

DUCTUS ARTERIOSO PERMEABLE

Protocolos de tratamiento del ductus arterioso permeable y
prevención de la hemorragia intraventricular severa en recién nacidos
prematuros

Dr. Fernando Silvera

Servicio de recién nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell.
ASSE.
Departamento de neonatología del Centro Hospitalario Pereira
Rossell. UDELAR.

Estos protocolos se realizaron con el objetivo de mejorar la calidad de la atención del recién nacido uniformizando criterios. No son normas rígidas, sino esquemas de tratamiento basados en evidencia de diferente nivel, que pueden ser evaluados a corto y largo plazo.

Están pensados desde la realidad particular del Centro Hospitalario Pereira Rossell y es aquí donde deben llevarse a cabo.

Declaración de conflicto de interés.

El autor declara no tener conflictos de interés con ninguna empresa vinculada a los fármacos propuestos en estos protocolos.

Agradecimientos.

- A Bioq. Lucia Vaamonde por su colaboración en el estudio de la osmolalidad y osmolaridad de los productos farmacéuticos involucrados en el cierre ductal.
- A todos los colegas que brindaron su opinión en el desarrollo de estos protocolos.

1) Indicaciones para la administración de indometacina preventiva de hemorragia intraventricular (HIV) severa en el RN PT.

Bases para la conducta.

- La indometacina preventiva ha demostrado reducir la incidencia de la HIC en su totalidad y la de HIC grado II-IV en particular (Nivel de evidencia Ia).¹
- Además de reducir de manera significativa la incidencia de Ductus arterioso permeable (DAP), DAP con repercusión hemodinámica significativa (RHS) y la necesidad de ligadura quirúrgica del DA (Nivel de evidencia Ia).¹
- No hay trabajos que demuestren que la administración precoz de ibuprofeno o paracetamol prevenga la HIV severa.
- La profilaxis con indometacina puede ser beneficiosa en un selecto grupo de RNPT que tienen alto riesgo de HIC o hemorragia pulmonar. Sin embargo esta estrategia de prevención tiene efectos adversos potenciales y no ha demostrado de manera contundente efectos benéficos en el neurodesarrollo a largo plazo, por lo que se debe intentar seleccionar los pacientes que mayores resultados obtengan de la intervención.²

Indicación.

RN PT con edad gestacional < 33 semanas y peso al nacer < 1250 g realizar el calculo de riesgo de HIC.

El **calculo de riesgo** se obtiene de las siguientes direcciones on line (se muestran dos por la posibilidad de que no se pueda acceder a una de ellas):

a) <http://www.neocosur.org/neocosur/content/neocosur-score-hic>.³

PUNTO DE CORTE: 0,17

b) <http://www.neoqic.org/sivh-calculator>.⁴ **PUNTO DE CORTE: 10%**

- Si el resultado es igual o mayor que el valor de punto de corte iniciar Indometacina preventiva entre las 6 y 12 horas de vida (nunca antes de las 6 horas y de que inicie diuresis).
- Si el valor es menor que el punto de corte entonces no iniciar Indometacina preventiva.

Dosis: 0,1 mg/kg/dosis cada 24 horas en no menos de 30 minutos, tres dosis.

Dilución: Farmaco Artrilona ® frasco ampolla con polvo liofilizado de 50 mg. Se diluyen 50 mg de Indometacina en 500 ml de SF= 1 ml de dilución corresponden a 0,1 mg de indometacina.

Contraindicaciones: Sangrado activo (intracraneal o digestiva). Trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/mm³). Alteración significativa de la función renal (anuria, creatininemia > 2,50).

Bibliografía consultada

1. Fowlie PW, Davis PG, McGuire W. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. Cochrane Database SystRev. 2010 Jul 7;(7).
2. Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. Clin Perinatol. 2016 Mar;43(1):113-29.
3. Luque MJ, Tapia JL, Villarroel L, Marshall G, Musante G, Carlo W, Kattan J;
4. Neocosur Neonatal Network.. A risk prediction model for severe intraventricular hemorrhage in very low birth weight infants and the effect of prophylactic indomethacin. J Perinatol. 2014 Jan;34(1):43-8.
5. Singh R, Gorstein SV, Bednarek F, Chou JH, McGowan EC, Visintainer PF. A Predictive Model for SIVH risk in Preterm Infants and Targeted Indomethacin Therapy for Prevention. Scientific Reports. 2013;3:2539.

2) Indicaciones y protocolo de cierre farmacológico del DAP con RHS.

En nuestra unidad hacemos acuerdo con las recomendaciones del consenso SIBEN : “Un DAP hemodinámicamente significativo siempre debe tratarse, para evitar de esta forma la aparición de complicaciones que no sólo incrementan la morbilidad, muchas vinculadas a alteraciones importantes del neurodesarrollo, sino que también son potencialmente letales”.¹

El criterio ineludible para iniciar el tratamiento farmacológico es a constatación ecocardiográfica del DAP con RHS, independientemente del diámetro del DAP. Cuadro 1.

Signos clínicos de persistencia del DAP. ¹⁶ <ul style="list-style-type: none">• Taquicardia• Precordio hiperdinámico• Peoría del estado respiratorio• Polipnea• Episodios de apnea• Cardiomagelia• Caída o disminución de la presión arterial media• Pulsos saltones• Imposibilidad de disminuir O₂• Dependencia de CPAP o ventilación• Acidosis metabólica• Hepatomegalia• Hipotensión diastólica• Aumento de la presión diferencial (presión de pulso) > 25-30 mmHg.	Signos ecocardiográficos de DAP con repercusión hemodinámica (RH). ^{16,17} <p>DAP con RH moderada.</p> <ul style="list-style-type: none">• Diámetro del DA: 1,5 – 3 mm.• Flujo continuo pulsátil a través del DAP (no restrictivo).• Relación AI: Ao = 1.5-2 a 1.• Flujo diastólico disminuido o ausente en arteria mesentérica superior, renal o cerebral media.• Relación tamaño DA: Ao descendente > 0.5. <p>DAP con RH severa.</p> <ul style="list-style-type: none">• Diámetro del DA > 3 mm.• Flujo continuo pulsátil a través del DAP (no restrictivo).• Relación AI: Ao > 2 a 1.• Jet de regurgitación mitral > 2 m/seg• Flujo reverso al final de diastole en arteria mesentérica superior, renal o cerebral media.
---	--

Cuadro 1. Signos clínicos y ecocardiograficos de DAP con RHS.¹

Tiempo de realización del ecocardiograma.

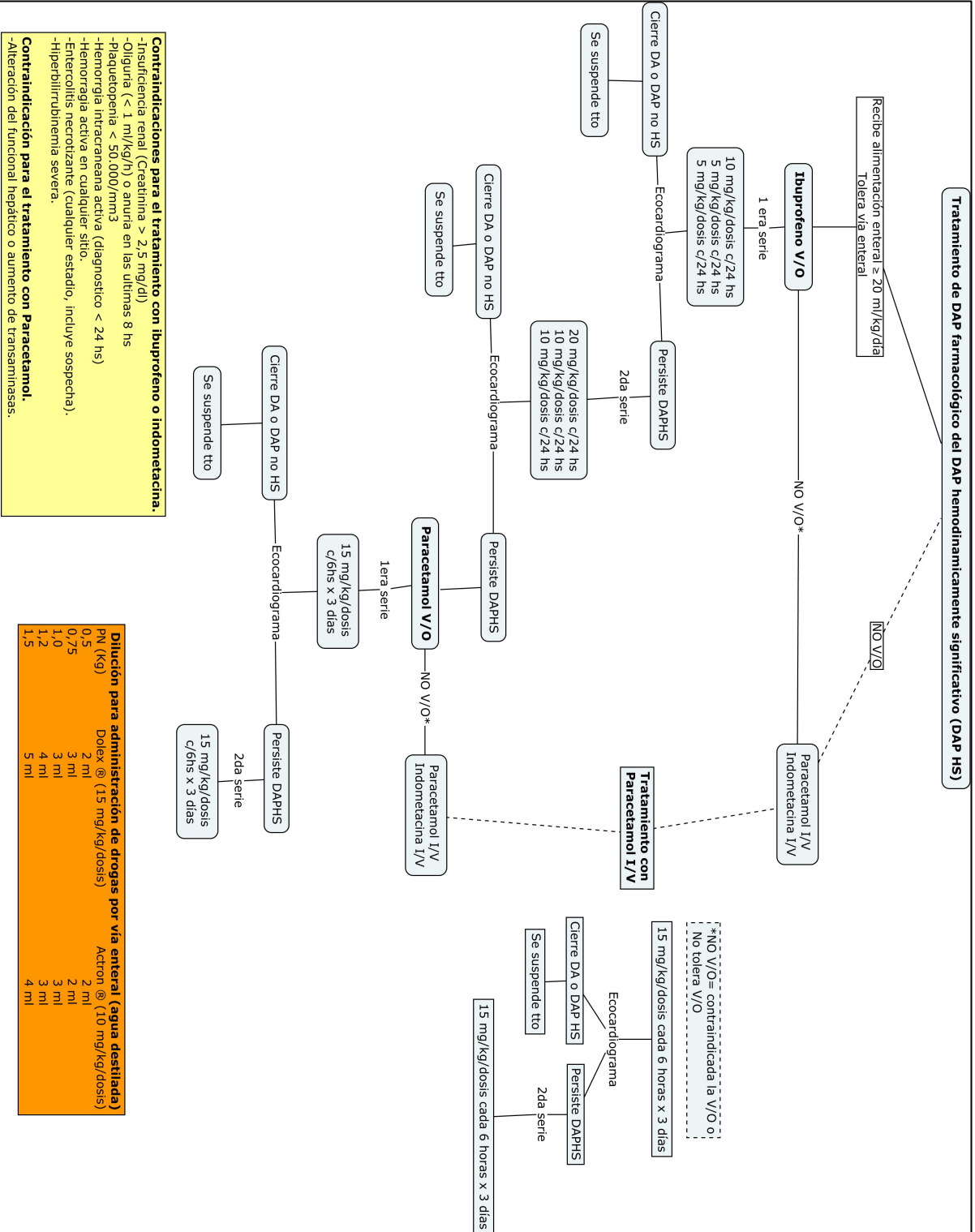
Basados en los resultados de Rozé JC y col² a partir del estudio Epipage 2, el primer estudio ecocardiográfico se indicará el estudio ecocardiográfico entre las 48 y 72 horas de vida del paciente. (Nivel de evidencia Ib). El mismo será realizado por diferentes técnicos avezados en el estudio ecocardiográfico neonatal, siguiendo para su diagnóstico las premisas establecidas en el cuadro 1.

El ecocardiograma de control para cualquier serie puede realizarse luego de la segunda dosis.

Bases para el protocolo de cierre farmacológico.

- Ibuprofeno a mostrado tan o más eficaz que indometacina en el cierre del DAP, con reducción de la incidencia de oliguria y ECN comparado con indometacina.³ (Nivel de evidencia Ia)
- Ante la falla del cierre del DAP luego de la primera serie de tratamiento una segunda serie está recomendada.⁴ (Nivel de evidencia IIb)
- Dosis más altas de ibuprofeno pueden ser más efectivas que la dosis standard para el cierre del DAP sin aumento de los efectos adversos.⁵ (Nivel de evidencia Ib)
- Paracetamol por vía oral puede ser tan eficaz como el ibuprofeno vía oral para el cierre del DAP.⁶ (Nivel de evidencia Ib).
- Paracetamol vía oral puede ser eficaz para evitar la ligadura quirúrgica del DAP en casos refractarios al tratamiento con ibuprofeno o indometacina.⁷ (Nivel de evidencia III).
- Paracetamol intravenoso puede ser eficaz para el cierre DAP cuando no hay tolerancia de vía enteral o está contraindicada.⁸ (Nivel de evidencia III).

Protocolo de cierre farmacológico de DAP.



Indometacina, ibuprofeno, paracetamol efectos adversos y contraindicaciones.³

Indometacina e ibuprofeno ejercen su acción sobre la cicloxigenasa 2 (COX 2) inhibiendo la síntesis de prostaglandinas E2 (PGE2), por tanto comparten muchas de las contraindicaciones:

- Plaquetopenia $< 50.000 /\text{mm}^3$.
- Hemorragia activa en cualquier sitio (pulmonar, digestiva, cutánea, etc).
- Hemorragia intracraneana (HIC) activa (diagnosticada menos de 24 horas antes). La presencia de HIC evolucionada no contraindica.
- Ibuprofeno por vía enteral ha mostrado menor incidencia de oliguria y enterocolitis necrotizante que indometacina por su menor efecto sobre el flujo sanguíneo mesentérico, renal y cerebral. De todas formas la presencia de enterocolitis necrotizantes (ECN) en cualquiera de sus etapas, así como de oligoanuria (diuresis $< 1 \text{ ml/kg/hora}$) o insuficiencia renal (creatinina $> 2,50 \text{ mg/dl}$) contraindica el uso de indometacina e ibuprofeno.

Paracetamol actúan sobre el sitio cicloxigenasa de la prostaglandina sintetasa inhibiendo la síntesis de PGE2.

Este diferente sitio de acción estaría en la base de la menor incidencia de efectos adversos del paracetamol entre los que se encuentran vasoconstricción periférica, sangrado y perforación gastrointestinal, disminución de la agregación plaquetaria, hiperbilirrubinemia e insuficiencia renal.

Algunos estudios en prematuros han consignado un aumento de las transaminasas hepáticas durante el tratamiento con paracetamol, por lo que se debe ser precavido en su uso en caso de alteraciones hepatocíticas previas.

Contraindicaciones de la vía enteral para la administración de ibuprofeno o paracetamol.

- Inestabilidad clínica y hemodinámica acompañado de acidosis metabólica y/o lactacidemia.
- Necesidad de inotrópicos para tratamiento de hipotensión sistémica.
- Vómitos o residuales gástricos biliosos.
- Residuales de alimento mayores al 50% del aporte enteral programados Distensión abdominal mantenida.
- Aporte enteral total < 20 ml/kg/día.

Tratamiento con indometacina o paracetamol intravenoso.

En caso de contraindicación de la vía enteral el tratamiento del cierre ductal se realizará por vía intravenosa de la siguiente manera:

- Primera línea: Paracetamol I/V a 15 mg/kg/dosis, cada 6 horas (60 mg/kg/día), durante 3 días para la primera serie, puede plantearse una segunda serie de 3 días más (completando 6 días de tratamiento). Actualmente en el mercado se cuenta con Paracetamol Kabi® 10 mg/ml, se puede diluir en suero fisiológico o suero glucosado al 5% para ser administrado por vía intravenosa en 15 minutos.
- Segunda línea: Indometacina I/V (tabla 2) de acuerdo a las dosis correspondientes a las horas de vida y a la serie. Tabla 1

Edad de 1a dosis	Intervalo (hs)	1ra (mg/kg)	2 ^a (mg/kg)	3 ^a (mg/kg)
< 48 h de vida	12 *	0.2	0.1	0.1
2-7 días de vida	12 *	0.2	0.2	0.2
> 7 días de vida	12 *	0.2	0.25	0.25

Tabla 1. Dosis de indometacina I/V. * En caso de oliguria (< 1 ml/kg/hora) se alarga el intervalo a las 24 horas, se administra en 30 minutos.

Se mantiene la conducta de realizar ecocardiograma luego de la segunda dosis de cualquier serie, si se confirma, el cierre ductal o la reducción del flujo ductal con ausencia de repercusión hemodinámica se suspende las dosis restantes.⁹

Dilución de drogas a administrar por vía enteral.

- La droga se diluirá en pecho ordeñado o agua destilada previa a su administración, y se administrará en bolo por sonda orogástrica (SOG), posteriormente se lavará con agua destilada.¹
- Hay estudios que han demostrado un aumento de la incidencia de ECN con la administración de formulas de alimentación hiperosmolares cuando la osmolalidad de los productos muy altas por encima de la recomendación de 450 mOsm/kg.¹⁰
- Las formulas que se acercan a la osmolalidad del plasma (300 mOsm/L) son conocidas como isotónicas y son mejores toleradas, la administración de soluciones hiperosmolares deben ser diluidas previo su administración y la sonda debe lavarse con agua destilada luego de la misma, estas dos acciones no solo diluyen la concentración sino que mejoran su absorción.

Droga	Nombre comercial	Concentración	Osmolaridad (mOsm/L)	Osmolalidad (mOsm/kg)
Ibuprofeno	Ibusol [®]	5 g/100 ml	2098	
	Ibupirac [®]	5 g /100 ml	2713	
	Actron [®]	2 g/100 ml	2638	1993
Paracetamol	Dolex [®]	4.8 g/100 ml	6525	5014

Tabla 2: Concentración, osmolaridad y osmolalidad de algunas presentaciones comerciales disponibles. Cálculos fueron realizados por la Bioq. Lucia Vaamonde. Hospital de Clínicas.

PN (Kg)	Dolex [®] (15 mg/kg/dosis)	Actron [®] (10 mg/kg/dosis)
0,5	2 ml	2 ml
0,75	3 ml	2 ml
1,0	3 ml	3 ml
1,2	4 ml	3 ml
1,5	5 ml	4 ml

Tabla 3. Referencia de diluciones administrar de acuerdo al peso al nacer para dos presentaciones comerciales.

Bibliografía consultada.

1. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, Goldsmit G, Lemus L, Miura E, Pellicer A, Pérez JM, Rogido M, Zambosco G, van Overmeire B; Primer Grupo de Consenso Clínico SIBEN.. [First SIBEN clinical consensus: diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns]. An Pediatr (Barc). 2008 Nov;69(5):454-81.
2. Rozé JC, Cambonie G, Marchand-Martin L, Gournay V, Durrmeyer X, Durox M, Storme L, Porcher R, Ancel PY; Hemodynamic EPIPAGE 2 Study Group.. Association Between Early Screening for Patent Ductus Arteriosus and In-Hospital Mortality Among Extremely Preterm Infants. JAMA. 2015 Jun 23-30;313(24):2441-8.
3. Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. Clin Perinatol. 2016 Mar;43(1):113-29.

4. Hirt D, Van Overmeire B, Treluyer JM, Langhendries JP, Marguglio A, Eisinger MJ, Schepens P, Urien S. An optimized ibuprofen dosing scheme for preterm neonates with patent ductus arteriosus, based on a population pharmacokinetic and pharmacodynamic study. *Br J Clin Pharmacol*. 2008 May;65(5):629-36.
5. Dani C, Vangi V, Bertini G, Pratesi S, Lori I, Favelli F, Ciuti R, Bandinelli A, Martano C, Murru P, Messner H, Schena F, Mosca F. High-dose ibuprofen for patent ductus arteriosus in extremely preterm infants: a randomized controlled study. *Clin Pharmacol Ther*. 2012 Apr;91(4):590-6.
6. Terrin G, Conte F, Oncel MY, Scipione A, McNamara PJ, Simons S, Sinha R, Erdeve O, Tekgunduz KS, Dogan M, Kessel I, Hammerman C, Nadir E, Yurttutan S, Jasani B, Alan S, Manguso F, De Curtis M. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Mar;101(2):F127-36.
7. Weisz DE, Martins FF, Nield LE, El-Khuffash A, Jain A, McNamara PJ. Acetaminophen to avoid surgical ligation in extremely low gestational age neonates with persistent hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2016 Aug;36(8):649-53.
8. Le J, Gales MA, Gales BJ. Acetaminophen for patent ductus arteriosus. *Ann Pharmacother*. 2015 Feb;49(2):241-6.
9. EL-Khuffash A, James AT, Cleary A, Semberova J, Franklin O, Miletin J. Late medical therapy of patent ductus arteriosus using intravenous paracetamol. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2015 May;100(3):F253-6.
10. Philips III JB. Management of patent ductus arteriosus in premature infants. Literature review current through: Feb 2016. | This topic last updated: Feb 18, 2016. <http://www.uptodate.com/contents/management-of-patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants>.

3) Indicación y protocolo de cierre quirúrgico de DAP con RHS

Indicación de cierre quirúrgico de DAP.¹

Paciente con DAP con EHS, en los que el tratamiento farmacológico está contraindicado o ha fracasado (luego de recibir dos series de paracetamol), sin que pueda retirarse de manera definitiva la asistencia ventilatoria mecánica invasiva (IOT + AVM).

Bases para el protocolo de cierre quirúrgico del DAP.

- El cierre quirúrgico de DAP es un procedimiento invasivo, indicado por lo general ante el fracaso o imposibilidad del tratamiento farmacológico del DA, en pacientes con morbilidad y riesgo de muerte elevado.
- El cierre quirúrgico de DAP con RHS antes de los 21 días de vida se asocia a menor tiempo de apoyo ventilatorio, menos días para alcanzar la alimentación oral total, menor riesgo de de ECN y mayor peso a las 36 semanas de gestación.² (Nivel de evidencia III)
- El síndrome cardíaco post ligadura de ductus (PLCS) determina un deterioro cardio respiratorio entre las 6 y 12 horas post quirúrgico, se presenta en un 25 a 30% de los casos, con hipotensión y falla de la oxigenación determinando el uso de

inotrópicos y el aumento de los requerimientos ventilatorios.³
(Nivel de evidencia III)

- El diagnóstico precoz del PLCS y un protocolo de tratamiento basado en los controles hemodinámicos y los hallazgos ecográficos permite la mejor evolución del mismo. (Nivel de evidencia III)

Protocolo de asistencia en el cierre quirúrgico del DAP.

a) Controles preoperatorios.

- Valoración hematológica, hidroelectrolítica y metabólica así como de crisis sanguínea.
- Reposición con GR si Hb < 10 g/L.
- Corrección de plaquetas sin plaquetas < 100 000/mm³.
- Alteraciones hidroelectrolíticas. Si potasio < 3 mEq/L o sodio < 125 mEq/l o calcio < 1 mmol/L corrección el período preoperatorio. Si potasio < 3.5 mEq/l o sodio >125 mEq/L aumento en el aporte basal suministrado al paciente.
- Alteraciones del equilibrio ácido base: en caso de pH < 7.20 con pCO₂ < 40 mmHg y una vez asegurada la correcta ventilación, se corregirá con suero bicarbonatado ¼ - 1/6 molar de manera lenta (> 3 hs) una vez descartadas y tratadas otras causas de acidosis metabólica subyacente. No se recomienda la iniciación del acto operatorio si el paciente presenta acidosis metabólica o respiratoria (pH < 7.20) mantenidas luego de las correcciones realizadas.
- Crisis sanguínea: se recomienda discutir con médico hemoterapeuta el plan de corrección ante la evidencia de crisis sanguínea alterada. En este caso se acuerda en conjunto la oportunidad operatoria.

- Coordinación con médico anestesista previo a la cirugía transmitiendo la situación del paciente, se acordará además el tiempo de ayuno (≤ 6 horas), en cuanto al modo ventilatorio:
 - o Este servicio siempre recomendará la asistencia ventilatoria mecánica controlada (uso intraoperatorio del ventilador) y compartirá la responsabilidad ventilatoria con el médico anestesista.
 - o En caso de necesidad y en situaciones particulares previas o durante el acto operatorio se priorizará la ventilación manual (bolsa autoinflable o de anestesia).
 - o Si el paciente se encuentra en alta frecuencia se acordará con anestesista y cirujano la necesidad de pasarlo al modo convencional en las 4 horas previas al acto quirúrgico de manera de detectar las necesidades del paciente.

Siempre se solicitarán al servicio de hemoterapia glóbulos rojos para uso EVENTUAL en el intraoperatorio (por lo menos 40 ml/kg).

b) Preparación para cirugía.

- Se recomienda la realización del acto quirúrgico en el área de CTI neonatal del CHPR, salvo excepciones fundamentadas y discutidas con el jefe de servicio.
- A tales efectos se determinará un área que de preferencia tenga menor circulación.
- Se dispondrá de incubadora que permita el abordaje amplio el paciente o termocuna que aseguren el aporte controlado de calor al paciente por convección. De manera adicional se colocará colchón de agua (Blanketroll[®]) para aportar calor por conducción en todos los casos.

- Se acondicionará al paciente con la cabeza hacia el centro del área (posición que asegura el control de la vía aérea durante el acto quirúrgico).
- Se colocará termómetro rectal para monitorización de temperatura.
- En caso de contar con vía arterial se asegurará la viabilidad de la presión arterial invasiva e caso contrario se colocará manguito de presión adecuado en miembro inferior programado para control de temperatura cada 5 minutos (evitar miembros superiores por la posición del paciente en el acto quirúrgico).
- Se colocaran electrodos de ECG en brazos y pierna evitando el tórax, se dejará el tórax limpio de adhesivos y electrodos.
- Se colocará sonda vesical.
- El paciente debe contar con al menos dos vías venosa periférica (VVP) con alargue para administración rápido de fluidos o una vía venosa central (VVC) y una VVP. No se recomienda el acto quirúrgico con un solo acceso venoso y no es imprescindible que cuente con VVC.
- En el preoperatorio inmediato si el paciente no está intubado se procederá a la intubación orotraqueal, de acuerdo con anestesista, previamente se administrará (en el siguiente orden de preferencia):⁴
 1. Remifentanilo 1 mcg/kg/dosis (pico de acción < 3 min)
 2. Fentanilo 1- 2 mcg/kg/dosis administrado en 5 minutos (pico de acción < 3 min)
 3. Morfina 0,1 – 0.2 mg/kg (pico de acción 15 minutos)^{5,6}.

No se recomienda la intubación de coordinación sin premedicación.

c) Cuidados postoperatorios.

- Control postoperatorio inmediato al cierre:

- o Clínico: Ventilación pulmonar, presión arterial, diuresis, tiempo de recoloración.
 - o Paraclínica: Gasometría, ionograma, glicemia, hemograma (Hb y plaquetas). RXTX (determinar expansión pulmonar bilateral, descartar atelectasias y neumotórax).
 - Reinicio de aporte parenteral basal teniendo en cuenta ingresos y egreso intraoperatorios. Considerar que la situación hemodinámica ha cambiado, si el paciente estaba en situación de restricción hídrica es probable que en el postoperatorio inmediato requiera un aumento del volumen al valor basal.
 - Mantenimiento de sedoanalgesia con fentanilo a 1-2 mcg/kg/minuto titulando de acuerdo a respuesta hasta 3-5 mcg/kg/minuto o Morfina 0.01 a 0.02 mg/kg/hora⁶. Recordar que el clearance de fentanilo está disminuido sobre todo en preterminos.
 - Mantener V/O suspendida por 24 - 48 horas, reiniciar una vez confirmado el peristaltismo presente (ruidos hidroaereos y/o deposiciones) con hemodinamia estable (sin signos de insuficiencia circulatoria periférica - láctico en rango normal).
 - Solicitar alimentación parenteral para el día del acto quirúrgico iniciándose la misma en el postoperatorio inmediato una vez alcanzado la estabilidad hidroelectrolítica y acido base, para evitar la privación de aporte calórico y proteico. Mantener aporte de proteínas a 3-3,5 g/kg/día ajustando la glucosa a los requerimientos de acuerdo a los controles de glucemia realizados.
- d) Manejo hemodinámico.⁵
- Solicitar ecocardiograma con doppler, de preferencia en la primera (valor pronostico de aparición del síndrome de cardíaco post cierre quirúrgico de ductus) o en las 6 primeras horas de postoperatorio. Requiere se informe del gasto del ventrículo izquierdo (GCI) (calculado: velocidad de integral de tiempo x

frecuencia cardíaca x área de sección aortica)/peso en Kg) y de la fracción de eyección.

- o Si **GVI < 200 ml/kg/minuto** en las primeras horas de postoperatorio se recomienda iniciar milrinona a razón de 0,35 mg/kg/minuto (no lleva dosis carga). En caso de hipotensión concomitante realizar 10 mg/kg dosis de suero fisiológico (SF) previo inicio de milrinona.
- o Si **GVI > 200 ml/kg/minuto** sin signología clínica de alteración hemodinámica (normotenso, diuresis iniciada) no se recomienda administrar milrinona.
- Hipotensión: definido por presión arterial sistólica (PAS) y/o diastólica(PAD) menor del percentilo 3 para la edad gestacional.
 - o Si **PAS < p3** iniciar dobutamina 10 mcg/kg/minuto (titulando hasta 15 mcg/kg/min). Si no hay respuesta agregar adrenalina 0,05 a 0,3 mcg/kg/min hasta 1 mcg/kg/min aumentando cada 10 min.
 - o Si **PAD < p3** iniciar dopamina 10 mcg/kg/minuto (titulando hasta 15 mcg/kg/min), concomitantemente puede realizarse carga de 10 ml/kg de suero fisiológico.
 - o Si **ambas son menores al p3** iniciar dopamina + dobutamina a las dosis a descripta si no hay respuesta agregar adrenalina 0,05 a 0,3 mcg/kg/min hasta 1 mcg/kg/min aumentando cada 10 min.
 - o En caso de **hipotensión refracaria** a catecolaminas iniciar hidrocortisona 1 mg/kg/dosis cada 8 horas ante posibilidad de insuficiencia adrenal.
- Antibióticos: en el CHPR se acordó la realización de Cefuroxima I/V una dosis pre cirugía y luego mantenido hasta la retirada del drenaje pleural (48 hs de la cirugía).

Bibliografía consultada.

1. Golombek SG, Sola A, Baquero H, Borbonet D, Cabañas F, Fajardo C, Goldsmit G, Lemus L, Miura E, Pellicer A, Pérez JM, Rogido M, Zambosco G, van Overmeire B; Primer Grupo de Consenso Clínico SIBEN.. [First SIBEN clinical consensus: diagnostic and therapeutic approach to patent ductus arteriosus in premature newborns]. An Pediatr (Barc). 2008 Nov;69(5):454-81.
2. Sallmon H, Koehne P, Hansmann G. Recent Advances in the Treatment of Preterm Newborn Infants with Patent Ductus Arteriosus. Clin Perinatol. 2016 Mar;43(1):113-29.
3. 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 Dec;28(12):803-10.
4. Nemergut ME, Yaster M, Colby CE. Sedation and analgesia to facilitate mechanical ventilation. Clin Perinatol. 2013 Sep;40(3):539-58.
5. Jain A, Sahni M, El-Khuffash A, Khadawardi E, Sehgal A, McNamara PJ. Use of targeted neonatal echocardiography to prevent postoperative cardiorespiratory instability after patent ductus arteriosus ligation. J Pediatr. 2012 Apr;160(4):584-589.

Referencia de niveles de evidencia científica.

Ia	La evidencia científica procede de metanálisis de ensayos clínicos aleatorizados
Ib	La evidencia científica procede al menos de un ensayo clínico aleatorizado
IIa	La evidencia científica procede al menos de un estudio prospectivo controlado bien diseñado sin aleatorizar
IIb	La evidencia científica procede al menos de un estudio casi experimental bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios observacionales bien diseñados, como estudios comparativos, estudios de correlación o estudios de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos u opiniones de comités de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio