

Persistencia del conducto arterioso en el recién nacido pretérmino: experiencia en una unidad neonatal de referencia de nivel IIIB

A. Montaner Ramón⁽¹⁾, I. Serrano Viñuales⁽²⁾, C. Ruiz de la Cuesta Martín⁽³⁾, L. Jiménez Montañés⁽⁴⁾, M. P. Samper Villagrasa⁽⁵⁾, S. Rite Gracia⁽²⁾

⁽¹⁾ Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona

⁽²⁾ Unidad de Neonatología. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

⁽³⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

⁽⁴⁾ Unidad de Cardiología pediátrica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza

⁽⁵⁾ Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina física. Universidad de Zaragoza

[Bol Pediatr Arag Rioj Sor, 2018; 48: 44-50]

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: El ductus arterioso persistente (DAP) es una patología prevalente en el recién nacido pretérmino (RNPT) que puede relacionarse con mayor morbimortalidad, siendo la tendencia actual el manejo conservador. El objetivo es describir nuestra experiencia en una unidad neonatal de nivel IIIB, en relación a la epidemiología, manejo y morbi-mortalidad asociada al DAP. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo observacional analítico, que incluyó RNPT menores de 32 semanas de gestación o 1.500 g, con estudio ecocardiográfico. **Resultados:** De 117 pacientes, 75,2% presentó DAP, el 87,5% de los cuales fue hemodinámicamente significativo (DAP-HS). Todos, salvo uno, recibieron tratamiento médico. 17,2% de los DAP precisó cierre quirúrgico. Los pacientes con DAP-HS presentaron más displasia broncopulmonar (DBP) moderada-grave ($p < 0,001$), enterocolitis necrotizante ($p < 0,001$) y retinopatía ($p < 0,001$). No se encontraron diferencias entre la evolución a DBP-moderada-grave y el cierre ductal tras tratamiento ($p = 0,473$). Los pacientes con DAP-HS fueron dados de alta con edad postmenstrual superior ($p = 0,003$), también sin diferencias con el cierre ductal ($p = 0,186$). **Conclusiones:** El DAP-HS asocia mayor riesgo de DBP moderada-grave, enterocolitis necrotizante o retinopatía y mayor estancia hospitalaria. El cierre del ductus con tratamiento médico o quirúrgico no ha demostrado disminuir la incidencia de DBP ni la duración de la estancia.

PALABRAS CLAVE

Prematuridad, ductus arterioso persistente, displasia broncopulmonar.

Patent ductus arteriosus in the newborn preterm: experience in a IIIB level neonatal unit

ABSTRACT

Background and objectives: Patent ductus arteriosus (PDA) is a prevalent condition in preterm infants that may be related to increased morbidity and mortality. Current trend is a conservative management. The aim of the study was to describe our experience in a IIIB level neonatal unit in relation to the epidemiology, management and morbi-mortality associated with PDA. **Patients and methods:** A retrospective observational and analytical study was conducted on preterm infants less than 32 weeks of gestation or weight less than 1500 grams, in which echocardiogram was performed. **Results:** Of 117 patients enrolled, 75.2% had PDA, of which 87.5% were hemodynamically significant (HS-PDA). All of them, but one, received medical treatment. Surgical closure was performed in 17.2% of PDA. Patients with HS-PDA presented higher incidence of moderate-severe bronchopulmonary dysplasia (BPD) ($p < 0.001$), necrotizing enterocolitis ($p < 0.001$) or retinopathy ($p < 0.001$). No differences were found between the incidence of moderate-severe BPD and ductal closure after treatment ($p = 0.473$). Patients with HS-PDA were discharged with higher postmenstrual age ($p = 0.003$), also without differences with ductal closure ($p = 0.186$). **Conclusions:** HS-PDA is associated with higher incidence of moderate-severe BPD, necrotizing enterocolitis or retinopathy, and longer duration of hospital stay. Ductus closure with medical or surgical treatment has not been shown to decrease the incidence of BPD or the length of hospital stay.

KEY WORDS

Prematurity, patent ductus arteriosus, bronchopulmonary dysplasia.

Correspondencia: Alicia Montaner Ramón

Servicio de Neonatología. Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron
Paseo de la Val d'Hebron 119-129. Área materno-infantil, planta -I. 08035 Barcelona
alicia87mr@gmail.com

Recibido: abril 2018. Aceptado: mayo 2018

ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

El ductus o conducto arterioso (DA) es una estructura vascular fetal que comunica la arteria aorta con la arteria pulmonar, produciendo un cortocircuito entre la circulación pulmonar y sistémica en la vida fetal. El cierre del DA es un fenómeno funcional y anatómico que se produce tras el nacimiento.

En la mayoría de los niños a término, se cierra en los primeros 3 días de vida; sin embargo, en los recién nacidos pretérmino (RNPT), sobre todo en aquellos con peso inferior a 1.500 gramos, la incidencia de ductus arterioso persistente (DAP) es elevada^(1,2).

La persistencia del DA se ha relacionado con una mayor morbilidad en los niños prematuros, como mayor riesgo de hemorragia intraventricular (HIV), enterocolitis necrotizante (ECN) o displasia broncopulmonar (DBP), pero está en discusión si esta asociación se debe únicamente al ductus o a otros factores asociados⁽³⁻⁸⁾.

Aunque el DAP es una patología que puede encontrarse también en el recién nacido a término, su mayor prevalencia en el paciente pretérmino, hace que principalmente esta condición se encuentre en unidades neonatales de nivel III, donde se facilita asistencia a los recién nacidos por debajo de 32 semanas de gestación o 1.500 gramos de peso⁽⁹⁾.

Aunque a día de hoy es un tema de amplio debate, la tendencia actual en muchas de estas unidades neonatales, es la de utilizar medidas conservadoras en el manejo del DAP y solo tratar farmacológicamente los casos en los que se considera hemodinámicamente significativo; bien por la clínica o bien por los hallazgos ecocardiográficos. Incluso algunas unidades, ante la posibilidad del cierre espontáneo del DAP, optan por tratamiento de soporte en aquellos pacientes que solo necesitan ventilación no invasiva y tratan únicamente a los que se encuentran hemodinámica o respiratoriamente inestables^(10,11).

Por ello, aunque tradicionalmente se ha realizado ecografía cardiaca de forma sistemática para su diagnóstico en esta población de riesgo, ante la controversia sobre la necesidad de tratamiento, en algunas unidades la realización de la ecografía se va limitando cada vez más solo a los pacientes con clínica sugestiva de presentar un DAP hemodinámicamente significativo, como dificultad respiratoria importante que precisa ventilación invasiva, hipotensión de predominio diastólico con necesidad de drogas vasoactivas, insuficiencia renal o acidosis metabólica severa⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Tampoco existe claro consenso en cuanto a los criterios ecocardiográficos para considerar un DAP hemodinámicamente significativo (DAP-HS), pero los más aceptados en la actualidad son el diámetro del ductus mayor de 1,5 mm, la presencia de flujo retrógrado en más del 30% de la diástole en aorta descendente, la distensión importante de la aurícula izquierda (con relación AI/Aorta mayor a 1,4) o la velocidad del Doppler transductal menor a 2 m/s^(12,18-20).

El objetivo del presente trabajo es describir en nuestra población de RNPT de 32 o menos semanas de edad gestacional (SEG) y/o peso al nacimiento (PRN) de 1.500 g o menos, la epidemiología y manejo del DAP durante un período de tiempo de 3 años y analizar si existe asociación entre el DAP y la evolución neonatal y la morbilidad de este grupo de pacientes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo observacional, descriptivo y analítico, que incluyó RNPT de menos de 1.500 g de peso al nacimiento o menos de 32 SEG, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil Miguel Servet de Zaragoza (España) entre el 1 de junio de 2013 y el 31 de mayo de 2016.

Se incluyó en el estudio a todos los RNPT con edad gestacional menor a 32 semanas o peso al nacer menor a 1.500 g a los que se realizó ecografía cardiaca en las primeras 72 horas de vida.

Fueron excluidos los RNPT a los que no se les realizó la evaluación ecocardiográfica, aquellos que presentaban otra patología cardiaca importante, que generase sobrecarga circulatoria (salvo el DAP) y aquellos con signos ecocardiográficos de hipertensión pulmonar que contraindicaban el tratamiento en el momento de la evaluación ecocardiográfica.

El protocolo de actuación para el despistaje del DAP en nuestra unidad incluye la realización de estudio ecocardiográfico en las primeras 48-72 horas de vida en todos los recién nacidos con igual o menos de 28 semanas de edad gestacional y/o peso igual o menor a 1.000 g y en aquellos que, con mayor edad gestacional o peso, presentan sospecha clínica (empeoramiento de la situación hemodinámica o respiratoria con aumento de necesidad de soporte ventilatorio, soplo a la auscultación, acidosis metabólica).

La ecografía se realiza en todos los casos por un miembro del equipo de Cardiología pediátrica, con el

equipo ALOKA ProSound Alpha7 (Hitachi®). Habitualmente se establece el diagnóstico ecográfico de DAP-HS sobre los criterios ecocardiográficos previamente definidos y se inicia tratamiento médico con ibuprofeno en todos ellos salvo aquellos que cumplen criterios de hipertensión pulmonar en los que cerrar el ductus puede suponer un empeoramiento de la situación y aquellos que presentan contraindicación para el tratamiento (trombocitopenia, ECN, HIV, hemorragia activa o insuficiencia renal (IR)). Por protocolo el ibuprofeno se administra por vía intravenosa a 10 mg/kg la primera dosis y posteriormente 2 dosis más a 5 mg/kg cada 24 horas. En caso de contraindicación, se emplea paracetamol intravenoso u oral durante 5 días a 15 mg/kg cada 6 horas.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité ético de investigación clínica de Aragón.

Para la obtención de los datos se realizó una revisión de las historias clínicas de los pacientes, recogiendo variables antenatales y del período neonatal inmediato (tipo de embarazo (único o gemelar), sexo, motivo del parto, administración de corticoides prenatales, edad gestacional (EG), peso al nacimiento (PRN), test de Apgar, reanimación en la sala de partos, administración de surfactante endotraqueal), variables de evolución neonatal (soporte respiratorio y hemodinámico, desarrollo de displasia broncopulmonar (DBP), HIV, IR, sepsis tardía, retinopatía de la prematuridad (ROP) y éxitus), variables de evolución nutricional (días para alcanzar la nutrición enteral total, días de NP, desarrollo de ECN, perforación intestinal, cirugía de ECN, ganancia ponderal) y datos de ecografía cerebral.

Para la definición de DBP moderada-grave, se ha considerado la necesidad de oxigenoterapia o soporte respiratorio a las 36 semanas de edad postmenstrual⁽²¹⁾.

Análisis estadístico

Todos los datos se registraron en una base de datos con el paquete estadístico SPSS statistics 21.0 y fueron analizados en la misma.

Se realizó un estudio descriptivo para conocer frecuencias, medidas de tendencia central y medidas de dispersión. El estudio analítico se realizó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov y el test de Saphiro-Wilk para análisis de normalidad de las variables cuantitativas, y para la comparación de dichas variables entre los subgrupos se utilizó el test de la U de Mann-Whitney (2 muestras con datos independientes), el test de Wilcoxon (2 muestras con datos relacionados) y el test de Kruskal-Wallis (varias

muestras con datos independientes). Para las variables cualitativas se utilizó el test de la chi al cuadrado o test exacto de Fisher. Con las variables significativas en el análisis univariante, se realizó un análisis multivariante de regresión logística.

Se ha considerado significativa una $p < 0,005$.

RESULTADOS

Durante el período del estudio, ingresaron en nuestra UCIN un total de 163 RNPT de igual o menos de 32 SEG y/o 1.500 g, de los cuales 117 (71,8%) cumplieron los criterios de inclusión en el estudio. El 70,1% de los pacientes tuvieron una edad gestacional menor o igual a 28 semanas y el 63,2% un peso al nacimiento menor o igual a 1.000 gramos.

Las causas del parto prematuro se exponen en la tabla I.

La EG media de la muestra fue de $27,8 \pm 2,1$ semanas (rango 24-35) y el PRN de $949,7 \pm 267,5$ gramos (rango 470-1.700).

En la ecografía realizada a las 48-72 horas de vida, 88 neonatos presentaron un DAP (75,2%), de los cuales 77 (el 87,5%) se consideraron hemodinámicamente significativos por los hallazgos ecográficos. Todos ellos recibieron tratamiento médico salvo uno por presentar contraindicación en ese momento para el empleo de ibuprofeno por insuficiencia renal severa.

El algoritmo del manejo terapéutico y evolución del DAP que se realizó en nuestros pacientes se muestra en la figura I.

Tabla I. Motivo del parto prematuro

Motivo del parto	Frecuencia (%)
Dinámica de parto y/o rotura prematura bolsa	46 (39,3%)
Sospecha de corioamnionitis	29 (24,8%)
Crecimiento intrauterino restringido y/o Doppler patológico	17 (14,5%)
Síndrome de HELLP materno	6 (5,1%)
Desprendimiento de placenta	6 (5,1%)
Preeclampsia materna	5 (4,3%)
Prolapso de cordón	5 (4,3%)
Sospecha de pérdida de bienestar fetal	3 (2,6%)

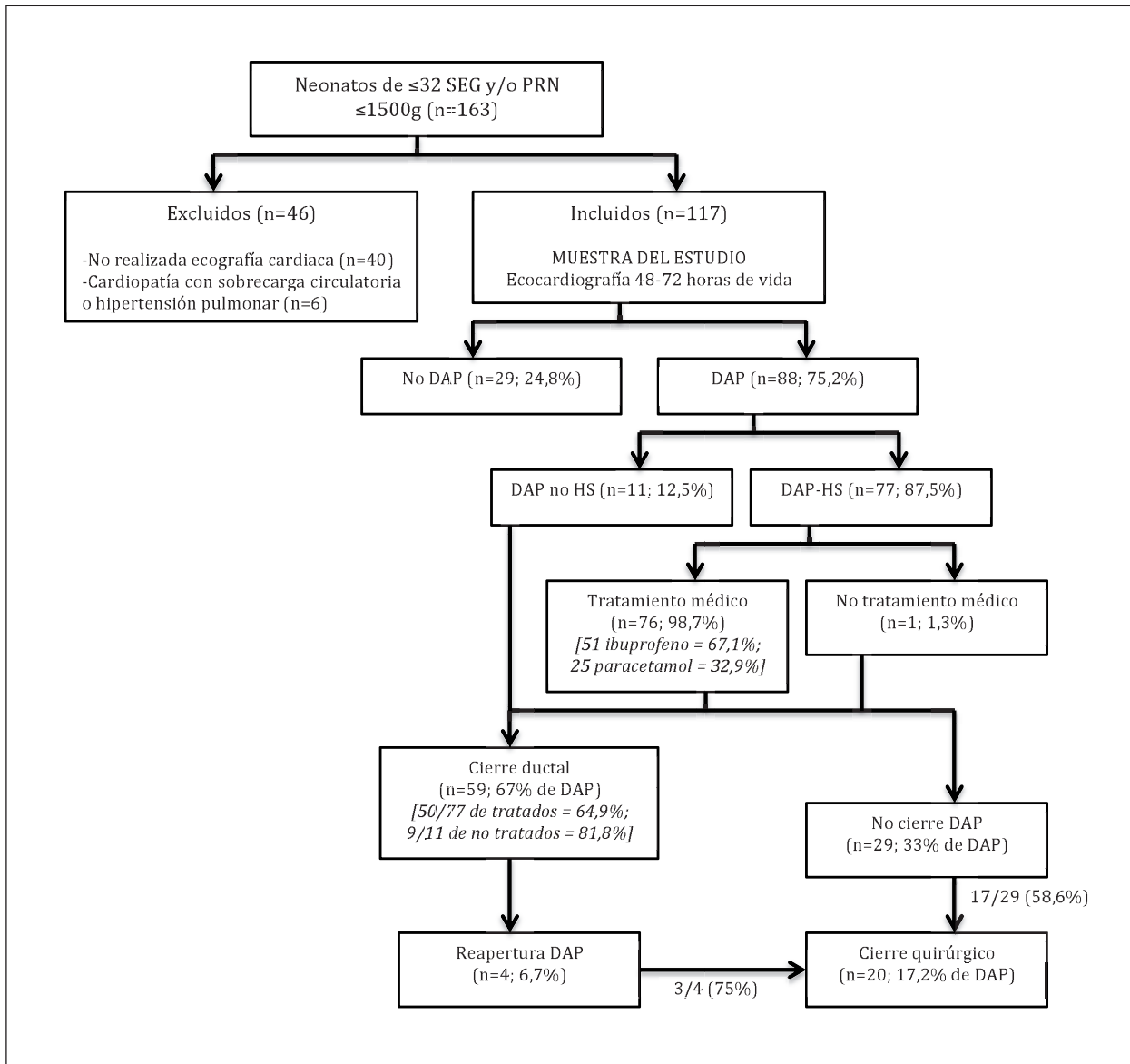


Figura 1. Algoritmo del manejo terapéutico y evolución del ductus arterioso persistente en nuestra muestra.

Las características descriptivas de los pacientes de la muestra global y en función de la presencia o no de DAP-HS se reflejan en la tabla 2.

Los pacientes con DAP-HS, presentaron más frecuentemente evolución a DBP moderada-grave o éxitus (ver tabla 2), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la evolución a DBP moderada-grave entre aquellos pacientes a los que se les cerró el ductus (tras tratamiento médico o cirugía) respecto a aquellos en los que no se cerró (cierre del ductus 26/67=38.8%; no cierre ductal 5/9=55.6%; p=0,473).

En el análisis multivariante de regresión logística, se encontró que las variables que se asociaron de forma independiente al desarrollo de DBP moderada-grave o éxitus fueron el peso al nacimiento (OR 0,994; IC95% 0,991-0,997; p<0,001), el tener un DAP-HS (OR 22,523; IC95% 2,695-188,210; p=0,004) y el haber precisado medicación inotrópica (OR 5,293; IC95% 1,647-17,010; p=0,005).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la duración de la estancia hospitalaria (en días) entre los pacientes sin DAP-HS (incluyendo los pacientes

Tabla 2. Características descriptivas de la población total y en función de la presencia o ausencia de ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo (DAP-HS). Variables cualitativas expresadas en n (%), cuantitativas en mediana (rango)

	TOTAL	DAP-HS (n = 77)	No DAP-HS (n = 40)	p
Gestación única	68 (58,1%)	46 (59,7%)	22 (55%)	0,622
Varón	62 (53%)	42 (54,7%)	20 (50%)	0,640
Corticoides prenatales (2 o más dosis)	78 (66,7%)	49 (63,6%)	29 (72,5%)	0,335
Retraso de crecimiento intrauterino	17 (14,5%)	11 (14,3%)	6 (15%)	0,917
Peso al nacimiento (gramos)	900 (470-1700)	820 (470-1670)	1033,5 (580-1700)	0,008
Edad gestacional (semanas)	27,57 (24-35,14)	27,14 (24-35,14)	28,07 (25,86-31,43)	0,079
Edad gestacional ≤ 28 semanas	82 (70,1%)	55 (71,4%)	27 (67,5%)	0,660
Peso al nacimiento ≤ 1.000 gramos	74 (63,2%)	56 (72,7%)	18 (45%)	0,003
Intubación al nacimiento	73 (62,4%)	57 (74%)	16 (40%)	<0,001
Administración de surfactante	92 (78,6%)	66 (85,7%)	26 (65%)	0,010
Ventilación mecánica	85 (72,6%)	65 (84,4%)	20 (50%)	<0,001
Inotrópicos	59 (50,4%)	48 (62,3%)	11 (27,5%)	<0,001
Sepsis tardía/nosocomial (>72 horas de vida)	51 (43,6%)	42 (54,5%)	9 (23,1%)	0,001
Enterocolitis necrotizante (cualquier grado de Bell)	29 (24,8%)	27 (35,1%)	2 (5%)	<0,001
Hemorragia intraventricular	50 (42,7%)	39 (50,6%)	25 (62,5%)	0,314
Hemorragia intraventricular grados III-IV	27 (23,1%)	19 (24,6%)	8 (20%)	0,496
Retinopatía que precisa tratamiento	16 (13,6%)	16 (20,8%)	0 (0%)	<0,001
Displasia broncopulmonar moderada-grave	32 (27,4%)	31 (40,3%)	1 (2,5%)	<0,001
Éxitus	8 (6,8%)	8 (10,4%)	0 (0%)	0,035

DBP moderada-grave: necesidad de soporte respiratorio u oxígeno a las 36 semanas de edad postmenstrual;
DAP-HS: ductus arterioso persistente hemodinámicamente significativo

sin DAP y los que tenían DAP no hemodinámicamente significativo) y los pacientes con DAP-HS (DAP-HS 79,41±31,2 días; no DAP-HS 62,97±18,1 días; p=0,004). También se encontraron diferencias significativas entre la edad postmenstrual al alta de los pacientes con DAP-HS y el resto de pacientes (DAP-HS 39,09±4,12 semanas; no DAP-HS 37,11±5,19 semanas; p=0,003). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas ni en la duración de la estancia hospitalaria (p=0,330) ni en la edad postmenstrual al alta (p=0,186) entre los pacientes con DAP-HS a los que se cerró el ductus con tratamiento y entre aquellos con DAP-HS que persistió abierto.

DISCUSIÓN

La hipoxemia, el retraso en la caída de las presiones pulmonares o la necesidad de soporte respiratorio agresivo en los primeros días de vida, pueden favorecer la persistencia del ductus arterioso. Así mismo, se ha relacionado la necesidad de ventilación mecánica y su duración con una mayor incidencia de DBP⁽²¹⁻²³⁾.

En nuestro estudio observamos que los pacientes con DAP-HS presentan mayores tasas de intubación al nacimiento, administración de surfactante, ventilación mecánica y DBP moderada-grave. Sin embargo, en el análisis multivariante observamos que el DAP-HS se asocia al

desarrollo de DBP moderada-severa o muerte de manera independiente del resto de variables de evolución respiratoria, incluidas las relacionadas con la necesidad de soporte respiratorio, lo que nos hace pensar que además del daño pulmonar que pueda implicar la necesidad de soporte ventilatorio agresivo por el hiperaflujo pulmonar, puede ser más el grado de afectación hemodinámica producida por el ductus lo que pueda tener un papel más importante en el desarrollo de DBP.

En nuestra muestra hemos encontrado que los pacientes con menor peso al nacimiento tienen más incidencia de DAP-HS, sin encontrar tanta relación con la edad gestacional^(1,2).

Probablemente no es tanto el peso, sino la peor evolución en los primeros días de vida, sobre todo a nivel respiratorio, lo que influye en una mayor incidencia de sepsis nosocomiales de los pacientes con DAP-HS, en relación con una mayor duración de las vías centrales y necesidad de manipulación de estas. Suponemos que este factor añadido a la inestabilidad hemodinámica y respiratoria producidas por el DAP-HS, son también los responsables principales de una mayor incidencia de fallecimientos en este grupo respecto a los pacientes sin DAP-HS.

Bajo la premisa de que el DAP-HS se ha relacionado con mayor morbilidad en los pacientes prematuros, como una mayor tasa de enterocolitis necrotizante, displasia broncopulmonar moderada-grave o retinopatía de la prematuridad^(4,5,24,25), en nuestra unidad todos los pacientes que se diagnosticaron ecográficamente de un DAP-HS recibieron tratamiento médico con ibuprofeno o paracetamol salvo uno, en el que existía contraindicación por insuficiencia renal severa.

En nuestro estudio, en el análisis univariante, también encontramos que el haber presentado un DAP-HS se relacionó con el desarrollo de retinopatía de la prematuridad y de enterocolitis necrotizante, aunque no de hemorragia intraventricular.

A pesar de que hemos encontrado asociación entre el desarrollo de DBP moderada-grave y haber tenido un DAP-HS, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la evolución a DBP moderada-grave entre aquellos pacientes con DAP-HS en los que se consiguió su cierre tras tratamiento (médico o quirúrgico) y aquellos en los que el ductus se mantuvo abierto a pesar del tratamiento, lo que nos hace plantearnos si los cambios producidos a nivel pulmonar que a largo plazo vayan a dar como consecuencia el desarrollo de una DBP, ya se han producido en el momento en que diagnosticamos

la persistencia del ductus arterioso e iniciamos el tratamiento.

Con esta hipótesis, sería conveniente valorar si el tratamiento del DAP-HS en los primeros días de vida para conseguir su cierre, realmente tiene consecuencias favorables en la evolución respiratoria a largo plazo, tal y como se ha descrito previamente en la bibliografía, o si el grado de afectación hemodinámica producida durante el tiempo que éste permanece abierto, ya es suficiente para producir ese daño pulmonar a largo plazo y no consigue solucionarse con el cierre del ductus en los primeros días de vida^(25,26).

En nuestro análisis también hemos visto que los pacientes con DAP-HS precisaron más días de ingreso hospitalario y se fueron de alta a domicilio con una edad postmenstrual superior a los pacientes con un DAP no hemodinámicamente significativo o sin el ductus abierto. Sin embargo, en nuestra población el cierre del ductus con tratamiento médico o quirúrgico tampoco ha demostrado que tenga un beneficio para reducir la estancia hospitalaria o para que los pacientes sean dados de alta con una edad postmenstrual más baja. Probablemente un peso al nacimiento más bajo en el grupo de pacientes con DAP-HS también puede influir en que su estancia hospitalaria sea mayor.

Habría que plantear otros estudios más exhaustivos, de carácter prospectivo, para comparar la morbilidad a largo plazo entre recién nacidos prematuros a los que se les trate el DAP-HS y aquellos a los que se les deje evolucionar sin tratamiento, para valorar el grado de beneficio en términos de morbilidad, de exponer a estos pacientes a un tratamiento que puede tener efectos secundarios significativos como un mayor riesgo de sangrado o la perforación intestinal puntual⁽²⁷⁻²⁹⁾ y para tratar de encontrar nuevos marcadores o parámetros que nos permitieran hacer una selección más concreta de aquellos pacientes que realmente podrían obtener un beneficio más claro del tratamiento a largo plazo, como los péptidos natriuréticos, cuya utilidad en este campo ya ha comenzado a estudiarse en los últimos años^(7,30,31).

BIBLIOGRAFÍA

1. Lemons JA, Bauer CR, Oh W, et al. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child health and human development neonatal research network, January 1995 through December 1996. NICHD Neonatal Research Network. *Pediatrics*. 2001; 107(1): E1.
2. Koch J, Hensley G, Roy L, Brown S, Ramaciotti C, Rosenfeld CR. Prevalence of spontaneous closure of the ductus arte-

- rius in neonates at a birth weight of 1,000 grams or less. *Pediatrics*. 2006;117(4): 1113-21.
3. Hamrick SEG, Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2010; 125(5): 1020-30.
 4. Chen H-L, Yang R-C, Lee W-T, et al. Lung function in very preterm infants with patent ductus arteriosus under conservative management: an observational study. *BMC Pediatr*. 2015; 15(1): 167.
 5. Sellmer A, Bjerre JV, Schmidt MR, et al. Morbidity and mortality in preterm neonates with patent ductus arteriosus on day 3. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2013; 98: F505-10.
 6. Clyman R, Cassady G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB. The Role of Patent Ductus Arteriosus Ligation in Bronchopulmonary Dysplasia: Reexamining a Randomized Controlled Trial. *J Pediatr*. 2009; 154(6): 873-6.
 7. Montaner A, Pinillos R, Galve Z, et al. Brain Natriuretic Peptide as an Early Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in the Preterm Newborn. *KlinPadiatr*. 2017; 229: 223-8.
 8. Brown E. Increased risk of bronchopulmonary dysplasia in infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1979; 95(5): 865-6.
 9. Rite Gracia S, Fernández Lorenzo J, Echániz Urcelay I, et al. Niveles asistenciales y recomendaciones de mínimos para la atención neonatal. *An Pediatr*. 2013; 79(1): 51.e1-51.e11.
 10. Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. *Clin Perinatol*. 2016; 43: 113-29.
 11. Liebowitz M, Clyman RI. Prophylactic Indomethacin Compared with Delayed Conservative Management of the Patent Ductus Arteriosus in Extremely Preterm Infants: Effects on Neonatal Outcomes. *J Pediatr*. 2017; 187: 119-126.
 12. Heuchan AM, Clyman RI. Managing the patent ductus arteriosus: current treatment options. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2014; 99(5): F431-6.
 13. Gudmundsdottir A, Johansson S, Håkansson S, Norman M, Källen K, Bonamy A-K. Timing of pharmacological treatment for patent ductus arteriosus and risk of secondary surgery, death or bronchopulmonary dysplasia: a population-based cohort study of extremely preterm infants. *Neonatology*. 2015; 107(2): 87-92.
 14. Jain A, Shah P. Diagnosis, Evaluation, and Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Neonates. *JAMA Pediatr*. 2015; 169(9): 863-72.
 15. Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *J Perinatol*. 2010; 30: S31-7.
 16. Lee JH, Greenberg RG, Quek BH, et al. Association between early echocardiography, therapy for patent ductus arteriosus, and outcomes in very low birth weight infants. *Cardiol Young*. 2017; 27(9): 1732-9.
 17. Mercanti I, Boubred F, Simeoni U. Therapeutic closure of the ductus arteriosus: Benefits and limitations. *J Matern Neonatal Med*. 23 de enero de 2009; 22(sup3): 14-20.
 18. Philips J. Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis of patent ductus arteriosus in premature infants. In: UpToDate, Kim MS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2017.
 19. Harling S, Hansen-Pupp I, Baigi A, Pesonen E. Echocardiographic prediction of patent ductus arteriosus in need of therapeutic intervention. *Acta Paediatr*. 2011; 100(2): 231-5.
 20. Arlettaz R. Echocardiographic Evaluation of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Front Pediatr*. 2017; 5: 147.
 21. Bancalari E, Claude N, Sosenko IRS. Bronchopulmonary dysplasia: changes in pathogenesis, epidemiology and definition. *Semin Neonatol*. 2003; 8(1): 63-71.
 22. Speer C. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia: a continuing story. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2006; 11(5): 354-62.
 23. Doyle L, Anderson P. Long-term outcomes of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009; 14(6): 391-5.
 24. Clyman RI. The role of patent ductus arteriosus and its treatments in the development of bronchopulmonary dysplasia. *Semin Perinatol*. 2013; 37(2): 102-7.
 25. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, et al. Association of Placebo, Indomethacin, Ibuprofen, and Acetaminophen With Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *JAMA*. 2018; 319(12): 1221.
 26. Sosenko IRS, Fajardo MF, Claude 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): 929-935.
 27. Pezzati M, Vangi V, Biagiotti R, Bertini G, Cianciulli D, Rubaltelli FF. Effects of indomethacin and ibuprofen on mesenteric and renal blood flow in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr*. 1999; 135(6): 733-8.
 28. Thomas RL, Parker GC, Van Overmeire B, Aranda JV. A meta-analysis of ibuprofen versus indomethacin for closure of patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr*. 2005; 164(3): 135-40.
 29. Sinha R, Negi V, Dalal SS. An Interesting Observation of PDA Closure with Oral Paracetamol in Preterm Neonates. *J Clin Neonatol*. 2013; 2(1): 30-2.
 30. Sellmer A, Hjortdal VE, Bjerre JV, et al. N-Terminal Pro-B Type Natriuretic Peptide as a Marker of Bronchopulmonary Dysplasia or Death in Very Preterm Neonates: A Cohort Study. *PLoS One*. 2015; 10(10): e0140079.
 31. Joseph L, Nir A, Hammerman C, Goldberg S, Ben Shalom E, Picard E. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide as a marker of bronchopulmonary dysplasia in premature infants. *Am J Perinatol*. 2010; 27(5): 381-6.