

## Paracetamol para tratamiento del ductus arterioso persistente en el prematuro: una revisión sistemática

### Acetaminophen for the treatment of patent ductus arteriosus in the preterm newborn: a systematic review

Tito Andrés Ortega<sup>a,d,e</sup>, Juliana Vesga Zamudio<sup>b,e</sup>, John Lenin Velásquez<sup>c,d,e</sup>, Lesly Dayana Moncayo<sup>b,e</sup>

<sup>a</sup>Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

<sup>b</sup>Universidad Cooperativa de Colombia. San Juan de Pasto, Colombia.

<sup>c</sup>Universidad Metropolitana. Barranquilla, Colombia.

<sup>d</sup>Fundación Universitaria San Martín. San Juan de Pasto, Colombia.

<sup>e</sup>Unidad de Neonatología, Hospital Universitario Departamental de Nariño. San Juan de Pasto, Colombia.

Recibido: 01 de abril de 2024; Aceptado: 6 de noviembre de 2024

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El ductus arterioso persistente, una alteración frecuente en los neonatos prematuros, ha sido tratado farmacológicamente con ibuprofeno o indometacina en las pasadas décadas, sin embargo, desde 2011 se ha propuesto al paracetamol como una alternativa.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

El paracetamol / acetaminofén es un medicamento seguro, con una tasa no inferior a la indometacina e ibuprofeno para el cierre del ductus arterioso persistente en recién nacidos prematuros, y cuenta con una mejor relación costo / beneficio.

#### Resumen

El ductus arterioso es una estructura vascular vital en la vida fetal, sin embargo, su persistencia posterior al nacimiento se ha asociado con incremento de la morbilidad y mortalidad. Recientemente se ha propuesto al paracetamol como una alternativa para su cierre farmacológico, no obstante, se requiere información acerca de su perfil de seguridad y de efectividad. **Objetivo:** Evaluar la eficacia, seguridad y la relación costo-beneficio del paracetamol en neonatos para el cierre del ductus arterioso persistente. **Material y Método:** Revisión sistemática de acuerdo con la guía PRISMA, entre los años 2019 a 2023 en las bases de datos PubMed y Embase del uso de paracetamol en neonatos para el cierre del ductus arterioso persistente (DAP). **Resultados:** Se identificaron 210 estudios, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 36, los cuales se clasificaron en 7 categorías de análisis y descripción. La mayoría de los estudios cuenta con un número limitado de pacientes prematuros menores de 28 semanas, que presentan un alto porcentaje de DAP. Se concluye que el paracetamol tiene una eficacia para el cierre de DAP entre el 69% y 80%, disminuyendo cuando se

#### Palabras clave:

Conducto Arterioso Permeable;  
Paracetamol;  
Recién Nacido;  
Recién Nacido Prematuro;  
Farmacocinética

inicia el tratamiento en la segunda semana o posterior. **Conclusiones:** la evidencia científica actual demuestra que comparado con ibuprofeno e indometacina, el paracetamol tiene tasas de éxito similares en el cierre farmacológico del ductus persistente. Se observó un mejor perfil costo-beneficio y existen elementos que sugieren disminución de efectos adversos.

## Abstract

The ductus arteriosus is a vital vascular structure in fetal life, however, its persistence after birth has been associated with increased morbidity and mortality. Acetaminophen has recently been proposed as an alternative for its pharmacological closure, however, information about its safety and effectiveness profile is required. **Objective:** To evaluate the efficacy, safety, and cost-benefit ratio of acetaminophen in neonates for the closure of patent ductus arteriosus. **Material and Method:** Systematic review according to the PRISMA guidelines, between 2019 and 2023 in the PubMed and Embase databases of the use of acetaminophen in neonates for the closure of patent ductus arteriosus (PDA). **Results:** 210 studies were identified and, after applying the inclusion and exclusion criteria, 36 were selected, which were classified into 7 categories of analysis and description. Most studies have a limited number of premature patients under 28 weeks, who have a high percentage of PDA. It is concluded that acetaminophen has an efficacy for PDA closure between 69% and 80%, decreasing when treatment is started in the second week or later. **Conclusions:** Current scientific evidence shows that, compared to ibuprofen and indomethacin, acetaminophen has similar success rates in the pharmacological closure of the patent ductus. A better cost-benefit profile was observed, and some elements suggest a decrease in adverse effects.

## Keywords:

Patent Ductus Arteriosus; Acetaminophen; Newborn; Premature Newborn; Pharmacokinetics

## Introducción

El ductus arterioso es una estructura vascular que en la vida fetal conecta la arteria aorta con la arteria pulmonar y sirve para llevar la sangre oxigenada hacia la circulación sistémica sin pasar por el lecho vascular pulmonar<sup>1</sup> y luego del nacimiento su cierre separa la circulación sistémica de la pulmonar<sup>2</sup> siendo este un proceso complejo que involucra la disminución de la resistencia vascular pulmonar (RVP) y el incremento de la presión arterial de oxígeno, culminando en un cierre funcional en las primeras 24-48 horas (ausencia de flujo a través del ductus) y una posterior remodelación anatómica y cierre definitivo con fibrosis del ductus convirtiéndose en el ligamento arterioso<sup>3</sup>.

En los neonatos a término sanos el ductus se cierra en más del 90% en las primeras 48 horas y en cerca del 100% a los 4 días de vida, sin embargo, en los recién nacidos prematuros dicho cierre puede fracasar lo cual se denomina Ductus Arterioso Persistente (DAP) y su incidencia es inversamente proporcional a la edad gestacional (EG) reportándose hasta en un 80% de los menores de 27 semanas<sup>4-6</sup>. El DAP lleva a alteraciones hemodinámicas gracias al cortocircuito de izquierda a derecha asociándose a efectos adversos como: enterocolitis necrosante (ECN), displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía de la prematuridad (ROP), hemorragia ventricular, elevación de la mortalidad, entre otros<sup>7,8</sup>.

Su sospecha diagnóstica se realiza mediante signos clínicos como el soplo sistólico en “maquinaria”, precordio hiperdinámico, pulsos saltones, presión de pulso amplia, empeoramiento del estado respiratorio y se confirma usando ecocardiografía o la resonancia magnética con contraste de fase<sup>3</sup>.

El DAP se asocia a mayor morbilidad y mortalidad y las opciones actuales de tratamiento farmacológico aprobadas por la agencia de Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) son la indometacina y el ibuprofeno, que se han asociado a efectos adversos como mayor riesgo de ECN, perforación intestinal espontánea (PIE), y lesión renal aguda<sup>9</sup>. Recientemente se ha propuesto al paracetamol un analgésico con amplio uso en pediatría como una alternativa para el cierre del DAP. El paracetamol o acetaminofén produce el cierre de DAP a través de su efecto en múltiples vías bioquímicas siendo su principal sitio de acción a nivel del complejo de la prostaglandina H sintasa (PGHS) e inhibiendo la producción de la prostaglandina E2 (PGE2) al interferir con los sitios catalíticos de la PGHS<sup>10</sup>. A pesar de que el paracetamol es un medicamento más económico en comparación a sus alternativas y de uso extendido, este no ha sido aprobado por la FDA para el cierre del DAP, además existen preocupaciones acerca de su impacto en el neurodesarrollo<sup>3,9,11</sup>. El objetivo de esta revisión sistemática es evaluar la evidencia disponible sobre la eficacia y seguridad del paracetamol para el cierre del DAP en recién nacidos.

## Material y Método

### Tipo de estudio

Revisión sistemática de la literatura, siguiendo las etapas de la guía PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses)<sup>12</sup>.

### Criterios de elegibilidad

**Criterios de inclusión:** se incluyeron estudios originales, publicados desde 2019 hasta 2023, en idioma inglés o español, realizados en humanos, en los que se evaluó la efectividad, seguridad y relación costo-beneficio del paracetamol para el cierre del DAP en diferentes dosis y en comparación con sus alternativas farmacológicas: ibuprofeno o indometacina.

**Criterios de exclusión:** se excluyeron estudios tipo: reporte de caso, revisiones de literatura, revisiones sistemáticas, metaanálisis o protocolos. Además, se excluyeron los estudios en los cuales no se tuviera acceso al texto completo.

En la tabla 1 se registraron las características de los 36 estudios incluidos y posteriormente se agruparon en 7 categorías para su análisis.

**Fuentes de información y estrategia de búsqueda:** las bases de datos usadas para identificar los estudios fueron PubMed y Embase siendo los días de búsqueda el 24 y 25 de febrero de 2024 respectivamente. En cuanto a la estrategia se usaron los Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS o MeSH): Conducto Arterioso Permeable, Paracetamol o Acetoaminofén y sus respectivos descriptores en inglés: Patent Ductus Arteriosus, Acetaminophen, combinándolos con los operadores de búsqueda “AND” y “OR”, obteniéndose la siguiente estrategia de búsqueda “Patent Ductus Arteriosus AND Paracetamol”, que se usó en las 2 bases de datos, PubMed y Embase. Los filtros aplicados fueron: artículos publicados entre 2019 y 2023, en los idiomas español e inglés, humanos, y edad el periodo de recién nacidos. Se encontraron 98 artículos en la primera base de datos y 112 en la segunda. La identificación de los artículos fue realizada de manera independiente por 3 de los 4 autores usando la misma estrategia de búsqueda y un cuarto autor validó la igualdad de los 3 resultados.

### Selección de los estudios

Se identificaron 210 estudios, de los cuales se eliminaron 9 por duplicados y se incluyeron 201 artículos para revisión del resumen. Tras aplicar los criterios de inclusión se restaron 80 cuyo tema central no era la evaluación de la eficacia y seguridad del paracetamol o sus alternativas farmacológicas para el cierre del DAP, y aplicando los criterios de exclusión a los 121 artículos

restantes se seleccionaron 36 artículos para la presente revisión (figura 1). Este proceso se realizó de manera independiente por 2 investigadores y cuando hubo discrepancia se acudió a un tercero para resolverlo.

### Proceso de extracción de los datos

Los estudios seleccionados se organizaron de manera independiente por 2 autores y fueron verificados por un tercer autor, en Microsoft® Excel® versión 2401. Se extrajo la información acerca del autor, año de publicación, tipo de estudio y número de pacientes (tabla 1).

### Lista de datos

Dentro de los estudios seleccionados se buscaron los resultados para la tasa de cierre de DAP (con diferentes dosis y regímenes de tratamiento), efectos adversos a corto y largo plazo y la relación costo beneficio para paracetamol y sus alternativas farmacológicas.

### Registro y protocolo

Se realizó una búsqueda de protocolos de revisión sistemática en la base de registros Registro prospectivo internacional de revisiones sistemáticas-PROSPERO, y en la Biblioteca Cochrane, sin encontrar revisiones similares en curso. Se configuró un protocolo para la presente revisión, descrito en los archivos suplementarios (tabla suplementaria 1). No se realizó registro del protocolo y no se realizaron enmiendas a la información proporcionada en el protocolo.

## Resultados

El resumen de las características de los 36 estudios seleccionados se presenta en tabla 1. Estos fueron clasificados en 7 categorías posterior a su revisión completa por 3 autores, teniendo en cuenta que su tema principal de investigación es el cierre de DAP, tabla 2.

### Farmacodinámica (PK-PD)

En los últimos años se ha incrementado el uso de paracetamol a dosis “estándar” de 60mg/kg/día<sup>13</sup> para cierre de DAP, sin embargo, aún existen dudas acerca de la dosis adecuada. Un estudio usando un modelo de PK-PD tras la administración de paracetamol endovenoso a 20 neonatos reportó que dosis más bajas de entre 30 a 42,5 mg/kg/día permitía alcanzar la máxima respuesta para el cierre de DAP<sup>14</sup>, sin embargo, este estudio contó con solo 9 pacientes menores de 29 semanas de edad gestacional. En un estudio realizado por Sridharan y colaboradores se administró el medicamento vía endovenosa a 55 neonatos, con una dosis de 15 mg/kg cada 6 horas, y luego se usó un modelo PK-PD para evaluar la respuesta al tratamiento, comu-

Tabla 1. Características de los artículos incluidos en esta revisión

Autor / Año / País	Tipo de estudio	Objetivo	n	Edad gestacional en semanas	Ruta	Dosis / días	Hallazgos
Bouazza y cols, 2021, USA <sup>14</sup>	Modelo farmacocinético poblacional	Desarrollar un modelo farmacocinético poblacional para paracetamol e investigar la relación entre los niveles de exposición al paracetamol y el tiempo hasta la contracción del DAP	43	29 (27 - 30)*	IV	Carga: 20 mg/kg Mantenimiento: 7,5 mg/kg/6h por 4 días	La dosis planteada permite alcanzar la máxima respuesta de inhibición con respecto al tiempo de cierre del DAP.
Sridharan K y cols, 2021, Holanda <sup>15</sup>	Observacional, prospectivo	Determinar la probabilidad de cierre del DAP desde el primero al noveno día de tratamiento con paracetamol	55	28,4 (24,7 - 36,6)*	IV	20 mg/kg/6 h por 9 días	20 mg/kg/6 h puede tener mayor eficacia que 15mg/kg/6 h.
Guimaraes AFM y cols, 2019, India <sup>16</sup>	Observacional, retrospectivo	Reportar la experiencia con paracetamol en dosis bajas como alternativa al tratamiento del DAP	77	27,6 (24 - 32,3)*	IV	Carga: 25 mg/kg M: 15 mg/kg/12 h por 3-7 días	Las dosis bajas son una alternativa eficaz para el cierre del DAP.
Ghaderian M y cols, 2019, Irán <sup>17</sup>	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Comparar la eficacia del ibuprofeno oral y una dosis baja de paracetamol intravenoso en el tratamiento del DAP.	40	29 (26 - 34)*	IV	15 mg/kg/6 h por 2 días	El paracetamol en dosis bajas tiene una eficacia de 80% en el cierre del DAP.
Balasubramanian H y cols, 2023, Reino Unido <sup>18</sup>	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Comparar la eficacia del paracetamol intravenoso en dosis bajas y ciclo convencional para el cierre del DAP	102	26,4 (24,8 - 27,5)*	IV	Baja: 10 mg/kg/6 h por 3 días Convencional: 15 mg/kg/6 h por 5 días	En neonatos muy prematuros una dosis baja y corta versus la dosis convencional no es inferior para el cierre del DAP.
Cakir U y cols, 2021, Alemania <sup>19</sup>	Observacional, retrospectivo	Evaluar el efecto del paracetamol sobre el cierre del DAP, cuando se utiliza como bolo intermitente o infusión continua	137	27,6 (24 - 30)*	IV	Bolos: 15 mg/kg/6 h por 5 días Infusión continua: 60 mg/kg/día por 5 días	Los bolos siguen siendo el régimen más apropiado para el tratamiento del DAP.
Gover A y cols, 2022, USA <sup>20</sup>	Observacional, retrospectivo	Investigar el impacto de la vía de administración y la dosis acumulada del paracetamol sobre el cierre del DAP en prematuros	80	27 (25 - 28)*	IV Oral	15 mg/kg/6 h por 3-7 días	La administración oral como primera línea es más eficaz para cerrar el DAP que la vía IV.
Vakiliani M y cols, 2023, USA <sup>21</sup>	Ensayo clínico aleatorizado simple ciego	Comparar el efecto terapéutico y la seguridad del paracetamol oral y rectal sobre el DAP.	40	31,95 (30 - 35)*	Oral Rectal	> 1.000 g: 25 mg/kg seguido de 15 mg/kg/8 h por 3 días < 1.000 g: 15 mg/kg seguido de 7,5 mg/kg/8 h por 3 días	Sin diferencia en eficacia entre las dos rutas, ni en efectos secundarios.
Sridharan K y cols, 2021, Italia <sup>22</sup>	Observacional, prospectivo	Analizar la interacción farmacodinámica del uso concomitante de furosemina durante el tratamiento con paracetamol.	51	27,3 (2,3)**	IV	15 mg/kg/6 h por 3-7 días	No se observó ninguna influencia significativa en el tratamiento del DAP con paracetamol con uso concomitante de furosemina.
Schindler T y cols, 2021, Suiza <sup>23</sup>	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, paralelo	Investigar si la administración temprana de paracetamol reduce el número de bebés que requieren intervención por DAP.	58	Paracetamol: 26,6 (23,3 - 28,6)* Control: 26,5 (23,3 - 28,6)*	IV	IV: 15 mg/kg/6 h por 3-7 días Control: dextrosa al 5%	La administración de paracetamol en las primeras 6h de vida redujo el número de pacientes que requirieron intervención por DAP.
Soliman RM y cols, 2020, Egipto <sup>24</sup>	Observacional, prospectivo	Determinar la prevalencia de DAP en prematuros informar las complicaciones cardíacas y respiratorias y estudiar las estrategias de tratamiento y sus resultados	152	31,4 (2,2) **	IV	15 mg/kg/6 h por 3 días	Eficacia del 68,9% en cierre del DAP.

Sridharan K y cols, 2021, reino Unido <sup>25</sup>	Observacional, prospectivo	Describir la eficacia del paracetamol IV para el tratamiento del DAP.	55	27,8 (2,3)**	IV	15 mg/kg/6 h por 1-7 días	Eficacia del 78,2% en cierre del DAP.
Dimiati H y cols, 2020, Irán <sup>26</sup>	Observacional, prospectivo	Describir el uso de paracetamol IV para el cierre del DAP.	72	34,26 (28 - 40)*	IV	15 mg/kg/6 h por 3 días	Eficacia del 70,8% en cierre del DAP.
Vaidya R y cols, 2020, Reino Unido <sup>27</sup>	Cohorte, retrospectivo	Describir la eficacia del paracetamol en comparación con la indometacina para el tratamiento del DAP	43	Paracetamol: 26,5 (2,5)** Indometacina: 25,8 (2,2)**	IV	15 mg/kg/6 h por 3 días	Eficacia del 40% en cierre del DAP.
Kluckow M y cols, 2019, reino Unido <sup>28</sup>	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	Explorar la eficacia del paracetamol oral en el tratamiento luego de 2 semanas del DAP	55	Paracetamol: 27** Control: 27,1 **	Oral	< 32 semanas: 25 mg/kg seguido de 15 mg/kg/12 h por 5 días 32-36 semanas: 25 mg/kg seguido de 15 mg/kg/8 h por 5 días	El paracetamol muestra evidencia de mayor cierre del DAP que el placebo en pacientes con más de 14 días de vida.
Bai C y cols, 2023, USA <sup>29</sup>	Observacional, prospectivo	Evaluar el efecto los esteroides sobre la eficacia del paracetamol en el tratamiento del DAP	152	Esteroides antenatales: 32,56 (1,99)** No esteroides: 32,49 (1,92)**	IV	15 mg/kg/6 h por 3 días	Eficacia del 61,54% en cierre del DAP versus 11,76% en el grupo que no recibió esteroides antenatales.
Bouazza N y cols, 2024, Reino Unido <sup>30</sup>	Ensayo clínico fase 2	Evaluar la dosis mínima efectiva de paracetamol profiláctico para el cierre del DAP y su perfil de seguridad en prematuros entre las 23 y 26 semanas.	29	23-26	IV	1. 20 mg/kg seguido 7,5 mg/kg/6 h por 5 días 2. 25 mg/kg seguido de 10 mg/kg/6 h por 5 días 3. 30 mg/kg seguido de 12 mg/kg/6 h por 5 días 4. 35 mg/kg seguido de 15 mg/kg/6 h por 5 días	La dosis mínima efectiva para cerrar el DAP fue de 25mg/kg de carga y luego de 10 mg/kg/6 h durante 5 días
Höck M y cols, 2020, Reino Unido, Singapur <sup>31</sup>	Observacional, retrospectivo	Determinar la tasa de conducto arterioso persistente después de la administración profiláctica de paracetamol en dosis bajas	476	Paracetamol: 29,89 (2,18)** Control: 29,73 (2,12)**	IV	10 mg/kg/8 h por 24 horas	Se observó una tasa significativamente menor de DAP después de la administración profiláctica de paracetamol sin efectos adversos graves
Nguyen TT y cols, 2023, Suiza <sup>32</sup>	Cohorte, retrospectivo	Evaluar el impacto del paracetamol profiláctico en el tratamiento del DAP en prematuros extremos	58	25,1 (1,1)**	IV	20 mg/kg seguido de 7,5 mg/kg/6 h por 4 días	El paracetamol profiláctico para neonatos < 27 semanas en países de ingresos bajos y medianos no redujo la necesidad de tratamiento quirúrgico, el DAP sintomático, y otras morbilidades relacionadas con el DAP.
Cakir U y cols, 2021 <sup>30</sup> , Brasil <sup>33</sup>	Observacional, retrospectivo	Comparar la eficacia y los efectos secundarios de ibuprofeno y paracetamol para el cierre del DAP	270	Paracetamol: 28 (2,8)** Ibuprofeno: 28 (2)**	IV	Paracetamol: 15 mg/kg/6 h por 5 días Ibuprofeno: 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg/día por 2 días	El paracetamol fue tan eficaz como el ibuprofeno en el tratamiento del DAP hemodinámicamente significativo
Dani C y cols, 2021, Alemania <sup>34</sup>	Ensayo clínico aleatorizado simple ciego	Evaluar la eficacia y seguridad del paracetamol versus ibuprofeno para el tratamiento del DAP	101	Paracetamol: 28,2 (1,4)** Ibuprofeno: 28,4 (2)**	IV	Paracetamol: 15 mg/kg/6h por 3 días Ibuprofeno: 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg/día por 2 días	El paracetamol fue menos eficaz para cerrar el DAP hemodinámicamente significativo

Soni J y cols, 2020, India <sup>35</sup>	Observacional, retrospectivo	105	Indometacina: 31,77 (2,26)** Paracetamol: 32,14 (2,01)** Ibuprofeno: 31,42 (1,72)**	Oral IV Oral	Indometacina: 0,2 mg/kg por 3 dosis Paracetamol: 15 mg/kg/6h por 3 días Ibuprofeno: 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg/día por 2 días	El paracetamol fue tan eficaz como la indometacina y el ibuprofeno para el cierre del DAP hemodinámicamente significativo con un mejor perfil de seguridad.
Lu J y cols, 2019, USA <sup>36</sup>	Observacional, retrospectivo	255	Ibuprofeno: 28,6 (4,1)** Ibuprofeno: 28,6 (3,9)** Paracetamol: 28,1 (3,6)**	Oral Oral Oral	Ibuprofeno: 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg/día por 2 días Ibuprofeno: 10 mg/kg por 3 días Paracetamol: 15 g/kg/6h por 3 días	Las dosis altas de ibuprofeno oral se asociaron con una mejoría clínica más rápida y una mayor tasa de cierre del DAP comparado con paracetamol oral.
El-Farrash RA y cols, 2019, Reino Unido <sup>37</sup>	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	60	Ibuprofeno: 31,73 (1,98)** Paracetamol: 30,53 (1,55)**	Oral Oral	Ibuprofeno: 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg/día por 2 días Paracetamol: 15 mg/kg/6 h por 3 días	El paracetamol oral fue un tratamiento farmacológico de primera línea eficaz y bien tolerado para el DAP comparable con el ibuprofeno en términos de la tasa de cierre
Ghaderian M y cols, 2019, Irán <sup>38</sup>	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	42	Paracetamol: 30,35 (2,13)** Ibuprofeno: 30,8 (1,99)**	Oral	Paracetamol: 15 mg/kg/6h por 2 días Ibuprofeno: 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg/día por 2 días	No hubo diferencias significativas entre la efectividad del paracetamol y el ibuprofeno orales para cerrar el DAP
Kumar A y cols, 2020, USA <sup>39</sup>	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	161	Paracetamol: 28,7 (1,6)** Ibuprofeno: 28,7 (1,7)**	Oral Oral	Paracetamol: 15 mg/kg/6 h por 3 días Ibuprofeno: 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg/día por 2 días	El paracetamol oral no fue inferior al ibuprofeno oral para el cierre del DAP hemodinámicamente significativo.
Balachander B y cols, 2020, USA <sup>40</sup>	Ensayo clínico aleatorizado simple ciego	110	Paracetamol: 31,58 (2,9)** Ibuprofeno: 31,54 (2,9)**	Oral Oral	Paracetamol: 15 mg/kg/6 h por 2 días Ibuprofeno: 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg/día por 2 días	El paracetamol fue tan eficaz como el ibuprofeno para el cierre del DAP
Samadi M y cols, 2020, Turquía <sup>41</sup>	Ensayo clínico aleatorizado simple ciego	90	Paracetamol: 29 (2)** Ibuprofeno: 29 (2)**	Oral Oral	Paracetamol: 15 mg/kg/6 h por 3 días Ibuprofeno: 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg/día por 2 días	El paracetamol oral fue tan eficaz como el ibuprofeno oral en el cierre del DAP
Kimani S y cols, 2021, Canadá <sup>42</sup>	Cohorte, retrospectivo	140	Paracetamol: 25,7 (24,3, 27,4)* Ibuprofeno: 25,7 (24,9, 27,6)* Indometacina: 26,0 (24,7 - 27,5)* Paracetamol + Ibuprofeno: 26,1 (25,2, 26,8)*	Oral Oral Oral	Paracetamol: 15 mg/kg/6h por 7 días Ibuprofeno: 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg/día por 2 días Indometacina: 0,2 mg/kg por 3 dosis	La tasa de cierre del DAP no fue diferente entre la terapia combinada y la monoterapia. No se documentaron aumento de efectos adversos en el grupo de combinación.

Moghtaderi M y cols, 2020, Turquía <sup>43</sup>	Ensayo clínico aleatorizado	Determinar si la combinación de paracetamol con ibuprofeno es más eficaz que el uso individual de estos fármacos para tratar el DAP	154	Paracetamol: 30,98 (2,90)** Ibuprofeno: 31,14 (2,35)** Paracetamol + Ibuprofeno: 30,36 (2,39)**	IV  Oral	Paracetamol: 15 mg/kg/6h por 3 días Ibuprofeno: 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg/día por 2 días	El uso concomitante de paracetamol e ibuprofeno puede ser una opción eficaz para lograr el cierre del CAP
Bahrami R y cols, 2021, Reino Unido <sup>44</sup>	Observacional, prospectivo	Recopilar datos consistentes sobre la eficacia, seguridad y evaluación de la hepatotoxicidad del paracetamol intravenoso para el tratamiento del DAP	46	Paracetamol: 30,1 (25,5 - 36)*	IV	Paracetamol: 20 mg/kg/6 h por 4 días	Las dosis altas de paracetamol no fueron más efectivas que las dosis estándar, aunque sin efectos secundarios hepatotóxicos para el cierre del DAP
Zhong B y cols, 2023, USA <sup>45</sup>	Cohorte, retrospectivo	Evaluar los resultados tempranos del desarrollo neurológico de bebés prematuros extremos expuestos al paracetamol	242	Paracetamol: 26,2 (1,9)**  No expuestos a Paracetamol: 27,8 (1,7)**	IV	Paracetamol: acumulado 7,5 hasta 957,5 mg/kg  Subgrupo < 180 mg/k ≥ 180 mg/k	No se encontró una asociación significativa entre la exposición al paracetamol durante el periodo neonatal y el desarrollo neurológico adverso a corto plazo (3-4 meses de edad corregida)
Höck M y cols, 2023, USA <sup>46</sup>	Observacional, retrospectivo	Investigar el efecto de la administración profiláctica de paracetamol en dosis bajas para el cierre del DAP sobre el desarrollo neurológico en recién nacidos muy prematuros	345	Paracetamol: 30,0 (28,6; 31,3) <sup>+</sup>  No expuestos a Paracetamol: 30,7 (29,0; 31,5) <sup>+</sup>	IV	Paracetamol: 107 mg/kg (90 - 130) *	No se encontró deterioro del resultado psicomotor y mental a los 12 y 24 meses en bebés muy prematuros después de la administración profiláctica de paracetamol en dosis bajas
Juujärvi S y cols, 2021, Reino Unido <sup>47</sup>	Observacional, prospectivo	Evaluar las reacciones adversas a largo plazo de la administración temprana de paracetamol	1.552	Paracetamol: 34,9 (4,9)**  No expuestos a Paracetamol: 36,1 (4,3)**	IV	Paracetamol: 20 mg seguido de 7,5/kg/6 h	El paracetamol intravenoso administrado a recién nacidos no se asoció con trastornos infantiles en comparación con los bebés no expuestos durante el seguimiento de 5 años en niños nacidos prematuros
Juujärvi S y cols, 2022, Reino Unido <sup>48</sup>	Observacional, prospectivo	Estudiar los posibles efectos adversos a largo plazo de un ensayo temprano de tratamiento con paracetamol para el tratamiento de DAP	48	Paracetamol: 28,4 (2,36)**  No expuestos a paracetamol: 28,3 (2,06)**	IV	Paracetamol: 20 mg seguido de 7,5/kg/6 h por 4 días	La administración de paracetamol poco después del nacimiento no está asociada con consecuencias adversas comunes como asma, parálisis cerebral, epilepsia entre otras
Al-Shalibi S y cols, 2023, USA <sup>49</sup>	Evaluación costo-efectividad	Construir un modelo analítico de decisiones económicas integral basado en simulación para evaluar la rentabilidad entre diferentes formulaciones de ibuprofeno frente a indometacina y paracetamol como opciones de tratamiento de primera línea para el cierre del DAP	4.802	No reportado	Oral IV/ Oral IV	Paracetamol: 15-mg/kg/6 h por 3 días Ibuprofeno: 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg/día por 2 días Indometacina: 0,2 mg/kg por 3 dosis	El paracetamol oral fue rentable y dominante sobre las formulaciones de ibuprofeno oral e intravenoso.

DAP: ductus arterioso persistente; \*media (rango); \*\*media (desviación estándar; IV: Intravenoso.

nicando que una dosis mayor a lo habitual, de 20 mg/kg cada 6 horas proveía un mejor efecto terapéutico<sup>15</sup>. En un escenario clínico, un estudio observacional de tipo retrospectivo en 87 pacientes usó dosis entre 30 a 45 mg/kg/día, reportando una eficacia para el cierre del DAP del 62% en un primer ciclo<sup>16</sup>, mientras que en un ensayo clínico aleatorizado (ECA) con 40 pacientes se alcanzó una eficacia del 80% con dosis de 60 mg/kg/día<sup>17</sup>. Un ECA más reciente, publicado en 2023, con 102 pacientes y media de 26 semanas de EG comparó 40 mg/kg/día por 3 días versus 60mg/kg/día por 5 días reportando una eficacia del 92 y 94% respectivamente, por lo cual se concluyó que la dosis más baja y el curso más corto no fue inferior a la dosis convencional, y no existió diferencia significativa en la frecuencia de eventos adversos entre los 2 grupos<sup>18</sup>.

Respecto al método de infusión, un estudio comparó la administración de la dosis intermitente por bolos con la infusión continua por 5 días, mostrando un incremento en la frecuencia de efectos secundarios como ECN, DBP, necesidad de más días de oxígeno suplementario, ventilación mecánica y estancia hospitalaria con la administración por infusión continua<sup>19</sup>. En cuanto a la ruta de administración, un estudio retrospectivo encontró que la administración oral presentó mayor eficacia que la endovenosa con un porcentaje de cierre de 79% y 40% respectivamente<sup>20</sup>, mientras un ECA no encontró diferencias en el porcentaje de éxito de cierre, ni de efectos adversos al comparar la vía oral y la rectal<sup>21</sup>.

Otra controversia en la farmacodinámica es el uso concomitante en muchos neonatos prematuros de furosemida, la cual se ha asociado a liberación de PGE2. Un estudio prospectivo que comparó neonatos que recibieron paracetamol con los que recibieron paracetamol y furosemida no encontró diferencias estadísticamente significativas con un porcentaje de cierre de 70,4 y 87,5% respectivamente<sup>22</sup>.

### Eficacia en el cierre del DAP

La eficacia del cierre de DAP con paracetamol a dosis estándar en neonatos pretérminos reportó cifras entre 69%<sup>23,24</sup> y 80%<sup>25,26</sup>, disminuyendo el éxito de cierre cuando se iniciaba el tratamiento en la segunda y tercera semana, a 40 y 15% respectivamente<sup>27,28</sup>; la eficacia también se vio influenciada por los esteroides antena-

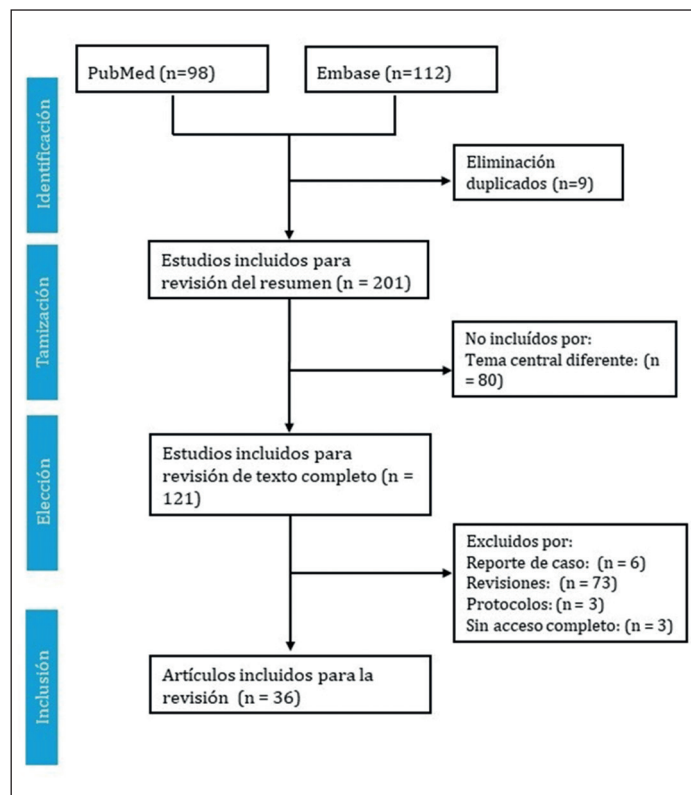


Figura 1. Algoritmo de selección de estudios siguiendo la guía PRISMA. Fuente: elaboración propia.

Tabla 2. Resumen de resultados del uso de paracetamol para cierre de DAP

Tipo de investigación	Número de artículos	Referencias
Farmacocinética y farmacodinámica	9	14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22.
Eficacia en el cierre del DAP	7	23, 24, 25, 26, 27, 28, 29.
Profilaxis de DAP	3	30, 31, 32.
Comparación de eficacia con ibuprofeno y/o indometacina	9	33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41.
Uso conjunto con ibuprofeno para cierre de DAP	2	42, 43.
Seguimiento de efectos adversos	5	44, 45, 46, 47, 48.
Relación costo: beneficio	1	49.
*Artículos sin acceso a texto completo	3	50, 51, 52.

DAP: ductus arterioso persistente.

tales, encontrando un cierre luego del tratamiento del 84% cuando se administraron esteroides antenatales versus 52% cuando no se recibieron<sup>29</sup>.

### Profilaxis de DAP

La dosis mínima efectiva para prevenir el DAP reportada fue 25 mg/kg de carga y luego 10 mg/kg/6 h por 5 días<sup>30</sup>. Un estudio retrospectivo en 2019 encontró menor incidencia de DAP a las 96 horas de vida, con 13,6% en el grupo de profilaxis comparado con 38,2% en el grupo control, y una reducción significativa en los desenlaces secundarios como DBP moderada a grave, ROP grave y sepsis tardía<sup>31</sup>. En un estudio más reciente en 2023, con pretérminos extremos (menores de 27 de EG), no se encontró reducción de la frecuencia de DAP sintomáticos, ni otras morbilidades relacionadas al mismo<sup>32</sup>.

### Comparación de eficacia con ibuprofeno y/o indometacina

Un estudio retrospectivo mostró que el paracetamol endovenoso fue igual de efectivo en el cierre del DAP que el ibuprofeno IV, 74,3% versus 72,8% en neonatos menores de 32 semanas<sup>33</sup>; un resultado similar fue encontrado en un ECA en el cual el paracetamol tuvo menor éxito en el cierre comparado con ibuprofeno, 52% versus 78%, pero cuando se analizó el desenlace compuesto de cierre completo o un DAP hemodinámicamente no significativo la eficacia fue similar, 81% en paracetamol y 90% en ibuprofeno<sup>34</sup>; cuando se comparó su administración endovenosa con el ibuprofeno o con la indometacina oral, un ECA concluyó que el paracetamol era igual de efectivo con un mejor perfil de seguridad<sup>35</sup>.

En cuanto al uso de paracetamol oral, un estudio retrospectivo reportó menor eficacia cuando se comparó con dosis habituales o más altas de ibuprofeno, 37,9%, 63,8% y 71,7% respectivamente<sup>36</sup>; no obstante, la evidencia derivada de 5 ECAs indica que el paracetamol oral no fue inferior en el cierre del DAP comparado con el ibuprofeno oral, variando su eficacia para un primer ciclo entre 64 a 82,3% versus 65 a 91% para el ibuprofeno, y para un segundo ciclo de cierre de entre 83,3% a 95,4% versus 71,4% a 94% para el ibuprofeno<sup>37-41</sup>.

### Uso conjunto con ibuprofeno

No se encontraron diferencias estadísticas significativas al comparar la eficacia para cierre de DAP en un estudio retrospectivo usando indometacina, ibuprofeno, paracetamol o una combinación de los dos últimos<sup>42</sup>, lo cual fue confirmado por un ECA donde no existieron diferencias al comparar el uso de paracetamol, ibuprofeno o su uso conjunto, resultando en un porcentaje de eficacia de cierre para un primer ciclo

de tratamiento de 76,1%, 76,4%, y 78,9% ( $p = 0,97$ ), aunque al administrar un segundo ciclo a los casos sin cierre del DAP se reportó mayor éxito con el uso combinado, siendo del 100%, comparado con paracetamol 43,7% e ibuprofeno 62,5%<sup>43</sup>, sin reportarse un incremento de los efectos adversos al usar una combinación de medicamentos.

### Seguimiento de efectos adversos

Al evaluar los efectos adversos a corto plazo, no se encontraron efectos hepatotóxicos al comparar dosis de 10 mg/kg con 20 mg/kg cada 6 horas<sup>44</sup>; tampoco se encontró asociación significativa entre la exposición al paracetamol en prematuros extremos y alteraciones neurológicas evaluadas entre los 3 a 4 meses de vida como parálisis cerebral, puntaje en la escala de evaluación neurológica de Hammersmiths, ni en la escala de evaluación general del movimiento de Prechtl<sup>45</sup>, hallazgos que fueron respaldados por estudios que no encontraron alteraciones en la evaluación psicomotora o mental a los 12 y 24 meses usando la escala de Bayley en neonatos que recibieron paracetamol de manera profiláctica para DAP<sup>46</sup>. Finalmente, en el seguimiento a 5 años no se confirmaron asociaciones con alteraciones neurológicas como autismo, o parálisis cerebral, en los pacientes expuestos a paracetamol en el periodo neonatal<sup>47,48</sup>.




### Relación costo: beneficio

Al comparar la relación costo-beneficio de administrar Indometacina, Ibuprofeno o paracetamol para cierre de DAP usando un modelo de simulación económica, se encontró que el paracetamol oral es superior a la indometacina y también frente al ibuprofeno oral en 75,2% y endovenoso en un 61,6% de los casos; además se reportó una diferencia de costo de aproximadamente 1923 USD y de 4670 USD a favor del paracetamol en comparación con la terapia con ibuprofeno oral y endovenoso respectivamente<sup>49</sup>.

### Evaluación del riesgo de sesgo

La evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos incluidos se encuentra resumida en la figura 2, observándose sesgos principalmente en el cegamiento de los participantes, el personal y el evaluador de los resultados. Específicamente en la evaluación de riesgo de sesgos se encontró que en el estudio de Kluckow y colaboradores<sup>28</sup> se admitieron pacientes con múltiples dosis previas de antiinflamatorios no esteroideos lo cual podría haber resultado en la selección de un grupo de neonatos con una respuesta alterada al tratamiento farmacológico. En el estudio de Kumar y colaboradores<sup>39</sup> a pesar de reportarse que no hubo diferencia en los efectos adversos, el estudio de éstos no fue planteado como un objetivo inicial del ensayo.

	A	B	C	D	E	F	G
Ghaderian 2019 <sup>(17)</sup>	-	+	+	X	+	+	+
Balasubramanian 2023 <sup>(18)</sup>	+	+	+	+	-	+	+
Vakiliyaminini 2023 <sup>(21)</sup>	+	-	-	X	+	+	+
Schindler 2021 <sup>(23)</sup>	-	+	+	+	+	+	+
Kluckow 2019 <sup>(28)</sup>	+	+	+	+	X	+	X
Dani 2021 <sup>(34)</sup>	+	+	X	-	+	+	+
El-Farrash 2019 <sup>(37)</sup>	-	+	+	+	+	+	-
Ghaderian 2019 <sup>(38)</sup>	-	+	-	X	+	+	-
Kumar 2020 <sup>(39)</sup>	+	+	+	+	+	+	-
Balachander 2020 <sup>(40)</sup>	+	+	X	+	+	+	-
Samadi 2020 <sup>(41)</sup>	+	-	X	X	+	+	+
Moghtaderi 2020 <sup>(43)</sup>	+	-	X	X	+	+	-

 Bajo riesgo de sesgo  
 Riesgo de sesgo no claro  
 Alto riesgo de sesgo

**Figura 2.** Resumen de la evaluación del riesgo de sesgo. A: Generación de aleatorización (sesgo de selección). B: Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección). C: Cegamiento de los participantes y el personal (sesgo de rendimiento). D: Cegamiento del evaluador de los resultados (sesgo de detección). E: Datos de los resultados incompletos (sesgo de deserción). F: Informe selectivo (sesgo de informe). G: Otros sesgos.

## Discusión

Desde el primer reporte en el cual se usó paracetamol para el cierre del DAP hace más de una década, se ha extendido su uso y se ha incrementado el interés en su farmacocinética y farmacodinámica<sup>53,54</sup>.

Actualmente a pesar de que en la mayoría de ECAs se usa una dosis de 15 mg/kg/ cada 6 horas como dosis “estándar”, no existe una dosis unificada soportada en la evidencia<sup>13,55</sup>. En nuestra revisión la evidencia sugiere que dosis de hasta de 40 mg/kg son igual de efectivas que dosis mayores, sin embargo, cuando se baja de este límite se disminuye la tasa de cierre<sup>16,18</sup>, por lo cual es prioritario realizar estudios prospectivos que busquen la relación entre diferentes dosis menores, con la concentración sanguínea de paracetamol y su perfil de seguridad a corto y largo plazo. Respecto a la forma de administración, los bolos intermitentes parecen ser el método con mayor éxito y menores efectos adversos según lo encontrando en el estudio realizado por Cakir y colaboradores<sup>19</sup>, hallazgos acordes con otro estudio más reciente, sin embargo, en los dos casos los resultados son derivados de estudios retrospectivos con limitación por el tamaño de las muestras y deben ser analizados con cautela<sup>56</sup>.

A pesar de las preocupaciones del incremento de la PGE2 mediado por la furosemida<sup>57</sup> y su posible interacción con el paracetamol, un estudio incluido en esta

revisión no encontró reducción de la eficacia al usar este diurético junto al paracetamol para cierre DAP en neonatos pretérminos<sup>22</sup>, lo cual concuerda con los resultados de un estudio descriptivo de 2018 que incluyó 43.576 neonatos en el cual el uso de furosemida no incrementó el riesgo de DAP<sup>57</sup>.

La evidencia encontrada en esta revisión sugiere que el paracetamol es efectivo para el cierre del DAP y el porcentaje de éxito es mayor cuando se administra en la primera semana de vida, cuando se aplicó un curso completo de esteroides antenatales, o cuando los recién nacidos recibieron profilaxis con paracetamol para DAP; por otro lado, la efectividad disminuye cuando se administra paracetamol en la segunda o tercera semana de vida. También, la evidencia reportada demostró que el paracetamol no es inferior al ibuprofeno o indometacina para el cierre del DAP y que el uso conjunto con ibuprofeno no demostró mayor éxito en un primer ciclo, todos estos hallazgos son similares a los reportados por un metaanálisis de ECAs y ensayos cuasi-experimentales de 2022<sup>13</sup>. Aunque se debe tener cautela con estos hallazgos especialmente en prematuros extremos donde el número de pacientes estudiados ha sido menor y se han reportado resultados diferentes, por ejemplo en un estudio tipo cohorte retrospectiva publicado en 2024 que comparó el uso de paracetamol versus ibuprofeno o indometacina incluyendo cerca de 1.900 neonatos se reportó

un incremento al alta hospitalaria de la necesidad de cierre del DAP por vía quirúrgica o por cateterismo con paracetamol RR 1,63 (95% IC 1,32-2,01), sin embargo, existió una diferencia notable en el número de pacientes analizados siendo 358 para el grupo de solo paracetamol y 1.233 en el grupo de solo ibuprofeno o indometacina, además en el análisis ajustado por variables no se tuvo en cuenta algunas relevantes como la hipertensión gestacional<sup>59</sup>.

La seguridad del paracetamol para el cierre del DAP es aún un tema de debate<sup>60</sup>, en nuestra revisión no encontramos evidencia de que su uso se asocie a efectos adversos hepáticos, ni tampoco que incremente la frecuencia de alteraciones neurológicas en prematuros con seguimiento a corto y mediano plazo de ECAs<sup>44-48</sup>. En 2 metaanálisis recientes de 2022 tampoco se reportó incremento de la mortalidad cuando se comparó con ibuprofeno o indometacina, inclusive mostrando reducción de ECN frente a indometacina y de oliguria frente a ibuprofeno<sup>13,61</sup>. También es llamativo que en el estudio reciente publicado por Jensen y Colaboradores<sup>59</sup> se reportó inicialmente un incremento del riesgo de mortalidad antes del alta, sin embargo, cuando se tuvieron en cuenta los factores posnatales en los análisis no se mantuvo este hallazgo y finalmente los autores concluyeron que no hubo asociación con el uso de paracetamol comparado con Ibuprofeno o indometacina con el desenlace compuesto de muerte o DBP en prematuros extremos.

### Limitaciones

La principal limitación de nuestro estudio radica en el reducido número de neonatos menores de 28 semanas de edad gestacional o menores de 1000 gramos de peso incluidos en los estudios seleccionados, lo cual

se resalta en las limitaciones de la mayoría de los ensayos clínicos de esta revisión. También cabe resaltar que pesar de que se encontró una mejor relación costo-beneficio a favor del paracetamol esta fue analizada solo en un estudio de nuestra búsqueda.

### Conclusiones

Al analizar los estudios seleccionados para esta revisión se puede concluir que la evidencia científica para el uso de paracetamol en el cierre de DAP es cada vez mayor, y que este se convierte en una alternativa frente a ibuprofeno e indometacina, ya que sus tasas de éxito son similares y cuenta con diferentes posibles rutas de administración como la endovenosa, oral o rectal; también presenta una mejor relación costo-beneficio lo cual es especialmente relevante en los países no industrializados con menos recursos económicos. Otra ventaja es que a pesar de las preocupaciones iniciales de sus efectos adversos, la evidencia disponible no ha encontrado un incremento de éstos comparando su uso con ibuprofeno o indometacina y hay hallazgos que sugieren una disminución. Sin embargo, consideramos que es prioritario el desarrollo de estudios clínicos controlados con un mayor número de casos y en especial en prematuros extremos que lleven a una estandarización en la dosis de su uso y en la confirmación de la ausencia de efectos adversos a largo plazo especialmente los neurológicos.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

### Referencias

- Gillam-Krakauer M, Mahajan K. Patent Ductus Arteriosus. StatPearls Publishing 2023.
- Gleason CA, Juul SE. Avery's diseases of the newborn. 10a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Elsevier - Health Sciences Division 2021.
- Sawyer T, Gleason CA, editores. Avery's diseases of the newborn. 11a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Elsevier - Health Sciences Division 2023.
- Clyman RI. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Semin Perinatol.* 2018;42(4):235-42. doi.org/10.1053/j.semperi.2018.05.006
- Backes CH, Hill KD, Shelton EL, et al. Patent ductus arteriosus: A contemporary perspective for the pediatric and adult cardiac care provider. *J Am Heart Assoc.* 2022;11(17). doi.org/10.1161/jaha.122.025784
- Iwashima S, Satake E, Uchiyama H, et al. Closure time of ductus arteriosus after birth based on survival analysis. *Early Hum Dev.* 2018;121:37-43. doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2018.05.003
- 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.* 2020;2:CD003481. doi.org/10.1002/14651858.CD003481.pub8
- Kösteci YE, Erdeve Ö. Patent ductus arteriosus (PDA): Recent recommendations for to close or not to close. *Global Pediatrics.* 2024;7(100128):100128. doi.org/10.1016/j.gped.2023.100128
- Parkerson S, Philip R, Talati A, et al. Management of patent ductus arteriosus in premature infants in 2020. *Front Pediatr.* 2020;8:590578. Disponible en: doi.org/10.3389/fped.2020.590578
- Angelis D, Savani RC, Jagarapu J, et al. Part I. Mechanisms of actions and metabolism of acetaminophen related to the neonatal brain. *Early Hum Dev.* 2021;159:105406. doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2021.105406
- Angelis D, Jagarapu J, Wan-Huen P, et al. Part II. Acetaminophen and closure of ductus arteriosus in the newborns: Mechanisms of action, clinical studies, safety and efficacy. *Early Hum Dev.* 2021;159(105407):105407. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2021.105407

12. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021;74(9):790-9. doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.010
13. Jasani B, Mitra S, Shah PS. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;12(12):CD010061. doi.org/10.1002/14651858.CD010061.pub5
14. Bouazza N, Treluyer J-M, Foissac F, et al. Pharmacokinetics of intravenous paracetamol (acetaminophen) and ductus arteriosus closure after premature birth. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;110(4):1087-95. doi.org/10.1002/cpt.2380
15. Sridharan K, Ansari EA, Mulubwa M, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of acetaminophen in preterm neonates with hemodynamically significant patent ductus arteriosus. *Eur J Pharm Sci* 2021;167(106023):106023. doi.org/10.1016/j.ejps.2021.106023
16. Guimarães AFM, Araújo FDR, Meira ZMA, et al. Acetaminophen in low doses for closure of the ductus arteriosus of the premature. *Ann Pediatr Cardiol*. 2019;12(2):97-102. doi.org/10.4103/apc.apc\_42\_18
17. Ghaderian M, Armanian AM, Sabri MR, et al. Low-dose intravenous acetaminophen versus oral ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in premature neonates. *J Res Med Sci*. 2019;24(1):13. doi.org/10.4103/jrms.JRMS\_631\_17
18. Balasubramanian H, Jain V, Bhalgat P, et al. Low dose paracetamol for management of patent ductus arteriosus in very preterm infants: a randomised non-inferiority trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2023;108(2):130-5. doi.org/10.1136/archdischild-2022-323781
19. Cakir U, Tayman C, Karacaglar NB, et al. Comparison of the effect of continuous and standard intermittent bolus paracetamol infusion on patent ductus arteriosus. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):433-40. doi.org/10.1007/s00431-020-03822-1
20. Gover A, Levy PT, Rotschild A, et al. Oral versus intravenous paracetamol for patent ductus arteriosus closure in preterm infants. *Pediatr Res*. 2022;92(4):1146-52. doi.org/10.1038/s41390-022-01944-w
21. Vakiliamini M, Daryoushi H, Babai H, et al. Comparison of therapeutic effect and safety of oral and rectal use of acetaminophen on patent ductus arteriosus in preterm infants: Clinical randomized trial. *Glob Pediatr Health*. 2023;10:2333794X231152116. doi.org/10.1177/2333794X231152116
22. Sridharan K, Al Madhoob A, Al Jufairi M, et al. Intravenous frusemide does not interact pharmacodynamically with acetaminophen in critically ill preterm neonates with patent ductus arteriosus. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(3):1612-5. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.26355/eurrev\\_202102\\_24871](http://dx.doi.org/10.26355/eurrev_202102_24871)
23. Schindler T, Smyth J, Bolisetty S, et al. Early PARacetamol (EPAR) trial: A randomized controlled trial of early paracetamol to promote closure of the ductus arteriosus in preterm infants. *Neonatology* 2021;118(3):274-81. doi.org/10.1159/000515415
24. Soliman RM, Mostafa FA, Abdelmassih A, et al. Patent ductus arteriosus in preterm infants; experience of a tertiary referral neonatal intensive care unit: prevalence, complications, and management. *Gaz Egypt Paediatr Assoc*. 2020;68(1). doi.org/10.1186/s43054-020-00046-8
25. Sridharan K, Al Jufairi M, Al Ansari E, et al. Intravenous acetaminophen (at 15 mg/kg/dose every 6 hours) in critically ill preterm neonates with patent ductus arteriosus: A prospective study. *J Clin Pharm Ther*. 2021;46(4):1010-9. doi.org/10.1111/jcpt.13384
26. Dimiati H, Darussalam D, Firmansyah I. Intravenous Paracetamol and Patent Ductus Arteriosus Closure. *Iran J Neonatol*. 2020;11(1):31-5. doi.org/10.22038/ijn.2020.39771.1636
27. Vaidya R, Wilson D, Paris Y, et al. Use of acetaminophen for patent ductus arteriosus treatment: a single center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(16):2723-9. doi.org/10.1080/14767058.2018.1559810
28. Kluckow M, Carlisle H, Broom M, et al. A pilot randomised blinded placebo-controlled trial of paracetamol for later treatment of a patent ductus arteriosus. *J Perinatol*. 2019;39(1):102-7. doi.org/10.1038/s41372-018-0247-z
29. Bai C, Meng F, Wu H, et al. Effect of fetal lung maturation on the efficacy of acetaminophen for premature infants with patent ductus arteriosus. *Medicine (Baltimore)* 2023;102(24):e34011. doi.org/10.1097/md.00000000000034011
30. Bouazza N, Cambonie G, Flamant C, et al. Prophylactic intravenous acetaminophen in extremely premature infants: Minimum effective dose research by Bayesian approach. *Paediatr Drugs*. 2024;26(1):83-93. doi.org/10.1007/s40272-023-00602-w
31. Höck M, Brunner B, Rier V, et al. Prophylactic low-dose paracetamol administration associated with lowered rate of patent ductus arteriosus in preterm infants - Impact on outcome and pain perception. *Pediatr Neonatol*. 2020;61(1):84-91. doi.org/10.1016/j.pedneo.2019.06.011
32. Nguyen TT, Nguyen DTN, Pham TTT, et al. Prophylaxis of patent ductus arteriosus with paracetamol in extremely low gestational age newborns (ELGANs): A single-institution observational study in Vietnam. *Children (Basel)*. 2023;10(12):1934. doi.org/10.3390/children10121934
33. Cakir U, Tayman C. What Should be the First-line Treatment for the Closure of Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants? *Arq Bras Cardiol*. 2022;118(3):548-55. doi.org/10.36660/abc.20201361
34. Dani C, Lista G, Bianchi S, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2021;180(3):807-16. doi.org/10.1007/s00431-020-03780-8
35. Soni J, Meena V, Meena D, et al. Comparison of the efficacy and safety of indomethacin, ibuprofen, and paracetamol in the closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates - A randomized controlled trial. *Ann Pediatr Cardiol* 2020;13(2):130. doi.org/10.4103/apc.apc\_115\_19
36. Lu J, Li Q, Zhu L, et al. Oral ibuprofen is superior to oral paracetamol for patent ductus arteriosus in very low and extremely low birth weight infants. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(31):e16689. doi.org/10.1097/md.00000000000016689
37. El-Farrash RA, El Shimy MS, El-Sakka AS, et al. Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019;32(21):3647-54. doi.org/10.1080/14767058.2018.1470235
38. Ghaderian M, Barekatin B, Dardashty A. Comparison of oral acetaminophen with oral ibuprofen on closure of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm neonates. *J Res Med Sci*. 2019;24(1):96. doi.org/10.4103/jrms.jrms\_197\_19
39. Kumar A, Gosavi RS, Sundaram V, et al. Oral paracetamol vs oral ibuprofen in patent ductus arteriosus: A randomized, controlled, noninferiority trial. *J Pediatr*. 2020;222:79-84.e2. doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.058
40. Balachander B, Mondal N, Bhat V, et al. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms - a prospective randomized clinical trial. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(9):1587-92. doi.org/10.1080/14767058.2018.1525354
41. Samadi M, Mirnia K, Nabaie Z, et al. Comparison of oral paracetamol with

- oral ibuprofen in closing patent ductus arteriosus in premature neonates: A randomized controlled trial. *Crescent J Med Biol Sci.* 2020;9(2):98-103. doi.org/10.34172/cjmb.2022.17
42. Kimani S, Surak A, Miller M, et al. Use of combination therapy with acetaminophen and ibuprofen for closure of the patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Paediatr Child Health.* 2021;26(4):e177-83. doi.org/10.1093/pch/pxaa057
  43. Moghtaderi M. Positive tendency toward synchronous use of acetaminophen and ibuprofen in treating patients with patent ductus arteriosus. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2020; doi.org/10.5543/ tkda.2020.03902
  44. Bahrami R, Ezzatabadi A, Mehdizadegan N, et al. Does high dose intravenous acetaminophen affect liver function for PDA closure in premature neonate? *Ital J Pediatr.* 2021;47(1). doi.org/10.1186/s13052-020-00940-2
  45. Zhong B, Tan K, Razak A, et al. Early neurodevelopmental outcomes of extreme preterm infants exposed to paracetamol: a retrospective cohort study. *Pediatr Res.* 2023;94(5):1714-9. doi.org/10.1038/s41390-023-02649-4
  46. Höck M, Sappler M, Hammerl M, et al. Prophylactic low dose paracetamol for ductal closure and neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Acta Paediatr.* 2023;112(8):1706-14. doi.org/10.1111/apa.16806
  47. Juujärvi S, Saarela T, Pokka T, et al. Intravenous paracetamol for neonates: long-term diseases not escalated during 5 years of follow-up. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2021;106(2):178-83. doi.org/10.1136/archdischild-2020-319069
  48. Juujärvi S, Saarela T, Hallman M, et al. Trial of paracetamol for premature newborns: five-year follow-up. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2022;35(25):5210-2. doi.org/10.1080/14767058.2021.1875444
  49. Al-Shaibi S, Abushanab D, Abounahia F, et al. Cost-effectiveness analysis of ibuprofen versus indomethacin or paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Curr Probl Cardiol* 2023;48(9):101751. doi.org/10.1016/j.cpcardiol.2023.101751
  50. Deveci MF, Kaya H, Yurttutan S, et al. Combined (dual) drug therapy for the treatment of patent ductus arteriosus: last approach prior to ligation. *Cardiol Young.* 2023;33(8):1312-5. doi.org/10.1017/s1047951122003699
  51. Elbayiyev S, Canpolat FE, Kadıo lu im ek G, et al. Long term neurodevelopmental outcomes in very low birth weight infants with and without patent ductus arteriosus: A retrospective case control observational study. *Child Care Health Dev.* 2022;48(5):862-8. doi.org/10.1111/cch.12997
  52. Castaldo MP, Neary E, Bischoff AR, et al. Rectal acetaminophen improves shunt volume and reduces patent ductus arteriosus ligation in extremely preterm infants. *Am J Perinatol.* 2023;40(11):1223-31. doi.org/10.1055/s-0041-1735214
  53. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, et al. Ductal closure with paracetamol: A surprising new approach to patent ductus arteriosus treatment. *Pediatrics.* 2011;128(6):e1618-21. doi.org/10.1542/peds.2011-0359
  54. Wright CJ, McCulley DJ, Mitra S, et al. Acetaminophen for the patent ductus arteriosus: has safety been adequately demonstrated? *J Perinatol.* 2023;43(10):1230-7. doi.org/10.1038/s41372-023-01697-2
  55. Manalastas M, Zaheer F, Nicoski P, et al. Acetaminophen therapy for persistent patent ductus arteriosus. *Neoreviews.* 2021;22(5):e320-31. doi.org/10.1542/neo.22-5-e320
  56. Comparative study of the efficacy of oral and continuous versus intermittent infusion of paracetamol on closure of patent ductus arteriosus. *Al-Azhar J Pediatr.* 2023;26(2):3263-73. doi.org/10.21608/azjp.2023.297270
  57. Thompson EJ, Greenberg RG, Kumar K, et al. Association between furosemide exposure and patent ductus arteriosus in hospitalized infants of very low birth weight. *J Pediatr* 2018;199:231-6. doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.03.067
  58. Mitra S, Weisz D, Jain A, et al. Management of the patent ductus arteriosus in preterm infants. *Paediatr Child Health* 2022;27(1):63-63. doi.org/10.1093/pch/pxab085
  59. Jensen EA, DeMauro SB, Rysavy MA, et al. Acetaminophen for patent ductus arteriosus and risk of mortality and pulmonary morbidity. *Pediatrics.* 2024;154(2). doi.org/10.1542/peds.2023-065056
  60. Gupta A, Mukherjee A. Do we know how to treat PDA with paracetamol? Current evidence on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of paracetamol for hsPDA closure in extreme preterm infants. *Infantjournal.co.uk.* 221;17:186-93 [citado el 2 de febrero de 2024].
  61. Katsaras DN, Katsaras GN, Chatziravdeli VI, et al. Comparative safety and efficacy of paracetamol versus non steroidal anti inflammatory agents in neonates with patent ductus arteriosus: A systematic review and meta analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(7):3078-100. doi.org/10.1111/bcp.15291