tratamiento médico se reabren con repercusión hemodinámica, y esto suele relacionarse con prematuridad extrema, infección, o cierre incompleto previo (59, 128).

Existen multitud de estudios comparando la eficacia y seguridad de los dos fármacos más frecuentemente usados en el tratamiento del DAP, la indometacina y el ibuprofeno, que han sido objeto de revisiones sistemáticas. Las más recientes son el meta-análisis de Jones et al, en el año 2011 (129), y una revisión sistemática de la Cochrane publicada en este año 2015 (130). En el primer meta-análisis, se incluyen estudios que comparan indometacina, ibuprofeno o placebo, en prematuros (< 37 semanas), o bajo peso (< 2500 g), administrados por vía intravenosa, a partir de las primeras 24 horas de vida. Seleccionan 19 estudios, muy heterogéneos en cuanto a la época de realización, a la selección de los pacientes (pesos y edad gestacional diferentes), a la gravedad del DAP (algunos utilizan criterios ecográficos, otros clínicos, y otros ambos), y al momento de administración del fármaco. Globamente, tanto indometacina como ibuprofeno cierran el DAP un 50% más que dejándolo a libre evolución, pero sin embargo no se aprecia una reducción en la morbimortalidad, pero sí un aumento de la DBP en los pacientes tratados con ibuprofeno. La revisión sistemática de la Cochrane, más reciente, analiza diversos aspectos en relación al tratamiento con ibuprofeno en el mismo grupo de pacientes, es decir, prematuros (< 37 semanas) o bajo peso (< 2500

g). Se trata de comparaciones entre ibuprofeno, e indometacina o placebo, clasificando los estudios según diferentes vías de administración o dosificación de los fármacos, más que en función del momento de su administración o la estrategia elegida. Entre sus conclusiones destaca:

- a. Comparado frente a placebo, el ibuprofeno administrado por vía intravenosa consigue aumentar la tasa de cierre del DAP, aunque sin obtener otros beneficios a largo plazo. El ibuprofeno por vía oral aumenta la tasa de cierre del DAP, sin disponer de otros datos a más largo plazo.
- b. Comparado frente a indometacina, independientemente si la forma de administración es oral o intravenosa, el ibuprofeno tiene la misma tasa de éxito en el cierre del DAP, y además se asocia a una reducción en la duración de la ventilación mecánica, de la incidencia de ECN, y de la afectación renal. No se observó diferencias en mortalidad u otra morbilidad. Sin embargo, la administración oral de ibuprofeno sí se asoció a una disminución de la mortalidad y de la ECN frente a la administración de indometacina por cualquiera de las vías.

Además de compararse entre sí o con placebo, también se han realizado comparaciones usando el mismo fármaco, pero analizando diferentes pautas o vías de administración en un intento de aumentar la eficacia y/o reducir los eventos adversos (130-132).

- a. Ibuprofeno oral versus intravenoso: Tras analizar un total de 304 pacientes derivados de 4 estudios, realizados sobre todo en entornos con bajos recursos donde el acceso al ibuprofeno intravenoso es más restringido, parece que la administración oral mejora la tasa de cierre del DAP y los efectos adversos renales, sin un aumento de la morbimortalidad. En un análisis farmacológico reciente (133) se estima que la tasa de cierre del DAP aumenta del 75% al 90% con el uso oral, necesitando en menos ocasiones una segunda tanda de tratamiento, y también se asoció a una menor afectación renal, a una reducción

del uso de corticoides para el destete respiratorio, y a una menor necesidad de soporte respiratorio, tanto invasivo como no invasivo. La explicación puede deberse a una absorción más lenta del ibuprofeno por vía oral, lo que hace mantener niveles más estables en sangre durante más tiempo.

- b. El ibuprofeno usado al doble de dosis mejora la tasa de éxito respecto a la dosis habitual (del 67% al 86%), sin aumentar los eventos adversos, aunque no existen diferencias en la morbimortalidad (134). Se estima que esta dosificación sería más lógica cuando se use a partir de los 5 días de vida (133).
- c. Administración en perfusión continua, frente a administración en bolos: Se piensa que la administración en perfusión continua puede reducir los efectos adversos, sobre todo en el caso de la indometacina.
 - Según datos de un estudio que incluía a 111 pacientes, el grupo tratado con ibuprofeno en perfusión continua tuvo menos necesidad de tratamiento quirúrgico que el grupo estándar.
 - La infusión en bolos de indometacina produce una reducción de la velocidad del flujo cerebral, mesentérico y renal, que se mantiene durante 12-24 horas más tarde. Esto no se observa durante la infusión continua, aunque no está claro que esto aporte algún beneficio, según datos de dos pequeños estudios sobre pacientes sintomáticos (131).
- d. Número de dosis:
 - Se ha usado la terapia eco-guiada para ahorrar dosis. En un estudio realizado en el Hospital de La Paz de Madrid sobre 49 pacientes, siguiendo una estrategia presintomática, la terapia con ibuprofeno guiada por ecografía, suspendiendo ésta tras observar una respuesta constrictiva del DAP, permitió reducir el número de dosis de ibuprofeno sin observarse un aumento de complicaciones ni de la tasa de reapertura. Los datos son

similares cuando se utiliza indometacina, ya se use el tamaño ductal o el patrón de flujo como parámetro guía (119, 135).

- Las pautas de indometacina prolongada (4 dosis o más), frente a la estándar (3 dosis o menos) no han demostrado una mayor tasa de cierre del DAP, ni prevención de la reapertura o de la necesidad de tratamiento quirúrgico, pero sí una mayor incidencia de ECN y alteraciones renales (132). Parece que las pautas largas tras el inicio precoz del tratamiento acentúan estos efectos.
- Esta información contrasta con la posibilidad de administrar una segunda y hasta una tercera tanda de tratamiento, con las que se han observado cifras de éxito hasta el 50% adicional en cada tanda extra, aunque una tercera tanda de indometacina se asoció al desarrollo de leucomalacia periventricular (123).

El tratamiento farmacológico tiene efectos secundarios, sobre todo relacionados con los efectos vasculares a nivel cerebral y esplácnico, en especial la indometacina, y por la alteración de la función plaquetaria. Los efectos sobre la circulación y metabolismo del oxígeno a nivel cerebral son contradictorios en diferentes estudios. Algunos encuentran una disminución significativa de la perfusión cerebral y de la entrega cerebral de oxígeno tras la infusión de indometacina, pero no de ibuprofeno (136, 137). Sin embargo, otros relacionan el tratamiento con indometacina con una mejora de la oxigenación cerebral medida por NIRS en relación a la existente con el DAP (108). Es de reseñar que, en este estudio, la indometacina era administrada en una infusión de 60 minutos en lugar de en bolo. Los efectos sobre la circulación esplácnica son más teóricos que prácticos. Un estudio sobre la influencia de la indometacina profiláctica apunta a un aumento del flujo renal y mesentérico tras su administración al reducir el shunt ductal (138), aunque en tandas prolongadas o asociada a corticoides aumenta la incidencia de ECN y perforación intestinal espontánea (88). En relación a la perfusión mesentérica, existe mucha controversia a la hora de alimentar a los

pacientes mientras se administra el tratamiento. En dos estudios recientes, la alimentación trófica durante el tratamiento médico no aumentó las complicaciones, y se consiguió aportes enterales totales en menos tiempo (139). Se ha intentado revertir los efectos de la oliguria transitoria que producen estos fármacos, que se piensa pueda influir en el empeoramiento respiratorio señalado en algunos estudios. Para ello, se ha evaluado la administración conjunta de diuréticos con indometacina, sobre todo la furosemida, sin resultados concluyentes (140). Con respecto al ibuprofeno, desplaza la bilirrubina de la albúmina y aumenta los casos de hiperbilirrubinemia (123), y se han descrito casos de hipertensión pulmonar grave con su uso profiláctico o muy precoz (141). Debido a los efectos secundarios de los fármacos, la terapia médica se contraindica en caso de que concurran las siguientes circunstancias:

Tabla 4: Contraindicaciones del tratamiento médico (AINEs)

<ul style="list-style-type: none">- Infección no controlada.- Hemorragia activa.- Trombocitopenia < 50000 plaquetas/mm³, o coagulopatía (se deben corregir antes de administrar el fármaco).- Sospecha o diagnóstico de ECN.- Insuficiencia renal (creatinina > 1.5-2 mg/dl u oliguria < 1-1.5 ml/kg/h).- Cardiopatía ductus-dependiente.- Precaución en situaciones de hipoxia-isquemia, como asfisia perinatal, CIR con o sin Doppler patológico, o situaciones de bajo gasto (evaluar riesgo-beneficio).

Hace pocos años se ha introducido el paracetamol como opción terapéutica para el cierre farmacológico del DAP, a partir de una observación de Hammerman et al (142), tratando con éxito a 5 pacientes con DAP con contraindicación o fallo del ibuprofeno. El paracetamol tiene evidentes ventajas con respecto a los AINE porque no tiene efecto vasoconstrictor periférico, y es un fármaco ya conocido como analgésico y antipirético, incluso en prematuros, con pocos efectos adversos usado a las dosis habituales. Desde esta observación han surgido más series de casos mostrando el éxito y la seguridad de esta intervención, sobre todo en casos de contraindicación o fallo del tratamiento habitual, y parece que funciona mejor en cursos de más de 3 días y con administración intravenosa (143, 144). Una reciente

revisión de la Cochrane (145) encuentra dos ensayos clínicos de baja-moderada calidad, con 250 pacientes incluidos, que comparan el tratamiento con paracetamol oral con el ibuprofeno oral, y que muestran equivalencia en cuanto al cierre del DAP, con menor necesidad de oxígeno y menores cifras de bilirrubina en favor del paracetamol. Las dosis habitualmente usadas son de 10-15 mg/kg/dosis, en 3-4 dosis diarias, y no se han encontrado eventos adversos importantes, aunque esta revisión de la Cochrane alerta sobre la eventual alteración del desarrollo neurológico secundaria al paracetamol, observada en ratones.

2. Tratamiento quirúrgico:

También está por definir el papel del tratamiento quirúrgico. La última revisión de la Cochrane comparando el tratamiento quirúrgico con el tratamiento médico en pacientes sintomáticos incluye un único trabajo, realizado sobre 154 pacientes que se encontraban con soporte respiratorio, que compara el tratamiento quirúrgico con el tratamiento con indometacina. No encuentra diferencias en cuanto a mortalidad, DBP, ECN, o HIV, pero sí en cuanto a neumotórax y ROP en el grupo quirúrgico (146). El estudio tiene ya 30 años de antigüedad, y en este tiempo la práctica clínica ha cambiado mucho en las UCIN, por lo que los resultados son difícilmente extrapolables. Un meta-análisis más reciente, del año 2014, analiza 39 estudios de cohortes y un ensayo clínico (147), y concluye que la ligadura del DAP se asocia a menor mortalidad, aunque a mayor riesgo de alteración del neurodesarrollo, DBP, y ROP grave, no encontrando diferencias en cuanto al resultado compuesto de muerte y/o alteración en el neurodesarrollo. Sin embargo, estas conclusiones se ponen en duda, dada la escasa cantidad de estudios que tengan en cuenta los sesgos de supervivencia e indicación, es decir, que los pacientes que se operan suelen estar más graves y sobreviven tras la intervención. Aunque también hay que tener en cuenta que la cirugía tiene complicaciones inherentes, y que se describen hechos que pueden explicar esta morbilidad, como el síndrome post-quirúrgico (148).

El síndrome post-quirúrgico cardíaco se define como la necesidad de instaurar o aumentar el soporte hemodinámico y/o respiratorio en las 8-24 horas siguientes a la cirugía del cierre del DAP, motivado por la eliminación brusca del shunt izquierda-derecha, lo que provoca una reducción de la precarga y una disfunción cardíaca por aumento de la postcarga, que conduce a una disminución del gasto cardíaco izquierdo con hipotensión secundaria (127). Un estudio evaluó el rol de las hormonas adrenales en el desarrollo de la hipotensión post-quirúrgica sobre 95 pacientes intervenidos (149). La incidencia global de hipotensión fue del 45%, y del 15% la resistente a aminos, asociándose esta última a una hipofunción adrenal.

Tras la cirugía no se ha demostrado una reducción global del volumen sanguíneo cerebral total, aunque sí que se modifican los flujos sistólicos y diastólicos, en un cerebro con capacidad de autorregulación inmadura, lo que podría contribuir al peor pronóstico neurológico de los pacientes intervenidos (127). La asociación con la DBP está menos clara, aunque podría estar relacionado con el desarrollo de parálisis de cuerda vocal izquierda por la lesión recurrencial, que es más frecuente de lo que se piensa, y el consiguiente síndrome aspirativo (148), o con el tiempo de exposición al DAP, según datos de nuevos estudios epidemiológicos. Estos encuentran una fuerte asociación entre el DAP y la DBP cuando la exposición al shunt ductal es de gran volumen y durante un tiempo prolongado, y llama la atención que cuando se estratifica el riesgo en función de estos parámetros, es decir, que se tiene en cuenta el tiempo de exposición al DAP y la gravedad del shunt en el análisis del riesgo, se pierde la relación de la DBP con el tratamiento quirúrgico (98, 99). Dos estudios observacionales recientes relacionan la intervención quirúrgica precoz a un mejor pronóstico frente a la intervención más tardía. Se trata de dos series de pacientes en las que el tratamiento quirúrgico se usa de rescate en aquellos casos de pacientes conectados a ventilación mecánica, con o sin soporte hemodinámico, cuando el tratamiento médico falla, situando en ambos el límite de tiempo en 3 semanas. El estudio de Fonseca (150) es monocéntrico, con una serie corta de 41 pacientes, en la que el tratamiento precoz

se relaciona con menor DBP, HIV, fallo renal y mejor desarrollo neurológico, mientras que el estudio de Ibrahim (151) se llevó a cabo en dos centros, englobando 120 pacientes, y en este caso el tratamiento precoz asoció menor tiempo de ventilación mecánica, menor uso de oxígeno, y menor tiempo en alcanzar aportes totales de nutrición enteral, sin existir diferencias en otra morbimortalidad.

Todos estos datos, junto al riesgo de complicaciones inherente a toda cirugía, han hecho que, de manera empírica, el tratamiento quirúrgico se reserve para los casos en los que el tratamiento médico no es efectivo o está contraindicado (150).

Otras cuestiones concernientes a la cirugía se refieren a la técnica en sí. Se han descrito dos tipos de abordaje, el convencional mediante toracotomía abierta, y la toracoscopia videoasistida (VATS), sin observar diferencias significativas en cuanto al resultado, aunque la VATS parece que disminuye el dolor post-quirúrgico (152). Aunque se le siga llamando ligadura del DAP, hoy día lo que se hace de forma mayoritaria es colocar un clip, ya que este proceder es más sencillo y se asocia a tiempos quirúrgicos menores y probablemente menor morbilidad (153). También es objeto de debate el lugar donde la intervención debe ser realizada, si en el quirófano o en la propia UCIN, ya que cada opción tiene sus ventajas e inconvenientes (154).

En los últimos tiempos, y probablemente por la tendencia actual a no tratar el DAP en el periodo neonatal, está aumentando el número de DAP en los lactantes prematuros, y se están perfeccionando las técnicas de cierre percutáneo del DAP, aunque aún existen importantes limitaciones técnicas en pesos de menos de 4-6 kg (155).

Estrategias terapéuticas

Hemos visto como los estudios observacionales asocian la incidencia del DAP al desarrollo de morbimortalidad, y que parece que esta asociación se incrementa cuando se estratifica al DAP como significativo o no en base a criterios

diagnósticos clínicos y/o ecográficos, mientras que la evolución de los pacientes con DAP pequeños y shunt escaso es similar a la observada en aquellos que no tienen DAP (112). Sin embargo, estos estudios, por su naturaleza, no nos ofrecen una relación de causalidad, y el análisis de la evidencia disponible en relación a las diferentes estrategias terapéuticas adoptadas hasta la fecha, no muestra ninguna prueba de que exista una reducción de la mortalidad o de las secuelas a largo plazo inherentes a la prematuridad (156). Este hecho ha supuesto el desarrollo de la teoría de que el DAP es un hallazgo fisiológico de la prematuridad y que se produce como mecanismo adaptativo en aquellos pacientes con patología grave, y que, por tanto, no precisaría tratamiento específico (157, 158). Así, hoy día, la existencia de un DAP se afronta de manera muy distinta entre los diferentes países, entre las diferentes unidades e incluso entre los mismos profesionales de la unidad (159-161), y conviven las estrategias más agresivas hasta las más conservadoras, en la que no se pone ningún tipo de tratamiento (162). La diferencia estriba en el momento de la evaluación del paciente y de la instauración del tratamiento, así como en el número de pacientes a tratar. Cada una tiene sus fundamentos teóricos.

1. **Cierre profiláctico:**

Esta es la estrategia más estudiada de todas, y es la única que hasta la fecha ha demostrado algún tipo de beneficio, aunque sea a corto plazo. El tratamiento profiláctico se basa en administrar tratamiento con el objeto de cerrar el DAP en las primeras 24 horas de vida (idealmente en las primeras 6-12 horas), con objeto de cerrar el DAP antes de que tenga efecto patológico. Se han hecho estudios tanto con tratamiento médico (indometacina e ibuprofeno), como quirúrgico.

La Cochrane revisó por última vez en 2010 el uso profiláctico de la indometacina, encontrando 19 estudios de buena calidad en los que se incluyen 2872 pacientes (163). Esta revisión demuestra que la indometacina profiláctica reduce la incidencia del DAP sintomático, de tratamiento quirúrgico posterior, y de HIV grave, aunque no muestra diferencia en cuanto a la mortalidad ni en cuanto a

alteraciones en el neurodesarrollo a los 18 y 36 meses. Dentro de los estudios analizados el más importante de largo es el Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP) (164), que incluye 1202 prematuros extremos. Análisis posteriores de este estudio encontraron, además de la reducción en la incidencia de HIV grave, una disminución significativa de la hemorragia pulmonar grave (165), y un aumento de la DBP en los prematuros a los que se administró indometacina profiláctica y que posteriormente se comprobó que tenían el DA cerrado (166). Este último hallazgo también se correlaciona con un estudio retrospectivo reciente, en el que la profilaxis con indometacina se muestra como factor de riesgo independiente para presentar mayor tiempo de soporte respiratorio (167). Las causas por las que a pesar de reducir un 30% (del 13% al 9%) la incidencia de HIV grave no mejora el pronóstico neurológico a largo plazo no están claras, aunque se han achacado problemas metodológicos en el estudio TIPP (168).

Los estudios realizados con ibuprofeno administrado de forma profiláctica muestran que existe una reducción de la incidencia de DAP en el día 3, de la necesidad posterior de tratamiento tanto médico como quirúrgico de rescate, aunque a expensas de producir afectación de la función renal, y no encuentran diferencias en la incidencia de mortalidad, HIV o DBP. En el grupo control se observó una tasa de cierre espontáneo del 58% (169). Además, se reportan casos de hipertensión pulmonar grave con el uso profiláctico o muy precoz del ibuprofeno (141).

Únicamente existe un estudio bien realizado sobre la ligadura quirúrgica profiláctica, que incluye a 84 pacientes. En el grupo quirúrgico se obtiene una reducción de la incidencia de ECN, sin encontrar diferencias en mortalidad, HIV grave, DBP o ROP (170). Un análisis posterior de este estudio también encontró una mayor proporción de DBP en el grupo tratado (171).

Tras estas evidencias se empezó a abandonar esta estrategia profiláctica, ya que exponía a tratamientos innecesarios a muchos niños cuyos DA se iban a cerrar

espontáneamente (aproximadamente el 60% de los casos), y se recomendó no realizar más estudios con el mismo diseño.

2. **Cierre presintomático:**

Esta estrategia se basa en realizar un screening ecocardiográfico a los recién nacidos con más riesgo de desarrollar DAP y tratar los que mantengan abierto el DAP antes de que desarrollen síntomas derivados. Es una forma de seleccionar los pacientes a los que se les administra tratamiento, frente a la estrategia profiláctica universal. Para diferenciarla de esta, se realiza una vez pasadas las primeras 24 horas de vida, y puede demorarse hasta los 3 días de vida, que se considera el tiempo en el que el DAP se hace sintomático. En este sentido, hay diferencias entre lo que se considera sintomático o no, ya que clásicamente se han utilizado síntomas como soplo, pulsos saltones, etc., signos que hoy día se sabe que no son los más fiables a la hora de predecir el pronóstico, ya que no denotan gravedad, frente a la necesidad de soporte respiratorio o hemodinámico, que sí lo hacen, y además son más sugerentes de repercusión clínica importante.

Los pacientes seleccionados en esta estrategia suelen ser prematuros extremos, es decir, menores de 1000 g, y/o 28 semanas de gestación, y algunos más maduros con otros factores de riesgo, como ausencia de corticoides antenatales, presencia de corioamnionitis, etc.

La última revisión de la Cochrane en 2003 incluye 3 estudios pequeños que incluyen 97 pacientes, todos tratados con indometacina, que únicamente reportan información a corto plazo. Son estudios muy heterogéneos, y alguno de ellos incluso puede considerarse que requiere síntomas para la inclusión (156). En ellos, se observa una reducción en el desarrollo de DAP sintomático y en el uso de oxígeno, sin encontrar diferencias en cuanto a otra morbimortalidad (172). Otros estudios con ibuprofeno obtuvieron similares resultados aparentemente con menos efectos adversos a nivel de flujos sistémicos, cerebral y visceral, sin poder obtener

tampoco otras diferencias en cuanto a morbimortalidad ni disponer de datos a largo plazo (130). No existen estudios que evalúen el cierre quirúrgico en esta etapa.

Estudios observacionales ponen de manifiesto que la presencia de un DAP en el día 3 se relaciona con una mayor morbimortalidad, de forma directamente proporcional a la repercusión hemodinámica de este (98, 112). Otro reciente estudio observacional (110) compara una cohorte de prematuros de menos de 29 sg en la que se utiliza una estrategia de screening ecocardiográfico precoz (< 3 días), con otra cohorte manejada con una estrategia sintomática, encontrando menor mortalidad y menor incidencia de hemorragia pulmonar en la cohorte expuesta al screening, sin encontrar diferencias en cuanto a la incidencia de ECN, DBP, o HIV graves. Otro argumento que apoya el cierre precoz del DA es que la eficacia de los inhibidores de la COX es mayor cuando se compara con el tratamiento tardío, aunque en ocasiones se han reportado mayores eventos adversos usando esta opción terapéutica (173, 174).

Comparada con la estrategia profiláctica, la estrategia presintomática también disminuye la incidencia de DAP y necesidad de ligadura posterior, pero no existe suficiente evidencia de que mejore los resultados, sobre todo los que se refieren a corto plazo, en términos de incidencia de HIV grave y hemorragia pulmonar, debido a que en algunos pacientes los efectos del DAP se hacen evidentes antes de los 3 días de vida, tiempo máximo considerado para esta estrategia (156). Por este motivo, se diseñó un ensayo clínico, el DETECT trial, en el que se evaluó el tratamiento selectivo con indometacina de manera profiláctica (o presintomática muy precoz). A todos los prematuros menores de 29 sg se les realizó una ecocardiografía a las 6-12 horas de vida; los que tenían un DA pequeño (< 1.8 – 1.3 mm, en función de las horas de vida), constrictivo, no se trataban, y los que tenían un DA mayor, eran aleatorizados a recibir tratamiento con indometacina o placebo. Aunque el estudio tuvo que ser suspendido precozmente por desabastecimiento de indometacina intravenosa, parece que en el grupo de intervención habría una

reducción significativa de DAP posterior y de hemorragia pulmonar precoz, y una tendencia a menor HIV, no habiendo diferencia en mortalidad (175).

3. Cierre sintomático, tanto precoz (1-3 días) como tardío (7-10 días):

Existe poca evidencia científica que soporte esta disquisición. Los estudios más antiguos reportaban beneficios a la terapia precoz frente a la tardía (60). Sin embargo, en otros estudios más recientes, ya en la época de los corticoides prenatales y la administración de surfactante precoz con ventilación no invasiva, parece que la terapia retardada (7 días frente a 3 días) podría ofrecer mejores resultados (173). Sin embargo, esto último tampoco está del todo claro, ya que los estudios están llenos de sesgos y no aportan evidencia definitiva (176). Otro estudio, en esta ocasión realizado con ibuprofeno, refiere una peor evolución en caso de la terapia precoz sobre la tardía, aunque los criterios de entrada en este estudio se basan en los datos clínicos clásicos (177). No está evaluada la espera más allá de 14 días, aunque diferentes estudios observacionales asocian un mayor tiempo de exposición a un DAP-HS al desarrollo de muerte y/o DBP (98, 99).

4. Tratamiento conservador:

Quienes abogan por no usar los tratamientos habituales se basan en la falta de evidencia científica acerca de su utilidad en mejorar el pronóstico de los prematuros, en su falta de seguridad y en la tendencia del DAP al cierre en la mayoría de prematuros menores a 1500 g de forma espontánea con el paso del tiempo. Este tipo de estrategia tiene el inconveniente de que no ha sido evaluada en ensayos clínicos controlados, ya que la mayoría de estudios en los que se ha utilizado un grupo control con placebo, ha habido un cruce y finalmente se ha empleado algún tipo de tratamiento, por lo que lo que realmente se ha evaluado es una terapia en un tiempo más precoz con otra más tardía (129, 156). El único ensayo clínico que he encontrado controlado realmente con placebo, sin ningún tratamiento de rescate, tiene más de 35 años, y por tanto los datos no son muy extrapolables a

la práctica actual, pero aún así mostraba un aumento de mortalidad, ventilación mecánica, ECN y ROP en el grupo no tratado (178).

El tratamiento conservador se basa en soportar la sobrecarga de volumen pulmonar mediante la optimización del manejo ventilatorio (aumento de presión y disminución del tiempo inspiratorio), restricción moderada de líquidos, optimización de hematocrito ($> 50\%$), y tratamiento de la insuficiencia cardíaca con diuréticos, digoxina o captopril, además de otras medidas como la cafeína precoz, o la prevención de infecciones, hasta que se produzca el cierre de forma natural (179). Sin embargo, ya hemos visto como el uso de furosemida, y también otros diuréticos como las tiazidas, estimulan la producción de PGs y pueden dificultar el cierre del DAP.

Cada vez son más las series publicadas en las cuales se opta por dejar el DAP a libre evolución, con datos no concluyentes en cuanto al empeoramiento de la morbimortalidad. Mientras hay series que reportan similares resultados a los grupos históricos o a los resultados conjuntos de diversas redes de información (180), hay otras que, aunque no ofrecen grupo de comparación, reportan una morbimortalidad no despreciable (181).

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

El DAP es una de las co-morbilidades más frecuentes en la prematuridad, afectando a los niños menores de 32 semanas de gestación y/o con peso menor a 1500 g al nacer, y especialmente a los prematuros extremos, es decir, los nacidos antes de las 28 semanas, o de extremado bajo peso (menos de 1000 g). A pesar de que existen varios estudios que relacionan el DAP con el desarrollo de morbimortalidad, hay un gran debate en torno a que el DAP sea el responsable directo. Las causas de que esto ocurra son variadas, y entre ellas se encuentran que los estudios disponibles son antiguos y difícilmente extrapolables a la práctica clínica actual, que adolecen de calidad, y que presentan una gran heterogenicidad en los pacientes seleccionados y en las estrategias adoptadas. Además, la evidencia científica no avala ninguna de las estrategias encaminadas a cerrar el DAP. Por tanto, en la actualidad se sigue debatiendo cuál es la mejor estrategia para manejar los prematuros con un DAP.

En nuestro hospital, durante la última década, hemos evolucionado por distintas políticas respecto al manejo del DAP. Inicialmente, se realizaba una profilaxis con indometacina (0,1 mg/kg/día, cada 24 horas, durante 3-6 días), iniciándola hacia las 20 horas de vida, en una población seleccionada de alto riesgo de DAP (< 1000 g en ventilación mecánica, excluyendo los CIR). Posteriormente, tras el desabastecimiento de la indometacina intravenosa, se comenzó a realizar un screening ecocardiográfico sistemático en torno a las 24 horas de vida, pasando a tratar con ibuprofeno intravenoso (10-5-5 mg/kg, en dosis separadas 24 horas). La aparición de casos de HTP asociados al uso precoz del ibuprofeno nos hizo retrasar el momento del screening. Finalmente llegamos al periodo actual, en el que se incluyen las fechas en las que hemos realizado el presente estudio, en el que venimos adoptando un abordaje mixto, con ecocardiografía sistemática en torno a las 48 horas de vida en los niños < 1000 g y/o 28 semanas, para tratar en fase presintomática, y una actitud más conservadora en niños más maduros, realizando estudio ecocardiográfico ante los primeros síntomas, y tratando según los hallazgos.

En los últimos años están surgiendo nuevas opciones diagnósticas y terapéuticas, como los biomarcadores, el uso del paracetamol, o los dispositivos intravasculares para el cierre del DAP.

Todo esto hace que sea de especial interés la recogida de datos con respecto a la situación actual del manejo del DAP en una UCIN de tercer nivel, tanto para aportar a la comunidad científica los resultados de nuestra estrategia, como para conocer los datos propios y compararlos con otros hospitales de nuestro entorno. En este sentido la pertenencia de nuestra UCIN a la red SEN1500 nos permitirá realizar un benchmarking que sitúe nuestros resultados en relación a otros hospitales de similares características. Esta recogida de datos también nos será útil para valorar la necesidad de implantar nuevas medidas diagnóstico-terapéuticas en la práctica diaria, tener un punto de partida para comparar el efecto de los eventuales cambios introducidos y, finalmente, para plantear hipótesis de trabajo futuro.

OBJETIVOS

Objetivo general

Describir la situación actual respecto al manejo del ductus arterioso en nuestra unidad neonatal, una unidad de nivel III, evaluando FR y relación con la morbimortalidad.

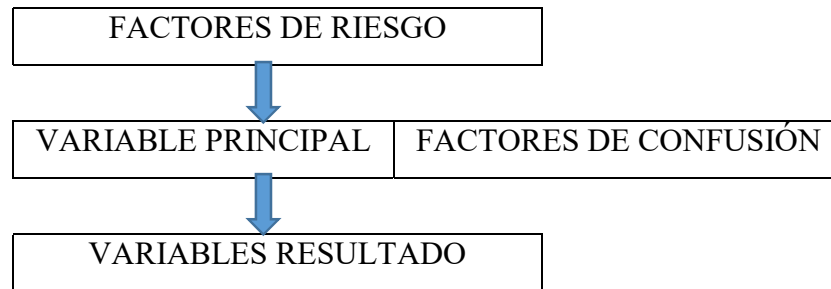
Objetivos específicos

1. Describir la incidencia de DAP y DAP-HS, y los FR asociados.
2. Describir la incidencia de reapertura del DAP-HS, y los FR asociados.
3. Analizar los FR asociados a recibir tratamiento con ibuprofeno, la respuesta al mismo, y los efectos adversos.
4. Analizar los FR asociados a recibir tratamiento quirúrgico, y los efectos adversos, incluyendo la incidencia de SPQ y los FR asociados.
5. Analizar la morbimortalidad asociada al DAP-HS, a la reapertura del DAP-HS, al tratamiento médico, al tratamiento quirúrgico, y al SPQ.
6. Relacionar nuestros resultados con los de hospitales de nuestro entorno (benchmarking).
7. Proponer mejoras en la actitud diagnóstico-terapéutica.

METODOLOGÍA

DISEÑO

Estudio analítico observacional, de carácter retrospectivo. Dependiendo del objetivo a evaluar, la variable principal actuará como dependiente o como independiente:



Posteriormente se procederá a hacer un benchmarking o comparación de los resultados obtenidos con otros hospitales de nuestro entorno y de características similares (> 50 ingresos anuales de niños < 1500 g), pertenecientes a la red nacional SEN1500.

AMBITO DE ESTUDIO

Unidad de Neonatología del Hospital Materno-Infantil Regional de Málaga, catalogada como de tercer nivel. La actitud diagnóstico-terapéutica de la unidad con respecto al manejo del DAP es activa. Actualmente se emplea una estrategia mixta, presintomática en aquellos prematuros de más riesgo (sobre todo menores de 28 sg y/o 1000 g al nacer), haciendo un screening ecocardiográfico, y en los demás se emplea una estrategia sintomática en caso de clínica sospechosa de DAP-HS. Se valora el tratamiento en función de los hallazgos ecográficos (sobre todo tamaño del DAP, ratio AI/Ao, y robo diastólico en aorta descendente), el grado de madurez y la repercusión clínica. En aquellos casos en los que se observa buena respuesta (cierre total o parcial), o en aquellos con efectos secundarios (gastrointestinales, renales, etc.) se discontinua la terapia.

PERIODO DE ESTUDIO

Años 2013 y 2014.

SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

1. Todos los recién nacidos prematuros menores de 1500 g al nacer.
2. Todos los recién nacidos menores de 32 semanas y 1800 g al nacer.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

1. Existencia de cualquier patología que condicione la incidencia o evolución del DAP: síndromes malformativos, cardiopatías, infecciones connatales.
2. Muerte precoz (< 24 horas).

OBTENCIÓN DE LOS DATOS

Revisión de historias clínicas de los sujetos a estudio, con elaboración de una tabla de variables de interés, para su posterior descripción y análisis.

DEFINICIÓN DE VARIABLES (Tabla 5)

Tabla 5.1. Variables de filiación, demográficos y somatométricos.

VARIABLE	VALORES	TIPO
Número de identificación (ID)	Número	Cadena
Fecha de nacimiento	Fecha	Cuantitativa
Sexo	Varón	Dicotómica
	Mujer	
Edad gestacional	Medida	Cuantitativa
Peso al nacer	Medida	Cuantitativa
Peso al nacer (Categorizado en intervalos de 250 g)	< 750 g	Ordinal
	751 – 1000 g	
	1001 – 1250 g	
	1251 – 1500 g	
	> 1500 g	

Tabla 5.2. Variables relacionadas con la gestación.

VARIABLE	VALORES	TIPO
Gestación múltiple	Feto único	Dicotómica
	Múltiple	
Diabetes mellitus	No	Dicotómica
	Sí	
Corioamnionitis	No	Dicotómica
	Sí	
Corticoides antenatales	No	Ordinal
	Parcial (1 dosis)	
	Completa (2 dosis)	
Sulfato de Magnesio	No	Dicotómica
	Sí	
CIR	No	Dicotómica
	Sí	
Tipo de parto	Vaginal	Dicotómica
	Cesárea	

Tabla 5.3. Variables relacionadas con la morbilidad precoz.

VARIABLE	VALORES	TIPO
Síndrome de distrés respiratorio (1)	No	Dicotómica
	Sí	
Surfactante	No	Dicotómica
	Sí	
Gravedad del SDR (1)	No	Ordinal
	Leve	
	Moderado	
	Grave	
Hipertensión pulmonar (2)	No	Dicotómica
	Sí	
Sepsis vertical (sospecha o confirmada)	No	Dicotómica
	Sí	
Hemorragia intraventricular	No	Dicotómica
	Sí	
HIV (grado, según Papile)	< Grado 2	Dicotómica
	> Grado 3 / Infarto	
Hemorragia pulmonar (3)	No	Dicotómica
	Sí	
Perforación intestinal focal	No	Dicotómica
	Sí	
<p>(1) Gradación del SDR:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Leve: CPAP o VM < 6 horas, y FiO₂ > 0.3 o administración de 1 dosis de surfactante. - Moderado: VMC > 6 horas, y máximo 1 dosis de surfactante. - Grave: VAFO, o administración de 2 dosis de surfactante. <p>(2) Posterior al ibuprofeno (podría relacionarse con la administración del ibuprofeno).</p> <p>(3) Implica aumento de soporte respiratorio, hemodinámico, o necesidad de hemoderivados.</p>		

Tabla 5.4. Variables relacionadas con la morbilidad tardía.

VARIABLE	VALORES	TIPO
ECN (1)	No / Grado 1	Dicotómica
	> Grado 2	
Sepsis nosocomial (2)	No	Dicotómica
	Sí	
Días de VM	Medidas	Cuantitativa
Displasia broncopulmonar (3)	No	Dicotómica
	Sí	
DBP (gravedad) (3)	No / O2	Dicotómica
	Presión	
Leucomalacia periventricular	No	Dicotómica
	Sí	
Retinopatía de la prematuridad	No / Grado 1	Dicotómica
	> Grado 2	
Muerte	No	Dicotómica
	Sí	
Muerte (fecha)	Fecha	Cuantitativa
(1) Clasificación de Bell. (2) Confirmada, o aumento de RFA. (3) Necesidad de soporte u O2 a las 36 sg corregidas (situación basal).		

Tabla 5.5. Variables relacionadas con el DAP y su tratamiento de forma global.

VARIABLE	VALORES	TIPO
Ductus arterioso persistente	No	Dicotómica
	Sí	
Administración de Ibuprofeno global	No	Dicotómica
	Sí	
Cirugía global (1)	No	Nominal
	Precoz (< 14 días)	
	Tardía (> 14 días)	
Síndrome post-quirúrgico (2)	No	Dicotómica
	Sí	
(1) Precoz se refiere a la que se realiza tras el fallo del tratamiento médico en el primer diagnóstico de DAP-HS, mientras que tardía es la que se realiza tras la reapertura de éste. (2) Necesidad de ventilación mecánica (o aumento del soporte en intubados previamente) > 12 horas, o necesidad de drogas vasoactivas, tras la ligadura del DAP.		

Tabla 5.6. Variables relacionadas con el DAP-HS y su tratamiento.

VARIABLE	VALORES	TIPO
DAP-HS (1)	No	Dicotómica
	Sí	
Administración de ibuprofeno	No	Dicotómica
	Sí	
Número de dosis de ibuprofeno	Medida	Cuantitativa
Tandas de ibuprofeno	1 (< 3 dosis)	Dicotómica
	2 (> 4 dosis)	
Día de inicio de ibuprofeno	Medida	Cuantitativa
Respuesta del DAP	Cierre	Ordinal
	No HS	
	Persiste HS	
Forma de cierre	Muerte previa	Nominal
	Espontáneo	
	Ibuprofeno (1 tanda)	
	Ibuprofeno (2 tandas)	
	Cirugía	
Fallo del tratamiento médico	No	Dicotómica
	Sí	
(1) Tamaño > 1.5-2 cm, o ratio AI/Ao > 1.5, o robo diastólico en aorta descendente.		

Tabla 5.7. Variables relacionadas con la reapertura del DAP-HS y su tratamiento.

VARIABLE	VALORES	TIPO
Reapertura de DAP-HS	No	Dicotómica
	Sí	
Administración de Ibuprofeno	No	Dicotómica
	Sí	
Número de dosis de ibuprofeno	Medida	Cuantitativa
Tandas de ibuprofeno	1 (< 3 dosis)	Dicotómica
	2 (> 4 dosis)	
Respuesta del DAP	Cierre	Ordinal
	No HS	
	Persiste HS	
Forma de cierre	Muerte previa	Nominal
	Espontáneo	
	Ibuprofeno (1 tanda)	
	Ibuprofeno (2 tandas)	
	Cirugía	

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los valores de las variables continuas se resumen a través de sus correspondientes medias, desviación típica, y rango de valores (máximo y mínimo). La normalidad de la distribución se comprobó mediante los test de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk. Las variables categóricas se presentarán en frecuencias absolutas y frecuencias relativas.

En el análisis bivariante se utilizó el estadístico t de Student o ANOVA de 1 factor para comparar medias de muestras independientes. Las variables cuantitativas continuas se compararon mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Las variables cualitativas mediante el estudio de Chi cuadrado, o bien el test de Fisher para muestras pequeñas.

Para el análisis multivariante se han construido modelos de regresión. Para ello se utilizaron las variables independientes que presentaron valores de $p < 0.15$ en el análisis bivariante, junto a las que podían estar relacionadas con la variable dependiente por conocimientos teóricos. Se realizó un análisis de colinealidad previo a la elaboración de los modelos, y se evaluó la validez mediante la estimación de su bondad de ajuste. Se consideró significativa una $p < 0.05$.

Para las variables dependientes dicotómicas se construyen modelos de regresión logística binaria. La validez se evaluó mediante la estimación de su bondad de ajuste con el test de Hosmer-Lemeshow. La magnitud de la asociación entre las variables explicativas del modelo y la variable dependiente se expresa en forma de OR y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%.

Para las variables dependientes cuantitativas continuas se construyen modelos de regresión lineal múltiple. La validez se evaluó mediante la estimación de su bondad de ajuste con el estadístico R2 corregido.

El programa estadístico empleado para todo ello ha sido el SPSS 20.0.

ASPECTOS ÉTICOS

Se trata de un estudio descriptivo de tipo retrospectivo, con recogida de datos de las historias clínicas de los pacientes, que han sido atendidos según la práctica clínica habitual, sin realizar ningún tipo de intervención específica sobre los mismos.

Para garantizar la confidencialidad de la información, todos los datos recogidos en este proyecto han sido registrados de forma anónima, siguiendo estrictamente las leyes y normas de protección de datos en vigor (Ley 41/2002 de 14 de noviembre; Ley 15/1999 de 15 de diciembre). Con el fin de proteger la confidencialidad de la información personal de los participantes se han tomado las siguientes medidas:

- Los datos que puedan identificar al paciente se mantienen separados del resto de la información recogida de la base de datos SEN1500, así como de la historia clínica.
- Cada caso del estudio contará con un número de identificación (ID), que es el que figura en las bases de datos.
- El análisis de la información se ha realizado siempre de forma agregada, no individual.
- Todos los investigadores implicados en el proyecto se comprometen a cumplir las normas necesarias para preservar la confidencialidad de la información facilitada por los participantes.

RESULTADOS

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LAS VARIABLES

Durante los años 2013 y 2014 ingresaron en la Unidad de Neonatología del Hospital Materno-Infantil Regional de Málaga un total de 371 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, de los cuáles se excluyeron 17 por presentar diversas circunstancias que podían influir en la incidencia y evolución “no habitual” del DAP asociado a la prematuridad (Tabla 6). Así pues, finalmente fueron incluidos para el análisis 354 pacientes.

Tabla 6. Relación de causas de exclusión.

PATOLOGÍA	NÚMERO DE CASOS
- Cromosomopatías	2 (Down, Patau)
- Cardiopatías congénitas	3
- Malformaciones pulmonares	2
- Malformaciones digestivas	1 (Gastrosquisis)
- Hidrops	2
- Encefalopatía quística	1 (Transfusión feto-fetal)
- Infección congénita	2 (CMV, toxoplasma)
- Miopatía	1
- Muerte muy precoz (< 24 horas)	3

Para la descripción y la exposición de los datos de las variables recogidas, se han estratificado los 354 pacientes de la cohorte en función del peso (en intervalos de 250 g), y se han elaborado varias tablas. Las tablas 7 a 9 muestran los datos epidemiológicos perinatales, y de morbilidad precoz y tardía.

Tabla 7. Datos epidemiológicos de las variables perinatales.

PESO (g)		< 750		751 – 1000		1001 - 1250		1251 - 1500		> 1500		TOTAL	
		N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexo	Mujer	24	53,3%	18	38,3%	32	46,4%	52	50,5%	44	48,9%	170	48,0%
	Varón	21	46,7%	29	61,7%	37	53,6%	51	49,5%	46	51,1%	184	52,0%
Gest. Múltiple		11	24,4%	14	29,8%	25	36,2%	45	43,7%	36	40,0%	128	37,0%
Diabetes Mellitus		3	6,7%	3	6,4%	3	4,3%	10	9,7%	13	14,4%	32	10,0%
Corioamnionitis		20	44,4%	11	23,4%	16	23,2%	19	18,4%	20	22,2%	86	24,3%
CTC	No	4	8,9%	8	17,0%	6	8,7%	19	18,4%	4	4,4%	41	11,6%
	Parcial	12	26,7%	4	8,5%	9	13,0%	12	11,7%	15	16,7%	52	14,7%
	Completa	29	64,4%	35	74,5%	54	78,3%	72	69,9%	71	78,9%	261	73,7%
Sulfato de Mg		25	55,6%	20	42,6%	26	37,7%	28	27,2%	13	14,4%	112	31,6%
CIR		16	35,6%	13	27,7%	25	36,2%	41	39,8%	2	2,2%	97	27,4%
Parto	Vaginal	13	28,9%	7	14,9%	9	13,0%	22	21,4%	33	36,7%	84	23,7%
	Cesárea	32	71,1%	40	85,1%	60	87,0%	81	78,6%	57	63,3%	270	76,3%
TOTAL		45		47		69		103		90		354	

Los datos concernientes al DAP y su tratamiento se muestran en la tabla 10.
El primer diagnóstico de DAP-HS en la 11 y la reapertura en la 12.

Tabla 8. Descripción de la morbilidad precoz.

PESO (g)	< 750		751 - 1000		1001 - 1250		1251 - 1500		> 1500		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
SDR	45	100%	39	83,0%	36	52,2%	44	42,7%	29	32,2%	193	54,5%
SDR grave	38	84,4%	27	57,5%	21	30,4%	20	19,4%	13	14,4%	119	33,6%
Surfactante	43	95,6%	32	68,1%	29	42,0%	31	30,1%	26	28,9%	161	45,5%
HTP	5	11,1%	1	2,1%	1	1,4%	0	0,0%	0	0,0%	7	2,0%
Sepsis vertical	6	13,3%	9	19,1%	10	14,5%	13	12,6%	18	20,0%	56	15,8%
HIV	19	42,2%	9	19,1%	2	2,9%	11	10,7%	6	6,7%	47	13,3%
HIV grave	10	22,2%	2	4,3%	1	1,4%	3	2,9%	2	2,2%	18	5,1%
Hem. Pulm.	3	6,7%	1	2,1%	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%	5	1,4%
PIE	7	5,6%	4	8,5%	1	1,4%	0	0,0%	0	0,0%	12	3,4%
TOTAL	45		47		69		103		90		354	

Tabla 9. Descripción de la morbilidad tardía.

PESO (g)	< 750		751 - 1000		1001 - 1250		1251 - 1500		> 1500		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ECN	0	0,0%	0	0,0%	1	1,4%	1	1,0%	0	0,0%	2	0,6%
Sepsis Nosoc.	42	93,3%	36	76,6%	38	55,1%	34	33,0%	17	18,9%	167	47,2%
DBP	25	55,6%	12	25,5%	5	7,2%	2	1,9%	0	0,0%	44	12,4%
DBP grave	4	8,9%	3	6,4%	0	0,0%	1	1,0%	0	0,0%	8	2,3%
Días VM	14,3 (+/- 14,1)		10,2 (+/- 15,4)		2,1 (+/- 7,1)		0,9 (+/- 2,4)		0,8 (+/- 2,9)		4,0 (+/- 9,7)	
LMPV	4	8,9%	3	6,4%	0	0,0%	2	1,9%	3	3,3%	12	3,4%
ROP > 2	25	55,6%	19	40,4%	10	14,5%	2	1,9%	0	0,0%	56	15,8%
Muerte	13	28,9%	7	14,9%	1	1,4%	1	1,0%	2	2,2%	24	6,8%
TOTAL	45		47		69		103		90		354	

Tabla 10. Descripción global del DAP y su tratamiento.

PESO (g)	< 750		751 - 1000		1001 - 1250		1251 - 1500		> 1500		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
Incidencia DAP	37	82,2%	31	66,0%	23	33,3%	22	21,4%	15	16,7%	128	36,2%
Solo conservador	4	10,8%	11	35,5%	3	13,0%	9	40,9%	9	60,0%	36	28,1%
Ibuprofeno	33	89,2%	20	64,5%	20	87,0%	13	59,1%	6	40,0%	92	71,9%
Cirugía	9	24,3%	11	35,5%	3	13,0%	1	4,5%	0	0,0%	24	18,7%
SPQ	7	77,8%	4	36,4%	1	33,3%	0	0,0%	-	-	12	50,0%
TOTAL	45		47		69		103		90		354	

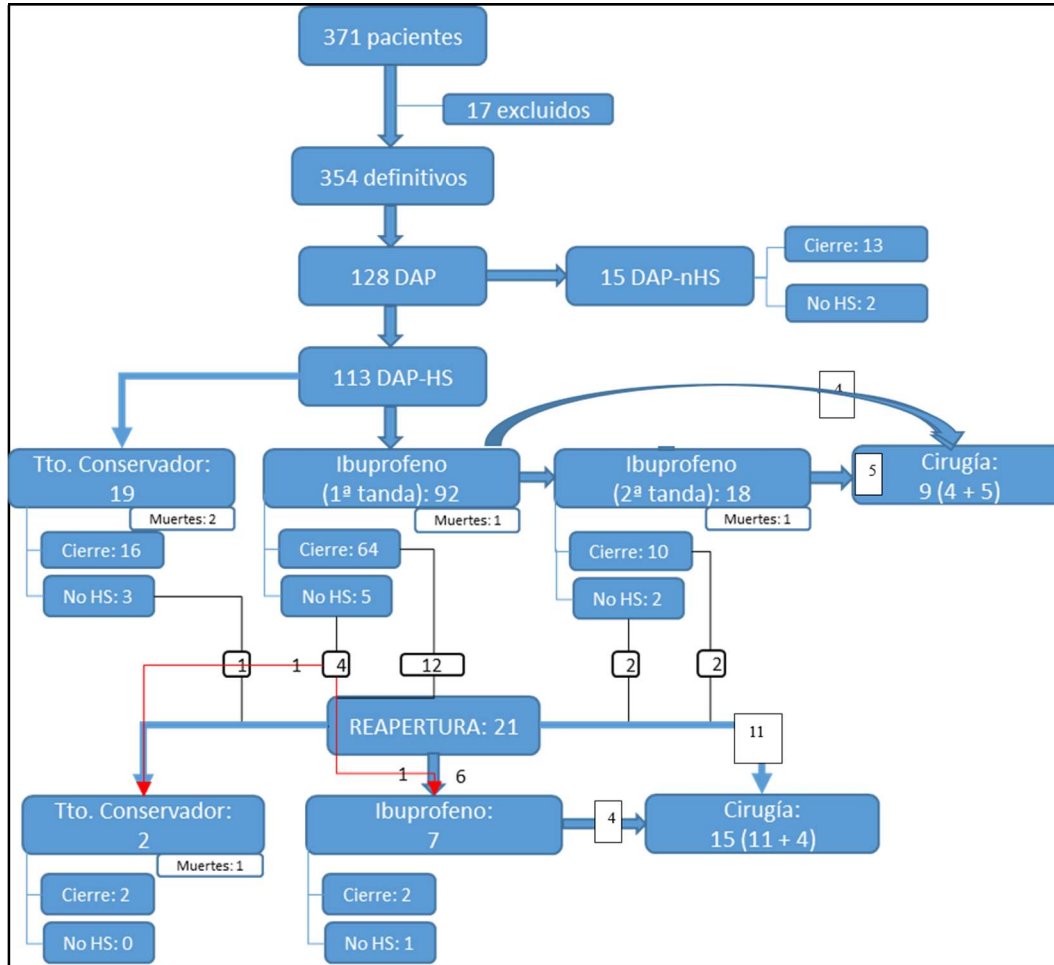
Tabla 11. Incidencia y tratamiento del primer diagnóstico de DAP-HS.

PESO (g)	< 750		751 - 1000		1001 - 1250		1251 - 1500		> 1500		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
DAP-HS	36	80,0%	26	55,3%	20	29,0%	18	17,5%	13	14,4%	113	31,9%
Ibuprofeno	33	91,7%	20	76,9	20	100,0%	13	72,2%	6	46,2%	92	81,4%
Nº dosis (m +/- D.S.)	2,7 (+/- 1,3)		2,6 (+/- 2,0)		3,1 (+/- 1,1)		2,0 (+/- 1,5)		1,5 (+/- 1,0)		2,5 (+/- 1,6)	
Día inicio (m +/- D.S.)	2,9 (+/- 1,0)		3,3 (+/- 1,2)		3,5 (+/- 1,0)		3,5 (+/- 1,2)		3,2 (+/- 1,0)		3,2 (+/- 1,1)	
Cirugía	3	8,3%	3	11,5%	2	10,0%	1	5,6%	0	0,0%	9	8,0%
SPQ	3	100%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	3	33,3%
Forma de cierre												
<i>Muerte</i>	2	5,6%	1	3,8%	0	0,0%	0	0,0%	1	7,7%	4	3,5%
Conservador	2	5,6%	5	19,2%	0	0,0%	5	27,8%	7	53,8%	19	16,8%
Ibuprofeno	29	80,6%	17	65,4%	18	90,0%	12	66,7%	5	38,5%	81	71,7%
1 tanda (< 3 dosis)	24	66,7%	14	53,8%	16	80,0%	11	61,1%	4	30,8%	69	61,1%
2 tandas (> 3 dosis)	5	13,9%	3	11,5%	2	10,0%	1	5,6%	1	7,7%	12	10,6%
Cirugía	3	8,3%	3	11,5%	2	10,0%	1	5,6%	0	0,0%	9	8,0%
Tipo de cierre												
Parcial	3	8,8%	4	16,0%	1	5,0%	1	5,6%	1	8,3%	10	9,2%
Total	31	91,2%	21	84,0%	19	95,0%	17	94,4%	11	91,7%	99	90,8%
TOTAL	45		47		69		103		90		354	

Tabla 12. Incidencia y tratamiento de la reapertura del DAP-HS.

PESO (g)	< 750		751 - 1000		1001 - 1250		1251 - 1500		> 1500		TOTAL	
	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
ReDAP-HS	7	22,5%	11	50%	2	11,1%	1	5,9%	0	0,0%	21	21%
Ibuprofeno	0	0,0%	5	45,5%	2	100,0%	0	0,0%	-	-	7	33,3%
Nº dosis (m +/- D.S.)	---		1,4 (+/- 1,6)		3,0 (+/- 0,0)		---		---		1,0 (+/- 1,5)	
Cirugía	6	85,7%	8	72,7%	1	50,0%	0	0,0%	-	-	15	71,4%
SPQ	4	66,7%	4	50,0%	1	100%	-	-	-	-	9	60,0%
Forma de cierre												
<i>Muerte</i>	1	14,3%	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	-	-	1	4,8%
Espontáneo	0	0,0%	1	9,1%	0	0,0%	1	100%	-	-	2	9,5%
Ibuprofeno	0	0,0%	2	18,2%	1	50,0%	0	0,0%	-	-	3	14,3%
1 tanda (< 3 dosis)	-	-	2	18,2%	1	50,0%	-	-	-	-	3	14,3%
2 tandas (> 3 dosis)	-	-	0	0,0%	0	0,0%	-	-	-	-	0	0,0%
Cirugía	6	85,7%	8	72,7%	1	50,0%	0	0,0%	-	-	15	71,4%
TOTAL	31		22		18		17		12		100	

Figura 1. Diagrama de flujo evolutivo del DAP y su tratamiento.



- ❖ De los 354 pacientes de la cohorte, en 128 se detectó la presencia de flujo ductal mediante ecocardiografía (36,2%), 15 de los cuales se catalogaron como nHS y 113 como HS.
- ❖ Los 15 pacientes cuyo DAP fue catalogado como nHS evolucionaron hacia el cierre sin recibir tratamiento médico o quirúrgico.
- ❖ De los 113 pacientes con DAP-HS, 19 de ellos recibieron tratamiento conservador, evolucionando todos ellos hacia al cierre total o parcial, y 92 iniciaron tratamiento con ibuprofeno.
 - Tras el inicio de la 1ª tanda de ibuprofeno, se produjeron 2 muertes, se consiguió el cierre total o parcial en 69 casos, y en el resto por ausencia de respuesta se indicó una 2ª tanda de ibuprofeno (18 pacientes), o se intervinieron quirúrgicamente (4 pacientes).
 - Tras la segunda tanda de ibuprofeno se produjo otra muerte y se cerraron 12 casos más, precisando cirugía otros 5 pacientes.
- ❖ Durante la evolución de los pacientes, se produjo la reapertura de un DAP-HS en 21 casos, 1 tras recibir tratamiento conservador previo, 16 tras una única tanda de ibuprofeno, y 4 tras dos tandas previas.
 - En dos casos se volvió a cerrar únicamente con tratamiento conservador.
 - En 7 casos se intentó una nueva terapia con ibuprofeno, con éxito en 3 pacientes y cirugía en otros 4.
 - En 11 pacientes se indicó directamente la cirugía tras el diagnóstico de reapertura.

Figura 2. Forma de cierre del primer diagnóstico de DAP-HS según PRN.

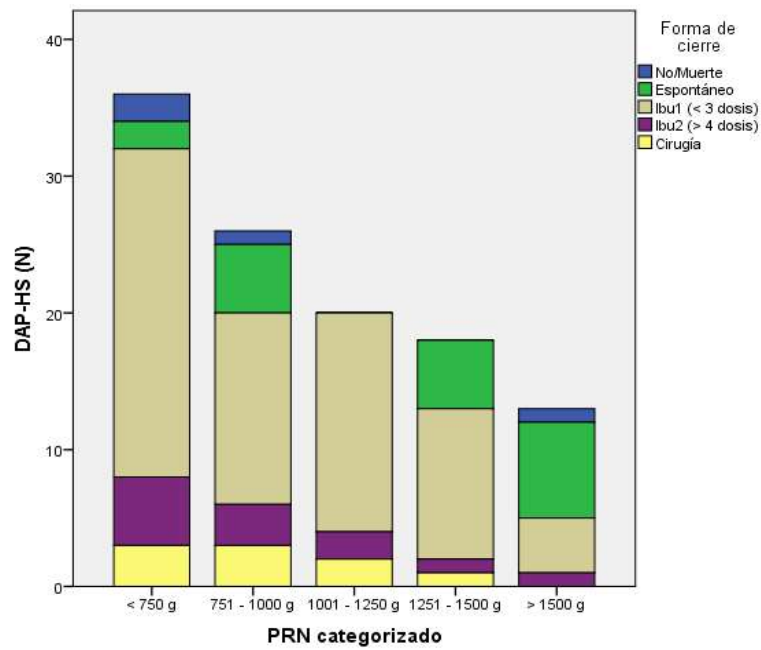
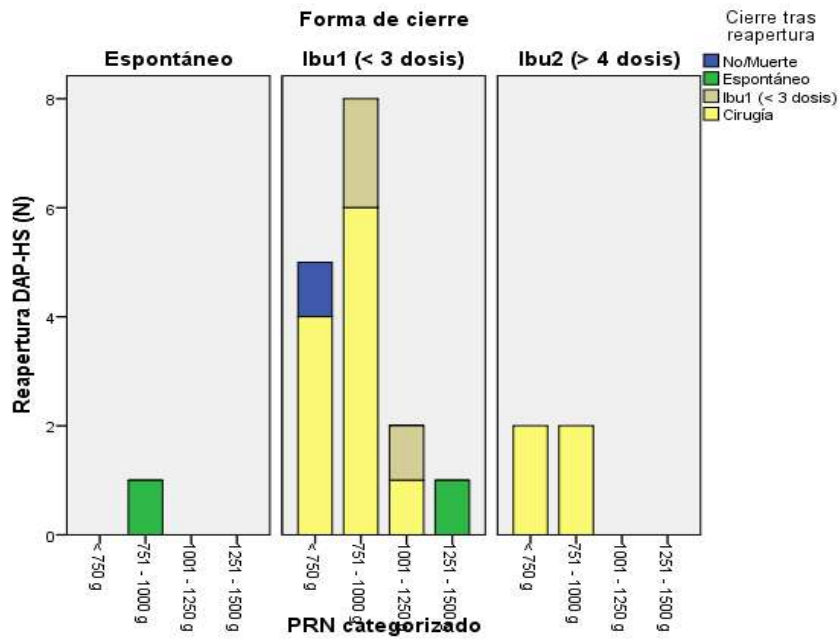


Figura 3. Forma de cierre de la reapertura del DAP-HS según el PRN.



RESULTADOS DE LOS OBJETIVOS DESCRIPTIVOS

Incidencia de DAP y DAP-HS y tratamiento del DAP-HS

1. INCIDENCIA DE DAP Y TRATAMIENTO GLOBAL:

- En 128 pacientes del total de la cohorte se detectó flujo ductal mediante examen ecocardiográfico, lo que supone un 36,2% de incidencia.
- Globalmente, el 28,1% de los DAP (HS o no) se manejaron de forma conservadora, el 71,9% recibieron tratamiento con ibuprofeno, y 18,7% fueron intervenidos quirúrgicamente.

2. INCIDENCIA DE DAP-HS: De esos 128 DAP, 113 fueron catalogados como DAP-HS, lo que supone un 31,9% del total de la cohorte.

3. TRATAMIENTO ADMINISTRADO Y FORMA DE CIERRE DEL DAP-HS: Obtenemos estos datos a partir de las tablas 9 y 11 y las figuras 1 y 2.

- Hasta el 16,8% de los casos se cierran utilizando únicamente un manejo conservador.
- Un 81,4% recibe ibuprofeno, incluyendo tanto los pacientes que se trataron justo después del diagnóstico como a los que tuvieron previamente un intervalo de tratamiento conservador. Responde satisfactoriamente el 71,7% de los pacientes (61,1% tras la primera tanda y 10,6% más tras la segunda).
- El 8% precisa cirugía para conseguir el cierre.
- Podemos considerar el éxito del tratamiento médico como la ausencia de cirugía (eliminando de la ecuación los pacientes fallecidos durante la evolución), por lo que sería del 91,7%.
- Y el éxito del tratamiento con ibuprofeno como la ausencia de cirugía sobre el total de pacientes tratados con ibuprofeno, por lo que sería del 88,1%. En la primera tanda es del 76,7% (69 de 90), y en la segunda del 70,6% (12 de 17).

Incidencia de reapertura del DAP-HS y tratamiento administrado

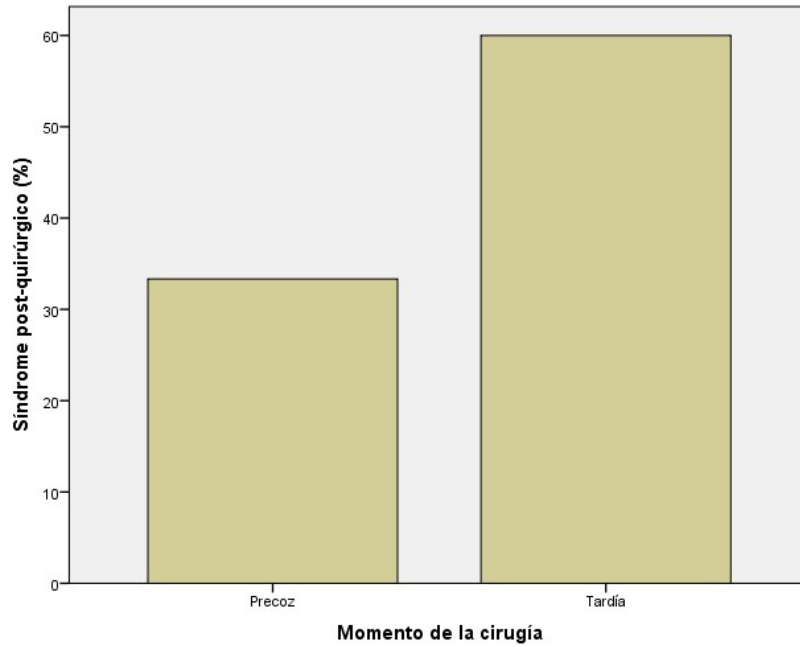
1. TASA DE REAPERTURA DEL DAP-HS: Para valorar la incidencia de la reapertura del DAP-HS, colocamos en el denominador los pacientes en riesgo, es decir, aquellos que han tenido un DAP-HS y no han fallecido ni han sido intervenidos quirúrgicamente para cerrar el DAP-HS. Un total de 21 sobre 100 pacientes en riesgo tienen una reapertura del DAP-HS, lo que supone un 21%.
2. TRATAMIENTO ADMINISTRADO Y FORMA DE CIERRE: Obtenemos estos datos a partir de la tabla 12 y las figuras 1 y 3.
 - En dos casos (9,5%) se volvió a cerrar únicamente con tratamiento conservador.
 - En 7 casos (33,3%) se intentó una nueva terapia con ibuprofeno, con éxito en 3 pacientes (14,3%). Por tanto, el éxito total del ibuprofeno es de 42,9%.
 - En 11 pacientes se indicó directamente la cirugía tras el diagnóstico de reapertura, para un total de 15 intervenciones quirúrgicas (71,4%).
 - El tratamiento médico se intentó en menos ocasiones (únicamente en el 42,9% de los casos), con un éxito del 55,6%.

Efectos secundarios asociados específicamente al tratamiento

1. IBUPROFENO → HTP: Se han registrado 7 casos de HTP en las 24 horas siguientes al inicio del tratamiento con ibuprofeno, lo que supone un 7,6% del total de pacientes tratados. En 5 de los casos, el ibuprofeno se había iniciado el 2º día de vida (antes de 48 horas).
2. CIRUGÍA → SPQ: Se han producido 12 casos de SPQ, lo que supone un 50% de los pacientes intervenidos. En los 9 pacientes intervenidos tras el primer diagnóstico de DAP-HS (cirugía precoz) se produjeron 3 casos de SPQ (33,3%), mientras que en los 15 pacientes intervenidos tras la reapertura (cirugía tardía) se produjeron 9 casos (60%).

La siguiente figura relaciona el porcentaje de SPQ y el momento de realizar la cirugía para el DAP-HS.

Figura 4. Porcentaje de SPQ en función del momento de la cirugía.



ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA INCIDENCIA DEL DAP-HS

Para analizar los factores de riesgo implicados en la incidencia del DAP-HS, se construyó un modelo de regresión logística binaria considerando como variable dependiente la incidencia de DAP-HS y como variables independientes sexo, EG, multiparidad, corioamnionitis, diabetes gestacional, administración de corticoides antenatales, sulfato de magnesio, diagnóstico de CIR, tipo de parto, gravedad del distrés respiratorio, y la infección vertical.

Tabla 13. Análisis bivariante y multivariante de las variables relacionadas con el DAP-HS

DAP-HS	ANÁLISIS BIVARIANTE				MULTIVARIANTE				
	No		Sí		p	OR	IC-95%	p	
	N	%	N	%					
Sexo varón	121	50,2%	63	55,7%	N.S.				
Gestación Múltiple	87	36,1%	44	38,9%	N.S.				
Diabetes Mellitus	24	10,0%	8	7,1%	N.S.				
Corioamnionitis	57	23,6%	29	25,7%	0,68	0,18	0,07 – 0,45	< 0,001	
CTC	No	23	9,5%	18	15,9%	0,17			N.S.
	Parcial	34	14,1%	18	15,9%				N.S.
	Completa	184	76,3%	77	68,1%				Refer.
Sulfato de Mg	67	27,8%	45	39,8%	0,03			N.S.	
CIR	76	31,5%	21	18,6%	0,01			N.S.	
Parto cesárea	179	74,3%	91	80,5%	N.S.				
SDR grave	44	18,3%	75	66,4%	< 0,001	3,6	1,7 – 7,4	< 0,001	
Sepsis vertical	37	15,4%	19	16,8%	N.S.				
	M	D.S.	M	D.S.	p				
EG	30,6	2,2	27,6	2,6	< 0,001	0,59	0,5 – 2	< 0,001	
PRN	1363,0	308,3	1025,2	359,6	< 0,001				

Después del análisis bivariante, las variables elegibles para el modelo fueron la administración de sulfato de magnesio, el CIR, el SDR grave, la EG y el PRN. Añadimos la corioamnionitis y la administración de corticoides prenatales como variables con relación teórica más fuerte según la evidencia científica. Por problemas de colinealidad entre la EG y el PRN se eliminó ésta última del modelo. La variable administración de sulfato de magnesio presentó un número elevado de valores perdidos (16,4%), aunque su inclusión o exclusión del modelo no afecta al resultado.

Encontramos que las variables que mejor explican la incidencia de DAP-HS son la EG, el distrés respiratorio moderado/grave, y la corioamnionitis. A igualdad de las demás variables, por cada semana más de gestación se reduce el riesgo de DAP-HS en un 41%, la presencia de SDR grave multiplica el riesgo por 3,6, y la presencia de corioamnionitis reduce el riesgo en un 82%.

Las siguientes figuras muestran gráficamente esta relación.

Figura 5. Porcentaje de DAP-HS en función de la EG.

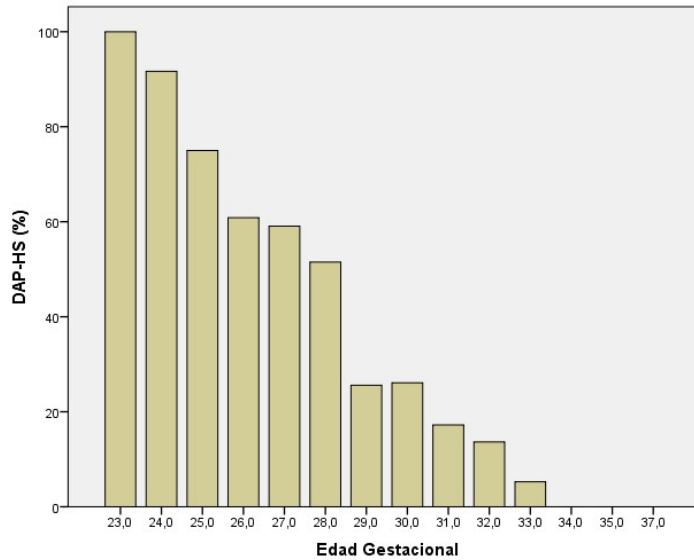


Figura 6. Porcentaje de DAP-HS en función del PRN.

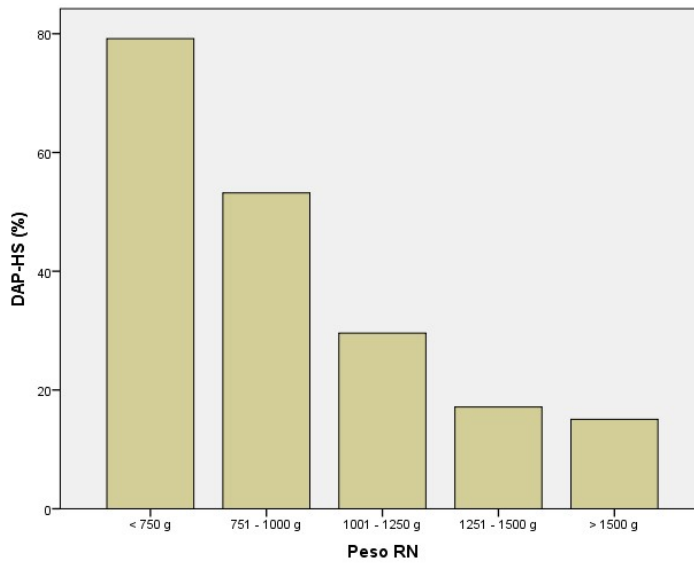


Figura 7. Porcentaje de DAP-HS en función de la gravedad del SDR.

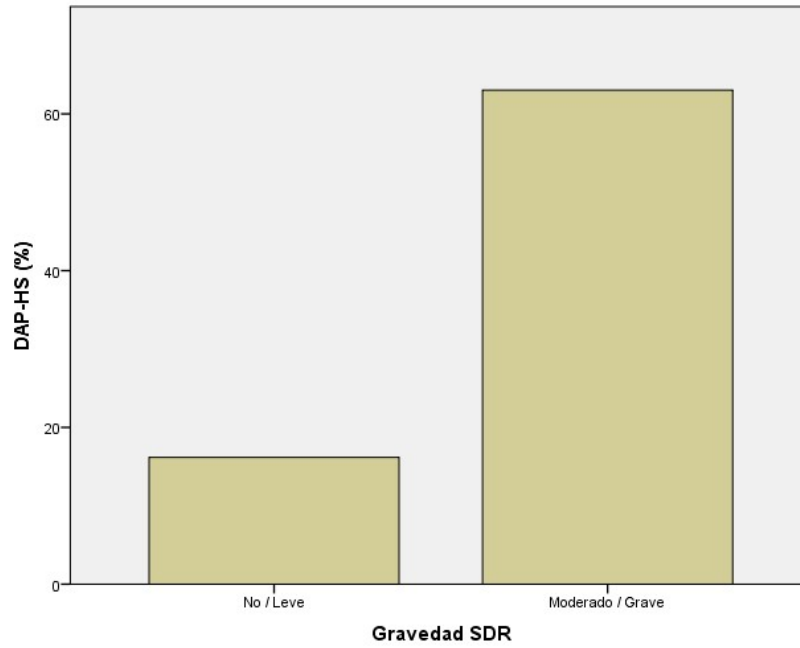


Figura 8. Porcentaje de DAP-HS según EG y gravedad del SDR.

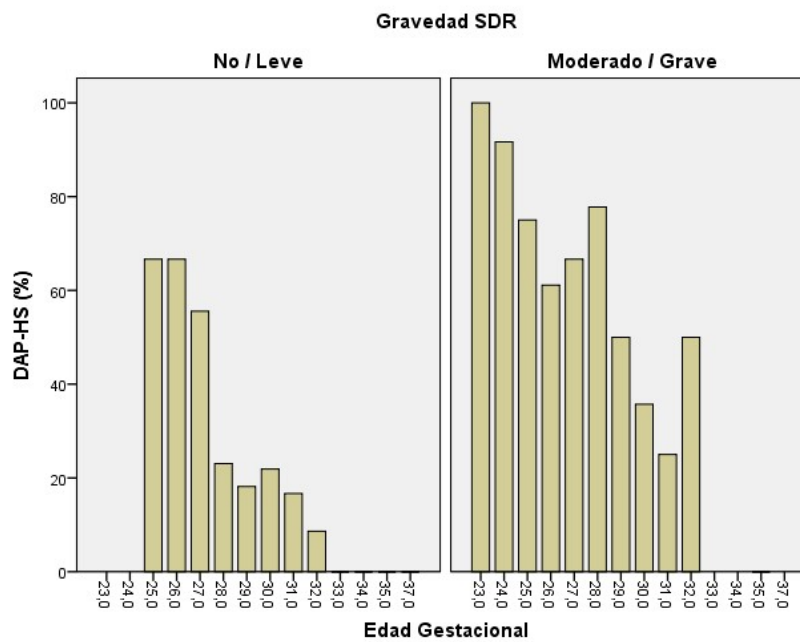


Figura 9. Porcentaje de DAP-HS según PRN y gravedad del SDR.

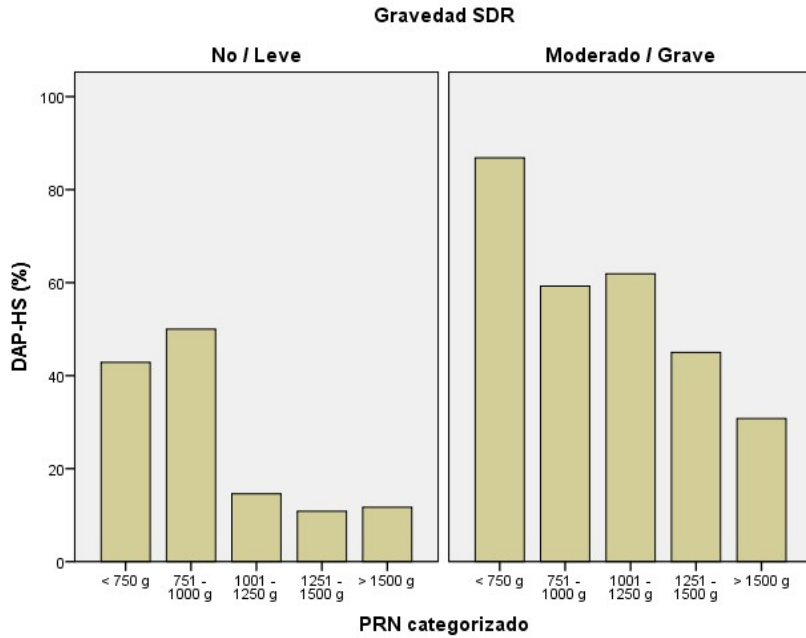
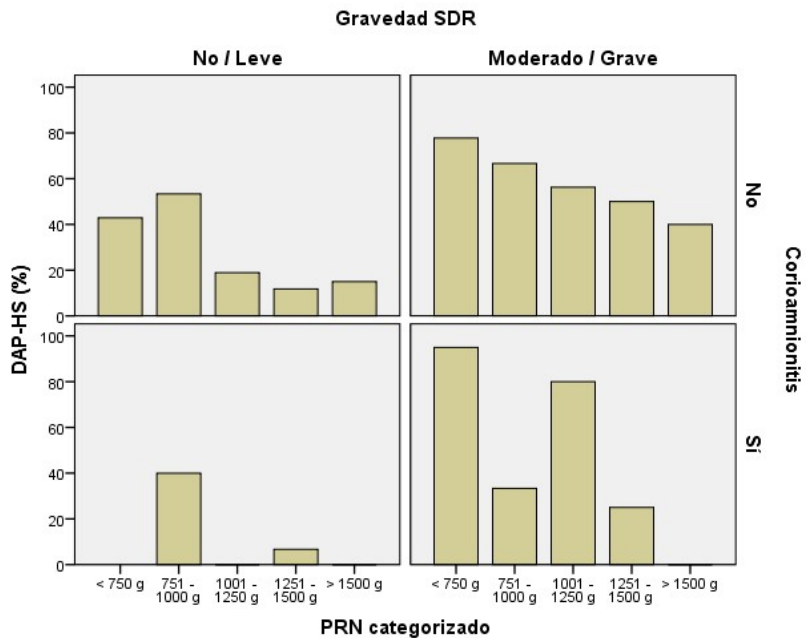


Figura 10. Porcentaje de DAP-HS según PRN, corioamnionitis y SDR grave.



ANÁLISIS DE MORBIMORTALIDAD ASOCIADA AL DAP-HS

Para analizar si la presencia de un DAP-HS aumenta el riesgo de moribimortalidad, teniendo en cuenta posibles factores de confusión, se construyó un modelo de regresión multivariante para cada una de las variables en relación a morbilidad precoz (HIV, HIV grave, H.P., P.I.E.), y a la morbilidad tardía (días de VM, DBP, DBP grave, LMVP, ROP, y muerte). Las variables independientes fueron EG, corioamnionitis, corticoides antenatales, CIR, SDR grave, sepsis vertical, y DAP-HS, añadiendo la sepsis nosocomial para el análisis de la morbilidad tardía. Como es habitual, se introdujeron en los modelos las variables con relevancia estadística tras el análisis bivariante y las que se tiene constancia teórica de que influyen en la variable dependiente.

Tabla 14. Análisis multivariante para la morbilidad precoz asociada al DAP-HS.

HIV	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	< 0,001	0,83	0,7 – 0,98	0,01
DAP-HS	< 0,001	2,4	1,1 – 5,5	0,03
Morbilidad precoz asociada al DAP-HS				
HIV grave	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Sepsis vertical	0,048	4,9	1,3 – 18,9	0,02
DAP-HS	0,001			N.S.
Morbilidad precoz asociada al DAP-HS				
Hemorragia Pulmonar	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
DAP-HS	0,038			N.S.
Morbilidad precoz asociada al DAP-HS				
Perforación intestinal	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	< 0,001	0,52	0,36 – 0,77	0,001
DAP-HS	0,001			N.S.

NOTA: En las tablas se incluye únicamente el resultado de las variables que han resultado significativas tras el análisis multivariante, más el resultado de la variable a estudio (en este caso el DAP-HS).

Tras el análisis multivariante de la morbilidad precoz, encontramos que la presencia de un DAP-HS multiplica por 2,4 el riesgo de presentar una HIV (a igualdad de las demás variables), pero no influye, al menos de forma estadísticamente significativa, en la incidencia de HIV grave, HP ni PIE.

Las siguientes figuras muestran gráficamente la relación de las variables.

Figura 11. Porcentaje de HIV según EG y DAP-HS.

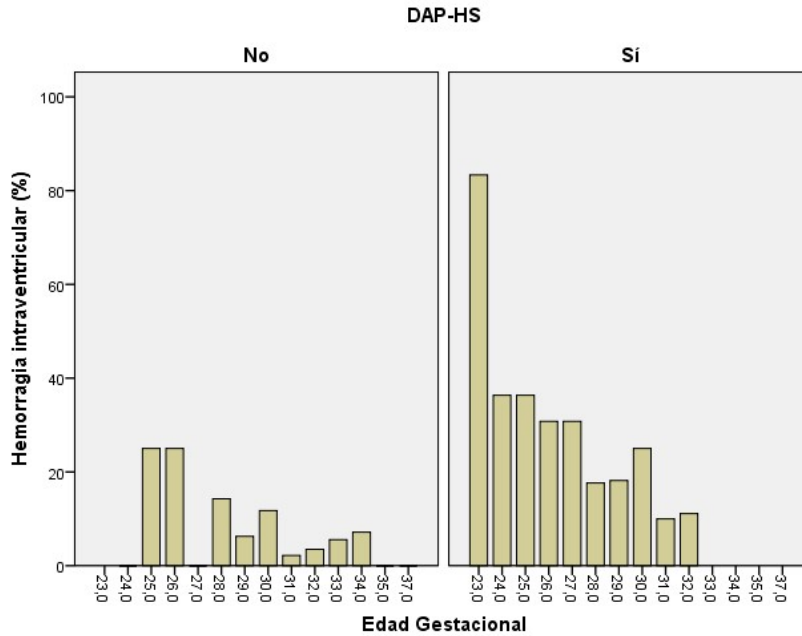


Figura 12. Porcentaje de HIV según PRN y DAP-HS.

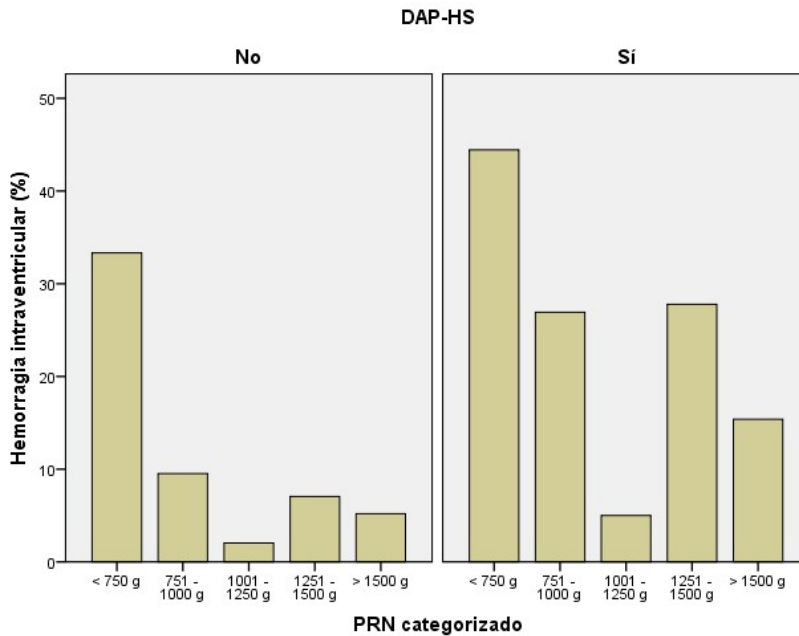


Tabla 15. Análisis multivariante para la morbimortalidad tardía asociada al DAP-HS.

Días VM	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		Valor de B	p	
EG	< 0,001	- 0,88	< 0,001	
CTC	0,019	- 1,38	0,034	
DAP-HS	< 0,001	3,84	0,001	
Sepsis nosocomial	< 0,001	3,46	0,001	

DBP	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	< 0,001	0,53	0,4 – 0,67	< 0,001
DAP-HS	< 0,001			N.S.
Sepsis nosocomial	< 0,001	6,2	1,6 – 23,8	0,008

DBP grave	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
DAP-HS	0,001			N.S.

LMPV	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
DAP-HS	N.S.			

ROP	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	< 0,001	0,42	0,32 – 0,56	< 0,001
DAP-HS	< 0,001			N.S.
Sepsis nosocomial	< 0,001	4,6	1,7 – 12,5	0,003

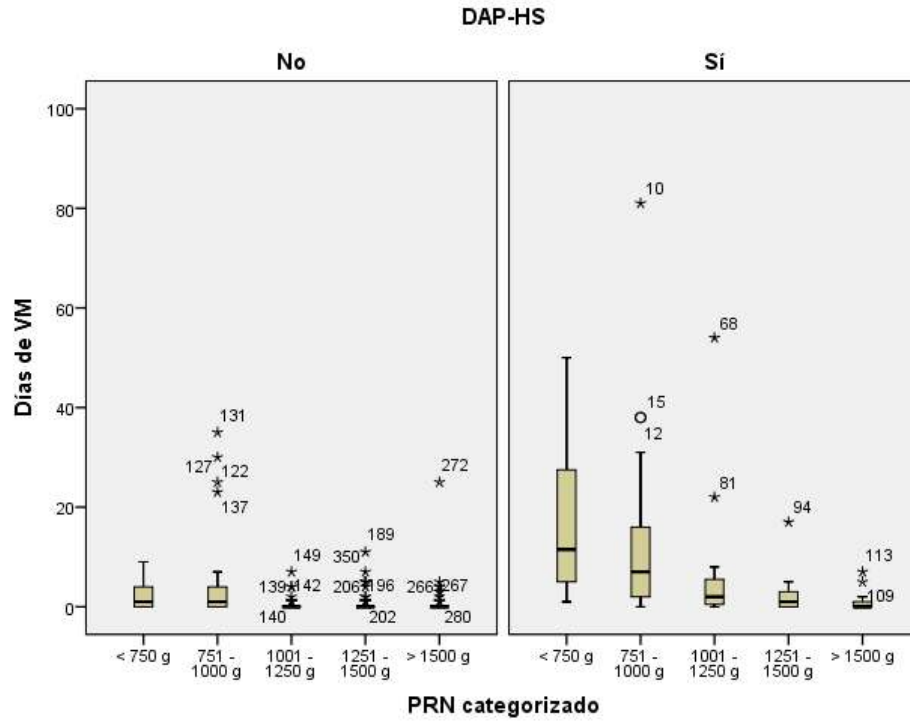
Muerte	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	< 0,001	0,77	0,59 – 0,99	0,024
SDR grave	< 0,001	5,1	1 – 26,3	0,049
DAP-HS	< 0,001			N.S.

NOTA: En las tablas se incluye únicamente el resultado de las variables que han resultado significativas tras el análisis multivariante, más el resultado de la variable a estudio (en este caso el DAP-HS).

Tras el análisis multivariante de la morbimortalidad tardía, encontramos que la presencia de un DAP-HS aumenta en 3,84 días la duración de la VM (a igualdad de las demás variables), sin que se asocie de forma estadísticamente significativa a la incidencia de DBP, DBP grave, ROP, LMPV, o muerte.

La siguiente figura muestra gráficamente la relación encontrada.

Figura 13. Diagrama de cajas para los días de VM según el PRN y la presencia de DAP-HS.



ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA REAPERTURA DEL DAP-HS

Hemos visto que el 21% de los casos de DAP-HS se vuelven a abrir una vez que se ha constatado su cierre. Para evaluar los factores relacionados con la reapertura del DAP-HS, se seleccionaron los pacientes en riesgo, es decir, todos los pacientes que presentaron un DAP-HS inicialmente y se cerraron, excluyendo los intervenidos quirúrgicamente y los fallecidos. Las variables independientes fueron EG, tipo de cierre del DAP-HS inicial (total o parcial), número de dosis de ibuprofeno previas, y sepsis nosocomial. Se construyó un nuevo modelo de regresión multivariante logística binaria, cuya variable dependiente fue la reapertura del DAP-HS.

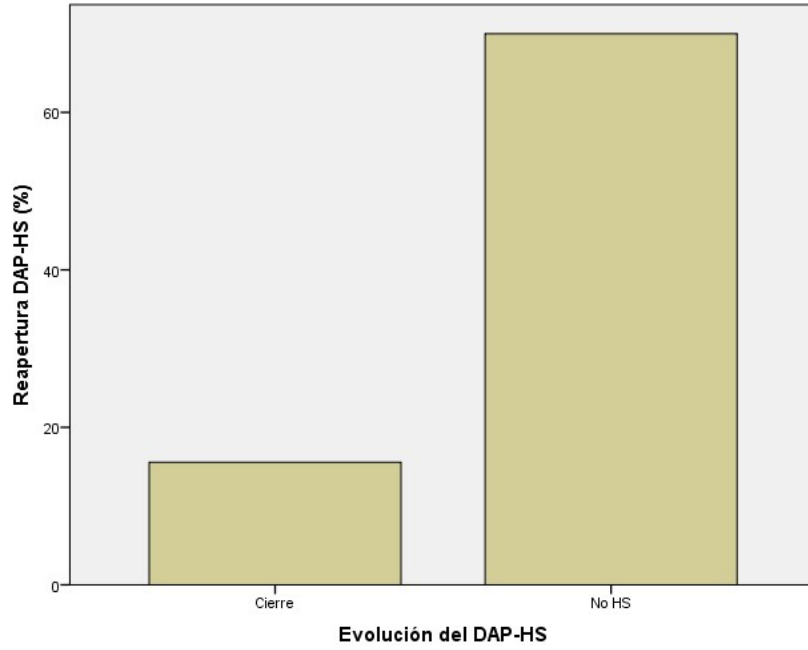
Tabla 16. Análisis multivariante para la variable Reapertura del DAP-HS.

Reapertura DAP-HS	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	0,011			N.S.
Cierre parcial	0,001	29,4	3,2 – 250	0,003
Nº dosis ibuprofeno previas	0,081			N.S.
Sepsis nosocomial	0,004			N.S.

Tras el análisis multivariante, encontramos que la única variable relacionada de forma estadísticamente significativa con la reapertura del DAP-HS es el cierre parcial, que aumenta el riesgo 29,4 veces con respecto al cierre total.

La siguiente figura muestra el porcentaje de reapertura del DAP-HS en dos grupos de pacientes, separados en función del tipo de cierre previo del DAP-HS tras el tratamiento médico o conservador. Uno de los grupos se cerró completamente (cierre) y otro de forma parcial, es decir, manteniendo aún cierto flujo ductal, aunque de forma no HS (No HS).

Figura 14. Porcentaje de reapertura del DAP-HS en función del cierre previo.



ANÁLISIS DE LA MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A LA REAPERTURA DEL DAP-HS

Para analizar si la reapertura del DAP-HS supone un aumento del riesgo de morbilidad, teniendo en cuenta posibles factores de confusión, seleccionamos los casos con DAP-HS (excluyendo los operados y los fallecidos), y se construyeron modelos de regresión multivariante para cada una de las variables en relación a morbilidad tardía (días de VM, DBP, DBP grave, LMVP, ROP, y muerte). Las variables independientes fueron EG, corioamnionitis, corticoides antenatales, CIR, SDR grave, sepsis vertical, reapertura del DAP-HS y sepsis nosocomial.

Tras el análisis multivariante de la morbilidad tardía, encontramos que la reapertura del DAP-HS se asocia a un aumento de 9,6 días de VM (a igualdad del resto de variables), y a una tendencia a una mayor incidencia de DBP, aunque sin alcanzar significación estadística. No se asocia, al menos de forma estadísticamente significativa, a la DBP grave, LMPV, ROP y muerte.

Las siguientes figuras muestran gráficamente la relación de las variables.

Figura 15. Diagrama de cajas para los días de VM según el PRN y la reDAP-HS.

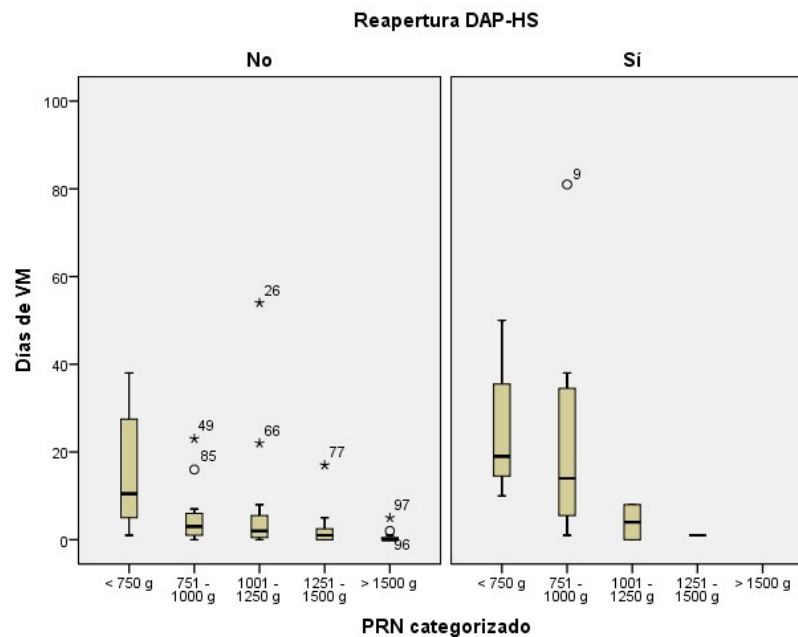


Figura 16. Porcentaje de DBP según EG y reapertura del DAP-HS.

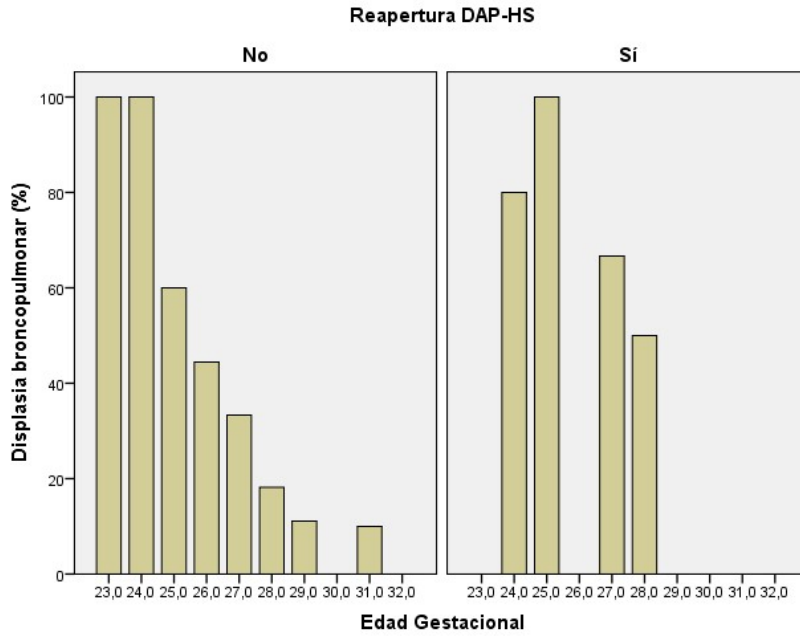


Figura 17. Porcentaje de DBP según PRN y reapertura del DAP-HS.

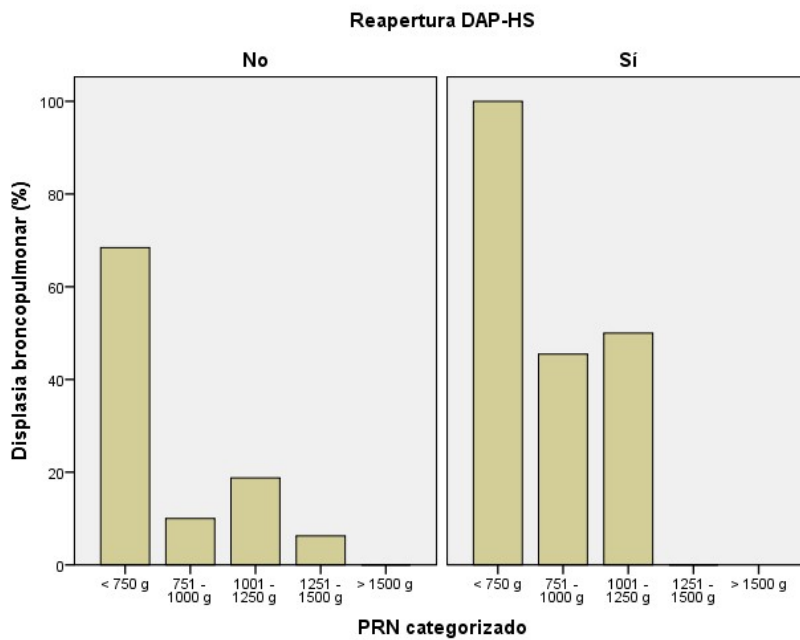


Tabla 17. Análisis multivariante para la morbilidad asociada a la reDAP-HS.

Días VM	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		Valor	IC-95%	p
EG	< 0,001			0,09
reDAP-HS	< 0,001	9,6	3,4 – 34,7	0,004
DBP	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	< 0,001	0,45	0,29 – 0,71	0,001
Sepsis vertical	0,11	11,1	1,9 – 66,7	0,008
reDAP-HS	0,001	3,2	0,8 – 13	0,095
DBP grave	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
reDAP-HS	0,02			N.S.
LMPV	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
reDAP-HS	N.S.			
ROP	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	< 0,001	0,29	0,15 – 0,56	< 0,001
reDAP-HS	0,032			N.S.
Muerte	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	< 0,001			0,069
CIR	0,15	20,8	1,8 - 250	0,015
SDR grave	0,015	20	1 – 333,3	0,049
reDAP-HS	0,48			N.S.

NOTA: En las tablas se incluye únicamente el resultado de las variables que han resultado significativas tras el análisis multivariante, más el resultado de la variable a estudio (en este caso la reDAP-HS).

reDAP-HS: Reapertura del DAP-HS.

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA INDICACIÓN, INICIO (DÍA), Y DURACIÓN (NÚMERO DE DOSIS) DEL TRATAMIENTO MÉDICO CON IBUPROFENO

Factores de riesgo asociados a la indicación de tratamiento con ibuprofeno en los pacientes de la cohorte completa.

Para analizar si existe algún factor de riesgo que se relacione con que un paciente cualquiera de la cohorte inicial acabe precisando tratamiento con ibuprofeno, se construyó un modelo de regresión logística binaria, donde las variables independientes son sexo, EG, multiparidad, diabetes mellitus, corioamnionitis, administración de corticoides antenatales, sulfato de magnesio, CIR, tipo de parto, gravedad del distrés respiratorio, e infección vertical, y la variable dependiente el tratamiento con ibuprofeno.

Tabla 18. Análisis multivariante para la variable indicación de ibuprofeno.

Ibuprofeno	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Sexo	N.S.			
EG	< 0,001	0,77	0,62 – 0,99	0,049
Multiparidad	N.S.			
Diabetes Mellitus	N.S.			
Corioamnionitis	0,06	0,3	0,13 – 0,77	0,011
CTC	0,026			N.S.
Sulfato Mg	0,018			N.S.
CIR	0,06	0,38	0,16 – 0,98	0,038
Tipo de parto	N.S.			
SDR grave	< 0,001	2,4	1,1 – 5,2	0,024
Infección vertical	N.S.			

Tras realizar el análisis multivariante, encontramos que las variables que mejor explican el modelo son la EG, la corioamnionitis, el CIR, y el SDR grave. A igualdad de las diferentes variables, por cada semana más de gestación se reduce el riesgo de recibir tratamiento con ibuprofeno en un 23%, la corioamnionitis reduce el riesgo en un 82%, el CIR en un 62%, mientras que un SDR moderado/grave multiplica el riesgo por 2,4.

Las siguientes figuras muestran gráficamente la relación de las variables.

Figura 18. Porcentaje de pacientes que reciben ibuprofeno en la cohorte completa, según EG.

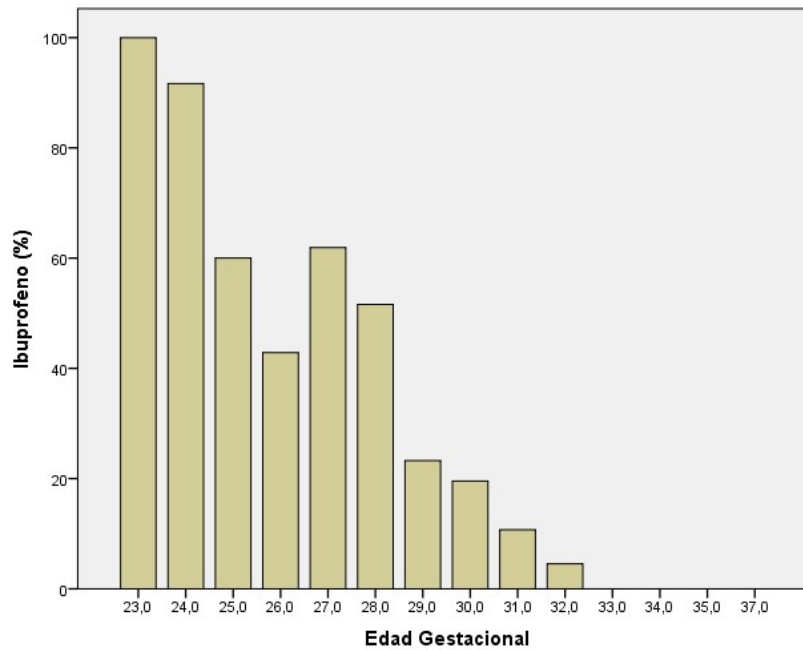


Figura 19. Porcentaje de pacientes que reciben ibuprofeno en la cohorte completa, según PRN.

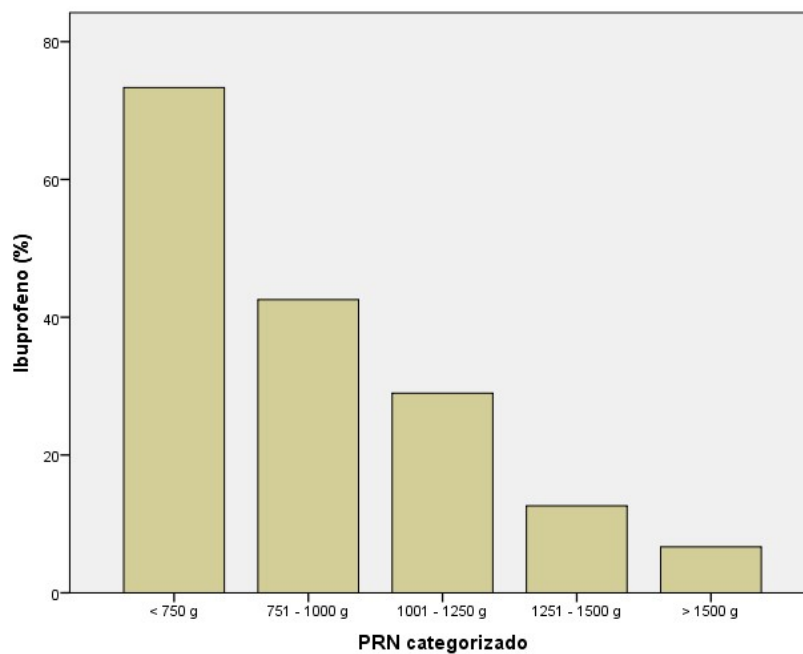


Figura 20. Porcentaje de pacientes que reciben ibuprofeno en la cohorte completa, según gravedad del SDR.

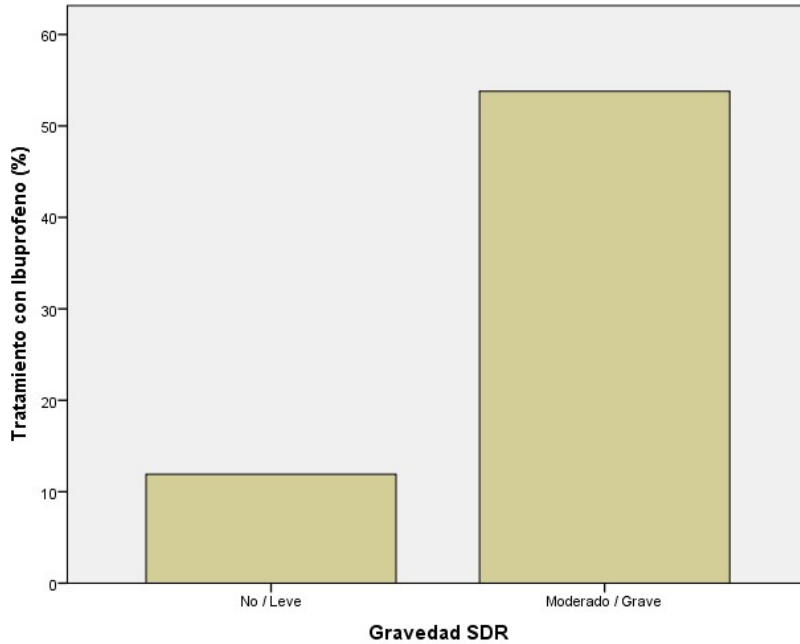
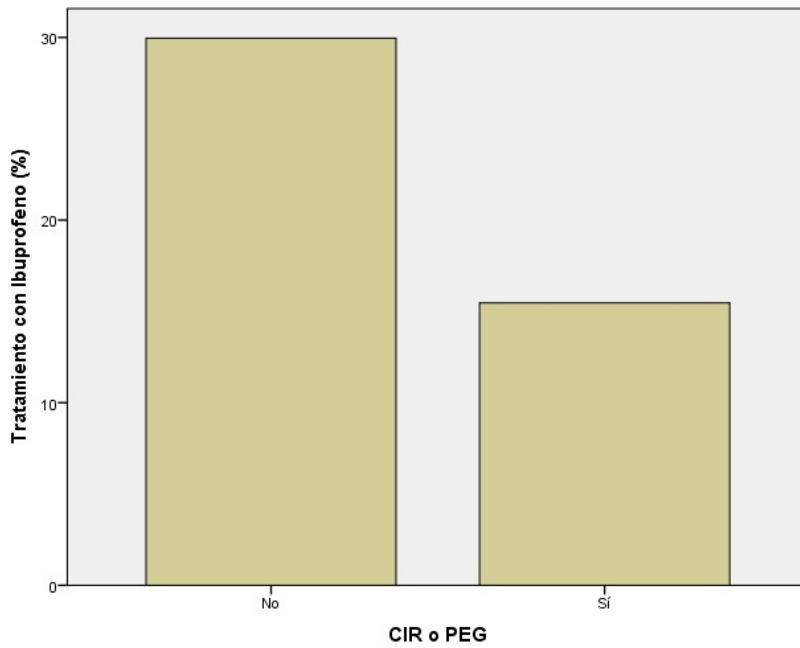


Figura 21. Porcentaje de pacientes que reciben ibuprofeno en la cohorte completa, según CIR.



Factores de riesgo asociados a la indicación de tratamiento con ibuprofeno en los pacientes diagnosticados de DAP-HS.

Una vez que se detecta la presencia de un DAP-HS, recibe tratamiento con ibuprofeno el 81,4% de los pacientes, lo que quiere decir que hay un 19,6% que no lo recibe, bien porque se opte por un tratamiento conservador en espera de que se cierre de forma espontánea o por contraindicación. Para analizar si existe algún factor de riesgo que se relacione con que un paciente diagnosticado de DAP-HS finalmente precise tratamiento con ibuprofeno, se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de DAP-HS, y se construyó un modelo de regresión multivariante logística binaria, cuyas variables independientes fueron sexo, EG, multiparidad, diabetes mellitus, corioamnionitis, administración de corticoides antenatales, sulfato de magnesio, CIR, tipo de parto, gravedad del distrés respiratorio, e infección vertical, y la variable dependiente el tratamiento con ibuprofeno.

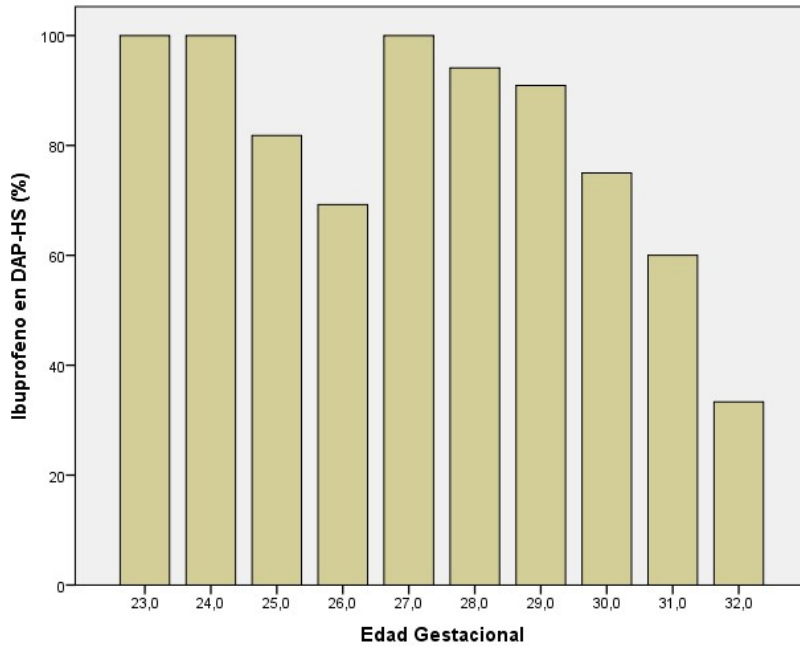
Tabla 19. Análisis multivariante para la variable indicación de ibuprofeno (casos DAP-HS).

Ibuprofeno	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Sexo	N.S.			
EG	< 0,001	0,77	0,59 – 0,99	0,048
Multiparidad	N.S.			
Diabetes Mellitus	N.S.			
Corioamnionitis	0,03			N.S.
CTC	0,15			N.S.
Sulfato Mg	0,018			N.S.
CIR	0,22			N.S.
Tipo de parto	N.S.			
SDR grave	0,13			N.S.
Infección vertical	N.S.			

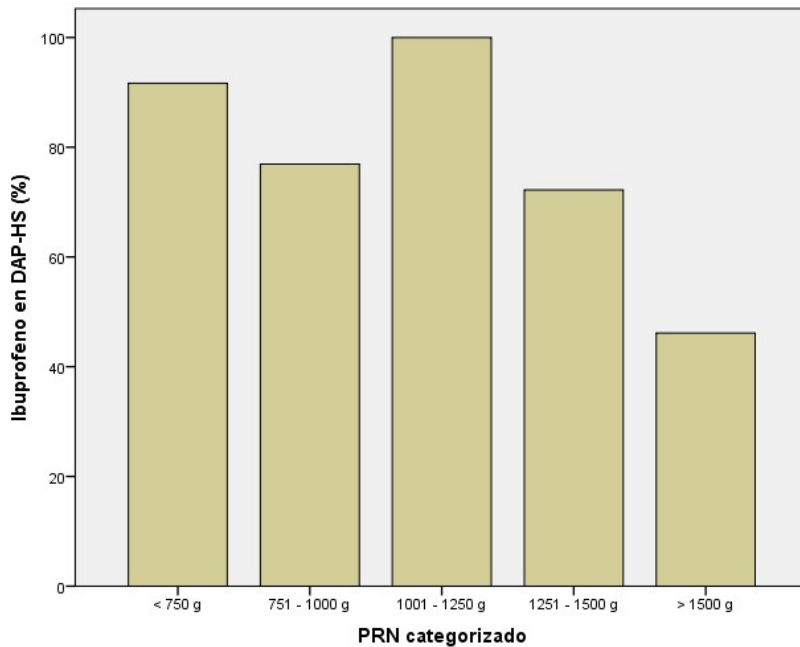
Tras el análisis multivariante, encontramos que la única variable asociada a la indicación de tratamiento con ibuprofeno es la EG, de tal manera que en aquellos pacientes en los que se detecta un DAP-HS, cada semana de gestación reduce el riesgo de recibir tratamiento con ibuprofeno en un 23%.

Las siguientes figuras muestran gráficamente la relación de las variables.

Figuras 22. Porcentaje de pacientes con DAP-HS tratados con ibuprofeno, según EG.



Figuras 23. Porcentaje de pacientes con DAP-HS tratados con ibuprofeno, según PRN.



Factores relacionados con el día de inicio del tratamiento con ibuprofeno.

La estrategia de nuestra unidad con respecto al DAP implica que el momento de indicación de la revisión ecocardiográfica no sea homogéneo para toda la población, por lo que el diagnóstico de DAP-HS y, por tanto, el tratamiento, no se realicen al mismo tiempo en todos los pacientes. Para analizar cuáles son los factores que modifican esta decisión, se seleccionaron los pacientes con DAP-HS tratados con ibuprofeno y se realizó un nuevo modelo de regresión logística lineal multivariante, cuyas variables independientes fueron sexo, EG, multiparidad, diabetes mellitus, corioamnionitis, administración de corticoides antenatales, sulfato de magnesio, CIR, tipo de parto, gravedad del distrés respiratorio, e infección vertical, y la variable dependiente día de inicio del tratamiento con ibuprofeno.

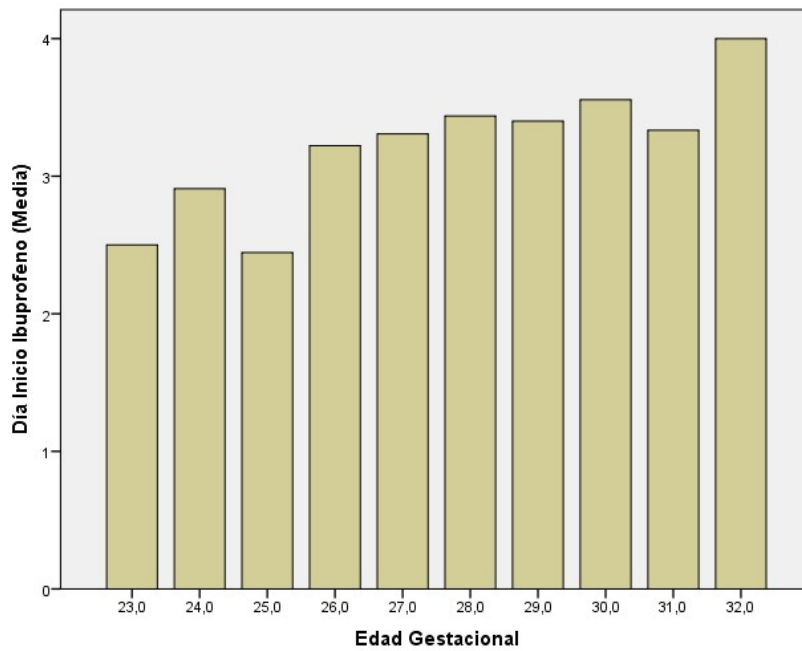
Tabla 20. Análisis multivariante para la variable día de inicio de ibuprofeno.

Día de inicio ibuprofeno	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		B	IC-95%	p
Sexo	N.S.			
EG	0,005	0,11	0,01 – 0,21	0,032
Multiparidad	N.S.			
Diabetes Mellitus	N.S.			
Corioamnionitis	N.S.			
CTC	0,067			0,068
Sulfato Mg	N.S.			
CIR	N.S.			
Tipo de parto	N.S.			
SDR grave	0,052			N.S.
Infección vertical	N.S.			

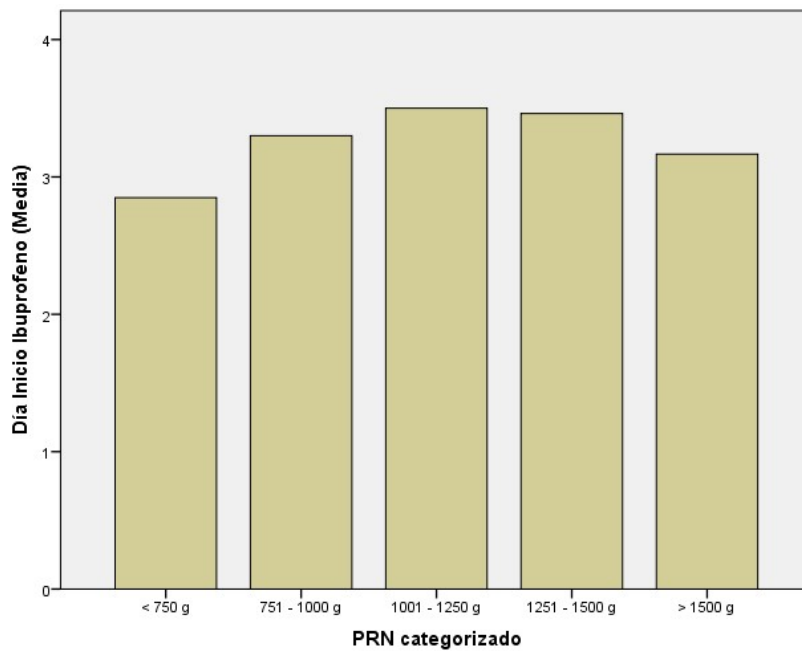
Tras el análisis de regresión multivariante, encontramos que la única variable asociada de forma estadísticamente significativa es la EG, de tal manera que, a igualdad del resto de variables, por cada semana de gestación aumenta 0,11 días el momento de inicio del tratamiento con ibuprofeno.

Las siguientes figuras muestran gráficamente la relación de las variables.

Figuras 24. Día de inicio del ibuprofeno (media) según EG.



Figuras 25. Día de inicio del ibuprofeno (media) según PRN.



Factores relacionados con el número de dosis de ibuprofeno.

También es variable el número de dosis que se necesitan para conseguir el cierre del DAP una vez que se ha iniciado el tratamiento con ibuprofeno, pudiendo administrar hasta un máximo de 6 dosis (2 tandas completas), y discontinuándolo en caso de conseguir un efecto constrictivo sobre el DAP. Para analizar los factores de riesgo relacionados con la necesidad de un mayor número de dosis de ibuprofeno, se seleccionaron los pacientes con DAP-HS tratados con ibuprofeno, y se construyó un modelo de regresión lineal multivariante, cuyas variables independientes fueron sexo, EG, multiparidad, diabetes mellitus, corioamnionitis, administración de corticoides antenatales, sulfato de magnesio, CIR, tipo de parto, gravedad del distrés respiratorio, e infección vertical, y la variable independiente dosis de ibuprofeno.

Tabla 21. Análisis multivariante para la variable número de dosis de ibuprofeno.

Nº dosis ibuprofeno	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		B	IC-95%	p
Sexo	0,1			N.S.
EG	N.S.			
Multiparidad	N.S.			
Diabetes Mellitus	N.S.			
Corioamnionitis	N.S.			
CTC	0,017			N.S.
Sulfato Mg	N.S.			
CIR	0,15			N.S.
Tipo de parto	N.S.			
SDR grave	N.S.			
Infección vertical	0,14			N.S.

Tras el análisis multivariante, no se identificó ninguna variable asociada de forma estadísticamente significativa al número de dosis de ibuprofeno recibidas.

ANÁLISIS DE LA MORBIMORTALIDAD ASOCIADA AL TRATAMIENTO CON IBUPROFENO

Una de las cuestiones a considerar son los efectos secundarios del tratamiento con ibuprofeno y su posible asociación a un aumento de la morbimortalidad. Para analizar la posible implicación del ibuprofeno en la morbimortalidad precoz y tardía, se seleccionaron los pacientes con DAP-HS que se cerraron con tratamiento conservador o con tratamiento médico (excluyendo por tanto los pacientes con tratamiento quirúrgico), y se construyó un análisis multivariante cuyas variables independientes fueron EG, corioamnionitis, corticoides antenatales, CIR, SDR grave, sepsis vertical, sepsis nosocomial y tratamiento con ibuprofeno, y cuyas variables dependientes son las relacionadas con la morbimortalidad tardía. Tras el realizar el análisis bivariante, el tratamiento con ibuprofeno se relacionó de forma significativa con los días de VM, la DBP y la ROP. Se construyó un modelo de regresión multivariante para cada una de estas variables dependientes.

Tabla 22. Análisis multivariante para la morbilidad precoz asociada al ibuprofeno.

HIV	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Ibuprofeno	N.S.			
HIV grave	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Ibuprofeno	N.S.			
Hemorragia Pulmonar	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Ibuprofeno	N.S.			
HTP	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Ibuprofeno	N.S.			
Perforación intestinal	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Ibuprofeno	N.S.			

NOTA: En las tablas se incluye únicamente el resultado de las variables que han resultado significativas tras el análisis multivariante, más el resultado de la variable a estudio (en este caso Ibuprofeno).

Tabla 23. Análisis multivariante para la morbilidad tardía asociada a ibuprofeno.

Días VM	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		Valor	IC-95%	p
EG	< 0,001	- 1,4	-4,4 - -0,5	0,036
Ibuprofeno	0,15			N.S.

DBP	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	< 0,001	0,42	0,26 – 0,68	0,001
Sepsis vertical	0,11	9,2	1,6 – 52,1	0,013
Ibuprofeno	0,056			N.S.

DBP grave	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Ibuprofeno	N.S.			

LMPV	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Ibuprofeno	N.S.			

ROP	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	< 0,001	0,3	0,16 – 0,56	< 0,001
Ibuprofeno	0,045			N.S.

Muerte	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Ibuprofeno	N.S.			

NOTA: En las tablas se incluye únicamente el resultado de las variables que han resultado significativas tras el análisis multivariante, más el resultado de la variable a estudio (en este caso el Ibuprofeno).

Tras realizar el análisis multivariante, no se encontró asociación, al menos estadísticamente significativa, entre el tratamiento con ibuprofeno y la morbilidad tardía.

ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Factores de riesgo asociados a la indicación de tratamiento quirúrgico en los pacientes de la cohorte completa.

Para analizar si existe algún factor de riesgo que se relacione con que un paciente cualquiera de la cohorte inicial acabe precisando cierre quirúrgico, se construyó un modelo de regresión logística binaria, donde las variables independientes fueron sexo, EG, multiparidad, diabetes mellitus, corioamnionitis, administración de corticoides antenatales, sulfato de magnesio, CIR, tipo de parto, gravedad del distrés respiratorio, infección vertical y sepsis nosocomial, y la variable dependiente el tratamiento quirúrgico del DAP.

Tabla 24. Análisis multivariante para la variable indicación de cirugía (cohorte completa).

Cirugía global	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Sexo	N.S.			
EG	< 0,001	0,49	0,35 – 0,68	< 0,001
Multiparidad	N.S.			
Diabetes Mellitus	N.S.			
Corioamnionitis	0,002			N.S.
CTC	N.S.			
Sulfato Mg	0,009			N.S.
CIR	0,03			N.S.
Tipo de parto	N.S.			
SDR grave	< 0,001			N.S.
Sepsis vertical	N.S.			
Sepsis nosocomial	< 0,001			N.S.

Tras el análisis multivariante, encontramos que la única variable asociada a la indicación de tratamiento quirúrgico en la cohorte es la EG, de tal manera que, a igualdad del resto de variables, cada semana gestacional reduce el riesgo de intervención en un 51%.

Las siguientes figuras muestran gráficamente la relación de las variables.

Figura 26. Porcentaje de cirugía en la cohorte completa según EG.

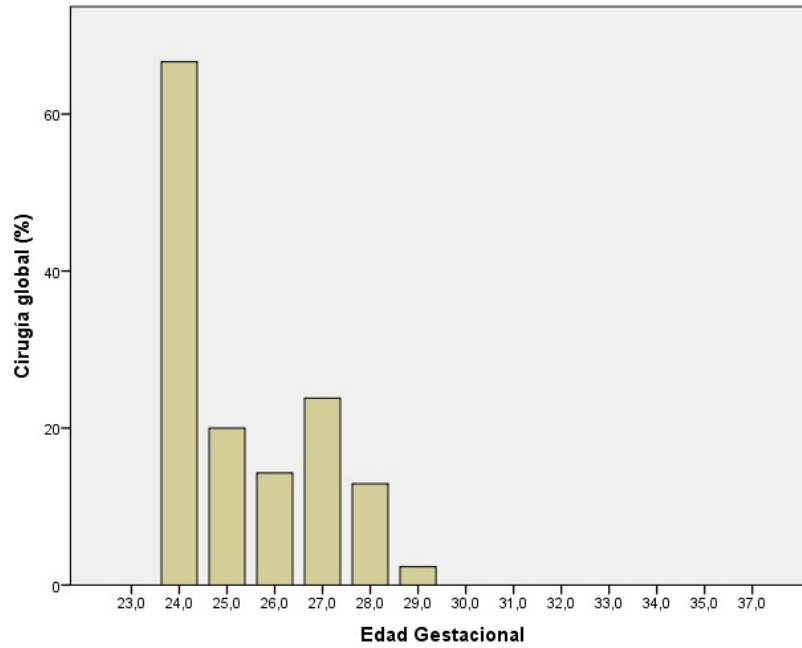
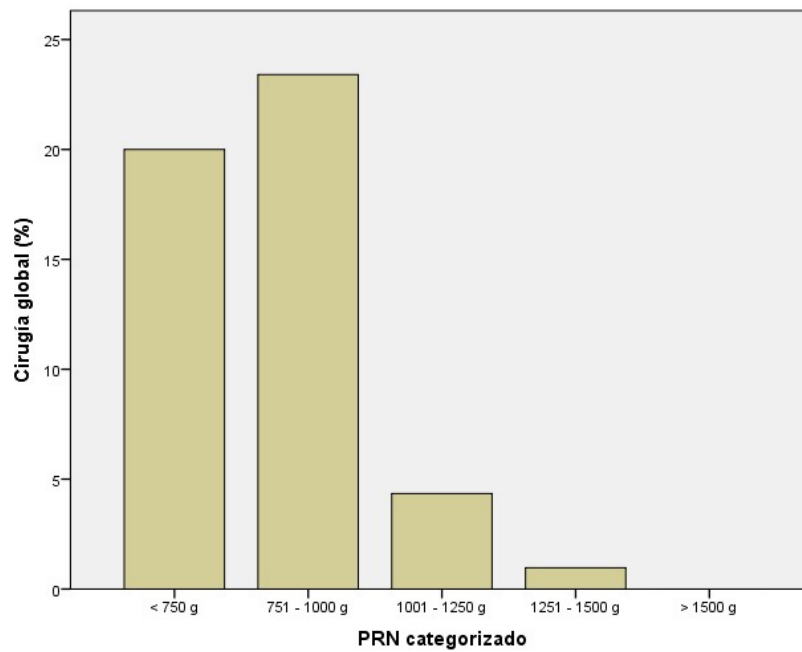


Figura 27. Porcentaje de cirugía en la cohorte completa según PRN.



Factores de riesgo asociados a la indicación de tratamiento quirúrgico en los pacientes diagnosticados de DAP-HS.

Un 8% de los pacientes a los que se detecta un DAP-HS son intervenidos quirúrgicamente para cerrarlo porque el tratamiento médico se muestra ineficaz para hacerlo (este porcentaje aumenta hasta el 18,7% si incluimos los pacientes a los que se les reabre el DAP). Para analizar si existe algún factor de riesgo que se relacione con que los pacientes diagnosticados de DAP-HS finalmente precisen tratamiento quirúrgico, se seleccionaron los casos con DAP-HS y se construyó un modelo de regresión multivariante logística binaria, donde las variables independientes fueron sexo, EG, multiparidad, diabetes mellitus, corioamnionitis, administración de corticoides antenatales, sulfato de magnesio, CIR, tipo de parto, gravedad del distrés respiratorio, infección vertical, y día de inicio del ibuprofeno, y la variable dependiente la cirugía tras ineficacia del tratamiento médico.

Tabla 25. Análisis multivariante para la variable indicación de cirugía (casos DAP-HS).

Cirugía precoz	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Sexo	N.S.			
EG	0,04	0,53	0,38 – 0,72	< 0,001
Multiparidad	N.S.			
Diabetes Mellitus	N.S.			
Corioamnionitis	N.S.			
CTC	0,1			N.S.
Sulfato de Mg	N.S.			
CIR	0,15			N.S.
Tipo parto	0,07			N.S.
SDR grave	N.S.			
Sepsis vertical	N.S.			
Inicio ibuprofeno	N.S.			
Sepsis nosocomial	0,049			N.S.

Tras realizar el análisis multivariante, encontramos una asociación significativa entre la EG y la sepsis nosocomial y la cirugía, de tal manera que cada semana gestacional reduce el riesgo de que un paciente diagnosticado de DAP-HS acabe precisando tratamiento quirúrgico en un 47%.

Figura 28. Porcentaje de cirugía en los pacientes con DAP-HS, según EG.

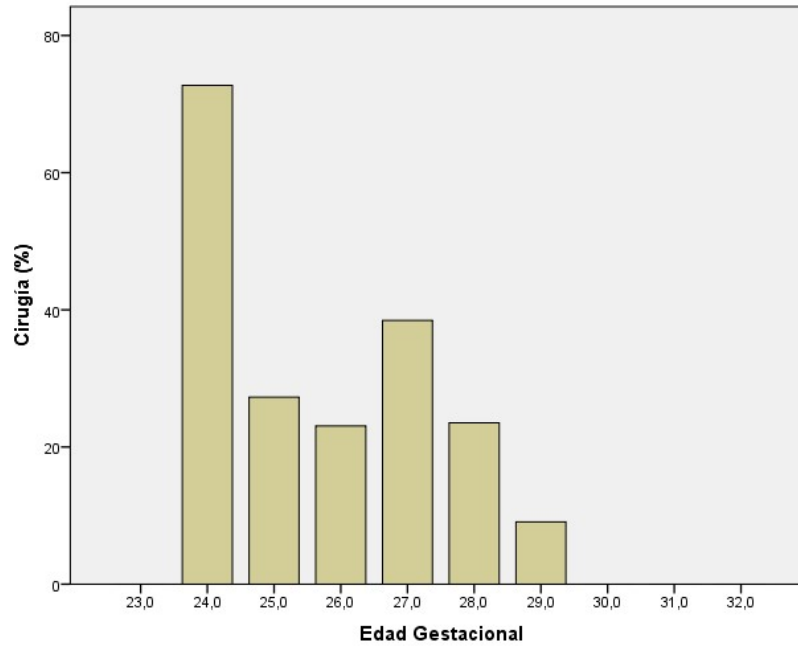
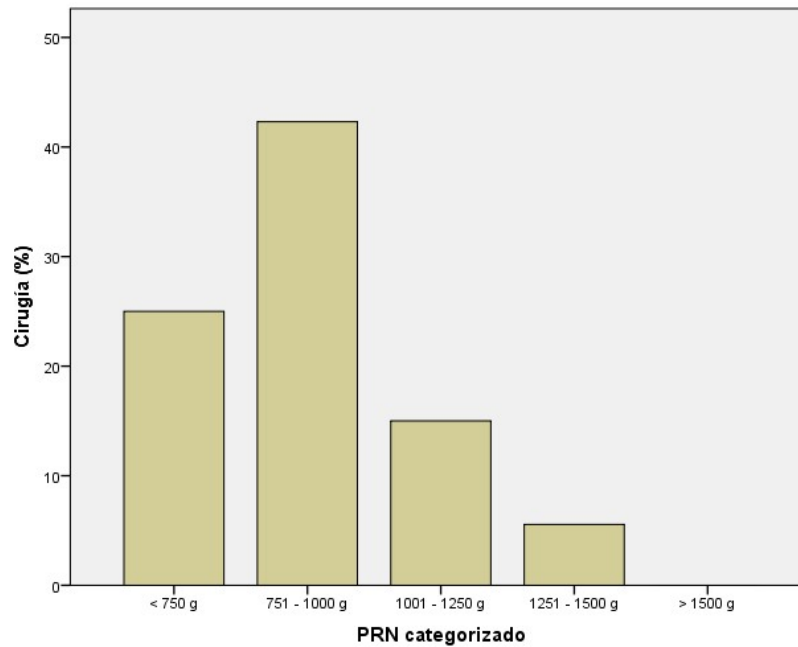


Figura 29. Porcentaje de cirugía en los pacientes con DAP-HS, según PRN.



ANÁLISIS DE MORBIMORTALIDAD ASOCIADA A CIRUGÍA

Para analizar si la cirugía del DAP se relaciona con la morbimortalidad, teniendo en cuenta posibles factores de confusión, se seleccionaron los pacientes con DAP-HS y se realizó un análisis multivariante cuyas variables independientes fueron EG, corioamnionitis, corticoides antenatales, CIR, SDR grave, y sepsis nosocomial, y las variables dependientes días de VM, DBP, DBP grave, LMPV, ROP, y muerte. Tras el realizar el análisis bivariante, la cirugía del DAP se asoció a días de VM, DBP, DBP grave, y ROP. Se construyó un modelo de regresión multivariante para cada una de ellas.

Tabla 26. Análisis multivariante para la morbimortalidad asociada a cirugía.

Días VM	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		Valor	IC-95%	p
EG	< 0,001			0,07
Cirugía	< 0,001	8,8	2,7 – 15,1	0,005
Sepsis nosocomial	< 0,001			0,08
DBP	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	< 0,001	0,54	0,38 – 0,78	0,01
Cirugía	0,001			N.S.
DBP grave	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
CIR	0,09	22,5	1,4 – 350	0,03
Cirugía	0,008	14,5	1,3 – 167,1	0,03
LMPV	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Cirugía	N.S.			
ROP	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	< 0,001	0,32	0,18 – 0,57	< 0,001
Cirugía	0,001			N.S.
Sepsis nosocomial	< 0,001			0,097
Muerte	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
Cirugía	N.S.			

NOTA: En las tablas se incluye únicamente el resultado de las variables que han resultado significativas tras el análisis multivariante, más el resultado de la variable a estudio (en este caso Cirugía).

Tras realizar el análisis multivariante, encontramos que la cirugía del DAP se asocia de forma estadísticamente significativa a los días de VM y a la DBP grave, de tal manera que, a igualdad de las demás variables, aumenta en 8,8 días la duración de la VM, y multiplica por 14,5 el riesgo de padecer DBP grave. Las siguientes figuras muestran gráficamente la relación de las variables.

Figura 30. Porcentaje de DBP grave según cirugía de DAP y EG.

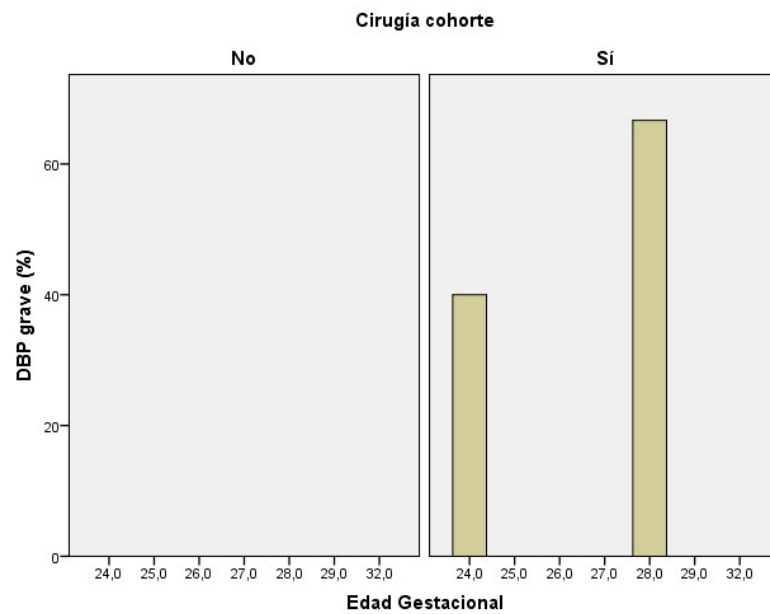


Figura 31. Porcentaje de DBP grave según cirugía de DAP y PRN.

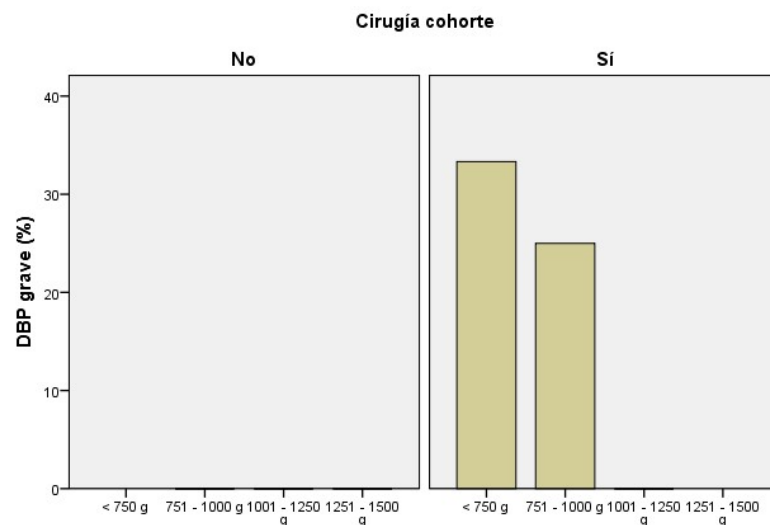


Figura 32. Diagrama de cajas para los días de VM según la cirugía de DAP.

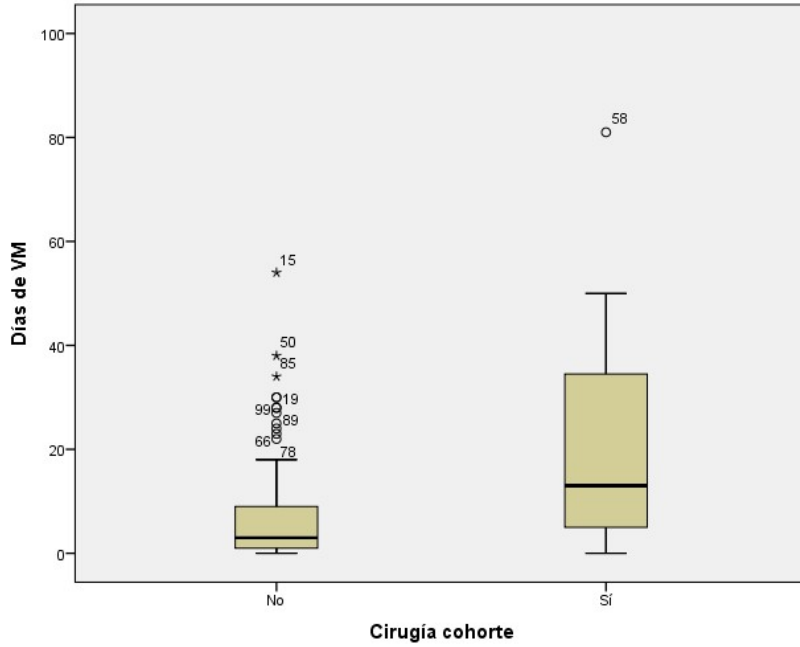
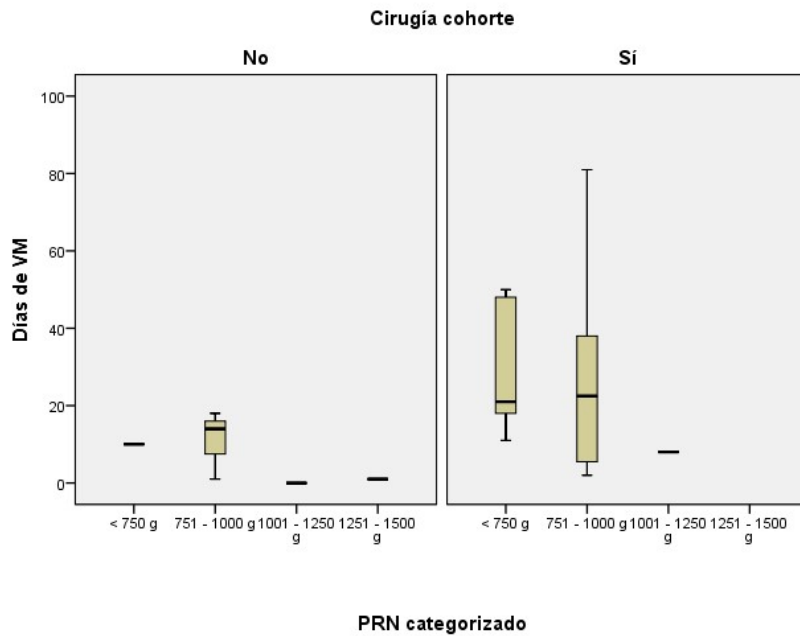


Figura 33. Diagrama de cajas para los días de VM según la cirugía de DAP y el PRN.



ANÁLISIS DE LOS FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS AL SÍNDROME POST-QUIRÚRGICO

El síndrome post-quirúrgico se produce en el 50% de los pacientes intervenidos de cirugía para cierre del DAP. Para analizar los factores de riesgo relacionados con la incidencia de síndrome post-quirúrgico, se seleccionaron los pacientes intervenidos quirúrgicamente, y se construyó un modelo de regresión logística binaria, donde las variables independientes fueron EG, momento de la cirugía precoz (tras el primer diagnóstico) o tardío (tras la reapertura), días de vida en la cirugía, EGC en la cirugía, y número de dosis de ibuprofeno previas.

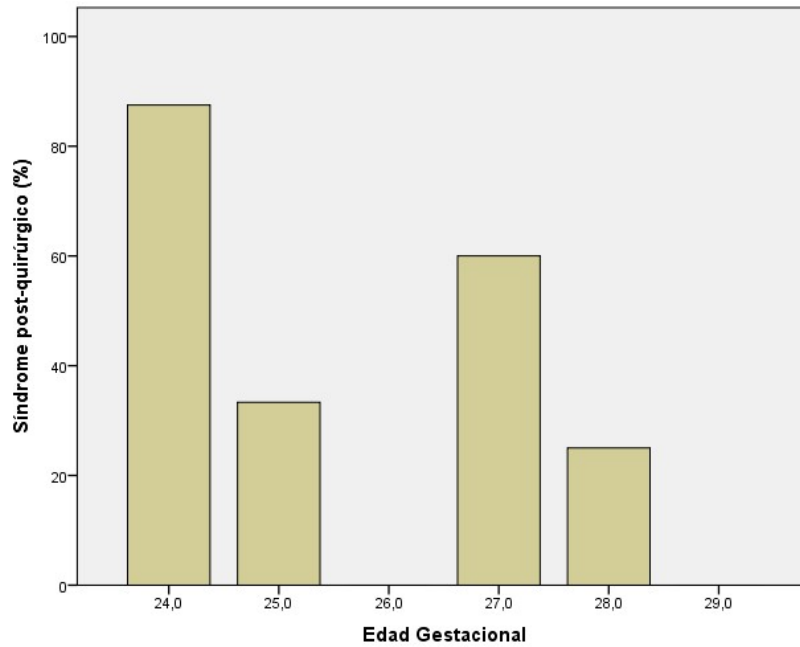
Tabla 27. Análisis multivariante para la variable síndrome post-quirúrgico.

Sdme. Post-Qx	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	0,035	0,46	0,22 – 0,95	0,035
Momento cirugía	0,04			N.S.
Días en la cirugía	0,18			N.S.
EGC en la cirugía	N.S.			
Dosis ibuprofeno	N.S.			

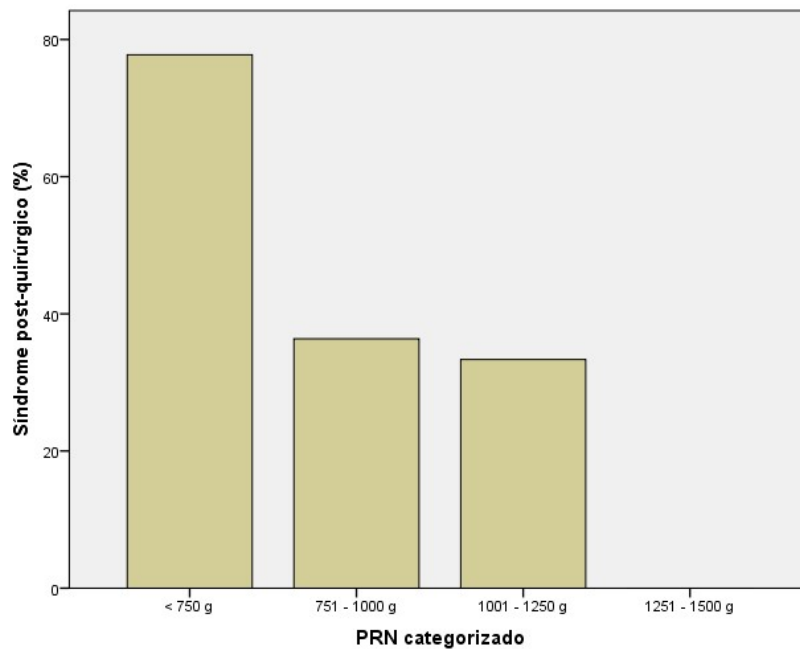
Tras el análisis multivariante, encontramos que la única variable que se asocia al síndrome post-quirúrgico de forma estadística significativa es la EG, de tal manera que, a igualdad del resto de variables, por cada semana de gestación que aumenta, se reduce el riesgo de síndrome post-quirúrgico en un 54%.

Las siguientes figuras muestran gráficamente la relación de las variables.

Figuras 34. Porcentaje de SPQ según EG (cohorte intervenida).



Figuras 35. Porcentaje de SPQ según PRN (cohorte intervenida).



ANÁLISIS DE LA MORBIMORTALIDAD ASOCIADA AL SÍNDROME POST-QUIRÚRGICO

Para analizar si el síndrome post-quirúrgico se relaciona con un aumento de la morbimortalidad dentro del grupo de pacientes intervenidos quirúrgicamente, se seleccionó la cohorte de pacientes intervenidos quirúrgicamente y se construyó un análisis multivariante, cuyas variables independientes fueron EG, corioamnionitis, corticoides antenatales, CIR, SDR grave, y sepsis nosocomial, y cuyas variables dependientes fueron las relacionadas con la morbimortalidad tardía (días de VM, DBP, DBP grave, LMPV, ROP y muerte). Tras el análisis bivariante, las variables asociadas fueron días de VM, DBP, DBP grave y ROP, por lo que se construyó un modelo de regresión multivariante para cada una de ellas.

Tabla 28. Análisis multivariante para la morbimortalidad asociada al SPQ.

Días VM	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		Valor	IC-95%	p
SPQ	0,04	+ 24,7	6,7 – 67,3	0,006
DBP	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
SPQ	0,03	16,7	1,1 – 250	0,04
DBP grave	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
SPQ	0,13			N.S.
LMPV	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
SPQ	N.S.			
ROP	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
EG	0,001	0,37	0,14 – 0,99	0,04
SPQ	0,06			N.S.
Muerte	BIVARIANTE (p)	MULTIVARIANTE		
		OR	IC-95%	p
SPQ	N.S.			

NOTA: En la tabla se incluye únicamente el resultado de las variables que han resultado significativas tras el análisis multivariante, más el resultado de la variable estudio (SPQ)

Tras el análisis multivariante, encontramos que el síndrome post-quirúrgico se asocia de forma estadísticamente significativa a los días de VM y a la DBP, de tal manera que, a igualdad del resto de variables, aumenta la duración de la VM en 24,7 días, y multiplica por 16,7 el riesgo de DBP. Las siguientes figuras muestran gráficamente la relación de las variables.

Figura 36. Porcentaje de DBP en función de la presencia de SPQ.

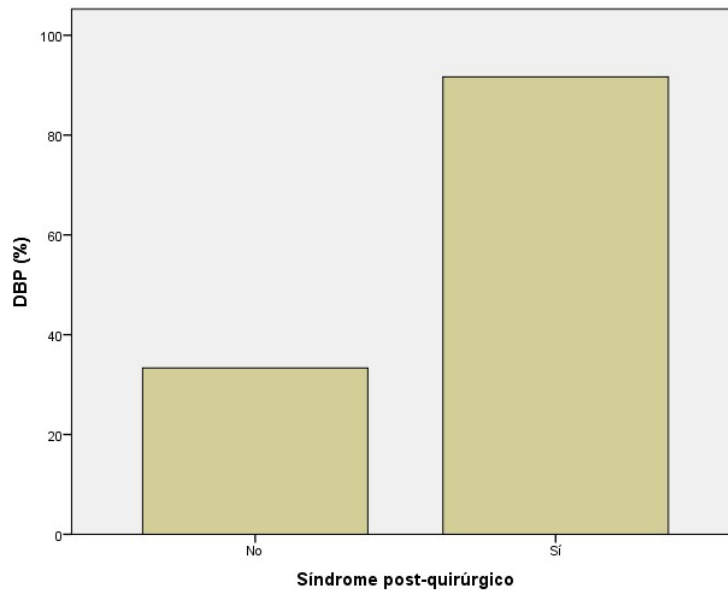
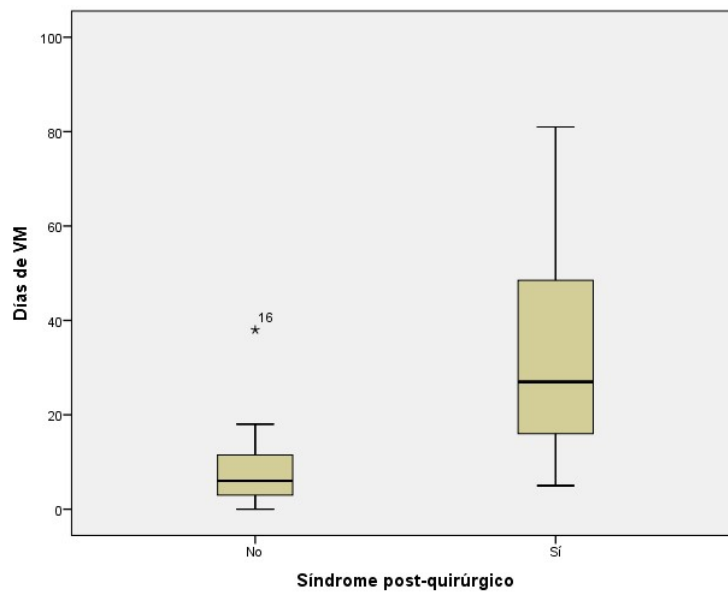


Figura 37. Diagrama de cajas para los días VM en función de la presencia de SPQ.



RESUMEN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS (Tabla 29)

FACTOR DE RIESGO	Efecto	VARIABLE PRINCIPAL	Efecto	VARIABLE RESULTADO
EG	< 41%	DAP-HS	x 2,4	HIV
SDR grave	x 3,6		+ 3,8	VM (días)
Corioamnionitis	< 82%			
Cierre parcial	x 29,4	ReDAP-HS		DBP (N.S.)
			+ 9,6	VM (días)
EG	< 23%	Ibuprofeno (Global)	---	---
SDR	x 2,4			
Corio	< 82%			
CIR	< 62%			
EG	< 23%	Ibuprofeno (DAP-HS)		
	+ 0,11	Ibuprofeno (Día inicio)		
	---	Ibuprofeno (Nº dosis)		
EG	< 51%	Cirugía (Global)	x 14,5	DBP grave
EG	< 47%	Cirugía (DAP-HS)	+ 8,8	VM (días)
EG	< 54%	SPQ	x 16,7	DBP
			+ 24,7	VM (días)

Esta tabla ofrece un resumen de los resultados del análisis multivariante para cada una de las variables analizadas (DAP-HS, reapertura del DAP-HS, tratamiento con ibuprofeno, cirugía y SPQ). Se exponen en la columna de la izquierda los FR que se han asociado de forma significativa con el efecto encontrado, y en la columna de la derecha los efectos de dichas variables principales sobre la morbimortalidad.

De forma general, observamos que la EG actúa como FR sobre la incidencia de DAP-HS, en la indicación de tratamiento médico y/o quirúrgico, y en la incidencia de SPQ. Asimismo, el DAP-HS, la reapertura del DAP-HS, la cirugía, y el SPQ empeoran la evolución respiratoria.

En virtud de esta tabla resumen, decidimos clasificar a los pacientes en función de la presencia o no de DAP, de sus características, del tratamiento recibido y de la incidencia de SPQ, y la relacionamos con la EG y la morbimortalidad en las siguientes figuras, lo que nos permite valorar visualmente los hallazgos encontrados.

Figura 38. Porcentaje de pacientes en función del PRN y del DAP estratificado.

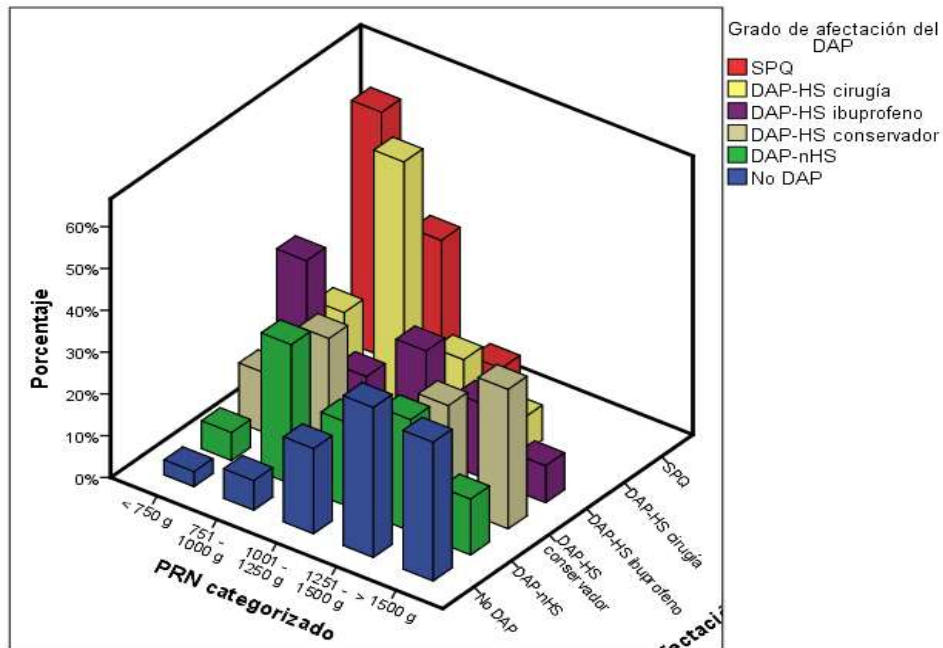


Figura 39. Porcentaje de HIV en función del PRN y del DAP estratificado.

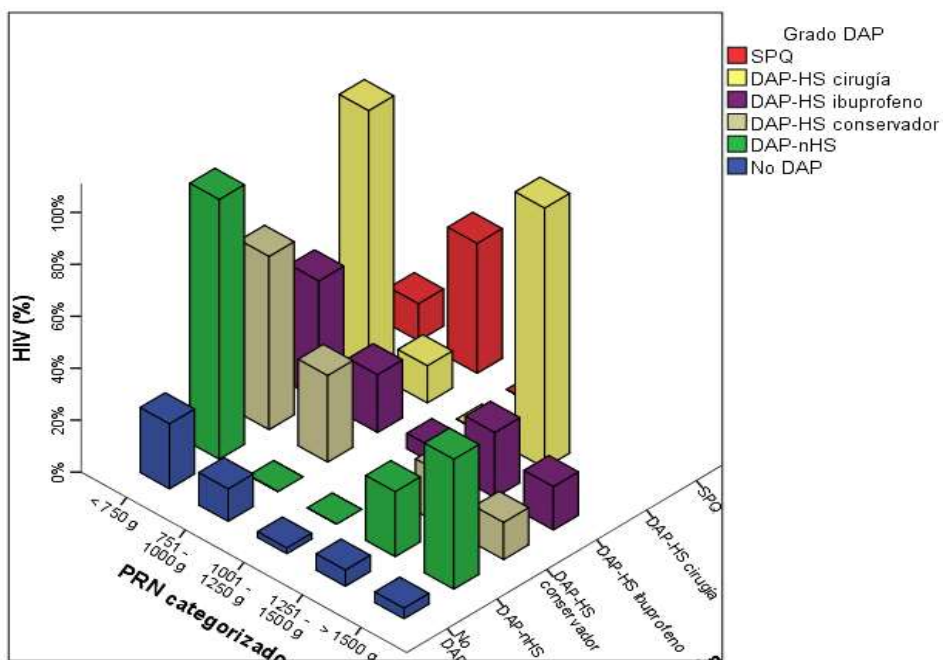


Figura 40. Porcentaje de HIV grave en función del PRN y del DAP estratificado.

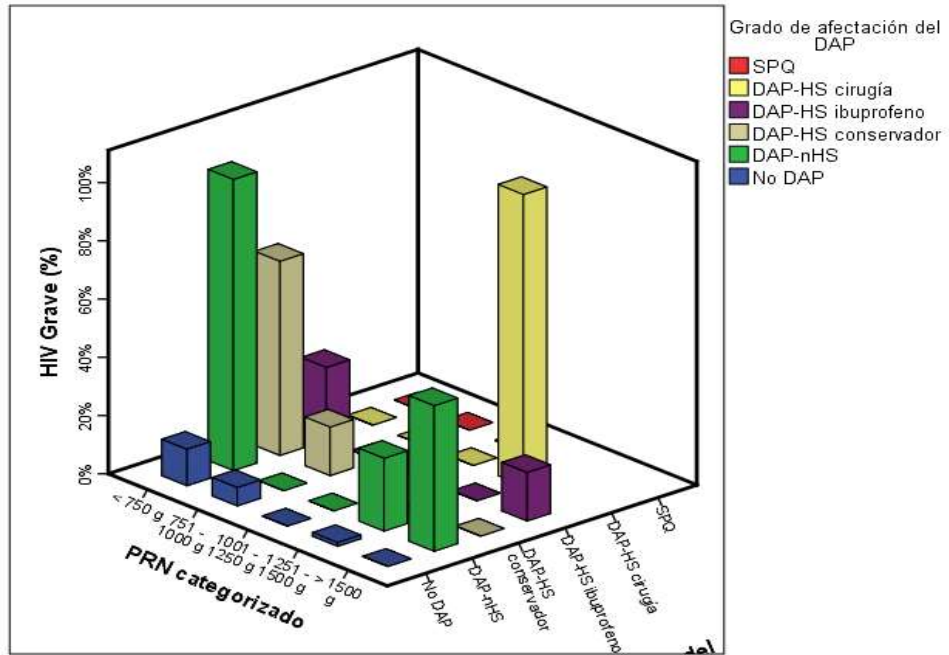


Figura 41. Porcentaje de HP en función del PRN y del DAP estratificado.

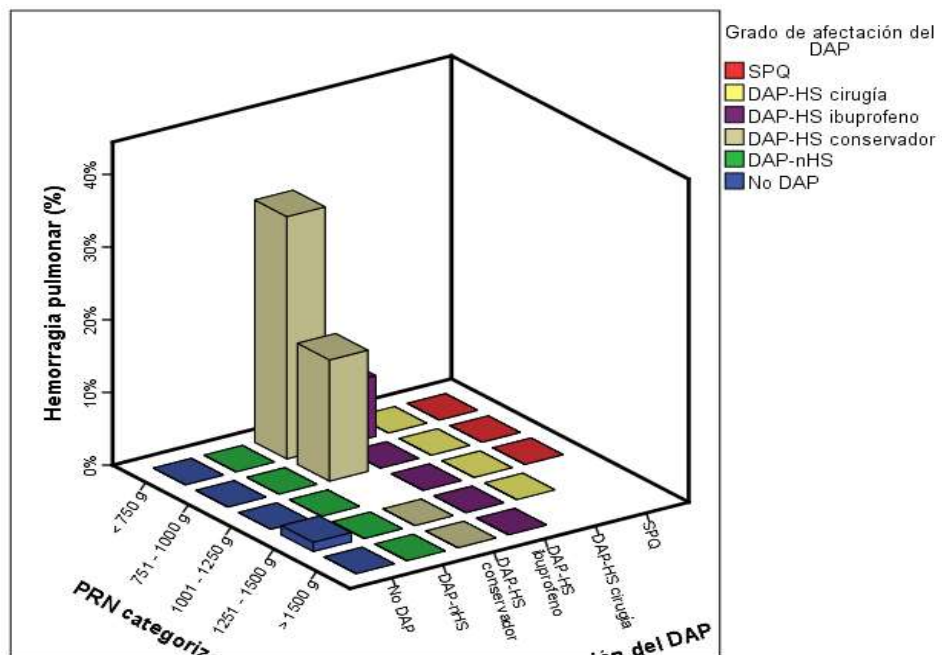


Figura 42. Porcentaje de perforación intestinal en función del PRN y del DAP estratificado.

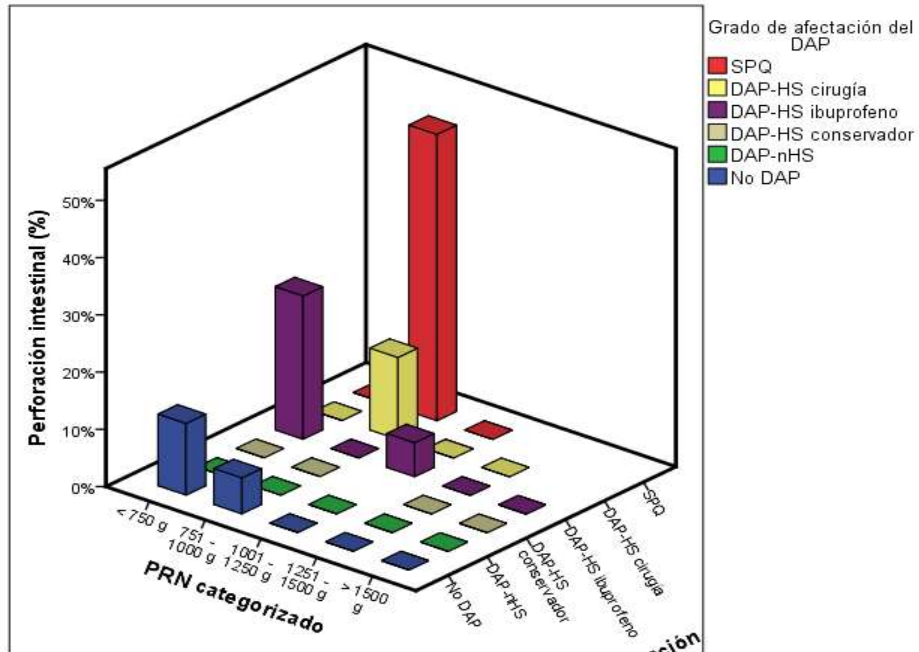


Figura 43. Días de VM (Media) en función del PRN y el DAP estratificado.

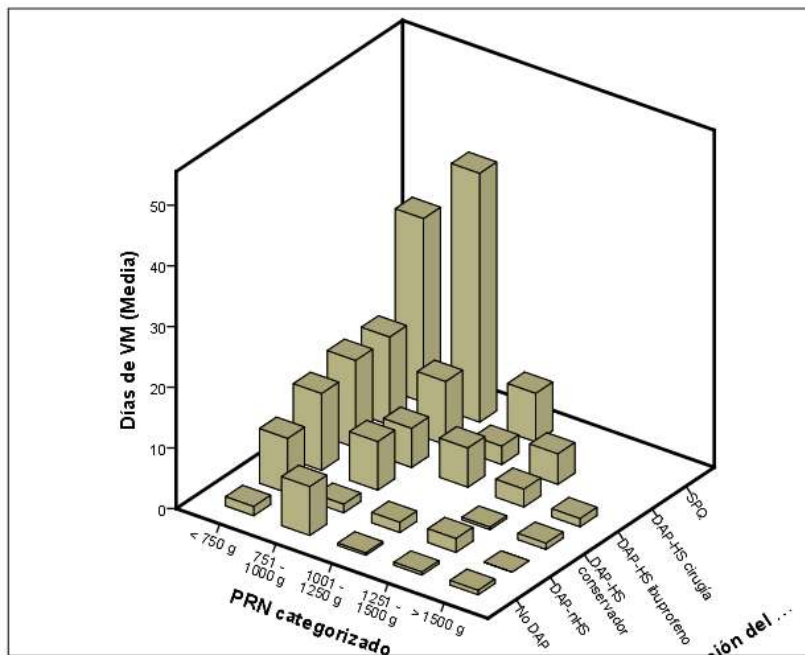


Figura 44. Porcentaje de DBP en función del PRN y el DAP estratificado.

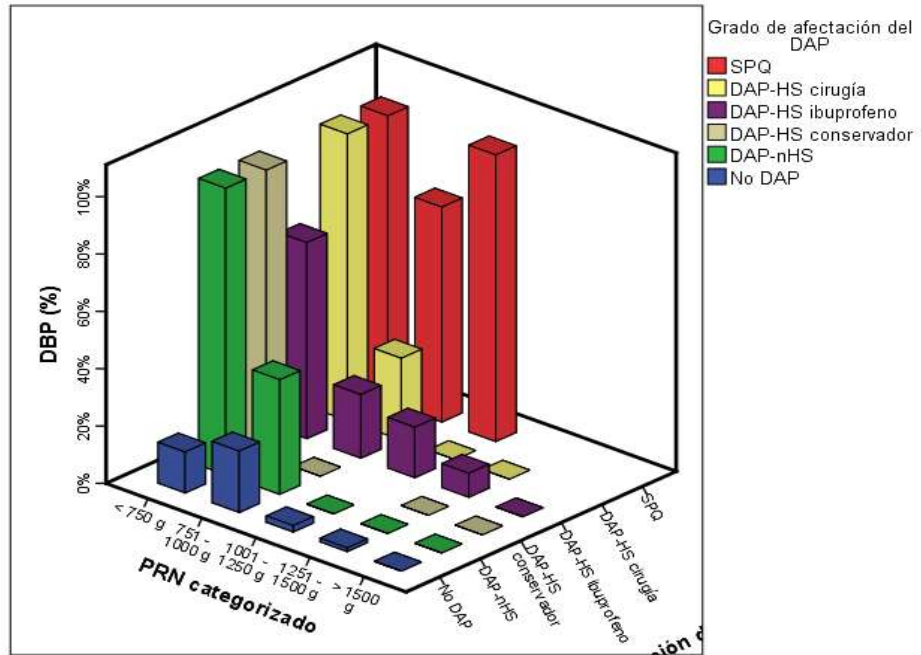


Figura 45. Porcentaje de DBP grave en función del PRN y el DAP estratificado.

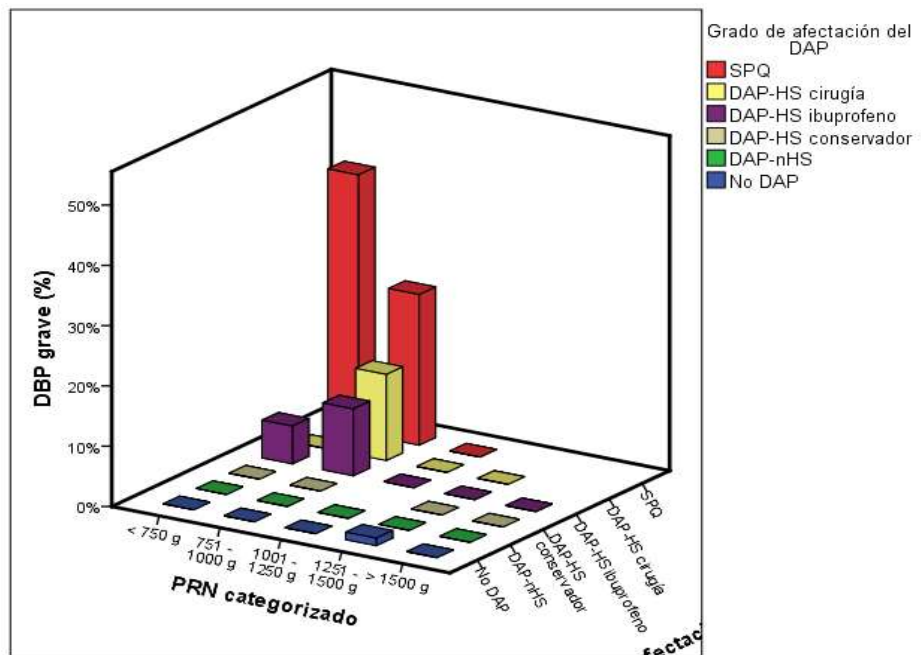


Figura 46. Porcentaje de LMPV en función del PRN y del DAP estratificado.

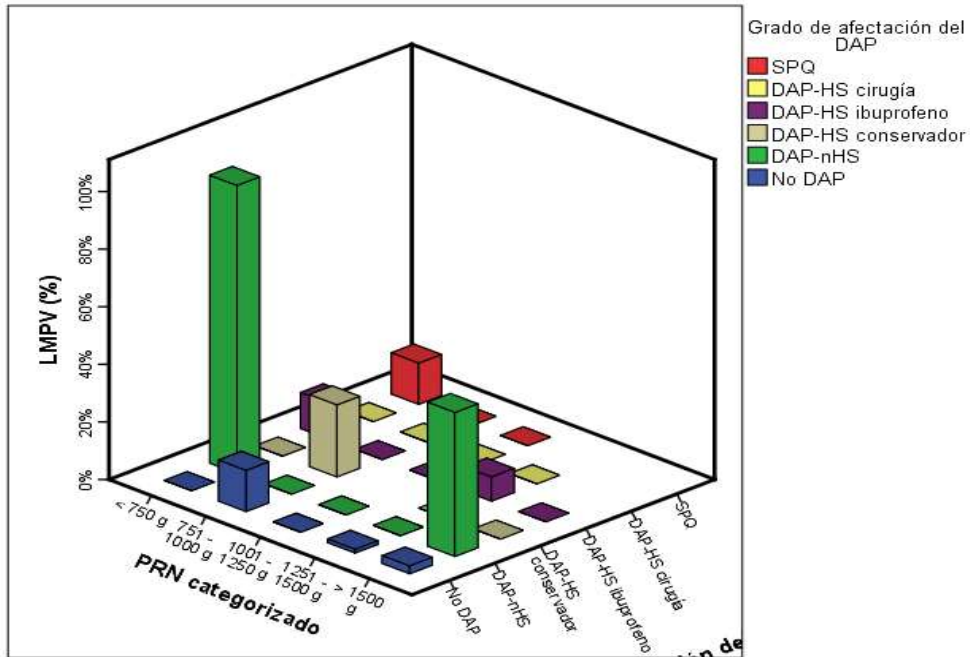


Figura 47. Porcentaje de ROP > 2 en función del PRN y del DAP estratificado.

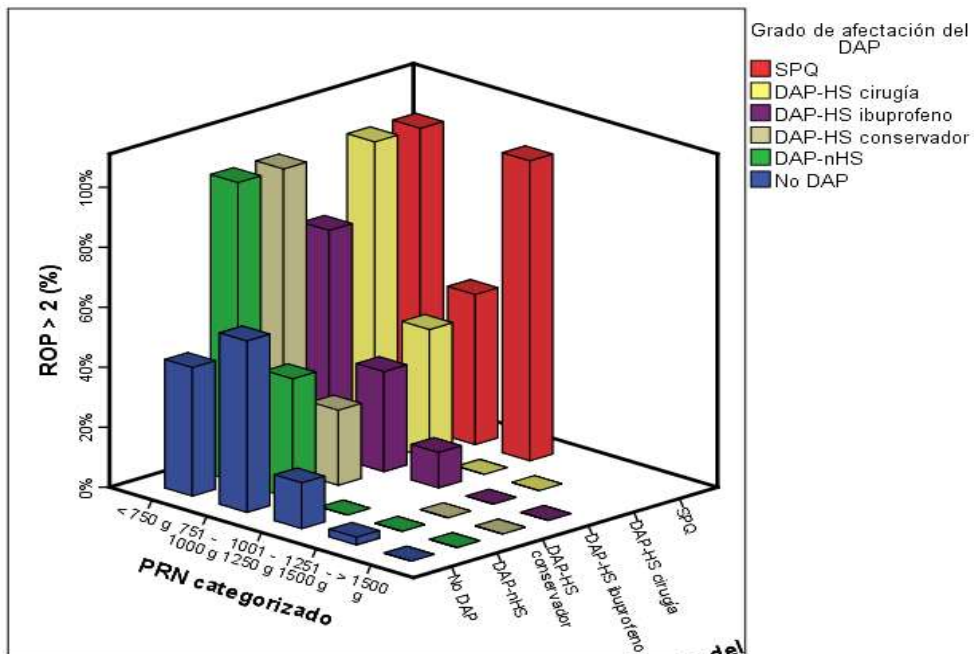
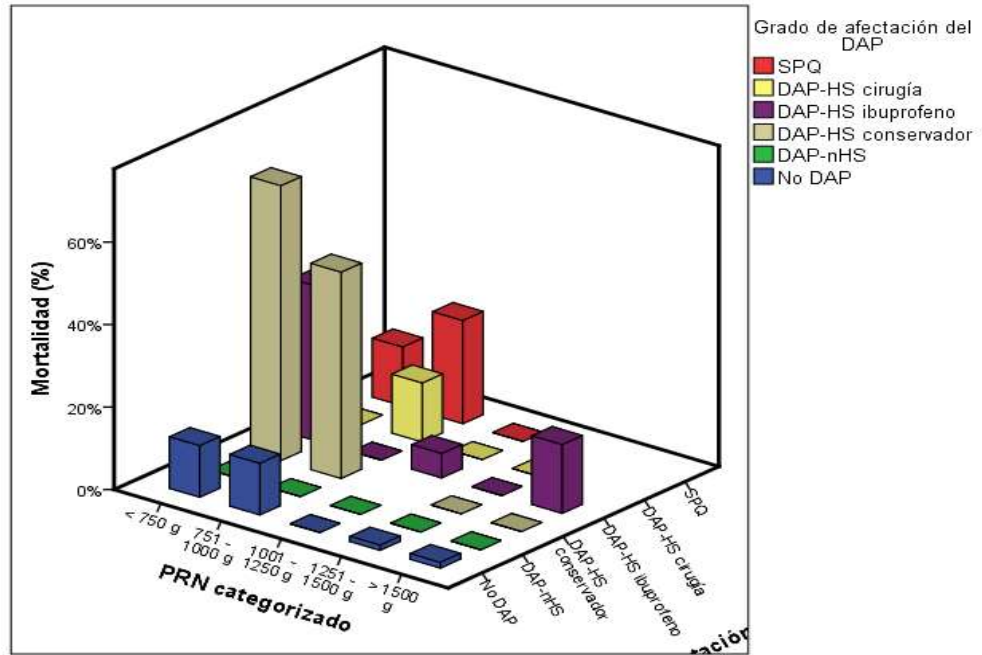


Figura 48. Porcentaje de mortalidad en función del PRN y del DAP estratificado.



COMPARACIÓN (BENCHMARKING) CON ANTERIORES AÑOS Y CON OTRAS UNIDADES DE LA RED SEN1500

Una vez que hemos obtenido los resultados podemos compararlos con los de años anteriores y con los de otras unidades de neonatología de nuestro entorno gracias a la Red SEN1500. La Red SEN1500 es una base de datos nacional que recoge los resultados de los prematuros de menos de 1500 g de peso atendidos en la gran mayoría de unidades de neonatología españolas, que nace con el objetivo último de mejorar la atención de este grupo de niños, y que permite realizar comparaciones de los resultados de todas las unidades participantes, tanto globalmente como limitada a las unidades con más de 50 ingresos anuales de prematuros de menos de 1500 g.

En la tabla 30 se muestra la evolución de la morbimortalidad (en términos porcentuales) desde el 2008 hasta el 2014, en relación a la evolución de los FR y de la estrategia diagnóstico-terapéutica adoptada sobre el DAP en nuestra unidad. En la columna adjunta se señala el percentil que ocupa este porcentaje con respecto a las unidades neonatales de la Red SEN1500 con más de 50 ingresos anuales de prematuros de menos de 1500 g.

La tabla 31 compara de forma específica la incidencia de DAP, el uso de tratamiento farmacológico y de cierre quirúrgico, entre nuestra cohorte y los datos de SEN1500 correspondientes a los años 2013 y 2014 de forma conjunta, estratificando los pacientes en función del PRN en intervalos de 250 g. Por tanto, para poder comparar los datos se han tomado únicamente los pacientes de menos de 1500 g de nuestra cohorte.

Las figuras 49 y 50 representan los diagramas de araña para los resultados de morbimortalidad de la Unidad de Neonatología del Hospital Regional de Málaga con respecto a los datos globales de la SEN1500 durante los años 2013 y 2014.

Tabla 30. Evolución de la morbilidad (%) en relación a la estrategia diagnóstico-terapéutica adoptada sobre el DAP, y ordenada con los hospitales SEN1500 (percentiles).

Años	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014							
FACTORES DE RIESGO														
No CTC	16,8%	---	14,8%	10	12,2%	31	11,8%	58	9,0%	57	12,0%	43	9,4%	15
Cesárea	78,5%	---	78,7%	89	81,4%	93	78,3%	76	79,3%	78	79,5%	75	80,7%	84
Corio	5,0%	---	16,2%	63	20,3%	68	18,9%	64	20,4%	64	14,2%	37	27,0%	94
SDR	60,2%	70	76,4%	100	82,4%	100	74,6%	93	70,7%	78	65,1%	68	58,0%	52
S. Tardía	26,4%	40	33,5%	57	40,0%	68	46,9%	76	36,0%	71	52,0%	87	47,0%	80
DAP														
Estrategia	Profiláctica	Presintomática				(a)Presintomática (si riesgo), o (b)Sintomática precoz.								
EcoCG	No	20-24h		48h		(a)48h (aprox.);		(b)Si síntomas						
DAP	30,8%	---	46,7%	100	51,7%	100	46,2%	94	35,1%	64	42,3%	100	36,9%	83
Fármacos	Indometacina	Ibuprofeno IV												
	88,0%	---	84,4%	---	81,3%	---	84,6%	---	65,0%	---	75,0%	---	87,3%	---
Ligadura	12,5%	45	9,1%	42	20,9%	81	20,0%	64	12,5%	36	17,3%	62	27,3%	78
MORBIMORTALIDAD														
Uso iNO	---	---	---	---	9,0%	---	5,1%	---	4,3%	---	7,1%	---	13,3%	---
HIV grave	7,8%	50	15,9%	84	15,8%	93	8,0%	35	6,5%	21	4,9%	18	11,4%	42
PIE	0,5%	---	6,3%	---	3,2%	---	5,1%	---	2,6%	---	4,0%	---	6,0%	---
ECN	9,3%	60	10,9%	57	11,4%	93	11,5%	76	4,4%	21	0,8%	0	1,3%	5
DBP	25,0%	55	25,6%	52	32,8%	43	32,0%	31	33,7%	35	29,7%	50	38,9%	84
LMPV	0,6%	25	1,9%	0	2,1%	25	4,0%	58	3,7%	28	2,5%	43	2,1%	26
ROP > 2	2,1%	70	3,9%	33	4,4%	53	1,8%	29	1,9%	14	5,3%	50	3,9%	16
Muerte	16,2%	50	19,5%	63	15,4%	56	14,5%	47	6,0%	2	9,4%	31	10,7%	31

Tabla 31. Incidencia de DAP, uso de ibuprofeno y cierre quirúrgico (años 2013 y 2014).

DAP	TOTAL		< 750		751 - 1000		1001 - 1250		1251 - 1500		Perc.
Nuestra	264		45		47		69		103		100
	113	42,8%	37	82,2%	31	66,0%	23	33,3%	22	21,4%	
SEN1500	5163		642		1101		1335		2085		83
	1515	29,3%	386	60,1%	495	45,0%	346	25,9%	288	13,8%	
Ibuprofeno	TOTAL		< 750		751 - 1000		1001 - 1250		1251 - 1500		Perc.
Nuestra	113		37		31		23		22		N/A
	92	81,4%	33	89,2%	20	64,5%	20	87,0%	13	59,1%	
SEN1500	1515		386		495		346		288		N/A
	1026	67,7%	295	76,4%	368	74,3%	218	63,0%	145	50,3%	
Cirugía	TOTAL		< 750		751 - 1000		1001 - 1250		1251 - 1500		Perc.
Nuestra	113		37		31		23		22		62
	24	21,2%	9	24,3%	11	35,5%	3	13,0%	1	4,5%	
SEN1500	1515		386		495		346		288		78
	249	16,4%	102	26,4%	103	20,8%	35	10,1%	9	3,1%	

Figura 49. Diagrama de araña para la morbilidad de los niños < 1500 g (SEN1500, año 2013). Fuente: Análisis de resultados de los datos de morbilidad 2013.

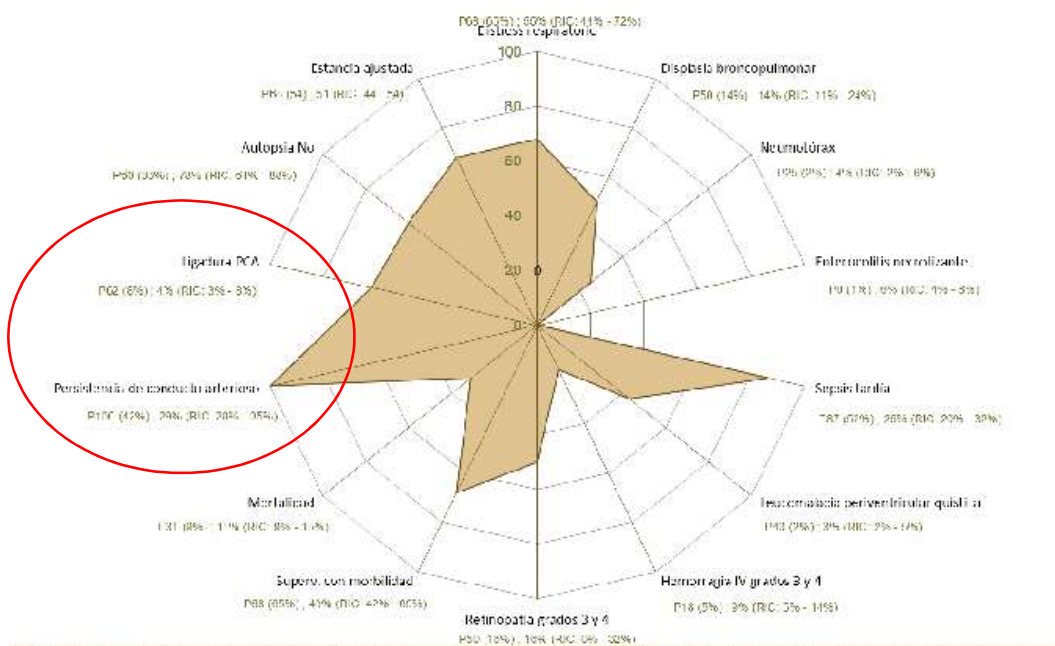
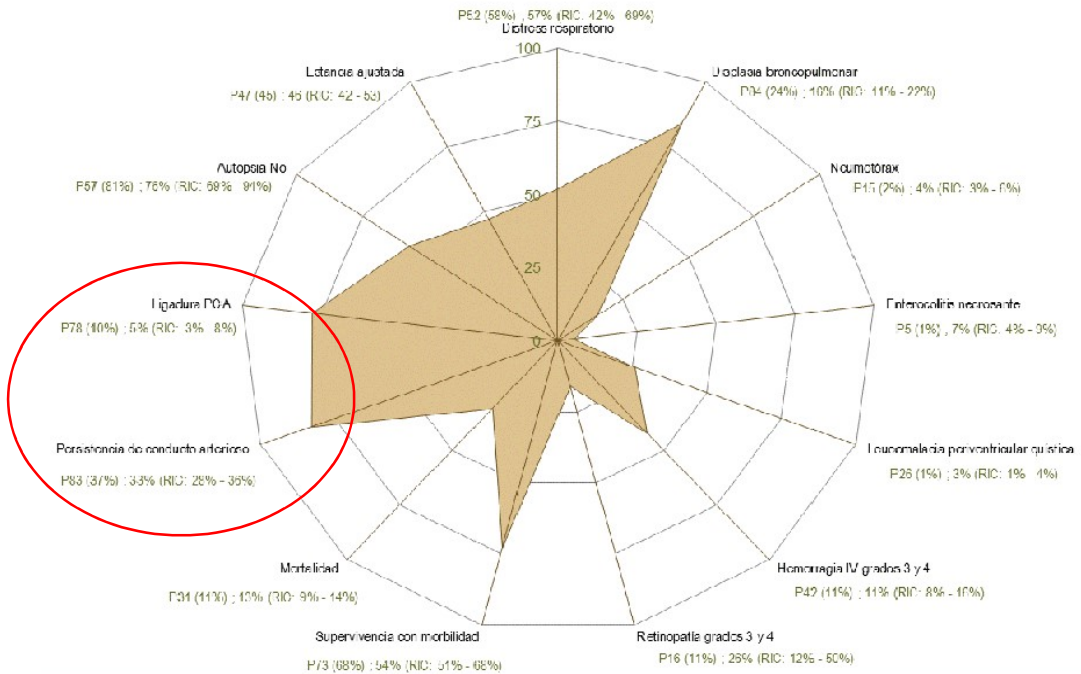


Figura 50. Diagrama de araña para la morbilidad de los niños < 1500 g (SEN1500, año 2014). Fuente: Análisis de resultados de los datos de morbilidad 2014.



El hecho de que los cambios en las estrategias empleadas se hayan hecho de forma progresiva, sin un inicio y final demasiado definido, que se presentan datos de un número limitado de años, y que se han producido otros cambios en la atención perinatal a lo largo de este tiempo, hace que sea difícil extraer conclusiones sobre la implicación de los diferentes manejos del DAP en la evolución de la morbimortalidad.

Sin embargo, podemos observar, sin pretender establecer una relación de causalidad, cómo el cambio de la estrategia profiláctica con indometacina en grupos de alto riesgo, a una estrategia presintomática precoz con screening ecocardiográfico previo, con ibuprofeno, va acompañada de un aumento del diagnóstico del DAP. Este cambio no ha producido una modificación relevante del uso de tratamiento farmacológico y/o quirúrgico, si bien en los últimos 3 años parece estar aumentando. En los datos estratificados por peso, vemos que el alto índice diagnóstico de DAP y el uso de tratamiento médico y quirúrgico es prácticamente homogéneo en todos los grupos. Con respecto al total de la base de datos SEN1500 existe un exceso diagnóstico del 46,1%, un exceso de tratamiento médico del 20,2%, y un exceso de cirugía del 29,3%.

Este citado aumento del uso de tratamiento tanto médico como quirúrgico que ha acontecido en el periodo 2012-2014, a pesar de mantener una incidencia más o menos estable de DAP, se ha acompañado también de un aumento paralelo del uso de iNO, de la incidencia de perforación intestinal y de la mortalidad, con cifras de DBP estables, aunque con tendencia al alza desde el 2008, cuando se comenzó a utilizar el ibuprofeno.

Es de reseñar que en este período de tiempo también se han producido una disminución del personal sanitario motivado por la crisis económica, lo que ha aumentado la ratio paciente/enfermera. Es posible que este hecho haya influido en el aumento de las sepsis nosocomiales registradas, que ha podido contribuir también al empeoramiento de los resultados.

Con respecto a otras morbilidades, parece que hubo un repunte de HIV grave coincidiendo con el abandono de la indometacina profiláctica, aunque posteriormente la tendencia ha sido positiva, a excepción de este último año. La ECN ha presentado un descenso muy significativo, relacionado con cambios en la política nutricional de la unidad. La ROP grave y la LMPV también han permanecido estables en cifras bajas.

DISCUSIÓN

INCIDENCIA DE DAP Y DE DAP-HS

Globalmente, se detecta flujo ductal por ecocardiografía y se diagnostica de DAP al 36,2% de esta cohorte, aunque el porcentaje baja hasta el 31,9% si únicamente consideramos aquellos que se consideran HS. El riesgo de DAP-HS desciende a medida que aumenta la EG (un 41% por cada semana de gestación), y se multiplica por 3,6 en caso de existir SDR moderado/grave. Estos hallazgos son acordes a lo encontrado en la literatura (51, 80).

Sin embargo, existe discordancia entre los resultados de nuestra cohorte y lo que dice la literatura con respecto al papel que juega la infección y/o inflamación en la incidencia de DAP-HS. Por un lado, no se encuentra asociación entre el diagnóstico de DAP-HS y la sepsis vertical (confirmada por cultivo, o por sospecha clínica y analítica). Por otro lado, y aún más sorprendente, encontramos que la presencia de corioamnionitis actúa como factor protector, reduciendo en un 82% el riesgo de presentar un DAP-HS, lo cual se hace más patente en el grupo sin SDR, o cuyo SDR es leve. Este hallazgo va en contra, por ejemplo, de un reciente meta-análisis que relaciona la corioamnionitis tanto clínica como histológica con una mayor incidencia de DAP (74). No hemos podido encontrar la causa de esta asociación.

Tampoco se ha encontrado asociación entre la ausencia de administración de corticoides antenatales y la incidencia de DAP, aunque en este caso, se puede argumentar falta de potencia dado el escaso número de pacientes que no recibieron cortocoides antenatales.

Al comparar la incidencia de DAP de nuestra cohorte con la de la Red SEN1500 vemos que se encuentra en percentiles altos de forma constante (p80-p100), con un exceso de diagnóstico del 46,1% valorando conjuntamente los años 2013 y 2014. Si consideramos que el diagnóstico se hace conforme a los criterios establecidos por la red y no haya una sobre-estimación por esta causa, encontramos dos posibles explicaciones a este hecho. Una, la mayor incidencia de FR, como el

SDR, aunque también es cierto que la tendencia del SDR es descendente mientras que el diagnóstico de DAP no ha seguido este comportamiento. La segunda y principal, es el tipo de estrategia seguida por nuestra unidad, ya que se realiza screening ecocardiográfico en los niños de más riesgo, y un estudio precoz en el resto de niños cuando presentan síntomas, lo que hace que se aumenten el número de casos detectados. Con una actitud más conservadora, que sabemos que se utiliza en otras unidades, habría más DAP que se cerrarían de forma espontánea a lo largo de los primeros días de vida y no se detectarían.

La falta de evidencia científica sobre la superioridad de una estrategia sobre otra provoca que convivan diversas formas de afrontar el DAP entre las diferentes unidades e incluso a veces no haya consenso entre los profesionales de la misma unidad (159, 160, 161). Esto explica gran parte de las diferencias entre las cifras de diagnóstico y tratamiento observadas.

REAPERTURA DEL DAP-HS

La reapertura del DAP-HS tras constatar su cierre después de recibir tratamiento médico o tratamiento conservador es un problema frecuente en la atención de los recién nacidos más inmaduros. En nuestra serie, la incidencia asciende al 21% de los pacientes en riesgo, y es similar a la publicada previamente por otros autores (59). La reapertura del DAP-HS aumenta considerablemente la exposición a tratamientos, tanto médico como, sobre todo, quirúrgico.

En otros estudios ha sido asociada a la sepsis nosocomial (77), al tratamiento con fototerapia (85) y, al igual que en nuestra cohorte, a la ausencia de cierre completo (59), lo que aumenta el riesgo de reapertura tanto como 29,4 veces respecto al cierre total. En nuestros pacientes ni la sepsis nosocomial ni la EG se han asociado de forma significativa a la reapertura del DAP-HS, aunque no podemos descartar que el tamaño muestral haga que adolezca de la potencia suficiente. Probablemente, y es lo que observamos en la práctica clínica, un paciente con un DAP sin repercusión hemodinámica está expuesto a que se reabra, y lo hace con más frecuencia cuando interfiere sobre él algún otro proceso patológico como una sepsis nosocomial, una ECN, etc.

Aunque es mucho más frecuente que el DA se reabra tras un cierre parcial que tras un cierre completo, también se produce tras haber constatado ausencia total de flujo ductal. Esto quiere decir que la reapertura se produce por fallos derivados tanto del cierre funcional como del cierre anatómico. Los estudios anatomopatológicos del DA en los prematuros ponen de manifiesto que el patrón de maduración se correlaciona con la EG, aunque no de forma constante (66), pudiendo encontrar patrones de DA maduros en niños muy prematuros, y también al contrario, de ahí que en ocasiones niños muy prematuros cierran el DA de manera precoz y nunca más se reabra, mientras que otros más maduros no lo cierran hasta pasados días o semanas del nacimiento o, si lo hacen, se reabren con frecuencia, incluso tras administrar tratamiento con AINEs previamente.

Se ha intentado solucionar el problema de la reapertura usando pautas largas de tratamiento con AINEs, fundamentalmente en aquellos que responden al tratamiento de forma parcial, es decir, que mantienen un flujo a través del DAP sin ser significativo, aunque la evidencia disponible no parece recomendar esta práctica. Por una parte, la revisión de la Cochrane sobre el uso de tandas largas de indometacina (> 4 dosis) frente a tandas cortas (< 3 dosis), concluye que las tandas largas no ofrecen ventajas en cuanto a la tasa de cierre, la prevención de reapertura o la necesidad de cirugía, con la desventaja de aumentar los efectos adversos (132). Por otra parte, parece que la terapia eco-guiada del DAP, discontinuando el tratamiento cuando se observa respuesta constrictiva, permite reducir el uso de tratamiento con AINEs, sin observar un aumento de las complicaciones ni de la reapertura (119, 135).

Por lo tanto, parece que no es apropiado continuar el tratamiento por el mero hecho de existir una DAP que se ha cerrado parcialmente, al menos con las opciones actuales, y parece razonable utilizar las menos dosis posibles de tratamiento con AINEs, discontinuando la terapia cuando ha habido respuesta constrictiva.

ASPECTOS DEL TRATAMIENTO CON IBUPROFENO

Al analizar los factores que se relacionan con que cualquier paciente de la cohorte reciba tratamiento con ibuprofeno, no es de extrañar que estén implicados los mismos factores que se relacionan con la incidencia de DAP-HS (EG, SDR y corioamnionitis), y además en el mismo sentido, ya que el ibuprofeno se administra a los sujetos con DAP-HS. Sin embargo, encontramos que un paciente con CIR tiene un 62% de posibilidades menos de recibir ibuprofeno que un paciente sin CIR, y esto se explica porque en la unidad se tiende a ser más conservador con estos pacientes al tener más riesgo de complicaciones digestivas.

El diagnóstico de DAP-HS se realiza mediante ecocardiografía y se decide iniciar tratamiento o no en base a los hallazgos encontrados (tamaño > 2 mm, relación AI/Ao $> 1,5$, robo diastólico) junto a criterios clínicos (EG, necesidad de VM). Con esta forma de proceder, se tratan el 81,4% de los pacientes con diagnóstico de DAP-HS, una cifra bastante alta en relación a los hospitales de nuestro entorno, y que está en consonancia con el elevado número de pacientes diagnosticados.

A pesar de todo, existe un grupo de pacientes diagnosticados con DAP-HS a los que no se les administró tratamiento con ibuprofeno y que alcanzaron el cierre espontáneo. Entre las variables recogidas, la única que se relacionó de forma significativa con esta circunstancia fue la EG, encontrando que por cada semana de gestación de más se reduce la indicación de ibuprofeno en un 23%. Además, la EG también se relaciona con el día de inicio del tratamiento, de modo que, por cada semana de gestación de más, se retrasa el tratamiento en 0,11 días. Al margen de posibles contraindicaciones para la administración del ibuprofeno, el hecho de que la tasa de cierre espontáneo aumente con la EG, probablemente haya influenciado al clínico responsable para tener una actitud más conservadora hacia los niños más maduros. Probablemente hubo más casos en los que se intentó un tratamiento conservador, pero finalmente se decidiera administrar ibuprofeno por falta de cierre, aunque este aspecto no ha sido evaluado.

En el 30% de los casos el número de dosis de ibuprofeno ha sido de 1 o 2, lo que quiere decir que no se ha terminado la tanda completa de 3 días. La finalización precoz del tratamiento puede estar condicionada por la constatación de una respuesta constrictiva del DAP-HS, pero también por la muerte del sujeto, o por la aparición de efectos secundarios o contraindicaciones al tratamiento con ibuprofeno. En el análisis estadístico no se ha encontrado ninguna variable relacionada de forma significativa con este resultado.

Analizando el éxito de la terapia con ibuprofeno, encontramos que es bastante alto. Tras el primer diagnóstico de DAP-HS se consigue cerrar el 88,1% de los casos que se tratan (con un porcentaje de éxito de la primera tanda del 76,7% y de la segunda del 70,6%). Este comportamiento es el habitual cuando se inicia el tratamiento en un periodo tan precoz como se hace en nuestra unidad. Sin embargo, este porcentaje cae al 42,9% tras la reapertura del DAP-HS, y es que la tasa de éxito de los AINEs es menor cuando el tratamiento se realiza en días posteriores (126), sobre todo en niños más inmaduros, como consecuencia de que el DAP es menos sensible a las PGs y más a otros medidores como el NO (59, 60). Este hecho probablemente influyó en que se decidiera emplear directamente el tratamiento quirúrgico en un alto porcentaje de pacientes (57,1% de los casos).

Una de las principales críticas a la terapia del DAP-HS con AINEs es que pese a aumentar la tasa de cierre del DAP en torno al 50% comparado con dejarlo a libre evolución, no existe un claro beneficio en cuanto a la morbimortalidad. Entre los motivos argumentados para explicar este hecho se encuentra el que los efectos secundarios de la terapia contrarrestarían los eventuales efectos beneficiosos de acelerar el cierre del DAP (123). El ibuprofeno, a pesar de tener menos influencia que la indometacina a nivel de los flujos sistémicos (renal y esplácnico), ha sido asociado a un aumento de la DBP (129), y a perforación intestinal e HTP, sobre todo con el uso precoz (141).

En nuestra cohorte, se han detectado 7 casos de HTP en las 24 horas siguientes al inicio de la terapia con ibuprofeno, y en 5 de ellas se había iniciado antes de las 48 horas de vida. El análisis estadístico no encontró asociación significativa entre la terapia con ibuprofeno y los casos de HTP y PIE, aunque el número de casos tan bajo es probable que reste potencia al modelo.

Sin embargo, si analizamos la evolución de la morbimortalidad a lo largo de los años según los datos aportados por la unidad a la base de datos SEN1500 se observa cómo ha habido un aumento del uso de ibuprofeno (y también de la cirugía) en el periodo 2012-2014, a pesar de que la incidencia de DAP ha permanecido más o menos estable, sin que podamos encontrar respuesta a este comportamiento. Simultáneamente, se observa cómo durante este mismo periodo ha habido un aumento de la incidencia de perforación intestinal, del uso de iNO y de la mortalidad, y durante el año 2014 también de la DBP. Evidentemente no podemos afirmar que esta relación sea causal, pero la perforación intestinal y la HTP (con el consiguiente empleo de iNO), son efectos adversos conocidos de la terapia con ibuprofeno y no sería descabellado pensar que una cosa sea consecuencia de la anterior. Más difícil sería relacionar la mortalidad y la DBP, ya que hay multitud de factores confusores, sobre todo la alta tasa de sepsis tardía y, por qué no, los recortes sufridos en personal sanitario durante este periodo.

ASPECTOS DEL TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

Globalmente, se empleó el tratamiento quirúrgico para cerrar el DAP en un 18,7% de los pacientes a los que se detectó flujo ductal, porcentaje que aumenta hasta el 21,2% si consideramos únicamente a los pacientes cuyos DAP fueron considerados como HS. Es una cifra que se encuentra entre las más altas de los hospitales de nuestro entorno según los datos del informe de resultados de la SEN1500.

Podemos diferenciar dos grupos de pacientes, los que se operan tras el primer diagnóstico de DAP-HS por fallo de respuesta al tratamiento médico, normalmente antes de los 10-14 días de vida, y los que se operan tras la reapertura del DAP-HS, normalmente pasadas las 2-3 semanas de vida. En el primer grupo se interviene el 8% de los casos, y en el segundo grupo el 71,4%. Ya hemos visto anteriormente los motivos que conducen a esta diferencia tan amplia.

Al analizar los factores que se relacionan con que un paciente reciba tratamiento quirúrgico, tanto si seleccionamos la cohorte al completo como si lo hacemos con aquellos pacientes que han sido diagnosticados de DAP-HS, la única variable que se asocia de forma estadísticamente significativa es la EG. Así, por cada semana gestacional de más, se reduce el riesgo de ser intervenido quirúrgicamente entorno al 50%. Esto se comprende porque se sabe que la tasa de cierre del DAP es más alta en los niños más maduros, tanto de forma espontánea como tras administrar tratamiento con ibuprofeno.

El tratamiento quirúrgico tiene la clara ventaja de cerrar el DAP de forma permanente, aunque no está exento de efectos secundarios. Un meta-análisis reciente, criticado por la pobre calidad de los estudios que incluye, ha asociado el tratamiento quirúrgico con un aumento de la DBP, de la ROP grave y de alteración del neurodesarrollo (147).

El efecto adverso más reconocido de la cirugía del DAP es el SPQ, que se define como un aumento de soporte cardiorrespiratorio en las horas siguientes a la cirugía. En nuestra cohorte, se produjo en un 50% de los casos, con una diferencia entre los grupos, ya que se produjo en el 33,3% de casos del grupo de cirugía precoz, y en el 60% en el de cirugía tardía. Sin embargo, en el análisis estadístico multivariante la única variable asociada de forma significativa a la producción del SPQ fue la EG, con una reducción del riesgo del 54% con cada semana gestacional de más. Hay que decir que los casos analizados son escasos y que el modelo puede carecer de la potencia necesaria para encontrar otras asociaciones significativas.

MORBIMORTALIDAD ASOCIADA

Hemos analizado la mortalidad, la morbilidad dividida en precoz (HIV, HP y PIE) y tardía (ECN, DBP, LMPV, y ROP), así como los días de VM.

Hemorragia intraventricular

Existen datos de que el DAP durante las primeras horas o días de vida influye de manera importante en la inestabilidad del flujo sanguíneo cerebral que provoca la HIV en los prematuros (94). De hecho, la indometacina profiláctica, es decir, administrada en las primeras 6-12 horas de vida, reduce el riesgo de HIV y de HIV grave, tanto cuando se administra a ciegas a toda la población (163), como cuando se realiza una selección previa según datos ecocardiográficos (175). Sin embargo, este efecto no se ha demostrado con el ibuprofeno (169), sin que hasta ahora se haya encontrado la explicación.

En nuestra unidad, tras abandonar la indometacina en el año 2008, hubo un significativo repunte de casos de HIV grave, pasando del 7,8% al 15,9%, aunque evidentemente no se pueda establecer una relación causal entre un hecho y otro.

En nuestra serie, encontramos que la presencia de un DAP-HS conlleva un riesgo 2,4 veces mayor de tener una HIV con respecto a no tenerlo, mientras que el tratamiento con ibuprofeno no parece modificar su incidencia, ni aumentándola ni reduciéndola. Si consideramos únicamente la HIV grave, no existe asociación significativa entre ésta y el DAP-HS, ni con el tratamiento con ibuprofeno, si bien el escaso número de casos puede hacer que el análisis no tenga la suficiente potencia para detectar diferencias significativas.

Usando la lógica, si el DAP-HS aumenta el riesgo de HIV y el tratamiento con ibuprofeno no modifica este riesgo, podríamos extraer que el tratamiento con ibuprofeno de los pacientes con DAP-HS no sería eficaz para reducir la incidencia de HIV.

Hemorragia pulmonar

Con respecto a la HP, no se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa ni con el DAP-HS, ni con el tratamiento con ibuprofeno, si bien el escaso número de casos puede hacer que el análisis no tenga la suficiente potencia para detectar diferencias significativas. De hecho, en la figura 41 (que muestra los casos de HP en función del PRN y de la clasificación de la cohorte según el DAP-HS y el tratamiento administrado) vemos como los casos de HP grave (definidos como aquellos que precisan aumento de soporte respiratorio, hemodinámico, y/o administración de hemoderivados), se sitúan en el grupo de pacientes que tuvieron un DAP-HS y se manejaron con tratamiento conservador.

El hecho de que las estrategias profilácticas o precoces con indometacina han demostrado reducir el riesgo de HP grave (110, 165, 175), podría hacernos pensar que los pacientes de nuestra cohorte tratados con ibuprofeno cierran el DAP más precozmente que los no tratados, y por tanto se vean menos expuestos al riesgo de sufrir una HP grave.

Perforación intestinal espontánea y Enterocolitis necrosante

Aunque el ibuprofeno parece tener menos efectos que la indometacina sobre la circulación renal y esplácnica, éste se ha asociado a PIE y ECN.

En nuestra serie tampoco se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la PIE y el DAP-HS, ni con el tratamiento con ibuprofeno, si bien también hay pocos casos, por lo que puede que el análisis no tenga la suficiente potencia para detectar diferencias significativas. Ya hemos comentado cómo en el periodo 2012-2014 coincide un aumento del uso del ibuprofeno con un aumento de los casos de perforación intestinal, por lo que tampoco podemos descartar exista una relación.

La ECN no se ha analizado, ya que únicamente se han producido 2 casos.

Leucomalacia periventricular

Los efectos que ejercen sobre el flujo cerebral del DAP-HS (101), el tratamiento con ibuprofeno (136) o la cirugía (127), en teoría pueden provocar alteraciones que eleven el riesgo de desarrollar LMPV. En nuestra serie no hemos encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la LMPV y el DAP-HS o su tratamiento, si bien hay pocos casos, por lo que puede que el análisis no tenga la suficiente potencia para detectar diferencias significativas.

Retinopatía de la prematuridad

La cirugía del DAP ha sido asociada a un mayor riesgo de desarrollar ROP, tanto en estrategias sintomáticas como profilácticas (146, 147, 170). En nuestra serie tampoco se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la ROP > a grado 2 y el DAP-HS o su tratamiento, si bien hay pocos casos, por lo que puede que el análisis no tenga la suficiente potencia para detectar diferencias significativas.

Displasia broncopulmonar y días de VM

Quizá, la asociación que se ha encontrado de manera más evidente entre el DAP y cualquier tipo de morbimortalidad sea con la DBP (97). Los efectos del DAP en la circulación pulmonar parece que se dejan notar más cuando el shunt es importante y el tiempo de exposición prolongado (98, 99). También los últimos meta-análisis asocian el tratamiento con ibuprofeno (129) y la cirugía del DAP (147) al desarrollo de DBP.

En nuestra serie, los pacientes que presentan un DAP-HS precisan VM durante 3,8 días más que los que no lo presentan; si el DAP-HS se reabre, la VM aumenta en 9,6 días con respecto al DAP-HS que no se reabre; los pacientes intervenidos quirúrgicamente se mantienen 8,8 días más en VM que los que no se intervienen; y, finalmente, si se produce un SPQ tras la cirugía, la VM se alarga en

24,7 días con respecto a los que no lo sufren. Con respecto a la DBP, no existe asociación estadísticamente significativa con la presencia de DAP-HS, pero parece más frecuente si se produce la reapertura del DAP-HS, aunque tampoco alcanza significación estadística. Tampoco alcanza significación estadística con el tratamiento con ibuprofeno o la cirugía, aunque sí lo hace si se produce SPQ, y en este caso es 16,7 veces más frecuente que en los pacientes intervenidos en los que no se produce el mismo. Si ceñimos el análisis a la DBP grave, es decir, la que requiere cualquier soporte con presión a las 36 sg de EGC, los pacientes intervenidos quirúrgicamente tienen un riesgo 14,5 veces mayor de sufrir DBP grave que los no intervenidos.

Con todas las limitaciones del análisis estadístico en esta muestra, teniendo en cuenta el poco número pacientes, sobre todo con DBP grave, lo que sí se observa es que el DAP-HS y su tratamiento quirúrgico empeoran la evolución respiratoria de los pacientes, aumentando los días de VM y los casos de DBP y DBP grave. Es posible que, si hubiéramos recogido los casos de DBP a los 28 días de vida y no a las 36 sg corregidas, la relación entre las variables hubiese sido más fuerte.

Es un hecho que los pacientes con DAP tienen peor evolución desde el punto de vista respiratorio que los que no lo tienen. Y también parece claro que la situación empeora a medida que el DAP requiere de intervenciones para conseguir su cierre, sobre todo cuando requiere tratamiento quirúrgico. Lo que aún no sabemos con certeza es qué grado de responsabilidad tienen el propio DAP o cualquiera de sus tratamientos en el desarrollo de la mala evolución respiratoria de los pacientes, teniendo en cuenta que ninguna de las estrategias terapéuticas adoptadas hasta la fecha ha demostrado reducir la incidencia de DBP o de cualquier otra morbilidad (182). Los estudios más recientes ponen el acento en el volumen del shunt y el tiempo de exposición al mismo a la hora de definir la evolución respiratoria, y que existen predictores clínicos y ecocardiográficos precoces que nos pueden ayudar a la hora de tomar decisiones diagnósticas y terapéuticas (98, 99).

Mortalidad

Lo mismo ocurre con la mortalidad, el DAP ha sido asociado a un aumento de la mortalidad (111, 112), aunque su grado de responsabilidad no está del todo claro, y además ninguna de las estrategias terapéuticas empleadas con el DAP ha podido disminuir su incidencia (182). Al igual que con la DBP, parece que el volumen del shunt y el tiempo de exposición se pueden correlacionar mejor con la mortalidad (99).

En nuestra serie no se ha encontrado una asociación estadísticamente significativa entre la mortalidad y el DAP-HS o su tratamiento, si bien hay pocos casos, por lo que puede que el análisis no tenga la suficiente potencia para detectar diferencias significativas.

PROPUESTA DE MEJORAS DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICAS

Profilaxis selectiva con indometacina

La única opción terapéutica, hasta la fecha, que ha demostrado mejorar el pronóstico de los pacientes, aunque sea a corto plazo, es la indometacina profiláctica entre las 6 y las 12 primeras horas de vida, que se ha demostrado eficaz en reducir los casos de HIV y HP (163). Es cierto que la estrategia profiláctica universal expodría a un tratamiento que tiene efectos secundarios a muchos niños que no lo necesitan. Por lo tanto, sería más lógico limitar la exposición a indometacina a aquellos niños con riesgo alto de HIV, HP y DAP-HS.

1. Los prematuros de 23 y 24 sg, o de menos de 750 g tienen un riesgo mucho más alto de desarrollar HIV y DAP-HS. En nuestra cohorte, el 80-100% de estos pacientes desarrollaron DAP-HS (figuras 5 y 6) y de ellos casi todos recibieron tratamiento con ibuprofeno (figuras 22 y 23), así que sería el grupo indicado para adelantar la terapia con indometacina a las 12 horas de vida, de forma universal.
2. En los prematuros menores de 28 sg o de menos de 1000 g, el riesgo de desarrollar DAP-HS se sitúa entre el 50-60%, aunque este porcentaje aumenta hasta el 80% si tienen SDR moderado o grave. En este grupo, habría que buscar otra opción para limitar la exposición a indometacina. Lo más recomendable sería realizar una evaluación ecocardiográfica previa a las 12 horas de vida para evaluar el tamaño y el flujo transductal, ya que los DA más grandes o de flujo no restrictivo tienen menos opciones de cerrarse espontáneamente, y en ellos se administraría la indometacina. Esta estrategia es la seguida en el estudio DETECT (175).
3. No se justificaría esta estrategia en pacientes más maduros, debido a que tienen menos riesgo de desarrollar DAP-HS y complicaciones derivadas, ni en CIR, por el mayor riesgo de complicaciones digestivas.

Con el fin de limitar en lo posible la exposición a indometacina, debería monitorizarse de forma estrecha la respuesta del DA mediante control ecocardiográfico frecuente y suspender el tratamiento en cuanto se observe una respuesta constrictiva del DA.

Debido a que el ibuprofeno no ha demostrado beneficios mediante su administración profiláctica y por los casos de HTP encontrados, no parece una buena opción su uso antes de las 48-72 horas de vida.

Actitud posterior

Con esta estrategia se esperaría una reducción de los casos de HIV, HP y DAP en el día 3 de vida. Sin embargo, habría pacientes cuyo DA no se cerraría en este periodo. A partir de aquí, no se ha demostrado que la opción del cierre rutinario con AINEs y cirugía del DAP tanto de forma presintomática como sintomática mejore los resultados a largo plazo, por lo que su utilización es bastante controvertida (182). Por otro lado, la asociación a DBP y mortalidad de los DAP con más volumen del shunt, durante un tiempo más prolongado, en niños más inmaduros, hace pensar que algunos casos se beneficiarían del tratamiento (99). Probablemente en este momento es cuando más sentido tiene la expresión “tratamiento individualizado” (123, 183). Hay que ponderar los riesgos del tratamiento con los riesgos del DAP-HS, en función de las posibilidades de cierre espontáneo. Por tanto, es necesario valorar aspectos como la EG, la repercusión clínica (necesidad de VM y/o soporte hemodinámico), o el aspecto ecocardiográfico del DAP (tamaño ductal, patrón de flujo, datos de sobrecarga de volumen, etc.). En este sentido la probabilidad de cierre es más alta en los prematuros de más de 1000 g, sobre todo aquellos que se encuentran clínicamente más estables (184, 185), y sería apropiado esperar adoptando un manejo conservador con reevaluaciones sucesivas.

Para optimizar la valoración del paciente y decidir si se administra tratamiento, podemos ayudarnos de los biomarcadores, en particular el BNP. Para

ello, es necesario conocer antes los valores de referencia de nuestra población, y sería interesante comenzar a solicitarlos, si es posible, coincidiendo con la realización de la evaluación ecocardiográfica.

También pueden ser útiles a la hora de tomar la decisión otros métodos de monitorización, como la SatO₂ regional y la extracción tisular de O₂, como método indirecto de evaluar la perfusión de los órganos.

En caso de decidir iniciar tratamiento sería de elección el tratamiento médico con ibuprofeno, ya que parece tener menos efectos secundarios que la indometacina en este momento. Sería recomendable buscar métodos de aumentar la eficacia y limitar los efectos adversos, y para ello podemos plantear algunas opciones (130):

1. Terapia eco-guiada para suspender el tratamiento una vez que se observe respuesta constrictiva del DAP, con un máximo de 6 dosis (2 tandas).
2. Administrar el doble de dosis a partir de los 5 días de vida.
3. Administración oral, que parece que tiene mejores resultados en cuanto a tasa de cierre, reduce los efectos adversos renales, y la evolución respiratoria.
4. Administración en perfusión continua en lugar de en bolos.

Indicación de la cirugía

Usando una estrategia profiláctica selectiva con indometacina y tratando los casos más desfavorables con ibuprofeno se reduciría el número de DAP-HS y las posibilidades de indicación quirúrgica. Aún así, existirán casos de fallo del tratamiento médico, y habrá que plantearse la cirugía.

Los mismos planteamientos expresados para tomar la decisión de iniciar tratamiento médico pueden ser utilizados para decidir emplear el tratamiento quirúrgico. Esta opción no está exenta de riesgos, ya hemos visto cómo se asocia a un peor pronóstico respiratorio en nuestra cohorte, sobre todo cuando se produce el SPQ. Por eso, habría que intentar ser más restrictivos en su indicación y utilizar con

más frecuencia el tratamiento de soporte en espera de que el DAP se cierre por sí mismo.

En caso de que se decidiera realizar una intervención quirúrgica, habría que plantearse si se podría realizar en la propia UCIN, donde probablemente se puede tener un control más estricto de la temperatura, o se puede mantener al paciente en VAFO en caso de que fuese necesario.

Uso del paracetamol

No se puede recomendar el uso del paracetamol de manera rutinaria hasta que se disponga de más datos, aunque se podría empezar a utilizar como uso compasivo en algunas circunstancias:

1. Contraindicación o precauciones con los AINEs, por ejemplo, los CIR.
2. Fallo del tratamiento con AINEs, sobre todo si se está considerando la cirugía, como un intento de evitarla.

PLANTEAMIENTO DE INVESTIGACIONES FUTURAS

Después de tantos años de atención perinatal, con millones de prematuros atendidos en el mundo, y con los grandes avances tecnológicos de las UCIN, los neonatólogos aún no sabemos a ciencia cierta cuál es la mejor opción a tomar para el manejo del DAP.

Aunque hay quien se plantea que el DAP no tiene significado patológico y que aparece en aquellos pacientes que están más graves como mecanismo adaptativo, lo cierto es que cumple los criterios de cualquier entidad nosológica en cuanto a que tiene una etiología, una patogenia, una fisiopatología, un cuadro clínico, un diagnóstico, un pronóstico y un tratamiento.

El principal problema es que las opciones terapéuticas disponibles tienen unos efectos adversos que en ocasiones superan los beneficios aportados. Por eso, el principal esfuerzo debe estar encaminado a conseguir fármacos con menos efectos secundarios, o dianas terapéuticas alternativas, más específicas, como puede ser el sistema constrictor dependiente de O₂ (41).

Lo más tangible actualmente es el uso del paracetamol, que parece tener resultados similares que los AINEs en cuanto al cierre del DAP, pero con menos efectos adversos, aunque hacen falta más estudios hasta que se implante como alternativa válida. Por ahora, se podría usar como uso compasivo en casos de contraindicación o fallo de los AINEs. La menor frecuencia de efectos adversos podría permitir su uso incluso de manera prolongada, con el fin de evitar las reaperturas en niños más inmaduros o cuyo DAP se haya cerrado de forma parcial.

También hay que avanzar en el empleo de dispositivos intravasculares para el cierre del DAP en niños de menor tamaño.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El propio diseño del estudio hace que no se pueda ofrecer una relación de causalidad entre las variables, únicamente de asociación estadística.

No se ha hecho un cálculo del tamaño muestral para cada una de las variables analizadas, y probablemente en muchas de ellas la incidencia es insuficiente para que el análisis tenga suficiente potencia para detectar diferencias significativas.

Por otra parte, falta un seguimiento que nos permita evaluar el estado de los pacientes a largo plazo, no sólo durante la estancia hospitalaria, en especial del grado de neurodesarrollo alcanzado. Hubiese sido interesante poder analizar este parámetro como variable resultado.

A la hora de establecer FR, faltan algunas variables interesantes, como el tamaño y el flujo del DA en las primeras horas de vida, que no se han recogido dado que no se evalúan en la práctica clínica habitual, o el tiempo de exposición al DAP-HS, pero no ha sido posible dado el diseño del estudio.

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. El DAP-HS ocurre en el 31,9% de prematuros de la cohorte analizada, siendo más frecuente en los niños más prematuros y con SDR moderado o grave, mientras que es menos frecuente en los niños con corioamnionitis.
2. La reapertura del DAP-HS ocurre en el 21% de los pacientes en riesgo, y se asocia al cierre parcial tras el tratamiento.
3. El CIR reduce las posibilidades de recibir tratamiento médico con ibuprofeno, mientras que una EG menor se asocia a una mayor probabilidad de tratamiento y a un inicio más precoz del mismo.
4. Una EG menor se asocia a una mayor probabilidad de recibir tratamiento quirúrgico del DAP.
5. Una menor EG se asocia a una mayor probabilidad de sufrir SPQ tras la cirugía del DAP.
6. La presencia de un DAP-HS se asocia a una mayor probabilidad de HIV.
7. La reapertura del DAP-HS, el tratamiento con cirugía, y el SPQ se asocian a un empeoramiento del pronóstico respiratorio en términos de DBP y días de VM.
8. El diagnóstico de DAP y el tratamiento médico y quirúrgico utilizados en nuestra unidad se encuentran entre los más altos de los hospitales de nuestro entorno.
9. Un mayor uso de ibuprofeno en los últimos años coincide con un aumento de la incidencia de PIE y del uso de iNO.
10. Se propone una estrategia profiláctica selectiva con indometacina y un uso más restrictivo del ibuprofeno y de la cirugía del DAP como áreas de mejora en la unidad.

BIBLIOGRAFÍA

SEGÚN ORDEN DE APARICIÓN EN EL TEXTO

1. Obladen M. History of ductus arteriosus: 1. Anatomy and spontaneous closure. *Neonatology*. 2011;99(2):83-9.
2. Bestetti RB, Restini CB, Couto LB. Development of anatomophysiologic knowledge regarding the cardiovascular system: from Egyptians to Harvey. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6):538-45.
3. Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 12th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
4. Bergwerff M, DeRuiter MC, Gittenberger-de Groot AC. Comparative anatomy and ontogeny of the ductus arteriosus, a vascular outsider. *Anat Embryol*. 1999;200:559-571.
5. Sherer DM, Divon MY. Prenatal ultrasonographic assessment of the ductus arteriosus: a review. *Obstet Gynecol*. 1996;87(4):630-7.
6. Azhibekov T, Noori S, Soleymani S, Seri I. Transitional cardiovascular physiology and comprehensive hemodynamic monitoring in the neonate: relevance to research and clinical care. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2014;19(1):45-53.
7. Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(4):210-6.
8. Acharya G, Wilsgaard T, Rosvold Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for umbilical vein blood flow in the second half of pregnancy based on longitudinal data. *Prenat Diagn*. 2005;25:99-111.
9. Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation*. 1996;94:1068-73.
10. Hillman N, Kallapur SG, Jobe A. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol*. 2012;39:769-83.
11. Cocceani F, Baragatti B. Mechanisms for ductus arteriosus closure. *Semin Perinatol*. 2012;36(2):92-7.
12. Swanson JR, Sinkin RA. Transition from fetus to newborn. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(2):329-43.
13. Krichenko A, Benson LN, Burrows P, Möes CA, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol*. 1989;63(12):877-80.
14. Weichert J, Hartge DR, Axt-Fliedner R. The fetal ductus arteriosus and its abnormalities--a review. *Congenit Heart Dis*. 2010;5(5):398-408.
15. Jager BV, Wollenman OJ. An anatomical study of the closure of the ductus arteriosus. *Am J Pathol*. 1942;18:595-613.
16. Ho SY, Anderson RH. Anatomical closure of the ductus arteriosus: a study in 35 specimens. *J Anat*. 1979;128:829-836.

17. Toda T, Tsuda N, Takagi T, Nishimori I, Leszczynski D, Kummerow F. Ultrastructure of developing human ductus arteriosus. *J Anat.* 1980;131:25–37.
18. Desligner S, Larroch JC. Ductus arteriosus, 1: anatomical and histologic study of its development during the second half of gestation and its closure after birth; 2: histological study of a few cases of patent ductus arteriosus in infancy. *Biol Neonate.* 1970;16:278–296.
19. Slomp J, van Munsteren JC, Poelmann RE, de Reeder EG, Bogers AJ, Gittenberger-de Groot AC. Formation of intimal cushions in the ductus arteriosus as a model for vascular intimal thickening. An immunohistochemical study of changes in extracellular matrix components. *Atherosclerosis.* 1992;93(1-2):25-39.
20. Ross MH, Pawlina W. *Histology: text and atlas with correlated cell and molecular biology.* 7th Ed. Baltimore: Wolters Kluwer Health; 2016.
21. Brown CB, Baldwin HS. Neural crest contribution to the cardiovascular system. *Adv Exp Med Biol.* 2006;589:134-54.
22. Bökenkamp R, van Brempt R, van Munsteren JC, van den Wijngaert I, de Hoogt R, Finos L, et al. *Dlx1* and *Rgs5* in the ductus arteriosus: vessel-specific genes identified by transcriptional profiling of laser-capture microdissected endothelial and smooth muscle cells. *PLOS One.* 2014;9(1):e86892.
23. Shelton EL, Ector G, Galindo CL, Hooper CW, Brown N, Wilkerson I, et al. Transcriptional profiling reveals ductus arteriosus-specific genes that regulate vascular tone. *Physiol Genomics.* 2014;46:457–466.
24. Iwasaki S, Minamisawa S, Yokoyama U, Akaike T, Quan H, Nagashima Y, et al. Interleukin-15 inhibits smooth muscle cell proliferation and hyaluronan production in rat ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2007;62:392–398.
25. Ivey KN, Sutcliffe D, Richardson J, Clyman RI, Garcia JA, Srivastava D. Transcriptional regulation during development of the ductus arteriosus. *Circ Res.* 2008;103(4):388-95.
26. Yokoyama U. Prostaglandin E-mediated molecular mechanisms driving remodeling of the ductus arteriosus. *Pediatr Intern.* 2015;57(5):820-7.
27. Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda A, Ishiwata R, Jin MH, Masuda M, et al. Prostaglandin E2 inhibits elastogenesis in the DA via EP4 signaling. *Circulation.* 2014;129(4):487-96.
28. Yokoyama U, Minamisawa S, Ishikawa Y. Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *J Smooth Muscle Res.* 2010;46:77–87.
29. Mason CA, Chang P, Fallery C, Rabinovitch M. Nitric oxide mediates LC-3-dependent regulation of fibronectin in ductus arteriosus intimal cushion formation. *FASEB J.* 1999;13(11):1423-34.
30. Tada T, Wakabayashi T, Nakao Y, Ueki R, Ogawa Y, Inagawa A, et al. Human ductus arteriosus. A histological study on the relation between ductal maturation and gestational age. *Acta Pathol Jpn.* 1985;35:23–34.
31. Weir EK, López-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2042-55.

32. Cogolludo AL, Moral-Sanz J, van der Sterren S, Frazziano G, van Cleef AN, Menéndez C, et al. Maturation of O₂ sensing and signaling in the chicken ductus arteriosus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2009;297(4):L619-30.
33. Rasanen J, Wood DC, Debbs RH, Cohen J, Weiner S, Huhta JC. Reactivity of the human fetal pulmonary circulation to maternal hyperoxygenation increases during the second half of pregnancy: a randomized study. *Circulation*. 1998;97(3):257-62.
34. Rheinlaender C, Weber SC, Sarioglu N, Strauss E, Obladen M, Koehne P, et al. Changing expression of cyclooxygenases and prostaglandin receptor EP4 during development of the human ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2006;60(3):270-5.
35. Hammerman C, Glaser J, Kaplan M, Schimmel MS, Ferber B, Eidelman AI. Indomethacin tocolysis increases postnatal patent ductus arteriosus severity. *Pediatrics*. 1998;102(5):E56.
36. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate*. 2006;89(4):330-5.
37. Coceani F, Olley PM. The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol*. 1973;51(3):220-5.
38. Majed BH, Khalil RA. Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. *Pharmacol Rev*. 2012;64(3):540-82.
39. Waleh N, Kajino H, Marrache AM, Ginzinger D, Roman C, Seidner SR, et al. Prostaglandin E₂-mediated relaxation of the ductus arteriosus: effects of gestational age on G protein-coupled receptor expression, signaling, and vasomotor control. *Circulation*. 2004;110(16):2326-32.
40. Bökenkamp R, DeRuiter MC, van Munsteren C, Gittenberger-de Groot AC. Insights into the pathogenesis and genetic background of patency of the ductus arteriosus. *Neonatology*. 2010;98(1):6-17.
41. Coceani F. Therapeutic manipulation of the ductus arteriosus: current option and future prospects. *Pol Arch Med Wewn*. 2014;124(1-2):58-64.
42. Baragatti B, Brizzi F, Barogi S, Laubach VE, Sodini D, Shesely EG, et al. Interactions between NO, CO and an endothelium derived hyperpolarizing factor (EDHF) in maintaining patency of the ductus arteriosus in the mouse. *Br J Pharmacol*. 2007;151(1):54-62.
43. Coceani F, Kelsey L, Seidlitz E, Marks GS, McLaughlin BE, Vreman HJ, et al. Carbon monoxide formation in the ductus arteriosus in the lamb: implications for the regulation of muscle tone. *Br J Pharmacol*. 1997;120(4):599-608.
44. Baragatti B, Ciofini E, Sodini D, Luin S, Scebba F, Coceani F, et al. Hydrogen sulfide in the mouse ductus arteriosus: a naturally occurring relaxant with potential EDHF function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;304:H927-34.
45. Bateson J, Schulz R, Olley PM. Response of fetal rabbit ductus arteriosus to bradykinin: role of nitric oxide, prostaglandins, and bradykinin receptors. *Pediatr Res*. 1999;45(4 Pt 1):568-74.
46. Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D, Kawabori I, Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr*. 1981;98(3):443.

47. Slomp J, Gittenberger-de Groot AC, Glukhova MA, van Munsteren JC, Kockx MM, et al. Differentiation, dedifferentiation, and apoptosis of smooth muscle cells during the development of the human ductus arteriosus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1003–1009.
48. Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, Roman C, Koch CJ, Ferrara N, et al. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282:R199-206.
49. Levet S, Ouarné M, Ciais D, Coutton C, Subileau M, Mallet C, et al. BMP9 and BMP10 are necessary for proper closure of the ductus arteriosus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(25):E3207-15.
50. Bökenkamp R, Raz V, Venema A, DeRuiter MC, van Munsteren C, Olive M, et al. Differential temporal and spatial progerin expression during closure of the ductus arteriosus in neonates. *PLoS One.* 2011;6(9):e23975.
51. Obladen M. History of the ductus arteriosus: 2. Persisting patency in the preterm infant. *Neonatology.* 2011;99(3):163-9.
52. Antonucci R, Bassareo P, Zaffanello M, Pusceddu M, Fanos V. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: new insights into pathogenesis and clinical management. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23 Suppl 3:34-7.
53. Thebaud B, Michelakis ED, Wu XC, Moudgil R, Kuzyk M, Dyck JR, et al. Oxygen-sensitive Kv channel gene transfer confers oxygen responsiveness to preterm rabbit and remodeled human ductus arteriosus: implications for infants with patent ductus arteriosus. *Circulation.* 2004;110:1372–1379.
54. Inayat M, Bany-Mohammed F, Valencia A, Tay C, Jacinto J, Aranda JV, Beharry KD. Antioxidants and biomarkers of oxidative stress in preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol.* 2015;32(9):895-904.
55. Nassi N, Ponziani V, Becatti M, Galvan P, Donzelli G. Anti-oxidant enzymes and related elements in term and preterm newborns. *Pediatr Int.* 2009;51(2):183–187.
56. Liu H, Manganiello V, Waleh N, Clyman RI. Expression, activity, and function of phosphodiesterases in the mature and immature ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2008;64:477–481.
57. Clyman RI, Mauray F, Roman C, Heymann MA, Ballard PL, Rudolph AM, et al. Effects of antenatal glucocorticoid administration on ductus arteriosus of preterm lambs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1981;241: H415-H420.
58. Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1981;98(1):123-126.
59. Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr.* 1995;127(3):466.
60. Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr.* 1996;128:601–607.

61. Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med.* 2010;16:75-82.
62. Shah NA, Hills NK, Waleh N, McCurnin D, Seidner S, Chemtob S, et al. Relationship between circulating platelet counts and ductus arteriosus patency after indomethacin treatment. *J Pediatr.* 2011;158:919-923.
63. Sallmon H, Weber SC, Hüning B, Stein A, Horn PA, Metze BC, et al. Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus. *Pediatrics.* 2012;130(3):e623-30.
64. Horbar JD. The Vermont-Oxford Neonatal Network: integrating research and clinical practice to improve the quality of medical care. *Semin Perinatol.* 1995;19:124-131.
65. Figueras J, Pérez-Rodríguez J, Guzmán J, González Armengod C, García P, San Feliciano L, et al. Análisis de resultados de los datos de morbimortalidad en 2013 [Internet]. Madrid: SEN; 2009 [actualizado 24 Oct 2015; citado 10 Nov 2015]. Disponible en: http://www.se-neonatal.es/Portals/0/SEN-1500/Informe_Morbi-Mortalidad_SEN1500_2013.pdf
66. Gittenberger-de Groot AC, van Ertbruggen I, Moulart AJ, Harinck E. The ductus arteriosus in the preterm infant: histologic and clinical observations. *J Pediatr.* 1980;96(1):88-93.
67. Hajj H, Dagle JM. Genetics of patent ductus arteriosus susceptibility and treatment. *Semin Perinatol.* 2012;36(2):98-104.
68. Waleh N, Hodnick R, Jhaveri N, McConaghy S, Dagle J, Seidner S, et al. Patterns of gene expression in the ductus arteriosus are related to environmental and genetic risk factors for persistent ductus patency. *Pediatr Res.* 2010;68:292-297.
69. Shimada S, Kasai T, Hoshi A, Murata A, Chida S. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int.* 2003;45(3):255-262.
70. Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454.
71. Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, Tourneux P, Bachiri A, Storme L. Early hemodynamic consequences of patent ductus arteriosus in preterm infants with intrauterine growth restriction. *J Pediatr.* 2007;151:624-628.
72. Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661.
73. del Moral T, Gonzalez-Quintero VH, Claire 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(3):154-7.
74. Park HW, Choi YS, Kim KS, Kim SN. Chorioamnionitis and patent ductus arteriosus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(9):e0138114.
75. Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol.* 2000;96:333-6.

76. Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr*. 1996;129:72–80.
77. Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2002;110:285–291.
78. Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr*. 1996;128:470–478.
79. Vucovich MM, Cotton RB, Shelton EL, Goettel JA, Ehinger NJ, Poole SD, et al. Aminoglycoside-mediated relaxation of the ductus arteriosus in sepsis-associated PDA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014;307(5):H732–40.
80. Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med*. 2000;343:674–81.
81. Sehgal A, Mak W, Dunn M, Kelly E, Whyte H, McCrindle B, et al. Haemodynamic changes after delivery room surfactant administration to very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(5):F345–51.
82. Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2112–21.
83. Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr*. 2015;169(1):33–8.
84. Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD000503.
85. Benders MJ, Van Bel F, Van de Bor M. Cardiac output and ductal reopening during phototherapy in preterm infants. *Acta Paediatrica*. 1999;88(9):1014–9.
86. Bhola K, Foster JP, Osborn DA. Chest shielding for prevention of a haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants receiving phototherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, Issue 11. Art. No.: CD009816.
87. Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 13;5:CD001146.
88. Wadhawan R, Oh W, Vohr BR, Saha S, Das A, Bell EF, et al. Spontaneous intestinal perforation in extremely low birth weight infants: association with indometacin therapy and effects on neurodevelopmental outcomes at 18–22 months corrected age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(2):F127–32.
89. Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1497–506.

90. Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med.* 1983;308(13):743–748.
91. Reese J, Veldman A, Shah L, Vucovich M, Cotton RB. Inadvertent relaxation of the ductus arteriosus by pharmacologic agents that are commonly used in the neonatal period. *Semin Perinatol.* 2010;34:222–230.
92. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr.* 2000;137(1):68-72.
93. Talner NS. The physiology of congenital heart disease. En: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, 2nd Ed. Garson A, Bricker TJ, Fisher DJ, Neish SR (Eds). Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.
94. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24 Suppl 1:15-6.
95. Gournay V. The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(11):578-85.
96. Alpan G, Mauray F, Clyman RI. Effect of patent ductus arteriosus on water accumulation and protein permeability in the premature lungs in mechanical ventilated premature lambs. *Pediatr Res.* 1989;26:570–575.
97. Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O’Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics.* 1999;104(6):1345–1350.
98. Schena F, Francescato G, Cappelleri A, Picciolli I, Mayer A, Mosca F, et al. Association between hemodynamically significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr.* 2015;166(6):1488-92.
99. El-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, Dicker P, Franklin O, Elsayed YN, et al. A patent ductus arteriosus severity score predicts chronic lung disease or death before discharge. *J Pediatr.* 2015;167(6):1354-1361.e2.
100. Jain A, Shah PS. Diagnosis, evaluation and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA Pediatr.* 2015;169(9):863-72.
101. Giliberti P, De Leonibus C, Giordano L, Giliberti P. The physiopathology of the patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22 Suppl 3:6-9.
102. Sehgal A, Tran H, Carse E. Doppler manifestations of ductal steal: role in decision making. *Eur J Pediatr.* 2011;170:795–798.
103. Kluckow M, Evans NJ. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Archs Dis Childh.* 2000;82:F188-94.
104. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1996;75(3):F183-6.

105. Hunt RW, Evans N, Rieger I, Kluckow M. Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J Pediatr.* 2004;145(5):588-92.
106. Alderliesten T, Dix L, Baerts W, Caicedo A, van Huffel S, Naulaers G, et al. Reference values of regional cerebral oxygen saturation during the first 3 days of life in preterm neonates. *Pediatr Res.* 2015 Sep 21. doi: 10.1038/pr.2015.186.
107. Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2014;164(2):264-70.e1-3.
108. Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics.* 2008;121(1):142-7.
109. Petrova A, Bhatt M, Mehta R. Regional tissue oxygenation in preterm born infants in association with echocardiographically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2011;31(7):460-4.
110. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, et al. Association between early screening for patent ductus arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. *JAMA.* 2015 ;313(24):2441-8.
111. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics.* 2009;123:e138-44.
112. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(6):F505-F510.
113. Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health.* 1994;30(5):406-411.
114. Chiruvolu A, Punjwani P, Ramaciotti C. Clinical and echocardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Hum Dev.* 2009;85(3):147-9.
115. Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr.* 2011;101(3):247-51.
116. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fet Neonat Ed.* 2007;92:F424-F427.
117. El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, Molloy EJ. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(2):F133-7.
118. Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol.* 2012;36(2):114-22.
119. Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77(1):F36-F40.

120. El-Khuffash A, Molloy EJ. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92:F320-F324.
121. Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeflang M, Pammi M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135(2):e510-25.
122. El-Khuffash AF, Molloy EJ. Influence of a patent ductus arteriosus on cardiac troponin T levels in preterm infants. *J Pediatr.* 2008;153:350-353.
123. Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: a new look at what we thought we knew. *Semin Perinatol.* 2012;36(2):130-8.
124. Lehninger: Principles of Biochemistry. 6th Ed. Londres: MacMillan: 2013.
125. Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatr Anest.* 2008;18(10):915-21.
126. Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman RI. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment. *J Pediatr.* 2007;151(6):629.
127. Noori S. Pros and cons of patent ductus arteriosus ligation: hemodynamic changes and other morbidities after patent ductus arteriosus ligation. *Semin Perinatol.* 2012;36(2):139-45.
128. Uchiyama A, Nagasawa H, Yamamoto Y, Tatebayashi K, Suzuki H, Yamada K, et al. Clinical aspects of very-low-birthweight infants showing reopening of ductus arteriosus. *Pediatr Int.* 2011;53(3):322-7.
129. Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkinstian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011 Jan;96(1):F45-52.
130. Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015, Issue 2. Art. No.: CD003481.
131. 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, Issue 1. Art. No.: CD006071.
132. Herrera CM, Holberton JR, Davis PG. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007, Issue 2. Art. No.: CD003480.
133. Pacifici GM. Clinical pharmacology of ibuprofen in preterm infants: a meta-analysis of published data. *MEDICALEXPRESS.* 2014;1(2):55-61.
134. Dani C, Vangi V, Bertini G, Pratesi S, Lori I, Favelli F, et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;91(4):590-6.
135. Carmo KB, Evans N, Paradisis M. Duration of indomethacin treatment of the preterm patent ductus arteriosus as directed by echocardiography. *J Pediatr.* 2009;155(6):819-822.

136. Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Tosetto C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1997;131(4):549-554.
137. Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2000;47(1):36-42.
138. Maruyama K, Fujii T. Effects of prophylactic indomethacin on renal and intestinal blood flows in premature infants. *Pediatr Intern.* 2012;54(4):480-5.
139. Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2013;163(2):406-11.
140. Brion LP, Campbell D. Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2001, Issue 3. Art. No.: CD001148.
141. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet.* 2002;359(9316):1486-1488.
142. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics.* 2011;128(6):e1618-21.
143. El-Khuffash A, Jain A, Corcoran D, Shah PS, Hooper CW, Brown N, et al. Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *Pediatr Res.* 2014;76(3):238-44.
144. El-Khuffash A, James AT, Cleary A, Semberova J, Franklin O, Miletin J. Late medical therapy of patent ductus arteriosus using intravenous paracetamol. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(3):F253-6.
145. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2015, Issue 3. Art. No.: CD010061.
146. 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* 2013, Issue 3. Art. No.: CD003951.
147. Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah PS. PDA ligation and health outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133:e1024-e1046.
148. Weisz DE, McNamara PJ. Patent ductus arteriosus ligation and adverse outcomes: causality or bias? *J Clin Neonatol.* 2014;3(2):67-75.
149. Clyman RI, Wickremasinghe A, Merritt TA, Solomon T, McNamara P, Jain A, et al. Hypotension following patent ductus arteriosus ligation: the role of adrenal hormones. *J Pediatr.* 2014;164(6):1449-55.
150. Fonseca E, Georgiev SG, Gorenflo M, Loukanov TS. Patent ductus arteriosus in preterm infants: benefits of early surgical closure. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(4):391-6.

151. Ibrahim MH, Azab A, Kamal NM, Salama MA, Elshorbagy HH, Abdallah EA, et al. Outcomes of early ligation of patent ductus arteriosus in preterms, multicenter experience. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(25):e915.
152. Stankowski T, Aboul-Hassan SS, Marczak J, Cichon R. Is thoracoscopic patent ductus arteriosus closure superior to conventional surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2015;21(4):532-8.
153. Mandhan PL, Samarakkody U, Brown S, Kukkady A, Maoate K, Blakelock R, et al. Comparison of suture ligation and clip application for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;132:672-674.
154. Wolf AR. Ductal ligation in the very low-birth weight infant: simple anesthesia or extreme art? *Paediatr Anaesth*. 2012;22(6):558-63.
155. Abu Hazeem AA, Gillespie MJ, Thun H, Munson D, Schwartz MC, Dori Y, et al. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in small infants with significant lung disease may offer faster recovery of respiratory function when compared to surgical ligation. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2013;82(4):526-33.
156. Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: a continuing conundrum for the neonatologist. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2015;20(4):272-7.
157. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F498-F502.
158. Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol*. 2010;30:241-252.
159. Guimarães H, Rocha G, Tomé T, Anatolitou F, Sarafidis K, Fanos V. Non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment of patent ductus arteriosus in European newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2009;22 Suppl 3:77-80.
160. Irmesi R, Marcialis MA, Anker JV, Fanos V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants and variations in attitude in clinical practice: a flight around the world. *Curr Med Chem*. 2014;21(27):3132-52.
161. Lee HC, Durand DJ, Danielsen B, Dueñas GV, Powers RJ. Hospital variation in medical and surgical treatment of patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol*. 2015;32(4):379-86.
162. Perez KM, Laughon MM. What is new for patent ductus arteriosus management in premature infants in 2015? *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(2):158-64.
163. Fowlie PW, Davis PG, Mc Guire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;7:CD000174.
164. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1966-72.
165. Alfaleh K, Smyth JA, Roberts RS, Solimano A, Asztalos EV, Schmidt B, et al. Prevention and 18-month outcomes of serious pulmonary haemorrhage in extremely low birth weight infants: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *Pediatrics*. 2008;121:e233-8.

166. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr* 2006 Jun;148(6):730-734.
167. Mondal T, Chaudhuri D, Li B, Shivananda S, Dutta S. Prophylactic indomethacin worsens short-term respiratory outcomes in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol*. 2014;31(1):61-7.
168. AlFaleh K. Indomethacin prophylaxis revisited: changing practice and supportive evidence. *Acta Paediatr*. 2011;100(5):641-6.
169. Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD004213.
170. 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, Issue 1. Art. No.: CD006181.
171. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB,3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2009;154(6): 873-876.
172. Cooke L, Steer PA, Woodgate PG. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2003, Issue 1. Art. No.: CD003745.
173. Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr*. 2001;138(2):205-211.
174. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, Langhendries JP, Marguglio A, Eisinger MJ, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(5):629-636.
175. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(2):F99-F104.
176. Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014;99(5):F431-6.
177. Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2012;160(6):929-35.
178. Cotton RB, Stahlman MT, Berder HW, Graham TP, Catterton WZ, Kover I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr*. 1978;93:647-51.
179. Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97:F80-F82.

180. Shah PS, Mirea L, Weisz D, et al. Trends in patent ductus arteriosus management and association with neonatal mortality and morbidities among very preterm infants in Canada. Paper presented at: Pediatric Academic Society Annual Meeting; May 2014; Vancouver, British Columbia, Canada.
181. Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2015;100(1):F55-8.
182. Benitz WE. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics.* 2016;137(1):1-6.
183. Meyer S. PDA in neonates - Please Doctor Act individually! *Acta Paediatrica.* 2012; 101:e145.
184. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics.* 2006;117:1113-1121.
185. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol.* 2008;25:661-666.

SEGÚN ORDEN ALFABÉTICO

Abu Hazeem AA, Gillespie MJ, Thun H, Munson D, Schwartz MC, Dori Y, et al. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in small infants with significant lung disease may offer faster recovery of respiratory function when compared to surgical ligation. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2013;82(4):526-33.

Acharya G, Wilsgaard T, Rosvold Berntsen GK, Maltau JM, Kiserud T. Reference ranges for umbilical vein blood flow in the second half of pregnancy based on longitudinal data. *Prenat Diagn.* 2005;25:99-111.

Alderliesten T, Dix L, Baerts W, Caicedo A, van Huffel S, Naulaers G, et al. Reference values of regional cerebral oxygen saturation during the first 3 days of life in preterm neonates. *Pediatr Res.* 2015 Sep 21. doi: 10.1038/pr.2015.186.

Alfaleh K, Smyth JA, Roberts RS, Solimano A, Asztalos EV, Schmidt B, et al. Prevention and 18-month outcomes of serious pulmonary haemorrhage in extremely low birth weight infants: results from the trial of indomethacin prophylaxis in preterms. *Pediatrics.* 2008;121:e233-8.

AlFaleh K. Indomethacin prophylaxis revisited: changing practice and supportive evidence. *Acta Paediatr.* 2011;100(5):641-6.

Alpan G, Mauray F, Clyman RI. Effect of patent ductus arteriosus on water accumulation and protein permeability in the premature lungs in mechanical ventilated premature lambs. *Pediatr Res.* 1989;26:570-575.

Anderson BJ. Paracetamol (Acetaminophen): mechanisms of action. *Pediatr Anest.* 2008;18(10):915-21.

Antonucci R, Bassareo P, Zaffanello M, Pusceddu M, Fanos V. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: new insights into pathogenesis and clinical management. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010;23 Suppl 3:34-7.

Azhibekov T, Noori S, Soleymani S, Seri I. Transitional cardiovascular physiology and comprehensive hemodynamic monitoring in the neonate: relevance to research and clinical care. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2014;19(1):45-53.

Baragatti B, Brizzi F, Barogi S, Laubach VE, Sodini D, Shesely EG, et al. Interactions between NO, CO and an endothelium derived hyperpolarizing factor (EDHF) in maintaining patency of the ductus arteriosus in the mouse. *Br J Pharmacol.* 2007;151(1):54-62.

Baragatti B, Ciofini E, Sodini D, Luin S, Scebbba F, Cocceani F, et al. Hydrogen sulfide in the mouse ductus arteriosus: a naturally occurring relaxant with potential EDHF function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2013;304:H927-34.

Bassler D, Plavka R, Shinwell ES, Hallman M, Jarreau PH, Carnielli V, et al. Early inhaled budesonide for the prevention of bronchopulmonary dysplasia. *N Engl J Med.* 2015;373(16):1497-506.

Bateson J, Schulz R, Olley PM. Response of fetal rabbit ductus arteriosus to bradykinin: role of nitric oxide, prostaglandins, and bradykinin receptors. *Pediatr Res.* 1999;45(4 Pt 1):568-74.

Bell EF, Acarregui MJ. Restricted versus liberal water intake for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;12:CD000503.

Benders MJ, Van Bel F, Van de Bor M. Cardiac output and ductal reopening during phototherapy in preterm infants. *Acta Paediatrica*. 1999;88(9):1014–9.

Benitz WE. Patent ductus arteriosus: to treat or not to treat? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012;97:F80-F82.

Benitz WE. Patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatrics*. 2016;137(1):1-6.

Benitz WE. Treatment of persistent patent ductus arteriosus in preterm infants: time to accept the null hypothesis? *J Perinatol*. 2010;30:241-252.

Bergwerff M, DeRuiter MC, Gittenberger-de Groot AC. Comparative anatomy and ontogeny of the ductus arteriosus, a vascular outsider. *Anat Embryol*. 1999;200:559–571.

Bestetti RB, Restini CB, Couto LB. Development of anatomophysiological knowledge regarding the cardiovascular system: from Egyptians to Harvey. *Arq Bras Cardiol*. 2014;103(6):538-45.

Bhola K, Foster JP, Osborn DA. Chest shielding for prevention of a haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants receiving phototherapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, Issue 11. Art. No.: CD009816.

Bökenkamp R, DeRuiter MC, van Munsteren C, Gittenberger-de Groot AC. Insights into the pathogenesis and genetic background of patency of the ductus arteriosus. *Neonatology*. 2010;98(1):6-17.

Bökenkamp R, Raz V, Venema A, DeRuiter MC, van Munsteren C, Olive M, et al. Differential temporal and spatial progerin expression during closure of the ductus arteriosus in neonates. *PLoS One*. 2011;6(9):e23975.

Bökenkamp R, van Brempt R, van Munsteren JC, van den Wijngaert I, de Hoogt R, Finos L, et al. Dlx1 and Rgs5 in the ductus arteriosus: vessel-specific genes identified by transcriptional profiling of laser-capture microdissected endothelial and smooth muscle cells. *PLOS One*. 2014;9(1):e86892.

Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F498-F502.

Brion LP, Campbell D. Furosemide for prevention of morbidity in indomethacin-treated infants with patent ductus arteriosus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001, Issue 3. Art. No.: CD001148.

Brown CB, Baldwin HS. Neural crest contribution to the cardiovascular system. *Adv Exp Med Biol*. 2006;589:134-54.

Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2011;24 Suppl 1:15-6.

Carmo KB, Evans N, Paradisis M. Duration of indomethacin treatment of the preterm patent ductus arteriosus as directed by echocardiography. *J Pediatr*. 2009;155(6):819-822.

Chiruvolu A, Punjwani P, Ramaciotti C. Clinical and echocardiographic diagnosis of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Early Hum Dev*. 2009;85(3):147-9.

Chorne N, Jegatheesan P, Lin E, Shi R, Clyman RI. Risk factors for persistent ductus arteriosus patency during indomethacin treatment. *J Pediatr.* 2007;151(6):629.

Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB, 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2009;154(6): 873-876.

Clyman R, Wickremasinghe A, Jhaveri N, Hassinger DC, Attridge JT, Sanocka U. Enteral feeding during indomethacin and ibuprofen treatment of a patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2013;163(2):406-11.

Clyman RI, Ballard PL, Sniderman S, Ballard RA, Roth R, Heymann MA, et al. Prenatal administration of betamethasone for prevention of patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1981;98(1):123-126.

Clyman RI, Mauray F, Roman C, Heymann MA, Ballard PL, Rudolph AM, et al. Effects of antenatal glucocorticoid administration on ductus arteriosus of preterm lambs. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 1981;241: H415-H420.

Clyman RI, Seidner SR, Kajino H, Roman C, Koch CJ, Ferrara N, et al. VEGF regulates remodeling during permanent anatomic closure of the ductus arteriosus. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2002;282:R199-206.

Clyman RI, Wickremasinghe A, Merritt TA, Solomon T, McNamara P, Jain A, et al. Hypotension following patent ductus arteriosus ligation: the role of adrenal hormones. *J Pediatr.* 2014;164(6):1449-55.

Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate.* 2006;89(4):330-5.

Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr.* 1996;128:601-607.

Coceani F, Baragatti B. Mechanisms for ductus arteriosus closure. *Semin Perinatol.* 2012;36(2):92-7.

Coceani F, Kelsey L, Seidlitz E, Marks GS, McLaughlin BE, Vreman HJ, et al. Carbon monoxide formation in the ductus arteriosus in the lamb: implications for the regulation of muscle tone. *Br J Pharmacol.* 1997;120(4):599-608.

Coceani F, Olley PM. The response of the ductus arteriosus to prostaglandins. *Can J Physiol Pharmacol.* 1973;51(3):220-5.

Coceani F. Therapeutic manipulation of the ductus arteriosus: current option and future prospects. *Pol Arch Med Wewn.* 2014;124(1-2):58-64.

Cogolludo AL, Moral-Sanz J, van der Sterren S, Frazziano G, van Cleef AN, Menéndez C, et al. Maturation of O₂ sensing and signaling in the chicken ductus arteriosus. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009;297(4):L619-30.

Cooke L, Steer PA, Woodgate PG. Indomethacin for asymptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003745.

Cotton RB, Stahlman MT, Berder HW, Graham TP, Catterton WZ, Kover I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr*. 1978;93:647-51.

Dani C, Vangi V, Bertini G, Pratesi S, Lori I, Favelli F, et al. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;91(4):590-6.

del Moral T, Gonzalez-Quintero VH, Claire 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(3):154-7.

Desligner S, Larroch JC. Ductus arteriosus, 1: anatomical and histologic study of its development during the second half of gestation and its closure after birth; 2: histological study of a few cases of patent ductus arteriosus in infancy. *Biol Neonate*. 1970;16:278-296.

Doyle LW, Crowther CA, Middleton P, Marret S, Rouse D. Magnesium sulphate for women at risk of preterm birth for neuroprotection of the fetus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2009, Issue 1. Art. No.: CD004661.

Doyle LW, Ehrenkranz RA, Halliday HL. Early (< 8 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 May 13;5:CD001146.

Echtler K, Stark K, Lorenz M, Kerstan S, Walch A, Jennen L, et al. Platelets contribute to postnatal occlusion of the ductus arteriosus. *Nat Med*. 2010;16:75-82.

Elimian A, Verma U, Beneck D, Cipriano R, Visintainer P, Tejani N. Histologic chorioamnionitis, antenatal steroids, and perinatal outcomes. *Obstet Gynecol*. 2000;96:333-6.

El-Khuffash A, Jain A, Corcoran D, Shah PS, Hooper CW, Brown N, et al. Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *Pediatr Res*. 2014;76(3):238-44.

El-Khuffash A, James AT, Cleary A, Semberova J, Franklin O, Miletin J. Late medical therapy of patent ductus arteriosus using intravenous paracetamol. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(3):F253-6.

El-Khuffash A, James AT, Corcoran JD, Dicker P, Franklin O, Elsayed YN, et al. A patent ductus arteriosus severity score predicts chronic lung disease or death before discharge. *J Pediatr*. 2015;167(6):1354-1361.e2.

El-Khuffash A, Molloy EJ. Are B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-pro-BNP useful in neonates? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F320-F324.

El-Khuffash AF, Molloy EJ. Influence of a patent ductus arteriosus on cardiac troponin T levels in preterm infants. *J Pediatr*. 2008;153:350-353.

El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, Molloy EJ. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(2):F133-7.

Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;75(3):F183-6.

Evans N. Diagnosis of the preterm patent ductus arteriosus: clinical signs, biomarkers, or ultrasound? *Semin Perinatol.* 2012;36(2):114-22.

Evans N. Preterm patent ductus arteriosus: a continuing conundrum for the neonatologist. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(4):272-7.

Figueras J, Pérez-Rodríguez J, Guzmán J, González Armengod C, García P, San Feliciano L, et al. Análisis de resultados de los datos de morbimortalidad en 2013 [Internet]. Madrid: SEN; 2009 [actualizado 24 Oct 2015; citado 10 Nov 2015]. Disponible en: http://www.se-neonatal.es/Portals/0/SEN-1500/Informe_Morbi-Mortalidad_SEN1500_2013.pdf

Finnemore A, Groves A. Physiology of the fetal and transitional circulation. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2015;20(4):210-6.

Fonseca E, Georgiev SG, Gorenflo M, Loukanov TS. Patent ductus arteriosus in preterm infants: benefits of early surgical closure. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2014;22(4):391-6.

Fowlie PW, Davis PG, Mc Guire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;7:CD000174.

Gentile R, Stevenson G, Dooley T, Franklin D, Kawabori I, Pearlman A. Pulsed Doppler echocardiographic determination of time of ductal closure in normal newborn infants. *J Pediatr.* 1981;98(3):443.

Giliberti P, De Leonibus C, Giordano L, Giliberti P. The physiopathology of the patent ductus arteriosus. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22 Suppl 3:6-9.

Gittenberger-de Groot AC, van Ertbruggen I, Moulart AJ, Harinck E. The ductus arteriosus in the preterm infant: histologic and clinical observations. *J Pediatr.* 1980;96(1):88-93.

Gonzalez A, Sosenko IR, Chandar J, Hummler H, Claire N, Bancalari E. Influence of infection on patent ductus arteriosus and chronic lung disease in premature infants weighing 1000 grams or less. *J Pediatr.* 1996;128:470-478.

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, Issue 1. Art. No.: CD006071.

Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet.* 2002;359(9316):1486-1488.

Gournay V. The ductus arteriosus: physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch Cardiovasc Dis.* 2011;104(11):578-85.

Green TP, Thompson TR, Johnson DE, Lock JE. Furosemide promotes patent ductus arteriosus in premature infants with the respiratory-distress syndrome. *N Engl J Med.* 1983;308(13):743-748.

Guimarães H, Rocha G, Tomé T, Anatolitou F, Sarafidis K, Fanos V. Non-steroid anti-inflammatory drugs in the treatment of patent ductus arteriosus in European newborns. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009;22 Suppl 3:77-80.

Hajj H, Dagle JM. Genetics of patent ductus arteriosus susceptibility and treatment. *Semin Perinatol.* 2012;36(2):98-104.

Hammerman C, Bin-Nun A, Kaplan M. Managing the patent ductus arteriosus in the premature neonate: a new look at what we thought we knew. *Semin Perinatol.* 2012;36(2):130-8.

Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Ductal closure with paracetamol: a surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics.* 2011;128(6):e1618-21.

Hammerman C, Glaser J, Kaplan M, Schimmel MS, Ferber B, Eidelman AI. Indomethacin tocolysis increases postnatal patent ductus arteriosus severity. *Pediatrics.* 1998;102(5):E56.

Herrera CM, Holberton JR, Davis PG. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2007, Issue 2. Art. No.: CD003480.

Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(5):F431-6.

Hillman N, Kallapur SG, Jobe A. Physiology of transition from intrauterine to extrauterine life. *Clin Perinatol.* 2012;39:769-83.

Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, Langhendries JP, Marguglio A, Eisinger MJ, et al. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65(5):629-636.

Ho SY, Anderson RH. Anatomical closure of the ductus arteriosus: a study in 35 specimens. *J Anat.* 1979;128:829-836.

Horbar JD. The Vermont-Oxford Neonatal Network: integrating research and clinical practice to improve the quality of medical care. *Semin Perinatol.* 1995;19:124-131.

Hunt RW, Evans N, Rieger I, Kluckow M. Low superior vena cava flow and neurodevelopment at 3 years in very preterm infants. *J Pediatr.* 2004;145(5):588-92.

Ibrahim MH, Azab A, Kamal NM, Salama MA, Elshorbagy HH, Abdallah EA, et al. Outcomes of early ligation of patent ductus arteriosus in preterms, multicenter experience. *Medicine (Baltimore).* 2015;94(25):e915.

Inayat M, Bany-Mohammed F, Valencia A, Tay C, Jacinto J, Aranda JV, Beharry KD. Antioxidants and biomarkers of oxidative stress in preterm infants with symptomatic patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol.* 2015;32(9):895-904.

Imesi R, Marcialis MA, Anker JV, Fanos V. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in the management of patent ductus arteriosus (PDA) in preterm infants and variations in attitude in clinical practice: a flight around the world. *Curr Med Chem.* 2014;21(27):3132-52.

Ivey KN, Sutcliffe D, Richardson J, Clyman RI, Garcia JA, Srivastava D. Transcriptional regulation during development of the ductus arteriosus. *Circ Res.* 2008;103(4):388-95.

Iwasaki S, Minamisawa S, Yokoyama U, Akaike T, Quan H, Nagashima Y, et al. Interleukin-15 inhibits smooth muscle cell proliferation and hyaluronan production in rat ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2007;62:392-398.

Jager BV, Wollenman OJ. An anatomical study of the closure of the ductus arteriosus. *Am J Pathol.* 1942;18:595–613.

Jain A, Shah PS. Diagnosis, evaluation and management of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *JAMA Pediatr.* 2015;169(9):863-72.

Jones LJ, Craven PD, Attia J, Thakkinstian A, Wright I. Network meta-analysis of indomethacin versus ibuprofen versus placebo for PDA in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011 Jan;96(1):F45-52.

Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr.* 2000;137(1):68-72.

Kluckow M, Evans NJ. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Childh.* 2000;82:F188-94.

Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):F99-F104.

Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arteriosus in neonates at a birth weight of 1000 grams or less. *Pediatrics.* 2006;117:1113-1121.

Krichenko A, Benson LN, Burrows P, Möes CA, McLaughlin P, Freedom RM. Angiographic classification of the isolated, persistently patent ductus arteriosus and implications for percutaneous catheter occlusion. *Am J Cardiol.* 1989;63(12):877-80.

Kulkarni M, Gokulakrishnan G, Price J, Fernandes CJ, Leeflang M, Pammi M. Diagnosing significant PDA using natriuretic peptides in preterm neonates: a systematic review. *Pediatrics.* 2015;135(2):e510-25.

Lee HC, Durand DJ, Danielsen B, Dueñas GV, Powers RJ. Hospital variation in medical and surgical treatment of patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol.* 2015;32(4):379-86.

Lehninger: Principles of Biochemistry. 6th Ed. Londres: MacMillan: 2013.

Lemmers PM, Toet MC, van Bel F. Impact of patent ductus arteriosus and subsequent therapy with indomethacin on cerebral oxygenation in preterm infants. *Pediatrics.* 2008;121(1):142-7.

Livet S, Ouarné M, Ciaï D, Coutton C, Subileau M, Mallet C, et al. BMP9 and BMP10 are necessary for proper closure of the ductus arteriosus. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2015;112(25):E3207-15.

Liu H, Manganiello V, Waleh N, Clyman RI. Expression, activity, and function of phosphodiesterases in the mature and immature ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2008;64:477–481.

Lodha A, Seshia M, McMillan DD, Barrington K, Yang J, Lee SK, et al. Association of early caffeine administration and neonatal outcomes in very preterm neonates. *JAMA Pediatr.* 2015;169(1):33-8.

Majed BH, Khalil RA. Molecular mechanisms regulating the vascular prostacyclin pathways and their adaptation during pregnancy and in the newborn. *Pharmacol Rev.* 2012;64(3):540-82.

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* 2013, Issue 3. Art. No.: CD003951.

Mandhan PL, Samarakkody U, Brown S, Kukkady A, Maoate K, Blakelock R, et al. Comparison of suture ligation and clip application for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;132:672-674.

Marshall DD, Kotelchuck M, Young TE, Bose CL, Kruyer L, O'Shea TM. Risk factors for chronic lung disease in the surfactant era: a North Carolina population-based study of very low birth weight infants. *North Carolina Neonatologists Association. Pediatrics.* 1999;104(6):1345-1350.

Maruyama K, Fujii T. Effects of prophylactic indomethacin on renal and intestinal blood flows in premature infants. *Pediatr Intern.* 2012;54(4):480-5.

Mason CA, Chang P, Fallery C, Rabinovitch M. Nitric oxide mediates LC-3-dependent regulation of fibronectin in ductus arteriosus intimal cushion formation. *FASEB J.* 1999;13(11):1423-34.

McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fet Neonat Ed.* 2007;92:F424-F427.

Meyer S. PDA in neonates - Please Doctor Act individually! *Acta Paediatrica.* 2012; 101:e145.

Mondal T, Chaudhuri D, Li B, Shivananda S, Dutta S. Prophylactic indomethacin worsens short-term respiratory outcomes in extremely low-birth-weight infants. *Am J Perinatol.* 2014;31(1):61-7.

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, Issue 1. Art. No.: CD006181.

Mosca F, Bray M, Lattanzio M, Fumagalli M, Toso C. Comparative evaluation of the effects of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1997;131(4):549-554.

Nassi N, Ponziani V, Becatti M, Galvan P, Donzelli G. Anti-oxidant enzymes and related elements in term and preterm newborns. *Pediatr Int.* 2009;51(2):183-187.

Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol.* 2008;25:661-666.

Noori S, McCoy M, Anderson MP, Ramji F, Seri I. Changes in cardiac function and cerebral blood flow in relation to peri/intraventricular hemorrhage in extremely preterm infants. *J Pediatr.* 2014;164(2):264-70.e1-3.

Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics.* 2009;123:e138-44.

Noori S. Pros and cons of patent ductus arteriosus ligation: hemodynamic changes and other morbidities after patent ductus arteriosus ligation. *Semin Perinatol.* 2012;36(2):139-45.

Obladen M. History of ductus arteriosus: 1. Anatomy and spontaneous closure. *Neonatology.* 2011;99(2):83-9.

Obladen M. History of the ductus arteriosus: 2. Persisting patency in the preterm infant. *Neonatology*. 2011;99(3):163-9.

Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low-birth-weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, Issue 3. Art. No.: CD010061.

Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2015, Issue 2. Art. No.: CD003481.

Pacifici GM. Clinical pharmacology of ibuprofen in preterm infants: a meta-analysis of published data. *MEDICALEXPRESS*. 2014;1(2):55-61.

Park HW, Choi YS, Kim KS, Kim SN. Chorioamnionitis and patent ductus arteriosus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138114.

Patel J, Roberts I, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomized double-blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2000;47(1):36-42.

Perez KM, Laughon MM. What is new for patent ductus arteriosus management in premature infants in 2015? *Curr Opin Pediatr*. 2015;27(2):158-64.

Petrova A, Bhatt M, Mehta R. Regional tissue oxygenation in preterm born infants in association with echocardiographically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2011;31(7):460-4.

Rakza T, Magnenant E, Klosowski S, Tourneux P, Bachiri A, Storme L. Early hemodynamic consequences of patent ductus arteriosus in preterm infants with intrauterine growth restriction. *J Pediatr*. 2007;151:624-628.

Rasanen J, Wood DC, Debbs RH, Cohen J, Weiner S, Huhta JC. Reactivity of the human fetal pulmonary circulation to maternal hyperoxygenation increases during the second half of pregnancy: a randomized study. *Circulation*. 1998;97(3):257-62.

Rasanen J, Wood DC, Weiner S, Ludomirski A, Huhta JC. Role of the pulmonary circulation in the distribution of human fetal cardiac output during the second half of pregnancy. *Circulation*. 1996;94:1068-73.

Reese J, Veldman A, Shah L, Vucovich M, Cotton RB. Inadvertent relaxation of the ductus arteriosus by pharmacologic agents that are commonly used in the neonatal period. *Semin Perinatol*. 2010;34:222-230.

Rheinlaender C, Weber SC, Sarioglu N, Strauss E, Obladen M, Koehne P, et al. Changing expression of cyclooxygenases and prostaglandin receptor EP4 during development of the human ductus arteriosus. *Pediatr Res*. 2006;60(3):270-5.

Roberts D, Dalziel SR. Antenatal corticosteroids for accelerating fetal lung maturation for women at risk of preterm birth. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006, Issue 3. Art. No.: CD004454.

Rolland A, Shankar-Aguilera S, Diomandé D, Zupan-Simunek V, Boileau P. Natural evolution of patent ductus arteriosus in the extremely preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015;100(1):F55-8.

Ross MH, Pawlina W. *Histology: text and atlas with correlated cell and molecular biology*. 7th Ed. Baltimore: Wolters Kluwer Health; 2016.

Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, et al. Association between early screening for patent ductus arteriosus and in-hospital mortality among extremely preterm infants. *JAMA*. 2015 ;313(24):2441-8.

Sadler TW. *Langman's Medical Embryology*. 12th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.

Sallmon H, Weber SC, Hüning B, Stein A, Horn PA, Metze BC, et al. Thrombocytopenia in the first 24 hours after birth and incidence of patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 2012;130(3):e623-30.

Schena F, Francescato G, Cappelleri A, Picciolli I, Mayer A, Mosca F, et al. Association between hemodynamically significant patent ductus arteriosus and bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr*. 2015;166(6):1488-92.

Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1966-72.

Schmidt B, Roberts RS, Davis P, Doyle LW, Barrington KJ, Ohlsson A, et al. Caffeine therapy for apnea of prematurity. *N Engl J Med*. 2006;354(20):2112-21.

Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr* 2006 Jun;148(6):730-734.

Sehgal A, Mak W, Dunn M, Kelly E, Whyte H, McCrindle B, et al. Haemodynamic changes after delivery room surfactant administration to very low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2010;95(5):F345-51.

Sehgal A, Tran H, Carse E. Doppler manifestations of ductal steal: role in decision making. *Eur J Pediatr*. 2011;170:795–798.

Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, McNamara PJ, Hjortdal VE, Høst B, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013;98(6):F505-F510.

Shah NA, Hills NK, Waleh N, McCurnin D, Seidner S, Chemtob S, et al. Relationship between circulating platelet counts and ductus arteriosus patency after indomethacin treatment. *J Pediatr*. 2011;158:919-923.

Shah PS, Mirea L, Weisz D, et al. Trends in patent ductus arteriosus management and association with neonatal mortality and morbidities among very preterm infants in Canada. Paper presented at: Pediatric Academic Society Annual Meeting; May 2014; Vancouver, British Columbia, Canada.

Shah SS, Ohlsson A. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;7:CD004213.

Shelton EL, Ector G, Galindo CL, Hooper CW, Brown N, Wilkerson I, et al. Transcriptional profiling reveals ductus arteriosus-specific genes that regulate vascular tone. *Physiol Genomics*. 2014;46:457–466.

Sherer DM, Divon MY. Prenatal ultrasonographic assessment of the ductus arteriosus: a review. *Obstet Gynecol.* 1996;87(4):630-7.

Shimada S, Kasai T, Hoshi A, Murata A, Chida S. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int.* 2003;45(3):255-262.

Skelton R, Evans N, Smythe J. A blinded comparison of clinical and echocardiographic evaluation of the preterm infant for patent ductus arteriosus. *J Paediatr Child Health.* 1994;30(5):406-411.

Slomp J, Gittenberger-de Groot AC, Glukhova MA, van Munsteren JC, Kockx MM, et al. Differentiation, dedifferentiation, and apoptosis of smooth muscle cells during the development of the human ductus arteriosus. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1003-1009.

Slomp J, van Munsteren JC, Poelmann RE, de Reeder EG, Bogers AJ, Gittenberger-de Groot AC. Formation of intimal cushions in the ductus arteriosus as a model for vascular intimal thickening. An immunohistochemical study of changes in extracellular matrix components. *Atherosclerosis.* 1992;93(1-2):25-39.

Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2012;160(6):929-35.

Stankowski T, Aboul-Hassan SS, Marczak J, Cichon R. Is thoracoscopic patent ductus arteriosus closure superior to conventional surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2015;21(4):532-8.

Stoll BJ, Gordon T, Korones SB, Shankaran S, Tyson JE, Bauer CR, et al. Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network. *J Pediatr.* 1996;129:72-80.

Stoll BJ, Hansen N, Fanaroff AA, Wright LL, Carlo WA, Ehrenkranz RA, et al. Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: the experience of the NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics.* 2002;110:285-291.

Su BH, Watanabe T, Shimizu M, Yanagisawa M. Echocardiographic assessment of patent ductus arteriosus shunt flow pattern in premature infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1997;77(1):F36-F40.

Swanson JR, Sinkin RA. Transition from fetus to newborn. *Pediatr Clin North Am.* 2015;62(2):329-43.

Tada T, Wakabayashi T, Nakao Y, Ueki R, Ogawa Y, Inagawa A, et al. Human ductus arteriosus. A histological study on the relation between ductal maturation and gestational age. *Acta Pathol Jpn.* 1985;35:23-34.

Talner NS. The physiology of congenital heart disease. En: *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*, 2nd Ed. Garson A, Bricker TJ, Fisher DJ, Neish SR (Eds). Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.

Thebaud B, Michelakis ED, Wu XC, Moudgil R, Kuzyk M, Dyck JR, et al. Oxygen-sensitive Kv channel gene transfer confers oxygen responsiveness to preterm rabbit and remodeled human ductus arteriosus: implications for infants with patent ductus arteriosus. *Circulation.* 2004;110:1372-1379.

Toda T, Tsuda N, Takagi T, Nishimori I, Leszczynski D, Kummerow F. Ultrastructure of developing human ductus arteriosus. *J Anat.* 1980;131:25–37.

Uchiyama A, Nagasawa H, Yamamoto Y, Tatebayashi K, Suzuki H, Yamada K, et al. Clinical aspects of very-low-birthweight infants showing reopening of ductus arteriosus. *Pediatr Int.* 2011;53(3):322–7.

Van Overmeire B, Smets K, Lecoutere D, Van de Broek H, Weyler J, Degroote K, et al. A comparison of ibuprofen and indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *N Engl J Med.* 2000;343:674–81.

Van Overmeire B, Van de Broek H, Van Laer P, Weyler J, Vanhaesebrouck P. Early versus late indomethacin treatment for patent ductus arteriosus in premature infants with respiratory distress syndrome. *J Pediatr.* 2001;138(2):205–211.

Vucovich MM, Cotton RB, Shelton EL, Goettel JA, Ehinger NJ, Poole SD, et al. Aminoglycoside-mediated relaxation of the ductus arteriosus in sepsis-associated PDA. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2014;307(5):H732–40.

Wadhawan R, Oh W, Vohr BR, Saha S, Das A, Bell EF, et al. Spontaneous intestinal perforation in extremely low birth weight infants: association with indomethacin therapy and effects on neurodevelopmental outcomes at 18–22 months corrected age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2013;98(2):F127–32.

Waleh N, Hodnick R, Jhaveri N, McConaghy S, Dagle J, Seidner S, et al. Patterns of gene expression in the ductus arteriosus are related to environmental and genetic risk factors for persistent ductus patency. *Pediatr Res.* 2010;68:292–297.

Waleh N, Kajino H, Marrache AM, Ginzinger D, Roman C, Seidner SR, et al. Prostaglandin E2–mediated relaxation of the ductus arteriosus: effects of gestational age on G protein-coupled receptor expression, signaling, and vasomotor control. *Circulation.* 2004;110(16):2326–32.

Weichert J, Hartge DR, Axt-Fliehdner R. The fetal ductus arteriosus and its abnormalities—a review. *Congenit Heart Dis.* 2010;5(5):398–408.

Weir EK, López-Barneo J, Buckler KJ, Archer SL. Acute oxygen-sensing mechanisms. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2042–55.

Weiss H, Cooper B, Brook M, Schlueter M, Clyman R. Factors determining reopening of the ductus arteriosus after successful clinical closure with indomethacin. *J Pediatr.* 1995;127(3):466.

Weisz DE, McNamara PJ. Patent ductus arteriosus ligation and adverse outcomes: causality or bias? *J Clin Neonatol.* 2014;3(2):67–75.

Weisz DE, More K, McNamara PJ, Shah PS. PDA ligation and health outcomes: a meta-analysis. *Pediatrics.* 2014;133:e1024–e1046.

Wolf AR. Ductal ligation in the very low-birth weight infant: simple anesthesia or extreme art? *Paediatr Anaesth.* 2012;22(6):558–63.

Yokoyama U, Minamisawa S, Ishikawa Y. Regulation of vascular tone and remodeling of the ductus arteriosus. *J Smooth Muscle Res.* 2010;46:77–87.

Yokoyama U, Minamisawa S, Shioda A, Ishiwata R, Jin MH, Masuda M, et al. Prostaglandin E2 inhibits elastogenesis in the DA via EP4 signaling. *Circulation*. 2014;129(4):487-96.

Yokoyama U. Prostaglandin E-mediated molecular mechanisms driving remodeling of the ductus arteriosus. *Pediat Intern*. 2015;57(5):820-7.

Zonnenberg I, de Waal K. The definition of a haemodynamic significant duct in randomized controlled trials: a systematic literature review. *Acta Paediatr*. 2011;101(3):247-51.