

ARTÍCULOS ORIGINALES

Perfil de seguridad del uso de ibuprofeno oral en el cierre farmacológico del conducto arterioso persistente del prematuro*

ADRIANA DEL PILAR MONTEALEGRE POMAR¹, YARIS VARGAS VACA¹, YOLISETH ROMERO RODRÍGUEZ², ISABEL CRISTINA COCA CIFUENTES³

Resumen

Introducción: La indometacina y el ibuprofeno endovenosos se usan para cerrar el conducto arterioso persistente del prematuro, pero en Colombia son costosos y escasos. El ibuprofeno oral es una alternativa efectiva y accesible, pero hay dudas sobre su seguridad. **Objetivo:** Describir el perfil de seguridad del ibuprofeno oral en el cierre del conducto del prematuro. **Materiales y métodos:** Cohorte retrospectiva de prematuros con conducto más repercusión hemodinámica tratados con ibuprofeno oral. Entre los desenlaces se encuentra mortalidad, función renal, hemorragia de vías digestivas altas y perforación intestinal. **Resultados:** De 237 casos, se incluyeron 185. Hubo 5% de fallas renales, 2,7% de hemorragias de vías digestivas altas y 2,2% de perforaciones intestinales. Falleció el 10,8%: por sepsis, el 45%; por inmadurez extrema, el 35%, y por enterocolitis, el 20%. **Conclusión:** La incidencia de eventos adversos con ibuprofeno oral fue baja. El principal evento adverso fue falla renal (5%). El ibuprofeno oral parece ser seguro en el cierre del conducto arterioso del prematuro.

* Este trabajo fue realizado con el apoyo de la Pontificia Universidad Javeriana y el Hospital Universitario San Ignacio. Las autoras declaran que no existen compromisos ni obligaciones financieras con organismo estatal o privado de ningún tipo que puedan afectar el contenido, los resultados y las conclusiones de la presente publicación.

1. Médica pediatra neonatóloga, Unidad de Recién Nacidos, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Profesor instructor, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.
2. Médica pediatra, Unidad de Recién Nacidos, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia.
3. Médica pediatra neonatóloga, Unidad de Recién Nacidos, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, Colombia. Profesora *ad honorem*, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia.

Recibido: 13/04/2015

Revisado: 12/05/2015

Aceptado: 03/06/2015

Palabras clave: conducto arterioso persistente, prematuro, ibuprofeno, administración oral, tratamiento.

Title: Oral Ibuprofen Safety Profile for Closure of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants

Abstract

Introduction: Intravenous Ibuprofen and Indomethacin are used for closure of patent ductus arteriosus in preterm infants, but are expensive and scarce in Colombia. Oral Ibuprofen is an effective and affordable alternative, but there are safety concerns. **Objective:** To describe the safety profile of oral ibuprofen in preterm infants treated for ductus closure. **Materials and Methods:** Retrospective cohort. Preterm infants with ductus and hemodynamic compromise who received oral ibuprofen. Outcomes: mortality, renal failure, upper GI bleeding and intestinal perforation. **Results:** Of 237 cases, 185 were included. There were 5% with renal failure, 2.7% with upper GI bleeding and 2.2% with intestinal perforations. Died 10.8%: for sepsis, 45%; for extreme immaturity, 35%, and 20%, for necrotizing enterocolitis. **Conclusions:** The incidence of adverse events with oral ibuprofen was low. The main adverse event was renal failure (5%). Oral ibuprofen appears to be safe in closure of patent ductus arteriosus for preterm infants.

Key words: ductus arteriosus, patent; infant, premature; ibuprofen: administration, oral; drug therapy.

Introducción

El conducto arterioso persistente (CAP) es una de las principales patologías que se presentan en los recién nacidos pretérmino, sobre todo en aquellos con menor edad gestacional y enfermedad pulmo-

nar. La literatura muestra que una tercera parte de los prematuros con peso al nacer entre 501 y 1500 gramos tienen CAP y que el 55% de los menores de 1000 gramos con CAP requieren tratamiento médico. Aun cuando el 34% de los prematuros de extremado bajo peso tiene al nacer cierre espontáneo del CAP, entre los 2 y los 6 días de vida, 60-70% de ellos presentan CAP con repercusión hemodinámica que genera importante morbimortalidad, y ello da lugar a edema pulmonar, ventilación mecánica prolongada, hemorragia intraventricular y enterocolitis necrotizante [1,2].

Cuando está indicado el cierre farmacológico del conducto, el medicamento del que se tiene mayor evidencia respecto a efectividad y seguridad es la indometacina endovenosa; sin embargo, en los últimos 6 años ha tenido disponibilidad limitada en nuestro país y ello ha generado un grave problema en el tratamiento de este grupo etario. Existe evidencia de la efectividad y seguridad en el cierre de CAP del pretérmino con otro inhibidor de la ciclooxigenasa: el ibuprofeno en presentación endovenosa [3].

La forma como el ibuprofeno actúa para el cierre del CAP del prematuro es mediante la inhibición selectiva de los dos isómeros de la enzima ciclooxigenasa, lo cual da como resultado una síntesis reducida de prostaglandinas, en especial prostaglandina E2 (PGE2)

y 6-ceto-PGF1 α (el metabolito estable de la prostaciclina). Estas bajas concentraciones se mantienen hasta 72 horas después de la administración de las tres dosis recomendadas del medicamento para el cierre de CAP. La reducción selectiva de las prostaglandinas implica una vasoconstricción con menos efectos en el flujo sanguíneo cerebral y mesentérico comparado con la indometacina; pero se ha descrito que se pueden presentar enterocolitis necrotizante (ECN), perforación intestinal (sobre todo con el uso concomitante de corticoides), oliguria, aumento de la creatinemia y hemorragia pulmonar entre un 1% y 10% de los casos y hemorragia gastrointestinal entre el 0,1% y el 1% de los recién nacidos tratados [4].

El ibuprofeno endovenoso se presenta de dos formas: lisinato de ibuprofeno o ibuprofeno THAM. Este último se asocia en los recién nacidos con aumento de riesgo de ECN e hipertensión pulmonar. La forma de lisinato parece ser más segura, por lo que es la presentación recomendada por la Food and Drug Administration de Estados Unidos desde el 2006 [3,5]. La disponibilidad del ibuprofeno endovenoso en nuestro país también es limitada, aparte de que se agregan unos costos muy elevados por ampolla.

En la literatura sobre el tema tenemos varios estudios con ibuprofeno oral, que incluso han mostrado mayor efectividad y menores efectos secundarios de oliguria y

variación en la creatinemia, entre otros, al compararlo con ibuprofeno endovenoso. La presentación oral de ibuprofeno tiene como ventajas su amplia disponibilidad, facilidad en la administración y bajo costo. En encuestas realizadas en unidades de cuidado intensivo neonatal europeas, se ha encontrado que se ha optado por cierre farmacológico con ibuprofeno oral en un 29% de las unidades [6]. A continuación se describen los estudios más relevantes hechos con esta presentación:

- Heyman y cols. [7], 2003: Cohorte. 22 prematuros. Tasa de cierre en oral del 95,5% (21/22). Tasa de supervivencia al mes: 86,4%. No hubo cambios significativos en los niveles de creatinina antes del tratamiento y después de este.
- Cherif y cols. [8], 2008: experimento aleatorizado controlado. 64 prematuros de muy bajo peso. Se encontró efectividad con la presentación oral del 84,3% vs. el 62,5% del endovenoso. No se hallaron diferencias significativas en el riesgo de hemorragia intraventricular, ECN o perforación intestinal. La supervivencia al mes de vida fue similar.
- Ohlsson y cols. [3], 2013: experimento aleatorizado controlado en 80 prematuros. Mayor tasa de cierre inicial aunque hubo mayor tasa de reapertura. Menos incidencia de displasia broncopulmonar.
- Neumann y cols. [6], 2012: meta-análisis. El ibuprofeno oral es bien

absorbido y tiene concentraciones séricas similares comparado con el ibuprofeno endovenoso. El metanálisis muestra una efectividad mayor de ibuprofeno oral RR 0,41 (0,23; 0,73). Las concentraciones de creatinemia son menores al comparar el ibuprofeno oral con el endovenoso. No hay diferencias significativas con ibuprofeno o indometacina endovenosa para mortalidad al egreso, hemorragia G/I, hemorragia intraventricular, leucomalasia periventricular, retinopatía de la prematuridad, displasia broncopulmonar, perforación G/I, sepsis o hemorragia pulmonar. No se informaron efectos a largo plazo en el neurodesarrollo.

- Yang y cols. [9], 2013: cohorte retrospectiva de ibuprofeno oral contra indometacina endovenosa con menores de 1000 gramos y CAP confirmado ecocardiográficamente. Veintiséis recibieron indometacina, y 22, ibuprofeno. Tasa de cierre similar. Tasas de cierre quirúrgico similares y no hubo diferencia en concentraciones séricas de creatinina postratamiento.

A raíz de esta evidencia, en algunas unidades de recién nacidos de Colombia se ha optado por realizar el cierre farmacológico del CAP con ibuprofeno oral. En el presente estudio, se describe la experiencia de seis años y medio realizando cierre farmacológico del CAP del prematuro con ibuprofeno oral en el

Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá. Se buscó identificar las complicaciones tempranas más frecuentes asociadas con esta intervención, teniendo como base las reportadas en la literatura.

Materiales y métodos

Diseño del estudio

Se trata de una cohorte retrospectiva de neonatos pretérmino con diagnóstico ecocardiográfico de CAP más repercusión hemodinámica, a quienes se les realizó cierre farmacológico con ibuprofeno oral en la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario de San Ignacio de Bogotá entre el 1 de mayo de 2008 y el 31 de diciembre de 2014.

Criterios de inclusión en la cohorte

Los pacientes incluidos en el estudio fueron prematuros entre 25 semanas y 36 semanas con sospecha clínica de CAP más repercusión hemodinámica confirmado por ecocardiograma Doppler color, sin otros hallazgos que sugirieran cardiopatía congénita.

Criterios de exclusión

Posterior al diagnóstico de CDAP más repercusión hemodinámica, a todos los pacientes se les solicitó creatinina sérica, recuento de plaquetas y ecografía transfontanelar, según el protocolo establecido por la unidad de recién naci-

dos de la institución. Se excluyeron los pacientes con creatinemia mayor de 1,5 mg/dl, hemorragia intraventricular grado 3 o 4, recuento de plaquetas menores a 70.000, cromosomatías y contraindicación para recibir vía oral.

Intervención y seguimiento

A los pacientes se les administró ibuprofeno oral, dosis inicial de 10 mg/kg el primer día y posteriormente 5 mg/kg/día por dos dosis más, cada 24 h para un total de 3 dosis que corresponden a un ciclo de cierre farmacológico. Posterior al ciclo se realizó un ecocardiograma de control. En caso de persistir el CAP más repercusión hemodinámica en ausencia de las contraindicaciones descritas, se administraba hasta un segundo ciclo. Si el ecocardiograma posterior al segundo ciclo continuaba con CAP más repercusión, se consideraba cierre fallido y se indicaba el cierre quirúrgico. Igualmente, si durante el cierre farmacológico se registraba oliguria, intolerancia persistente a la vía oral, hemorragia de vías digestivas altas, perforación intestinal, se suspendía el tratamiento.

Pacientes incluidos y desenlaces evaluados

Se revisaron las historias clínicas de 237 neonatos hospitalizados en la Unidad de Recién Nacidos del Hospital Universitario San Ignacio entre el 1 de mayo de 2008 y el 31 de diciembre de 2014 con

diagnóstico de CAP. De estas historias se excluyeron un total de 52 pacientes: 20 tenían cardiopatía congénita por ecocardiograma; en 18 el CAP no tenía repercusión hemodinámica o estaba en proceso de cierre; 15 tenían síndrome de Down, trisomía 13, trisomía 18 o eran dismórficos con múltiples malformaciones congénitas; 4 pacientes fallecieron tempranamente, antes de iniciar el cierre farmacológico con ibuprofeno oral, y 2 requirieron cierre endovenoso con ibuprofeno (uno por íleo persistente y otro por atresia esofágica); un paciente tenía hernia diafragmática congénita; uno hipertensión pulmonar severa más CAP; uno fue remitido para cierre quirúrgico del conducto y uno tuvo asfixia perinatal severa con falla renal, por lo que no se intentó el cierre farmacológico. De esta forma, 185 pacientes fueron elegibles.

Se registraron las siguientes variables: edad gestacional al nacimiento (en semanas), género, edad (en horas) al inicio del cierre farmacológico, tamaño del CAP (en milímetros), diagnóstico de sepsis, diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante (enfermedad de membrana hialina), aporte hídrico al inicio del cierre farmacológico (en centímetros cúbicos/kilogramo/día), valor de la hemoglobina sérica al inicio del cierre farmacológico (en gramos/decilitro), gasto urinario al inicio y al finalizar el cierre (en centímetros cúbicos/kilogra-

mo/hora), creatinina sérica y nitrógeno ureico al inicio y al finalizar el cierre farmacológico (en miligramos/decilitro), cierre exitoso del CAP, número de ciclos del medicamento, cierre fallido y cierre quirúrgico del CAP. Se calcularon las tasas de filtración glomerular al inicio y al finalizar el cierre farmacológico para establecer la función renal y se registró si se presentaron otros eventos adversos a corto plazo que podrían relacionarse con el medicamento, por ejemplo, hemorragia de vías digestivas altas y perforación intestinal. Igualmente, se registró si el paciente falleció durante el periodo neonatal y la causa de muerte.

Plan de análisis

En el análisis estadístico, para las variables cuantitativas con distribución normal, se usó la media con desviación estándar, y para las que no presentaban distribución normal se usó la mediana con rango de valores mínimo y máximo. Las variables categóricas se informaron como porcentajes. Se realizó diferencia de medias entre muestras relacionadas para gastos urinarios y creatininas séricas pre y poscierre farmacológico. Adicionalmente, se llevó a cabo el análisis exploratorio de algunas asociaciones entre las variables evaluadas, como objeto de estudios posteriores.

Resultados

La mediana para edad gestacional en nuestros pacientes fue de 32 semanas con un rango entre 25 y 36 semanas. La mediana de peso (en gramos) al nacer fue de 1440 gramos con rango entre 500 y 2780. Cien pacientes (54%) eran de género masculino, y 85 (46%), de género femenino.

En cuanto a patologías asociadas, 131 (71%) tenían diagnóstico de síndrome de dificultad respiratoria por déficit de surfactante, y 64 (34,6%), de sepsis. La mediana de hemoglobina al inicio del cierre farmacológico fue de 17,2 (6,5-24,6) g/dl .

La mediana de edad al inicio del cierre farmacológico fue de 47 horas (14-168). La mediana del tamaño en milímetros del CAP fue de 3 mm con rango entre 1 y 6. En cuanto al registro de aporte hídrico total al inicio del cierre farmacológico, la mediana fue de 88 cm³/kg/día con un rango intercuartílico entre 60 y 157 cm³/kg/día.

De los pacientes, 144 (78%) tuvieron cierre farmacológico exitoso. De estos, 127 (88,2%) requirieron un solo ciclo; 15 (10,4%), 2, y 2 (1,4%), 3 ciclos.

Del grupo estudiado, 41 pacientes (22%) tuvieron cierre fallido, y de ellos 21 (51,2%) requirieron manejo quirúr-

gico y 20 (48,8%) no fueron operados. De estos 20 pacientes, 12 (60%) no se intervinieron porque fallecieron y 8 (40%) se cerraron espontáneamente. Uno de estos últimos pacientes con cierre espontáneo tuvo diagnóstico de hemorragia intraventricular grado IV.

Al realizar un análisis exploratorio, se encontró que el diagnóstico de sepsis se asoció de forma importante con cierre fallido: 21 pacientes (57%) vs. 16 (43%) para cierre exitoso (Pearson χ^2 6,3; $p = 0,012$).

En cuanto a los eventos adversos presentados a corto plazo, se encontró falla renal en 9 pacientes (5%). Al observar la variación en gasto urinario pre y poscierre farmacológico y la concentración de creatininas séricas pre y poscierre para el general de los casos, no se encontró una diferencia clínicamente significativa: diferencia de medias entre gastos urinarios: 0,63 $\text{cm}^3/\text{kg}/\text{h}$ con un IC 95% (0,34 a 0,92) $\text{cm}^3/\text{kg}/\text{h}$. Diferencia de medias entre creatininas: 0,16 IC 95% (0,07-0,24) mg/dl . Cinco pacientes (2,7%) tuvieron hemorragia de vías digestivas altas, y 4 (2,2%), perforación intestinal. Existen datos de 2 pacientes más con perforación; pero en el marco de ECN presentada entre 10 y 15 días luego del cierre farmacológico. Fallecieron 20 pacientes (10,8%), y las principales causas fueron: 45% (9) sepsis, 35% (7) por otras causas asociadas a inmadurez extrema —he-

morragia pulmonar, hemorragia intraventricular grado 4, sin lograr el ciclo completo de cierre del conducto—, y 20% (4), enterocolitis, luego de los 15 días de vida.

Conclusiones

Las características de los pacientes con diagnóstico de CAP más repercusión hemodinámica que recibieron cierre farmacológico con ibuprofeno en nuestra institución son similares a las descritas en la literatura. Se encontró una mediana de EG de 32 semanas, con mediana de peso de 1440 gramos. Aun cuando el CAP es aún mayor en los menores de 1000 gramos, la mayoría de nuestros prematuros se encuentra entre los 1000 y 2000 gramos de peso al nacer (PC 25 = 1015 y PC75 = 1845 g). Se encontraron 50 pacientes (27%) con edad gestacional mayor o igual a 34 semanas, que eran sintomáticos para CAP. Nuestra población es de prematuros más maduros con diagnóstico de CAP más repercusión hemodinámica. Habría que explorar si hay variación en la presentación de efectos adversos con prematuros más inmaduros.

El efecto adverso más importante encontrado fue la insuficiencia de la función renal, aunque en un porcentaje relativamente bajo (5%), además de una diferencia general entre los gastos urinarios pre y poscierre farmacológico y las concentraciones séricas de crea-

tinina pre y poscierre no significativas clínicamente ($0,63 \text{ cm}^3/\text{kg}/\text{h}$) para los gastos urinarios con IC 95 % ($0,34$ a $0,92 \text{ cm}^3/\text{kg}/\text{h}$) y diferencia de creatininas pre y poscierre de $0,16$ IC95 % ($0,07$ - $0,24$) mg/dl.

Como segundo efecto adverso se encontró hemorragia de vías digestivas altas en un 2,8% de los casos, más alto que lo informado en la literatura, pero dentro de lo esperable como efecto adverso del medicamento en la población general por la síntesis reducida de prostaglandinas. Solo un 2,3% tuvo perforación intestinal y no es clara la relación con el cierre farmacológico. Los casos de mortalidad en esta cohorte se relacionaron más con sepsis y no parece encontrarse una relación directa con la administración del fármaco.

En cuanto a la tolerancia a la administración oral del medicamento, existen algunos estudios que hablan sobre la probable asociación de intolerancia y riesgo de ECN con osmolaridades altas de la solución administrada. Se recomienda una osmolaridad de 312-320 mosm/l y un pH de 5,5. Si la solución tiene mayor osmolaridad, se debe diluir [10,11]. En nuestro estudio la tolerabilidad del medicamento fue buena y la presentación se ajustó a la recomendación sobre osmolaridad, que para el ibuprofeno es incluso menor que la del acetaminofén, empleado en algunos estudios recientes sobre cierre de CAP.

Estos resultados nos sugieren un perfil de seguridad similar con ibuprofeno oral a lo reportado en los metanálisis disponibles para ibuprofeno endovenoso e indometacina, con la ventaja sobre la indometacina de una menor afectación vasoconstrictora de los lechos vasculares renal, mesentérico y cerebral [3,5,6]. La efectividad de cierre en esta cohorte fue del 78%, un poco menor de lo descrito en otros estudios. Aunque no es el objetivo determinar efectividad con este estudio, ya que se trata de una descripción donde no hay un grupo para comparar que la avale, es importante anotar que nuestra cohorte tuvo una incidencia de sepsis del 35%, altamente relacionada con persistencia de CAP (Pearson χ^2 6,3; $p = 0,012$).

La disponibilidad limitada y los costos del ibuprofeno y de la indometacina endovenosos en países en vía de desarrollo como el nuestro obligan a explorar otras alternativas que han probado ser igualmente efectivas y seguras como es el ibuprofeno oral. En la literatura, incluso algunos estudios sugieren mayor efectividad con la presentación oral, debido a que el ibuprofeno endovenoso tiene mayor variabilidad en la farmacocinética, al compararlo con el ibuprofeno oral. Este último presenta su pico de acción tras una a dos horas de administrado. La tasa de absorción más lenta y el tiempo más prolongado necesario para obtener concentraciones séricas pico generarían probablemente

un tiempo más prolongado de contacto del conducto al ibuprofeno, con una mayor efectividad. La vida media del ibuprofeno endovenoso es de 30 h \pm 4 en pacientes de 22 a 31 semanas y la vida media del ibuprofeno oral es 3-77 h para pacientes con edades gestacionales de entre 26y 32 semanas [5].

La presente cohorte nos plantea el reto de hacer experimentos clínicos que evalúen, a la luz de los manejos actuales (justificación plena para inicio de cierre farmacológico vs. manejo expectante, individualizando los casos), la efectividad del ibuprofeno oral al compararlo con el ibuprofeno endovenoso, con tamaños de muestra adecuados, que ha sido el defecto de los estudios actuales. Continúa abierta la puerta hacia otras alternativas en el cierre farmacológico del CAP del prematuro con medicamentos orales como el ibuprofeno, del que se dispone cada vez de mayor evidencia o, más aún, el acetaminofén, objeto de nuevos estudios, sobre todo ante los sobrecostos que plantea la industria farmacéutica con los medicamentos endovenosos.

Referencias

1. Shannon E, Hamrick, Hansmann G, Hamrick SEG. Patent ductus arteriosus of the preterm infant. *Pediatrics*. 2010 May;125(5):1020-30.
2. Laughon MM, Simmons MA, Bose CL. Patency of the ductus arteriosus in the premature infant: is it pathologic? Should it be treated? *Curr Opin Pediatr*. 2004 Apr;16(2):146-51.
3. Ohlsson A, Walia R, Shah S. Ibuprofen for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm and/or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD0003481.
4. Keady S, Grosso A. Ibuprofen in the management of neonatal patent ductus arteriosus. *Intensive Crit Care Nurs*. 2005 Feb;21(1):56-8.
5. Aranda J V, Thomas R. Systematic review: intravenous Ibuprofen in preterm newborns. *Semin Perinatol*. 2006 Jun;30(3):114-20.
6. Neumann R, Schulzke SM, Bühner C. Oral Ibuprofen versus intravenous Ibuprofen or intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a systematic review and meta-analysis. *Neonatology*. 2012 Jan;102(1):9-15.
7. Heyman E, Morag I, Batash D, Keidar R, Baram S, Berkovitch M. Closure of patent ductus arteriosus with oral ibuprofen suspension in premature newborns: a pilot study. *Pediatrics*. 2003 Nov;112(5):e354.
8. Cherif A, Khrouf N, Jabnoun S, Mokrani C, Amara M Ben, Guellouze N, et al. Randomized pilot study comparing oral ibuprofen with intravenous ibuprofen in very low birth weight infants with patent ductus arteriosus. *Pediatrics*. 2008 Dec;122(6):e1256-61.
9. Yang EM, Song ES, Choi YY. Comparison of oral Ibuprofen and intravenous indomethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in extremely low birth weight infants. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(1):33-9.
10. Neumann R et al. Oral ibuprofen versus intravenous ibuprofen or intravenous in-

domethacin for the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants: a sys. Neonatology. 2012 Jan;102(1):16-8.

11. Gouyon J-B, Kibleur Y. Efficacy and tolerability of enteral formulations of ibuprofen in the treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. Clin Ther. Excerpta Medica; 2010 Sep;32(10):1740-8.

Correspondencia

Adriana del Pilar Montealegre Pomar
Unidad de Recién Nacidos
Hospital Universitario San Ignacio
Bogotá, Colombia
montealegre.a@javeriana.edu.co
