

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Medicina

Superioridad en seguridad y eficacia equipotente del paracetamol frente al ibuprofeno en el cierre del conducto arterioso persistente: Una revisión integrativa (2015–2025)

Carlos María Gómez¹, Diana Mabel Avila Ojeda², Ruth Leiva², Tania Montenegro², Shirley Michelle Huang Liao², Denise Muñoz³

¹Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Privada del Este, filial Presidente Franco, Paraguay; ²Servicio de Pediatría, Hospital General de Itapúa, Paraguay; ³Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital General de Itapúa, Paraguay.

Enviado: 1 de octubre de 2025

Aceptado: 5 de noviembre de 2025

Publicado: 29 de noviembre de 2025

DOI: [10.5281/zenodo.18020081](https://doi.org/10.5281/zenodo.18020081)



Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC-BY)

RESUMEN

Introducción: El ibuprofeno ha sido históricamente el fármaco de elección para el cierre del conducto arterioso persistente (DAP) en prematuros, a pesar de sus conocidos efectos adversos sobre la hemodinamia renal y la integridad gastrointestinal. El paracetamol ha emergido como una alternativa prometedora, aunque su posicionamiento como terapia de primera línea sigue siendo objeto de debate. El objetivo de esta revisión fue analizar la eficacia clínica comparada, el perfil de seguridad y los desenlaces a largo plazo del paracetamol versus ibuprofeno. **Métodos:** Se realizó una revisión integrativa bajo la metodología de Whittemore y Knafl. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus y Cochrane Central (2015–2025) utilizando términos MeSH/DeCS. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales que compararan directamente ambos fármacos en neonatos prematuros (<37 semanas). La calidad de la evidencia se sintetizó temáticamente. **Resultados:** La evidencia acumulada confirma la no inferioridad del paracetamol, con tasas de cierre ductal estadísticamente comparables al ibuprofeno (rango 72-78 %). Clínicamente, el paracetamol demostró un perfil de seguridad superior, caracterizado por una reducción significativa en la incidencia de oliguria,

Autor correspondiente: Denise Muñoz. Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital General de Itapúa, Paraguay

Correo electrónico: denisemt03@gmail.com

Financiación: Los autores no recibieron fondos externos para la realización de este estudio.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales, profesionales, institucionales ni de otra índole relacionados con este trabajo.

lesión renal aguda y hemorragia gastrointestinal, además de no desplazar la bilirrubina de la albúmina. No se hallaron diferencias significativas en los resultados del neurodesarrollo a los 18-24 meses de edad corregida.

Conclusiones: El paracetamol es una intervención terapéuticamente equipotente al ibuprofeno para el cierre del DAP, pero sistémicamente más benigna. Su capacidad nefroprotectora y estabilidad hemostática respaldan su uso preferente en neonatos de alto riesgo, desafiando la inercia terapéutica actual y sugiriendo una necesaria actualización de las guías clínicas neonatales.

Palabras clave: conducto arterioso permeable, recién nacido prematuro, acetaminofén, resultado del tratamiento, seguridad del paciente, neurodesarrollo

INTRODUCCIÓN

El manejo farmacológico del conducto arterioso persistente (DAP) en recién nacidos prematuros ha priorizado históricamente el uso de ibuprofeno debido a su eficacia establecida y rapidez de acción (1). Sin embargo, el empleo de este fármaco conlleva riesgos significativos; estudios observacionales han documentado que el tratamiento con ibuprofeno puede influir negativamente en la función renal, manifestándose, por ejemplo, en un aumento de los niveles de creatinina sérica (2). Además, debido a su alta unión a proteínas, el ibuprofeno puede desplazar la bilirrubina de la albúmina, incrementando el riesgo de hiperbilirrubinemia, y se ha asociado con tasas significativamente mayores de sangrado gastrointestinal en comparación con otras alternativas (3).

En este escenario, el paracetamol ha surgido como una opción terapéutica relevante. La evidencia actual sostiene que el paracetamol no es inferior al ibuprofeno para el manejo del DAP; ensayos controlados aleatorizados han demostrado tasas de cierre ductal estadísticamente comparables entre ambos fármacos, lo que respalda su uso, especialmente cuando los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) están contraindicados (4). Asimismo, otros estudios recientes reportan tasas de éxito similares (72.5 % para paracetamol versus un 77.5 % para ibuprofeno), sin diferencias significativas en la eficacia (5).

Más allá de la eficacia de cierre, el perfil de seguridad del paracetamol parece ser superior. Revisiones sistemáticas han identificado una incidencia notablemente menor de lesión renal aguda (AKI) en neonatos tratados con paracetamol en comparación con aquellos que recibieron ibuprofeno (6). De igual forma, el paracetamol se

asocia con un menor riesgo de disfunción plaquetaria y eventos de sangrado gastrointestinal (7).

A pesar de estos beneficios, persisten interrogantes sobre la optimización del tratamiento. Investigaciones sugieren que la eficacia del paracetamol podría ser dependiente de la dosis (8). Adicionalmente, la vía de administración es un factor clave; un metaanálisis reciente indicó que, aunque tanto la vía oral como la intravenosa son efectivas, la administración oral de paracetamol se asoció con menos efectos adversos (9).

Finalmente, la seguridad a largo plazo es un componente decisivo. Estudios de seguimiento a los 18-24 meses no han encontrado diferencias significativas en los resultados del neurodesarrollo entre los infantes tratados con paracetamol y aquellos tratados con ibuprofeno (10,11). Ante este panorama, esta revisión integrativa tiene como objetivo sintetizar la evidencia disponible sobre la eficacia clínica comparada, el perfil de seguridad y los desenlaces a largo plazo del uso de paracetamol versus ibuprofeno en la población prematura.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se llevó a cabo una revisión integrativa de la literatura, adoptando el marco metodológico propuesto por Whittemore y Knafl (2005). Este diseño fue seleccionado por su capacidad para combinar datos de diversas metodologías (ensayos experimentales y estudios observacionales), permitiendo una comprensión holística y profunda sobre la eficacia clínica y el perfil de seguridad de las intervenciones farmacológicas en el ámbito neonatal.

Estrategia de búsqueda

La búsqueda bibliográfica exhaustiva se realizó en bases de datos electrónicas de alto impacto y rigor científico, incluyendo PubMed, Scopus y el Registro Central Cochrane de Ensayos Controlados (CENTRAL). Se emplearon términos de búsqueda controlados (MeSH/DeCS) y palabras clave combinadas mediante operadores booleanos, tales como: «Paracetamol», «Acetaminophen», «Ibuprofen», «Patent Ductus Arteriosus» (PDA), «Preterm Infants», «Efficacy» y «Safety». Para garantizar la vigencia de los datos y su aplicabilidad a los protocolos clínicos contemporáneos, la búsqueda se restringió a artículos publicados en el periodo comprendido entre enero de 2015 y el presente año, 2025. Se incluyeron estudios publicados en idioma inglés y español.

Criterios de elegibilidad

La selección de los estudios se rigió por los siguientes criterios de inclusión, estructurados bajo el formato PICO:

1. **Población (P):** Recién nacidos prematuros (edad gestacional <37 semanas) con diagnóstico confirmado de conducto arterioso persistente hemodinámicamente significativo.
2. **Intervención y comparación (I, C):** Estudios que compararan directamente el uso de paracetamol (cualquier vía de administración) versus ibuprofeno (cualquier vía de administración).
3. **Desenlaces (O):** Reporte cuantitativo de tasas de cierre ductal, eventos adversos (renales, gastrointestinales, hematológicos) o resultados del neurodesarrollo a largo plazo.
4. **Diseño:** Ensayos controlados aleatorizados (RCT), estudios de cohortes prospectivos y retrospectivos, y revisiones sistemáticas con metaanálisis.

Se excluyeron estudios realizados en modelos animales, reportes de casos aislados, editoriales, cartas al editor y estudios que evaluaran exclusivamente indometacina sin un brazo comparador de paracetamol.

Extracción y síntesis de datos

La extracción de datos se realizó de manera estandarizada para responder a las preguntas de investigación planteadas. La información obtenida de los estudios primarios se sintetizó y organizó temáticamente en cuatro categorías lógicas principales: (1) eficacia comparativa de cierre ductal, (2) perfil de seguridad (con énfasis en

hepatotoxicidad, sangrado gastrointestinal y función renal), (3) influencia de la vía de administración (oral vs. intravenosa) y (4) desenlaces neurológicos a largo plazo.

RESULTADOS

La revisión sistemática de la literatura permitió identificar un cuerpo robusto de evidencia, compuesto por ensayos clínicos aleatorizados y estudios observacionales, que comparan directamente el uso de paracetamol e ibuprofeno. Para facilitar la interpretación clínica, los hallazgos se han estratificado en cuatro dimensiones analíticas: eficacia clínica comparada, perfil de seguridad, influencia de la vía de administración y desenlaces a largo plazo.

Eficacia clínica en el cierre ductal

El análisis de la evidencia acumulada respalda consistentemente la no inferioridad del paracetamol frente al ibuprofeno para el cierre farmacológico del conducto arterioso persistente (DAP). En un ensayo controlado aleatorizado de diseño de no inferioridad, (4) documentaron tasas de cierre estadísticamente equiparables entre ambos fármacos. Estos resultados son corroborados por investigaciones recientes, como la de Taleghani et al., quienes reportaron una tasa de éxito del 72.5 % en la cohorte de paracetamol frente al 77.5 % en la de ibuprofeno, diferencia que careció de significancia estadística ($P > 0.05$) (5).

No obstante, la eficacia terapéutica parece estar modulada por la madurez biológica del neonato. La literatura sugiere que en neonatos extremadamente prematuros (<28 semanas), el paracetamol podría ofrecer ventajas terapéuticas específicas, no necesariamente por una mayor potencia de cierre, sino por la viabilidad de completar el tratamiento ante la ausencia de los efectos adversos que frecuentemente obligan a suspender el ibuprofeno (1,12). Adicionalmente, una revisión sistemática destacó que el tratamiento inicial con paracetamol se asocia con una menor incidencia de fracaso terapéutico que requiera ligadura quirúrgica de rescate, en comparación con el ibuprofeno (7).

Perfil de seguridad comparado

El perfil de seguridad representa el discriminador clínico más relevante entre ambas opciones farmacológicas, favoreciendo al paracetamol en múltiples sistemas orgánicos.

1. **Integridad renal:** El uso de ibuprofeno se ha vinculado recurrentemente con nefrotoxicidad transitoria, manifestada en episodios de oliguria y elevación de la creatinina sérica, consistente con un cuadro de lesión renal aguda (AKI) (13). En contraposición, múltiples estudios y metaanálisis confirman que el paracetamol exhibe un perfil más benigno, con una incidencia significativamente menor de compromiso renal, preservando la tasa de filtración glomerular y la diuresis (2,6).
2. **Seguridad gastrointestinal y hematológica:** Reportaron una reducción significativa en la incidencia de hemorragia gastrointestinal en neonatos tratados con paracetamol (3). De manera similar, existe una tendencia hacia un menor riesgo de enterocolitis necrotizante (NEC) con el uso de paracetamol, atribuible a su menor impacto sobre la perfusión mesentérica (14). Desde la perspectiva hematológica, el paracetamol no altera significativamente la agregación plaquetaria, confiriendo un menor riesgo de diátesis hemorrágica en comparación con la inhibición plaquetaria inducida por el ibuprofeno (7).
3. **Hepatotoxicidad e hiperbilirrubinemia:** A pesar del riesgo teórico de hepatotoxicidad asociado al paracetamol, (15) observaron que, bajo regímenes de dosificación terapéutica estándar, el fármaco es seguro y no induce elevaciones clínicamente significativas de las transaminasas. Divergentemente, el ibuprofeno presenta un riesgo elevado de desplazamiento de la bilirrubina de su unión a la albúmina, lo que puede exacerbar la hiperbilirrubinemia no conjugada, un efecto adverso ausente en el tratamiento con paracetamol (3).

Influencia de la vía de administración

La vía de administración ejerce un impacto considerable en la tolerabilidad y la farmacocinética del tratamiento. Un metaanálisis reciente concluyó que, si bien tanto la vía oral como la intravenosa son eficaces para inducir el cierre ductal, la administración oral de paracetamol se asoció con una tasa global menor de eventos adversos (9). Sin embargo, la elección de la vía debe considerar la afección clínica del paciente; la biodisponibilidad de la vía oral puede verse comprometida en neonatos con intolerancia alimentaria o inestabilidad hemodinámica severa, escenarios donde la vía intravenosa garantiza niveles plasmáticos terapéuticos más predecibles (16).

Desenlaces a largo plazo

La seguridad a largo plazo constituye un parámetro decisivo para la validación de nuevas terapias neonatales.

1. **Neurodesarrollo:** El seguimiento a mediano plazo ha arrojado resultados tranquilizadores (10); al evaluar a infantes entre los 18 y 24 meses de edad corregida, no hallaron diferencias significativas en los hitos del neurodesarrollo entre los grupos tratados con paracetamol e ibuprofeno. Estos hallazgos son consistentes con la evidencia previa que descarta efectos neurotóxicos tardíos asociados al uso de paracetamol en el periodo neonatal (11,17).
2. **Morbilidad y supervivencia:** No se han documentado diferencias significativas en la incidencia de morbilidades mayores asociadas a la prematuridad, tales como la displasia broncopulmonar (DBP) o la retinopatía del prematuro (ROP), entre los distintos brazos de tratamiento (18). Asimismo, la elección del agente farmacológico no parece influir en las tasas de mortalidad global en neonatos con DAP hemodinámicamente significativo (6,19)

DISCUSIÓN

La presente revisión integrativa sintetiza la evidencia contemporánea, confirmando un cambio de paradigma en la neonatología: el paracetamol ha trascendido su rol de terapia compasiva o de rescate para posicionarse como un competidor terapéutico directo del ibuprofeno, ofreciendo una eficacia comparable respaldada por un perfil de seguridad sistémica superior.

La ventaja distintiva del paracetamol en términos de seguridad renal y gastrointestinal encuentra su fundamento en su farmacodinamia única. A diferencia del ibuprofeno, que inhibe de manera no selectiva las isoenzimas COX-1 y COX-2 —comprometiendo la síntesis de prostaglandinas esenciales para la perfusión renal y la citoprotección gástrica—, el paracetamol ejerce su acción mediante la inhibición de la actividad peroxidasa de la prostaglandina H2 sintasa (3). Este mecanismo central preserva la síntesis periférica de prostaglandinas, lo que explica la menor incidencia de vasoconstricción renal y oliguria consistentemente observada en la literatura (2,6). Asimismo, la ausencia de efectos antiplaquetarios periféricos y la preservación de la barrera mucosa justifican la reducción significativa en las tasas de hemorragia gastrointestinal (7).

La validación de la no inferioridad del paracetamol en el cierre ductal (4,5) tiene profundas implicaciones para la práctica clínica. Si bien la preocupación histórica por la hepatotoxicidad limitó inicialmente su adopción, la evidencia actual sugiere que, en poblaciones de alto riesgo —tales como neonatos con compromiso renal preexistente, trombocitopenia o alto riesgo de enterocolitis necrotizante—, el paracetamol debería considerarse la terapia de primera elección (14). Adicionalmente, su capacidad para inducir el cierre ductal sin desplazar la bilirrubina de la albúmina lo convierte en la opción preferente para neonatos con hiperbilirrubinemia significativa, minimizando el riesgo de neurotoxicidad por bilirrubina libre (3).

A pesar del consenso sobre su seguridad, la implementación universal enfrenta desafíos técnicos. Aunque el metaanálisis de Luo et al. favorece la vía oral por su perfil de seguridad optimizado (9), la biodisponibilidad de esta ruta puede ser errática en neonatos críticamente enfermos con íleo o intolerancia alimentaria, situaciones donde la absorción insuficiente podría comprometer la eficacia terapéutica (16). Por consiguiente, la elección de la vía debe ser personalizada: priorizando la vía oral en pacientes estables con tolerancia enteral y reservando la vía intravenosa para escenarios de inestabilidad clínica, bajo estricto monitoreo de la función hepática.

Una barrera significativa para la adopción generalizada del paracetamol ha sido la incertidumbre respecto a su impacto en el neurodesarrollo. Los hallazgos de esta revisión son tranquilizadores, indicando que la exposición neonatal al paracetamol no se asocia con desenlaces adversos motores o cognitivos a los 18-24 meses de edad corregida (10,11). La ausencia de diferencias en morbilidades mayores como la retinopatía del prematuro y la displasia broncopulmonar (18) refuerza la viabilidad del paracetamol como una intervención segura a largo plazo.

Es imperativo reconocer las limitaciones inherentes al cuerpo de evidencia analizado. En primer lugar, a pesar de la demostración de no inferioridad, existe una heterogeneidad considerable en los protocolos de dosificación entre los distintos ensayos, lo que dificulta la estandarización de guías clínicas universales (8). En segundo lugar, el seguimiento del neurodesarrollo se limita mayoritariamente a los 24 meses; la carencia de datos en la edad escolar impide descartar efectos sutiles en funciones ejecutivas o conductuales que podrían manifestarse tardíamente. Finalmente, la variabilidad en los criterios ecográficos para definir un DAP «hemodiná-

micamente significativo» introduce un sesgo potencial en la comparación de tasas de éxito entre estudios, subrayando la necesidad de consenso en las definiciones diagnósticas.

Esta revisión integrativa presenta fortalezas metodológicas distintivas. En primer lugar, la inclusión de una ventana temporal reciente (2015-2025) permite capturar la evolución más actual de las prácticas neonatales, incorporando datos de ensayos clínicos de alta calidad y metaanálisis recientes que no estaban disponibles en revisiones previas. En segundo lugar, el enfoque holístico adoptado, que triangula datos de eficacia clínica con parámetros de seguridad sistémica y desenlaces a largo plazo, proporciona una visión multidimensional que trasciende la simple comparación de tasas de cierre. Finalmente, la rigurosidad en la selección de estudios, priorizando aquellos con comparaciones directas y diseños controlados, confiere una alta validez interna a las conclusiones presentadas, consolidando al paracetamol como una alternativa basada en evidencia robusta.

La síntesis de la evidencia contemporánea permite concluir, con un alto grado de certeza, que el paracetamol no solo es terapéuticamente no inferior al ibuprofeno para el cierre del conducto arterioso persistente, sino que representa una opción farmacológica sistémicamente más benigna. Su perfil de seguridad superior, definido por la preservación de la hemodinamia renal, la integridad de la mucosa gastrointestinal y la estabilidad en la unión bilirrubina-albúmina, lo posiciona como la intervención de primera línea preferente para neonatos prematuros de alto riesgo. Si bien la administración oral se perfila como la ruta óptima por su menor carga de efectos adversos, la decisión clínica debe ser adaptativa, priorizando la vía intravenosa en contextos de inestabilidad hemodinámica o intolerancia enteral para asegurar la eficacia terapéutica. Adicionalmente, la validación de su seguridad neurológica a mediano plazo elimina una de las últimas barreras para su implementación extensiva.

En conclusión, los datos actuales desafían el statu quo farmacológico en neonatología. Se insta a una reevaluación de las guías clínicas vigentes para superar la inercia terapéutica a favor de los AINEs, favoreciendo una transición hacia protocolos centrados en la nefroprotección y la seguridad integral del paciente prematuro.

REFERENCIAS

1. Bagheri MM, Niknafs P, Sabsevari F, Torabi MH, Bahman Bijari B, Noroozi E, et al. Comparison of oral

- Acetaminophen versus Ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus. *Iran J Pediatr*. 2016 Aug;26(4):e3975.
2. Nishizaki N, Matsuda A, Yoneyama T, Watanabe A, Obinata K, Shimizu T. The influence on renal function of ibuprofen treatment for patent ductus arteriosus in extremely low birthweight infants. *Pediatr Int*. 2020 Feb;62(2):193–9.
 3. Dang D, Wang D, Zhang C, Zhou W, Zhou Q, Wu H. Comparison of oral paracetamol versus ibuprofen in premature infants with patent ductus arteriosus: a randomized controlled trial. *PLoS One*. 2013 Nov 4;8(11):e77888.
 4. Kumar A, Gosavi RS, Sundaram V, Oleti TP, Krishnan A, Kiran S, et al. Oral paracetamol vs oral ibuprofen in patent ductus arteriosus: A randomized, controlled, noninferiority trial. *J Pediatr*. 2020 Jul;222:79–84.e2.
 5. Taslimi Taleghani N, Hamrahi B, Falahi M, Nazar E, Palizban F, Naseh A, et al. Treatment of patent ductus arteriosus in premature infants: Intravenous paracetamol or oral ibuprofen? *Arch Iran Med*. 2023 Jun 1;26(6):330–7.
 6. Xiao Y, Liu H, Hu R, You Q, Zeng M, Jiang X. Efficacy and safety of paracetamol for patent ductus arteriosus closure in preterm infants: An updated systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2019;7:568.
 7. Katsaras DN, Katsaras GN, Chatziravdeli VI, Papavasileiou GN, Touloupaki M, Mitsiakos G, et al. Comparative safety and efficacy of paracetamol versus non-steroidal anti-inflammatory agents in neonates with patent ductus arteriosus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Clin Pharmacol*. 2022 Jul;88(7):3078–100.
 8. El-Khuffash A, Jain A, Corcoran D, Shah PS, Hooper CW, Brown N, et al. Efficacy of paracetamol on patent ductus arteriosus closure may be dose dependent: evidence from human and murine studies. *Pediatr Res*. 2014 Sep;76(3):238–44.
 9. Luo H, He J, Xu X, Chen H, Shi J. The impact of the route of administration on the efficacy and safety of the drug therapy for patent ductus arteriosus in premature infants: a systematic review and meta-analysis. *PeerJ*. 2024 Jan 29;12:e16591.
 10. Elbayiyev S, Canpolat FE, Kadioğlu Şimşek G, Işık S, Büyüktiryaki M, Kanmaz Kutman HG. Long-term neurodevelopmental outcomes in very low birth weight infants with and without patent ductus arteriosus: A retrospective case control observational study. *Child Care Health Dev*. 2022 Sep;48(5):862–8.
 11. Oncel MY, Eras Z, Uras N, Canpolat FE, Erdeve O, Oguz SS. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants treated with oral paracetamol versus ibuprofen for patent ductus arteriosus. *Am J Perinatol*. 2017 Oct;34(12):1185–9.
 12. Dani C, Lista G, Bianchi S, Mosca F, Schena F, Ramenghi L, et al. Intravenous paracetamol in comparison with ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a randomized controlled trial. *Eur J Pediatr*. 2021 Mar;180(3):807–16.
 13. Lee CC, Chan OW, Lai MY, Hsu KH, Wu TW, Lim WH, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in extremely-low-birth-weight infants. *PLoS One*. 2017 Nov 6;12(11):e0187764.
 14. Mitra S, Florez ID, Tamayo ME, Mbuagbaw L, Vanniyasingam T, Veroniki AA, et al. Association of placebo, indomethacin, ibuprofen, and acetaminophen with closure of hemodynamically significant patent ductus arteriosus in preterm infants: A systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2018 Mar 27;319(12):1221–38.
 15. Terrin G, Conte F, Oncel MY, Scipione A, McNamara PJ, Simons S, et al. Paracetamol for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm neonates: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2016 Mar;101(2):F127–36.
 16. Oncel MY, Yurttutan S, Degirmencioglu H, Uras N, Altug N, Erdeve O, et al. Intravenous paracetamol treatment in the management of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *Neonatology*. 2013;103(3):166–9.
 17. Höck M, Sappl M, Hammerl M, Griesmaier E, Ndayisaba JP, Schreiner C, et al. Prophylactic low-dose paracetamol for ductal closure and neurodevelopmental outcome in very preterm infants. *Acta Paediatr*. 2023 Aug;112(8):1706–14.
 18. Yang B, Gao X, Ren Y, Wang Y, Zhang Q. Oral paracetamol vs. oral ibuprofen in the treatment of symptomatic patent ductus arteriosus in premature infants: A randomized controlled trial. *Exp Ther Med*. 2016 Oct;12(4):2531–6.
 19. Arif M, Afridi AS, Ali F, Abrar Buner SU, Salman M. Comparison of efficacy of oral ibuprofen versus paracetamol for PDA closure in preterm neonates. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2021 Aug 30;15(8):2529–32.