

# Cierre prematuro del ductus arterioso

Fabián Rodríguez<sup>1</sup>, Romina Della Ventura<sup>2</sup>, Eugenia Hernández<sup>2</sup>,  
Lucas Mendieta<sup>2</sup>, Natasha Huber<sup>2</sup>, Lucía Viera<sup>2</sup>, Yhosvani González<sup>3</sup>

## Resumen

Se presenta el caso clínico de una paciente embarazada de 31 semanas y 4 días de amenorrea que ante el uso de AINE desarrolla una insuficiencia cardíaca derecha fetal a causa del cierre parcial prematuro del ductus arterioso. A punto de partida de este caso clínico se realiza una revisión del tema.

*Palabras clave:* mujer, embarazo, feto, ductus arterioso, insuficiencia cardíaca, indometacina, flavonoides, AINE.

## Abstract

A clinical case of a pregnant patient with 31+4 weeks of amenorrhea who, due to NSAIDs use, develops a fetal right heart failure due to the premature partial closure of the Arteriosus Ductus. A review of the subject is made at the starting point of this clinical case.

*Key words:* women, pregnancy, fetus, ductus arteriosus, heart failure, indomethacin, flavonoids, NSAIDs.

## INTRODUCCIÓN

El ductus arterioso (DA) es una arteria que comunica la pulmonar con la aorta. En la etapa fetal se mantiene permeable cumpliendo la función de derivar el flujo sanguíneo pulmonar hacia la aorta, para luego del nacimiento obliterarse completamente en los primeros tres días de vida.<sup>1-3</sup> Su persistencia

1. Profesor Agregado de Clínica Ginecotológica C - IAPS  
2. Residente de Clínica Ginecotológica C  
3. Ginecólogo ecografista

Contacto: Fabián Rodríguez, frodrig@fmed.edu.uy

Recibido: 13/11/2019 Aceptado: 17/12/2019

más allá de este tiempo suele verse en los recién nacidos prematuros, lo que se denomina "ductus arterioso persistente", ocasionando problemas neonatales al enviar a la circulación sistémica sangre poco oxigenada.

El cierre prematuro del DA, es decir, durante la etapa fetal, es un hecho conocido aunque pocas veces diagnosticado. Esto ocurre porque la mayoría de las veces se trata de oclusiones parciales lo que genera situaciones hemodinámicas que no se traducen en eventos clínicos observables. Sin embargo, en ocasiones, el cierre llega a ser lo suficientemente importante como para causar consecuencias hemodinámicas que se traducen en condiciones clínicas evidentes; generalmente esto sucede cuando el cierre es total y menos frecuentemente cuando es parcial.<sup>1-4</sup> Los signos observables se detectan mediante ecografía, ecocardiografía y doppler color, correspondiendo a distintos grados de insuficiencia cardíaca derecha fetal, y en ocasiones inclusive puede observarse la oclusión parcial o total del DA.<sup>4-6</sup>

### CASO CLÍNICO

Primigesta de 29 años de edad con antecedentes de dolores lumbares de larga data por discopatía articular vertebral, cursando embarazo bien controlado de 31 semanas y 4 días de amenorrea que consulta por una significativa disminución de los movimientos fetales de 24 horas de duración. En la valoración se realiza un perfil biofísico fetal que objetiva un solo movimiento durante el examen y en la ecografía obstétrica informa como único elemento anormal la dilatación del ventrículo derecho y derrame pericárdico, no evidenciándose ascitis y la cantidad de líquido amniótico era normal en cantidad.

Para completar la valoración se realiza eco doppler del DV que informa elementos de insuficiencia cardíaca derecha con onda "a" disminuida pero aún presente. Figura 1.

#### Figura 1.

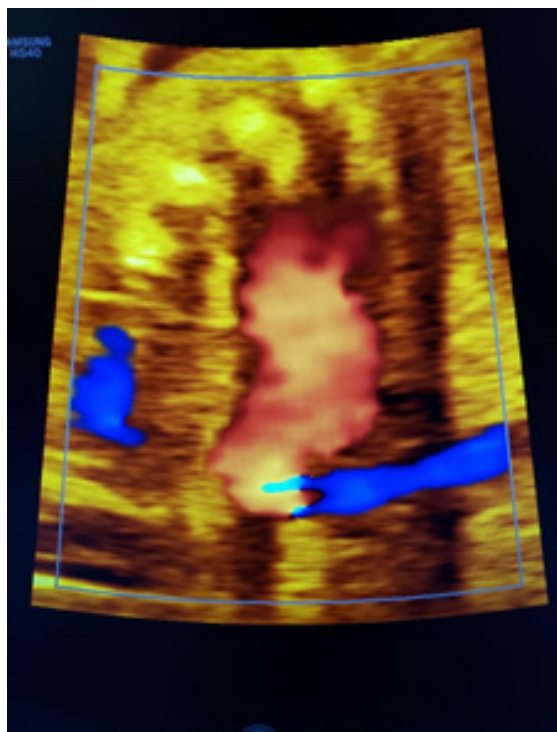
Doppler de ductus venoso  
Se observa la disminución de la onda a, pero aún no se observa ausencia de flujo ni inversión de flujo.



Se solicita ecocardiograma fetal que informa ritmo sinusal de 150 lpm, no se ob-

#### Figura 2.

Doppler del DA  
Se describe el doppler realizado a la paciente comentada, donde se observa el DA contraído, con escaso flujo a su través.



servan malformaciones cardíacas, foramen oval permeable, regurgitación tricuspídea moderada, válvula pulmonar sin flujo evidente con tronco de la arteria pulmonar dilatado sin flujo significativo y dilatación del ventrículo derecho. DA contraído con escaso flujo a su través. Figura 2.

Con diagnóstico de cierre prematuro del DA con elementos de insuficiencia cardíaca derecha se inicia maduración pulmonar fetal con dexametasona a dosis habituales y se realiza un interrogatorio exhaustivo de la paciente en el que surge que se había auto-medicado con Oxa B12® (betametasona 0,3 mg, cianocobalamina 5000 mcg, diclofenac potásico 50 mg) en varias ocasiones los últimos 4 días por dolor lumbar persistente, indicándosele la suspensión inmediata de dicho tratamiento.

Se mantuvo una conducta expectante dado la edad gestacional del embarazo, los elementos de insuficiencia cardíaca derecha no ominosos y la posibilidad de suspender los AINE que habían determinado el cierre parcial del DA.

Con el paso de los días se fue observando la reapertura del DA y la disminución de los signos de insuficiencia cardíaca derecha, desapareciendo totalmente a los diez días, por lo que se mantuvo la conducta expectante hasta la edad gestacional de término. A las 39 semanas inicia espontáneamente el trabajo de parto y nace por vía vaginal un recién nacido de sexo femenino de 2980 g Apgar 9/10 con gasometría normal y evolución neonatal normal. El ecocardiograma del recién nacido fue normal y el cierre del DA ocurrió en los plazos habituales.

## DISCUSIÓN

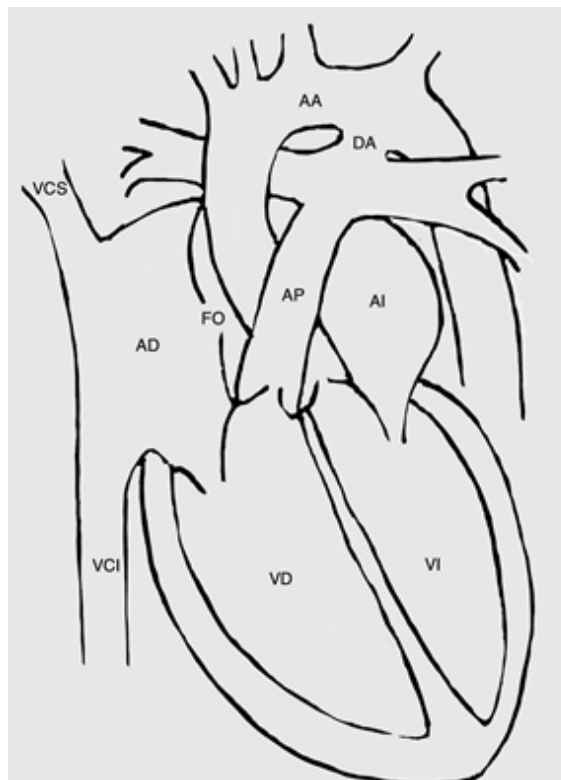
Los pulmones necesitan para cumplir sus funciones respiratorias estar en contacto con el aire, de donde extraen oxígeno y liberan dióxido de carbono. En la etapa fetal, por su condición intrauterina no se encuentran en contacto con el aire por lo que los pulmones no pueden cumplir estas funciones y el feto satisface las funciones respiratorias mediante la placenta. Más precisamente recordaremos que, para suplir la compleja función respiratoria, el feto además de la placenta necesita otras modificaciones para que esta tarea sea eficiente. Entre ellas destacamos la hemoglobina fetal, que tiene una afinidad mayor por el oxígeno que la adulta, aumento del hematocrito y de la concentración de hemoglobina, la taquicardia basal que aumenta considerablemente el flujo sanguíneo a los órganos y tejidos, y modificaciones del circuito vascular con la intención de derivar sangre del circuito pulmonar hacia la aorta. Nos referimos al orificio oval (foramen oval), una comunicación interauricular que en la etapa fetal funciona de derecha a izquierda, y el DA que comunica la arteria pulmonar con la aorta. Estas modificaciones vasculares mantienen una circulación nutricia pulmonar, pero la mayoría del flujo sanguíneo se deriva hacia el circuito izquierdo para irrigar a los demás órganos y tejidos.

No debemos confundir el DA con el ductus venoso (DV) el cual deriva sangre desde la vena umbilical hacia la vena cava inferior, salteando al hígado que en la etapa fetal, al igual que los pulmones, no cumple funciones importantes.

El DA es un vaso sanguíneo de dimensiones considerables, en la etapa fetal su diámetro es similar al de la arteria pulmonar y la aorta.<sup>4,5</sup> Sin embargo su estructura histológica es muy diferente de ambas, presen-

ta una capa muscular media muy desarrollada con fibras circunferenciales y una lámina elástica interna bien definida, lo que facilita su obturación luego del nacimiento.<sup>6</sup>

Para comprender su importancia diremos que el DA logra derivar hacia la aorta el 90% del flujo pulmonar.<sup>3</sup> Figura 3.



**Figura 3.**

Corazón fetal

VCS vena cava superior, VCI vena cava inferior, VD ventrículo derecho, VI ventrículo izquierdo, AP arteria pulmonar, AA arteria aorta, DA ductus arterioso, FO foramen oval, AI aurícula izquierda, AD aurícula derecha.

La sangre llega oxigenada desde la placenta por la VCI, y se mezcla en el atrio con la sangre venosa proveniente de la VCS. Parte de esta sangre pasa de la aurícula derecha a la aurícula izquierda por el agujero oval, la que no lo hace pasa al VD y de allí a la AP, una vez en ella el 90% pasa a través del DA a la AA.

Es de fácil comprensión la importancia de

la permeabilidad del DA durante la etapa fetal, la cual depende fundamentalmente de la concentración sanguínea de la prostaglandina E2 y la baja tensión de oxígeno intravascular.<sup>7,8</sup> Sin embargo pueden acontecer determinadas circunstancias, habitualmente patológicas, que establecen distintos grados de constricción del DA durante la etapa fetal, ocasionando alteraciones en el equilibrio homeostático que pueden llegar a costarle la vida al feto.

Esquemáticamente estas condiciones se agrupan en dos grandes categorías: las idiopáticas y la ingesta de anti inflamatorios no esteroideos (AINE).<sup>2,5-7</sup>

A propósito de las idiopáticas, se postula que las modificaciones anatómicas secundarias al crecimiento y desarrollo de la aorta y los vasos pulmonares pueden determinar tortuosidades y angulaciones que pueden llegar a crear disminuciones considerables de su permeabilidad, e inclusive su oclusión total.<sup>6,9</sup>

Los AINE son los factores etiológicos mejor comprendidos y se piensa que 1/3 de los cierres prematuros del DA se deben a esta causa. Ellos son uno de los grupos de fármacos más prescritos a nivel mundial y suelen utilizarse para cualquier tipo de dolor por su poder analgésico y antitérmico. Su uso en la población general está muy extendido, incluso como automedicación, dado que se consiguen sin receta ni control médico en farmacias o supermercados, con el consiguiente riesgo potencial de aparición de efectos secundarios.

Su mecanismo de acción es inhibiendo la ciclooxigenasa (tanto la COX1 como la COX2) afectando la transformación del ácido araquidónico en prostaglandinas, prostaciclina y tromboxanos y de esta manera previniéndose la activación de los nociceptores ter-

**Tabla 1.**

Distintos tipos de AINE

GRUPO TERAPÉUTICO	FÁRMACOS
Salicilatos	Ácido acetilsalicílico, salsalato, diflunisal, fosfosal, acetilato de lisina
Indolacéticos	Indometacina, tolmetín, sulindaco, acemetacina
Arilacéticos	Diclofenac, aceclofenac, nabumetona
Arilpropiónicos	Ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno
Oxicams y análogos	Piroxicam, tenoxicam, meloxicam
Fenamatos	Acido mefenámico, meclofenamato
Inhibidores selectivos de COX2	Celecoxib, etoricoxib, lumiracoxib
Pirazonas	Fenilbutazona

minales. Es fácil comprender que al disminuir los niveles de prostaglandinas, que son una de las principales sustancias para mantener permeable el DA, el cierre prematuro es una eventualidad posible. De aquellos, la indometacina parecería ser el que tiene mayor poder de cierre del DA, siendo uno de los más estudiados, ya que suele usarse como uteroinhibidor durante el embarazo.<sup>1-8</sup>

Cuando se usa indometacina, la ecocardiografía fetal puede detectar el cierre parcial del DA en aproximadamente 50% de los fetos, y cuando aquella se utilizó luego de las 31 semanas de amenorrea el 70% mostró algún tipo de constricción. Asimismo se ha documentado que estos fetos demostraron retorno de la velocidad de flujo ductal después de la interrupción de la terapia con indometacina.<sup>10</sup>

Un concepto importante es que habitualmente se tiene en mente que luego de las 32 semanas de embarazo no se debe utilizar indometacina como útero inhibidor, por el riesgo de cierre prematuro del DA, pero es preciso tener en cuenta que no solo la indometacina puede cerrar el DA, cualquier AINE lo puede hacer. Por eso tampoco se aconseja utilizar estos medicamentos en cualquiera de sus prescripciones en forma crónica durante el embarazo, o aún en forma aislada,

fundamentalmente luego de las 32 semanas.<sup>8,10</sup> Tabla 1.

Recientemente ha surgido evidencia científica que sugiere que la ingesta de corticoides, ácido retinoico y flavonoides puede determinar el cierre prematuro del DA.<sup>10-17</sup>

A propósito de los corticoides es preciso recordar que los que atraviesan la placenta son los fluorados (betametasona, dexametasona, flumetasona, fluprednisolona, flucortolona, fluocinolona; estos últimos suelen utilizarse vía tópica en dermatología). Es sabido que uno de los efectos de los corticoides es la reducción de la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, y existen publicaciones que detectaron cierre parcial del DA ante el uso de betametasona como inductor de la madurez pulmonar.<sup>10</sup>

El ácido retinoico es un metabolito de la vitamina A que se utiliza en dermatología para el tratamiento del acné y las arrugas. Su mecanismo de acción es poco conocido pero se sabe que participa en los mecanismos que controlan la reacción inflamatoria, ya que ha sido relacionado con la generación y la expresión de óxido nítrico, prostaglandinas, interleucina y citosinas.<sup>10</sup>

Los flavonoides son pigmentos naturales con efectos antiinflamatorios que actúan como análogos de los AINE y se encuentran en

frutas como la naranja, manzana, cerezas, uvas, verduras, cerveza, vino, té verde y negro, y el chocolate negro. Tienen la propiedad de inhibir la ciclooxigenasa 2 (COX2) disminuyendo la producción de prostaglandinas a partir del ácido araquidónico, y de esta manera si se consumen grandes cantidades se puede cerrar el DA.<sup>11-17</sup>

Otras causas de cierre prematuro es el trabajo de parto prematuro y el tabaquismo, ya que en ambas situaciones se modifica el equilibrio de la oxigenación fetal y como consecuencia el equilibrio de las prostaglandinas.<sup>17</sup>

**Tabla 2.**

Causas de cierre prematuro de DA

Consumo de AINE
Tortuosidades y angulaciones
Otros: consumo de flavonoides, ácido retinoico, corticoides, tabaco, trabajo de parto prematuro

Es importante investigar el consumo excesivo de cualquiera de estas sustancias en forma aguda ya que el abandono de las mismas aminora o invierte por completo la constricción del DA.<sup>3,16,17</sup> Lamentablemente esto no siempre sucede cuando el consumo es en forma crónica, ya que se puede generar sustitución del tejido muscular por fibroso, de tal manera que la vasoconstricción no responde al abandono de los estimulantes. Cuando sucede esta situación, si el DA se ha contraído pero no cerrado completamente, puede suceder que la fibrosis generada mantiene semi abierto el DA y este se vuelve refractario a las drogas que usualmente los neonatólogos utilizan para su cierre luego del nacimiento.

El cierre parcial o total del DA en etapa fetal determina que la mayoría del flujo sanguíneo que circula por la arteria pulmonar no se derive a la aorta, y por lo tanto vaya al

lecho pulmonar. En la etapa fetal, este circuito es de muy alta resistencia (es preciso tener presente que luego del nacimiento, durante la inspiración, se produce una importante presión negativa pulmonar que “aspira” sangre hacia ellos). Esto provoca que el corazón derecho deba aumentar en forma proporcional su trabajo, lo que habitualmente no es sostenible en el tiempo, por lo que comienza a claudicar, manifestándose como una insuficiencia cardíaca derecha.<sup>17</sup>

El cierre parcial o total prematuro del DA puede determinar problemas fetales y neonatales, y siempre debe sospecharse cuando se diagnostica un feto con insuficiencia cardíaca con o sin hidrops fetal no inmune. Tabla 2.

Desde el punto de vista ecocardiográfico puede observarse la disminución de calibre en forma de “reloj de arena” o ausencia del DA y todos los signos que determina la insuficiencia cardíaca derecha, es decir, dilatación y posteriormente hipertrofia del ventrículo derecho, dilatación auricular derecha, arritmias cardíacas, insuficiencia tricuspídea y pulmonar, modificaciones en el doppler del DV (disminución, ausencia o inversión de onda “a”, que es la que registra el flujo sanguíneo durante la sístole auricular), derrame pericárdico, hidrops fetal y en ocasiones el óbito fetal.<sup>17-24</sup>

Dado que la insuficiencia cardíaca se debe al aumento de presión arterial en el circuito pulmonar también se puede observar dilatación del tronco de salida pulmonar o de la aurícula o del ventrículo derecho, y cuando existe cronicidad se puede observar atresia o agenesia de la válvula pulmonar, e hipertrofia ventricular derecha.<sup>17</sup>

En la etapa fetal, el flujo normal a través del DA debe ser homogéneo y uniforme con una velocidad no mayor a 1,8 m/s. El diag-

nóstico de cierre prematuro del DA se realiza cuando se observa flujo turbulento en el DA y arco ductal, con velocidad pico sistólica mayor a 1,4 m/s y diastólica mayor a 0,35 m/s (valores que aumentan con la edad gestacional, llegando a ser de 1,8 y 0,5 m/s respectivamente, en el feto de término).<sup>17,24</sup> Tabla 3.

**Tabla 3.**

Criterios imagenológicos para el diagnóstico de cierre prematuro del DA <sup>17,24</sup>

Dilatación del ventrículo derecho e izquierdo
Regurgitación de la válvula tricuspídea
Disminución de la fracción de acortamiento del ventrículo derecho
Disminución de la fuerza de eyección del ventrículo derecho
Índice de Pulsatilidad del DA < 1.9
Velocidad pico sistólica del DA > 1.4 m/s
Velocidad pico diastólica del DA > 0.35 m/s
Imagen ecográfica del DA en forma de "reloj de arena" en al menos dos cortes

Como podrá observarse, el diagnóstico de cierre parcial o total prematuro del DA puede realizarse por un hallazgo ecográfico mostrando signos de insuficiencia cardíaca derecha fetal como los ya descritos, o ante el estudio de una arritmia cardíaca fetal o hidrops fetal; o ante sintomatología materna como podría ser la disminución o ausencia de movimientos fetales, o polihidramnios. También es posible sospecharlo y de esta manera solicitar un estudio doppler, ante la ingesta de AINE, corticoides o flavonoides en forma crónica durante el embarazo, o en grandes cantidades independientemente de la edad gestacional (como en el caso que estamos presentando), o cuando fue utilizado luego de las 32 semanas de amenorrea.<sup>17-24</sup>

Una vez realizado el diagnóstico es importante valorar la severidad de la repercusión fetal y la edad gestacional del embarazo, sabiendo que en ocasiones es posible

que al abandonar el estímulo (AINE, corticoides o flavonoides) el proceso pueda revertirse. De esta valoración surgirá la decisión de terminar el embarazo o mantener una conducta expectante.<sup>24,25</sup>

A propósito de esta importante decisión, los especialistas sugieren que la mayoría de los fetos con cierre prematuro del DA con un foramen oval permeable y hallazgos doppler del DV normales pueden tratarse con conducta expectante. Sin embargo, un perfil cardiovascular anormal es una indicación para una estrecha vigilancia. Hasta la fecha, no hay un consenso acerca de la edad gestacional para valorar la interrupción de la gestación en estos fetos.<sup>24</sup>

Los fetos que se encuentran en insuficiencia cardíaca suelen tolerar muy mal las contracciones uterinas del trabajo de parto mostrando registros de la frecuencia cardíaca fetal intraparto sospechosos o sugestivos de hipoxia fetal. No hay trabajos que demuestren cuál es la vía de nacimiento más aconsejable, pero desde el punto de vista clínico ante este diagnóstico el embarazo se suele terminar vía cesárea.

En la etapa neonatal el cierre fisiológico del DA se produce por la contracción del músculo liso de la pared vascular a través de los factores reguladores de la vasoreactividad. Estos factores incluyen el sistema de detección de oxígeno, glutamato, osmolalidad, prostaglandina E<sub>2</sub>, óxido nítrico y monóxido de carbono. El cierre anatómico se da por remodelación vascular que involucra varios componentes vasculares, incluyendo endotelio, matriz extracelular, células musculares lisas y células sanguíneas intraluminales. En los casos que este evento fisiológico no se produzca y genere sintomatología, se procede al cierre farmacológico (generalmente con paracetamol intravenoso) o qui-

rúrgico.<sup>25</sup>

Finalmente creemos oportuno destacar que el cierre prematuro del DA debe distinguirse de las cardiopatías estructurales asociadas con agenesia del DA, entre las cuales se encuentran ciertos tipos de tetralogía de Fallot, el tronco arterioso común y la atresia pulmonar con un tabique ventricular intacto. En la mayoría de los casos de tetralogía de Fallot con síndrome de válvula pulmonar ausente o displásica el DA estará ausente.<sup>26,27</sup>

## CONCLUSIONES

A punto de partida de un caso clínico de una paciente con cierre parcial prematuro del DA por consumo de AINE, realizamos una revisión bibliográfica actualizando el tema. Se destaca la importancia de este vaso durante la etapa fetal, derivando el 90% del flujo de la arteria pulmonar hacia la arteria aorta, evitando así entrar al circuito pulmonar que durante la etapa fetal es de muy alta presión. El cierre prematuro del DA determina una condición hemodinámica insostenible que lleva a una insuficiencia cardíaca derecha con consecuencias muy negativas en la salud fetal, pudiendo en algunas circunstancias llevar al óbito fetal.

## Bibliografía

1. Gewillig M, Brown S, De Cattle L, Debeer A, Eyskens B, Cossey V, et al. Premature foetal closure of the arterial duct: Clinical presentation and outcome. *Eur Heart J* 2009; 30: 1530-1536.
2. Luchese S, Manica J, Zielinsky P. Intrauterine ductus arteriosus constriction: Analysis of a historic cohort of 20 cases. *Arq Bras Cardiol* 2003; 81: 405-410.
3. Ishida H, Kawazu Y, Kayatani F, Inamura N. Prognostic factors of premature closure of the ductus arteriosus in utero: a systematic literature review. *Cardiol Young*. 2017 May; 27(4): 634-638.
4. Kohler H. Premature closure of the Ductus arteriosus (PCDA): a possible cause of intrauterine circulatory failure. *Early Hum Dev* 1978; 2:15-23.
5. Gregor M, Hodík K, Tošner J. Premature closure of the ductus arteriosus. *Int J Gynaecol Obstet* 2011; 114: 80-84.
6. Wei S, Ailu C, Ying Z, et al. Idiopathic occlusion of the fetal ductus arteriosus without lumen narrowing. *Echocardiography* 2011; 28: E85-E88.
7. Gewillig M, Brown S, De Cattle L, et al. Premature foetal closure of the arterial duct: clinical presentations and outcome. *Eur Heart J* 2009; 30: 1530-1536.
8. Smith G. The pharmacology of the ductus arteriosus. *Pharmacol Rev* 1998; 50: 35-58.
9. Kondo T, Kitazawa R, Noda-Maeda N, et al. Fetal hydrops associated with spontaneous premature closure of ductus arteriosus. *Pathol Int* 2006; 56: 554-557.
10. Philips III J. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis. *Up To Date*, Apr 30, 2019. [https://www.uptodate.com/contents/patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants-pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=ductus%20arteriosus&source=search\\_result&selectedTitle=4-150&usage\\_type=default&display\\_rank=4](https://www.uptodate.com/contents/patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants-pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis?search=ductus%20arteriosus&source=search_result&selectedTitle=4-150&usage_type=default&display_rank=4)
11. Zielinsky P, Piccoli Jr. A, Manica J, Nicoloso L, et al. Maternal consumption of polyphenol-rich foods in late pregnancy and fetal ductus arteriosus flow dynamics. *J Perinatol* 2010; 30: 17-21.
12. Zielinsky P, Piccoli Jr. A, Manica J, Nicoloso L. New insights on fetal ductal constriction: Role of maternal ingestion of polyphenolrich foods. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010; 8: 291-298.
13. Son D, Cho M, Jin Y, Kim S, Park Y, Lee S, et al. Antiplatelet effect of green tea catechins: A possible mechanism through arachidonic acid pathway. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2004; 71: 25-31.
14. Zielinsky P, Manica J, Piccoli Jr. A, Nicoloso L, Barra M, Alievi M, et al. Fetal ductal constriction caused by maternal ingestion of green tea in late pregnancy: An experimental study. *Prenat Diagn* 2012; 32: 921-926.
15. Kapadia V, Embers D, Wells E, Lemler M, Rosenfeld C. Prenatal closure of the ductus arteriosus and maternal ingestion of anthocyanins. *J Perinatol* 2010; 30: 291-294.
16. Zielinsky P, Piccoli A, Manica J, Nicoloso L, Vian I, Bender L, et al. Reversal of fetal ductal constriction after maternal restriction of



- polyphenol-rich foods: An open clinical trial. *J Perinatol* 2012; 32: 574-579.
17. Leal S, Cavalle-Garrido T, Ryan G, et al. Isolated ductal closure in utero diagnosed by fetal echocardiography. *Am J Perinatol* 1997; 14: 205–210.
18. Beaute J, Friedman K. Indomethacin induced ductus arteriosus closure in midgestation fetus, *Clinical Case Reports* 2018; 6, 3: 506-508.
19. Dathe K, Hultzsch S, Pritchard L, Schaefer C. Risk estimation of fetal adverse effects after short-term second trimester exposure to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2019 Oct; 75(10): 1347-1353.
20. Koren G, Florescu A, Costei A, et al. Nonsteroidal antiinflammatory drugs during third trimester and the risk of premature closure of the ductus arteriosus: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2006; 40: 824–829.
21. Mielke G, Steil E, Breuer J, et al. Circulatory changes following intrauterine closure of the ductus arteriosus in the human fetus and newborn. *Prenat Diagn* 1998; 18: 139–145.
22. Truter P, Franszen S, van der Merwe J, et al. Premature closure of the ductus arteriosus causing intra-uterine death. A case report. *S Afr Med J* 1986; 70: 557–558.
23. Hung Y, Yeh J, Hsu J. Molecular Mechanisms for Regulating Postnatal Ductus Arteriosus Closure. *Int J Mol Sci.* 2018 Jun 25; 19(7): E1861.
24. Enzensberger C, Wienhard J, Weichert J, et al. Idiopathic constriction of the fetal Ductus Arteriosus. *Journal of Ultrasound in Medicine.* 2012; 31:1286-1291.
25. Ohlsson A, Shah P. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018 Apr 6;4:CD010061.
26. Weichert J, Hartge DR, Axt-Fliedner R. The fetal ductus arteriosus and its abnormalities: a review. *Congenit Heart Dis* 2010; 5:398–408.
27. Fouron J. Anomalies of the right heart. In: Yagel S, Silverman NH, Gembruch U (eds). *Fetal Cardiology: Embryology, Genetics, Physiology, Echocardiographic Evaluation, Diagnosis, and Perinatal Management of Cardiac Diseases.* 2nd ed. New York, NY: Informa Healthcare; 2009:251–268.

# *florence*<sup>®</sup> 28

**DIENOGEST 2 mg ETINILESTRADIOL 0,03 mg**

Mejora la piel, el cabello y  
contribuye a controlar el acné



Si tu elección es Dienogest,  
tu mejor opción es **Urufarma**