



Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.
Facultad Ciencias Médicas y Biológicas "Dr. Ignacio Chávez".

Persistencia De Conducto Arterioso en Recién Nacidos Prematuros en el Hospital
Infantil de Morelia.

Presenta:
Médico Cirujano y Partero Lizbeth Sarai Parra Cortés

Para obtener título de: Especialista en Pediatría

Director de Tesis:
Médico Especialista en Cardiología Pediátrica José Carlos Julio Ayala Ramos

Asesor Metodológico:
Médico Especialista en Salud Pública José Luis Martínez Toledo

Morelia; Michoacán, México

Marzo 2020.

FIRMAS DE AUTORIZACIÓN

Dr. Francisco Vargas Saucedo
Director de HIM ESLM SSA

Dr. José Carlos Julio Ayala Ramos
Asesor de Tesis

Dr. Antonio Sánchez Sánchez
Jefe de Enseñanza de HIM ESLM
SSA

Dr. José Luis Martínez Toledo
Coordinador de Investigación

DEDICATORIA

A todos nuestros pacientes, quienes son el principio y fin de todo lo que hacemos.
Su bienestar es nuestra meta.

A mis Padres.

A los que les debo todo lo que soy, con su entrega y esfuerzo en la vida me han permitido soñar y alcanzar las metas que me he atrevido a desear.

A mis hermanos, Eduardo y Adrián.

Que han estado conmigo toda la vida, su comprensión y complicidad, además de su apoyo me han demostrado que podemos lograr todo lo que deseemos.

A mi Universidad.

A la que espero devolver todo lo que me ha dado.

Al Hospital Infantil de Morelia.

Mi segunda casa, que me ha forjado en el ámbito de esta profesión y me ha brindado la oportunidad de aportar un bien a la sociedad michoacana.

A mis Maestros.

Quienes con su guía y ejemplo me ha conducido a esta bella profesión y me han enseñado la dicha de ser parte de esta forma de vida que es la Pediatría.

A mis amigos.

Quienes, con su apoyo en los momentos más arduos, hicieron que todo esto fuera posible.

A Dios por todo...

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, al Departamento de Enseñanza por otorgarnos todas las facilidades para hacer este trabajo.

Al Dr. José Carlos Julio Ayala Ramos, por ser el Director de Tesis, al Dr., José Luis Martínez Toledo, por el apoyo brindado, sin su ayuda este trabajo no podría haberse realizado.

Un agradecimiento además a mis amigos Residentes de Pediatría, por su consejo, apoyo y amistad en este trabajo permitió que llegara a ser lo que es el día de hoy.

Al personal de Enfermería del Hospital Infantil de Morelia, quien siempre estuvo dispuesto a brindarme su apoyo a lo largo de mi formación y la realización de este trabajo. A Trabajo Social del hospital, Departamento de Psicología y demás personal administrativo que siempre están a pie de cañón para apoyar con la atención integral a los pacientes, me enseñaron que el aspecto médico es solo una faceta en la atención a los pacientes de este maravilloso hospital.

RESUMEN

Objetivo. Analizar la frecuencia por sexo, tamaño, tratamiento y evolución del Conducto Arterioso Persistente en niños con Prematurez, atendidos en el Hospital Infantil de Morelia durante 2019.

Pacientes y método: Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal en todos los pacientes con diagnóstico de Persistencia de Conducto Arterioso atendidos en el servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Infantil de Morelia, en el año 2019, a través de su expediente clínico.

Resultados: Se identificaron 40 pacientes con PCA y antecedente de prematurez de un total de 125 niños con este diagnóstico, representando un 32%, predominó el sexo femenino en el 55% en cuanto al sexo sobre 45% del sexo masculino. El tamaño del conducto que fue más frecuente correspondió a tamaño pequeño en el 90% de los casos, mediano en el 10% de los casos por lo que no hubo casos con tamaño grande, los pacientes no presentaron repercusión hemodinámica, presencia de complicaciones evidenciadas por ecocardiograma y por revisión clínica realizada por sub especialista en Cardiología Pediátrica. Todos recibieron tratamiento conservador en consulta externa, con citas periódicas. La evolución fue favorable ya que únicamente un paciente presentó datos clínicos de Insuficiencia Cardíaca el cual se manejó con tratamiento médico y continuó su monitorización para valorar cierre quirúrgico, lo que representa 2.5% de los pacientes estudiados.

Conclusiones. 32% de todos los niños con PCA tienen antecedentes de prematurez, la frecuencia es mayor en los pacientes femeninos (57.5%), el tamaño del conducto en la mayoría de los casos fue pequeño (90%), el tratamiento fue conservador con vigilancia en consulta externa, la evolución es satisfactoria ya que solo se presentó Insuficiencia Cardíaca en un solo caso (2.5%).

Palabras clave. Persistencia de Conducto Arterioso, Insuficiencia Cardíaca, Hipertensión Pulmonar, Indometacina.,Prematurez

ABSTRACT

Objective. Analyze the frequency by sex, size, treatment and evolution of the Persistent Arterial Duct in children with Prematurity, attended at the Children's Hospital of Morelia during 2019.

Patients and method: A descriptive, retrospective and cross-sectional study was carried out in all patients with a diagnosis of Arterial Duct Persistence treated in the Pediatric Cardiology service of the Hospital Infantil de Morelia, in 2019, through their clinical record.

Results. Forty patients with PCA and a history of prematurity of a total of 125 children with this diagnosis were identified, representing 32%, the female sex prevailed in 55% in terms of sex over 45% of the male sex. The size of the duct that was more frequent corresponded to a small size in 90% of the cases, medium in 10% of the cases, so there were no cases with a large size, the patients did not present hemodynamic repercussions, the presence of complications evidenced by echocardiogram and by clinical review performed by a sub specialist in Pediatric Cardiology. All received conservative treatment in an outpatient clinic, with regular appointments. The evolution was favorable since only one patient presented clinical data of Heart Failure, which was managed with medical treatment and continued monitoring to assess surgical closure, which represents 2.5% of the patients studied.

Conclusions. 32% of all children with PCA have a history of prematurity, the frequency is higher in female patients (57.5%), the size of the duct in most cases was small (90%), treatment was conservative with surveillance in Outpatient consultation, the evolution is satisfactory since Heart Failure only appeared in a single case (2.5%).

Keywords. Patent Ductus Arteriosus, Hart Failure, Pulmonary Hypertension, Indometacine, Prematurity

| ÍNDICE | Página |
|--|---------------|
| Marco teórico..... | 9 |
| Planteamiento del Problema a investigar..... | 18 |
| Justificación..... | 19 |
| Hipótesis de Trabajo..... | 20 |
| Objetivos..... | 21 |
| Objetivo General..... | 21 |
| Objetivos Específicos..... | 21 |
| Material y Métodos..... | 22 |
| Resultados..... | 27 |
| Discusión..... | 31 |
| Conclusiones..... | 34 |
| Recomendaciones..... | 35 |
| Referencias Bibliográficas..... | 36 |
| Anexos..... | 40 |

ABREVIATURAS

| | |
|-------|---|
| Ao | Aorta. |
| Ap | Arteria Pulmonar. |
| AV | Aurícula- ventricular |
| EMH | Enfermedad de Membrana Hialina. |
| HP | Hipertensión Pulmonar. |
| IC | Insuficiencia Cardiaca. |
| Kg | Kilogramo |
| ON | Óxido Nítrico |
| PAPm | Presión Media de la Arteria Pulmonar |
| PaO2 | Presión Arterial de oxígeno de la circulación menor |
| PCA | Persistencia de Conducto Arterioso. |
| PG | Prostaglandina |
| PMBEG | Peso Muy Bajo para la Edad Gestacional. |
| Qp/Qs | Ratio circulación menor a circulación sistémica |
| SDG | Semanas de Gestación. |
| SDR | Síndrome de Dificultad Respiratoria. |

MARCO TEORICO

Introducción

La persistencia del conducto arterioso (PCA) es la cardiopatía congénita más frecuente en México en la edad pediátrica, manifestándose principalmente como anomalía única.¹ Es una cardiopatía acianógena de flujo pulmonar aumentado con un cortocircuito de izquierda a derecha.

La PCA se define como la permeabilidad del conducto después de la sexta semana de vida extrauterina, la cual puede manifestarse con clínica variable que abarca desde las presentaciones asintomáticas hasta los signos y síntomas francos de la Insuficiencia Cardíaca (IC).

El conducto arterioso es una conexión vascular importante entre la arteria pulmonar principal y la aorta durante la vida fetal. Provee sangre desde la arteria pulmonar (Ap) hasta la aorta (Ao) evitando así el paso de sangre a través de los pulmones. El orificio del conducto arterioso se encuentra a la izquierda de la bifurcación del tronco de la arteria pulmonar y a nivel aórtico, en la unión del arco aórtico con la aorta descendente, aproximadamente a 1 cm de la subclavia izquierda.² El conducto arterioso se origina de la porción distal del sexto arco aórtico izquierdo, mientras que de la porción proximal se origina el segmento proximal de la rama izquierda de la arteria pulmonar, lo que ocasiona la comunicación con la aorta. La importancia de la permeabilidad de este conducto durante la vida fetal desde la semana 8 de gestación reside en que mantiene 70 % del gasto cardíaco fetal, y este permanece así durante todo el desarrollo intrauterino.

Normalmente, después de ocurrido el nacimiento dicho conducto sufre una constricción activa y una obliteración de mismo de manera eventual. el proceso de cierre se realiza en dos etapas: la etapa inicial tiene lugar en las primeras horas de vida, con vasoconstricción y proliferación de tejido conectivo. En la segunda etapa hay atrofia de células musculares, con lo que se forma el ligamento arterioso. Por lo tanto, el cierre funcional normal del conducto se logra al cuarto día de vida en los pacientes con peso adecuado y edad gestacional mayor a 30 semanas, y el cierre anatómico puede ocurrir hasta 8 semanas después del nacimiento.³

La PCA ocurre cuando por algún motivo falla el proceso de constricción y el conducto arterioso no se cierra después del nacimiento, manteniendo el flujo y produciendo un cortocircuito desde la aorta hasta la arteria pulmonar. Este varía en longitud, diámetro y forma.

Es en pacientes prematuros o prematuros extremos se ha encontrado que se presenta de manera más común, especialmente en aquellos que cursan con Síndrome de Dificultad Respiratoria (SDR), Enfermedad de membrana Hialina (EMH) que no recibieron esquema de maduradores pulmonares previos al nacimiento. Por otro lado, los pacientes con Peso Muy Bajo Para la Edad Gestacional (PMBEG) menores de 1500g cursan con una incidencia hasta del 30%.⁴

El cierre del conducto arterioso se retrasa en pacientes prematuros, y el riesgo según la literatura es inversamente proporcional a la prematurez y la asociación de patología respiratoria, ya que es más común en pacientes prematuros por debajo de las 30 semanas de gestación (SDG).⁵ La incidencia comparativamente elevada de PCA en pacientes prematuros puede explicarse por la deficiencia de factores reguladores del tono ductal. Según estudios realizados en modelos experimentales en fetos de Cordero, demuestran que el oxígeno presenta un efecto constrictor menor en fetos con prematurez extrema comparado con fetos prematuros tardíos, por la sensibilidad que presenta el Ducto Arterioso a Prostaglandina E y Óxido Nítrico. En modelo primate no humano se encuentra que el grado de hipoxia en el conducto forma un factor importante, ya que la capacidad ductal de obtener nutrientes celulares en el paciente prematuro es mayor que el en feta a término, además que proliferación endotelial es diferente en ambos grupos.

El fenómeno de reapertura, como parte de una manifestación que sucede con más frecuencia en pacientes por debajo de 27 SDG, en algunos casos de manera espontánea aun después de haber recibido manejo farmacológico con Indometacina o Ibuprofeno.⁶

Historia

Los antecedentes históricos que marcan la descripción de esta patología abarcan los estudios descritos por Julio Cezare Aranzio, en 1564, quién hizo las primeras descripciones sobre la peculiar morfología fetal, incluyendo la morfología cardíaca y la localización de los vasos. Posteriormente se llevaría a cabo la publicación de recopilaciones anatómicas por parte del Dr. Carl von Rokitansky, en los años tempranos del 1800's.

En 1900's el médico escocés George Alexander Gibson sería el primero en describir el soplo que llevaba su nombre como epónimo (Soplo de Gibson) el cual tiene como característica un sonido continuo, o como actualmente se le describe "en máquina de vapor". Aunado a este descubrimiento clínico, en 1907 el Dr. John Munro, del Hospital de Carney en Boston, es quien sienta las bases para realizar la ligadura del conducto arterioso basado en sus estudios en cadáveres.

El pionero Roberto Edward Gross, logra en 1938 realizar la ligadura exitosa en una paciente con PCA de 7 años de edad en el Boston Children's Hospital. Pero no sería si no el equipo de Porstman et al, durante los años 70's los que aplican una técnica para realizar el cierre percutáneo de la PCA, y a partir de ese momento se desarrollan nuevos dispositivos para el cierre quirúrgico del conducto persistente los cuales van innovando en el campo de la cardiología intervencionista, por mencionar algunos están el sistema de "doble Paraguas", posteriormente el dispositivo Amplatzer y en una era más moderna el Nit-Occlud, que después de varias modificaciones en cuanto su material y sistema de liberación, tenemos que su versión más moderna se sigue usando desde el 2001.

Etiopatogenia y epidemiología

Como ya se ha mencionado anteriormente, tenemos que la PCA es la cardiopatía congénita de mayor frecuencia en la población pediátrica, esto a nivel nacional e internacional. A pesar de que se puede presentar como una anomalía única, no está exenta de presentarse acompañada de otras malformaciones o estar asociada a otras condiciones como lo es el Síndrome de Down. Según estadística reportada por el Instituto Nacional de Cardiología y el Hospital General del Centro Médico Nacional La Raza, se reporta una frecuencia de entre el 20% y 24%. Sin embargo, esta frecuencia disminuye con los pacientes de mayor edad, al reportarse únicamente en el 2% de la población mexicana adulta. La incidencia aumenta directamente en pacientes prematuros, y hay un predominio en el sexo femenino con una relación 2:1.⁷ Tenemos que la prevalencia es de 65 a 105 por cada 1000.⁸

Actualmente las malformaciones congénitas son la segunda causa de mortalidad en menores de 5 años, específicamente las cardiopatías congénitas aisladas se encuentran en la novena causa de muerte a nivel nacional. La incidencia de las cardiopatías congénitas es de 60 a 105 por cada 10,000 nacimientos; desde otra perspectiva tenemos que la incidencia específicamente de la PCA es de 2.9 por cada 10,000 nacidos vivos, esta sin estar asociada a otros síndromes.⁷

Fisiopatología

Durante el desarrollo normal del corazón en la vida fetal se encuentran los arcos aórticos los cuales cumplen la función de permanecer en las primeras etapas de la vida fetal como comunicación entre la aorta ventral y las aortas dorsales. Irrigan los arcos faríngeos, y estos son el Arco Aórtico I, II, III, IV, V y VI. El quinto arco aórtico desaparece casi inmediatamente después de su aparición. Es de la parte distal del Arco Aórtico VI y de la unión de las venas pulmonares que se desarrolla el Conducto Arterioso.⁹

Este conducto se encuentra permeable desde la semana 8 de gestación hasta el término de la vida fetal y mantiene hasta el 70 % del gasto cardiaco fetal. In útero, la Presión Arterial de oxígeno de la circulación menor (PaO₂) aunado a una cantidad elevada de prostaglandinas en la circulación mantienen abierta la comunicación del CA, la cual es una comunicación fisiológica y necesaria.¹⁰

El cierre de este conducto se lleva a cabo de 24 a 48 horas después de nacido el recién nacido, y en los pacientes de término se cierra en dos fases importantes: inmediatamente durante el nacimiento se encuentra aumento de la presión menor y la disminución de prostaglandinas produce un cambio al interior del conducto, cambia la capa muscular del vaso y permite que este disminuya su calibre y sufra una profunda isquemia hipóxica. Lo que lleva a la formación de factor de crecimiento endotelial vascular, lo que convierte al factor de crecimiento beta, y otros mediadores inflamatorios a transformar al CA a un ligamento no contráctil.¹¹

Las características fisiológicas de los recién nacidos pre término que afectan la patología ductal pueden mencionarse las siguientes; Forámen oval permeable concomitante, esto hace que el flujo pulmonar o la circulación menor permanezcan con un flujo aumentando que ayuda a mantener abierto el CA.

Tratándose de pacientes prematuros o prematuros extremos, tenemos que frecuentemente estas fases de cierre fallan en los días posteriores al nacimiento ya que son más sensibles a ello, y en aquellos que logran el cierre, pueden presentar una reapertura del conducto al no lograr la isquemia necesaria para obliterar al conducto por completo. En el prematuro, gran variedad de sustancias mantiene el conducto permeable, siendo las de mayor importancia la Prostaglandina E₂ (PGE₂) y el óxido nítrico, formado en el endotelio del CA, y del óxido nítrico sintetasa producido en la adventicia.¹²

Otro factor importante en los pacientes prematuros es la irrigación que presenta la *vasa vasorum*, mientras que esta capa en el paciente de término tiene una distancia del conducto de 500um, en el prematuro es de 200um, lo que hace que la *vasa vasorum* reciba nutrientes y continúe con la producción importante de PG y ON. Y al momento de la isquemia esta no deja parte vulnerable para que el tejido de *vasa vasorum* presente partes vulnerables para su destrucción.¹³

Una persistencia del CA que pueda llegar a ser muy grande puede provocar un ratio de circulación menor a circulación sistémica (Qp/Qs) de >3:1.¹⁴ Al presentarse un edema en el parénquima pulmonar ocurre una retención de CO₂ que permite el cambio de flujos pulmonares y una hipoxia secundaria, esto en algún momento

puede permitir que el Qp/Qs sea normalizado a 1:1 sin embargo al costo de la disminución de oxígeno en otros órganos y sistémicas, provocando posteriormente efectos secundarios adversos.

Factores de Riesgo

Es más frecuente en población femenina, y se registra mayor incidencia en ciudades con altitudes mayores. Cuando hay antecedente de consanguinidad entre padres, cuadros febriles durante el embarazo, exposición materna Fluoxetina, Rubeola congénita, prematurez y bajo peso al nacimiento.¹⁵

En la mayoría de los casos no se puede determinar una causa certera del CA, por lo que su causa probablemente sea multifactorial sin embargo está fuertemente asociado a otro tipo de síndromes, trisomías 21, 18 y 13; con los síndromes de Char, Noonan, Holt-Oram y Meckel-Gruber, y otros síndromes de delección.¹⁶

Las lesiones más comúnmente asociadas son la comunicación interauricular, la comunicación interventricular, la estenosis pulmonar (valvular y supravalvular), la estenosis aórtica, la válvula aórtica bivalva sin estenosis y la insuficiencia aórtica.

Clasificación y Presentación Clínica

Podemos clasificar la PCA de acuerdo a la presencia del soplo cardiaco (anexo 1) donde las presentaciones sin soplo o silentes son diagnosticadas por ecocardiografía. La característica de las presentaciones con soplo puede variar de soplo sistólico, sistólico-diastólico y continuo (en máquina de vapor) el cual se escucha mejor en la región infraclavicular izquierda y no se modifica con los cambios de posición.¹⁷

La magnitud del corto circuito se clasifica bajo la relación entre el gasto pulmonar y el gasto sistémico (Qp/Qs) donde obtenemos que una relación normal sería una relación 1:1. Según la clasificación de Sullivan (anexo 2) tenemos que el tamaño de conducto pequeño es con una relación < 1.5:1, de 1.5 a 2.2:1 como moderado y mayor de 2.2:1 como grande.¹⁸

Clínicamente una PCA pequeña no muestra gran repercusión clínica o hemodinámica, Un paciente con una PCA moderada puede presentar datos como disnea, cansancio a la alimentación, puede llegar a presentar presencia de soplo y un paciente con conducto grande presenta soplo audible, continuo, hiperactividad

precordial y pueden agregarse síntomas de Hipertensión Pulmonar e Insuficiencia Cardíaca.

Diagnostico

Se recomienda realizar a todo paciente con sospecha de PCA una exploración física completa, así como el interrogatorio de todos los antecedentes para establecer factores de riesgo.

La Ecocardiografía confirma el diagnostico con una sensibilidad de 90% y especificidad 95%.¹⁹ Permite determinar la longitud y forma del conducto arterioso en su extremo aórtico y pulmonar, identificar los datos de sobrecarga pulmonar, medir el gasto pulmonar y sistémico además de valorar el grado de repercusión hemodinámica y descartar lesiones asociadas. Se recomienda la Ecografía en modo M, bidimensional con Doppler en sus modalidades de pulsado continuo y color.²⁰ Esto ayudara a establecer un plan de intervención terapéutica del paciente.

Por lo general no es necesario realizar otros estudios de imagen para establecer el diagnostico, recursos como la Tomografía Axial Computada (TAC) y la Resonancia Magnética (RM) no tienen aportan mayor información salvo en casos especiales que escapan la edad pediátrica estudiada en este documento.

Complicaciones

Las complicaciones las podemos agrupar en dos principales: Hipertensión Pulmonar (HP) e Insuficiencia Cardíaca (IC).

La IC en la edad pediátrica se asocia a disnea y dificultad respiratoria, fatiga al momento de la succión, se da tratamiento médico con el cual se presenta mejoría.²¹

La HP se define como la presión media de la arteria pulmonar (PAPm) de 25mmHg en reposo con una Presión sistólica mayor de 30mmHg. La aparición de esta complicación está relacionada directamente con el tamaño y flujo del conducto, siendo más afectados las PCA más amplias y con mayor flujo, presentan complicaciones hasta el 50 % de los pacientes. La piedra angular de este padecimiento son los vasodilatadores.^{22,23}

Existen otras complicaciones las cuales se presentan en menos del 2% de la población pediátrica, sin embargo, se hacen manifiestas sobre la tercera o cuarta década de la vida, de no recibir tratamiento.¹

Diagnóstico diferencial

La PCA se distingue clínicamente de otras patologías que también presentan soplo continuo, aunque la ecocardiografía es el estudio confirmatorio, es indispensable detectar otras posibles causas del mismo, como soplo venoso, malformaciones arteriovenosas sistémicas extracardiacas, fistulas de las arterias coronarias, ventana aortopulmonar, estenosis aortica, comunicación intraventricular con insuficiencia aortica y ruptura de algún aneurisma.

Tratamiento

El tratamiento de cierre de PCA se lleva a cabo con inhibidores de PG, un fármaco que se usa desde 1970's es Indometacina, y este se ha aplicado cuando los pacientes presentan clínica temprana, tardía o inclusive como profilaxis.²⁴ Hay controversia aún en cuanto a iniciar el cierre de PCA en menores de 28 semanas de gestación. La evidencia sin embargo nos dice que los prematuros y prematuros extremos necesitan de mayor constricción del CA para poder llevarse a cabo los cambios necesarios para su cierre definitivo, es por eso que con ellos podemos llegar a presentar un fenómeno llamado reapertura de CA, a pesar de haber recibido tratamiento con anterioridad.

La evidencia también nos dice que es más efectivo llevar a cabo dosis a principio de la clínica o inclusive de manera profiláctica, ya que, por las características del prematuro, estos son más sensibles a los cambios durante las primeras horas de vida.²⁴ El retardar el cierre del conducto de manera farmacológica únicamente aumenta la resistencia al tratamiento farmacológico, llegando a requerir de más fármacos para su tratamiento efectivo. Se ha demostrado que los prematuros que reciben profilaxis con Indometacina durante las primeras 6 a 15 horas posteriores al nacimiento han demostrado menor riesgo de hemorragia pulmonar, hemorragia intraventricular severa, y presentan menos riesgo de requerir ligadura del CA durante su estancia hospitalaria.²⁵

Otros Inhibidores de PG se pueden utilizar en el manejo de la PCA, como lo Ibuprofeno o Paracetamol, pero sus efectos aún están en estudios comparativos con Indometacina.

Indicaciones de tratamiento y Monitorización

Para recibir profilaxis con Indometacina se requieren una cuenta plaquetaria mínima de 50,000 y se sugiere tomar Tiempo de Tromboplastina y Tiempo de Protrombina si existiera preocupación por algún sangrado. Se sugiere que el paciente se encuentre bajo monitorización de uresis y en ayuno, ya que la administración de este medicamento provoca disminución del flujo intestinal y renal. Si en efecto se demuestra una disminución de uresis por debajo de 1 ml kg hr, se recomienda suspender la dosis hasta tener uresis adecuada.²⁶ Si después de la segunda dosis hay evidencia ecocardiográfica de CA abierto, hay 80% de reapertura completa.

Otros tratamientos farmacológicos: Otros Inhibidores de Prostaglandinas.

Ibuprofeno: En un Metanálisis de Cochrane del 2020, donde se analiza la información de 2300 pacientes se reporta que el uso de Ibuprofeno intravenoso o vía oral muestra mejores resultados comparados contra los grupos controles con placebo.²⁸ Se muestra efectos secundarios como la disminución de la uresis después de las primeras dos dosis, aumento de azoados, pero en menor medida que los pacientes tratados con Indometacina, así como disminución en los días de ventilación mecánica. No hay diferencia significativa entre la presentación intravenosa o la vía oral, las dos son efectivas y disminuyen la necesidad de cierre de conducto de manera quirúrgica durante la hospitalización, inclusive es equiparable el riesgo de reapertura de CA que la Indometacina.²⁹

Paracetamol: En un Metanálisis de Cochrane del 2020, se analiza la información de 916 pacientes, Se demuestra que el Paracetamol es un fármaco efectivo y comparable a Ibuprofeno o Indometacina, pero con menores efectos adversos como lo son el sangrado de tubo digestivo, se evidenció la disminución de sangre oculta en heces con Paracetamol vía oral, los gastos urinarios se mantuvieron adecuados y no presentaron elevación significativa de azoados. Las cuentas plaquetarias se mantuvieron desde la primera dosis de fármaco. Sin embargo, es parte de las recomendaciones el continuar realizando estudios para fin de proporcionar mejores resultados, se recomienda continuar con las investigaciones.³⁰

Tratamiento quirúrgico

Se ha demostrado buena respuesta con cierre farmacológico cuando se lleva a cabo la administración de dosis de inhibidores de PG en tiempo y forma, inclusive de manera profiláctica, sin embargo, en los casos que muestran fracaso al cierre o fenómeno de reapertura, será necesario recurrir al cierre quirúrgico aun ante la hospitalización.^{1,32} Para esos pacientes que por algún motivo presentan evidencia ecocardiográfica de PCA a pesar de haber recibido el tratamiento adecuado, se

decide realizar el cierre quirúrgico, El riesgo de mortalidad por cierre quirúrgico va de 0 a 2 % y el de morbilidad es menor de 4.4 %.³³

El cierre del conducto remite toda la sintomatología y previene complicaciones posteriores como la enfermedad vascular pulmonar irreversible (Síndrome de Eisenmenger).

El cierre del conducto debe ser programado, los pacientes con PCA pequeñas sin repercusión hemodinámica pueden esperar hasta alcanzar un peso de 10 a 12 kilos, o llegar a los dos años de edad. Para conductos de tamaño moderado sin repercusión se recomienda programar el cierre en los próximos 6 meses a un año, en PCA de tamaño moderado a grande con datos clínicos de insuficiencia cardíaca se recomienda el cierre a la brevedad posible. En cuanto al abordaje se recomienda en menores de 20 kilos vía extrapleurales. En los menores de 5 kg que persisten con la sintomatología se deben intervenir a la brevedad posible.^{1,34}

Dadas las características del paciente prematuro, otras opciones de intervención en esta edad pediátrica, no son viables.

Posterior al cierre, si no tenemos evidencia clínica o ecocardiográfica de flujo residual, se da de alta al paciente en el seguimiento a 6 meses. Si en cambio hay evidencia de flujo residual el paciente deberá continuar su vigilancia en el servicio de Cardiología y si es necesario reprogramar un segundo cierre.³⁶

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA A INVESTIGAR

En el Hospital Infantil de Morelia se han realizado estudios que conciernen el cierre quirúrgico de los pacientes, sin embargo, no tenemos datos de los pacientes que acuden a la consulta y recibieron o han recibido tratamientos farmacológicos.

Por lo anteriormente expuesto en este trabajo de tesis se pretende dar respuesta a las siguientes preguntas:

- ¿Cuál es la incidencia de la Persistencia de Conducto Arterioso por sexo, en pacientes prematuros y prematuros en el Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos” en el lapso de un año?
- ¿Qué tamaño tienen los conductos arteriosos de los pacientes estudiados en este hospital?
- ¿Qué tratamiento reciben y cuál es la evolución de los casos?

JUSTIFICACIÓN

La Persistencia de Conducto Arterioso es la cardiopatía congénita más frecuente reportada en estadística nacional, con muchos factores de riesgo implicados en su aparición y diversos grados de severidad, de manera más frecuente se presenta como anomalía única. La importancia de esta patología es que la incidencia es mayor en pacientes prematuros y se correlaciona con el aumento en la estadística de prematurez en la población mexicana. Sin embargo, no tenemos un documento que hable de la incidencia en pacientes que tienen exclusivamente el factor de riesgo Prematurez. Siendo un servicio de consulta externa los pacientes llegan una vez son dados de alta y están en proceso de vigilancia.

La trascendencia de este trabajo es analizar en pacientes del Hospital Infantil de Morelia durante el periodo de 12 meses la incidencia por sexo, factores de riesgo al nacimiento, el tipo de tratamiento, las complicaciones asociadas y si requiere o no cierre quirúrgico.

Esta investigación contribuirá para comparar los resultados obtenidos con los descritos en la literatura.

Es posible realizar este trabajo en nuestro Hospital ya que se cuenta con los recursos necesarios como son los expedientes de los pacientes con Persistencia de Conducto Arterioso y en base a los datos recabados realizar la investigación.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La incidencia de la Persistencia de Conducto Arterioso en pacientes prematuros en el Hospital Infantil de Morelia es similar a la reportada en la literatura y los tamaños de los conductos tienen relación con la severidad de las complicaciones al momento de la primera consulta en Cardiología.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Analizar la frecuencia, tratamiento y evolución de los pacientes con Persistencia del Conducto arterioso prematuros atendidos en el hospital infantil de Morelia en un periodo de 12 meses.

Objetivos específicos:

1. Estimar la incidencia por sexo de Conducto arterioso persistente en niños con Prematurez, atendidos en el Hospital Infantil de Morelia durante 2019.
2. Determinar el tamaño del Conducto Arterioso en los niños estudiados.
3. Describir el tratamiento y la evolución de los pacientes con presencia de conducto arterioso persistente.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

Se realizará un estudio descriptivo, retrospectivo y transversal.

Universo de estudio

Todos los pacientes nacidos en el año 2019 con antecedente de Prematurez con diagnóstico de Persistencia de Conducto Arterioso atendidos en el servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Infantil de Morelia, en el periodo comprendido entre el periodo enero 2019 a diciembre 2019.

Total de la muestra:

Tamaño de la población de estudio tomada de registro digital de consulta del servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”

Definición de las unidades de observación

Pacientes nacidos en 2019 con antecedente de Prematurez y diagnóstico de Persistencia de Conducto Arterioso atendidos en el servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Infantil de Morelia, en el periodo comprendido entre Enero 2019 a diciembre 2019 y sus expedientes.

Definición de grupo de control

No requiere grupo comparativo.

Criterios de inclusión

Pacientes nacidos en 2019, los cuales tienen antecedente de Prematurez y cuentan con un Ecocardiograma para diagnóstico de Persistencia de Conducto Arterioso.

Criterios de exclusión

Pacientes los cuales no cuenten con diagnostico confirmado por Ecocardiograma.

Pacientes no nacidos en el año 2019.

Criterios de eliminación

Pacientes con información incompleta en su expediente clínico.

Definición de variables y unidades de medida

| OBJETIVO | VARIABLE | DEFINICION | TIPO | MEDICIÓN (OPERACIONALIZACIÓN) |
|--|------------------------------------|--|---------------------|--|
| 1.- Comparar la incidencia en pacientes Prematuros con conducto arterioso persistente en el periodo de enero de a diciembre de | Persistencia de Conducto Arterioso | Permeabilidad del conducto Arterioso más allá de la sexta semana de vida extrauterina. | Cualitativa nominal | Criterio ecocardiográfico para su diagnóstico definitivo con evidencia de Permeabilidad de conducto, con una medición de flujos para establecer tamaño del conducto. |

| | | | | |
|---|--|--|--------------|---|
| 2019. | Prematur ez | Producto nacido antes de completar las 37 semanas de gestación. | Cualitativa | Semanas de Gestación: -Prematuros <37 semanas de gestación -Prematuros extremos <31 semanas de gestación. |
| 2.- Determinar el tamaño del Conducto Arterioso en los niños estudiados. | Tamaño de Conducto Arterioso Persisten te | Según un ecocardiogr ama diagnostico se realizan la medición de presión sistémica y presión pulmonar (Qp/Qs) dependiend o de la relación se establece el tamaño del conducto | Cuantitativa | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Pequeño < 1.5:1 ▪ Moderado: 1.5 a 2.2:1 ▪ Grande: 2.2:1 |
| 3. Describir el tratamiento y la evolución de los pacientes con presencia de conducto arterioso persistente. | Insuficien cia Cardiaca | Estado fisiopatológi co en el que el corazón es incapaz de mantener una circulación adecuada para satisfacer las necesidade s metabólicas | Cuantitativa | Se establece bajo exploración física realizada por Cardiólogo Pediatra: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Talla y peso bajo para la edad corregida. ▪ Dificultad respiratoria con la alimentación ▪ Dificultad para succionar. |

| | | | | |
|--|-----------------------|--|---------------------|---|
| | | . | | |
| | Hipertensión Pulmonar | SE basa en un concepto hemodinámico con una cifra de presión media en la arteria pulmonar (PAPm) mayor de 25 mmHg en reposo. | Cuantitativa | Se establece con medición de presiones y flujos mediante ecocardiograma. |
| | Tipo de tratamiento | Conjunto de medios cuya finalidad es la curación de una enfermedad | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Farmacológico: Indometacina, Ibuprofeno, Paracetamol • Quirúrgico • Tratamiento de las complicaciones |
| | Complicación | Problema médico que se presenta durante el curso de la enfermedad | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Insuficiencia Cardíaca • Hipertensión Pulmonar |
| | Cierre Quirúrgico. | Procedimiento quirúrgico. | Cualitativa nominal | <ul style="list-style-type: none"> • Si • No |

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

- Elegir el trabajo de tesis a realizar, así como el asesor del mismo.
- Realizar el protocolo de estudio.
- Exponer el trabajo de investigación a realizar a las autoridades del Comisión de bioética de la Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez, Comité de Ética, investigación y bioseguridad del Hospital Infantil de Morelia “Eva Sámano de López Mateos”, así como directivos, jefe de enseñanza, y coordinador de investigación para la aprobación del mismo.
- Identificar los pacientes con diagnóstico de Persistencia de Conducto Arterioso en el registro digital de la consulta de Cardiología Pediátrica.
- Establecer el universo de estudio, el tamaño de muestra, los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, las variables a estudiar.
- Vaciar los datos de los pacientes seleccionados a la hoja de recolección de datos.
- Realizar el análisis estadístico.
- Redactar las conclusiones.
- Procedimientos a realizar para el procesamiento y tratamiento estadístico.

Aspectos éticos.

El estudio es descriptivo, únicamente se recolectarán datos del paciente con diagnóstico de Persistencia de Conducto Arterioso, se continuará con el manejo establecido, por lo que no se realizarán procedimientos fuera del manejo indicado, únicamente se recabarán datos para probar hipótesis especificada.

Es un trabajo sin riesgo para los pacientes, respetando en la difusión de resultados el anonimato, la confidencialidad, así como lo establecido en el reglamento de investigación de la ley de salud, la declaración de Helsinki y sus actualizaciones de la asociación médica mundial, como del reglamento del comité de ética en investigación tanto del hospital como de la Facultad de Ciencias Médicas y biológicas “Dr. Ignacio Chávez”.

Antes de la ejecución de este proyecto se someterá al dictamen de los Comités de Ética, de investigación y en su caso Bioseguridad, de la Institución sede y de las otras instituciones participantes.

RESULTADOS

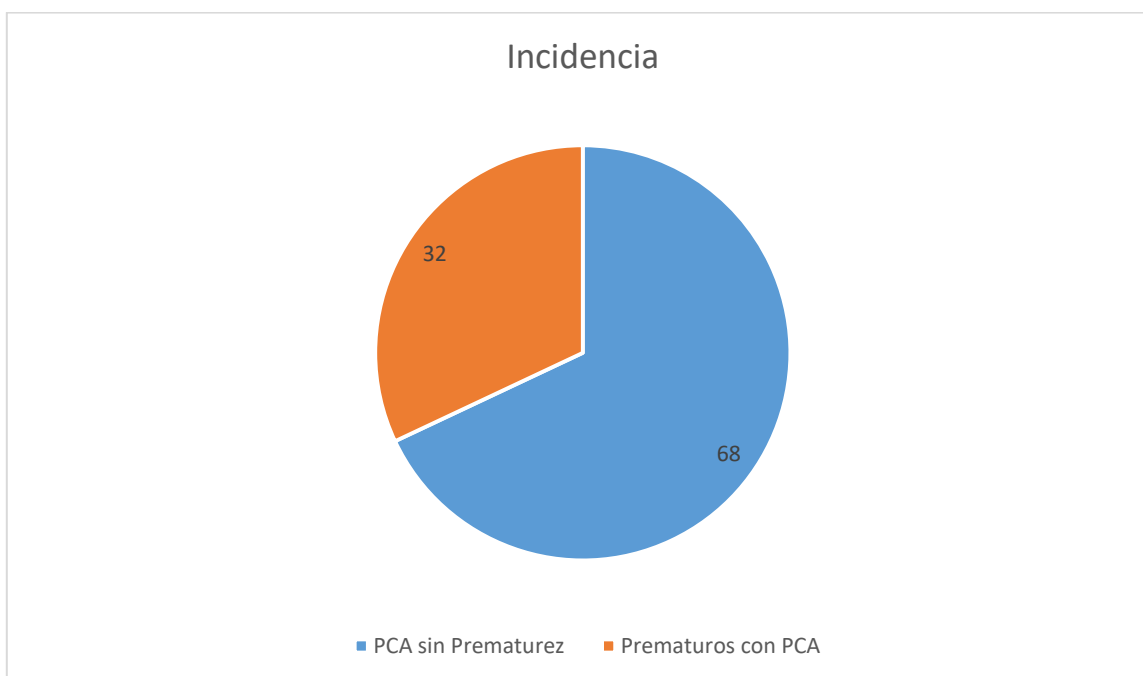
En el periodo de un año que va de enero a diciembre 2019 en el servicio de Cardiología Pediátrica del Hospital Infantil de Morelia, se identificaron 125 casos de Persistencia de Conducto Arterioso, de los cuales 40 pacientes fueron prematuros lo que representa un 32% como se muestra en la Tabla y figura 1.

Tabla 1. Incidencia de la Persistencia de Conducto Arterioso, en niños prematuros atendidos en el Servicio de Cardiología Pediátrica.

| Diagnostico | Número de casos | Porcentaje |
|------------------------------------|-----------------|------------|
| Persistencia de Conducto Arterioso | 85 | 68% |

| | | |
|----------------------|-----|------|
| (PCA) sin prematurez | | |
| Prematuros con PCA | 40 | 32 |
| Total | 125 | 100% |

Figura 1. Incidencia de la Persistencia de Conducto Arterioso, en niños prematuros atendidos en el Servicio de Cardiología Pediátrica.

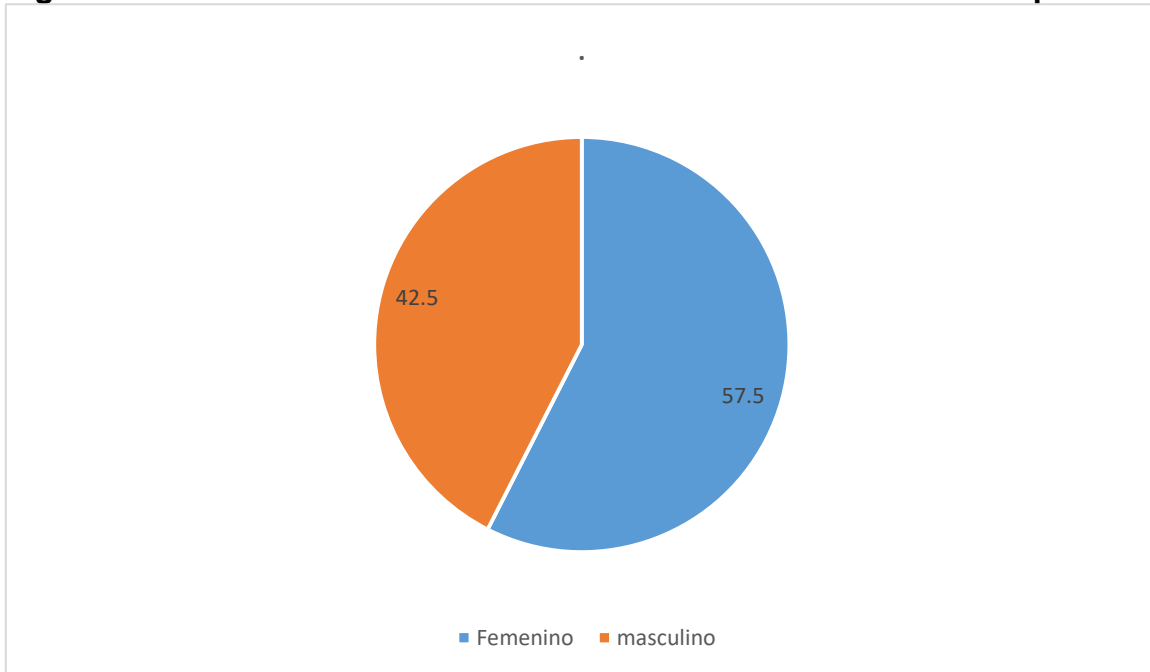


En relación al sexo se encontro predominó en el sefo femenino obteniendo un total de 23 casos que es el 57.5% como se aprecia en la Tabla y Figura 2.

Tabla 2. Incidencia de la Persistencia de Conducto Arterioso por sexo.

| Sexo | Número de casos | Porcentaje |
|-----------|-----------------|------------|
| Femenino | 23 | 57.5% |
| Masculino | 17 | 42.5% |
| Total | 40 | 100% |

Figura 2. Incidencia de la Persistencia de Conducto Arterioso por sexo.

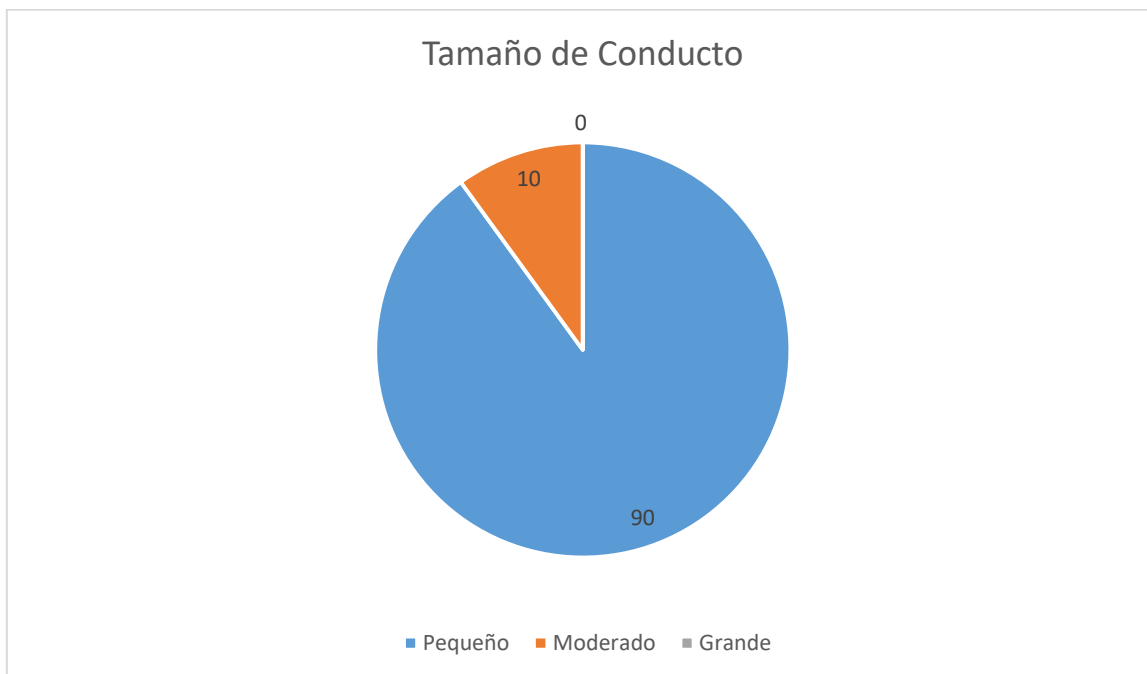


El cuanto al tamaño del conducto Arterioso resulto ser pequeño de acuerdo a la clasificacion en la mayoría de los pacientes en el 90% de los casos, moderado con 10% y no se presentaron casos con conducto grande (Tabla y Figura 3).

Tabla 3. Tamaño de Conducto Arterioso.

| Tamaño del Conducto | Número de Pacientes | Porcentaje |
|---------------------|---------------------|------------|
| Pequeño | 36 | 90% |
| Moderado | 4 | 10% |
| Grande | 0 | |
| Total | 40 | 100% |

Figura 3. Tamaño de Conducto Arterioso.

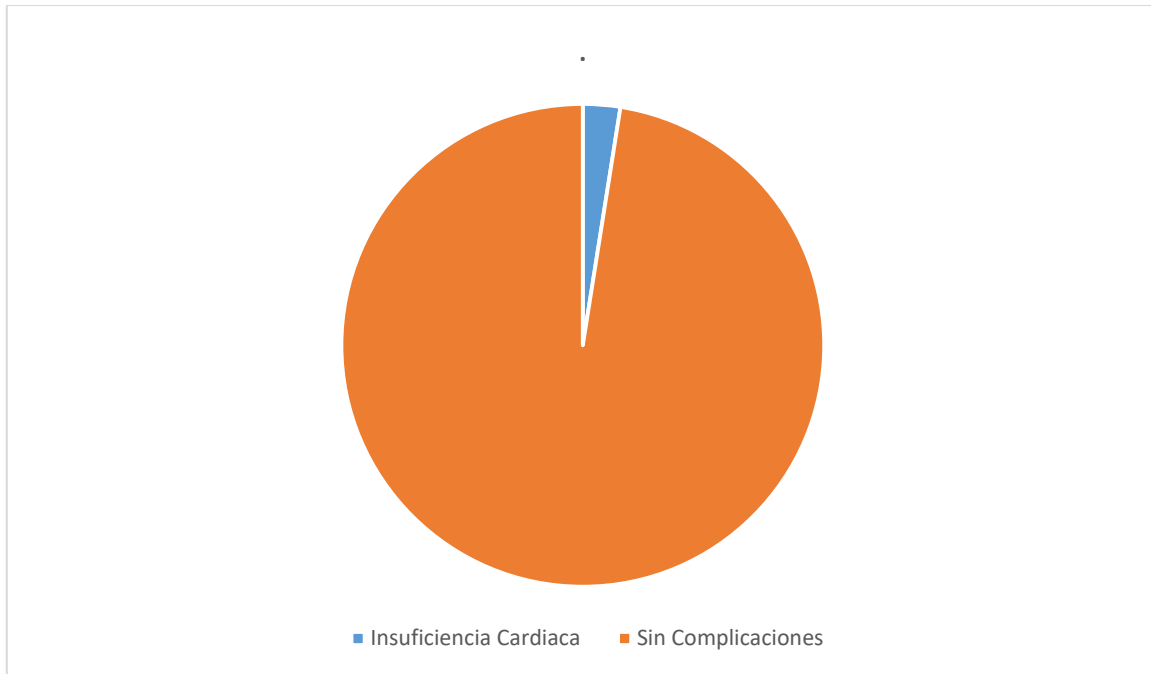


Los 40 pacientes con diagnóstico de persistencia de conducto arterioso persistente y prematuridad recibieron tratamiento conservador, por lo que solamente se atendieron en consulta externa sin medicamentos los pacientes con conductos pequeños, solo los pacientes con conducto moderado se manejaron con diurético y se continuó control por el servicio de cardiología pediátrica cada 6 meses para su vigilancia. Entre las complicaciones encontradas tenemos solo un paciente con datos de insuficiencia cardíaca con un 2.5%, el resto sin complicaciones. Al momento de terminar este estudio no se tenía ecocardiograma de control para determinar el cierre de conducto arterioso (tabla y grafica 5).

Tabla 4. Evolución de los pacientes con PCA.

| Evolución | Número de pacientes | Porcentaje |
|------------------------|---------------------|------------|
| Insuficiencia Cardíaca | 1 | 2.5% |
| Sin complicaciones | 39 | 97.5% |
| Total | 40 | 100 |

Figura 4. Evolución de los pacientes con PCA.



DISCUSIÓN

La Persistencia de Conducto Arterioso es la cardiopatía congénita más frecuente reportada a nivel nacional e internacional, ya sea como lesión única o acompañada de otras malformaciones cardiacas congénitas, se ha reportado una incidencia elevada en pacientes prematuros. Es una población que cada vez crece más ante el avance de la ciencia médica que ha mejorado la sobrevivencia de los pacientes con estas características. La estadística nacional reportada, nos habla de 2.9 pacientes con PCA por cada 10,000 recién nacidos vivos por año. Nuestro estudio incluyó a los pacientes atendidos en el Hospital Infantil de Morelia en donde no se atienden partos, por lo que la incidencia de PCA se obtuvo teniendo como denominador a 125 niños con PCA atendidos en el servicio de Cardiología Pediátrica durante el año 2019 y en el numerador 40 pacientes con prematuridad. Con lo cual se obtuvo una incidencia del 32%.

En relación a la mayor frecuencia de PCA por sexo nuestro estudio coincide con una mayor frecuencia en las niñas ya que obtuvo un 57% similar al 55% de un estudio realizado en Veracruz y menor al 66% reportado en la Guía de Práctica Clínica.

Todos nuestros pacientes recibieron tratamiento conservador con vigilancia en consulta externa dado que al momento de su atención dado que la población estudiada fue atendida en consulta externa, los pacientes están fuera del periodo de tiempo establecido para realizar intervención farmacológica, la mayoría habiendo cumplido una estancia hospitalaria considerable por su prematuridad, no todos reportan haber recibido tratamiento farmacológico al momento de su nacimiento para cierre de conducto, ya que no se especifica en sus referencias o en sus resúmenes de alta. La mayoría de los pacientes cuenta con estabilidad hemodinámica y no presenta complicaciones clínicas, por lo que se reciben en Consulta Externa primeramente y posteriormente son referidos a la Consulta de Cardiología.

La PCA es una patología con un largo antecedente de investigación, se han realizado protocolos dirigidos a establecer factores de riesgo para su desarrollo, y se ha concluido que la causa es multifactorial. Sin embargo, el prematuro muestra características fisiológicas específicas, que nos llevan a que sea más propicio mantener este corto circuito.

No en todos los casos se tiene documentado el tratamiento farmacológico de los pacientes previo a su envío a nuestro hospital, por lo que es difícil establecer cuántos fracasaron con su tratamiento inicial y cuántos sufrieron fenómeno de reapertura.

La ecocardiografía al interior del estado suele ser un estudio diagnóstico de difícil acceso que se lleva a cabo cuando el paciente se encuentra lo suficientemente estable para viajar y realizarlo o inclusive en algunos casos, la ecocardiografía fue realizada por otro médico que no es Cardiólogo Pediatra.

En cuanto a la evolución de los pacientes esta suele ser buena, permanecen en vigilancia y la gran mayoría sin requerir tratamiento farmacológico para el manejo del conducto al ser de tamaño pequeño. La indicación absoluta para el cierre de conducto en estos pacientes serían los datos de complicaciones que pongan en riesgo la calidad de vida, que comprometan las actividades cotidianas como la alimentación, que presenten inestabilidad hemodinámica. Por la edad, se encuentran fuera de rango para realizar un cierre farmacológico, y es por ello que, en caso de requerirlo, estos pacientes tienen como opción el cierre de manera quirúrgica. Que no fue el caso con ninguno.

Los 40 pacientes estudiados se evaluaron distintas variables para analizar, primeramente, se categorizó el tamaño del conducto, ya que se reporta en la literatura que el tamaño es directamente proporcional a las complicaciones que se pueden llegar a presentar en los pacientes, lo cual también fue objeto de estudio.

Se encontraron que 36 pacientes presentan al momento de su primera consulta y con un Ecocardiograma inicial una PCA de tamaño pequeño, es decir un Qp/Qs menor de 1.5:1. Los 4 pacientes restantes presentaron un conducto de tamaño Moderado, pero solo uno de ellos presentó datos clínicos de complicaciones.

En caso de requerirlo, y la persistencia del conducto aún mostrara un flujo importante con o sin repercusión clínica, como lo es en el caso de los conductos moderados, entonces se recomienda el cierre quirúrgico, pero hasta alrededor de los 2 años siendo un evento quirúrgico programado.

De los pacientes valorados, no se requirió envío al siguiente nivel de atención, todos son monitorizados y tratados en nuestra unidad con un buen pronóstico para la vida y la función.

Al ser predominante la cantidad de pacientes que presentan un tamaño pequeño, se continúa su seguimiento por consulta externa cada 6 meses a un año, si el paciente no presenta datos clínicos de complicaciones como lo son Insuficiencia Cardíaca o Hipertensión Pulmonar. Únicamente un paciente presento al interrogatorio y a la exploración física fatiga y disnea al momento de la alimentación. Este paciente se encontraba con un tamaño moderado, pero según

su Ecocardiograma inicial no presenta Hipertensión Pulmonar, con una presión pulmonar menor de 25mmHg.

De la población estudiada únicamente un paciente presentó complicaciones clínicas, sin evaluación de un segundo ecocardiograma al momento, lo que representa únicamente un 2.5% del total de pacientes para este trabajo de estudio.

La evolución de los pacientes monitorizados suele ser buena y según las Guías de Práctica Clínica mexicanas, mientras no haya complicaciones demostrables o un aumento en el tamaño del conducto evidenciado por ecocardiograma, no es necesario realizar en los pacientes un cierre de conducto de manera quirúrgica

CONCLUSIONES

- 32% de todos los niños con PCA atendidos en el Hospital Infantil de Morelia tienen antecedentes de prematurez.
- La frecuencia es mayor en los pacientes femeninos (57.5%) lo cual es coincidente con lo reportado en la literatura.
- El tamaño del conducto en la mayoría de los casos fue pequeño (90%)
- El tratamiento fue conservador con vigilancia en consulta externa, la evolución es satisfactoria ya que solo se presentó Insuficiencia Cardíaca en un solo caso (2.5%).

RECOMENDACIONES

Solicitar como tamizaje un ecocardiograma a todos los pacientes prematuros que lleguen a nuestro Hospital.

Realizar seguimiento ecocardiográfico a los niños estudiados hasta los dos años de edad para detectar y tratar oportunamente una complicación.

Establecer una línea de investigación de todos los niños con Persistencia de Conducto Arterioso ya que el hospital cuenta con servicio de Cardiología y Cirugía pediátrica para la administración de los tratamientos correspondientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Miranda, Raul San Luis. "Guia De Practica Clinica Persistencia Del Conducto Arterioso." *Revista Medica Instituto Mexicano Del Seguro Social*, vol. 50, no. 4, 2012, pp. 453–463.
2. Benitz WE and COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;137(1):e20153730.
3. Santiago J, Acuña M, Arispe E, Camargo R, Neves J, Arnoni D, et al. Right patent ductus arteriosus with an ipsilateral aortic arch: percutaneous closure with Amplatzer devices. *Rev Esp Cardiol* 2007;60(3):319-322.
4. Vettukattil, J. J. (2016). Pathophysiology of Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant. *Current Pediatric Reviews*, 12(2), 120–124.
5. Bancalari E, Claure N, González A. Patent ductus arteriosus and respiratory outcome in premature infants. *Biol Neonate*. 2005;88:192-201.
6. Gournay V. The ductus arteriosus: Physiology, regulation, and functional and congenital anomalies. *Arch Cardiovasc Dis* 2011;104(11): 578-85.
7. Baduí ED, Domínguez AC, Galindo LV. Aspectos epidemiológicos de las cardiopatías congénitas en México. En: *Sociedad Mexicana de Cardiología*, editor. *Tópicos de interés de la Tercera Reunión Estatutaria, Epidemiología de las enfermedades cardiovasculares en México: Piensa*;1992. p. 67-77.
8. Reller MD, Strickland MJ, Riehle-Colarusso T, Mahle WT, Correa A. Prevalence of congenital heart defects in metropolitan Atlanta, 1998-2005. *J Pediatr* 2008;153(6):807-813.
9. Bruce M. Carlson. *Embriología humana y biología del desarrollo* 3a Ed. Mosby Elsevier.
10. T.W. Sadler. Langman, *Embriología Médica con orientación clínica* 8a Ed. Editorial panamericana/Lippincott Williams & Wilkins(2000) ISBN 950-06-1367-0
11. Gillam-Krakauer, M., Reese, J. (2018). Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus. *NeoReviews*, 19(7), 394–402.
12. Hermes-DeSantis, E. R. Clyman, R. I. Patent ductus arteriosus: pathophysiology and management. *Journal of Perinatology* (2006) 26, S14–S18. doi:10.1038/sj.jp.7211465.
13. Clyman RI, Chan CY, Mauray F, Chen YQ, Cox W, Seidner SR et al. Permanent anatomic closure of the ductus arteriosus in newborn baboons:

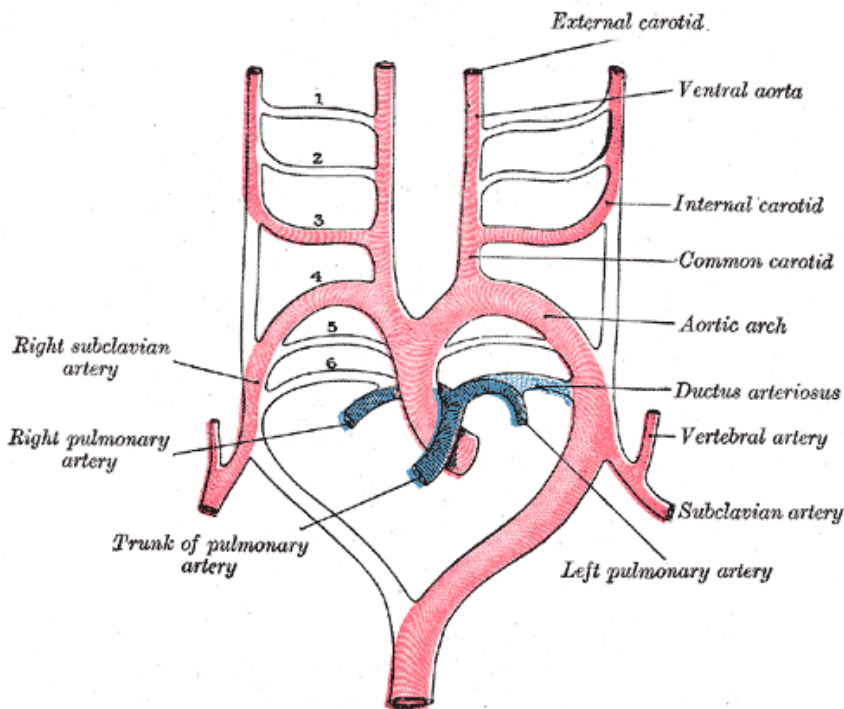
- the roles of postnatal constriction, hypoxia and gestation. *Pediatr Res* 1999;45: 19–29.
14. Hammerman C, Kaplan M. Patent ductus arteriosus in the premature neonate. Current concepts in pharmacological management. *Paediatr Drugs* 1999; 1: 81–92.
 15. Mani A, Radhakrishnan J, Farhi A, Carew KS, Warnes CA, Nelson-Williams C, et al. Syndromic patent ductus arteriosus: evidence for haploinsufficient TFAP2B mutations and identification of a linked sleep disorder. *PNAS* 2005;102 (8):2975-2979.
 16. Forsey JT, Elmasry OA, Martin RP. Patent arterial duct. *Orphanet J Rare Dis* 2009;4:17.
 17. Working Group on Management of Congenital Heart Disease in India. Consensus on Timing of Intervention for Common Congenital Heart Disease. *Indian Pediatr* 2008;45(17):117-126.
 18. Sullivan MM, Theleman P, Choi JW. Percutaneous closure of patent ductus arteriosus in an asymptomatic adult. *Proc (Bayl Univ Med Cent)* 2008;21(4):386-388.
 19. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography. [Acceso febrero de 2020], Disponible en <http://circ.ahajournals.org/content/108/9/1146.full>
 20. ACC/AHA 2008 Guidelines for the management of adults with congenital heart disease. *Circulation* 2008;118:2395-2451. [Acceso abril de 2010]. Disponible en <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/short/118/23/e714>
 21. Doyle T, Kavanaugh-McHugh A, Graham TP. Clinical manifestations and diagnosis of patent ductus arteriosus. *UpToDate* 2009 [Acceso enero de 2010]. Disponible en <http://www.utdol.com/patients/content/topic.do?topicKey=~rFjXi1HGQtKmqg>
 22. Rashid A, Ivy DD. Pulmonary hypertension in children. *Curr Paediatrics* 2006;16(4):237-247.
 23. Guías de práctica clínica para el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. *Rev Esp Cardiol* 2005;58(5):523-566.
 24. Reese J, Shelton EL, Slaughter JC, McNamara PJ. Prophylactic indomethacin revisited. *J Pediatr*. 2017;186:11–14.e11 [PubMed: 28396028]

25. Louis D, Wong C, Ye XY, McNamara PJ, Jain A. Factors associated with non-response to second course indomethacin for PDA treatment in preterm neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(11):1407–1414 [PubMed: 28391737]
26. Heymann MA, Rudolph AM, Silverman NH. Closure of the ductus arteriosus in premature infants by inhibition of prostaglandin synthesis. *N Engl J Med.* 1976;295(10):530–533
27. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Pharmacologic closure of patent ductus arteriosus in the premature infant. *N Engl J Med.* 1976;295(10):526–529
28. 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 2020, Issue 2.* Art. No.: CD003481. DOI: 10.1002/14651858.CD003481.pub8.
29. Ohlsson A, Shah SS. Ibuprofen for the prevention of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1.* Art. No.: CD004213. DOI: 10.1002/14651858.CD004213.pub5.
30. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2020, Issue 1.* Art. No.: CD010061. DOI: 10.1002/14651858.CD010061.pub4.
31. Ghaderian M, Barekatin B, Dardashty AB. Comparison of oral acetaminophen with oral ibuprofen on closure of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Res Med Sci* 2019;24:96.
32. Bennhagen RG, Benson LN. Silent and audible persistent ductus arteriosus: an angiographic study. *Pediatr Cardiol* 2003;24(1):27-30.
33. Working Group on Management of Congenital Heart Disease in India. Consensus on Timing of intervention for common congenital heart disease. *Indian Pediatr* 2008;45 (2):117-126.
34. Giroud JM, Jacobs JP. Evolution of strategies for management of the patent arterial duct. *Cardiol Young* 2007;17 (Suppl 2):68-74.
35. Medscape. [Sede web]. Mancini MC editor. Patent ductus arteriosus, surgical treatment 2009 Disponible en <http://emedicine.medscape.com/article/904895-overview>

36. Bensky AS, Raines KH, Hines MH. Late follow-up after thoracoscopic ductal ligation. *Am J Cardiol* 2000;86(3):360-361.

ANEXOS

Anexo 1. Arcos Aórticos durante el desarrollo fetal.



Anexo 2. Clasificación de los Conductos Arteriosos Persistentes

Silentes

Pacientes que no presentan soplo ni datos de hipertensión arterial pulmonar y son diagnosticados solo por ecocardiografía

Pequeños

Pacientes con soplo continuo audible, insignificantes cambios hemodinámicos, sin sobrecarga en cavidades izquierdas ni hipertensión arterial pulmonar.

Moderados

Pacientes con soplo continuo, pulsos amplios, sobrecarga de volumen en cavidades izquierdas, hipertensión arterial pulmonar leve a moderada. Con o sin datos de insuficiencia cardíaca leve (compensada)

Grandes

Pacientes con soplo continuo, pulsos amplios, sobrecarga importante de volumen en cavidades izquierdas, hipertensión arterial pulmonar moderada o severa, con datos clínicos de insuficiencia cardíaca descompensada.

Fuente: Working Group on Management of Congenital Heart Disease in India. Consensus on Timing of Intervention for Common Congenital Heart Disease. *Indian Pediatr* 2008;45(17): 117-126