



ORIGINAL

Cirugía abdominal en prematuros con persistencia de ductus arterioso



Carlos Hernández Díaz^{a,*}, Cristina Ruiz Hierro^a, Marta Ortega Escudero^a,
Jacobó Montero García^a, Yaiza Galvañ Félix^a, Sara Martínez Díaz^b
y Joaquín Suárez Fernández^b

^a Servicio de Cirugía Pediátrica, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

^b Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Burgos, Burgos, España

Recibido el 20 de septiembre de 2018; aceptado el 21 de diciembre de 2018

Disponibile en Internet el 15 de febrero de 2019

PALABRAS CLAVE

Persistencia de ductus arterioso;
Enterocolitis necrosante;
Mortalidad neonatal;
Cardiopatía congénita

Resumen

Introducción: La persistencia de ductus arterioso (PDA), se considera un factor de riesgo para enterocolitis necrosante (ECN) y otras complicaciones digestivas en prematuros. El objetivo del presente trabajo es analizar si existe un mayor riesgo de cirugía abdominal y morbimortalidad asociada en prematuros que precisaron tratamiento debido a una PDA significativa.

Metodología: Estudio observacional, analítico y retrospectivo incluyendo prematuros menores de 37 semanas de gestación, con diagnóstico de PDA en los últimos 10 años. En función del tratamiento recibido, los pacientes fueron divididos en 3 grupos: tratamiento médico (A), tratamiento médico y quirúrgico (B) y sin tratamiento (C). Se analizaron variables pre y perinatales, incidencia de complicaciones digestivas (ECN y necesidad de cirugía por este motivo) y mortalidad global.

Resultados: Se obtuvo una muestra de 144 pacientes: 91 se asignaron al grupo A, 16 al B y 37 al C. La edad gestacional media por grupos fue de 28, 26,7 y 30,1 semanas. El peso medio al nacer fue de 1.083,9, 909,3 y 1471,2 g, respectivamente. En cuanto a la incidencia de ECN, se encontraron un total de 21, 5 y 5 casos en cada grupo, precisando cirugía abdominal un 43, 60 y 35%, respectivamente. La mortalidad por grupos fue del 12, 19 y 3%.

Conclusiones: Los pacientes que precisaron tratamiento por PDA, presentaron una mayor incidencia de complicaciones digestivas y una mayor mortalidad que los pacientes no tratados, sin embargo, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. En el grupo de pacientes que requirieron tratamiento, la menor edad gestacional y peso al nacer, podrían explicar el incremento de la morbimortalidad encontrada en estos pacientes.

© 2019 Publicado por Elsevier España, S.L.U. en nombre de Asociación Española de Pediatría. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: charlyhd@hotmail.com (C. Hernández Díaz).

KEYWORDS

Patent ductus arteriosus;
Necrotising enterocolitis;
Neonatal mortality;
Congenital heart disease

Abdominal surgery in premature infants with patent ductus arteriosus**Abstract**

Introduction: Patent ductus arteriosus (PDA) is considered a risk factor for necrotising enterocolitis (NEC) and other gastrointestinal complications in preterm infants. The aim of this study is to determine whether there is a higher incidence of abdominal surgery and the associated morbidity and mortality in preterm infants who require treatment due to a significant PDA.

Methods: An observational study was conducted that included preterm infants with <37 weeks of gestational age, and a diagnosis of PDA in the last 10 years. Depending on the treatment received, the patients were divided into 3 groups: medical (A), medical and surgical (B), and no treatment (C). An analysis was performed on the pre- and peri-natal variables, as well as the incidence of gastrointestinal complications (NEC, and need for surgery for this reason), and overall mortality.

Results: The study included a sample of 144 patients, of whom 91 were assigned to group A, 16 to B, and 37 to C. The mean gestational age by groups was 28, 26.7, and 30.1 weeks, respectively. The mean birth weight was 1083.9 gr, 909.3 gr, and 1471.2 gr, respectively. As regards the incidence of NEC, a total of 21, 5, and 5 cases, respectively, were found in each group, with 43%, 60% and 35%, respectively requiring abdominal surgery. Mortality by groups was 12%, 19%, and 3%, respectively

Conclusion: Patients who required treatment for a significant PDA had a higher incidence of gastrointestinal complications and higher mortality than untreated patients, with no statistically significant differences being found. In the group of patients that required treatment, lower gestational age and birth weight, could explain the increase in morbidity and mortality found in these patients.

© 2019 Published by Elsevier España, S.L.U. on behalf of Asociación Española de Pediatría. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

El ductus arteriosus persistente (DAP), es una enfermedad frecuente en prematuros, con una incidencia que varía entre un 40-55%, según la serie. Dependiendo del tamaño del ductus y de la magnitud del cortocircuito producido como consecuencia de la ausencia de cierre espontáneo del mismo, pueden aparecer alteraciones hemodinámicas importantes, las cuales se manifiestan, en la mayoría de los casos, como un síndrome de distrés respiratorio del periodo neonatal¹⁻⁴.

Fisiopatológicamente, el DAP puede condicionar la aparición de un cortocircuito izquierda-derecha significativo, el cual puede incrementar el riesgo de aparición de complicaciones como enterocolitis necrosante (ECN), displasia broncopulmonar, hemorragia intraventricular y muerte. Diversos estudios han demostrado que el cierre del ductus antes del desarrollo de un cortocircuito hemodinámicamente significativo, se traduce en una mejoría en el pronóstico y mayores tasas de supervivencia para estos pacientes^{5,6}.

En cuanto al tratamiento del DAP, la mayoría de los protocolos actuales apoyan la utilización del tratamiento médico como primera opción terapéutica; si el tratamiento médico no es efectivo o el paciente presenta contraindicaciones y/o inestabilidad hemodinámica severa, se plantea el cierre quirúrgico como segunda opción de tratamiento. En algunos pacientes también se plantea el tratamiento quirúrgico de entrada, y como primera opción terapéutica, como es el caso de prematuros con

una edad gestacional <26 semanas de gestación o un peso al nacer <750 g que presentan grave compromiso hemodinámico y respiratorio, y existe una baja probabilidad de éxito del cierre farmacológico, según criterios ecocardiográficos⁷.

En los últimos años, han surgido estudios analizando el perfil terapéutico y los efectos adversos de los fármacos utilizados para el manejo médico del DAP, la mayoría pertenecientes a la familia de inhibidores de la enzima ciclooxigenasa (COX). La indometacina fue durante muchos años el fármaco más utilizado. El ibuprofeno se comenzó a utilizar en unidades de cuidados intensivos neonatales europeas desde el año 2005 como alternativa a la indometacina, teniendo una efectividad y espectro de efectos adversos muy similares. En España se utiliza desde el año 2010 por la falta de disponibilidad de indometacina intravenosa. Existen estudios en los que se ha demostrado que este grupo de fármacos, especialmente la indometacina, pueden condicionar fenómenos de vasoconstricción e hipoperfusión a nivel de diversos territorios vasculares, entre ellos el intestinal. Esta reducción adicional del flujo mesentérico podría comprometer aún más la perfusión intestinal en un paciente con un cortocircuito hemodinámicamente significativo, incrementando la incidencia de complicaciones a nivel gastrointestinal como ECN y perforaciones intestinales aisladas⁸⁻¹¹.

Por otro lado, existen estudios en los que no se ha podido demostrar una clara asociación entre el tratamiento médico del ductus y una mayor incidencia de ECN y otras complicaciones gastrointestinales¹²⁻¹⁴.

Metodología

Se realizó un estudio observacional, analítico y retrospectivo, en el que se incluyeron a la totalidad de recién nacidos pretérmino, con edad gestacional < 37 semanas y con diagnóstico de DAP, entre el año 1997-2017. Se revisaron las historias clínicas y se recogieron variables epidemiológicas y clínicas.

En función del tratamiento recibido, los pacientes fueron asignados a uno de 3 grupos distintos: tratamiento médico (A), tratamiento médico y quirúrgico (B) y sin tratamiento (C). Se analizaron variables pre y perinatales, incidencia de complicaciones digestivas (ECN y necesidad de cirugía por este motivo) y mortalidad global. Para realizar el análisis estadístico se utilizaron, de acuerdo con el tipo de variable, la prueba de Chi-cuadrado o de Fisher, así como la prueba de «U» de Mann-Whitney y el test de Kruskal-Wallis. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$.

En cuanto a la ECN, esta se definió de acuerdo a la clasificación de Bell modificada por Kliegman y Walsh, que la divide en 6 grados dependiendo de los hallazgos clínicos y radiológicos¹⁵.

El diagnóstico de DAP se realizó mediante ecocardiografía doppler a pie de cama y este se consideró hemodinámicamente significativo según la clasificación propuesta por McNamara y Sehgal, la cual toma en cuenta diversos criterios, tanto clínicos como ecocardiográficos, para estratificar a los pacientes según la gravedad del compromiso hemodinámico producido por el ductus¹⁶.

El tratamiento del DAP se llevó a cabo según el protocolo vigente en la unidad de cuidados intensivos neonatales de nuestro centro, que considera el manejo médico como la primera opción terapéutica. Dicho manejo incluye medidas generales como el mantenimiento de un nivel adecuado de oxigenación, restricción hídrica y la utilización de ventilación con presión positiva continua (CPAP-PEEP), fármacos

vasoactivos y diuréticos. Como segundo escalón terapéutico se utilizó el manejo farmacológico, inicialmente con indometacina intravenosa a una dosis inicial de 0,2 mg/kg seguido por 2 dosis adicionales de entre 0,1-0,25 mg/kg dependiendo de la edad posnatal del paciente. A partir del año 2010 se comenzó a utilizar ibuprofeno, administrando un primer ciclo de 3 dosis por vía intravenosa en perfusión continua durante 30 min y espaciadas por un periodo de 24 h (dosis inicial de 10 mg/kg y dosis posteriores a 5 mg/kg). En caso de fracaso del primer ciclo o reapertura del ductus se administró un segundo ciclo siguiendo la misma pauta y dosificación, pasadas 24-48 h de la última dosis del primer ciclo. Después del tratamiento médico, el cierre exitoso del ductus se comprobó mediante ecocardiografía doppler a pie de cama. En casos de fracaso del manejo médico, presencia de contraindicaciones para la administración del mismo o inestabilidad hemodinámica severa, se utilizó de entrada, el tratamiento quirúrgico mediante ligadura del ductus con clips metálicos, la cual se realizó en todos los casos en la unidad de cuidados intensivos neonatales de nuestro centro por cirujanos cardiacos infantiles.

Resultados

Se obtuvo una muestra de 144 pacientes que cumplieron criterios de inclusión a lo largo de la duración del estudio: 91 se asignaron al grupo A, 16 al B y 37 al C.

La edad gestacional media por grupos fue de 28, 26,7 y 30,1 semanas, mientras que el peso medio al nacer fue de 1083,9, 909,3 y 1471,2 g, respectivamente.

Se recogieron variables clínicas y epidemiológicas procedentes de las historias clínicas (tabla 1). Las características en cuanto a la puntuación de APGAR al primer minuto, necesidad de tratamiento prenatal con corticoides y posnatal con factor surfactante y la necesidad de soporte respiratorio fueron similares en los 3 grupos de pacientes. Sin embargo,

Tabla 1 Características clínicas de los pacientes de acuerdo al tipo de tratamiento recibido

	A (Tx médico) n = 91	B (Tx médico + QX) n = 16	C (No Tx) n = 37	Valor de p
Sexo				
Varón, (%)	45 (49)	6 (38)	15 (41)	0,36
Mujer, (%)	46 (51)	10 (63)	22 (59)	
Edad gestacional (sem)	27,98 ± 2,6	26,75 ± 1,2	30,19 ± 3,5	0,001*
Peso al nacer (g)	1.083,97 ± 359,7	909,38 ± 285,6	1.471,22 ± 623,7	0,001*
APGAR (1 min)	5 ± 1	5 ± 1	6 ± 2	0,157
Tx corticoides, (%)	85 (93)	15 (94)	29 (78)	0,24
Tx surfactante, (%)	82 (90)	16 (100)	25 (68)	0,35
Soporte respiratorio, (%)	90 (99)	16 (100)	33 (89)	0,30
Hemorragia intraventricular grado III/IV				
Sí, (%)	9 (10)	3 (19)	1 (3)	0,279
No, (%)	82 (90)	13 (81)	36 (97)	
Enfermedad materna				
Sí, (%)	33 (36)	5 (31)	18 (49)	0,194
No, (%)	58 (64)	11 (69)	19 (51)	

QX: quirúrgico; Tx: tratamiento.

Los datos están expresados como media ± DE o número total de pacientes (%).

* $p < 0,05$.

Tabla 2 Complicaciones gastrointestinales y mortalidad de los pacientes de acuerdo al tipo de tratamiento recibido

	A (Tx médico) n = 91	B (Tx médico + QX) n = 16	C (No Tx) n = 37	Valor de p
ECN, (%)	21 (23)	5 (31)	5 (14)	0,14
Edad ECN (ddv)	17,6 ± 11,4	26,9 ± 8,2	9,8 ± 3,5	0,096
Alimentación prev, (%)	20 (95)	4 (80)	5 (100)	
Perforación asociada a ECN, (%)	6 (29)	3 (60)	1 (20)	0,30
QX por ECN, (%)	9 (43)	3 (60)	2 (40)	0,63
Muerte asociada a ECN, (%)	7 (33)	2 (40)	2 (40)	0,91
Mortalidad, (%)	11/91 (12)	3/16 (19)	1/37 (3)	0,17

ECN: enterocolitis necrosante; QX: quirúrgico; Tx: tratamiento.

Los datos están expresados como media ± DE o número total de pacientes (%).

la edad gestacional y el peso al nacimiento fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes que no recibieron ningún tratamiento (C) con un valor de $p < 0,001$.

En cuanto a la incidencia de ECN (tabla 2), se encontraron un total de 21, 5 y 5 casos en cada grupo, precisando cirugía abdominal un 43, 60 y 35%, respectivamente. Sin embargo, tras realizar el análisis estadístico, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la mayor incidencia de ECN y necesidades de cirugía por dicho motivo encontrada en el grupo A y B con respecto al grupo de pacientes no tratados (p 0,14 y 0,63, respectivamente).

La mortalidad global por grupos fue del 12, 19 y 3%. Al efectuar el análisis estadístico, nuevamente no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los 3 grupos de pacientes.

Discusión

El DAP es una entidad frecuente en recién nacidos pretérmino. Dependiendo de la gravedad del cortocircuito sistémico producido como consecuencia del mismo, puede favorecer la aparición de complicaciones y un aumento de la morbimortalidad¹⁻⁶.

Actualmente no existe consenso respecto a qué pacientes se deben tratar, cuándo es el momento ideal para tratarlos y qué tipo de tratamiento es el idóneo. Sin embargo, la mayoría de los protocolos actuales establecen que se deben tratar pacientes con ductus hemodinámicamente significativos y que el manejo médico es el tratamiento inicial de elección, reservando el tratamiento quirúrgico para aquellos casos de fracaso terapéutico^{17,18}.

Diversos estudios han analizado los efectos adversos potenciales de los inhibidores de la enzima COX utilizados en el tratamiento del DAP. En trabajos publicados por distintos autores como Grosfeld et al., Fujii et al., Pezzati et al. y Havranek et al., se demostró que la indometacina producía vasoconstricción e hipoperfusión a nivel cerebral, cardíaco, intestinal y renal, incrementando el riesgo potencial de complicaciones a dichos niveles⁸⁻¹¹. En otros estudios se ha demostrado que la terapia con este grupo de fármacos se considera un factor de riesgo para el desarrollo de perforaciones intestinales aisladas, especialmente cuando se utilizan conjuntamente con corticoides^{19,20}. Por este motivo, a partir del 2005 se comenzó a utilizar ibuprofeno en la mayoría de los protocolos europeos, ya que este fármaco poseía un mecanismo de acción y efectividad muy similares,

pero con menor cantidad de efectos adversos. Asimismo, debido al potencial riesgo de nefrotoxicidad que posee el ibuprofeno, actualmente se están realizando estudios para analizar la eficacia y la seguridad del paracetamol como alternativa para el manejo de estos pacientes^{21,22}.

Respecto al cierre quirúrgico del ductus, existe evidencia de que puede asociarse con una mayor incidencia de complicaciones tanto a corto como a largo plazo. La ligadura temprana del ductus es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de displasia broncopulmonar y también podría incrementar el riesgo de aparición de otras complicaciones como retraso psicomotor, retinopatía de la prematuridad, parálisis de cuerdas vocales e inestabilidad cardiorrespiratoria, en comparación con prematuros tratados médicamente²³⁻²⁶. Asimismo, en un estudio publicado por el grupo de Mirea et al., se demostró que la ligadura quirúrgica del ductus en prematuros se asocia con un incremento de la morbimortalidad al realizar análisis ajustados para eliminar factores de confusión²⁷.

En nuestro estudio, al realizar el análisis de variables clínicas y epidemiológicas encontramos que el grupo de pacientes que no precisó de ningún tipo de tratamiento, tuvo una edad gestacional y un peso al nacimiento significativamente mayores, respecto al grupo de pacientes que precisaron de tratamiento médico solo o asociado a tratamiento quirúrgico posterior. Hay que tener en cuenta que el peso bajo al nacer y la prematuridad son por sí mismos, factores de riesgo independientes para la aparición de diversas complicaciones y un incremento de la mortalidad neonatal²⁸. Debido a lo anterior, sería interesante realizar estudios que analicen poblaciones comparables, en cuanto al tipo de tratamiento recibido, con la finalidad de eliminar el potencial factor de confusión derivado de las diferencias en cuanto a la edad gestacional y al peso al nacer.

Con respecto a la morbimortalidad gastrointestinal y mortalidad, encontramos una mayor incidencia de ECN, necesidad de cirugía por dicho motivo y una mayor mortalidad global en el grupo de pacientes que recibieron tratamiento médico y médico-quirúrgico. Sin embargo, tras realizar el análisis estadístico, estas diferencias encontradas, con respecto al grupo de pacientes no tratados, no fueron estadísticamente significativas. Dichos hallazgos contradicen estudios previos en los que se demostraba que existía un mayor riesgo de ECN y otras complicaciones gastrointestinales en pacientes tratados con indometacina⁸⁻¹¹. Por otro lado, también concuerdan con estudios más recientes en los que no se ha

demostrado que exista una mayor incidencia de ECN, otras complicaciones gastrointestinales y mayor mortalidad en pacientes tratados por un DAP significativo. O'Donovan et al. analizaron una muestra de 224 recién nacidos pretérmino con diagnóstico de DAP, una edad gestacional media de 26,2 semanas y un peso medio al nacer de 870 g. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos dependiendo del tipo de tratamiento recibido (médico, quirúrgico y médico-quirúrgico). En dicho estudio no se encontraron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de ECN, necesidad de cirugía por este motivo y mortalidad global al comparar los 3 grupos de pacientes¹⁴.

Creemos que se requieren de más estudios, quizá con tamaños muestrales superiores y diseños de tipo prospectivo aleatorizado o metaanálisis, para descartar que el tratamiento del DAP, se asocie con una mayor incidencia de complicaciones a nivel gastrointestinal y con una mayor mortalidad global.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Lemons JA, Bauer CR, Oh W, Korones SB, Papile LA, Stoll BJ, 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:E1.
- Hack M, Friedman H, Fanaroff AA. Outcomes of extremely low birth weight infants. *Pediatrics*. 1996;98:931-7.
- Ostlie DJ, Spilde TL, St Peter SD, Sexton N, Miller KA, Sharp RJ, et al. Necrotizing enterocolitis in full-term infants. *J Pediatr Surg*. 2003;38:1039-42.
- Pickard SS, Feinstein JA, Papat RA, Huang L, Dutta S. Shortand long-term outcomes of necrotizing enterocolitis in infants with congenital heart disease. *Pediatrics*. 2009;123:e901-6.
- Cassady G, Crouse DT, Kirklín JW, Strange M, Joines C, Godoy G. A randomized, controlled trial of very early prophylactic ligation of the ductus arteriosus in babies who weighed 1000 g or less at birth. *N Engl J Med*. 1989;320:1511-6.
- Dudell GG, Gersony WM. Patent ductus arteriosus in neonates with severe respiratory disease. *J Pediatr*. 1984;104:915-20.
- Polin RA, Pollack PF, Barlow B, Wigger HJ, Slovis TL, Santulli TV, et al. Necrotizing enterocolitis in term infants. *J Pediatr*. 1976;89:460-2.
- Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, Engle W, Engum SA, West KW. Increased risk of necrotizing enterocolitis in premature infants with patent ductus arteriosus treated with indomethacin. *Ann Surg*. 1996;224:350-5.
- 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*. 2000;22:535-40.
- 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;135:733-8.
- Havranek T, Rahimi M, Hall H, Armbrrecht E. Feeding preterm neonates with patent ductus arteriosus (PDA): Intestinal blood flow characteristics and clinical outcomes. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2014;29:1-5.
- Ohlsson A, Walia R, Shah SS. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight (or both) infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015, <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD003481.pub6>. CD003481.
- Johnston PG, Gillam-Krakauer M, Fuller MP, Reese J. Evidence-based use of indomethacin and ibuprofen in the neonatal intensive care unit. *Clin Perinatol*. 2012;39:111-36.
- O'Donovan D, Bactiong A, Adams K, Chen A, Smith EO, Adams JM, et al. Necrotizing enterocolitis and gastrointestinal complications after indomethacin therapy and surgical ligation in premature infants with patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2003;23:286-90.
- Kliegman RM, Walsh MC. Neonatal necrotizing enterocolitis: Pathogenesis, classification, and spectrum of illness. *Curr Probl Pediatr*. 1987;17:213-88.
- McNamara P, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92:F424-7, <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2007.118117>.
- Abdel-Hady H, Nasef N, Shabaan AE, Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Do we have the right answers? *Biomed Res Int*. 2013. 2013:676192, <http://dx.doi.org/10.1155/2013/676192>.
- Hundscheid T, Onland W, van Overmeire B, Dijk P, van Kaam AHLK, Dijkman KP, et al. Early treatment versus expectative management of patent ductus arteriosus in preterm infants: A multicentre, randomised, non-inferiority trial in Europe (BeNeDuctus trial). *BMC Pediatr*. 2018;18:262, <http://dx.doi.org/10.1186/s12887-018-1215-7>.
- Sharma R, Hudak ML, Tepas JJ 3rd, Wludyka PS, Teng RJ, Hastings LK, et al. Prenatal or postnatal indomethacin exposure and neonatal gut injury associated with isolated intestinal perforation and necrotizing enterocolitis. *J Perinatol*. 2010;30:786-93.
- Paquette L, Friedlich P, Ramanathan R, Seri I. Concurrent use of indomethacin and dexamethasone increases the risk of spontaneous intestinal perforation in very low birth weight neonates. *J Perinatol*. 2006;26:486-92.
- Bardanzellu F, Neroni P, Dessì A, Fanos V. Paracetamol in Patent Ductus Arteriosus Treatment: Efficacious and Safe? *Biomed Res Int*. 2017. 2017:1438038, <http://dx.doi.org/10.1155/2017/1438038>.
- Dani C, Poggi C, Mosca F, Schena F, Lista G, Ramenghi L, et al. Efficacy and safety of intravenous paracetamol in comparison to ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: Study protocol for a randomized control trial. *Trials*. 2016;17:182, <http://dx.doi.org/10.1186/s13063-016-1294-4>.
- Mandhan P, Brown S, Kukkady A, Samarakkody U. Surgical closure of patent ductus arteriosus in preterm low birth weight infants. *Congenit Heart Dis*. 2009;4:34-7.
- Teixeira LS, Shivananda SP, Stephens D, van Arsdell G, McNamara PJ. Postoperative cardiorespiratory instability following ligation of the preterm ductus arteriosus is related to early need for intervention. *J Perinatol*. 2008;28:803-10.
- Benitz WE, Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Pediatrics*. 2016;137.
- Vettukattil JJ. Patent ductus arteriosus in extremely premature neonates. 2016;12:78-82.
- Mirea L, Sankaran K, Seshia M, Ohlsson A, Allen AC, Aziz K. Canadian Neonatal Network. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr*. 2012;161:689e1-94e1.
- Glass HC, Costarino AT, Stayer SA, Brett C, Cladis F, Davis PJ. Outcomes for extremely premature infants. 2015;120:1337-51, 10.1213/ANE.0000000000000705.