

Papel de la Ecocardiografía en la Evaluación de las Alteraciones Cardiovasculares en Recién Nacidos Prematuros de Muy Bajo Peso, con Énfasis en la Presencia del Canal Arterial

Adriana Mello Rodrigues dos Santos^{1,2}, Zilda Maria Alves Meira¹, Maria do Carmo Nunes Pereira¹
Universidade Federal de Minas Gerais¹; Hospital Sofia Feldman², Belo Horizonte, MG – Brasil

Resumen

El trabajo consistió en una revisión bibliográfica sobre las alteraciones cardiovasculares en neonatos prematuros. Tales alteraciones tienen elevada prevalencia en las unidades de terapia intensiva neonatal, así como hay necesidad frecuente de tratamiento específico e implicaciones pronósticas. La revisión fue realizada de forma no sistematizada, a partir de las siguientes fuentes de investigación: Pubmed, BVD y Medline.

Fueron definidas las causas de tales alteraciones hemodinámicas, los métodos frecuentemente utilizados para su detección y propuestas alternativas más objetivas y eficientes en esta evaluación, enfatizándose diferentes parámetros ecocardiográficos así como las limitaciones de cada método.

Introducción

Las alteraciones del sistema cardiovascular son frecuentes en neonatos prematuros (edad gestacional inferior a 37 semanas), especialmente en los prematuros de muy bajo peso, o sea, con peso de nacimiento inferior a 1.500 g, generalmente con edad gestacional también inferior a 30 semanas. Tales alteraciones ocurren en las primeras horas de vida¹⁻⁴, por causas diversas, listadas a continuación:

a) el miocardio del prematuro, por contener menos tejido contráctil en relación al niño mayor, puede ser incapaz de adaptarse al aumento de la resistencia vascular sistémica consecuente a la salida de la placenta de la circulación y a la vasoconstricción periférica desencadenada por la liberación de hormonas durante el parto;⁵⁻⁷

b) recién nacidos prematuros (RNPT) de muy bajo peso con corioamnionitis; en contrapartida, pueden presentar disfunción miocárdica asociada a hipotensión con débito cardiaco normal o aun aumentado (resistencia vascular sistémica baja);

c) neonatos prematuros con historia de sufrimiento perinatal pueden exhibir disfunción miocárdica y/o respuesta vasomotora normal;⁸

d) RNPT puede manifestar hipotensión y/o bajo flujo sistémico secundarios a un canal hemodinámicamente significativo, asociado o no al flujo de la izquierda a la derecha a través del septo interatrial, aunque sean clínicamente silenciosos.^{5,7,9} En ese caso, si son usados inotrópicos que aumenten la resistencia vascular sistémica en relación a la resistencia vascular pulmonar, se puede, paradójicamente, reducir el flujo sistémico, a despecho de la corrección de la hipotensión arterial o aún agravar la hipotensión sistémica al aumentar el flujo pulmonar a través del canal arterial;^{4,7,10}

e) la hipotensión y/o bajo flujo sistémico pueden ocurrir por insuficiencia adrenal relativa⁷ y resistencia a inotrópicos/vasopresores o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, como es observado en la sepsis o enterocolitis necrosante;^{10,11}

f) inestabilidad hemodinámica neonatal puede ser causada por derrame pericárdico, a veces asociado al uso de catéteres intracardiacos;

g) bajo débito cardiaco puede también ser consecuencia de hipertensión pulmonar, por reducción del llenado ventricular izquierdo secundario a la reducción del retorno venoso pulmonar o efectos mecánicos causados por la sobrecarga presórica del ventrículo derecho (VD).⁵

La adecuación hemodinámica del prematuro debe ser siempre evaluada de manera global, teniendo en consideración, inclusive, posibles efectos deletéreos de terapéuticas comúnmente utilizadas en el periodo neonatal en ese contexto, se destaca el uso de la ventilación mecánica, muchas veces imprescindible para el tratamiento de estos recién nacidos (RN), pero que puede causar reducción del retorno venoso sistémico, aumento de la resistencia vascular pulmonar y aún disfunción miocárdica, cuando son utilizadas presiones medias más altas en vías aéreas.¹² En esos casos, la ventilación mecánica podría mejorar la oxigenación arterial, pero al reducir la perfusión sistémica comprometería la oxigenación tisular.⁴

El entendimiento apropiado de la hemodinámica sistémica en neonatos, mientras tanto, es bastante limitado. El impacto de la prematuridad en ese contexto es aún más desconocido y la adquisición de ese conocimiento tropieza con preceptos técnicos^{7,13} y éticos¹⁴. Como consecuencia, el tratamiento de las alteraciones cardiovasculares en RNPT raramente está basado en su fisiopatología¹¹. Lo que se puede verificar en la práctica diaria es el tratamiento de esos neonatos con infusiones endovenosas de soluciones fisiológicas, a veces en gran volumen. Mientras tanto ya fue demostrado que no

Palabras clave

Ecocardiografía; Recién Nacido de Muy Bajo Peso; Prematuro; Canal Arterial.

Correspondencia: Adriana Mello Rodrigues dos Santos •
Av. Prof. Alfredo Balena, 190, sala 533. CEP 30130-100,
Belo Horizonte, MG – Brasil.
E-mail: amellor.santos@gmail.com
Artículo recibido el 16/11/2015; revisado el 13/12/2015; aceptado el 18/1/2016

DOI: 10.5935/2318-8219.20160014

Artículo de Revisión

hay depleción de volumen en la mayoría de los prematuros hipotensos en las primeras horas de vida.⁶

Ocurre, también, administración de vasopresores y/o inotrópicos, con poco enfoque en la etiología, fase o fisiopatología de la estabilidad hemodinámica. Es posible notar diferentes estándares en la forma de tratar esos prematuros, relacionados a las unidades neonatales en que serán tratados y no propiamente a los parámetros clínicos.^{1,7,15,16} Se destaca la limitada capacidad que el miocardio del prematuro tiene para aumentar la contractilidad y el volumen de eyección en respuesta a la sobrecarga volumétrica.⁵ Además de eso, en la mayoría de las unidades de terapia intensiva (UTI) neonatal, los parámetros hemodinámicos usados son, en su mayoría, clínicos, incluyendo tiempo de llenado capilar, diuresis, amplitud de pulsos arteriales y presión arterial (PA) no invasiva. Se sabe, no obstante, que tales parámetros no se correlacionaron con medidas más objetivas del flujo sistémico, especialmente en las primeras 24 horas de vida.^{2,5,11,12,17-19}

El enfoque en el tratamiento de la hipotensión arterial es particularmente común en las unidades neonatales de terapia intensiva,^{1,7} lo que debe ser realizado con algunas importantes excepciones. La hipotensión es definida como el nivel de PA en que hay pérdida de la autorregulación del flujo sanguíneo a los órganos blanco. Niveles decrecientes de PA más allá de ese "umbral de autorregulación" alcanzan niveles de pérdida de función y, finalmente, alcanzando el "umbral isquémico", resultan en isquemia tisular y lesión permanente.^{7,20} No son conocidos los niveles de PA que causarían pérdida de autorregulación o isquemia tisular permanente en los RNPT de muy bajo peso.^{1,11,15,21,22} Mientras tanto, se sabe que niveles más bajos de PA son más comunes en edades gestacionales menores y son menos frecuentes en aquellos con edades postnatales mayores.^{1,6}

En la práctica clínica, en general, se utiliza la PA media, ya que ésta es considerada más representativa de la presión de perfusión que las presiones sistólica y diastólica.^{6,15} Además de eso, se define hipotensión como la PA media abajo del quinto o 10^o percentil para la edad gestacional y postnatal. En el primer día de vida, estos valores equivalen a la edad gestacional en semanas.^{2,3,7,11,12,20,23} La elección de ese parámetro puede ser contestada, ya que el objetivo clínico debería ser la manutención de niveles presóricos encima de un umbral seguro, y no un valor de referencia de normalidad basado en criterios estadísticos.²¹

Algunos estudios postulan que el umbral de autorregulación quede en alrededor de 30 mmHG aún en los RNPT de bajo peso extremo (peso de nacimiento inferior a 1000g) en el primer día de vida. Utilizando el parámetro de PA media equivalente a la edad gestacional en semanas, se puede dejar a los más prematuro, que son los más vulnerables, expuestos a los riesgos de la pérdida de la autorregulación.^{15,20} Además de eso, la PA es determinada por la interacción entre débito cardíaco y resistencia vascular sistémica. Idealmente, por lo tanto, se debe monitorear débito cardíaco y/o resistencia vascular sistémica además de la medida de la PA para una evaluación más precisa de la condición cardiovascular.^{12,15} Individualmente, niveles presóricos son poco predictivos de la perfusión tisular y oferta de oxígeno tisular.^{1,2,5,6,8,19,21}

Algunos autores especulan si el cerebro del RN muy prematuro, inmediatamente después del parto, sería considerado órgano vital y, por lo tanto, posiblemente mal perfundido en la fase compensada del shock, cuando los niveles de PA son aún normales.^{7,20}

Canal arterial en el RNPT

La prevalencia del canal arterial en el grupo de RNPT extremos (edad gestacional inferior a 30 semanas) es elevada, variando de 50 a 100% en los primeros días de vida en diferentes series, dependiendo del criterio diagnóstico y de las edades estacionales y postnatales.^{5,13,19,24-30} La prevalencia se relaciona al inverso de la edad gestacional y varias morbilidades están asociadas a su presencia, principalmente en los RN de bajo peso extremo: hemorragia peri e intraventricular (HPIV), enterocolitis necrosante (ECN), hemorragia pulmonar, displasia broncopulmonar (DBP), aumento de la permanencia hospitalaria y muerte.^{2,3,29,31-42}

Relación causal directa entre esas complicaciones e hiperflujo pulmonar/hipoflujo sistémico, ambos presentes en el RNPT con canal arterial hemodinámicamente significativo,⁴³ fue considerada verdadera hasta los últimos años. Mientras tanto, algunos trabajos no demostraron reducción de la mayoría de esas comorbilidades o de sus consecuencias como la supervivencia libre de secuelas neurológicas,^{31,44} con la profilaxis o el tratamiento (farmacológico o quirúrgico) para cierre del canal arterial. Se destaca que esos estudios no fueron diseñados para definir el papel del canal en la previsión de desenlaces clínicos adversos.^{30-32,39}

Algunos autores comenzaron a cuestionar si el canal arterial no sería apenas un "marcador" de gravedad asociado a la prematuridad y no un factor causal, o sea, el canal arterial sería patente en los RNPT más graves y por eso también las complicaciones como HPIV, ECN, DBP y muerte.^{24,45,46} Otros autores empezaron a interrogar si tales modalidades no serían causadas por la terapia, farmacológica o quirúrgica, instituida para el tratamiento de los RN con canal arterial.^{39,45,47-52}

Como consecuencia, se han observado conductas diversas en relación al tratamiento de los RNPT con canal arterial, no sólo entre centros considerados de excelencia, sino hasta en un mismo centro, dependiendo del neonatólogo asistente.^{30,47,50,53} Esa falta de consenso refleja el escaso conocimiento que la literatura proveyó en los últimos años. Los trabajos son conflictivos, por estudiar grupos pequeños y, por lo tanto, con reducido poder estadístico⁵⁴, incluyendo poblaciones diferentes en relación a las edades gestacionales⁵⁵, grado de compromiso hemodinámico, dimensión de los canales arteriales^{30,56-58}, edades postnatales y, consecuentemente, tiempo de exposición también diferentes.⁴⁶ Los estudios no fueron diseñados para evaluar el papel de un canal arterial persistente en las morbilidades neonatales, sino para detectar la relación entre el tratamiento y el cierre del canal.

Finalmente, todos los trabajos tienen tratamiento de "rescate" en caso de que el canal persista.^{46,55,59} Cuando los prematuros anteriormente randomizados para el no tratamiento del canal arterial permanecían sintomáticos

eran entonces tratados. De esa forma, los resultados de los estudios evidencian la capacidad de cierre del canal arterial con determinada droga y no los posibles beneficios del cierre en comparación al no tratamiento del canal arterial.^{24,32,43,46,60-62}

Es importante destacar que, delante de las evidencias científicas y la incidencia relativamente elevada del cierre espontáneo del canal arterial en prematuros de mayores edades gestacionales y mayores pesos al nacimiento,^{34,63} a lo largo de períodos bastante variables, el abordaje del canal arterial se modificó,^{53,56,64} con tendencia a la reducción de la indicación o postergación del tratamiento clínico⁶⁵ para oclusión del canal. Consecuentemente, se observó aumento de la necesidad de tratamiento quirúrgico del canal arterial⁴³ especialmente en las menores edades gestacionales.⁶⁴

Cierre quirúrgico del canal arterial

Hasta recientemente, el procedimiento para corrección quirúrgica del canal era considerado seguro. Actualmente, no obstante, complicaciones perioperatorias como bajo flujo coronario preoperatorio, hipotensión sistémica, disfunción miocárdica, deterioro respiratorio y pérdida de la capacidad de autorregulación cerebral fueron relacionadas^{43,46,47,56,61,66} y pueden estar implicadas en la génesis de posibles eventos adversos a largo plazo. Por otro lado, algunos estudios no identificaron la ligadura quirúrgica como predictor de desarrollo neurológico desfavorable,^{45,54} pero si las comorbilidades a ella asociadas, como hematuria y ventilación mecánica prolongada.⁵⁴

Otros autores asociaron el peor desarrollo neurológico a las ligaduras quirúrgicas del canal realizadas precozmente (menos de 10 días de vida).⁶⁷ La DBP y la retinopatía de la prematuridad pueden también estar asociadas a la ligadura quirúrgica del canal en prematuros,^{45,50,68} existiendo también un debate en cuanto a la seguridad de todos los procedimientos anestésico-quirúrgicos en la población neonatal y específicamente en la de RNPT.^{54,69} Aún no es evidente la causa de la peor evolución neurológica, así como de la asociación con retinopatía de la prematuridad en pacientes sometidos a ligadura quirúrgica del canal. Las lesiones pueden haber precedido a la cirugía en algunos pacientes, los pacientes sometidos a cirugía pueden ser más enfermos que los tratados clínicamente o la lesión puede haber resultado de alteraciones perioperatorias como hipotermia, manoseo excesivo durante transporte o exposición directa a las drogas anestésicas.⁶⁹

A despecho de cierta controversia, se debe considerar la corrección quirúrgica del canal arterial cuando hay contraindicación al tratamiento medicamentoso o cuando el canal arterial persiste con repercusión hemodinámica después del tratamiento farmacológico. Se observó aumento de la mortalidad de cuatro a ocho veces en el grupo de neonatos que mantuvo canal arterial significativo después de tratamiento medicamentoso, en relación a los sin canal arterial significativo o con canal cerrado después de tratamiento medicamentoso, aún ajustando para factores de confusión, como edad gestacional y el score de gravedad.^{35,41}

Tratamiento farmacológico del canal arterial en el RNPT

Contrariando la tendencia actual de cuestionar los reales beneficios del cierre del canal anterior en RNPT, algunos trabajos demostraron efectos hemodinámicos bastante indeseables del canal arterial ya en las primeras horas de vida, detectados en el estudio ecocardiográfico,^{2,4,13,25,26,33,60,61,70-74} postulándose, por lo tanto, el tratamiento farmacológico precoz. El tratamiento presintomático precoz del canal arterial en prematuros seleccionados difiere de lo que ya fue descrito en la literatura como profilaxis. Profilaxis es definida como el tratamiento de todos los RNPT, teniendo o no un canal arterial abierto. En ese caso, cerca de 60% de los RN recibían la medicación innecesariamente.^{42,60} El tratamiento presintomático precoz contradice paradigmas anteriores, que consideraban "normal" la existencia de un canal arterial en los primeros días de vida de un RNPT.⁶⁰

Como no se dispone de estudios clínicos randomizados comparando el uso de inhibidores de la ciclooxigenasa de forma profiláctica, presintomática precoz, sintomática precoz o sintomática tardía, con el tratamiento quirúrgico o aún con el no tratamiento, no se puede hacer recomendación específica.^{61,62,75}

A pesar de que los efectos colaterales de los inhibidores de la ciclooxigenasa son considerados reversibles en su mayoría, ha sido enfatizado el aumento del riesgo de DBP cuando la indometacina es utilizada en RNPT sin canal arterial⁵² además del aumento del riesgo de perforación intestinal cuando ese inhibidor de la ciclooxigenasa es usado en asociación con córticoesteroides.^{24,51,76}

Como hay indicios deletéreos del canal en prematuros, inclusive aumento de mortalidad,^{35,41} así como posibles complicaciones resultantes de la profilaxis especialmente en los RN que reciben la droga innecesariamente por no tener un canal arterial, además de posibles secuelas después del cierre quirúrgico del canal, el tratamiento medicamentoso pre sintomático se vuelve alternativa interesante. La diferenciación entre prematuro con canal arterial hemodinámicamente significativo y prematuro cuyo canal arterial representa una adaptación fisiológica en el período transicional,^{25,27,56,60,73} a partir de los hallazgos ecocardiográficos, permite seleccionar el subgrupo de mayor riesgo a la exposición al canal arterial y que tendría más beneficio con el tratamiento.³

Ecocardiografía funcional en el RNPT

La ecocardiografía funcional podría, por lo tanto, volverse herramienta fundamental en la toma de decisión del tratamiento medicamentoso o quirúrgico del canal arterial evitando exposición a los antiinflamatorios no esteroides (AINES), al restringirse el uso de esas drogas a los prematuros que realmente presenten canal hemodinámicamente significativo y limitando el tiempo de exposición a esas drogas^{62,73}. Además de eso, el tratamiento farmacológico precoz ante el surgimiento de señales clínicas como soplo, precordio hiperdinámico y pulsos amplios^{72,77}, posible con el uso de la ecocardiografía funcional, está asociado a la reducción de la necesidad de cirugía.⁴⁶

Artículo de Revisión

Luego, son necesarias evaluaciones y validaciones de protocolos de ecocardiografía para mejor evaluación hemodinámica de prematuros y, para esto, la literatura sugiere la inclusión de los siguientes parámetros:

1) estimativa de la magnitud y dirección del flujo sanguíneo a través del foramen oval. El flujo interatrial de la izquierda hacia la derecha puede incrementar el hiperflujo pulmonar y reducir el flujo sistémico, ambos ya causados por el canal arterial^{4,13,25,78-80} en general se considera significativo el diámetro del foramen oval > 3 mm;⁷⁹

2) estimativa de la magnitud del flujo de sangre de la aorta hacia la arteria pulmonar a través del canal. Algunos autores consideran significativo diámetro del canal arterial superiores a 1,5 mm correlacionando ese punto de corte con la posibilidad de complicaciones.^{3,13,56,81,56,81} Mientras tanto, esa estimativa no está relacionada apenas al diámetro ductal^{13,26} (Figura 1), sino también a la resistencia vascular sistémica y pulmonar, así como a la contractilidad del miocardio inmaduro.

Con ese objetivo, la evaluación de las velocidades media y diastólica final en arteria pulmonar izquierda (API)^{13,26,43,82} (Figura 2), así como la medición del gradiente de presión entre aorta y arteria pulmonar a través de canal arterial podrían ser utilizadas como medidas coadyuvantes de la medición directa del diámetro del canal arterial.

2.1) **La velocidad diastólica media en API** es obtenida en el corte paraesternal sagital izquierdo alto (corte del canal) con la muestra de volumen del Doppler pulsado posicionada en tercio proximal de esa arteria, realizándose la planimetría de la integral del área bajo la curva de diversidad en función del tiempo (IVT). El programa del aparato de ecocardiografía, dividiendo la IVT por la duración del ciclo cardíaco, en segundos, provee la velocidad media. La **velocidad diastólica final** es medida en ese mismo lugar. Se considera velocidad diastólica media en API elevada cuando es mayor o igual a 0.42 m/s²⁶ y velocidad diastólica final aumentada cuando es mayor igual a 0.20 m/s^{26,74} (Figura 2).

2.2) **Dirección del flujo y gradiente de presión entre aorta y arteria pulmonar a través del canal arterial** pueden ser evaluados en el corte paraesternal izquierdo sagital alto, intentando minimizar el ángulo entre el haz de ultrasonido y el flujo de sangre a través del canal arterial. El flujo a través del canal es en general de la izquierda hacia la derecha, aún en las primeras horas de vida, pero también es frecuente el hallazgo de flujo bidireccional;^{60,74} en esos casos, cuando la dirección del flujo de la derecha a la izquierda es mayor que 60% de la duración de la diástole, la presión pulmonar en general es suprasistémica.⁸³ A través de gradiente entre aorta y arteria pulmonar y obteniendo la PA sistólica, de forma invasiva (en general a través de catéter de arteria umbilical) o no, es posible la estimación de la presión sistólica en arteria pulmonar. Por ejemplo: en un RN con flujo a través del canal de la izquierda hacia la derecha, velocidad máxima del flujo por el canal de 3 m/s (gradiente aorta-arteria pulmonar de 36 mm de Hg (65 mmHg - 36 mmHG). Canales arteriales pequeños, con señales de restricción tienen, en general, flujo continuo con velocidades máximas superiores a 2 m/s,⁵⁶ mientras que canales amplios tienen flujo pulsátil con velocidades inferiores a 1,5 m/s;²⁷

3) evaluación de la performance miocárdica que no podrá ser realizada por medio de la fracción de dirección o fracción de acortamiento, ya que tales medidas se encuentran sobrestimadas en la vigencia de un canal arterial. En esa situación, los diámetros diastólicos del ventrículo izquierdo (VI) pueden estar aumentados por aumento del retorno venoso pulmonar, y los diámetros sistólicos reducidos por la reducción de la postcarga, que pasa a ser definida no sólo por la resistencia vascular sistémica, sino también por la resistencia vascular pulmonar.^{13,43,65,66} Una opción interesante podría ser, por lo tanto, la relación entre la velocidad de acortamiento circunferencial de las fibras miocárdicas/ corregida por la frecuencia cardíaca (VEC_{FC}) y el estrés de pared sistólico (EPS), medida menos influenciada por la frecuencia cardíaca, pre y postcarga⁸⁴⁻⁸⁸

$$VEC_{FC} = \frac{\text{(acortamiento circunferencial / tiempo de eyección del VI)}}{\sqrt{R} - R}$$

donde el acortamiento circunferencial = [(circunferencia diastólica final - circunferencia sistólica final) / circunferencia diastólica final] obtenidos en el corte paraesternal eje corto, al nivel de las valvas de la válvula mitral; el tiempo de eyección del VI es obtenido a través de un trazado en modo M de la válvula aórtica con velocidad de 100 mm/s, midiéndose el tiempo entre la apertura y el cierre de esta válvula; y la raíz cuadrada del intervalo R-R $\sqrt{R} - R$ es utilizada para corregir el tiempo de eyección para una FC de 60 lpm. Los valores normales para bebés prematuros en las primeras horas de vida son de $0,8 \text{ circ/s} \pm 0,15$.

$$EPS \text{ (g/cm}^2\text{)} = \frac{0,34 \times \text{PAS} \times \text{DSVI}}{\text{PPV}_s \times (1 + \text{PPV}_s / \text{DSVI})}$$

Donde PAS es la presión arterial sistólica, DSVI es el diámetro sistólico del VI, calculado dividiendo la circunferencia sistólica final por π en vez de medir el diámetro en el modo bidimensional, con el objetivo de reducir errores debidos a las distorsiones en la geometría del VI (que son frecuentes, principalmente como resultado del achatamiento del septo interventricular); y PPV_s es el espesor sistólico de la pared posterior del VI.

El EPS corresponde al cálculo de la postcarga; la VEC_{FC} mide la rapidez con que el miocardio se contrae, (y no la distancia que él se contrae como medimos en la situación de acortamiento). Mientras tanto, la medida de la VEC_{FC} también es influenciada por la pre y postcargas, así como la fracción de acortamiento. De esa forma, idealmente debemos calcular la relación entre VEC_{FC} y EPS, que es utilizada como índice de contractilidad miocárdica. Existe una relación inversa entre VEC_{FC} y EPS en neonatos prematuros normales. En relación a niños mayores, el miocardio del prematuro tiene mayor contractilidad basal, pero una menor reserva cardiaca, significando que, delante de un aumento de la postcarga, la VEC_{FC} declina más rápidamente en los prematuros en relación a los niños mayores⁸⁶ (Figura 3).

Además de eso, los bebés que evolucionan con bajo flujo sistémico también tienen una curva más empinada de la relación entre VEC_{FC} y EPS demostrando una peor habilidad

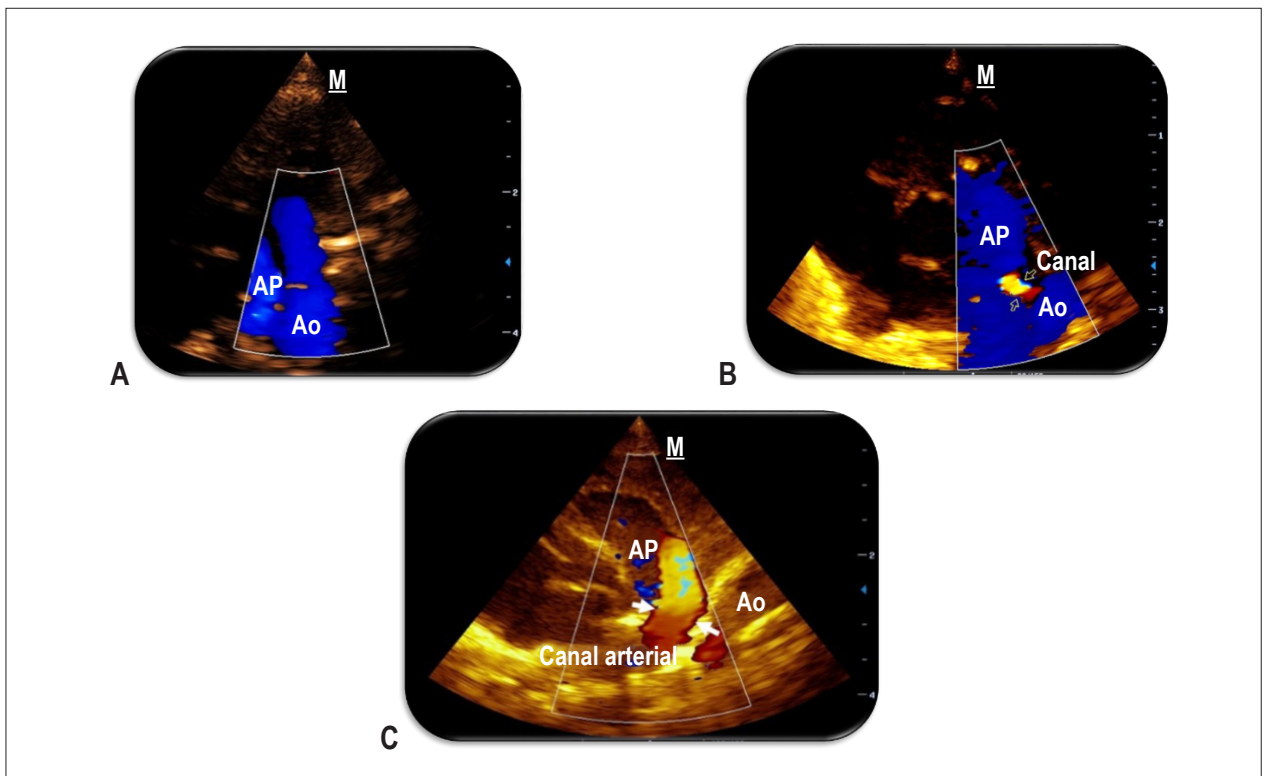


Figura 1 – Corte paraesternal izquierdo alto. Ao = aorta; AP = arteria pulmonar. A: Canal arterial cerrado; B: Canal arterial pequeño (1 mm) con flujo de la izquierda hacia la derecha; C: Canal arterial amplio (3,1 mm) con flujo de la izquierda hacia la derecha. Fuente: Archivo personal de la autora ARMS.

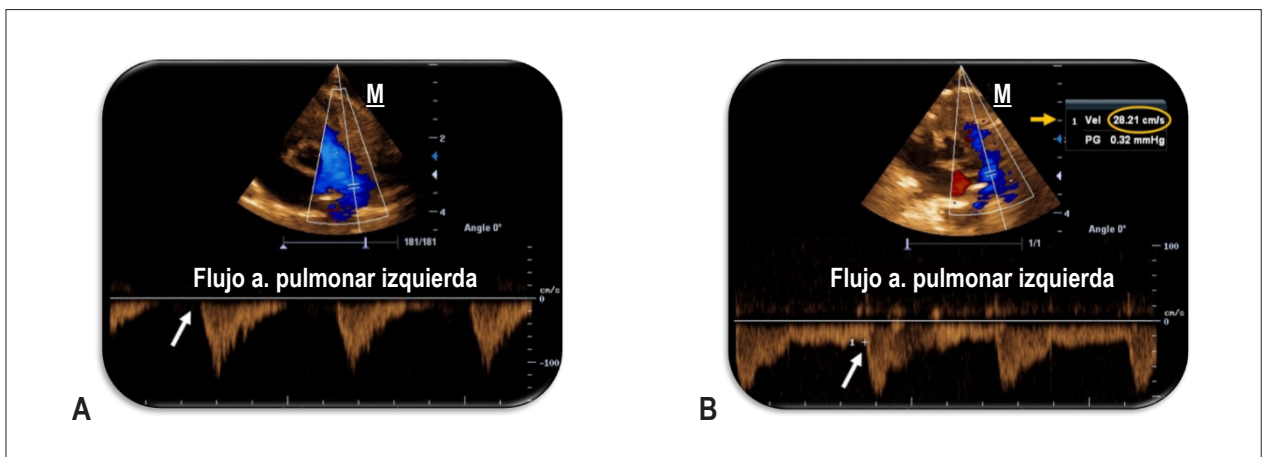


Figura 2 – Las flechas blancas señalan las velocidades diastólicas finales en arteria pulmonar izquierda (API); A: Velocidad diastólica final en API de 0 cm/s en RN de 29 semanas, 13 horas de vida, y canal arterial de 1 mm; B: Velocidad diastólica final en API de 28,21 cm/s en RN de 29 semanas y tres días, nueve horas de vida y canal arterial de 2,1 mm. Fuente: Archivo personal de la autora AMRS.

del miocardio de esos niños para lidiar con los aumentos de la postcarga⁸⁹ (Figura 4).

4) Estimar la adecuación de la circulación sistémica, que no podrá ser analizada apenas por la medida del débito cardiaco del VI o del VD, por la alta frecuencia de flujos a través del canal arterial y septo interatrial.^{4,18,19,25,71} En ese

contexto, la medición del flujo en vena cava superior (VCS), estándar de flujo diastólico en aorta descendente y en arteria mesentérica superior, aparecen como interesantes alternativas.^{18,28,70,71} Pero aún necesitan validación en la práctica diaria. Además de eso, alguna de esas medidas son técnicamente más elaboradas.¹⁸

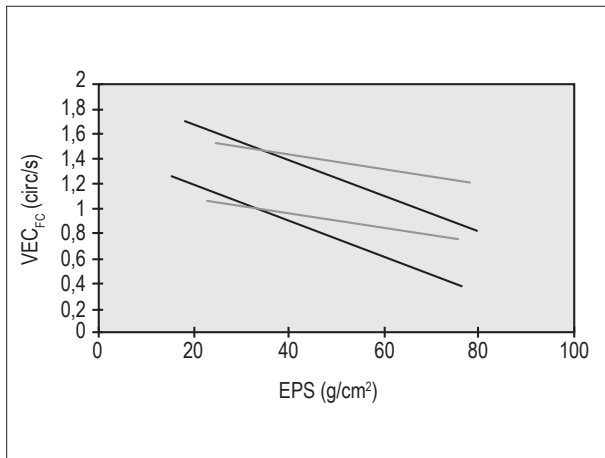


Figura 3 – Intervalo de confianza de 95% de la relación entre VEC_{FC} -EPS en prematuros normales (línea negra) y niños mayores (línea gris). Adaptado de Barlow et al.

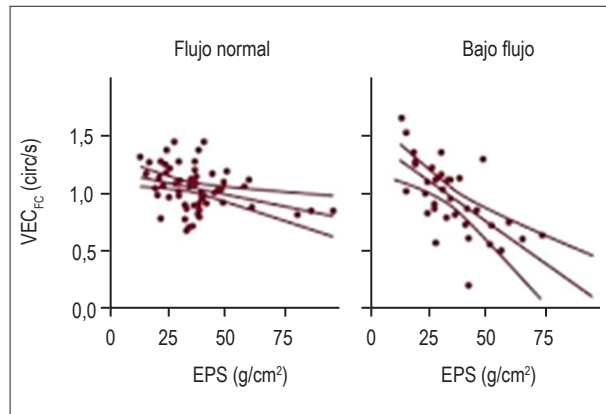


Figura 4 – Relación entre la velocidad de acortamiento circunferencial (VEC_{FC}) y estrés de pared sistólico (EPS) en bebés con flujo sistémico adecuado (izquierda) y bajo flujo sistémico (derecha). Los bebés que evolucionaron con bajo flujo sistémico tienen curva más empinada sugiriendo respuesta miocárdica limitada en respuesta al aumento de la postcarga (EPS). Adaptado de Osborn et al.

4.1) El **flujo en VCS** puede ser utilizado como estimativo del flujo sanguíneo sistémico, por representar el retorno venoso de la parte superior del cuerpo y cerebro.^{2,5,70}

$$\text{Flujo VCS} = \frac{\text{IVT de la VCS} \times 3,14 \times \text{diámetro medio VCS}^2 \times \text{FC}}{4}$$

donde IVT de la VCS = curva de la velocidad en función del tiempo, obtenida en el corte subcostal coronal, integrándose tanto las velocidades positivas como las negativas, en caso de que existan, y obteniéndose la media del día ciclos cardíacos consecutivos; 3.14 es el número π ; el diámetro medio de la VCS es obtenido en el corte paraesternal longitudinal derecho, cercano a la desembocadura de la VCS en atrio derecho, en modo M, y la media de 10 diámetros máximos y 10 diámetros mínimos consecutivos es obtenida (Figura 5)

Los valores de referencia para el flujo en VCS, durante las primeras 48 horas de vida son de 40 a 120 mL/kg/min.¹³ Bajo flujo en VCS es asociado a canal arterial con repercusión hemodinámica en las primeras 24 horas de vida y flujos inferiores a 30mL/kg/min., en las primeras horas de vida, son principalmente asociados a hemorragia intracranéa y leucomalacia²; mientras tanto, el cálculo del flujo en VCS es técnicamente elaborado y demorado, siendo, pues más utilizado en el campo de la investigación no habiéndose incorporado a las técnicas de evaluación clínica rutinarias.

4.2) El **estándar de flujo diastólico normal en aorta descendente** post ductal es anterógrado. El “robo” progresivo de flujo a través del canal arterial causa reducción del flujo diastólico en aorta descendente, volviéndolo inicialmente ausente y con canales arteriales mayores el flujo diastólico pasa a ser reverso^{18,28} (Figura 6).

4.3) La hipoperfusión intestinal es un factor de riesgo conocido para enterocolitis necrosante. El canal arterial en prematuros está asociado al riesgo de enterocolitis y alteraciones adversas en el flujo sanguíneo abdominal, como reducción de la presión de perfusión y aumento de la resistencia.^{59,71,90-92}
El estándar de flujo en arteria mesentérica superior (AMS)

es estudiado en el corte subcostal sagital abdominal. El Doppler pulsado es posicionado en AMS cercano a su origen en la aorta y la corrección de ángulo (cuando el ángulo entre el haz de ultrasonido y el flujo de la AMS es superior a 20°) generalmente es necesaria. Además de la velocidad de sistólica máxima diastólica final y media, es posible el cálculo del índice de pulsatilidad (IP), que es una medida de variabilidad de la velocidad de la sangre en determinado vaso (Figura 7) a través de la siguiente fórmula:⁹³

$$\text{IP} = \frac{(\text{velocidad sistólica AMS} - \text{velocidad diastólica final AMS})}{\text{Velocidad media AMS}}$$

Con el aumento progresivo del “robo” diastólico por el canal arterial se observan reducción o ausencia de flujo diastólico y, posteriormente reversión de flujo diastólico en MAS^{56,92}. Recientemente, la autora AMRS observó, en su disertación de maestría, IP aumentado (mayor o igual a 1.38), ya en las primeras 24 horas de vida, en prematuros de 26 a menos de 30 semanas que, posteriormente, necesitaron tratamiento para cierre del canal arterial.⁷⁴

5) evaluar señales de sobrecarga volumétrica izquierda como en el estudio de la relación entre diámetros del atrio izquierdo (AI) y aorta. Esta relación es tradicionalmente medida en la existencia de canal arterial, debiendo ser hechas algunas excepciones a su medida. El aumento del AI y la precarga del VI, por aumento del retorno venoso pulmonar, pueden ocurrir cuando hay gran flujo de la izquierda hacia la derecha a través del septo interatrial.^{25,80} Delante de eso, la reducción de la precarga podría implicar, inclusive, reducción adicional de flujo sanguíneo sistémico.^{43,79} De esa forma, un canal arterial grave asociado a un flujo exuberante de la izquierda hacia la derecha a través del foramen oval con consecuentes diámetros de AI normales o poco aumentados podría señalar la posibilidad de inadecuación del flujo para la circulación sistémica y sus posibles consecuencias, como ECN, HPIV e insuficiencia renal.⁶⁵ Además de eso, aumento de los diámetros de la aorta ascendente pueden acompañar canales arteriales de mayor diámetro reflejando aumento de la precarga y la

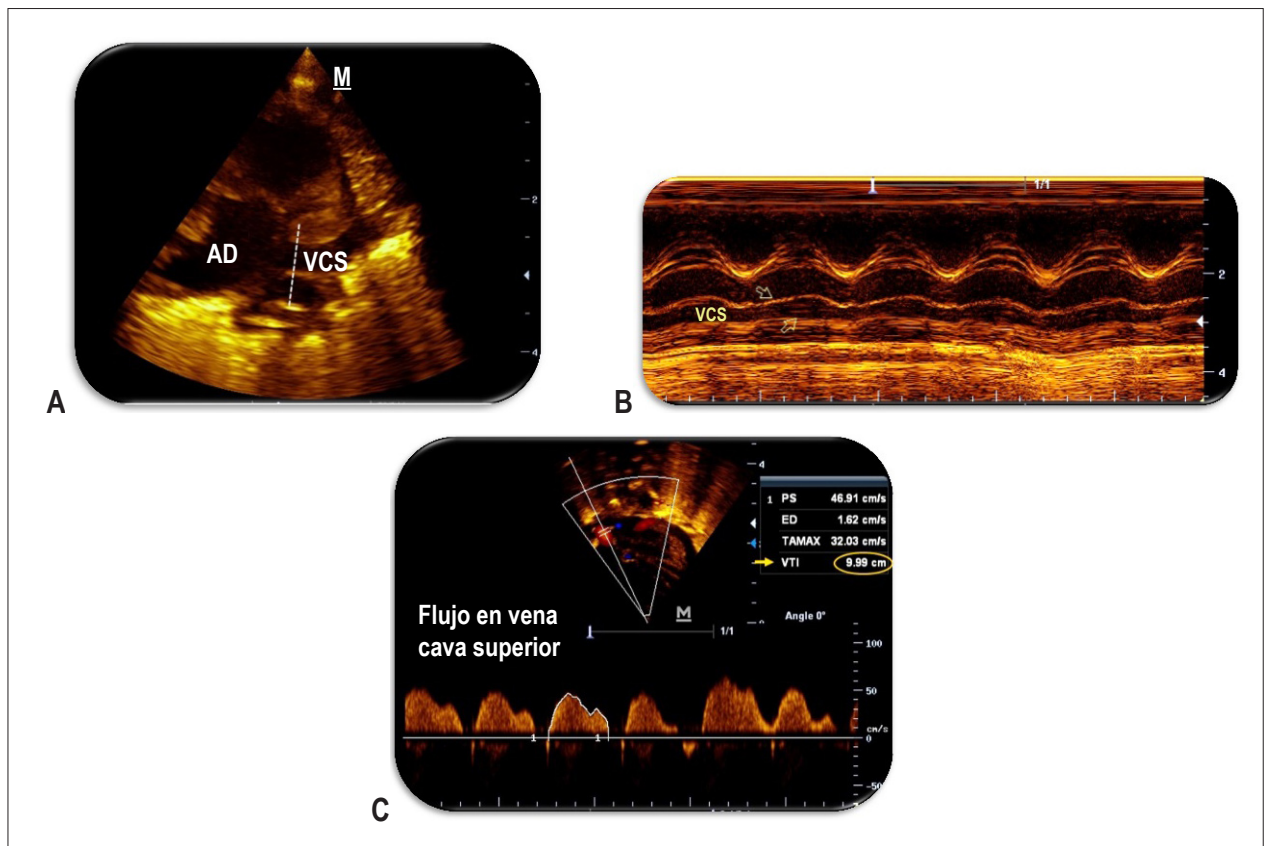


Figura 5 – A: VCS en el corte paraesternal longitudinal derecho. La línea de puntos señala el lugar donde es realizado el corte transversal en modo M, cercano a la desembocadura en el atrio derecho; B: Modo M de la VCS, donde son medidos su diámetros máximos y mínimos, en centímetros; C: Flujo de VCS en el Doppler pulsado, en el corte subcostal coronal, para cálculo del área bajo la curva de velocidad en función del tiempo, en centímetros. AD = atrio derecho. Fuente: Archivo personal de la autora AMRS.

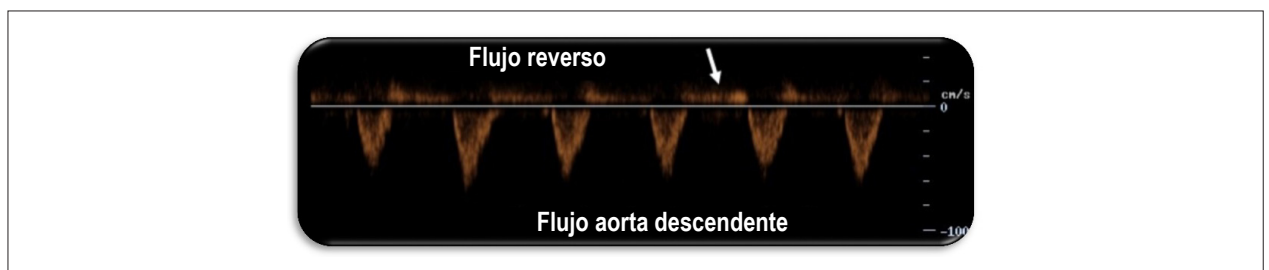


Figura 6 – Corte paraesternal sagital alto, flujo en aorta descendente al Doppler pulsado. Presencia de flujo reverso diastólico. Fuente: Archivo personal de la autora AMRS.

clásica relación entre los diámetros de AI y aorta podría resultar normal.³⁶ Otras medidas que podrían corroborar la sobrecarga volumétrica izquierda son la velocidad máxima del chorro de regurgitación mitral superior a 2 m/s, además de indicios de elevadas presiones de llenado en cámaras izquierdas: relación E/A mitral mayor que uno en canales moderados y mayor que 1,5 en canales grandes.^{56,60,66} Todos, sin embargo, de difícil interpretación en la concomitancia de comunicaciones de la izquierda hacia la derecha a través del septo interatrial.

6) estudio anatómico completo usando el análisis secuencial segmentario previamente a la evaluación funcional es primordial, ya que algunas cardiopatías congénitas, como drenaje anómalo total de venas pulmonares y coartación de aorta, causan

inestabilidad hemodinámica neonatal y son de difícil detección.⁵ Es necesario el reconocimiento de estructuras consideradas normales, como la vena cava superior izquierda persistente. Esta modificaría la interpretación de datos ecocardiográficos como el flujo en vena cava superior (derecha), perdiendo importancia en el diagnóstico de bajo débito cardíaco sistémico.

Existe controversia en la literatura en cuanto a los parámetros clínicos y ecocardiográficos que deberían ser tenidos en consideración en la evaluación de la repercusión hemodinámica y, consecuentemente, en la decisión respecto a la necesidad de tratamiento del canal arterial. Algunos autores defienden que delante del canal arterial con flujo predominante de la izquierda hacia la derecha, el diámetro del canal sería determinante

Artículo de Revisión

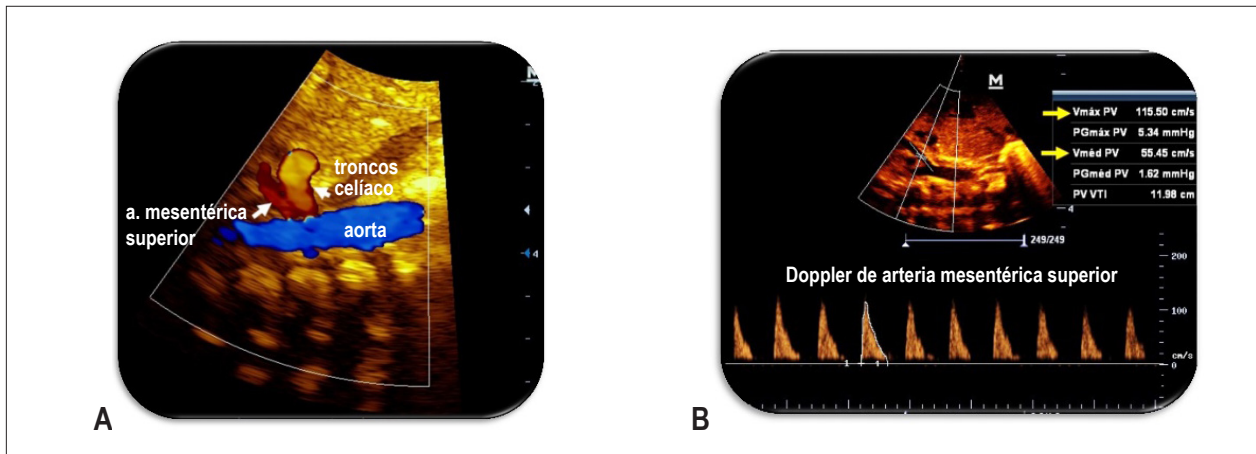


Figura 7 – A: Flujo en aorta abdominal, mesentérica superior y troncos celiaco al mapeo de flujo en colores; B: Flujo en arteria mesentérica superior al Doppler pulsado, obtenido después de corrección del ángulo entre el flujo de la referida arteria y el haz de ultrasonido. Velocidad sistólica máxima de 119,5 cm/s, velocidad diastólica final de 0 cm/s y velocidad media de 55,45 cm/s, resultando en índice de pulsatilidad de 2,08. Recién nacido con edad gestacional de 28 semanas y cinco días, con canal arterial de 2,2 mm; examen realizado con 14 horas de vida. Fuente: Archivo personal de la autora AMRS.

primario de la repercusión hemodinámica y la dirección de flujo diastólico en aorta descendente y la velocidad del flujo diastólico en arteria pulmonar izquierda, las medidas adjuntas confirmatorias,⁸³ mientras otros autores defienden la necesidad de parámetros clínicos y ecocardiográficos para un estadiamiento del significado hemodinámico del canal arterial.⁵⁶

Se agrega a esos desafíos la posibilidad de que aún delante del cierre espontáneo del canal arterial en determinado prematuro,²⁴ la constatación de sobrecarga hemodinámica o de reducción de flujo sanguíneo sistémico en las primeras horas de vida pueda resultar en secuelas futuras, aunque el canal se cierre, espontáneamente o no, posteriormente.^{28,60,62} El período de más vulnerabilidad neurológica en prematuros son las primeras 12 a 24 horas postnatal, período en el cual ya fue demostrada la correlación entre canal arterial significativo, bajo flujo en vena cava superior e HPIV.²

Otras técnicas de monitoreo hemodinámico en el RNPT

Desafíos futuros incluyen el uso de técnicas de monitoreo hemodinámico continuo,⁹⁴ pues aún la ecocardiografía funcional realizada al lado de la cama por el neurólogo, y no como interconsulta por el cardiólogo pediatra, aún es un método de evaluación intermitente. Se destaca la necesidad de evaluaciones repetidas de esos bebés prematuros pues es frecuente el hallazgo de hipertensión pulmonar con estándar de flujo en canal arterial bidireccional y hasta predominante de la arteria pulmonar en dirección a la aorta en las primeras horas de vida, cuando la resistencia pulmonar es alta, seguido de caída de la resistencia pulmonar con aumento de flujo del aorta en dirección al arteria pulmonar llevando al hiperflujo pulmonar e hipoflujo sistémico con todas las complicaciones relacionadas (hemorragia pulmonar, HIC, ECN, insuficiencia renal y otros).

Medidas no invasivas de débito cardiaco el flujo sanguíneo cerebral como la velocimetría eléctrica por bioimpedancia torácica, la *Near-infrared spectroscopy* (NIRS) y el electroencefalograma de amplitud integrada parecen

promisorios, justamente por ser tecnologías aplicables al lado de la cama de forma continua, esas medidas aún necesitan validación, principalmente en la población de RNPT.^{20,95,96} El uso de biomarcadores como el péptido natriurético tipo B (BNP) y la , la porción aminoterminal del péptido natriurético tipo B (NT-proBNP) y la troponina T asociados a los parámetros clínicos y ecocardiográficos también han sido propuestos en la evaluación de esos pacientes y la predicción de subgrupos de alto riesgo de complicaciones hemodinámicas.⁹⁷⁻⁹⁹

Se espera que el uso combinado de algunas de esas técnicas pueda, en el futuro, agregar informaciones más robustas acerca de la situación hemodinámica de los prematuros en UTI neonatal. Parece improbable que apenas un parámetro hemodinámico sea suficiente para retratar el flujo sanguíneo sistémico cerebral de manera continua y en tiempo real, en esa población. El monitoreo hemodinámico más adecuado de esos RN podrá ser útil en la elección y también en la titulación de las drogas vasoactivas, así como en la decisión respecto al tratamiento, contribuyendo a la reducción de la morbilidad y mortalidad asociadas a los trastornos cardiovasculares en los RNPT.

Contribución de los autores

Redacción del manuscrito: Santos AMR; Revisión crítica del manuscrito respecto al contenido intelectual importante: Santos AMR, Meira ZMA, Pereira MCN.

Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

Fuentes de Financiamiento

El presente estudio no tuvo fuentes de financiamiento externas.

Vinculación Académica

Este artículo es parte de tesis de maestría de la Universidad Federal de Minas Gerais.

Referencias

1. Laughon M, Bose C, Allred E, O'Shea TM, Van Marter LJ, Bednarek F, et al. Factors associated with treatment for hypotension in extremely low gestational age newborns during the first postnatal week. *Pediatrics*. 2007;119(2):273-80.
2. Kluckow M, Evans N. Low superior vena cava flow and intraventricular haemorrhage in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2000;82(3):F188-94.
3. Evans N, Kluckow M. Early ductal shunting and intraventricular haemorrhage in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;75(3):F183-6.
4. Evans N, Kluckow M. Early determinants of right and left ventricular output in ventilated preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 1996;74(2):F88-94.
5. Mertens L, Seri I, Marek J, Arlettaz R, Barker P, McNamara P, et al. Targeted Neonatal Echocardiography in the Neonatal Intensive Care Unit: practice guidelines and recommendations for training. Writing Group of the American Society of Echocardiography (ASE) in collaboration with the European Association of Echocardiography (EAE) and the Association for European Pediatric Cardiologists (AEPC). *J Am Soc Echocardiogr*. 2011;24(10):1057-78.
6. Engle WD. Blood pressure in the very low birth weight neonate. *Early Hum Dev*. 2001;62(2):97-130.
7. Kluckow M, Seri I. Clinical presentation of neonatal shock. The very low birth weight neonate during the first postnatal day. In: Kleinman C, Seri I (editors). *Neonatology questions and controversies: hemodynamics and cardiology*. Philadelphia:Saunders/Elsevier;2012.p.237-67.
8. Kluckow M. Functional echocardiography in assessment of the cardiovascular system in asphyxiated neonates. *J Pediatr*. 2011;158(2Suppl):e13-8.
9. Urquhart DS, Nicholl RM. How good is clinical examination at detecting a significant patent ductus arteriosus in the preterm neonate? *Arch Dis Child*. 2003;88(1):85-6.
10. Noori S, Seri I. Neonatal blood pressure support: the use of inotropes, lusitropes, and other vasopressor agents. *Clin Perinatol*. 2012;39(1):221-38.
11. Seri I. Management of hypotension and low systemic blood flow in the very low birth weight neonate during the first postnatal week. *J Perinatol*. 2006;26 (Suppl 1):S8-13.
12. Kluckow M, Evans N. Relationship between blood pressure and cardiac output in preterm infants requiring mechanical ventilation. *J Pediatr*. 1996;129(4):506-12.
13. Evans N. Functional echocardiography in the neonatal intensive care unit. In: Kleinman C, Seri I (editors). *Neonatology questions and controversies: hemodynamics and cardiology*. 2nd ed. Philadelphia:Saunders/Elsevier;2012.Chap.5.
14. Batton BJ, Li L, Newman NS, Das A, Watterberg KL, Yoder BA, et al. Feasibility study of early blood pressure management in extremely preterm infants. *J Pediatr*. 2012;161(1):65-9.e1.
15. Engle WD. Definition of normal blood pressure range: the elusive target. In: Kleinman C, Seri I (editors). *Neonatology questions and controversies: hemodynamics and cardiology*. 2nd ed. Philadelphia:Saunders/Elsevier;2012.p.49-77.
16. Vain NE, Barrington KJ. Feasibility of evaluating treatment of early hypotension in extremely low birth weight infants. *J Pediatr*. 2012;161(1):4-7.
17. Tibby SM, Hatherill M, Marsh MJ, Murdoch IA. Clinicians' abilities to estimate cardiac index in ventilated children and infants. *Arch Dis Child*. 1997;77(6):516-8.
18. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Echocardiographic assessment of blood flow volume in the superior vena cava and descending aorta in the newborn infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2008;93(1):F24-8.
19. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Clinical detection of low upper body blood flow in very premature infants using blood pressure, capillary refill time, and central-peripheral temperature difference. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2004;89(2):F168-73.
20. McLean CW, Noori S, Cayabyab RG, Seri I. Cerebral circulation and hypotension in the premature infant: diagnosis and treatment. In: Kleinman C, Seri I (editors). *Neonatology questions and controversies- neurology*. 2nd ed. Philadelphia:Saunders/Elsevier;2012. p.3-25.
21. Dempsey EM, Barrington KJ. Treating hypotension in the preterm infant: when and with what: a critical and systematic review. *J Perinatol*. 2007;27(8):469-78.
22. Dempsey EM, Al Hazzani F, Barrington KJ. Permissive hypotension in the extremely low birthweight infant with signs of good perfusion. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94(4):F241-4.
23. Development of audit measures and guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. Report of a Joint Working Group of the British Association of Perinatal Medicine and the Research Unit of the Royal College of Physicians. *Arch Dis Child*. 1992;67(10 Spec):1221-7.
24. Bose CL, Laughon MM. Patent ductus arteriosus: lack of evidence for common treatments. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2007;92(6):F498-502.
25. Evans N, Iyer P. Assessment of ductus arteriosus shunt in preterm infants supported by mechanical ventilation: effect of interatrial shunting. *J Pediatr*. 1994;125(5 Pt 1):778-85.
26. El Hajjar M, Vaksman G, Rakza T, Kongolo G, Storme L. Severity of the ductal shunt: a comparison of different markers. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(5):F419-22.
27. Visconti LF, Morhy SS, Deutsch ADA, Tavares GMP, Wilberg TJM, Rossi FdS. Características clínicas e ecocardiográficas associadas à evolução do canal arterial em recém nascidos com peso de nascimento inferior a 1500g. *Einstein*. 2013;11(3):317-23.
28. Groves AM, Kuschel CA, Knight DB, Skinner JR. Does retrograde diastolic flow in the descending aorta signify impaired systemic perfusion in preterm infants? *Pediatr Res*. 2008;63(1):89-94.
29. Cassidy G, Crouse DT, Kirklín JW, Strange MJ, Joiner CH, Godoy G, et al. 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(23):1511-6.
30. Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E. Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2012;160(6):929-35.
31. Schmidt B, Davis P, Moddemann D, Ohlsson A, Roberts RS, Saigal S, et al. Long-term effects of indomethacin prophylaxis in extremely-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*. 2001;344(26):1966-72.
32. Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr*. 2004;16(2):146-51.
33. Kluckow M, Evans N. Ductal shunting, high pulmonary blood flow, and pulmonary hemorrhage. *J Pediatr*. 2000;137(1):68-72.
34. 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(4):1113-21.
35. Brooks JM, Travadi JN, Patole SK, Doherty DA, Simmer K. Is surgical ligation of patent ductus arteriosus necessary? *The Western Australian*

Artículo de Revisión

- experience of conservative management. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2005;90(3):F235-9.
36. Afiune JY, Singer JM, Leone CR. Evolução ecocardiográfica de recém-nascidos com persistência do canal arterial. *Jornal de Pediatria.* 2005;81(6):454-60.
 37. Sadeck L. Persistência do canal arterial no recém-nascido pré-termo: quando e como tratar. in: Procanoy RS, Leone CR. PRORN - Programa de atualização em neonatologia. Porto Alegre: Sociedade Brasileira de Pediatria/Artmed Panamericana; 2008.p.133-53.
 38. Cotton RB, Stahlman MT, Bender HW, Graham TP, Catterton WZ, Kovar I. Randomized trial of early closure of symptomatic patent ductus arteriosus in small preterm infants. *J Pediatr.* 1978;93(4):647-51.
 39. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 7:CD000174.
 40. Garland J, Buck R, Weinberg M. Pulmonary hemorrhage risk in infants with a clinically diagnosed patent ductus arteriosus: a retrospective cohort study. *Pediatrics.* 1994;94(5):719-23.
 41. Noori S, McCoy M, Friedlich P, Bright B, Gottipati V, Seri I, et al. Failure of ductus arteriosus closure is associated with increased mortality in preterm infants. *Pediatrics.* 2009;123(1):e138-44.
 42. Kluckow M, Jeffery M, Gill A, Evans N. A randomised placebo-controlled trial of early treatment of the patent ductus arteriosus. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2014;99(2):F99-F104.
 43. Clyman R, Noori S. The very low birth weight neonate with hemodynamically significant ductus arteriosus during the first postnatal week. In: Kleinman C, Seri I (editors). *Neonatology: questions and controversies: hemodynamics and cardiology.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012.p.269-91.
 44. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Poggi C, Guerrini P, Martano C, et al. Prophylactic ibuprofen for the prevention of intraventricular hemorrhage among preterm infants: a multicenter, randomized study. *Pediatrics.* 2005;115(6):1529-35.
 45. Chorne N, Leonard C, Piecuch R, Clyman RI. Patent ductus arteriosus and its treatment as risk factors for neonatal and neurodevelopmental morbidity. *Pediatrics.* 2007;119(6):1165-74.
 46. Clyman RI, Chorne N. Patent ductus arteriosus: evidence for and against treatment. *J Pediatr.* 2007;150(3):216-9.
 47. Chock VY, Ramamoorthy C, Van Meurs KP. Cerebral autoregulation in neonates with a hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;160(6):936-42.
 48. 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 randomised controlled trial. *Eur J Pediatr.* 2002;161(4):202-7.
 49. Tatli MM, Kumral A, Duman N, Demir K, Gurcu O, Ozkan H. Spontaneous intestinal perforation after oral ibuprofen treatment of patent ductus arteriosus in two very-low-birthweight infants. *Acta Paediatr.* 2004;93(7):999-1001.
 50. Kabra NS, Schmidt B, Roberts RS, Doyle LW, Papile L, Fanaroff A. Neurosensory impairment after surgical closure of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants: results from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms. *J Pediatr.* 2007;150(3):229-34.
 51. Watterberg KL, Gerdes JS, Cole CH, Aucutt SW, Thilo EH, Mamm MC, et al. Prophylaxis of early adrenal insufficiency to prevent bronchopulmonary dysplasia: a multicenter trial. *Pediatrics.* 2004;114(6):1649-57.
 52. Schmidt B, Roberts RS, Fanaroff A, Davis P, Kirpalani HM, Nwaesei C, et al. Indomethacin prophylaxis, patent ductus arteriosus, and the risk of bronchopulmonary dysplasia: further analyses from the Trial of Indomethacin Prophylaxis in Preterms (TIPP). *J Pediatr.* 2006;148(6):730-4.
 53. Mirea L, Sankaran K, Seshia M, Ohlsson A, Allen AC, Aziz K, et al. Treatment of patent ductus arteriosus and neonatal mortality/morbidities: adjustment for treatment selection bias. *J Pediatr.* 2012;161(4):689-94.
 54. Filan PM, Hunt RW, Anderson PJ, Doyle LW, Inder TE. Neurologic outcomes in very preterm infants undergoing surgery. *J Pediatr.* 2012;16(3):409-14.
 55. 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 Syst Rev.* 2015;2:CD003481.
 56. McNamara PJ, Sehgal A. Towards rational management of the patent ductus arteriosus: the need for disease staging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2007;92(1):F424-7.
 57. Gupta S, Wyllie JP. The patent ductus arteriosus controversy. *J Pediatr.* 2012;161(2):370-1.
 58. Knight DB, Laughon MM. Evidence for active closure of patent ductus arteriosus in very preterm infants. *J Pediatr.* 2008;152(3):446-7; author reply 7-8.
 59. Clyman RI. Recommendations for the postnatal use of indomethacin: an analysis of four separate treatment strategies. *J Pediatr.* 1996;128(5 Pt 1):601-7.
 60. Kluckow M, Evans N. Early echocardiographic prediction of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants undergoing mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1995;127(5):774-9.
 61. New South Wales (NSW Government). Ministry of Health. Royal Prince Alfred Hospital Newborn Gaie. RPA newborn care neonatal guidelines. Guidelines RPAHNC. Management of patent ductus arteriosus in preterm infants. Sydney; 2014.
 62. Noori S. Patent ductus arteriosus in the preterm infant: to treat or not to treat? *J Perinatol.* 2010;30 (Suppl):S31-7.
 63. Nemerofsky SL, Parravicini E, Bateman D, Kleinman C, Polin RA, Lorenz JM. The ductus arteriosus rarely requires treatment in infants > 1000 grams. *Am J Perinatol.* 2008;25(10):661-6.
 64. Clyman RI, Saha S, Jobe A, Oh W. Indomethacin prophylaxis for preterm infants: the impact of 2 multicentered randomized controlled trials on clinical practice. *J Pediatr.* 2007;150(1):46-50.
 65. Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol Neonate.* 2006;89(4):330-5.
 66. Noori S, Friedlich P, Seri I, Wong P. Changes in myocardial function and hemodynamics after ligation of the ductus arteriosus in preterm infants. *J Pediatr.* 2007;150(6):597-602.
 67. Wickremasinghe AC, Rogers EE, Piecuch RE, Johnson BC, Golden S, Moon-Grady AJ, et al. Neurodevelopmental outcomes following two different treatment approaches (early ligation and selective ligation) for patent ductus arteriosus. *J Pediatr.* 2012;161(6):1065-72.
 68. Clyman R, Cassidy G, Kirklin JK, Collins M, Philips JB, 3rd. The role of patent ductus arteriosus ligation in bronchopulmonary dysplasia: reexamining a randomized controlled trial. *J Pediatr.* 2009;154(6):873-6.
 69. Surgery and the tiny baby: sensorineural outcome at 5 years of age. The Victorian Infant Collaborative Study Group. *J Paediatr Child Health.* 1996;32(2):167-72.
 70. Kluckow M, Evans N. Superior vena cava flow in newborn infants: a novel marker of systemic blood flow. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2000;82(3):F182-7.
 71. Shimada S, Kasai T, Hoshi A, Murata A, Chida S. Cardiocirculatory effects of patent ductus arteriosus in extremely low-birth-weight infants with respiratory distress syndrome. *Pediatr Int.* 2003;45(3):255-62.
 72. Evans N, Moorcraft J. Effect of patency of the ductus arteriosus on blood pressure in very preterm infants. *Arch Dis Child.* 1992;67(10 Spec N):1169-73.
 73. Evans N. Current controversies in the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Adv Neonatal Care.* 2003;3(4):168-77.

74. Santos A. Clinical and echocardiographic data, in the first 24 hours of life, associated with the need for treatment of the ductus arteriosus in premature infants. (Dissertação): Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2015.
75. Malviya MN, Ohlsson A, Shah SS. Surgical versus medical treatment with cyclooxygenase inhibitors for symptomatic patent ductus arteriosus in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;3:CD003951.
76. Peltoniemi O, Kari MA, Heinonen K, Saarela T, Nikolajev K, Andersson S, et al. Pretreatment cortisol values may predict responses to hydrocortisone administration for the prevention of bronchopulmonary dysplasia in high-risk infants. *J Pediatr.* 2005;146(5):632-7.
77. Davis P, Turner-Gomes S, Cunningham K, Way C, Roberts R, Schmidt B. Precision and accuracy of clinical and radiological signs in premature infants at risk of patent ductus arteriosus. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1995;149(10):1136-41.
78. Hiraishi S, Agata Y, Saito K, Oguchi K, Misawa H, Fujino N, et al. Interatrial shunt flow profiles in newborn infants: a colour flow and pulsed Doppler echocardiographic study. *Br Heart J.* 1991;65(1):41-5.
79. Evans N, Iyer P. Incompetence of the foramen ovale in preterm infants supported by mechanical ventilation. *J Pediatr.* 1994;125(5 Pt 1):786-92.
80. Afiune JY, Leal SMB, Andrade JL. Avaliação ecocardiográfica das alterações cardiovasculares funcionais do recém nascido. *Rev Bras Ecocardiografia.* 2002;15(2):41-62.
81. Evans N, Iyer P. Longitudinal changes in the diameter of the ductus arteriosus in ventilated preterm infants: correlation with respiratory outcomes. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1995;72(3):F156-61.
82. Suzumura H, Nitta A, Tanaka G, Arisaka O. Diastolic flow velocity of the left pulmonary artery of patent ductus arteriosus in preterm infants. *Pediatr Int.* 2001;43(2):146-51.
83. Musewe NN, Poppe D, Smallhorn JF, Hellman J, Whyte H, Smith B, et al. Doppler echocardiographic measurement of pulmonary artery pressure from ductal Doppler velocities in the newborn. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(2):446-56.
84. Rowland DG, Gutgesell HP. Use of mean arterial pressure for noninvasive determination of left ventricular end-systolic wall stress in infants and children. *Am J Cardiol.* 1994;74(1):98-9.
85. Rowland DG, Gutgesell HP. Noninvasive assessment of myocardial contractility, preload, and afterload in healthy newborn infants. *Am J Cardiol.* 1995;75(12):818-21.
86. Barlow AJ, Ward C, Webber SA, Sinclair BG, Potts JE, Sandor GG. Myocardial contractility in premature neonates with and without patent ductus arteriosus. *Pediatr Cardiol.* 2004;25(2):102-7.
87. Igarashi H, Shiraishi H, Endoh H, Yanagisawa M. Left ventricular contractile state in preterm infants: relation between wall stress and velocity of circumferential fiber shortening. *Am Heart J.* 1994;127(5):1336-40.
88. Takahashi Y, Harada K, Kishkurno S, Arai H, Ishida A, Takada G. Postnatal left ventricular contractility in very low birth weight infants. *Pediatr Cardiol.* 1997;18(2):112-7.
89. Osborn DA, Evans N, Kluckow M. Left ventricular contractility in extremely premature infants in the first day and response to inotropes. *Pediatr Res.* 2007;61(3):335-40.
90. 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(2):184-8.
91. Ichihashi K, Shiraishi H, Endou H, Kuramatsu T, Yano S, Yanagisawa M. Cerebral and abdominal arterial hemodynamics in preterm infants with patent ductus arteriosus. *Acta Paediatr Jpn.* 1990;32(4):349-56.
92. Coombs RC, Morgan ME, Durbin GM, Booth IW, McNeish AS. Gut blood flow velocities in the newborn: effects of patent ductus arteriosus and parenteral indomethacin. *Arch Dis Child.* 1990;65(10 Spec N.):1067-71.
93. Gosling RG, Lo PT, Taylor MG. Interpretation of pulsatility index in feeder arteries to low-impedance vascular beds. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991;1(3):175-9.
94. Noori S, Drabu B, Soleymani S, Seri I. Continuous non-invasive cardiac output measurements in the neonate by electrical velocimetry: a comparison with echocardiography. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012;97(5):F340-3.
95. Osypka M, Soleymani S, Seri I, Noori S. Assessment of cardiac output in neonates. In: Kleinman CS, Seri I (editors). *Hemodynamics and cardiology: neonatology, questions and controversies.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012. p.125-149.
96. Victor S, Weindling M. Near-infrared spectroscopy and its use for the assessment of tissue perfusion in the neonate. In: Kleinman CS, Seri I (editors). *Hemodynamics and cardiology: neonatology questions and controversies.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2012. p.110-132.
97. Buddhe S, Dhuper S, Kim R, Weichbrod L, Mahdi E, Shah N, et al. NT-proBNP Levels Improve the Ability of Predicting a Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Very Low-Birth-Weight Infants. *J Clin Neonatol.* 2012;1(2) 82-6.
98. El-Khuffash AF, Slevin M, McNamara PJ, Molloy EJ. Troponin T, N-terminal pro natriuretic peptide and a patent ductus arteriosus scoring system predict death before discharge or neurodevelopmental outcome at 2 years in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2011;96(2):F133-7.
99. El-Khuffash A, Barry D, Walsh K, Davis PG, Molloy EJ. Biochemical markers may identify preterm infants with a patent ductus arteriosus at high risk of death or severe intraventricular haemorrhage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93(6):F407-12.