

Marta Sánchez Morillo

**TRATAMIENTO DE LA PERSISTENCIA DUCTUS
ARTERIOSUS EN RECIEN NACIDOS PREMATUROS:
REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS**

Trabajo Fin de Grado

Dirigido por Dr. Joaquín Escribano Subías

Grado en Medicina



UNIVERSITAT
ROVIRA I VIRGILI

Reus

2022

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	8
1.1. Definición.....	8
1.2. Incidencia	8
1.3. Fisiopatología	8
1.4. Clínica	9
1.4.1. Complicaciones	9
1.5. Diagnóstico.....	10
1.6. Tratamiento	10
1.6.1. Métodos invasivos	10
1.6.2. Métodos farmacológicos.....	11
2. OBJETIVOS	13
3. MATERIAL Y MÉTODOS	14
3.1. Métodos de búsqueda	14
3.2. Criterios de selección de estudios.....	15
3.3. Evaluación riesgo de sesgos	15
3.4. Grado de evidencia y fuerza de las recomendaciones.....	16
3.5. Resultados evaluados.....	17
3.6. Estudio estadístico.....	17
4. RESULTADOS	19
4.1. Selección de estudios	19
4.2. Síntesis y análisis de los estudios incluidos	21
4.2.1. Arif 2021	21
4.2.2. Shahmirzadi G 2021	22
4.2.3. Dani C 2021.....	24
4.2.4. Kumar A 2020.....	26
4.2.5. El-Farrash 2019.....	28
4.2.6. Meena V 2020	30
4.2.7. Davidson JM 2021	32
4.2.8. Ghaderian M 2019.....	34
4.2.9. Ghaderian M 2019.....	35
4.2.10. Balachander 2018.....	37
4.2.11. Ohlsson A 2020	39
4.3. Resultados principales metaanálisis	40
4.3.1. Cierre primario PDA.....	41
4.3.2. Enterocolitis necrotizante.....	42
5. DISCUSIÓN	44

5.1. Limitaciones.....	45
6. CONCLUSIONES.....	46
ANEXOS	47
ANEXO 1. Estudios clínicos excluidos.....	48
ANEXO 2. Tabla de síntesis Arif 2021.....	48
ANEXO 3. Tabla de síntesis Shahmirzadi G 2021	49
ANEXO 4. Tabla de síntesis Dani C 2021	50
ANEXO 5. Tabla de síntesis Kumar A 2020	51
ANEXO 6. Tabla de síntesis El-Farrash RA 2019.....	52
ANEXO 7. Tabla de síntesis Meena V 2020	53
ANEXO 8. Tabla de síntesis Davidson JM 2021	54
ANEXO 9. Tabla de síntesis Ghaderian M 2019.....	56
ANEXO 10. Tabla de síntesis Ghaderian M 2019.....	56
ANEXO 11. Tabla de síntesis Balachandor 2018	57
ANEXO 12. Tabla de síntesis Ohlsson A 2020.....	58
BIBLIOGRAFÍA.....	60

RESUMEN

Introducción. El cierre funcional del ductus arterioso en un recién nacido (RN) a término sano ocurre poco después del nacimiento. El término persistencia del ductus arterioso (PDA) se refiere a la falta de cierre y la permeabilidad continua del conducto fetal. En RN prematuros es frecuente que el conducto no se cierre y requieran un tratamiento médico o quirúrgico. Tradicionalmente, se recomienda como la indometacina y el ibuprofeno, pero el paracetamol parece ser una alternativa prometedora con posiblemente menos efectos adversos.

Objetivo. Evaluar la eficacia y seguridad del paracetamol frente a otros AINE como ibuprofeno e indometacina para el cierre del ductus arteriosus.

Material y métodos. Se realizó la búsqueda en *Clinical Queries* de Pubmed y el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL). Se incluyó ensayos controlados aleatorios (ECA), revisiones sistemáticas (RS) y guías de práctica clínica (GPC) desde 2017 que comparaban paracetamol e inhibidores no selectivos de la COX en pacientes pretérmino con PDA. Los resultados primarios analizados fueron el cierre primario del ductus arteriosus. Por otro lado, los resultados secundarios fueron el riesgo de sufrir enterocolitis necrotizante (ECN). Estas variables fueron analizadas mediante un metaanálisis siguiendo el modelo de efectos fijos (*Mantel-Haenszel*) y el modelo de efectos aleatorios (*DerSimonian-Laird*).

Resultados. Según los criterios de selección establecidos, se incluyeron 10 ECA y 1 RS: Arif 2021, Shahmirzadi G 2021, Dani C 2021, Davidson JM 2021, Kumar A 2020, Meena V 2020, El-Farrash RA 2019, Ghaderian M 2019, Ghaderian M 2019, Balachandor 2018 y Ohlsson A 2020. En cuanto al cierre primario del ductus arteriosus con paracetamol frente ibuprofeno e indometacina se obtuvieron los siguientes resultados OR 0.95; IC 95% (0.68-1.34); $p=0.773$. No hubo diferencias significativas entre paracetamol y AINE. Respecto al riesgo de sufrir ECN se obtuvieron los siguientes resultados OR 1.02; IC 95% (0.63-1.66); $p=0.935$. No hubo diferencias significativas entre paracetamol y AINE.

Conclusiones. El paracetamol parece ser tan eficaz como el ibuprofeno o la indometacina para el cierre primario de PDA con menor frecuencia de efectos adversos pues presenta menor riesgo de sangrado gastrointestinal y niveles menores de creatinina.

Palabras claves. Persistencia ductus arteriosus, paracetamol, ibuprofeno, indometacina, enterocolitis necrotizante

ABSTRACT

Introduction. Functional closure of the ductus arteriosus in a healthy term neonates occurs shortly after birth. The term persistent ductus arteriosus (PDA) refers to the lack of closure and continued patency of the fetal ductus. In preterm neonates the ductus frequently fails to close and requires medical or surgical closure. Traditionally, indomethacin and ibuprofen are recommended as treatment, but paracetamol seems to be a promising alternative with possibly fewer adverse effects.

Objective. To evaluate the efficacy and safety of paracetamol versus other NSAIDs such as ibuprofen and indomethacin for ductus arteriosus closure.

Material and methods. We searched *Clinical Queries* of Pubmed and the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Randomized controlled trials (RCTs), systematic reviews and clinical practice guidelines (CPGs) from 2017 comparing paracetamol and non-selective COX inhibitors in preterm patients with patent ductus arteriosus (PDA) were included. The primary outcomes analyzed were primary closure of the ductus arteriosus. The secondary outcomes analyzed were the risk of necrotizing enterocolitis (NEC). These variables were analyzed by meta-analysis following the fixed effects model (*Mantel-Haenszel*) and the random effects model (*DerSimonian-Laird*).

Results. According to the established selection criteria, 10 randomized clinical trials and one systematic review were included: Arif 2021, Shahmirzadi G 2021, Dani C 2021, Davidson JM 2021, Kumar A 2020, Meena V 2020, El-Farrash RA 2019, Ghaderian M 2019, Ghaderian M 2019, Balachandor 2018, and Ohlsson A 2020. Regarding primary closure of ductus arteriosus with paracetamol versus ibuprofen and indomethacin the following results were obtained OR 0.95; 95% CI (0.68-1.34); $p=0.773$. There were no significant differences between paracetamol and NSAIDs. Regarding the risk of suffering necrotizing enterocolitis, the following results were obtained OR 1.02; 95% CI (0.63-1.66); $p=0.935$. There were no significant differences between paracetamol and NSAIDs.

Conclusions. Paracetamol seems to be as effective as ibuprofen or indomethacin for primary PDA closure with lower frequency of adverse effects as it presents lower risk of gastrointestinal bleeding and lower creatinine levels.

Key words. Persistent ductus arteriosus, paracetamol, acetaminophen, ibuprofen, indomethacin, necrotizing enterocolitis.

LISTADO ABREVIATURAS

PDA Persistencia ductus arteriosus

RN Recién nacido

GPC Guía práctica clínica

ECA Ensayo clínico aleatorizado

ECN Enterocolitis necrotizante

RS Revisión sistemática

OR Odds ratio

AINE Antiinflamatorio no esteroideo

GI Gastrointestinal

DBP Displasia broncopulmonar

HsPDA Persistencia ductus arteriosus hemodinámicamente significativa

HIV Hemorragia intraventricular

IC Intervalo de confianza

RR Riesgo relativo

IR Insuficiencia renal

IV Intravenoso

BUN Nitrógeno ureico

NI No inferioridad

ROP Retinopatía del prematuro

TCPC Cierre transcateter

TA Tensión arterial

LRA Lesión renal aguda

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Definición

El ductus arterioso es un gran vaso sanguíneo que conecta el tronco pulmonar principal con la aorta descendente durante el desarrollo fetal. En el feto actúa como un cortocircuito, que desvía la sangre de los pulmones y es una estructura fundamental. En un RN a término sano, el cierre funcional del ductus arterioso ocurre poco después del nacimiento y se presenta en casi 50% de los RN a término hacia las 24 h de vida, en 90% a las 48 h y en todos los casos en 96 h después del nacimiento. El término persistencia del ductus arterioso se refiere a la falta de cierre y la permeabilidad continua del conducto fetal.

1.2. Incidencia

En RN prematuros es frecuente que el conducto no se cierre. Como resultado, el 70% nacidos antes de las 28 SG requieren el cierre médico o quirúrgico del ductus arterioso. La incidencia varía desde un 20% en prematuros mayores de 32 semanas hasta el 60% en menores de 28 semanas.

Hay diversos factores que se relacionan con la persistencia del ductus arterioso:

- Grado de Prematuridad. La incidencia se relaciona de forma inversamente proporcional a la edad gestacional.
- Síndrome de dificultad respiratoria y tratamiento con factor tensioactivo. Este se acompaña de mayor incidencia de PDA y se correlaciona con la gravedad del mismo. Además, el tratamiento con surfactante aumenta el riesgo de PDA clínicamente sintomática.
- Pérdida del bienestar fetal. Asfixia neonatal
- Síndromes congénitos. La PDA aparece en 60-70% de RN con síndrome de rubeola congénita. Las trisomías 13 y 18 y síndrome Rubinstein-Taybi, entre otros.
- Grandes altitudes
- Cardiopatías congénitas. Coartación, atresia pulmonar, transposición de grandes vasos o retorno venoso pulmonar anómalo.

1.3. Fisiopatología

En cuanto a fisiopatología, en el feto el conducto arterioso es esencial para desviar el flujo sanguíneo de la circulación pulmonar de alta resistencia hacia la aorta

descendente. La permeabilidad del conducto depende de un equilibrio entre sustancias vasoconstrictoras (por ej. oxígeno) y sustancias relajantes (por ej. prostaglandinas).

Las consecuencias clínicas del PDA están relacionadas con el shunt izquierda-derecha y dependen de la magnitud del cortocircuito y la capacidad del RN para regular esta carga adicional de volumen. El gasto del ventrículo izquierdo se incrementa debido al aumento del retorno de volumen circulante adicional. El incremento en el retorno venoso pulmonar ocasiona un aumento en el volumen diastólico ventricular (precarga). Por otro lado, se produce una dilatación ventricular izquierda y elevación de la presión telediastólica en el ventrículo izquierdo y un incremento secundario de la presión auricular izquierda. Esto puede derivar en una insuficiencia cardiaca izquierda con edema pulmonar. Por último, estos cambios también pueden provocar insuficiencia cardiaca derecha. Con la PDA también hay redistribución del flujo sanguíneo sistémico como consecuencia del reflujo aórtico retrógrado (secuestro del conducto arterioso). El flujo sanguíneo renal y mesentérico se reduce, al igual que el flujo sanguíneo cerebral.¹

1.4. Clínica

El cuadro clínico, por lo general se presenta entre los días uno a cuatro de vida. Los signos y síntomas cardiopulmonares son:

- Soplo cardíaco: Habitualmente es sistólico y se ausculta en el 2º o 3º espacios intercostales en el borde esternal izquierdo.
- Hiperactividad precordial: El aumento del volumen sistólico ventricular izquierdo puede producir esta hiperactividad.
- Pulsos periféricos saltones y elevación de la presión de pulso debido al incremento de volumen sistólico con flujo diastólico a través de la PDA.
- Hipotensión. En ocasiones puede aparecer como la manifestación clínica más temprana de la PDA incluso antes del soplo.
- Deterioro respiratorio: puede aparecer de forma gradual (días) o rápido (horas), pero nunca de manera súbita.
- Otros: taquipnea, estertores, insuficiencia cardíaca con edema pulmonar y hepatomegalia.

1.4.1. Complicaciones

Es esencial diferenciar entre un PDA sintomático y asintomático. En el caso de ser sintomático tendrá repercusión hemodinámica que se manifiesta con problemas respiratorios, acidosis metabólica y congestión pulmonar siendo mayor el riesgo de complicaciones tales como:

- Insuficiencia renal. Se produce por la disminución del flujo sanguíneo a nivel esplácnico y renal debido al cortocircuito ductal.
- Enterocolitis necrotizante. El cortocircuito ductal reduce el flujo sanguíneo diastólico y la velocidad de flujo al intestino produciendo isquemia intestinal.

1.5. Diagnóstico

Para su diagnóstico es necesario realizar las siguientes pruebas complementarias:

- Ecocardiografía. Es el método más sensible para diagnosticar PDA combinada con ecografía Doppler. Puede observarse el conducto arterioso y la dirección del flujo. Por otro lado, es útil para evaluar los efectos secundarios de la PDA y la contractilidad.
- Estudios de imagen. Inicialmente, la radiografía de tórax puede ser normal pero con la evolución puede visualizarse plétora pulmonar y aumento del líquido intersticial junto a edema pulmonar. Como signo tardío se puede encontrar una cardiomegalia.

1.6. Tratamiento

1.6.1. Métodos invasivos

1.6.1.1. Cirugía

La ligadura quirúrgica está indicada en aquellos pacientes con PDA y una afectación hemodinámica significativa en los que el tratamiento médico ha fracasado. Es eficaz para lograr un cierre ductal rápido y completo, pero a menudo va seguida de un colapso hemodinámico y respiratorio grave lo que requiere unos cuidados intensivos de apoyo.² El riesgo de esta complicación parece disminuir sustancialmente durante las primeras 6 semanas después del nacimiento. Las complicaciones a largo plazo de la ligadura quirúrgica incluyen paresia de la cuerda vocal izquierda o del diafragma, quilotórax y escoliosis. Los lactantes que se someten a ligadura quirúrgica tienen más probabilidades de desarrollar displasia broncopulmonar (DBP), retinopatía del prematuro (ROP) y deterioro del desarrollo neurológico.³

1.6.1.2. Cateterismo

Debido a que la ligadura quirúrgica y la terapia médica tienen inconvenientes, algunos cardiólogos pediátricos han considerado el cateterismo intervencionista como un medio alternativo para cerrar el PDA en los últimos años.⁸ Es importante que la seguridad del cierre con cateterismo se pruebe estrictamente en ensayos controlados aleatorios para

comparar con la ligadura quirúrgica estándar, como se ha hecho para la mayoría de los procedimientos cardíacos transcatéter.⁹

1.6.2. Métodos farmacológicos

1.6.2.1. Ibuprofeno

Es un inhibidor no selectivo de la ciclooxigenasa. Los estudios clínicos han demostrado que el ibuprofeno es tan eficaz como la indometacina para tratar la PDA en RN prematuros. Además se ha demostrado su eficacia sin reducir el flujo sanguíneo cerebral, mesentérico y con un efecto menor sobre la perfusión renal comparado con la indometacina.⁴ Un estudio informó niveles de bilirrubina total significativamente elevados en pacientes que recibieron ibuprofeno en comparación con el tratamiento con indometacina.⁵

1.6.2.2. Indometacina

Es un inhibidor de la COX no selectivo. Su eficacia está limitada a prematuros ya que disminuye conforme aumenta la edad posnatal. La tasa de cierre del PDA con indometacina depende del peso al nacer del RN prematuro. Gersony et al. informaron una tasa de cierre posterior a la indometacina del 80% - 86% en lactantes que pesaban entre 1000 y 1750 g y del 54 % en lactantes que pesaban <1000 g.⁶ Los efectos adversos son comunes durante el tratamiento con indometacina, incluyendo hiponatremia, oliguria, sangrado activo y deterioro de la función renal, que son transitorios y parecen no tener secuelas a largo plazo.

1.6.2.3. Paracetamol

Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la sintasa de prostaglandinas en el segmento peroxidasa limitando la producción de prostaglandina E2. El paracetamol parece ser una alternativa prometedora a la indometacina y al ibuprofeno para el cierre de un PDA con posiblemente menos efectos adversos, aunque se han informado algunos efectos secundarios hepáticos con un aumento transitorio de las enzimas hepáticas después de la administración intravenosa.⁷

1.6.2.4. Medidas de soporte

- Apoyo ventilatorio: La insuficiencia respiratoria secundaria a PDA puede precisar de intubación y ventilación mecánica.
- Restricción de líquidos: La disminución de aporte de líquidos disminuye el cortocircuito y la acumulación de líquido en los pulmones. Un metanálisis mostró que la restricción de líquidos aumentó significativamente la pérdida de peso

posnatal y redujo significativamente los riesgos de PDA y ECN. Además, hubo tendencias hacia un mayor riesgo de deshidratación y una reducción de los riesgos de DBP, hemorragia intraventricular (HIV); sin embargo no fueron estadísticamente significativas.¹⁰

En los últimos años ha habido un gran interés por el uso del paracetamol para el tratamiento de PDA. Es importante realizar un seguimiento sobre el progreso de investigación para determinar la eficacia y seguridad de este.

2. OBJETIVOS

A través de esta revisión sistemática se pretenden conseguir los siguientes objetivos:

- Definir la seguridad y eficacia del paracetamol oral o intravenoso en comparación con el ibuprofeno oral o intravenoso para el cierre de ductus arteriosus persistente en recién nacidos prematuros.
- Definir la seguridad y eficacia del paracetamol oral o intravenoso en comparación con la indometacina oral o intravenoso para el cierre de ductus arteriosus persistente en recién nacidos prematuros.

La búsqueda se ha llevado a cabo respondiendo a la siguiente pregunta en formato PICO:

¿Cuál es el efecto del paracetamol frente a inhibidores no selectivos de la COX en pacientes pretérmino con ductus arterioso persistente?

La **población** incluida en el estudio comprende lactantes pretérmino (< 37SG) con diagnóstico de ductus arteriosus persistente establecido mediante criterios ecocardiográficos.

La **intervención** sobre el grupo experimental es paracetamol administrado por cualquier vía y a cualquier dosis.

La **comparación** con inhibidores no selectivos de la COX (ibuprofeno e indometacina) utilizados por cualquier vía y a cualquier dosis.

Los **resultados** medirán el cierre ductal después del primer curso de tratamiento con paracetamol y complicaciones derivadas del tratamiento como la enterocolitis necrotizante.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura buscando estudios originales los cuales nos permitieran responder al objetivo definido. Se delimitaron una serie de criterios de selección con el fin de establecer una búsqueda de la literatura en bases de datos bibliográficas especializadas. Los estudios escogidos se analizaron de manera crítica para valorar su nivel de evidencia y analizar si pueden ser agrupados sus resultados en un metaanálisis.

3.1. Métodos de búsqueda

Búsqueda primaria

Para llevar a cabo la búsqueda se utilizó Clinical Queries de Pubmed el cual es un buscador especializado con “filtros metodológicos”. Engloba los resultados en tres áreas: *Clinical Study Category*, *Systematic Reviews* y *Medical Genetics*. Por otro lado, se puede limitar la búsqueda en etiología, diagnóstico, terapéutica y pronóstico. Existe la posibilidad de acotar la búsqueda con el filtro amplio que proporciona mayor sensibilidad o filtro estrecho que es más específico. Esta revisión se realizó en base a las dos primeras áreas mencionadas con anterioridad.

Búsqueda secundaria

Se utilizó el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL) que es una fuente muy concentrada de ensayos controlados aleatorios y cuasialeatorios. La mayoría de los registros de CENTRAL provienen de bases de datos bibliográficas como PubMed y Embase, pero también se obtienen de otras fuentes publicadas o no, incluida ClinicalTrials.

Estrategia de búsqueda bibliográfica	
Pubmed	((("ductus arteriosus, patent"[MeSH Terms] OR ("ductus"[All Fields] AND "arteriosus"[All Fields] AND "patent"[All Fields]) OR "patent ductus arteriosus"[All Fields] OR ("patent"[All Fields] AND "ductus"[All Fields] AND "arteriosus"[All Fields])) AND ("acetaminophen"[MeSH Terms] OR "acetaminophen"[All Fields] OR "paracetamol"[All Fields] OR "acetaminophen s"[All Fields] OR "acetaminophene"[All Fields] OR "acetaminophens"[All Fields] OR "paracetamol s"[All Fields] OR "paracetamols"[All Fields]) AND (("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as

	topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])) AND (y_5[Filter])
CENTRAL	"ductus arteriosus" AND "paracetamol"

Tabla 3.1: Detalles de la búsqueda bibliográfica

3.2. Criterios de selección de estudios

En primer lugar, se estableció un conjunto de criterios de inclusión y exclusión para realizar la elección de artículos.

Los criterios de inclusión establecidos fueron:

- Tipos de publicaciones: ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica.
- Fecha de publicación a partir del año 2017.
- Idioma de publicación: inglés.
- Pacientes pediátricos pretérmino (< 37 SG) con ductus arteriosus persistente evidenciado por ecocardiografía.
- Tratados con paracetamol, inhibidores no selectivos de la COX oral o intravenoso.

Por otro lado, los criterios de exclusión utilizados fueron:

- Publicaciones que no cumplan los criterios definidos anteriormente.
- Pacientes con tratamiento quirúrgico

A continuación, se realizó una primera lectura de los títulos y del resumen en caso de ser necesario, para poder descartar las publicaciones que no eran apropiadas para la revisión sistemática. Los artículos elegidos precisaron una lectura completa para determinar cuales se ajustaban a los criterios y objetivos de este estudio y, por tanto, incluirlos.

3.3. Evaluación riesgo de sesgos

Los sesgos evaluados fueron:

- Selección: diferencias sistemáticas en las características de los distintos grupos en estudio que se evitan mediante aleatorización y la ocultación de la secuencia de aleatorización.

- Realización: diferencias en la atención proporcionada que se brinda a los grupos de estudio/control. Se evita con técnicas de enmascaramiento.
- Detección: diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados, se resuelven cegando el personal del estudio o con el enmascaramiento.
- Desgaste: diferencias derivadas del tratamiento de las pérdidas postaleatorización, que se solventan con la descripción de lo ocurrido con las pérdidas y análisis de sensibilidad o de intención de tratar.
- Notificación: diferencias sistemáticas entre los hallazgos informados y no informados. Es más probable que se informen aquellos análisis con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de intervención que las diferencias no significativas.

3.4. Grado de evidencia y fuera de las recomendaciones

Con los artículos seleccionados se procedió al análisis del diseño de estos, así como su metodología, la población de estudio, la intervención, la comparación, los resultados obtenidos y las conclusiones. Por otro lado, también se evaluó el proceso de aleatorización, el enmascaramiento, las pérdidas y el análisis estadístico.

El grado de evidencia se calificó según el sistema SIGN que establece una relación entre la evidencia y el grado de recomendación.

Niveles evidencia científica	
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgos.
1+	Metaanálisis bien realizados, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgos.
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles. Estudios de cohortes o de casos y controles con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo y riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.

4	Opinión de expertos.
---	----------------------

Tabla 3.2: Niveles de evidencia científica SIGN

Grados de recomendación	
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ensayo clínico clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población diana de la guía; o un volumen de evidencia científica compuesto por estudios clasificados como 1+ y con gran consistencia entre ellos.
B	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2++, directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada desde estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Un volumen de evidencia científica compuesta por estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población diana de la guía y que demuestran gran consistencia entre ellos; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2++.
D	Evidencia científica de nivel 3 o 4; o evidencia científica extrapolada de estudios clasificados como 2+.

Tabla 3.3: Grados de recomendación

3.5. Resultados evaluados

Resultados 1º

- Cierre primario del ductus arteriosus

Resultados 2º

- Riesgo de enterocolitis necrotizante

3.6. Estudio estadístico

Una vez extraídos los resultados de cada estudio individual se agrupan y combinan estadísticamente mediante el metaanálisis. Para ello, recurrimos a la herramienta Excel para metaanálisis del *Erasmus Research Institute of Management*.¹¹ Esta herramienta también permite obtener el estimador, el intervalo de confianza (IC), nivel de significación, así como el peso de cada estudio para la obtención del resultado grupal. Para medir el efecto de la intervención sobre las variables usamos el riesgo relativo (RR) y el odds ratio (OR).

Existen unos aspectos estadísticos de suma importancia a tomar en cuenta siempre que se procede a realizar un metaanálisis. El más importante es el grado de heterogeneidad

o la diferencia entre los diferentes estudios incluidos, y es el principal factor que determina la elección del modelo estadístico de combinación de resultados. El modelo de efectos fijos (*Mantel-Haenszel*), basado en la variabilidad intra-estudio y en el tamaño de la muestra, se utiliza cuando la heterogeneidad es baja aportando mayor validez interna y mayor potencia estadística y precisión de sus resultados; mientras que el modelo de efectos aleatorios (*DerSimonian-Laird*) es menos potente y al no ponderar el tamaño muestral puede dar excesiva importancia a estudios de pequeño tamaño.

Para determinarlo, se pueden usar diversos métodos. En este caso, el estadístico utilizado fue la prueba Q de Cochran, cuya distribución es χ^2 con k-1 grados de libertad (donde k es el número de estudios incluidos). Para considerar que existe heterogeneidad, tomamos como valor de referencia $Q_p < 0.1$.

El siguiente paso fue valorar el estadístico I^2 , cuyo objetivo es determinar qué porcentaje de variabilidad en los resultados se debe a la heterogeneidad que existe y no simplemente al azar. De esta forma, un valor de $I^2 > 75\%$ indica una alta heterogeneidad mientras que valores inferiores al 25% corresponden a un bajo nivel de heterogeneidad.

4. RESULTADOS

4.1. Selección de estudios

La búsqueda bibliográfica tuvo lugar en Marzo de 2022 a través de una búsqueda primaria en PubMed enfocándose en ensayos clínicos aleatorizados y metaanálisis que incluyan RN prematuros con PDA tratados con ibuprofeno, paracetamol o indometacina. Se efectuó a través de la herramienta *Clinical Queries* de PubMed seleccionando la categoría "*Clinical Studies*" y el filtro "*Therapy*". Asimismo, se estableció un filtro amplio para abarcar un gran número de artículos y se acotó los resultados a las publicaciones realizadas desde 2017 (inclusive) hasta la actualidad.

Se obtuvieron 93 artículos los cuales se leyeron por títulos y se descartaron 29 de estos 3 fueron eliminados por estar duplicados. Posteriormente, se leyó el *abstract* de las 64 publicaciones seleccionadas por título y 34 fueron descartadas. Finalmente, 21 ensayos clínicos aleatorizados fueron elegidos para leer y se revisaron 9 metaanálisis para ver si había algún artículo que no estuviese en mi búsqueda.

Se realizó una búsqueda secundaria a través de Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (CENTRAL). Se introdujo las palabras "ductus arteriosus" y "paracetamol" y se filtraron los resultados por año de publicación entre 2017-2022, fuente embase y ensayos. Se obtuvieron un total de 28 estudios que fueron revisados por título y finalmente se leyó uno.

Se concluyó la búsqueda bibliográfica con la inclusión de 10 ensayos clínicos aleatorizados: Arif 2021, Shahmirzadi G 2021, Dani C 2021, Davidson JM 2021, Kumar A 2020, Meena V 2020, El-Farrash RA 2019, Ghaderian M 2019, Ghaderian M 2019, Balachandor 2018 y una revisión sistemática: Ohlsson A 2020 con los cuales se construirán este metaanálisis.

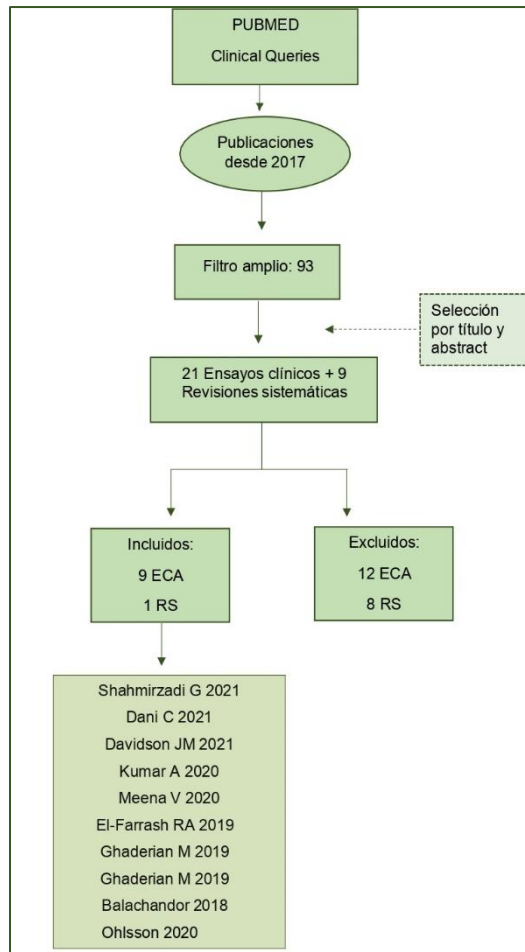


Figura 4.1: Resultados de la búsqueda en pubmed

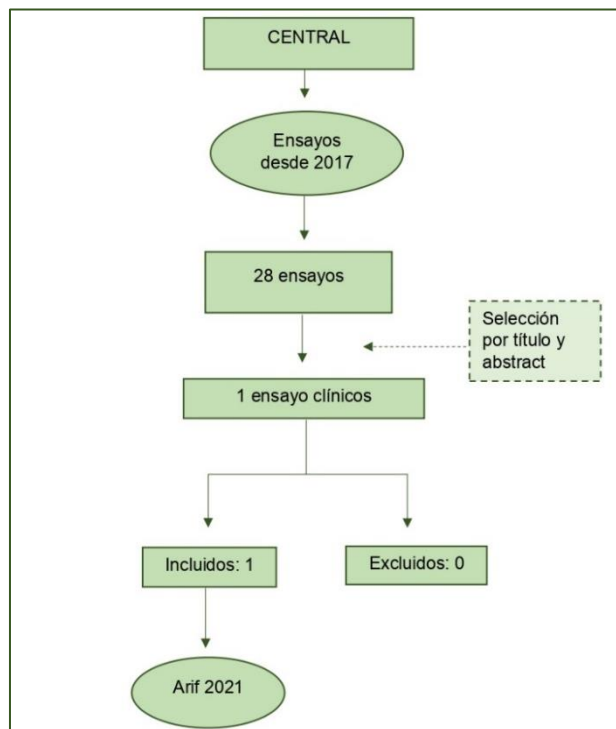


Figura 4.2: Resultados de la búsqueda en CENTRAL

4.2. Síntesis y análisis de los estudios incluidos

4.2.1. Arif 2021 (Véase tabla anexo 2)

4.2.1.1. Resumen

Se trata de un ECA cuyo objetivo fue comparar la eficacia del ibuprofeno oral frente al paracetamol para el cierre de PDA en RN prematuros. Se realizó en Hospital General del Noroeste de Peshawar (Pakistán) desde Abril de 2018 hasta Marzo de 2021 y contó con 150 RN prematuros. Fueron excluidos los que tenían malformaciones congénitas, hidropesía fetal, infección y aquellos que no dieron su consentimiento.

Los pacientes fueron divididos en dos grupos similares; el grupo I (n=75) recibió paracetamol y el grupo II (n=75) ibuprofeno oral.

En cuanto a las características de los pacientes, la edad gestacional media (semanas) en el grupo I fue de $29,12 \pm 7,44$ y grupo II $30,09 \pm 4,66$. Con relación al género, 45 (65%) varones en el grupo I y en el grupo II 40 (53,3%). El diámetro ductal medio (mm) en el grupo I fue de $3,02 \pm 1,13$ y en el grupo II $2,98 \pm 0,16$. En el grupo I fue parto por cesárea en 50 (66,7%) y en el grupo II 48 (64%). El peso medio al nacer (gr) en el grupo I fue de $1487,1 \pm 581,4$ y $1501,4 \pm 359,8$ en el grupo II.

En el grupo I se administró paracetamol oral 15 mg/kg cada 6 h durante 3 días y en el grupo II 10 mg/kg seguidos de 5 mg/kg de ibuprofeno oral después de 24 y 48 h. Ambos grupos recibieron el mismo volumen de D5W (dextrosa 5%) para la administración del medicamento. Se controlaron diariamente parámetros como la diuresis, tendencia al sangrado, HIV y creatinina y bilirrubina ya que si aparecía IR, ECN, HIV grado 3-4 y sangrado GI habría que suspender el tratamiento.

En cuanto al estudio estadístico se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y la desviación estándar media.

Con respecto a los resultados, la duración media del cierre fue menor en el grupo I $4,24 \pm 1,03$ días en comparación con el grupo II $5,01 \pm 0,03$ días. La tasa de cierre fue mayor en el grupo I 62 (82,7%) y en el grupo II 58 (77,3%) y se encontró reapertura de conducto en 6 (8%) del grupo I y 8 (10,7%) en el grupo II.

En cuanto a efectos adversos, IR 1(8%) en el grupo I y 8 (10,7%) en el grupo II. Hiperbilirrubinemia 13 (17,3%) en el grupo I y 15 (20% en el grupo II. Hemorragia GI 3 (4%) en el grupo I y 7 (9,3%) en el grupo II. La tasa de mortalidad fue mayor en el grupo II 7 (9,3%) en comparación con el grupo I 4 (5,3%).

Se concluyó que el uso del paracetamol es eficaz para el cierre de PDA en RN prematuros en comparación con el ibuprofeno oral con menos efectos adversos y tasa de mortalidad.

4.2.1.2. Análisis

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado con grupos de características similares, pero no especifica el método utilizado para generar la secuencia de asignación ni el método para ocultarla, por lo tanto, riesgo de sesgo de selección indefinido. Por otro lado, tampoco describe si hubo enmascaramiento por lo que hay un alto riesgo de sesgo de realización y detección. No hace referencia a pérdidas ni exclusiones en ninguno de los grupos, riesgo de sesgo de desgaste indefinido. Por último, no hay una notificación selectiva de los resultados encontrados de manera que hay un bajo riesgo de sesgo de notificación.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 1- según el sistema de jerarquización *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), valorado como ensayo clínico aleatorizado con alto riesgo de sesgo.

4.2.2. Shahmirzadi G 2021 (Véase tabla anexo 3)

4.2.2.1. Resumen

Se trata de un ECA cuyo objetivo es evaluar la eficacia y las complicaciones GI del paracetamol y el ibuprofeno para el cierre PDA en RN prematuros. Se incluyeron en el estudio todos los prematuros con PDA del Hospital Amirmomeni entre Mayo de 2018 y Mayo 2019.

Los criterios de inclusión fueron <14 días al momento del diagnóstico. Se excluyeron aquellos con cardiopatías congénitas como atresia pulmonar y anomalías congénitas mayores o cromosómicas, antecedentes de uso AINE en el embarazo, hipertensión pulmonar persistente, Apgar<5, PDA con necesidad de tratamiento complementario, vómitos o hematemesis en los primeros 3 días de vida y déficit de G6PD.

Los pacientes fueron seleccionados mediante muestreo por conveniencia y divididos aleatoriamente en dos grupos mediante aleatorización permutada por bloques. Se establecieron dos grupos homogeneizados en cuanto a peso y edad gestacional al momento del parto.

En el grupo I (n=23), en las primeras 24 h del nacimiento, se inyectaron 15 mg/kg de paracetamol IV a intervalos de 6 horas durante 48 h. En el grupo II (n=17) se administró ibuprofeno vía oral 10 mg/kg el primer día del nacimiento y luego 5 mg/kg a las 48 h. La

media de edad gestacional (semanas) fue de $30,43 \pm 4,28$ en el grupo de paracetamol y de $32,29 \pm 3,25$ en el grupo de ibuprofeno. El peso neonatal fue de $1566,73 \pm 752,84$ g en el grupo de paracetamol y $1773,05 \pm 663,05$ g en el de ibuprofeno. La media de hospitalización fue de $23,00 \pm 18,88$ días en el grupo de paracetamol y $17,64 \pm 12,50$ en el de ibuprofeno. El Apgar al primer minuto fue de $6,3 \pm 2,7$ y $7,7 \pm 2,2$, en los grupos de paracetamol e ibuprofeno respectivamente.

Se evaluó el número de plaquetas, BUN, creatinina y sangre en heces antes de iniciar el tratamiento y a los 3 días de la 1^o dosis. Además, la incidencia de ECN, sangre oculta en heces e intolerancia alimentaria se registró utilizando los registros médicos de los pacientes.

En cuanto al método estadístico se usó la prueba *t* para datos de distribución normal y Wilcoxon para los que no tenían distribución normal. También se utilizó Chi-cuadrado para probar la asociación entre variables categóricas.

En cuanto a resultados, no hubo una diferencia significativa entre el pre y el postratamiento en el recuento de plaquetas, creatinina y BUN entre los dos grupos ($p < 0,05$). Tampoco hubo una relación estadísticamente significativa entre el cierre del PDA y el tipo de tratamiento ($p < 0,05$). La intolerancia alimentaria y ECN fueron significativamente mayores en el grupo de paracetamol ($p > 0,05$).

La conclusión de este ensayo fue que la tasa de cierre de PDA con la administración de paracetamol no fue diferente de la del ibuprofeno oral. Además, la incidencia de complicaciones fue mayor en la administración de paracetamol que en la de ibuprofeno.

4.2.2.2. Análisis

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado en el que se utilizó el muestreo por conveniencia y los pacientes fueron divididos mediante aleatorización permutada por bloques estableciéndose dos grupos homogeneizados en cuanto a peso y edad gestacional, por tanto, riesgo de sesgo de selección bajo. Por otro lado, tampoco describe si hubo cegamiento por lo que hay un alto riesgo de sesgo de realización y detección. No describe pérdidas ni exclusiones en ninguno de los grupos, por lo que riesgo de desgaste indefinido. Por último, no hay una notificación selectiva de los resultados encontrados por lo que hay un bajo riesgo de sesgo de notificación. La limitación principal del estudio es que el tamaño de la muestra fue bastante bajo.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 1+ según el sistema de jerarquización *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), valorado como ensayo clínico aleatorizado con poco riesgo de sesgos.

4.2.3. Dani C 2021 (Véase tabla anexo 4)

4.2.3.1. Resumen

Se trata de un ensayo clínico controlado aleatorio multicéntrico cuyo objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad del paracetamol IV en comparación al ibuprofeno IV en RN prematuros con hsPDA. Se llevó a cabo en UCIs neonatales de Italia en Diciembre de 2015 a Enero de 2019.

Los criterios de inclusión fueron 25 - 31 SG, consentimiento de los padres y evidencia ecocardiográfica de hsPDA. Se excluyeron aquellos con malformaciones congénitas, hidropesía fetal, infección, hipertensión pulmonar, HIV grado ≥ 3 , creatinina $> 1,5$ mg/dl, diuresis $< 0,5$ ml/kg/h 24h, plaquetas $< 50.000/\text{mm}^3$, hemorragia e insuficiencia hepática grave (ALT, AST > 2 veces valor normal).

Los RN fueron asignados aleatoriamente en bloques a un grupo de tratamiento en una proporción de 1:1 y la secuencia de asignación consistió en números aleatorios generados por ordenador.

El grupo I recibió 15 mg/kg/6 h de paracetamol IV durante 3 días. El grupo II 10 mg/kg de ibuprofeno IV y 5 mg/kg a las 24 y 48 h. Los lactantes de ambos grupos que fracasaron en el cierre recibieron ibuprofeno IV (10-5-5 mg/kg/día).

La ecocardiografía se repitió cada 24 h en el primer ciclo, 24 h tras la última dosis, en las visitas de seguimiento y si se sospechaba reapertura de PDA. También se midió el nº hematíes, leucocitos, plaquetas, hemoglobina/hematocrito, creatinina, BUN, bilirrubina total, proteínas totales, enzimas hepáticas, sodio, potasio y calcio.

Se registró la edad gestacional, peso, género, tipo de parto, Apgar 5 min, patologías maternas, tratamiento prenatal con esteroides, frecuencia cardíaca, TA al inicio del tratamiento, FiO₂, valores medios de presión en vías respiratorias, necesidad de no invasivos y de surfactante y reacciones adversas. Además de la aparición de sepsis, HIV, leucomalacia periventricular, DBP, ROP, estancia hospitalaria y mortalidad.

Se calculó un tamaño de muestra de 49 pacientes para determinar una disminución estadísticamente significativa del 20% en la tasa de fracaso del paracetamol, a un nivel α 5% y potencia 80%. Se definió varias poblaciones para el análisis: población modificada por intención de tratar (m-ITT) con los pacientes aleatorizados que completaron el primer ciclo de tratamiento, población por protocolo (PP) con los pacientes de m-ITT sin violaciones del protocolo, y la población de seguridad (SP) con los pacientes con al menos una dosis.

Se usó la prueba de Shapiro-Wilk para la distribución normal, t de Student para variables continuas paramétricas y Wilcoxon para desviación de normalidad. Las variables categóricas se compararon por la prueba de la χ^2 o de Fisher y se realizó un análisis de regresión logística múltiple para evaluar el posible efecto independiente del primer ciclo de paracetamol frente al ibuprofeno y de la $FiO_2 > 0,25$ frente a $\leq 0,25$ sobre el cierre del PDA.

Se establecieron dos grupos con características similares de 52 y 49 lactantes (población m-ITT) que recibieron paracetamol e ibuprofeno respectivamente. La población SP estuvo formada por 58 y 51 RN.

El paracetamol fue menos efectivo para cerrar el hsPDA que el ibuprofeno (52 vs 78%; $p=0,026$), pero la tasa de éxito en la constricción fue similar (81 vs 90% $p=0,202$). La efectividad del 2º curso con ibuprofeno fue similar en ambos grupos, en el cierre (40 vs 50% $p=0,452$) y en la constricción (70 vs 100% $p=0,216$). La tasa de reapertura (36 vs 19% $p=0,078$) y la necesidad de cierre quirúrgico (0 vs 2%; $p=0,338$) fue similar. El análisis de regresión logística demostró que el paracetamol disminuyó la probabilidad de cierre del PDA tras el 1º ciclo de tratamiento en comparación con ibuprofeno (OR 0,30 IC 95% 0,13–0,73), pero no afectó la probabilidad de constricción (OR 0,46 CI 95% 0,14-1,51). La edad gestacional y la FiO_2 no afectaron la tasa de cierre, pero de 25-27 SG hubo menos probabilidad de constricción que de 28-32 SG.

La incidencia de IR y hepática, ECN, perforación GI, trastornos hemorrágicos, recuento de leucocitos, hematíes, plaquetas, aparición de complicaciones, estancia hospitalaria y mortalidad no difirieron entre los grupos. Cuatro lactantes fallecieron: 2 por ECN en el grupo paracetamol y 2 por vólvulo intestinal uno en cada grupo.

Se concluyó que el paracetamol IV fue menos eficaz para cerrar la hsPDA que el ibuprofeno, pero debido a un efecto de constricción similar, su uso se asoció con el mismo resultado de hsPDA. Estos resultados pueden apoyar el uso del paracetamol IV como fármaco de primera elección para el tratamiento de la hsPDA

4.2.3.2. Análisis

Se trata de un ensayo clínico controlado aleatorio multicéntrico en el que fueron asignados aleatoriamente en bloques a un grupo de tratamiento y la secuencia de asignación consistió en números aleatorios generados por ordenador por tanto bajo riesgo de sesgo de selección. No describe si hubo enmascaramiento por lo que hay un alto riesgo de sesgo de realización y detección. No menciona pérdidas ni exclusiones en ninguno de los grupos, por lo que riesgo de desgaste indefinido. Por último, no hay

una notificación selectiva de los resultados encontrados por lo que hay un bajo riesgo de sesgo de notificación.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 1+ según el sistema de jerarquización *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), valorado como ensayo clínico aleatorizado con poco riesgo de sesgos.

4.2.4. Kumar A 2020 (Véase tabla anexo 5)

4.2.4.1. Resumen

Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado de no inferioridad (NI) cuyo objetivo es probar que el paracetamol oral no es inferior al ibuprofeno oral en el cierre del hsPDA. Se llevó a cabo en 3 centros de la India entre Abril de 2014 y Junio de 2017.

Se incluyeron los RN <32SG con hsPDA diagnosticados por un cribaje ecocardiográfico en neonatos asintomáticos. Se excluyeron si tenían cardiopatía estructural, malformaciones congénitas, contraindicaciones para alimentación enteral o fármacos de estudio (urea>60mg/dl, creatinina >1,6mg/dl, plaquetas <60000/uL, sangrado, alteración de la coagulación, ECN).

Los sujetos del estudio se asignaron al azar para recibir paracetamol oral o ibuprofeno oral. El paracetamol se administró 15 mg/kg cada 6 horas durante 3 días. El ibuprofeno se administró a 10 mg/kg/dosis, seguido de 5 mg/kg/dosis a las 24h y 48h.

Se utilizó la aleatorización por bloques estratificados según el centro de estudio y la edad gestacional. Se generaron bloques con n° pares, permutados aleatoriamente a partir de un sitio web. El ocultamiento de la asignación se aseguró mediante la dispensación de los fármacos en viales opacos con color, sabor y viscosidad similares. Para evitar el desenmascaramiento, se preparó una concentración de paracetamol de 15 mg/mL y de ibuprofeno de 10 mg/mL y 5 mg/mL. También se usó placebo para dosis simuladas adicionales en el grupo de ibuprofeno. El equipo de tratamiento, los investigadores, los evaluadores y el personal de farmacia estaban cegados.

En cuanto al análisis estadístico, se estableció un margen de NI del 15 % con error α unilateral 2,5%, potencia 90%. Se realizó un análisis por intención de tratar y por protocolo.

Se evaluó la elegibilidad de 1250 RN, de los cuales 161 cumplieron los criterios y fueron aleatorizados. A excepción de los que murieron tras la aleatorización, todos completaron el ensayo. De 161 RN, 37(23%) no recibieron el 1º ciclo completo del fármaco (paracetamol 18(22) frente a ibuprofeno 19(24); RR 0,94; IC 95%, 0,5-1,6; $p=0,82$), ya

sea por muerte o comorbilidades (24; 65%) o por un evento adverso (13;35 %). Ninguno de los sujetos del estudio recibió el fármaco del grupo contrario.

El resultado primario del cierre PDA fue similar en ambos grupos según el análisis por protocolo (62 [95,4%] frente a 63 [94%]; RR 1,01 IC95 % 0,94-1,1; DR 1,4 [IC 95 %, -6 a 9], $p=0,37$). El tiempo hasta el cierre no fue diferente entre ambos grupos (mediana, 66 horas [IC 95 %, 61-71 horas] frente a 49 horas [IC 95 %, 44-54 horas]; $p= 0,71$). No se observaron diferencias en los resultados adversos entre los brazos del estudio. Un análisis de subgrupos por edad gestacional mostró tasas de cierre similares después de ambos cursos. Para el resultado primario, la diferencia de riesgo fue -0,3 % según el análisis ITT y 1,4% según análisis por protocolo, con valores de p unilaterales de 0,47 y 0,37. El RR que comparó ibuprofeno oral con placebo o ningún tratamiento fue de 2,08 (IC del 95 %, 1,33-3,24) para el cierre PDA y por lo tanto el valor de $d_{m\acute{a}x}$ fue de 1,33. Se observó que el límite superior del IC del 97,5% unilateral del RR observado de 1,1 se encontraba dentro de la d_{max} . Además, el límite superior de RR observado de 1,1 aún era menor que d , estableciendo NI.

Se concluyó que el paracetamol oral no es inferior al ibuprofeno oral en el cierre de hsPDA en RN prematuros de <32 SG. No se observaron diferencias entre los brazos del estudio en cuando a eventos adversos relacionados con los fármacos del ensayo. La tasa de reapertura fue mayor en el brazo de paracetamol oral pero no fue estadísticamente significativa. En el brazo de paracetamol un mayor número de RN requirieron un segundo curso del fármaco.

4.2.4.2. Análisis

Se trata de un ensayo clínico controlado, aleatorizado de no inferioridad. Se utilizó la aleatorización por bloques estratificados que se generaron con números pares, permutados y que varían a partir de un sitio web por tanto bajo riesgo de sesgo de selección. También se realizó el ocultamiento de la asignación a través de la dispensación fármacos preparados en viales opacos numerados según por lo que hay un bajo riesgo de sesgo de selección. Por otro lado, tanto el equipo de tratamiento, los investigadores, los evaluadores de resultados y el personal de farmacia estaban cegados lo que determina bajo riesgo de sesgo realización y detección. Refiere que todos los RN completaron el estudio y se hizo un análisis por intención de tratar, por lo que bajo riesgo de desgaste. Por último, no hay una notificación selectiva de los resultados encontrados por lo que hay un bajo riesgo de sesgo de notificación.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 1++ según el sistema de jerarquización *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), valorado como ensayo clínico aleatorizado con muy poco riesgo de sesgos.

4.2.5. El-Farrash 2019 (Véase tabla anexo 6)

4.2.5.1. Resumen

Se trata de un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego cuyo objetivo es comparar la eficacia y seguridad del paracetamol oral frente al ibuprofeno oral en prematuros con PDA. Se realizó en UCIs neonatales del Hospital de la Universidad de Ain Shams de Junio de 2015 a Junio de 2017.

Se excluyeron aquellos con tendencia al sangrado, plaquetas $<60000/\text{mm}^3$, diuresis $<1 \text{ ml/kg/h}$, creatinina $>1,8 \text{ mg/dl}$, otras cardiopatías o anomalías congénitas.

Se evaluó la elegibilidad 139 RN con PDA, solo 107 tenían hsPDA confirmado ecocardiográficamente. Finalmente, 60 RN fueron asignados aleatoriamente a dos grupos. El grupo I ($n=30$) que recibió 10 mg/kg/d ibuprofeno oral el primer día y 5 mg/kg/d los 2 días siguientes, si se mantenía permeable se administró un 2º ciclo en de 5 mg/kg/d 3 días. El grupo II ($n=30$) que recibió 15 mg/kg/6 h paracetamol oral durante 3 días, si falló el cierre se administró un 2º curso de paracetamol. Durante el curso de este ensayo, 4 RN murieron en el grupo de ibuprofeno y 2 RN en el grupo de paracetamol.

La administración del fármaco se llevó a cabo con ocultación de la asignación mediante un sobre opaco. El cegamiento incluyó a los padres, neonatólogo, recolectores de datos, adjuntos de resultados y ecocardiólogo.

Se realizó pruebas de laboratorio (hemograma, creatinina, BUN, bilirrubina total y directa, ALT, AST), rx de tórax y abdomen y ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento y a los 3 días.

Los análisis se realizaron según el principio de intención de tratar. Se utilizó t de Student para comparar variables paramétricas cuantitativas, análisis de varianza (ANOVA) para la comparación entre más de dos grupos. Chi-cuadrado y/o prueba de Fisher para los datos cualitativos y la prueba t apareada para comparar grupos apareados.

En el grupo ibuprofeno el diámetro ductal medio se redujo después del 1º curso (de $2,46 \pm 0,62 \text{ mm}$ a $1,96 \pm 0,57 \text{ mm}$ $p=0,029$) y del 2º curso ($1,73 \pm 0,44 \text{ mm}$ $p=0,001$) y se observó una diferencia significativa en la dirección del shunt tras el 1º ciclo ($p=0,022$). Además, se observó una reducción significativa del valor medio LPA después del 1º ciclo (de $0,36 \pm 0,09 \text{ m/s}$ a $0,27 \pm 0,13 \text{ m/s}$ $p=0,035$). La RVSP se redujo después del 1º

ciclo con ibuprofeno (de $43,05 \pm 17,79$ mmHg a $31,50 \pm 1,40$ mmHg $p=0,043$). Se produjo el cierre ductal total en 24 de 30 (80%) RN que recibieron ibuprofeno oral, 12 de 30 (40%) después del 1º ciclo y 4 de 30 (13,3%) después del 2º ciclo. 8 de 30 (26,7%) seguían teniendo derivación después del 2º curso, pero se cerró espontáneamente antes del alta. 2 neonatos de 30 requirieron cierre quirúrgico (6,7%).

En el grupo paracetamol el diámetro ductal medio se redujo significativamente después del 1º ciclo (de $2,22 \pm 0,58$ mm a $1,41 \pm 1,06$ mm $p=0,014$) y se observó una reducción significativa del diámetro después del 2º ciclo ($1,15 \pm 0,40$ mm $p < 0,001$). Se vio una diferencia significativa en la dirección del shunt después del 1º ciclo ($p=0,003$) y después del 2º curso ($p=0,02$.) Además, se observó una reducción significativa del valor medio LPA tras el 1º curso (de $0,32 \pm 0,06$ m/s a $0,24 \pm 0,10$ m/s $p=0,012$) con una disminución adicional después del 2º curso ($0,19 \pm 0,06$ m/s $p < 0,001$). El valor de RVSP se redujo tras el 1º ciclo de paracetamol (de $43,45 \pm 11,24$ mmHg a $35,80 \pm 9,07$ mmHg $p=0,049$) y después del 2º ciclo hubo una reducción significativa adicional ($20,50 \pm 0,58$ mmHg, $p < 0,001$). También se observó cierre ductal total en 28 de 30 (93,3%) que recibieron paracetamol oral; 20 de 30 (66,7%) tras el 1º ciclo, 4 de 30 (13,3%) tras el 2º ciclo y 4 de 30 (13,3%) seguían con derivación pero se cerró espontáneamente antes del alta y ninguno requirió ligadura quirúrgica.

No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos con respecto a los hallazgos de ecocardiografía después del 1º curso de tratamiento ($p > 0,05$), hubo una disminución significativa en LPA ($0,35 \pm 0,09$ vs $0,19 \pm 0,06$ $p=0,014$), RVSP ($40,50 \pm 12,91$ vs $20,50 \pm 0,58$ $p=0,016$) y la relación LA/Ao ($1,23 \pm 0,14$ vs $1,07 \pm 0,04$ $p=0,046$) en el grupo de paracetamol en comparación con ibuprofeno después del 2º ciclo. Además, la diferencia media entre el tamaño del PDA antes y después del tratamiento fue significativamente mayor en el grupo de paracetamol que en ibuprofeno después del 2º ciclo ($1,07 \pm 0,32$ vs $0,73 \pm 0,38$ $p=0,024$). No hubo efectos secundarios atribuibles a fármacos y ninguno desarrolló ECN, HIV, hemorragia/perforación GI ni insuficiencia renal/hepática. No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p > 0,05$). La tasa de cierre del paracetamol oral fue comparable con ibuprofeno oral después del 1º ciclo (66,7% vs 40%, $p=0,272$) y después del 2º ciclo de tratamiento (80% vs 66,7% $p=0,929$). El cierre no quirúrgico total fue comparable en ambos grupos (93,3% vs 80% $p=0,591$) sin que se informara sobre la reapertura ductal.

En conclusión, se demostró que el paracetamol oral es un tratamiento farmacológico de primera línea eficaz y bien tolerado para el PDA que fue comparable con el ibuprofeno en términos de la tasa de cierre ductal e incluso mostró una disminución de la relación

LPA, RVSP y LA/Ao. Por lo tanto, el paracetamol puede convertirse en el fármaco de elección para el cierre temprano del PDA en RN prematuros con la ventaja de ser seguro, disponible y económico

4.2.5.2. Análisis

Se trata de un ensayo controlado aleatorizado, doble ciego, que no especifica la generación de la secuencia. Asimismo, la administración del fármaco se llevó a cabo con ocultación de la asignación por lo que hay un bajo riesgo de sesgo de selección. En cuando al cegamiento incluyó a los padres, neonatólogos, recolectores de datos, adjuntos de resultados y cardiólogo por lo que hubo bajo riesgo de sesgo realización y detección. A lo largo del ensayo hubo varias pérdidas que aparecen descritas y se realiza un análisis por intención de tratar, por lo que bajo riesgo de desgaste. Por último, no hay una notificación selectiva de los resultados encontrados por lo que hay un bajo riesgo de sesgo de notificación. La limitación principal del estudio es el tamaño de la población de estudio.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 1++ según el sistema de jerarquización *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, valorado como ensayo clínico aleatorizado con muy poco riesgo de sesgos.

4.2.6. Meena V 2020 (Véase tabla anexo 7)

4.2.6.1. Resumen

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado prospectivo cuyo objetivo fue comparar la eficacia y seguridad del ibuprofeno, indometacina y paracetamol en el cierre del PDA en prematuros. Se efectuó en el departamento de Pediatría, M.D.M y hospital Umaid, Jodhpur durante un año.

Se incluyeron en el estudio los RN pretérmino < 37 SG con hsPDA diagnosticado clínicamente y confirmados por ecocardiografía. Se excluyeron aquellos con anomalías congénitas, cardiopatías congénitas dependientes de PDA, infecciones mortales, HIV grado 3-4 reciente (24h anteriores), hiperbilirrubinemia que requirió exanguinotransfusión, ECN activa y/o la perforación intestinal, el sangrado activo y la evidencia de asfisia al nacer (APGAR < 5 a los 5 min y/o pH cordón umbilical < 7 al nacer). Los RN elegibles fueron asignados aleatoriamente en una proporción de 1:1:1 entre los grupos de indometacina oral, ibuprofeno oral y paracetamol IV. El análisis estadístico se realizó mediante la prueba t de Student y Chi-cuadrado para encontrar la significancia de la diferencia de medias entre dos variables.

Un total de 105 RN fueron aleatorizados en tres grupos. En el grupo I (n=35) se administró indometacina oral (3 dosis cada 12 horas) una dosis inicial de 0,2 mg/kg seguida de 0,1 mg/kg para RN <2 días, 0,2 mg/kg 2–7 días y 0,25 mg/kg >7 días. En el grupo II (n=35) se administró ibuprofeno oral a una dosis inicial de 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg después de 24 y 48 h. En el Grupo III (n=35) se administró paracetamol IV a 15 mg/kg cada 6 horas durante 3 días consecutivos. Tras el primer curso, fueron evaluados clínicamente y ecocardiográficamente para confirmar el cierre del PDA. Si permanecía abierto se repetía un segundo curso del mismo fármaco y se volvía a evaluar. Si el PDA no lograba cerrarse recibían medicamentos de rescate secuenciales. Fueron seguidos una semana después del cierre mediante ecocardiografía para reevaluar la permeabilidad del PDA.

Este estudio muestra que no se observaron diferencias significativas en el cierre del PDA entre los grupos tras completar dos ciclos. La tasa de cierre después del 1º ciclo fue del 22,86 % en indometacina, del 37,14 % en ibuprofeno y del 42,46 % en paracetamol. La tasa acumulada de cierre del PDA fue 68 % en indometacina, 77,14 % ibuprofeno y 71,43 % paracetamol (p=0,716). En grupo I no se observaron diferencias significativas en hemoglobina y plaquetas tras el tratamiento (p=0,638), mientras que BUN y creatinina aumentaron significativamente (p< 0,0001). No se observaron cambios en enzimas hepáticas antes y después del tratamiento (p> 0,05). En grupo II no se observaron cambios significativos en hemoglobina, plaquetas y enzimas hepáticas (p> 0,05). Se encontró que la creatinina y el BUN aumentaron significativamente después del tratamiento (p< 0,05). En el grupo III no hubo cambios significativos en hemoglobina, plaquetas, BUN, creatinina y enzimas hepáticas tras tratamiento (p≥ 0,05). ECN y hemorragia GI se observaron en 5,71% y 2,86% de RN tras indometacina, mientras que 2,86 % y 2,86 % en ibuprofeno. No se produjo hemorragia GI ni ECN después del paracetamol. Se observó hemorragia pulmonar en 2,86% RN en indometacina y paracetamol. No se produjo hemorragia pulmonar en ningún paciente tratado con ibuprofeno, pero no fue estadísticamente significativo.

Se concluyó que el paracetamol IV es tan efectivo como la indometacina y el ibuprofeno para promover el cierre del hsPDA en prematuros con mejores perfiles de seguridad.

4.2.6.2. Análisis

Es un ensayo clínico aleatorizado, prospectivo el cual no describe el método utilizado para generar la secuencia ni hace mención del ocultamiento de la asignación lo que implica un alto riesgo de sesgo de selección. En cuanto al cegamiento no describe las medidas utilizadas por lo consiguiente alto riesgo de sesgo realización y detección.

Tampoco señala si hubo abandonos y exclusiones que suponga resultados incompletos así, riesgo indefinido sesgo de desgaste. Por último, no hay una notificación selectiva de los resultados encontrados por lo que hay un bajo riesgo de sesgo de notificación. Una de las limitaciones del estudio es el pequeño tamaño de la muestra.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 1- según el sistema de jerarquización *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), valorado como ensayo clínico aleatorizado con alto riesgo de sesgo.

4.2.7. Davidson JM 2021 (Véase tabla anexo 8)

4.2.7.1. Resumen

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, controlado, prospectivo y de no inferioridad cuyo objetivo fue comparar la tasa de cierre hsPDA basado en criterios ecocardiográficos después del uso de paracetamol IV o indometacina IV en bebés de muy bajo peso al nacer. Se realizó en dos UCIN de nivel 3 y una UCIN de nivel 4 en Memphis entre Junio de 2016 y Septiembre de 2018.

Se incluyeron aquellos 22-32SG, peso al nacer <1500 g, \leq 21 días, plaquetas $> 50 \times 10^9/L$, sin tratamiento farmacológico previo y criterios ecocardiográficos estrictos. Se excluyeron aquellos con cardiopatía congénita dependiente del ducto, anomalía congénita mayor, amenaza para la vida, infección, diuresis $<1 \text{ cc/kg/h}$ en 8 h previas, creatinina $>1,8 \text{ mg/dL}$, hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión, ECN 2-3, perforación GI, disfunción hepática (2 veces el límite superior de AST y/o ALT), sangrado GI activo, uso de hidrocortisona o HIV grado 3-4.

Se utilizó la aleatorización en bloques y se estratificó por sitio en una proporción 1:1. Los números se colocaron en un sobre opaco y se abrieron después de obtener el consentimiento. El equipo primario no fue cegado dadas las diferentes frecuencias de administración de paracetamol e indometacina. Un total de 86 RN fueron examinados para la inscripción, de ellos 38 cumplían los criterios de inclusión. Uno de los padres retiró el consentimiento tras la aleatorización en el grupo de indometacina. Por lo tanto, para el análisis, había 17 en el grupo de paracetamol y 20 en el grupo de indometacina.

En el grupo I (n=17) se administró paracetamol IV 15 mg/kg/dosis cada 6 h durante 12 dosis. En el grupo II (n=20) se administró indometacina IV cada 12 h durante 3 dosis, 0,2 mg/kg si el lactante tenía 2-7 días de vida, 0,2 mg/kg para la primera dosis y 0,25 mg/kg para las dosis posteriores si tenía >7 días de edad. Se realizó un hemograma completo y perfil metabólico antes de iniciar el tratamiento. Posterior al tratamiento se

evaluó AST/ALT a las 48h e informes ecocardiográficos a los 7 días postratamiento. La decisión de cómo y cuándo repetir el tratamiento se dejó a discreción del equipo clínico.

El análisis de los datos se basó en la intención de tratar también se utilizó la prueba exacta de Fisher, chi cuadrado y t-test.

En cuanto a resultados, once (55%) del grupo indometacina lograron un tratamiento exitoso frente a uno (6%) del grupo paracetamol ($p=0,002$). Los lactantes tratados con indometacina tuvieron una reducción significativa en el diámetro ductal medio ($2,9 \pm 0,7 - 1,7 \pm 0,8\text{mm}$, $p=0,0001$) y una reducción significativa en el nº de lactantes con inversión del flujo diastólico (15 (75%) a 5 (25%), $p=0,0003$). No hubo cambios estadísticamente significativos en los lactantes tratados con paracetamol entre los ecocardiogramas previos y posteriores al tratamiento. En el grupo de paracetamol, el 47 % de los lactantes recibió cierre transcatéter de PDA (TCPC), pero en el grupo de indometacina solo el 15% recibió TCPC. El tiempo entre el inicio del tratamiento y el ecocardiograma postratamiento fue similar entre los dos grupos. No había diferencias significativas en las comorbilidades entre los dos grupos. No hubo diferencia estadística en AST, ALT, requerimiento de O_2 a las 36 SG, días hasta la alimentación completa, oliguria, elevación de la creatinina o duración de la ventilación mecánica.

Se concluyó que no se pudo mostrar un tratamiento exitoso de hsPDA con paracetamol IV en comparación con indometacina IV. Los efectos secundarios con ambos fármacos fueron similares, pero muchos RN en el grupo de paracetamol IV necesitaron un cierre intervencionista posterior.

4.2.7.2. Análisis

Es un ensayo clínico aleatorizado, controlado, prospectivo y de no inferioridad que menciona el uso de aleatorización en bloques y estratificación por sitio, los números se colocaron en un sobre opaco, por tanto, bajo riesgo de sesgo de selección. El equipo primario no fue cegado debido a la frecuencia de administración de los fármacos, no hace referencia a enmascaramiento por lo que alto riesgo de sesgo realización y detección. Describe la pérdida de uno de los pacientes tras la aleatorización y realiza un análisis por intención de tratar así, riesgo bajo sesgo de desgaste. Por último, no hay una notificación selectiva de los resultados encontrados por lo que hay un bajo riesgo de sesgo de notificación. La limitación principal del estudio fue el pequeño tamaño de la muestra y los brazos de tratamiento abiertos.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 1+ según el sistema de jerarquización *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), valorado como ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.

4.2.8. Ghaderian M 2019 (Véase tabla anexo 9)

4.2.8.1. Resumen

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado doble ciego de no inferioridad cuyo objetivo fue comparar la eficacia del ibuprofeno oral frente al paracetamol oral en el cierre del PDA en RN prematuros <32 SG. Se llevó a cabo en UCIN de hospitales Alzahra y Shahid Beheshti (Irán) entre Enero 2017 y Octubre de 2018.

Se incluyeron RN <32 SG o peso al nacer <1500 g con PDA significativo. Se excluyeron si tenían malformaciones congénitas mayores o cardiopatía estructural, contraindicación para alimentación enteral o fármacos del estudio (BUN>60 mg/dL, creatinina>1,6 mg/dL, plaquetas<60000/mm³, sangrado, alteración coagulación, ECN, HIV moderada-grave y concentración elevada ALT).

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente usando aleatorización en bloques en dos grupos de estudio: grupo I (n=20) ibuprofeno oral 10 mg/kg/dosis seguida de 5 mg/kg/dosis después de 24 y 48h y grupo II (n=20) paracetamol 15 mg/kg/6h (ocho dosis). Después del primer ciclo, si no se encontró respuesta se administró un segundo ciclo con el mismo fármaco durante 3 días. Si no se observaba respuesta se iniciaba tercer ciclo con el fármaco de otro grupo. Si era necesario se iniciaba el cuarto ciclo con el mismo fármaco del tercer ciclo. Si este fallaba la cirugía se realizaba solo si el PDA estaba causando dificultades de ventilación o insuficiencia cardíaca. Previamente a los tratamientos se realizó un hemograma completo, BUN, creatinina y ecografía cerebral. Posteriormente se hicieron evaluaciones ecocardiográficas para ver si se producía el cierre.

En cuanto al análisis estadístico se realizó un análisis por intención de tratar. También se usó la prueba de Shapiro-Wilk, chi cuadrado, prueba t de dos muestras independientes y prueba U no paramétrica de Mann-Whitney.

En cuanto a resultados, se mostró que la tasa de cierre primario PDA fue 70% (IC 95%: 49,9%–90%) y 65% (IC95%: 54,3%–75,7%) en los grupos de paracetamol e ibuprofeno y estadísticamente no se observó diferencia significativa entre ambos (p= 0,74). En el grupo paracetamol, en el segundo ciclo la tasa de cierre fue 83,3% (IC 95%: 76,02%–90,5%), frente al grupo ibuprofeno 71,4% (IC 95%: 61,3 %–81,5%) y la diferencia observada no fue estadísticamente significativa (p=0,56).

En el grupo paracetamol, en el 1º curso de veinte pacientes seis necesitaron un 2º curso. De estos seis pacientes dos necesitaron un 3º curso. En el grupo de ibuprofeno, en el 1º ciclo de veinte pacientes, cinco casos necesitaron un 2º curso. De estos 5 dos necesitaron el 3º curso. Después de completar el 4º curso, un caso de cada grupo permaneció con PDA abierto. Aunque ambos grupos mostraron una disminución significativa al final del tratamiento ($p < 0,001$), los cambios fueron significativamente diferentes entre los grupos. No se informaron complicaciones a corto plazo en el grupo de paracetamol, sin embargo, en el grupo de ibuprofeno uno experimentó sangrado gastrointestinal.

Se concluyó que no hubo una diferencia significativa entre la efectividad del paracetamol y el ibuprofeno orales en el cierre del PDA, pero menos efectos adversos y contraindicaciones para el paracetamol hacen que sea una opción razonable para el tratamiento del PDA sintomático.

4.2.8.2. Análisis

Es un ensayo clínico, aleatorizado, doble ciego de no inferioridad en el que los pacientes se asignaron por aleatorización en bloques por tanto bajo riesgo de sesgo de selección. No hace referencia a enmascaramiento por lo que alto riesgo de sesgo realización y detección. Realiza un análisis por intención de tratar así, riesgo bajo sesgo de desgaste. Para finalizar, no hay una notificación selectiva de los resultados encontrados por lo que hay un bajo riesgo de sesgo de notificación.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 1+ según el sistema de jerarquización *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), valorado como ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgos.

4.2.9. Ghaderian M 2019 (Véase tabla anexo 10)

4.2.9.1. Resumen

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego cuyo objetivo fue comparar la efectividad de dosis más bajas de paracetamol con ibuprofeno en RN prematuros con PDA. Se llevó a cabo en RN < 34 SG y un peso de > 1000 g con PDA sintomático, que ingresaron en los hospitales Shahid Beheshti y Al-Zahra (Irán).

Se incluyeron aquellos RN con < 34 SG, consentimiento paterno y ≥ 1000 g. Se excluyeron aquellos con septicemia, cardiopatías congénitas ducto-dependientes, anomalías cromosómicas, plaquetas de $< 50.000/\text{mm}^3$, coagulopatías severas, asfixia severa al nacer. La aleatorización se hizo de la siguiente manera los registros

hospitalarios que eran pares se seleccionaron en el grupo de paracetamol y los impares en el de ibuprofeno. Se estudiaron a 40 pacientes divididos en dos grupos de 20.

El grupo I recibió 15 mg/kg/dosis de paracetamol IV cada 6 h durante 2 días y 1-2 ciclos, y el grupo II recibió ibuprofeno oral (10 mg/kg/día el primer día y 5 mg/kg /día segundo y tercer día) por vía oral durante 3 días y 1-2 cursos. A los 3 días postratamiento se realizó una evaluación ecocardiográfica. También se evaluó índices respiratorio, cardiovascular y hemodinámico de los lactantes. El 2º curso de tratamiento se realizó en aquellos RN que no se produjo el cierre PDA tras el 1º curso. Si aun así permanecía abierto se calificaba como resistente a fármaco (4 en grupo paracetamol y 3 en grupo ibuprofeno). Si se determinaba como resistente a uno de los fármacos se administraba el contrario.

En el grupo paracetamol, 12 casos (60%) respondiendo positivamente al 1º curso de tratamiento ($p < 0,001$) y 4 casos (20%) respondieron positivamente tras dos cursos. 16 neonatos (80%) respondieron positivamente a 15 mg/kg de paracetamol y 4 pacientes necesitaron ibuprofeno. De estos 4, el cierre ocurrió en dos lactantes (10%) con un ciclo, mientras que en un caso (5%) ocurrió con dos ciclos de ibuprofeno. Finalmente, en un caso no se produjo el cierre del PDA. En el grupo ibuprofeno, 13 casos (65%) respondieron positivamente a un ciclo, 4 casos (20%) con dos ciclos de tratamiento y en general 17 neonatos respondieron positivamente y la tasa de respuesta al fármaco fue 85%. Además, tres recién nacidos necesitaron paracetamol. De estos tres pacientes, dos casos (10%) se cerraron con un ciclo y uno (5%) permaneció abierto.

La comparación de los grupos tras la primera dosis, $p=0,80$ indica que el tratamiento fue igualmente efectivo en ambos grupos, sin diferencia significativa. En los que recibieron 2º curso de tratamiento, el cierre del PDA ocurrió en cuatro casos en cada grupo ($p < 0,001$), y en la comparación de los fármacos $p=0,38$ indica que no hay diferencia significativa.

En el 3º y 4º curso, donde se cambió la medicación, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a respuesta al tratamiento. En el grupo paracetamol, 3 neonatos (15%) respondieron al ibuprofeno, y en el grupo ibuprofeno, 2 (10%) respondieron al paracetamol ($p=0,86$).

No hubo diferencias significativas en la TA de los pacientes en paracetamol ($p= 0,24$) e ibuprofeno ($p=0,91$) antes y después del tratamiento; además, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,35$). En cuanto a la frecuencia cardíaca, se observó una disminución significativa dentro de cada grupo tras el tratamiento ($p < 0,001$) y en la comparación de grupos no mostró una diferencia significativa ($p > 0,05$). Además, la frecuencia respiratoria se redujo dentro de ambos

grupos con una diferencia significativa antes y después del tratamiento ($p < 0,001$), y en ambos grupos no mostró diferencia significativa ($p > 0,05$). No se observaron complicaciones en ningún grupo.

Se concluyó que 15 mg/kg/dosis cada 6 h de paracetamol durante 2 días tuvo los mismos efectos que la dosis de 3 días recomendada antes y fue igualmente eficaz en el cierre del PDA, si se confirma con otras investigaciones, se puede recomendar dosis más bajas de estos fármacos para el tratamiento del PDA. Además, el paracetamol en dosis bajas en comparación con el ibuprofeno tiene la misma eficacia en el cierre del PDA.

4.2.9.2. Análisis

Es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, Para la aleatorización los n° pares del registro hospitalario se incluyeron en un grupo y los impares en otro por tanto bajo riesgo de sesgo de selección. No hace referencia a enmascaramiento por lo que alto riesgo de sesgo realización y detección. No menciona si hubo pérdidas de datos, riesgo indefinido sesgo de desgaste. Para finalizar, no hay una notificación selectiva de los resultados encontrados por lo que hay un bajo riesgo de sesgo de notificación.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 1-según el sistema de jerarquización *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)*, valorado como ensayos con alto riesgo de sesgos.

4.2.10. Balachander 2018 (Véase tabla anexo 11)

4.2.10.1. Resumen

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado cuyo objetivo principal fue comparar el éxito del cierre ductal ecocardiográfico y la respuesta clínica en prematuros después de la administración de paracetamol oral en comparación con ibuprofeno oral. Y como objetivo secundario la mortalidad, morbilidad cardiorrespiratoria y efectos secundarios de los dos fármacos. Se realizó en una unidad neonatal de atención terciaria de Octubre de 2014 a Enero de 2016.

Se incluyeron RN ≤ 37 SG y ≤ 2500 g peso con diagnóstico de hsPDA. Se excluyeron RN con anomalías cardíacas dependientes del ducto, malformaciones congénitas mayores, oliguria, creatinina $> 1,6$ mg/dl, HIV últimas 24 horas, ECN, ictericia con exanguinotransfusión, plaquetas $< 50\ 000/\text{mm}^3$ o sangrado.

Los RN se asignaron al azar al tratamiento, la aleatorización se realizó por muestreo aleatorio de bloques estratificado para dos grupos (< 34 SG y $34-37$ SG) por internet y

la asignación se realizó a través de sobres cerrados opacos numerados secuencialmente. Ciento diez bebés fueron aleatorizados mediante aleatorización estratificada y se realizó un análisis por intención de tratar.

El grupo I (n=55) recibió paracetamol 15 mg/kg/dosis cada 6h durante dos días. El grupo II (n=55) ibuprofeno 10 mg/kg día 1 seguido de 5 mg/kg 24 horas después dos días. Si el ibuprofeno fallaba, se administraba un 2º curso de ibuprofeno y se reevaluaba. Si el 2º ciclo de ibuprofeno fallaba, cierre con espiral, cirugía o manejo sintomático según el cardiólogo. Si el paracetamol fallaba, se usaba ibuprofeno de rescate. Se realizó una evaluación con ecocardiografía a las 24h postratamiento.

El cierre PDA fue 74,5% en paracetamol y 76,4% en ibuprofeno. En grupo paracetamol con terapia de rescate (n =51), el 92,2% se cerraron tras el rescate. El 90% PDA se cerró en el ibuprofeno después de la terapia médica de rescate. Sin embargo, la diferencia en ambos grupos no fue estadísticamente significativa (RR 1,01, IC 95% 0,9–1,13 p=1). No hubo diferencia significativa en la mortalidad y la morbilidad cardiorrespiratoria entre los dos grupos. La aparición de lesión renal aguda (LRA) fue significativamente mayor en el grupo de ibuprofeno (p=0,024) frente paracetamol. No obstante, la mayoría de ellos fueron transitorios y mejoraron en 48h. Cuatro recién nacidos tenían LRA en estadio 3, de los cuales dos requirieron diálisis peritoneal. El resto de los eventos adversos no fueron diferentes entre los dos grupos. La duración de la estancia hospitalaria, ROP, el tiempo necesario para la alimentación enteral completa fueron similares en ambos grupos

Se concluyó que el paracetamol es tan eficaz como el ibuprofeno para el cierre PDA en prematuros. La incidencia de LRA es significativamente menor con paracetamol en comparación con ibuprofeno.

4.2.10.2. Análisis

Es un ensayo clínico aleatorizado para el cual se usó aleatorización de bloques estratificados por internet y la asignación se hizo a través de sobres opacos numerados secuencialmente, por tanto, bajo riesgo de sesgo de selección. No hace referencia a enmascaramiento por lo que alto riesgo de sesgo realización y detección. Tampoco referencia a pérdida de datos postaleatorización de manera que riesgo indefinido de desgaste. Por último, no hay una notificación selectiva de los resultados encontrados así que hay un bajo riesgo de sesgo de notificación.

Por todo lo expuesto, el nivel de este estudio es clasificado como 1- según el sistema de jerarquización *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), valorado como ensayos con alto riesgo de sesgos.

4.2.11. Ohlsson A 2020 (Véase tabla anexo 12)

4.2.11.1. Resumen

Se trata de una RS publicada en 2020, con el objetivo de determinar la efectividad y seguridad del paracetamol IV u oral en comparación con placebo o ninguna intervención, indometacina IV, ibuprofeno IV u oral para el cierre del PDA en RN prematuros o bajo peso al nacer. Se realizaron búsquedas en CENTRAL, MEDLINE (1966 al 6 de Noviembre de 2017), Embase (1980 al 6 de Noviembre de 2017) y CINAHL (1982 hasta el 6 de Noviembre de 2017). También se realizaron búsquedas en registros de ensayos clínicos en curso o finalizados recientemente (ClinicalTrials.gov). Dos revisores evaluaron de forma independiente la elegibilidad de los estudios, extrajeron los datos y evaluaron el riesgo de sesgo.

Se incluyeron ocho estudios que informaron sobre 916 lactantes. Uno comparó el paracetamol con ibuprofeno e indometacina. Cinco estudios compararon paracetamol frente a ibuprofeno en 559 lactantes. No hubo diferencias significativas entre el paracetamol y el ibuprofeno para el fracaso del cierre ductal después del 1º ciclo (RR 0,95; IC95%:0,75-1,21; RD-0,02; IC95%: -0,09 a 0,09). Cuatro estudios (n=537) informaron sobre la hemorragia GI, que fue menor en el grupo de paracetamol (RR 0,28; IC95%: 0,12 a 0,69; RD -0,06; IC95%: -0,09 a -0,02). Los niveles de creatinina fueron menores en el grupo de paracetamol en comparación al de ibuprofeno en cuatro estudios, al igual que los niveles de bilirrubina tras el tratamiento en dos estudios (n=290). El nº plaquetas y la diuresis diaria fueron mayores en el grupo de paracetamol en comparación al ibuprofeno. Un estudio informó sobre el seguimiento hasta los 18-24 meses tras el tratamiento y no hubo diferencias significativas en los resultados neurológicos (n=61).

Dos estudios compararon la administración profiláctica de paracetamol para un PDA con placebo o ninguna intervención en 80 lactantes. El paracetamol dio lugar a una tasa menor de fracaso del cierre ductal después de 4 a 5 días de tratamiento en comparación con el placebo o ninguna intervención, RR 0,49 (IC del 95%: 0,24 a 1,00; p = 0,05); RD -0,21 (IC 95%: -0,41 a -0,02). Dos estudios (n=277) compararon el paracetamol con la indometacina. No hubo diferencias significativas en el fracaso del cierre PDA (RR 0,96; IC95%: 0,55 a 1,65; RD -0,01; IC95%: -0,09 a 0,08). Los niveles de creatinina sérica fueron significativamente menores en el grupo de paracetamol en comparación con el

de indometacina y el nº plaquetas y la diuresis diaria fueron significativamente mayores en el grupo de paracetamol.

Se concluyó que el paracetamol es tan eficaz para cierre PDA como el ibuprofeno o la indometacina (evidencia de calidad moderada) y se asocia con menos efectos adversos renales y gastrointestinales. No hay diferencias en cuanto al desarrollo neurológico de los pacientes tratados con paracetamol respecto al ibuprofeno (evidencia de baja calidad). Se necesitan más investigaciones sobre la eficacia y la seguridad del paracetamol antes de establecer o rechazar la evidencia.

4.2.11.2. Análisis

Se trata de una publicación con elevada potencia estadística pues es una revisión sistemática en la que aparecen detallados los criterios de inclusión para la selección. Tanto la elegibilidad de los estudios como la extracción de datos y evaluación del riesgo de sesgo se realizó por dos autores de forma independiente para minimizar los riesgos de errores. Los estudios fueron de calidad metodológica alta.

Por todo lo expuesto, se clasifica como 1++ según el sistema de jerarquización *Scottish Intercollegiate Guidelines Network* (SIGN), valorado como revisión sistemática de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.

ECAs incluidos en la revisión sistemática	
Al-Lawama 2017	El Mashad 2017
Asbagh 2015	Härkin 2016
Dang 2013	Oncel 2014
Dash 2015	Yang 2016

Tabla 4.1: ECAs seleccionados en la revisión sistemática

Después de la lectura crítica de los ensayos clínicos seleccionados se procederá al análisis cuantitativo de los resultados en el metaanálisis.

4.3. Resultados principales metaanálisis

En este estudio se efectuó dos análisis, por un lado, el cierre del conducto arteriosus persistente y por otro la aparición de enterocolitis necrotizante como complicación derivada del tratamiento realizado.

4.3.1. Cierre PDA

Para analizar el cierre del conducto arteriosus se incluyeron 18 ECAs, en la siguiente figura se puede observar el OR de cada estudio junto a su intervalo de confianza y el peso de cada uno. (Véase figura 4.3)

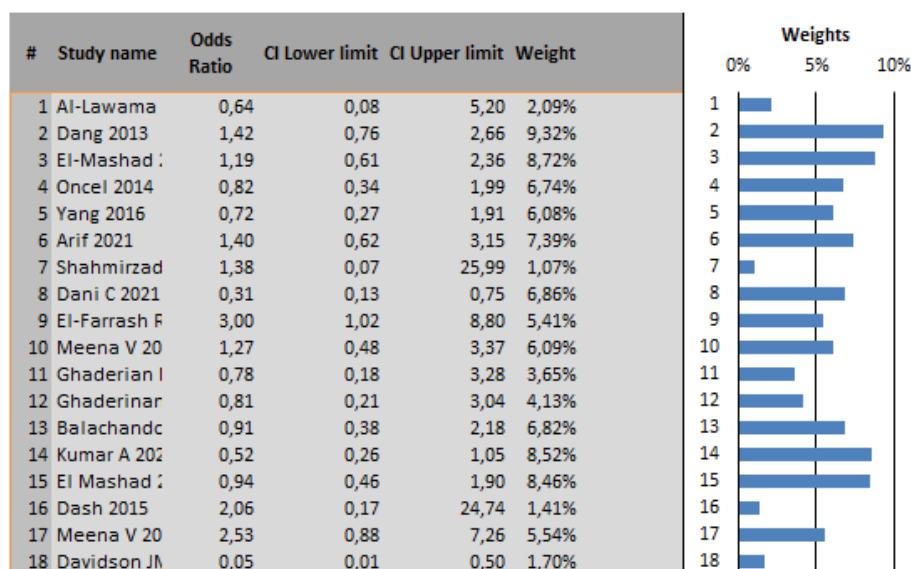


Figura 4.3: ECAs incluidos en el metaanálisis

Se usó el modelo de efectos aleatorios de *DerSimonian-Laird* para agrupar los datos, pues la heterogeneidad determinada por el parámetro Q_p fue inferior a 0.1 ($Q_p=0.04$). Asimismo, presenta una I^2 de 40.25% es decir un nivel bajo-medio de heterogeneidad. Este modelo es más conservador pues da lugar a intervalos de confianza más amplios y tiende a dar un peso mayor a los estudios pequeños. No obstante, es considerado de menor consistencia respecto al de efectos fijos por tener más sesgos. Presenta un $OR=0.95$ con un intervalo de confianza que incluye el 1 y una $p>0.05$ por lo que no es estadísticamente significativo.

Cierre primario PDA	
Modelo de efectos aleatorios	
Q= 28.45 $Q_p=0.04$	
$I^2=40.25\%$	
OR= 0.95 IC= (0.68-1.34)	
Valor Z= -0.29 P two tailed= 0.773	

Tabla 4.2: Resultados del metaanálisis

Los resultados se exponen mediante el forest plot (véase figura 4.4), en este se muestra una representación visual de los hallazgos de los ensayos clínicos. La línea central

vertical simboliza la línea de “no efecto” lo que indicaría que no hay diferencias significativas. En este caso al tratarse de variables dicotómicas dicha línea se proyecta desde el 1. Cada estudio figura con un área circular cuyo tamaño está directamente relacionado con el peso de este y un segmento horizontal cuyos extremos son los límites del intervalo de confianza. *Dani C 2021, El-Farrash RA 2019 y Davidson JM 2021* no incluyen el valor 1 en su intervalo de confianza al 95% por lo que son estadísticamente significativos. Así pues, en la parte inferior, con un área circular verde aparece la estimación global del metaanálisis. En tal caso se encuentra sobre la línea vertical por lo que se considera que no hay diferencias significativas entre los AINE y el paracetamol para el cierre de la PDA.

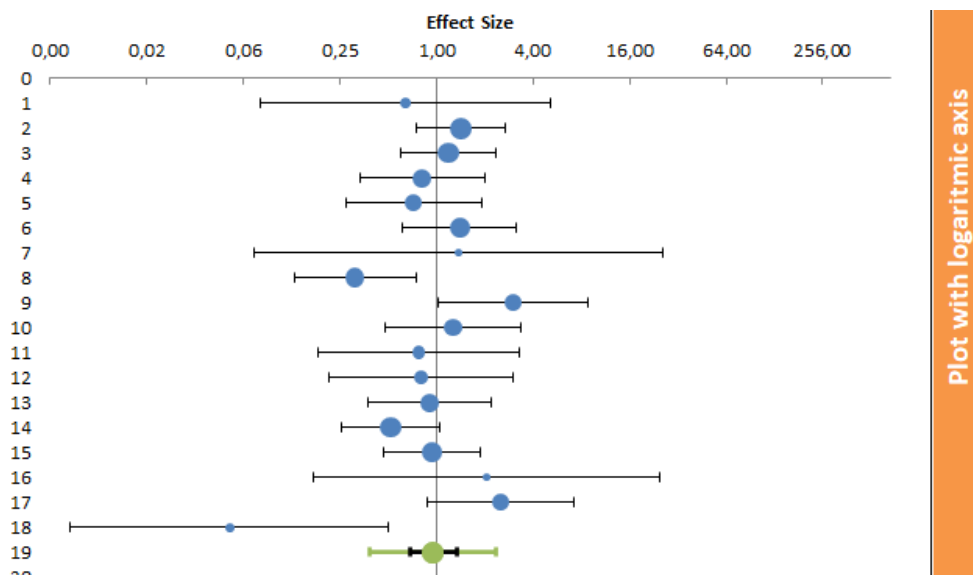


Figura 4.4: Forest plot cierre PDA

4.3.2. Enterocolitis necrotizante

Para analizar el riesgo de enterocolitis necrotizante se incluyeron 13 ECAs, en la siguiente figura se puede observar el OR de cada estudio junto a su intervalo de confianza y el peso de cada uno. (Véase figura 4.5)

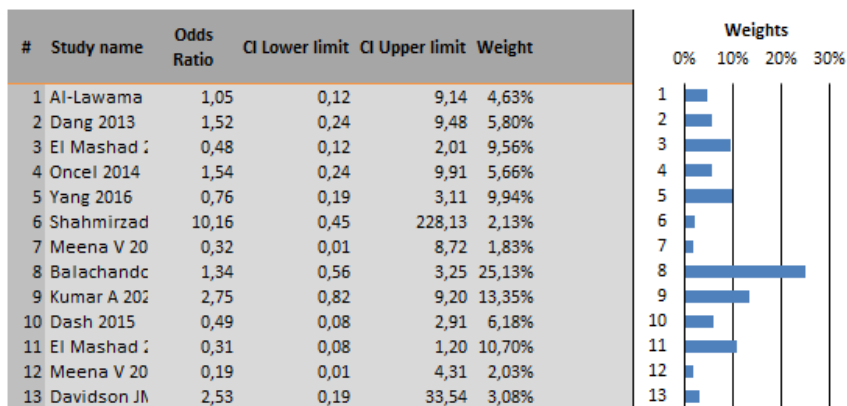


Figura 4.5: ECAs incluidos en metaanálisis

Se usó el modelo de efectos fijos de *Mantel-Haenszel* para agrupar los datos, pues la heterogeneidad determinada por el parámetro Q_p fue mayor a 0.1 ($Q_p=0,39$). De igual modo, presenta una I^2 de 5.66% que hace referencia a un nivel bajo de heterogeneidad. Esta medida cuantifica la variabilidad entre los estudios determinando si son comparables. Este modelo otorga potencia estadística, mayor validez interna y precisión en los resultados. Presenta un Odds Ratio= 1.02 con un intervalo de confianza que incluye el 1 y un $p>0.05$ por lo que no es estadísticamente significativo.

ECN
Modelo de efectos fijos Q= 12.72 $Q_p= 0.39$
$I^2= 5.66\%$
OR= 1.02 IC= (0.63-1.66)
Valor Z= 0.08 P two tailed=0.935

Tabla 4.3: Resultados del metaanálisis

Los resultados se exponen mediante el forest plot (véase figura 4.6). La línea central vertical simboliza la línea de “no efecto” lo que indicaría que no hay diferencias significativas. Cada estudio figura con un área circular cuyo tamaño está directamente relacionado con el peso de este y un segmento horizontal cuyos extremos son los límites del intervalo de confianza. Todos los intervalos de confianza incluyen el 1 de manera que no son estadísticamente significativos. En la parte inferior, con un área circular verde aparece la estimación global del metaanálisis. En tal caso se encuentra sobre la línea vertical por lo que se considera que no hay diferencias significativas entre AINE y paracetamol en cuanto al riesgo de sufrir enterocolitis necrotizante.

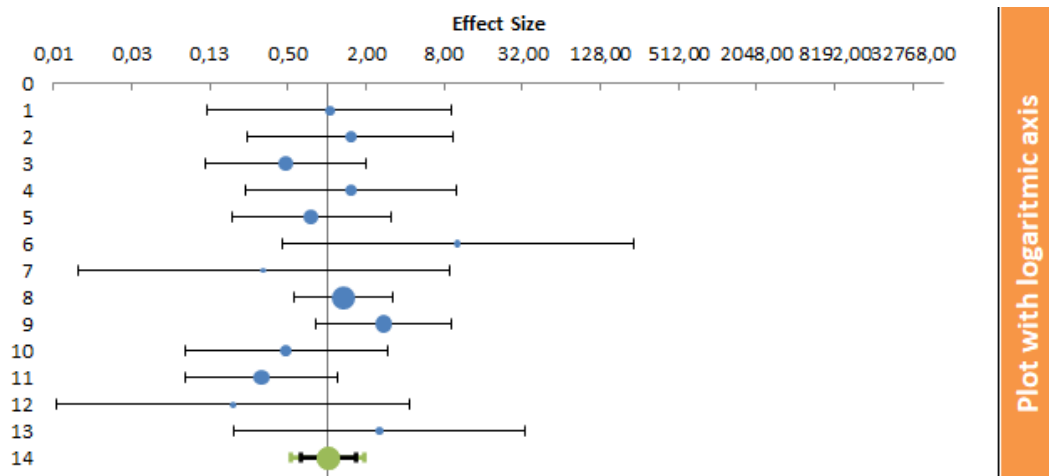


Figura 4.6: Forest plot ECN

5. DISCUSIÓN

Tradicionalmente, los AINE eran la terapia farmacológica estándar para el PDA pero su uso generó controversia ya que se demostró que la indometacina aumentaba el riesgo de ECN en prematuros con PDA y no mejoraba los resultados de mortalidad.¹²

El conocimiento del efecto dilatador de las prostaglandinas llevó a Friedman et al. a utilizar la indometacina como terapia farmacológica por primera vez en recién nacidos prematuros con PDA.¹³ Varvarigou et al. fueron los primeros en probar el ibuprofeno en recién nacidos prematuros y observaron una reducción en las tasas de PDA sin efectos adversos graves tempranos.¹⁴ Hammerman et al. en 2011 administró por primera vez paracetamol en neonatos prematuros con hsPDA tras la observación incidental del cierre del PDA en un recién nacido con hsPDA que era resistente al ibuprofeno y se le administró paracetamol por otra razón.¹⁵ Desde entonces, numerosos estudios y varios metaanálisis han intentado esclarecer si el paracetamol es más eficaz y seguro que los AINE.

Este metaanálisis fortalece la evidencia de metaanálisis previos que compararon paracetamol y AINE ya que constituye una actualización con los ECA más recientes. En nuestro estudio, no hubo diferencias significativas entre el paracetamol y AINE para la tasa de cierre primario del PDA en la línea de revisiones sistemáticas anteriores que mostraron una eficacia comparable entre el paracetamol y AINE.^{16,17,18} De distinta manera, Davidson JM y Dani C refieren que los AINE son más efectivos para el cierre primario del PDA, en contraposición Meena V y El-Farrash RA determinaron una mayor efectividad del paracetamol frente a AINE.

En el presente metaanálisis no se encontraron diferencias significativas en cuanto al riesgo de sufrir enterocolitis necrotizante en paracetamol frente a ibuprofeno. Este resultado coincide con revisiones sistemáticas anteriores que determinaron que no había diferencias significativas en la incidencia de ECN.^{19,20,21} Meena V y El-Mashad apuntan a un mayor riesgo de ECN con AINE frente al paracetamol. En sentido puesto Davidson JM, Kumar A y Shahmirzadi G refirieron un mayor riesgo de ECN en el grupo paracetamol frente a AINE.

Das et al concluyó que no había suficiente evidencia para hacer inferencias sobre la seguridad del paracetamol frente al ibuprofeno.²² Una revisión sistemática reciente de la Cochrane mostró que los efectos adversos fueron menos frecuentes en el grupo paracetamol en comparación con los grupos ibuprofeno o indometacina. Se vio que el paracetamol tenía menor riesgo de sangrado gastrointestinal y sangre oculta en heces en comparación con el ibuprofeno y se relaciona con niveles menores de creatinina.²³

5.1. Limitaciones

En el proceso de elaboración de la presente revisión han surgido diversas limitaciones. Por un lado, se incluyen ECA solo en inglés omitiendo otros idiomas lo que podría conllevar a sesgo ya que se podría haber suprimido algún ECA relevante para el análisis. Además, el tamaño de la muestra de los estudios incluidos fue pequeño por lo que podría conducir a una mayor variabilidad y sesgo.

Otra de las limitaciones fue las diferencias en el modo de administración de los fármacos pues no se tiene en cuenta si es oral o intravenoso y se analizan en conjunto. En último término, algunos de los estudios incluidos no describen si se realizó el ocultamiento de la asignación y tampoco estaban cegados por lo que podría estar afectados por el sesgo de selección y de realización.

6. CONCLUSIONES

De acuerdo con lo expuesto en la presente revisión, el paracetamol parece ser tan eficaz como el ibuprofeno o la indometacina para el cierre primario de PDA con menor frecuencia de efectos adversos pues presenta menor riesgo de sangrado GI y niveles menores de creatinina.

Generalmente, parece haber gran cantidad de estudios que respaldan la eficacia del paracetamol pero se necesitan más respecto a los resultados de seguridad tanto a corto como a largo plazo, en comparación con los AINE.

En resumen, se requieren ensayos futuros con un mayor tamaño de muestra para aumentar la precisión de las estimaciones de los resultados primarios y secundarios antes de establecer o rechazar la evidencia.

Evidencia	Nivel de evidencia
En el tratamiento de PDA, no se encuentran diferencias significativas para la variable resultado analizada "cierre primario PDA" entre la administración de paracetamol frente a AINE	1+

Tabla 6.1: Evidencia y nivel de evidencia del metaanálisis

Evidencia	Nivel de evidencia
En el tratamiento de PDA, no se encuentran diferencias significativas para la variable resultado analizada "riesgo de ECN" entre la administración de paracetamol frente a AINE.	1+

Tabla 6.2: Evidencia y nivel de evidencia del metaanálisis

Recomendación	Grado de recomendación
Recomendamos el uso de paracetamol para el cierre de PDA en RN pretérmino.	A

Tabla 6.3: Recomendación y grado de recomendación

ANEXOS

ANEXO 1. Estudios clínicos excluidos

Autor y año	Motivo
García-Robles 2022, Bouazza N 2021	El objetivo es realizar un análisis farmacoeconómico y farmacocinético
Potsiurko S 2022, Liebowitz M 2019, Juujärvi S 2019	Compara el manejo expectante con el manejo temprano
Schindler T 2021	No compara el paracetamol frente otros fármacos sino que mide su eficacia como tratamiento temprano
Oboodi R 2020, Hochwald O 2018	Mide la eficacia del uso simultáneo de ibuprofeno y paracetamol
Tauber KA 2020	Tamaño de la muestra muy pequeño
Clyman RI 2019	El resultado primario es la necesidad de ligadura
Kluckow M 2019	Compara paracetamol con placebo
Kumar A 2017	Se incluye otro ECA más reciente actualizado

ANEXO 2. Tabla de síntesis Arif 2021

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ensayo clínico aleatorizado no enmascarado ▪ Abril 2018 hasta Marzo 2021 ▪ Objetivo: comparar la eficacia del ibuprofeno oral frente al paracetamol para el cierre de PDA en prematuros
Población	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Departamento de neonatología Hospital General Noroeste de Peshawar (Pakistán) ▪ 150 RN prematuros con PDA divididos en dos grupos de 75 pacientes ▪ Excluidos si malformaciones congénitas mayores, hidropesía fetal, infección mortal y no consentimiento
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo I (n=75) paracetamol oral 15mg/kg/6h durante 3 días ▪ Grupo II (n=75) 10mg/kg ibuprofeno oral seguido de 5m/kg después de 24 y 48h ▪ Control diario de diuresis 24h, tendencia sangrado, grado HIV, creatinina y bilirrubina ▪ Control ecocardiográfico tras primer curso de tratamiento
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Duración media cierre: 4,24±1,03d grupo I y 5,01±0,03d grupo II ▪ Cierre del PDA: 62/13 en grupo I y 58/17 en grupo II ▪ Reapertura conducto: 6/69 en grupo I y 8/67 en grupo II ▪ IR: 1/74 en grupo I y 2/73 en grupo II ▪ Hiperbilirrubinemia: 13/62 en grupo I y 15/60 en grupo II ▪ Hemorragia GI: 3/72 en grupo I y 7/68 en grupo II ▪ Mortalidad: 4/71 en grupo I y 7/68 en grupo II
Conclusiones	El paracetamol es eficaz para el cierre de PDA en RN prematuros en comparación con el ibuprofeno oral con menos resultados adversos y tasa de mortalidad.

Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selección: riesgo indefinido ya que no describe la secuencia de asignación ni método ocultar secuencia ▪ Realización: riesgo alto de sesgo pues no hubo enmascaramiento ▪ Detección: riesgo alto de sesgo ya que no hubo enmascaramiento ▪ Desgaste: riesgo indefinido de sesgo no hace referencia a pérdidas ▪ Notificación: bajo riesgo de sesgo
Calidad de la evidencia	1-

ANEXO 3. Tabla de síntesis Shahmirzadi G 2021

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ensayo clínico aleatorizado ▪ Mayo 2018 - Mayo 2019 ▪ Objetivo: evaluar la eficacia y complicaciones GI del paracetamol e ibuprofeno ▪ Selección muestreo por conveniencia y aleatorización permutada por bloques
Población	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Nacidos en hospital Amiralmomeni ▪ 40 RN divididos en dos grupos de 23 y 17 ▪ RN < 14 días al diagnóstico ▪ Excluidos si cardiopatías congénitas como atresia pulmonar, anomalías congénitas o cromosómicas, antecedentes de AINES en embarazo, hipertensión pulmonar persistente, Apgar < 5, síntomas de PDA con tratamiento complementario, vómitos o hematemesis y déficit de G6PD
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo I (n=23) a las 24 h de nacer se inyectaron 15 mg/kg de paracetamol IV a cada 6 horas durante 48 h ▪ Grupo II (n=17) a las 24h de nacer 10 mg/kg de ibuprofeno oral y 5 mg/kg a las 48 h ▪ Evaluación de nº plaquetas, BUN, creatinina, sangre en heces
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cierre PDA: 22/1 en grupo I p= 0.826 y 16/1 en grupo II ▪ Hemorragia GI: 4/15 en el grupo I (perdida de datos de 4) p= 0.08 y 1/16 en el grupo II ▪ Sangre en heces: 5/14 en el grupo I (perdida de datos de 4) p= 0.159 y 3/14 en el grupo II ▪ Intolerancia alimentaria: 4/15 en el grupo I (perdida de datos de 4) p= 0.046 y 1/16 en el grupo II ▪ ECN: 4/15 en el grupo I (perdida de datos de 4) p= 0.025 y 0/17 en el grupo II ▪ Plaquetas: grupo I (antes) 213.34±128.54 y grupo II (antes) 263±114.05 p=0.205 grupo I (después) 211.56±125.55 y grupo II (después) 259.05±105.56 p= 0.203 ▪ BUN: grupo I (antes) 15.39±11.53 y grupo II (antes) 12.48±5.66 p=0.346 grupo I (después) 18.01±20.78 y grupo II (después) 11.87±4.48 p=0.340 ▪ Creatinina grupo I (antes) 0.9±1.77 y grupo II (antes) 0.58±0.19 p=0.392

	grupo I (después) 0.57 ± 0.23 y grupo II (después) 0.56 ± 0.15 $p = 0.797$
Conclusiones	La tasa de cierre de PDA con la administración de paracetamol no fue diferente de la del ibuprofeno oral. Además, la incidencia de complicaciones fue mayor en la administración de paracetamol que en la de ibuprofeno.
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selección: riesgo bajo de sesgo se usó muestreo por conveniencia y aleatorización permutada por bloques ▪ Realización: riesgo alto de sesgo pues no hubo enmascaramiento ni cegamiento ▪ Detección: riesgo alto de sesgo ya que no hubo enmascaramiento ▪ Desgaste: riesgo indefinido de sesgo no hace referencia a pérdidas ▪ Notificación: bajo riesgo de sesgo ▪ Limitación del estudio: tamaño bajo de la muestra
Calidad de la evidencia	1+

ANEXO 4. Tabla de síntesis Dani C 2021

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ensayo clínico controlado aleatorio multicéntrico ▪ Diciembre 2015 – Enero 2019 ▪ Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad del paracetamol iv frente al ibuprofeno IV para hsPDA en RN prematuros ▪ Asignación aleatoria en bloques y secuencia de asignación generada por ordenador
Población	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RN de UCIs neonatales en Italia ▪ 2 grupos de 52 y 49 RN ▪ Incluidos si 25 - 31 SG, consentimiento de los padres y evidencia ecocardiográfica de hsPDA ▪ Excluidos si malformaciones congénitas, hidropesía fetal, infección, hipertensión pulmonar, HIV grado ≥ 3, creatinina $> 1,5$ mg/dl, diuresis $< 0,5$ ml/kg/h 24 h, plaquetas $< 50.000/mm^3$, hemorragia e insuficiencia hepática grave
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo I (n=52): 15 mg/kg/6 h de paracetamol IV durante 3 días ▪ Grupo II (n=49): dosis inicial de 10 mg/kg de ibuprofeno IV, seguida de 5 mg/kg a las 24 y 48 h ▪ Los que fracasaron recibieron ibuprofeno IV (10-5-5 mg/kg/día). ▪ Evaluación por ecocardiografía cada 24 en el 1º tratamiento, 24h después de la última dosis y en visitas de seguimiento ▪ Evaluación de nº hematíes, leucocitos, plaquetas, hemoglobina/hematocrito, creatinina, BUN, bilirrubina total, proteínas totales, enzimas hepáticas, sodio, potasio y calcio
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tras 1º curso de tratamiento: Cierre PDA: 27/25 en grupo I y 38/11 en grupo II $p=0.026$ No hsPDA: 15 en grupo I y 6 en grupo II $p=0.039$ DA constreñido (cierre + no hsPDA) 42 en grupo I y 44 en grupo II $p=0.202$

	<ul style="list-style-type: none"> hsPDA: 10 en grupo I y 5 en grupo II p=0.202 ▪ Tras 2º curso con ibuprofeno: <ul style="list-style-type: none"> Cierre PDA: 4 en grupo I y 2 en grupo II p=0.452 No hsPDA: 3 en grupo I y 2 en grupo II p=0.696 DA constreñido (cierre+ no hsPDA): 7 en grupo I y 4 en grupo II p=0.216 hsPDA: 3 en grupo I y 0 en grupo II p=0.088 ▪ Reapertura dentro de los 30d: 14/25 en el grupo I y 8/35 en el grupo II (p=0.078) ▪ Cierre quirúrgico dentro de los 30d: 0 en el grupo I y 1/42 en el grupo II (p=0.338)
Conclusiones	El paracetamol IV fue menos eficaz para cerrar la hsPDA que el ibuprofeno, pero debido a un efecto de constricción similar, su uso se asoció con el mismo resultado de hsPDA. Estos resultados pueden apoyar el uso del paracetamol IV como fármaco de primera elección para el tratamiento de la hsPDA
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selección: riesgo bajo de sesgo ya fueron asignados aleatoriamente en bloques y la secuencia de asignación consistió en números aleatorios por ordenador ▪ Realización: riesgo alto de sesgo pues no hubo enmascaramiento ni cegamiento ▪ Detección: riesgo alto de sesgo ya que no hubo enmascaramiento ▪ Desgaste: riesgo indefinido de sesgo no hace referencia a pérdidas ▪ Notificación: bajo riesgo de sesgo
Calidad de la evidencia	1+

ANEXO 5. Tabla de síntesis Kumar A 2020

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ensayo clínico controlado aleatorizado de no inferioridad ▪ Abril de 2014 y Junio de 2017 ▪ Objetivo: probar que el paracetamol oral no es inferior al ibuprofeno oral en el cierre del hsPDA con un margen de NI 15%. ▪ Aleatorización por bloques estratificados según centro de estudio y edad gestacional generados con números pares permutados aleatoriamente a partir de internet ▪ Ocultamiento de la asignación mediante dispensación de fármacos en viales opacos, con color, sabor y viscosidad similares ▪ Equipo de tratamiento, investigadores, evaluadores de resultados y personal de farmacia estaban cegados
Población	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se incluyeron los RN <32 SG con hsPDA de 3 centros de la India ▪ 161 RN divididos en dos grupos ▪ Excluidos si cardiopatía estructural, malformaciones congénitas, contraindicaciones para alimentación enteral o administración de los fármacos (urea >60 mg/dl, creatinina >1,6 mg/dl, plaquetas <60 000/uL, sangrado, alteración de la coagulación, ECN).

Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo I (n=81): paracetamol oral 15 mg/kg cada 6 horas durante 3 días ▪ Grupo II (n=80): ibuprofeno oral 10 mg/kg/dosis, seguido de 5 mg/kg/dosis a las 24h y 48h
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cierre PDA tras 2 cursos (ITT): 63 de 71 en paracetamol, 65 de 73 ibuprofeno ▪ Cierre PDA tras 2 cursos (protocolo): 62 de 65 paracetamol, 63 de 67 ibuprofeno ▪ Cierre PDA tras 1º curso (ITT): 52 de 81 paracetamol, 62 de 80 ibuprofeno ▪ Cierre PDA después de 2 ciclos fármaco prueba: 63 de 74 paracetamol 70 de 74 ibuprofeno ▪ Reapertura PDA después del 1º fármaco de prueba: 5 de 57 paracetamol, 4 de 66 ibuprofeno ▪ Cierre después del 2º curso fármaco prueba (n=17): 9 de 12 paracetamol y 1 de 5 ibuprofeno ▪ Cierre ligadura quirúrgica: 2 de 81 paracetamol y 4 de 80 ibuprofeno ▪ Azotemia: 12 de 81 paracetamol, 14 de 79 ibuprofeno ▪ Oliguria: 10 de 81 paracetamol, 16 de 80 ibuprofeno ▪ Alteración transaminasas: 1 de 78 paracetamol, 0 de 78 ibuprofeno ▪ Alteración coagulación: 10 de 80 paracetamol, 9 de 78 ibuprofeno ▪ HIV >grado 3: 2 de 71 paracetamol, 7 de 70 ibuprofeno ▪ Leucomalacia periventricular: 3 de 74 paracetamol y 0 de 75 ibuprofeno ▪ ECN: 11 de 73 paracetamol y 4 de 66 ibuprofeno ▪ DBP: 11 de 78 paracetamol y 6 de 75 ibuprofeno ▪ ROP: 7 de 76 paracetamol y 6 de 77 ibuprofeno ▪ Mortalidad: 27 de 81 paracetamol y 21 de 80 ibuprofeno
Conclusiones	El paracetamol oral no es inferior al ibuprofeno oral en el cierre de hsPDA en RN de <32 SG. No se observaron diferencias entre los brazos del estudio en cuando a eventos adversos.
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selección: riesgo bajo de sesgo se usó aleatorización por bloques estratificados y ocultamiento de la asignación ▪ Realización: riesgo bajo de sesgo pues hubo cegamiento ▪ Detección: riesgo bajo de sesgo ya que hubo enmascaramiento ▪ Desgaste: riesgo bajo de sesgo no hubo pérdidas ▪ Notificación: bajo riesgo de sesgo
Calidad de la evidencia	1++

ANEXO 6. Tabla de síntesis El-Farrash RA 2019

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ensayo controlado aleatorizado doble ciego ▪ Junio 2015 a Junio 2017 ▪ Objetivo: comparar la eficacia y seguridad del paracetamol oral frente al ibuprofeno oral en prematuros con PDA
Población	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RN de Ucis neonatal Hospital de la Universidad de Ain Shams ▪ 60 RN divididos en dos grupos

	<ul style="list-style-type: none"> Excluidos si tendencia al sangrado, plaquetas <60000/mm³, diuresis <1ml/kg/h, creatinina>1,8mg/dl, cardiopatías congénitas
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> Grupo I (n=30) 10 mg/kg/d ibuprofeno oral el primer día y 5 mg/kg/d los 2 días siguientes, si se mantenía permeable un 2º ciclo en de 5 mg/kg/d 3 días. Grupo II (n=30) 15 mg/kg/6 h paracetamol oral durante 3 días, si fallaba el cierre 2º curso de paracetamol Evaluación hemograma, creatinina, BUN, bilirrubina total y directa, ALT, AST, rx de tórax y abdomen y ecocardiograma antes de iniciar el tratamiento y a los 3 días.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> Cierre PDA 1º curso tratamiento: 12/18 en grupo I y 20/10 en grupo II p=0.272 Cierre PDA 2º curso tratamiento: 12 en grupo I y 8 en grupo II p=0.929 Total cierre ductal no quirúrgico: 24/6 en el grupo I y 28/2 en grupo II p=0.591 Cierre ductal quirúrgico: 2 en el grupo I y 0 en el grupo II P=0.646 Duración CPAP (días): 17.5 en grupo I y 9.5 en grupo II p=0.739 Duración VM (días): 11 en grupo I y 10 en grupo II p=0.721 Estancia media hospital: 25 en grupo I y 33 en grupo II p=0.233 DBP: 2 en grupo I y 2 en grupo II p=1 Mortalidad: 4 en grupo I y 2 en grupo II p=1
Conclusiones	<p>El paracetamol oral es un tratamiento farmacológico de primera línea eficaz y bien tolerado para el PDA que fue comparable con el ibuprofeno en términos de la tasa de cierre ductal e incluso mostró una disminución de la relación LPA, RVSP y LA/Ao. Por lo tanto, el paracetamol puede convertirse en el fármaco de elección para el cierre temprano del PDA en recién nacidos prematuros con la ventaja de ser seguro, disponible y económico</p>
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> Selección: riesgo bajo de sesgo pues fue aleatorizado y se ocultó la asignación Realización: riesgo bajo de sesgo pues hubo cegamiento Detección: riesgo bajo de sesgo ya que hubo enmascaramiento Desgaste: riesgo bajo de sesgo pues hubo pérdidas que aparecen descritas y se realizó análisis por intención de tratar Notificación: bajo riesgo de sesgo Limitación del estudio: tamaño bajo de la muestra
Calidad de la evidencia	1++

ANEXO 7. Tabla de síntesis Meena V 2020

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> Ensayo controlado aleatorizado Objetivo: comparar la eficacia y seguridad del ibuprofeno, indometacina y el paracetamol en el cierre del PDA en RN prematuros
---------	--

Población	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RN del hospital Umaid en Jodhpur durante un año, < 37 SG con hsPDA confirmados por ecocardiografía ▪ 150 RN divididos en tres grupos de 35 ▪ Excluidos si anomalías congénitas, cardiopatías congénitas dependientes de PDA, infecciones mortales, HIV grado 3-4 reciente, hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión, ECN activa y/o la perforación intestinal, sangrado activo y la evidencia de asfixia al nacer (APGAR< 5 a los 5 min y/o pH cordón umbilical <7 al nacer)
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo I (n=35) indometacina oral (3 dosis cada 12 horas) una dosis inicial de 0,2 mg/kg, 0,1 mg/kg para RN <2 días, 0,2 mg/kg 2–7 días y 0,25 mg/kg >7 días ▪ Grupo II (n=35) ibuprofeno oral a una dosis inicial de 10 mg/kg seguido de 5 mg/kg 24 y 48 h ▪ Grupo III (n=35) paracetamol IV a 15 mg/kg cada 6 horas durante 3 días ▪ Evaluación por ecocardiografía a la semana del tratamiento
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cierre PDA después 1º curso: 8/27 grupo I, 13/22 grupo II, 15/20 grupo III (p=0.012) ▪ Cierre PDA después 2º curso: 16 grupo I, 14 grupo II, 10 grupo III (p=0.660) ▪ Cierre total PDA: 24 grupo I, 27 grupo II, 25 grupo III (p=0.716) ▪ ECN: 2/33 grupo I, 1/34 grupo II, 0/35 grupo III (p=0.357) ▪ Sangrado GI: 1/34 grupo I, 1/34 grupo II, 0/35 grupo III (p=0.6) ▪ Sangrado pulmonar: 1/34 grupo I, 0/35 grupo II, 1/34 grupo III (p=0.357)
Conclusiones	El paracetamol IV es tan efectivo como la indometacina y el ibuprofeno para promover el cierre del hsPDA en prematuros con mejores perfiles de seguridad.
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selección: riesgo alto de sesgo pues no describe el método de generación de la secuencia ni ocultamiento de la asignación ▪ Realización: riesgo alto de sesgo pues no hubo cegamiento ▪ Detección: riesgo indefinido de sesgo ya que no hubo enmascaramiento ▪ Desgaste: riesgo indefinido de sesgo ya que no señala si hubo abandonos o exclusiones ▪ Notificación: bajo riesgo de sesgo ▪ Limitación del estudio: tamaño bajo de la muestra
Calidad de la evidencia	1-

ANEXO 8. Tabla de síntesis Davidson JM 2021

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ensayo clínico aleatorizado prospectivo de no inferioridad ▪ Junio de 2016 a Septiembre de 2018 ▪ Objetivo: comparar la tasa de cierre hsPDA después del uso de paracetamol IV o indometacina IV en RN de muy bajo peso al nacer
---------	--

Población	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RN de dos UCIN de nivel 3 y una UCIN de nivel 4 en Memphis ▪ 38 RN divididos en dos grupos de 17 y 20 (uno de los padres retiró el consentimiento en grupo indometacina) ▪ Excluidos si cardiopatía congénita dependiente ducto, anomalía congénita mayor, amenaza para la vida, infección, diuresis <1 cc/kg/h en 8 h previas, creatinina >1,8mg/dL, hiperbilirrubinemia con exanguinotransfusión, ECN 2-3, perforación GI, disfunción hepática, sangrado GI activo, uso de hidrocortisona o HIV grado 3-4.
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo I (n=17) paracetamol IV 15 mg/kg/dosis cada 6 h durante 12 dosis ▪ Grupo II (n=20) indometacina IV cada 12 h durante 3 dosis, (0,2 mg/kg si 2-7 días de vida, 0,2 mg/kg 1º dosis y 0,25 mg/kg posteriormente si >7 días) ▪ Evaluación de hemograma y perfil metabólico previamente al tratamiento y posteriormente AST/ALT a las 48h y ecocardiograma a los 7 días
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tratamiento exitoso: 1/16 en grupo I y 11/9 en grupo II (p=0.002) ▪ Cierre transcater: 8 en grupo I y 3 en grupo II (p=0.07) ▪ Perforación intestinal: 0 en ambos grupos (p=1) ▪ Días entre el inicio del tratamiento y ecocardiograma: 5.7 ± 1.7 grupo I y 5.8 ± 2.7 grupo II (p=0.9) ▪ Sepsis con cultivo +: 4 en grupo I y 6 en grupo II (p=0.72) ▪ Esteroides postnatales: 4 en grupo I y 8 en grupo II (p=0.32) ▪ BPD: 14 en grupo I y 13 en grupo II (p=0.29) ▪ ECN II-III: 2/15 grupo I y 1/19 grupo II (p=1) ▪ HIV III-IV: 1 en grupo I y 3 en grupo II (p=0.6) ▪ ROP: 2 en grupo I y 1 en grupo II (p=0.6) ▪ Duración estancia: 115 en grupo I y 107 en grupo II (p=0.63) ▪ Supervivencia hasta el alta: 16 en grupo I y 17 en grupo II (p=0.61)
Conclusiones	<p>No se pudo mostrar un tratamiento exitoso de hSPDA con paracetamol IV en comparación con indometacina IV. Los efectos secundarios con ambos fármacos fueron similares, pero muchos bebés en el grupo de paracetamol intravenoso necesitaron un cierre intervencionista posterior.</p>
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selección: riesgo bajo de sesgo pues se usó aleatorización por bloques y estratificación por sitio, los nº se colocaron en un sobre opaco ▪ Realización: riesgo alto de sesgo pues no hubo cegamiento ▪ Detección: riesgo alto de sesgo ya que no hubo enmascaramiento ▪ Desgaste: riesgo bajo de sesgo pues hubo pérdidas que aparecen descritas y se realizó análisis por intención de tratar ▪ Notificación: bajo riesgo de sesgo ▪ Limitación del estudio: tamaño bajo de la muestra
Calidad de la evidencia	1+

ANEXO 9. Tabla de síntesis Ghaderian M 2019

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ensayo clínico aleatorizado doble ciego no inferioridad ▪ Enero 2017 y Octubre de 2018 ▪ Objetivo: comparar la eficacia del ibuprofeno oral versus el paracetamol oral en el cierre del PDA en recién nacidos prematuros <32 SG
Población	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RN de UCIN de hospitales Alzahra y Shahid Beheshti (Irán) ▪ 40 RN divididos en dos grupos de 20 ▪ Excluidos si malformaciones congénitas o cardiopatía estructural, contraindicación para alimentación enteral o fármacos del estudio (BUN >60 mg/dL, creatinina >1,6 mg/dL, plaquetas <60000/mm³, sangrado, alteración coagulación, ECN, HIV moderada-grave y concentración elevada ALT).
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo I (n=20) ibuprofeno oral 10 mg/kg/dosis seguido de 5 mg/kg/dosis 24 y 48 h ▪ Grupo II (n=20) paracetamol 15 mg/kg/6h (ocho dosis) ▪ Evaluación hemograma completo, BUN, creatinina, ecografía cerebral y evaluaciones ecocardiográficas.
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cierre PDA tras 1º curso: 15/5 grupo I y 14/6 grupo II ▪ Cierre PDA tras 2º curso: 3/2 grupo I y 4/2 grupo II ▪ Cierre PDA tras 3º curso: 1/1 grupo I y 1/1 grupo II ▪ Cierre PDA total: 19/1 en grupo I y 19/1 grupo II
Conclusiones	Se concluyó que no hubo diferencia significativa entre la efectividad del paracetamol y el ibuprofeno orales en el cierre del PDA, pero menos efectos adversos y contraindicaciones para el paracetamol hacen que sea una opción razonable para el tratamiento del PDA sintomático
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selección: riesgo bajo de sesgo se realizó aleatorización por bloques ▪ Realización: riesgo alto de sesgo pues no menciona cegamiento ▪ Detección: riesgo alto de sesgo ya que no se realizó enmascaramiento ▪ Desgaste: riesgo bajo de sesgo pues se realizó análisis por intención de tratar ▪ Notificación: bajo riesgo de sesgo
Calidad de la evidencia	1+

ANEXO 10. Tabla de síntesis Ghaderian M 2019

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ensayo clínico aleatorizado doble ciego ▪ Objetivo: comparar la efectividad de dosis más bajas de paracetamol con ibuprofeno en RN prematuros con PDA
Población	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RN <34 SG y >1000 g con PDA sintomático de hospitales Shahid Beheshti y Al-Zahra (Irán) ▪ 40 RN divididos en dos grupos de 20 ▪ Excluidos si septicemia, cardiopatías congénitas ducto-dependientes, anomalías cromosómicas, plaquetas <50.000/mm³, coagulopatía severa, asfixia al nacer

Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo I (n=20) 15 mg/kg/dosis paracetamol IV cada 6h 2 días y 1-2 ciclos ▪ Grupo II (n=20) ibuprofeno oral (10 mg/kg/día 1º día y 5 mg/kg /día 2º y 3º día) por vía oral, 3 días, 1-2 cursos ▪ Evaluación ecocardiográfica 3 días postratamiento e índices respiratorio, cardiovascular y hemodinámico
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tasa cierre 1º ciclo (fármaco elección): 13/7 en grupo ibuprofeno y 12/8 en grupo paracetamol (p=0.80) ▪ Tasa cierre 2º ciclo (fármaco elección): 4 en grupo ibuprofeno y 4 en grupo paracetamol (p=0.38) ▪ Tasa cierre tras 2 cursos: 17 en grupo ibuprofeno y 16 en grupo paracetamol (p=0.68) ▪ Tasa cierre tras 1º curso (fármaco alternativo): 2 grupo ibuprofeno y 2 grupo paracetamol (p=0.86) ▪ Tasa cierre tras 2º curso (fármaco alternativo): 0 grupo ibuprofeno y 1 grupo paracetamol (p=0.88) ▪ 1 PDA en grupo ibuprofeno y 1 en grupo paracetamol
Conclusiones	Se concluyó que 15 mg/kg/dosis cada 6 h de paracetamol 2 días tuvo los mismos efectos que la dosis de 3 días recomendada anteriormente y fue igualmente eficaz en el cierre PDA. El paracetamol en dosis bajas en comparación con ibuprofeno tiene la misma eficacia en el cierre PD
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selección: riesgo bajo de sesgo pues fue aleatorizado ▪ Realización: riesgo alto de sesgo pues no hubo cegamiento ▪ Detección: riesgo alto de sesgo no menciona enmascaramiento ▪ Desgaste: riesgo indefinido de sesgo no hace referencia a pérdidas de datos. ▪ Notificación: bajo riesgo de sesgo
Calidad de la evidencia	1-

ANEXO 11. Tabla de síntesis Balachandor 2018

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ensayo clínico aleatorizado ▪ Octubre 2014 a Enero 2016 ▪ Objetivo: comparar éxito cierre ductal ecocardiográfico y la respuesta clínica en prematuros tras paracetamol oral en comparación con ibuprofeno oral
Población	<ul style="list-style-type: none"> ▪ RN \leq37 SG y \leq2500 g peso con diagnóstico de hsPDA de una unidad neonatal de atención terciaria ▪ 110 RN divididos en dos grupos de 55 ▪ Excluidos si anomalías cardíacas dependientes del ducto, malformaciones congénitas mayores, oliguria, creatinina >1,6 mg/dl, HIV últimas 24 horas, ECN, ictericia con exanguinotransfusión, plaquetas <50 000/mm³ o sangrado
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo I (n=55) paracetamol 15 mg/kg/dosis cada 6h 2d días. Si falla rescate con ibuprofeno.

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Grupo II (n=55) ibuprofeno 10 mg/kg día 1 seguido de 5 mg/kg 24 horas después 2 días. Si falla 2º curso de ibuprofeno. ▪ Evaluación ecocardiográfica 24h postratamiento
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Cierre PDA 1º curso: 41/14 en paracetamol, 42/13 ibuprofeno (p=1) ▪ Terapia rescate: 10 en paracetamol y 13 ibuprofeno (p=0.64) ▪ Nº total cierre PDA (1º curso+ rescate): 47 de 51 en paracetamol y 50 de 55 en ibuprofeno (p=1) ▪ PDA reabiertas: 4 en paracetamol y 4 ibuprofeno (p=1) ▪ Expirado: 12 paracetamol y 11 ibuprofeno (p=1) ▪ ICC: 14 paracetamol y 15 ibuprofeno (p=1) ▪ BPD: 0 paracetamol y 3 ibuprofeno (p=0.24) ▪ NEC: 15/40 paracetamol y 12/43 ibuprofeno (p=0.65) ▪ Intolerancia alimentaria: 9 paracetamol 8 ibuprofeno p=1 ▪ Ictericia con fototerapia: 32 paracetamol 25 ibuprofeno p=0.25 ▪ Trombocitopenia: 17 paracetamol y 16 ibuprofeno p=1 ▪ Colestasis: 2 paracetamol 2 ibuprofeno p=1 ▪ HIV: 5 paracetamol 5 ibuprofeno p=1 ▪ Sangrado: 12 paracetamol 11 ibuprofeno p=1 ▪ AKI (todas etapas): 5 paracetamol 15 ibuprofeno p=0.024
Conclusiones	Se concluyó que el paracetamol es tan eficaz como el ibuprofeno para el cierre PDA en prematuros. La incidencia de LRA es significativamente menor con paracetamol en comparación con ibuprofeno
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Selección: riesgo bajo de sesgo pues fue aleatorizado en bloques estratificados ▪ Realización: riesgo alto de sesgo pues no hubo cegamiento ▪ Detección: riesgo alto de sesgo, no menciona enmascaramiento ▪ Desgaste: riesgo indefinido de sesgo no hace referencia a pérdidas de datos. ▪ Notificación: bajo riesgo de sesgo
Calidad de la evidencia	1-

ANEXO 12. Tabla de síntesis Ohlsson A 2020

Estudio	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Revisión sistemática ▪ Publicada 2020 ▪ Objetivo: determinar la efectividad y seguridad del paracetamol IV u oral en comparación con placebo o ninguna intervención, indometacina IV, ibuprofeno IV u oral para el cierre del PDA en RN prematuros o bajo peso al nacer ▪ Búsqueda: CENTRAL, MEDLINE, Embase, CINAHL y registros de ensayos clínicos en curso o finalizados recientemente
Población	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Se incluyeron 8 ECA con 916 RN ▪ RN prematuros o bajo peso al nacer con PDA diagnosticado ecocardiográficamente
Intervención comparación	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Paracetamol frente ibuprofeno ▪ Paracetamol frente ibuprofeno e indometacina

	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Comparación de efectos adversos
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No diferencias significativas del paracetamol frente al ibuprofeno en el fracaso del cierre ductal después del 1º ciclo (RR 0,95; IC95%:0,75-1,21; RD-0,02; IC95%: -0,09 a 0,09). ▪ Menor hemorragia GI con paracetamol (RR 0,28; IC95%: 0,12 a 0,69; RD -0,06; IC95%: -0,09 a -0,02) ▪ Niveles de creatinina y bilirrubina menores en paracetamol en comparación al ibuprofeno ▪ N° plaquetas y diuresis diaria fueron mayores en el grupo de paracetamol frente al ibuprofeno ▪ Seguimiento 18 a 24 meses tras el tratamiento, no hubo diferencias significativas en resultados neurológicos
Conclusiones	<p>El paracetamol es tan eficaz como el ibuprofeno o la indometacina y se asocia con menos efectos adversos renales y gastrointestinales. No hay diferencias en cuanto al desarrollo neurológico en paracetamol respecto al ibuprofeno</p>
Comentarios sesgos	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Publicación de elevada potencia estadística ▪ Se detallan los criterios de inclusión ▪ Dos autores de forma independiente evaluaron la elegibilidad, extracción de datos y evaluación de riesgo de sesgo para minimizar errores. ▪ Estudios de calidad metodológica alta
Calidad de la evidencia	1++

BIBLIOGRAFÍA

Estudios excluidos

1. García-Robles, A., Gimeno Navarro, A., Serrano Martín, M., Párraga Quiles, M. J., Parra Llorca, A., Poveda-Andrés, J. L., Vento Torres, M., & Aguar Carrascosa, M. (2020). Paracetamol vs. Ibuprofen in Preterm Infants With Hemodynamically Significant Patent Ductus Arteriosus: A Non-inferiority Randomized Clinical Trial Protocol. *Frontiers in pediatrics*, 8, 372. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.00372>
2. Bouazza, N., Treluyer, J. M., Foissac, F., Urien, S., Aikio, O., Roze, J. C., & Hallman, M. (2021). Pharmacokinetics of Intravenous Paracetamol (Acetaminophen) and Ductus Arteriosus Closure After Premature Birth. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 110(4), 1087–1095. <https://doi.org/10.1002/cpt.2380>
3. Potsiurko, S., Dobryansky, D., Sekretar, L., & Salabay, Z. (2022). Randomized Noninferiority Trial of Expectant Management versus Early Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *American journal of perinatology*, 10.1055/a-1782-5860. Advance online publication. <https://doi.org/10.1055/a-1782-5860>
4. Liebowitz, M., Kaempf, J., Erdeve, O., Bulbul, A., Håkansson, S., Lindqvist, J., Farooqi, A., Katheria, A., Sauberan, J., Singh, J., Nelson, K., Wickremasinghe, A., Dong, L., Hassinger, D. C., Aucott, S. W., Hayashi, M., Heuchan, A. M., Carey, W. A., Derrick, M., Wolf, I. S., ... Clyman, R. I. (2019). Comparative effectiveness of drugs used to constrict the patent ductus arteriosus: a secondary analysis of the PDA-TOLERATE trial (NCT01958320). *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 39(5), 599–607. <https://doi.org/10.1038/s41372-019-0347-4>
5. Juujärvi, S., Kallankari, H., Pätsi, P., Leskinen, M., Saarela, T., Hallman, M., & Aikio, O. (2019). Follow-up study of the early, randomised paracetamol trial to preterm infants, found no adverse reactions at the two-years corrected age. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 108(3), 452–458. <https://doi.org/10.1111/apa.14614>
6. Schindler, T., Smyth, J., Bolisetty, S., Michalowski, J., Mallitt, K. A., Singla, A., & Lui, K. (2021). Early PARacetamol (EPAR) Trial: A Randomized Controlled Trial of Early Paracetamol to Promote Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Neonatology*, 118(3), 274–281. <https://doi.org/10.1159/000515415>
7. Oboodi, R., Najib, K. S., Amoozgar, H., Pourarian, S., Moghtaderi, M., Mehdizadegan, N., & Sabzevari, F. (2020). Positive tendency toward

- synchronous use of acetaminophen and ibuprofen in treating patients with patent ductus arteriosus. Patent duktus arteriyozuslu hastaların tedavisinde eş zamanlı asetaminofen ve ibuprofen kullanımına yönelik artmış eğilim. Turk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir, 48(6), 605–612. <https://doi.org/10.5543/tkda.2020.03902>
8. Hochwald, O., Mainzer, G., Borenstein-Levin, L., Jubran, H., Dinur, G., Zucker, M., Mor, M., Khoury, A., & Kugelman, A. (2018). Adding Paracetamol to Ibuprofen for the Treatment of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *American journal of perinatology*, 35(13), 1319–1325. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1653946>
 9. Tauber, K. A., King, R., & Colon, M. (2020). Intravenous acetaminophen vs intravenous ibuprofen to close a patent ductus arteriosus closure: A pilot randomized controlled trial. *Health science reports*, 3(3), e183. <https://doi.org/10.1002/hsr2.183>
 10. Clyman, R. I., Liebowitz, M., Kaempf, J., Erdeve, O., Bulbul, A., Håkansson, S., Lindqvist, J., Farooqi, A., Katheria, A., Sauberan, J., Singh, J., Nelson, K., Wickremasinghe, A., Dong, L., Hassinger, D. C., Aucott, S. W., Hayashi, M., Heuchan, A. M., Carey, W. A., Derrick, M., ... PDA-TOLERATE (PDA: TO LEave it alone or Respond And Treat Early) Trial Investigators (2019). PDA-TOLERATE Trial: An Exploratory Randomized Controlled Trial of Treatment of Moderate-to-Large Patent Ductus Arteriosus at 1 Week of Age. *The Journal of pediatrics*, 205, 41–48.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2018.09.012>
 11. Kluckow, M., Carlisle, H., Broom, M., Woods, P., Jeffery, M., Desai, D., Chen, Y., & Evans, N. (2019). A pilot randomised blinded placebo-controlled trial of paracetamol for later treatment of a patent ductus arteriosus. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 39(1), 102–107. <https://doi.org/10.1038/s41372-018-0247-z>
 12. Kumar, A., Sundaram, V., Yadav, R., Oleti, T. P., Murki, S., Krishna, A., Sundaram, M., Saini, S. S., & Dutta, S. (2017). Oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of haemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm neonates (<32 weeks): a blinded, randomised, active-controlled, non-inferiority trial. *BMJ paediatrics open*, 1(1), e000143. <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2017-000143>

Estudios incluidos

1. Shahmirzadi, G., Nooripour, S., Ziari, A., & Danaei, N. (2021). Comparison of Gastrointestinal Complications of Paracetamol and Ibuprofen in the Management

- of Infants with Patent Ductus Arteriosus: A Randomized Clinical Trial Study. *International journal of preventive medicine*, 12, 48. https://doi.org/10.4103/ijpvm.IJPVM_387_19
2. Dani, C., Lista, G., Bianchi, S., Mosca, F., Schena, F., Ramenghi, L., Zecca, E., Vento, G., Poggi, C., Leonardi, V., Minghetti, D., Rosignoli, M. T., Calisti, F., Comandini, A., Cattaneo, A., & Lipone, P. (2021). Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *European journal of pediatrics*, 180(3), 807–816. <https://doi.org/10.1007/s00431-020-03780-8>
 3. Meena, V., Meena, D. S., Rathore, P. S., Chaudhary, S., & Soni, J. P. (2020). 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. *Annals of pediatric cardiology*, 13(2), 130–135. https://doi.org/10.4103/apc.APC_115_19
 4. Davidson, J. M., Ferguson, J., Ivey, E., Philip, R., Weems, M. F., & Talati, A. J. (2021). A randomized trial of intravenous acetaminophen versus indomethacin for treatment of hemodynamically significant PDAs in VLBW infants. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 41(1), 93–99. <https://doi.org/10.1038/s41372-020-0694-1>
 5. Kumar, A., Gosavi, R. S., Sundaram, V., Oleti, T. P., Krishnan, A., Kiran, S., Kumar, J., Murki, S., Sundaram, M., Saini, S. S., & Dutta, S. (2020). Oral Paracetamol vs Oral Ibuprofen in Patent Ductus Arteriosus: A Randomized, Controlled, Noninferiority Trial. *The Journal of pediatrics*, 222, 79–84.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.01.058>
 6. Ghaderian, M., Barekatin, B., & Dardashty, A. B. (2019). Comparison of oral acetaminophen with oral ibuprofen on closure of symptomatic patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Journal of research in medical sciences: the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 24, 96. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_197_19
 7. Ghaderian, M., Armanian, A. M., Sabri, M. R., & Montaseri, M. (2019). Low-dose intravenous acetaminophen versus oral ibuprofen for the closure of patent ductus arteriosus in premature neonates. *Journal of research in medical sciences : the official journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 24, 13. https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_631_17
 8. Balachander, B., Mondal, N., Bhat, V., Adhisivam, B., Kumar, M., Satheesh, S., & Thulasingam, M. (2020). Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms - a prospective randomized clinical trial.

- The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 33(9), 1587–1592. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1525354>
9. El-Farrash, R. A., El Shimy, M. S., El-Sakka, A. S., Ahmed, M. G., & Abdel-Moez, D. G. (2019). Efficacy and safety of oral paracetamol versus oral ibuprofen for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. The journal of maternal-fetal & neonatal medicine : the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians, 32(21), 3647–3654. <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1470235>
 10. Ohlsson, A., & Shah, P. S. (2020). Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. The Cochrane database of systematic reviews, 1(1), CD010061. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010061.pub4>
 11. Arif, M., Afridi, A. S., Ali, F., Buner, S. U. A., & Salman, M. (2021). Comparison of efficacy of oral ibuprofen versus paracetamol for PDA closure in preterm neonates. Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). <https://doi.org/10.53350/pjmhs211582529>

Bibliografía adicional

1. Persistencia del conducto arterioso. Gomella T, & Eyal F.G., & Bany-Mohammed F(Eds.), (2020). Gomella Neonatología: Tratamiento, procedimientos, problemas durante la guardia, enfermedades y fármacos, 8e. McGraw Hill. <https://accessmedicina-mhmedical.com.sabidi.urv.cat/content.aspx?bookid=2928§ionid=252173787>
2. Teixeira, L. S., Shivananda, S. P., Stephens, D., Van Arsdell, G., & McNamara, P. J. (2008). Postoperative cardiorespiratory instability following ligation of the preterm ductus arteriosus is related to early need for intervention. Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association, 28(12), 803–810. <https://doi.org/10.1038/jp.2008.101>
3. Moin, F., Kennedy, K. A., & Moya, F. R. (2003). Risk factors predicting vasopressor use after patent ductus arteriosus ligation. American journal of perinatology, 20(6), 313–320. <https://doi.org/10.1055/s-2003-42693>
4. Ohlsson A, Sha SS. Ibuprofeno para la prevención del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros y/o de bajo peso al nacer. Sistema de base de datos Cochrane Rev. 2019; 6 CD004213

5. Rheinlaender, C., Helfenstein, D., Walch, E., Berns, M., Obladen, M., & Koehne, P. (2009). Total serum bilirubin levels during cyclooxygenase inhibitor treatment for patent ductus arteriosus in preterm infants. *Acta paediatrica (Oslo, Norway : 1992)*, 98(1), 36–42. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01007.x>
6. Gersony WH, Peckham GJ, Ellison RC. Efectos de la indometacina en bebés prematuros con conducto arterioso permeable: resultados de un estudio colaborativo nacional. *J Pediatr*. 1983; 102: 895-906
7. Bardanzellu F, Neroni P, Dessi A, Fanos V. Paracetamol en el tratamiento del conducto arterioso permeable: ¿eficaz y seguro? *BioMed Res Int*. 2017; 2017: 1438038
8. Morville, P., Douchin, S., Bouvaist, H., & Dauphin, C. (2018). Transcatheter occlusion of the patent ductus arteriosus in premature infants weighing less than 1200 g. *Archives of disease in childhood. Fetal and neonatal edition*, 103(3), F198–F201. <https://doi.org/10.1136/archdischild-2016-312582>
9. Bu'Lock F. Cerrando el conducto de la patente: contexto y controversia. *Arch Dis Niño Fetal Neonatal Ed*. 2018; 103: F194-F195
10. Campana EF, Acárregui MJ. Ingesta de agua restringida versus liberal para prevenir la morbilidad y la mortalidad en lactantes prematuros. *Sistema de base de datos Cochrane Rev*. 2014;CD000503
11. Suurmond R, van Rhee H, Hak T. Introduction, comparison, and validation of Meta-Essentials: A free and simple tool for meta-analysis. *Res Synth Methods*. 2017 Diciembre;8(4):537–553.
12. Grosfeld JL, Chaet M, Molinari F, et al. Mayor riesgo de enterocolitis necrotizante en bebés prematuros con conducto arterioso permeable tratados con indometacina. *Ann Surg*. 1996; **224** (3): 350 - 355; discusión 355–7. doi: [10.1097/00000658-199609000-00011](https://doi.org/10.1097/00000658-199609000-00011)
13. Friedman WF, Hirschklau MJ, Printz MP, Pitlick PT, Kirkpatrick SE. Cierre farmacológico del conducto arterioso permeable en el lactante prematuro. *N Engl J Med*. 1976; **295** (10): 526 - 529. doi: [10.1056/NEJM197609022951003](https://doi.org/10.1056/NEJM197609022951003)
14. Varvarigou A, Bardin CL, Beharry K, Chemtob S, Papageorgiou A, Aranda JV. Administración temprana de ibuprofeno para prevenir el conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros. *JAMA*. 1996; 275 (7): 539 - 544. doi: [10.1001/jama.1996.03530310045031](https://doi.org/10.1001/jama.1996.03530310045031)
15. Hammerman C, Bin-Nun A, Markovitch E, Schimmel MS, Kaplan M, Fink D. Cierre ductal con paracetamol: un nuevo enfoque sorprendente para el tratamiento del conducto arterioso permeable. *Pediatría*. 2011; 128 (6): e1618 - e1621. doi: [10.1542/peds.2011-0359](https://doi.org/10.1542/peds.2011-0359)

16. Pranata R, Yonas E, Vania R, Prakoso R. La eficacia y la seguridad del paracetamol oral versus el ibuprofeno oral para el cierre del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros: una revisión sistemática y un metaanálisis. *Corazón Indio J.* 2020; 72 (3): 151 - 159. doi: 10.1016/j.ihj.2020.05.012
17. Mora-Escallón D, Zapata-Ospina JP, González-Avendaño S. Acetaminofén versus ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente en pretérminos: revisión sistemática y meta-análisis. *Rev Mex Pediatría.* 2019; 86 (4): 94 – 103
18. Das R, Naik S, Arora K. Eficacia y seguridad de paracetamol versus ibuprofeno para el tratamiento del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros: un metanálisis. *J Clin Neonatol.* 2014; 3(4): 183 - 190. doi: 10.4103/2249-4847.144747
19. Terrin G., Conte F., Oncel MY, Scipione A., Mcnamara PJ, Simons S., et al. (2016). Paracetamol para el tratamiento del conducto arterioso persistente en recién nacidos prematuros: una revisión sistemática y un metanálisis. *Arco. Dis. Niño. Feto Neonatal.* ed. 101 (2), F127–F136. 10.1136/archdischild-2014-307312
20. Huang X., Wang F., Wang K. (2018). Paracetamol versus ibuprofeno para el tratamiento del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros: un metanálisis de ensayos controlados aleatorios. *J. Matern. Feto Neonatal. Medicina.* 31 (16), 2216–2222. 10.1080/14767058.2017.1338263
21. Ohlsson A., Shah PS (2020). Paracetamol (acetaminofén) para el conducto arterioso permeable en bebés prematuros o con bajo peso al nacer. Sistema de base de datos Cochrane. *Rev.* 1 (1), CD010061. 10.1002/14651858.CD010061.pub4
22. Das R, Naik S, Arora K. Eficacia y seguridad de paracetamol versus ibuprofeno para el tratamiento del conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros: un metanálisis. *J Clin Neonatol.* 2014; 3 (4): 183 - 190. doi: 10.4103/2249-4847.144747
23. Ohlsson A, Shah PS. Paracetamol (acetaminofén) para el conducto arterioso permeable en recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer. Sistema de base de datos Cochrane *Rev.* 2020; 2020 (1):CD010061. doi: 10.1002/14651858.CD010061.pub4



PRISMA 2009 Checklist (Spanish version - versión española)

Sección/tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	5
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	12
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	13
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	No
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	15
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	14
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	14
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	15
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	No
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	No
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	16
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	17-18
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I ²) para cada metaanálisis.	17-18



PRISMA 2009 Checklist (Spanish version - versión española)

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	No
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	No
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	19-20
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	21-40
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	21-40
Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	21-40
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	40-43
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	No
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	No
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	44
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	45
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	46
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	No

Fuente: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

Para más información, visite: www.prisma-statement.org.