

ARTÍCULO ORIGINAL

► CIRUGÍA DE DUCTUS EN NEONATOS DE BAJO PESO

AUTORES:

DRES. GUILLERMO HORACIO BENITEZ / G. CAMORS / D. VESCO / S. SVRIZ

SERVICIO DE CIRUGÍA CARDIOVASCULAR

SERVICIO DE NEONATOLOGÍA, HOSPITAL DR. "JULIO C. PERRANDO", RESISTENCIA, CHACO, REPÚBLICA ARGENTINA

Recibido: Noviembre 2013

Aceptado: Noviembre 2013

Correo electrónico: ccv.benitez@hotmail.com

RESUMEN

El conducto arterioso (ductus) se cierra funcionalmente entre las 10 a 15 hs. de nacido. Permanece permeable en alto porcentaje de prematuros e hipoxémicos. Se analizaron retrospectivamente en los últimos 5 años los ductus que se dieron en 40 pacientes. De estos el 55% fueron de bajo peso (menos de 1000 gramos), el 64% de sexo femenino. El diagnóstico se realizó por semiología y eco doppler color.

A todos los quirúrgicos (100%) se intentó el cierre farmacológico con indometacina e ibuprofeno según protocolo. A los que no cerraron, se llevó a cirugía por toracotomía izquierda con doble ligadura de seda 2-0, a dos de estos pacientes se pudo realizar el cierre por vía extrapleuraleal.

Se analizó; edad gestacional, edad de vida, sexo, peso al nacer, tipo de cirugía, tiempo operatorio, complicaciones intraoperatorias y postoperatorias inmediatas. No tuvimos complicaciones durante la cirugía ni en el postoperatorio inmediato. El cierre se realizó por el mismo equipo quirúrgico, en quirófano neonatal preparado a tal fin, en la misma área de la neonatología, transportados en su propia servocuna.

Palabras clave: Ductus permeable. Cierre farmacológico. Cierre quirúrgico. Cirugía en la Servocuna.

RESUMO

CIRURGIA DE DUCTO EM NEONATOS DE BAIXO PESO

O canal arterioso (ductus) fecha funcionalmente entre as 10 horas e as 15 horas do nascimento. Permanece permeável em alta porcentagem de nascimentos prematuros e

N. de R.: Este trabajo obtuvo el Premio en el Congreso de Cirugía Cardiovascular CACCV 2013 en la categoría Cirugía Vascular.

hipoxêmica. Foram analisados retrospectivamente, nos últimos 5 anos (2007 - 2012), os ductus que foram dadas a 40 pacientes. Destes, 55% foram de baixo peso ao nascer (menos de 1000 gramas); 64% eram do sexo feminino. O diagnóstico foi feito pela semiologia e eco Doppler colorido.

Para todos aqueles que foram operados (100%) foi tentada encerramento com indometacina e ibuprofeno, de acordo com protocolo. Para aqueles que não foram fechadas, intervieram cirurgicamente por toracotomia esquerda com dupla ligadura de seda 2-0. Destes pacientes, 2 foram capazes de realizar o fechamento via extrapleural.

Foram analisados: a idade gestacional, idade da vida, o sexo, o peso ao nascer, o tipo de cirurgia, tempo operatório, complicações intra e pós-operatórias imediatas. O encerramento foi realizado pela mesma equipe cirúrgica, na sala de operação neonatal preparada para esse fim, na mesma área da neonatologia, transportados em sua própria servocuna.

Palavras-chave: Ducto permeável. Fechamento farmacológico. Fechamento cirúrgico. Cirurgia no berço calor radiante.

ABSTRACT

DUCTUS SURGERY IN LOW BIRTH WEIGHT NEWBORNS

The ductus arteriosus (DA) closes functionally within 10 to 15 hours after born. It remains patent in high percentage of premature and hypoxemic. Retrospectively we analyzed the last five years of the ductus that occurred in forty patients. 55% were low birth weight (less than 1000 grams), 64% were female. The diagnosis was made by semiology and ultrasound Doppler color.

All of them (100%) were attempted closure with Indometacine and ibuprofen drug per protocol. To those who did not close, took left thoracotomy surgery with a double 2-0 silk ligature, two of these patients could be performed via extrapleural closing.

Was analyzed: gestational age, life age, gender, birth weight, kind of surgery, surgery length, intraoperative and immediate postoperative problems. No complications during surgery neither in the immediate postoperative period.

The closure was performed by the same surgical team at the neonatal operating room prepared for this purpose, at the Hospital's area of new born intensive care, carried in the transport incubation.

Keywords: Patent ductus arteriosus. Indometacine-Ibuprofen therapy. Surgical closure. Surgery at transport incubation.

INTRODUCCIÓN

El conducto arterioso (ductus), formación que conecta la arteria pulmonar al istmo aórtico, abierto durante la vida fetal, se cierra funcionalmente en las primeras 10 a 15 horas tras el nacimiento, cierre definitivo por fibrosis a las 2 ó 3 semanas. Permanece abierto en prematuros y en hipoxémicos, comportándose como un cortocircuito de

izquierda a derecha sobrecargando las cavidades izquierdas y aumentando la presión en arteria pulmonar. En prematuros la IC esta enmascarado por *distress* respiratorio. La eco cardiografía es el patrón oro para determinar presencia, tamaño y cuantificar el cortocircuito.

En los prematuros se intenta el cierre farmacológico administrando indometacina, si falla se acude al cierre quirúrgico, que en el

caso de los prematuros se realiza en la misma unidad de cuidados intensivos.

Se realiza sistemáticamente la administración de indometacina que es un inhibidor de la ciclooxigenasa utilizado desde 1976 como tratamiento estándar para el cierre farmacológico del ductus. Actualmente además se usa el ibuprofeno como alternativa al cierre ya que esta trae menos problemas de afectación del flujo renal, cerebral y digestivo.

Es imperativo operarlo en la misma servocuna, por ser desaconsejable el traslado por la inestabilidad del cuadro, hay servicios como el nuestro que presenta quirófano especial para los neonatos dentro de la misma unidad neonatológica, simplemente trasladándolo en su servocuna, esto es muy beneficioso ya que no exponemos al paciente a traslados fuera del servicio.

En neonatos no se realiza cierre percutáneos. La cirugía convencional está muy arraigada y es la que se realiza en los centros de referencia para el cierre del ductus,

ya que en equipos entrenados tienen morbi mortalidad baja. El cierre extrapleuraleal es una alternativa válida que se debería realizar siempre que se pueda.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre junio del 2007 a junio del 2012, (5 años), se operaron de ductus arterioso permeable a 22 neonatos. En todos los pacientes se intentó el cierre del ductus por métodos farmacológicos según protocolo: indometacina, ibuprofeno (2 ciclos).

La IC, el distress respiratorio y la no progresión del peso fueron los parámetros que nos llevaron a ofrecerles el cierre quirúrgico en forma precoz.

La eco cardiografía doppler fue el método utilizado para determinar tamaño, relación de diámetro con la aorta y la permeabilidad del mismo, todos realizados con el mismo equipo y el mismo operador.

Se analizó; edad gestacional, edad de vida,

Signos clínicos de DAP (la ausencia de muchos de ellos no lo descarta)

- Taquicardia
- Precordio hiperdinámico
- Empeoramiento del estado respiratorio
- Taquipnea
- Episodios de apnea
- Cardiomegalia
- Caída o disminución de presión arterial media
- Soplo sistólico in crescendo
- Pulsos pedios y/o palmares saltones
- Imposibilidad de disminuir oxígeno
- Dependencia de CPAP o ventilación
- Acidosis metabólica
- Hepatomegalia
- Hipotensión diastólica
- Aumento de la presión diferencial (presión del pulso) > 25-30 mmHg

CPAP: presión positiva continua a las vías aéreas; DAP: ductus arterioso persistente.

Tabla 1

sexo, peso al nacer, tipo de cirugía, tiempo operatorio, complicaciones intraoperatorias y postoperatorias inmediatas.

El equipo quirúrgico fue el mismo para todos los casos, la técnica utilizada: toracotomía lateral izquierda, cierre con doble ligadura. En dos casos se pudo realizar por vía extrapleural.

RESULTADOS

Se operaron en 5 años 22 neonatos con conducto arterioso permeable. De estos, el 55% fueron de bajo peso, menos de 1000 grs, el rango de edad fue de 25 a 40 días de nacidos, con una media de 30 días. Sexo predominante femenino 64%. La edad gestacional fue de 28 a 30 semanas, con un peso menor a 1000 gramos.

Todos los pacientes se encontraban al momento de la cirugía ventilados ya que el cortocircuito izquierda derecha dado por el ductus, hacia persistir la IC. El tipo de cirugía realizada fue toracotomía lateral con doble ligadura, dejándose tubo de avenamiento pleural por 24 hs. en 20 pacientes (91%). En dos pacientes se pudo realizar por vía extrapleural.

No se tuvo complicaciones en la cirugía ni en el postoperatorio inmediato. El tiempo quirúrgico fue de 50 minutos de piel a piel, con rango de 40 a 60 minutos. El patrón de oro para el diagnóstico fue el eco doppler.

Los pacientes que recibieron tratamiento farmacológico, dos ciclos de indometacina y/o ibuprofeno para el cierre y fracasaron fueron los candidatos para cirugía.

DISCUSIÓN

Desde el “Consenso SIBEN”(1), el enfoque diagnóstico terapéutico se concentró en unificar conceptos y medidas terapéuticas orientadas a mejorar los resultados frente a un ductus arterioso permeable persistente (Tabla 1).

Definir un ductus permeable (DP), hemodinámicamente significativo resultó una tarea algo compleja, por lo amplio del término, debería ser sintomático, sin embargo algunos no lo son; de ahí la importancia del eco doppler; la semiología(2) acústica sólo es notoriamente efectiva a partir del sexto día (90% de sensibilidad del soplo cardíaco). Considerando que la presión diferencial, o el pulso, no es significativamente di-

Ecocardiografía en el DAP hemodinámicamente significativo, (HS).

Cortocircuito de izquierda a derecha por eco doppler
Gasto ventricular derecho disminuido en las primeras 24 hs.
Bajo flujo en la vena cava superior

Signos de magnitud importante:

- Flujo continuo a través de DAP.
- Flujo retrógrado holosistólico en la aorta descendente.
- Distensión de la aurícula izquierda
- Diámetro ductal superior a 1,5-2,0 mm.

Superior a 1,5 mm: Qp/Qs superior a 1,5 vol.
Superior a 2,0 mm: Qp/Qs superior a 2 : 1 vol.
Relación: tamaño del ducto/diámetro de la aorta descendente, superior a 0,5.

DAP: ducto arterioso persistente; Qp/Qs: relación flujo pulmonar a flujo sistémico, donde Qp flujo pulmonar, Qs flujo sistémico.

Tabla 2

ferente en los recién nacidos(3); de modo que el diagnóstico puede ser tardío con una afectación seria del recién nacido. Esto valoriza la eco-cardiografía. Se estima que si el diámetro del ductus es mayor a 1,5 mm la relación flujo pulmonar/flujo sistémico es mayor a 1,5 veces, y si este fuera de más de 2 mm esta relación sería superior a 2:1; aun así existe la diferencia entre quienes definen la persistencia del ductus permeable a partir de los 14 días y otros a partir de los 21 días (Tabla 2).

Se considera el DP como una alteración del recién nacido prematuro al medio extrauterino; es el más común de los defectos cardiovasculares en neonatos pretérmino(4)(5).

Tiene una alta incidencia entre los recién nacidos pretérmino con un peso inferior a 1500 gramos(6)(7)(8). Aquellos recién nacidos con síndrome de *distress* respiratorio (SDR) tienen más probabilidades de desarrollar DP(9).

Muchos de estos recién nacidos de bajo peso son portadores de un DP de baja incidencia hemodinámica que cerrará espontáneamente, sin incidencias orgánicas. El cierre del DP en los recién nacidos pretérmino sanos es comparable a los recién nacidos a

término, en cuanto al tiempo(10)(11); en los demás recién nacidos pretérmino existe una gran dispersión en cuanto al momento en que se cierra espontáneamente, si esto llegara a ocurrir(12). En recién nacidos de menos de 26 semanas sólo el 36% de DP cerró espontáneamente y esto ocurrió en aquellos más maduros, con prevalencia en administración de corticoides prenatal, retraso del crecimiento e hipertensión materna y con menor incidencia de SDR(13).

Se habla de la constricción ductal a las 5 horas de nacimiento, siempre que el diámetro sea menor a 1,6 mm(12). Los recién nacidos con riesgo alto de desarrollar un DP prolongado presentan: DP precoz, no tratado; tratado médicamente, pero sin respuesta y sin cirugía, o con cirugía tardía y el DP más tardío: no tratado, con tratamiento médico sin respuesta, sin cirugía o con cirugía tardía. La ausencia de mejoría respiratoria sin otro signo clínico en un recién nacido pretérmino que recibe presión positiva continua en las vías aéreas (CPAP), o ventilación mecánica puede deberse a un DP hemodinámicamente significativo (HS), que será visible y cuantificable por eco cardiografía(14)(15)(16)(Tabla 3).

El DP de gran diámetro con dirección iz-

Morbilidades asociadas con el cortocircuito de izquierda a derecha a través del DAP	
Impacto respiratorio	Impacto hemodinámico
Sobrecarga vascular pulmonar	Volumen sanguíneo de aorta a arteria pulmonar
Insuficiencia respiratoria	Disminución del flujo sanguíneo sistémico
Edema pulmonar	Hipoperfusión e isquemia en órganos vitales
Hemorragia pulmonar	Insuficiencia cardíaca congestiva
Dependencia de apoyo ventilatorio	Oliguria, disminución del filtrado glomerular
Imposibilidad de retirar la CPAP	Insuficiencia renal
Fracaso de las extubaciones	ECN
Apnea	Hemorragia intraventricular
DBP	ROP

CPAP: presión positiva continua a las vías aéreas; DAP: ductus arterioso persistente; DBP: displasia broncopulmonar; ECN: enterocolitis necrosante; ROP: retinopatía de la prematuridad.

Tabla 3

quierda derecha y alto flujo está asociado a serias complicaciones, aumentando considerablemente el riesgo de infección e inflamación; las consecuencias de esto puede llevar a la reapertura del DA cerrado, por aumento de las prostaglandinas circulantes de manera que puede volver inútil el tratamiento con inhibidores de la ciclooxigenasa(17).

IBUPROFENO O INDOMETACINA

Existen grupos que están evaluando los efectos sobre la hemodinamia cerebral y desarrollando ensayos sobre las ventajas gastrointestinales o renales de estos fármacos. En la tabla 4 se observan algunas repercusiones basadas en la bibliografía publicada a la fecha. Se utilizó como base a dos meta análisis, uno incluyó nueve estudios aleato-

rizados con un total de 566 pacientes y otro que incluyó a estos nueve y dos más con un total de 648 pacientes. El objetivo de estos estudios fue la de evaluar la tasa de cierre ductal luego del tratamiento con indometacina frente a ibuprofeno; de todos los estudios sólo cuatro valoraron los efectos hemodinámicos de ambos fármacos e informaron, de manera secundaria, sobre el cierre del ducto persistente; se valoró además, mortalidad, necesidad de cierre quirúrgico, tasa de reapertura tras el tratamiento con fármacos, los resultaron se obtuvieron luego de una o tres dosis de ibuprofeno o indometacina. El fracaso del cierre luego del tratamiento con fármacos depende de varios factores, la edad posnatal al inicio del tratamiento farmacológico, con tratamiento precoz se logra hasta un 90% de cierre ductal, mientras que con tratamiento tardío es de entre un 50-66%; de acuerdo con la en-

Comparación entre ibuprofeno e indometacina*					
Resultado	Número	Porcentaje de indometacina	Porcentaje de ibuprofeno	RR de ibuprofeno (IC 95%)	Diferencias
				0,86 (0,44–1,69)	
Mortalidad hospitalaria	325	2-7	2-11	1,17 (0,41-3,31)	No
Mortalidad neonatal	148			1,17 (0,51-2,70)	No
Reapertura del DAP	84	1-2	1-2	1,06 (0,67-1,68)	No
Cierre quirúrgico	563	2-11	4-12	1,10 (0,53-2,57)	No
HIV todas y grados III-IV	285	1-7	2-10	1,15 (0,53-2,47)	No
Leucomalacia perivent	386	6	11	0,60 (0,27-1,31)	No
Enterocolitis necrosante	473	1-2	0-2	1,14 (-1,50 a -3,77)	No
Días alimentación total	386	21	22	0,23 (0,10-0,51)	No
Oliguria	334	-	-	0,72 (0,39-1,32)	Si (NNT: 8)
Retinopatía (ROP)	103			1,28 (0,77-2,10)	No
DBP (28 días y 36 semanas)	238	13	23	DMP 1,30 días (-4,31 a -1,7)	No
Asistencia ventilatoria	325	14-22	12-17	DMP 3,14 días (-5,14 a -11,43)	No
Días con o2 suplementario	238	23-31	17-35	DM 3,52 días (-9,87 a -2,83)	No
Estancia hospitalaria	238	73	65	0,90 (0,67-1,22)	No
Fracaso tto. farm. con 3 ds.*	492				

*Para las fuentes de datos, véase el texto.

DAP: ductus arterioso persistente; DBP: displasia broncopulmonar; HIV: hemorragia intraventricular; IC: intervalo de confianza; NNT: número necesario de pacientes a tratar; RR: riesgo relativo. ROP: retinopatía de la prematuridad. DBP: ducto de bajo peso. DMP, DM: días promedio. *ds: fracaso farmacológico con tres dosis.

Basado en cuatro meta análisis (referencias bibliográficas 43, 44, 45, 46), y en 12 ensayos clínicos (referencias bibliográficas 9, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53,54, 55).

Tabla 4

fermedad subyacente y edad gestacional, el fracaso ronda el 30% con edad gestacional de menos de 28 semanas y es de alrededor del 10% con 29 semanas o más; si el tratamiento se inicia dentro de los 3,1 +/- 0,5 es mayor la tasa de cierre que cuando se comienza a los 7 ó 14 días o más tarde aún con una tasa de fracaso de hasta el 66% (9). Existe discusión sobre si la administración de inhibidores de la ciclooxygenasa se relaciona con la enterocolitis necrosante (ECN), ya que disminuyen el flujo mesentérico (18) (19), de por sí disminuido por la patología -DP- (20). Sin embargo no existen datos que utilizada adecuadamente la indometacina aumente el riesgo de ECN (21) (22).

Sin embargo si se asocia el DP con la ECN; de todas formas el tratamiento prolongado con indometacina aumenta el riesgo de ECN (23), o asociada a hidrocortisona (24), esto último también aumenta el riesgo de perforación aislada (25) (26). La indometacina produce cambios sustancia-

les sobre la circulación cerebral de manera casi instantánea, esto ha sido demostrado por eco doppler en niños prematuros y por espectroscopia infrarroja (27) (28) (29) (30), la administración de indometacina produce cambios en la hemodinamia y oxigenación cerebral que determinan una disminución del flujo cerebral persistente en el tiempo (31) (32) (33); existen diferencias en la forma de administración de la indometacina, los efectos de la infusión en bolo serían más precoces frente a la infusión lenta (34). Este efecto parece ser directo e independiente de los cambios que influyen en el metabolismo de los prostanoïdes, el tratamiento precoz (< de 12 hs.), con indometacina en DAP mayores a 1,6mm de diámetro, no reduce el diámetro ni produce cambios de flujo en la vena cava sup. en cambio reduce la respuesta vascular fisiológica al CO2 (30) (35).

Dosis de indometacina intravenosa*

Dosis (mg/kg)	Menos de 48 hs de vida	Más de 48 hs de vida	Más de 7 días de vida
Primera dosis	0,2	0,2	0,20
Segunda dosis	0,1	0,2	0,25
Tercera dosis	0,1	0,2	0,25

*Tres dosis en total, cada 12 hs, constituyen un curso completo de indometacina

Tabla 5

Dosis de ibuprofeno intravenoso*

Ibuprofeno
Primera dosis (mg/kg) 10
Segunda dosis (mg/kg) 5
Tercera dosis (mg/kg) 5

*Tres dosis en total, cada 24 h, constituyen un curso completo de ibuprofeno

Tabla 6

EFFECTOS DEL IBUPROFENO SOBRE
LA HEMODINAMIA CEREBRAL

Sobre modelos experimentales neonatales el ibuprofeno no aumentó la capacidad de autorregulación del flujo sanguíneo cerebral –FSC–, protegió la función neuronal frente al estrés oxidativo y no afectó la respuesta vascular fisiológica al CO2(36)(37); la administración de ibuprofeno para el cierre del DAP no mostró tener efectos sobre la circulación cerebral tanto en estudios experimentales como clínicos(38)(39)(40). Existen innumerables estudios experimentales en animales que hablan de la mayor seguridad del ibuprofeno(41)(42), el mecanismo de acción de la indometacina sobre la hemodinamia cerebral no estaría relacionado con el sistema de los prostanooides; es independiente del sistema parasimpático y parece estar mediado por la vasopresina y los opioides, además, esta última,

atenúa el estrés oxidativo en las neuronas y la lesión por reperfusión.

CIERRE QUIRÚRGICO

Idealmente un quirófano en la Neonatología es el sitio donde se debe realizar el cierre quirúrgico, en la propia Servocuna, en pacientes prematuros de muy bajo peso e inestables, lo que no aumenta el riesgo de infecciones y de otras complicaciones. Los resultados obtenidos de esta forma son mejores que los riesgos enfrentados al traslado a un quirófano central por citar un ejemplo la hipotermia; la conveniencia de ser el mismo grupo neonatal quien interviene en los cuidados intraquirúrgicos junto al anestesiólogo. Existe un rango de complicaciones quirúrgicas que se describen en la tabla 5.

Complicaciones de la cirugía del DAP	
Complicación	Porcentaje
Sangrados o hemorragias intraoperatorios	1,4-10
Fugas de aire	< 5 y 6
Neumotorax	1 y hasta 13 (4-6)
Quilotórax	1,4-3
Atelectasia	1
Infección	7,8
Infección de la herida	1-1,7
Desgarro ductal	2-2,5
Mortalidad	0-10
Hipertensión	2
Lesión nerviosa con parálisis de cuerdas vocales	0,8 y hasta 8,8 (3-5)
Hipotensión transitoria por inducción anestésica hipoxia pasajera y/o atelectasia del pulmón izquierdo	Frecuente
Requerimiento de vasopresores por hipotensión	32
Ligadura de arteria pulmonar izquierda	Informe de casos
Recanalización del ductus o fracaso de la ligadura convencional	Informe de casos

(Fuentes bibliográficas 7, 57, 58, 59, 60).

Tabla 7

CONCLUSIONES

Un número elevado de prematuros de bajo peso tienen ductos permeable.

Debe intentarse el cierre farmacológico a todos.

Es elevado el porcentaje que no cierran con tratamiento médico.

La persistencia del ductos prolonga la ventilación, la IC, alto requerimiento de oxígeno, y no progresa en el peso.

No esperar el deterioro hemodinámico, ni respiratorio, sobre todos en neonatos de bajo peso, menos de 1000 gramos.

El soplo cardíaco y el eco doppler son los pilares del diagnóstico.

La cirugía en equipos entrenados tiene baja morbi mortalidad.

La recanalización tras la cirugía no es frecuente.

Se debe intentar siempre el cierre vía extrapleuraleal.

Se desaconseja el traslado, debe realizarse la cirugía en la cuna o quirófanos dentro del servicio de neonatología.

Conflicto de interés: Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de interés comercial, financiero y/o académico con respecto a los equipos, tratamientos o compañías que se encuentren involucradas en este artículo.

REFERENCIAS

1. SIBEN, Sociedad Ibero Americana de Neonatología, Golombeck SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D et al. Ann Pediatr. (Barc) 2008; 69 (5): 454-81
2. 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; 30:406-11
3. Evans N, Iyer P. Change in blood pressure after treatment of patent ductus arteriosus with indomethacin. Arch Dis Child.1993; 68:584-7
4. Hermes-DeSantis ER, Clyman RI. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. J Perinatol. 2006; 26 Suppl 1:S14-8; discussion S22-3



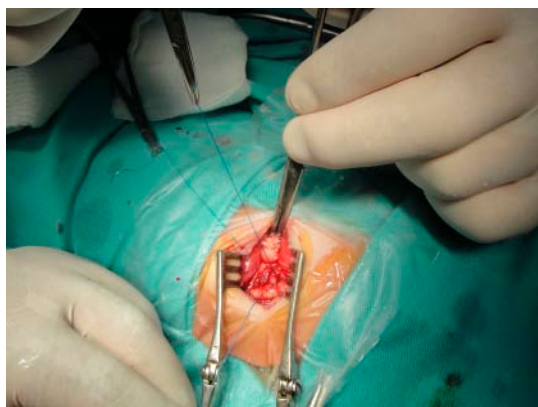
Paciente preparado en la Servocuna



Quirófano dentro de la Unidad de Neonatología del Hospital



Vista del ductus permeable (Flecha)



Ligadura con polipropileno 2/0



Cirugía finalizada



Unidad de Neonatología del Hospital

5. Very-low-birth-weight infant outcomes in 11 South American NICUs. *J Perinatol.* 2002; 22:2-7

6. Costeloe K, Hennessy E, Gibson AT, Marlow N, Wilkinson AR. The EPICure study: Outcomes to discharge from hospital for infants born at the threshold of viability. *Pediatrics.* 2000; 106:659-71

7. DiMenna L, Laabs C, McCoskey L, Seals A. Management of the neonate with patent ductus arteriosus. *J Perinat Neonatal Nurs.* 2006; 20:333-40; quiz 341-2

8. Lee HC, Silverman N, Hintz SR. Diagnosis of patent ductus arteriosus by a neonatologist with a compact, portable ultrasound machine. *J Perinatol.* 2007; 27:291-6

9. 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

10. Reller MD, Lorenz JM, Kotagal UR, Meyer RA, Kaplan S. Hemodynamically significant PDA: An echocardiographic and clinical assessment of incidence, natural history, and outcome in very low birth weight infants maintained in negative fluid balance. *Pediatr Cardiol.* 1985; 6:17-23

11. Evans N. Diagnosis of patent ductus arteriosus in the preterm newborn. *Arch Dis Child.* 1993; 68:58-61

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

13. 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; 117:1113-21.00; 137: 68-72

14. Evans N MG, Osborn D, Kluckow M. Diagnosis of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Neoreviews.* 2004; 5: 86-97

15. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1995; 127:774-9

16. Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *J Pediatr.* 1984; 104: 915-20

17. Boo NY, Mohd-Amin I, Bilkis AA, Yong-Junina F. Predictors of failed closure of patent ductus arteriosus with indomethacin. *Singapore Med J.* 2006; 47:763-8

18. Fujii AM, Brown E, Mirochnick M, O'Brien S, Kaufman G. Neonatal necrotizing enterocolitis with intestinal perforation in extremely premature infants receiving early indomethacin treatment for patent ductus arteriosus. *J Perinatol.* 2002; 22: 535-40

19. Lee LC, Tillett A, Tulloh R, Yates R, Kelsall W. Outcome following patent ductus arteriosus ligation in premature infants: A retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr.* 2006; 6:15

20. Narayanan M, Clyman R. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the neonate. *Pharmacol Rev.* 2003; 4(8)
21. Dollberg S, Lusky A, Reichman B. Patent ductus arteriosus, indomethacin and necrotizing enterocolitis in very low birth weight infants: A population-based study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2005; 40:184-8.
22. Lubetzky R, Mandel D, Mimouni FB, Diamant S, Birger A, Barak M, et al. Indomethacin-induced early patent ductus arteriosus closure cannot be predicted by a decrease in pulse pressure. *Am J Perinatol.* 2004; 21:257-61
23. Herrera C, Holberton J, Davis P. Prolonged versus short course of indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2):CD003480
24. Adamska E, Helwich E, Rutkowska M, Zacharska E, Piotrowska A. Comparison of the efficacy of ibuprofen and indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in prematurely born infants. *Med Wieku Rozwoj.* 2005; 9:335-54
25. Narayanan M, Clyman R. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the neonate. *Pharmacol Rev.* 2003; 4(8)
26. Laughon M, Bose C, Clark R. Treatment strategies to prevent or close a patent ductus arteriosus in preterm infants and outcomes. *J Perinatol.* 2007; 27:164-70
27. Austin N. Regional cerebral blood flow velocity changes after indomethacin infusion in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1992; 67:851-4
28. Liem HJC, Kollee LA, Oeseburg B. Effects of repeated indomethacin administration on cerebral oxygenation and hemodynamics in preterm infants: Combined near-infrared spectrophotometry and Doppler ultrasound study. *Eur J Pediatr.* 1994; 153:504-9
29. Benders DC, Van de Bor M, Van Bel F. Acute effects of indomethacin on cerebral hemodynamics and oxygenation. *Biol Neonate.* 1995; 68:91-9
30. Ohlsson BJ, Govan J, Ryan ML, Fong K, Myhr T. Effect of indomethacin on cerebral blood flow velocities in very low birth weight neonates with a patent ductus arteriosus. *Dev Pharmacol Ther.* 1993; 20:100-6
31. Austin N. Regional cerebral blood flow velocity changes after indomethacin infusion in preterm infants. *Arch Dis Child.* 1992; 67:851-4
32. Van Bel F, Van de Bor M, Stijnen T, Baan J, Ruys JH. Cerebral blood flow velocity changes in preterm infants after a single dose of indomethacin: Duration of its effect. *Pediatrics.* 1989; 84:802-7
33. McCormick EA, Brown GC, Wyatt JS, Potter A, Cope M, Delpy DT, Reynolds EO. Effect of Indomethacin on cerebral oxidized cytochrome oxidase in preterm infants. *Pediatr Res.* 1993; 33:603-8
34. Gork A, Ehrenkranz R, Bracken M. Continuous infusion versus intermittent bolus doses of indomethacin for patent ductus arteriosus closure in symptomatic preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD006071
35. Edwards WJ, Richardson C, Potter A, Cope M, Delpy DT, Reynolds EO. Effects of indomethacin on cerebral hemodynamics in very preterm infants. *Lancet.* 1990; 335:1491-5
36. Chemtob S, Barna T, Varma DR, Aranda JV. Prostanoids determine the range of cerebral blood flow autoregulation of newborn piglets. *Stroke.* 1990; 21:777-84
37. Chemtob S, Abran D, Fernandez H, Varma DR. Prevention of post asphyxial increase in lipid peroxides and retinal function and deterioration in the newborn pig by inhibition of cyclooxygenase activity and free radical generation. *Pediatr Res.* 1993; 33:336-40
38. Mosca BM, Lattanzio M, Fumagalli M, Toschetto C. Comparative evaluation of the effect of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 1997; 131:549-54
39. Patel RI, Azzopardi D, Hamilton P, Edwards AD. Randomised double blind controlled trial comparing the effects of ibuprofen with indomethacin on cerebral hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Pediatr Res.* 2000; 47:36-42
40. Speziale A, Henderson CR, Barrington KJ, Finer NN. Effects of ibuprofen and indomethacin on the regional circulation in newborn piglets. *Biol Neonate.* 1999; 76:242-52
41. Antezana C, Alkayed NJ, Murphy SJ, Anderson LG, Frazier J, Hurn PD, et al. High-dose ibuprofen for reduction of striatal infarcts during middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosurg.* 2003; 98:860-6.
42. Miyamoto OT, Kasai H, Hirakawa H, Hayashida Y, Konishi R, Itano T. Suppression of hyperemia and DNA oxidation by indomethacin in cerebral ischemia. *Eur J Pharmacol.* 2003; 459: 179-86
43. 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; 164:135-40
44. Gimeno Navarro A, Modesto Alapont V, Morcillo Sopena F, Fernández Gilino C, Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso A. Ibuprofen versus indomethacin in the preterm persistent patent ductus arteriosus therapy: Review and meta-analysis. *An Pediatr (Barc).* 2007; 67:309-18
45. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 ;(1):CD003481
46. Gournay V, Savagner C, Thiriez G, Kuster A, Roze JC. Pulmonary hypertension after ibuprofen prophylaxis in very preterm infants. *Lancet.* 2002;359:1486-8

47. Patole S, McGlone L, Muller R. Virtual elimination of necrotizing enterocolitis for 5 years - reasons? Med Hypotheses. 2003; 61:617-22

48. Gimeno Navarro A, Cano Sánchez A, Fernández Gilino C.

49. Carrasco Moreno JI, Izquierdo Macián I, Gutiérrez Laso A, et al. Ibuprofen versus indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. An Pediatr (Barc). 2005; 63:212-8

50. Lago P, Bettiol T, Salvadori S, Pitassi I, Vianello A, Chiandetti L, et al. Safety and efficacy of ibuprofen versus indomethacin in preterm infants treated for patent ductus arteriosus: A randomized controlled trial. Eur J Pediatr. 2002;161:202-7

51. Su PH, Chen JY, Su CM, Huang TC, Lee HS. Comparison of ibuprofen and indomethacin therapy for patent ductus arteriosus in preterm infants. Pediatr Int. 2003; 45:665-70

52. Mosca BM, Lattnazio M, Fumagalli M, Toschetto C. Comparative evaluation of the effect of indomethacin and ibuprofen on cerebral perfusion and oxygenation in preterm infants with patent ductus arteriosus. J Pediatr. 1997; 131:549-54

53. Patel J, Marks KA, Roberts I, Azzopardi D, Edwards AD. Ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus. Lancet. 1995; 346:255

54. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. Semin Neonatol. 2001; 6:63-73

55. Plavka SP, Borek I, Biolek J, Kostirova M, Liska K. Ibuprofen vs. indomethacin in the treatment of patent ductus arteriosus (PDA) in very premature neonates. Pediatric Res. 2001; 49:375A

56. 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; 47:36-42

57. Coster DD, Gorton ME, Grooters RK, Thieman KC, Schneider RF, Soltanzadeh H. Surgical closure of the patent ductus arteriosus in the neonatal intensive care unit. Ann Thorac Surg. 1989; 48:386-9

58. 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 Syst Rev. 2008; (1): CD006181

59. Moin F, Kennedy KA, Moya FR. Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. Am J Perinatol. 2003; 20:313-20

60. Zbar RI, Chen AH, Behrendt DM, Bell EF, Smith RJ. Incidence of vocal fold paralysis in infants undergoing ligation of patent ductus arteriosus. Ann Thorac Surg. 1996; 61: 814-6