

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

220

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL GENERAL CENTRO MEDICO NACIONAL LA RAZA I.M.S.S.
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA MEDICA**

**"COMPARACIÓN DE METOLAZONE Y FUROSEMIDE
EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA SECUNDARIO
AL SÍNDROME NEFROTICO EN EL PACIENTE
PEDIÁTRICO"**

**TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA
P R E S E N T A :
DRA. RAMOS LOPEZ B. ALBA**

ASESOR: DR. MATOS MARTINEZ MARIO



MÉXICO, D.F.

ENERO DE 1992

**TESIS CON
FALLA DE OFICEN**

A



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

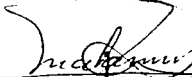
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**

DR. GALDENCIO GONZALEZ GARCIA
CMN LA RAZA

DR. REMIGIO VELIZANTOS
PROF. TITULAR DEL CURSO
UNIVERSITARIO DE PED. MED.



DR. JOSE LUIS MATAMOROS TAPIA
JEFE DE LA DIV. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

DR. MARIO MATOS MARTINEZ
ASESOR DE TESIS DE POSTGRADO



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

B

DRA. RAMOS LOPEZ B. ALBA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

c

ASESOR : DR. MATOS MARTINEZ MARIO

Nefrólogo pediatra del Servicio de
Nefrología pediátrica del Hospital
General Centro Médico " La Raza " .

COLABORADOR: OSNAYA GARCIA ALFREDO

Médico Residente de tercer año
Pediatria Médica del Hospital
General Centro Médico " La Raza " .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

! HAY MUCHO QUE APRENDER DE LOS NIÑOS !

"De cierto os digo , que el que no reciba el
Reino de Dios como un niño, no entrara en él "

¿ Realmente ha pensado usted, que los niños no son
solo unas personas que necesitan ver y aprender
todo lo que les rodea ? no, ellos tienen también
cosas hermosas que nos enseñan a los adultos como;
humildad ante aquellos que consideran fuertes, sin-
ceridad en sus lágrimas frente a la adversidad,
castigo o enfermedad, esperando con ingenuidad la
respuesta favorable, dispuestos ávidamente a captar
y retener todo aquello que se les enseña, sea bueno
o malo.

Eduardo Rangel H.

· TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

• La vida de un niño
vale más que todas
las riquezas de la
persona más prospera
de la tierra "

Che Guevara

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INDICE :

Título.....	1
Antecedentes científicos.....	2
Planteamiento del problema.....	6
Objetivos.....	7
Hipótesis.....	8
Variables.....	9
Material y métodos.....	10
Análisis estadístico.....	11
Resultados.....	12
Discusión.....	13
Conclusiones.....	15
Cuadros y gráficas.....	16
Bibliografía.....	23

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

TITULO :

**■ COMPARACION DE METOLAZONE Y FUROSEMIDE
EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA SECUNDARIO
AL SINDROME NEFROTICO EN EL PACIENTE
PEDIATRICO ■**

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANTECEDENTES CIENTIFICOS :

El síndrome nefrótico se caracteriza clínicamente por edema generalizado y bioquímicamente por proteinuria masiva (40 mg /h/m²/SC), hipoalbuminemia, hiperlipidemia, trastornos hormonales y de la coagulación. Se han implicado mecanismos inmunológicos ; complejos inmunes, complejos in situ, anticuerpos anti-membrana basal glomerular, así como no inmunológicos alterando la permeabilidad glomerular y desencadenando la proteinuria (1-2).

Aproximadamente 90% de los casos son de naturaleza idiopática o primaria, encontrando la presencia de " lesiones glomerulares mínimas " en 52 a 78% de los casos (3-4).

La frecuencia anual en Estados Unidos es de 2.0/100.000 niños menores de 16 años de edad (5).

El evento fisiopatológico principal es la proteinuria (6) que desencadena : hipoalbuminemia, aumento de la síntesis hepática de proteínas, disminución de la presión oncótica (1-2) estímulo del sistema renina-angiotensina y arginina-vasopresina, hiperaldosteronismo secundario (7), inhibición del péptido natriurético atrial, aumento de la presión hidrostática intravascular (8), que conduce a la retención de agua y sodio con la formación de edema (9).

Las complicaciones secundarias al edema masivo y la hipo-proteinemia incluyen : hepatomegalia, diarrea, dificultad respiratoria, hipercoagulabilidad, peligro de infección, hipovitaminosis, hipoparatiroidismo secundario, anemia hipocrómica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

microcítica, deficiencia de cobre y zinc (1,2,4,9).

La prednisona, albúmina y furosemide son los tratamientos estandar (2,6,10,11).

Los diuréticos (12,13,14) no alteran la historia natural de la enfermedad en el síndrome nefrótico pero ayudan a contrarrestar las complicaciones del edema masivo, suelen darse por un breve período, pues la mayoría de los niños comienzan a reaccionar al regimen de prednisona en término de 7 a 14 días (2).

El furosemide (14,15), es un diurético de asa, derivado del ácido antranílico, una sulfonamida que se considera potente pero con corta duración y de acción casi inmediata, tiene un pico máximo de 20 minutos a 3 horas, persistiendo su actividad por 6 a 8 horas después de la administración oral. Inhibe el transporte de sodio y cloruro en la rama ascendente del asa de Henle y en menor grado estimula la producción de prostaglandinas, se absorbe facilmente por intestino. Su unión a las proteínas plasmáticas es en un 98%; la concentración de albúmina puede modificar su eficacia, alterando su disponibilidad en el sitio de acción, esto explica lo difícil de llevar a cabo una uresis efectiva y eliminación del edema en dosis habituales, si ésta es menor de 1.5g/dl. Las complicaciones son: anomalías del equilibrio hidroelectrolítico; hipokalemia, hiponatremia, hipercalcia, hiperuricemia, hipofosfatemia, alcalosis metabólica, osteopenia, calcificaciones renales, ototoxicidad transitoria o permanente, colestasis. La dosis inicial recomendada es de 1 mg/kg/día, iv, im u oral, se puede incrementar de acuerdo a la duración y la

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4

intensidad de la respuesta diurética. Su presentación es en tabletas de 20 y 40 mg, ampolletas de 20mg/2ml (16-19). Tanto el furosemide como las tiazidas y los inhibidores de la aldosterona suelen tener una respuesta poco satisfactoria en el síndrome nefrótico, además del inconveniente de administrar altas dosis y generalmente por tiempo prolongado (20,21).

Desde hace ya varios años se cuenta con el metolazone (13, 14), diurético sulfonamídico, acción prolongada, natriuretico potente, antihipertensivo. Difiere químicamente de las tiazidas por la naturaleza de su anillo heterocíclico, pero su acción farmacológica no se distingue de éstas, sólo que no inhibe a la anhidrasa carbónica (22,23). Inhibe la absorción de sodio y cloruro en el segmento distal y proximal de los túbulos y produce la eliminación de 5 a 8% del sodio filtrado, mantiene la tasa de filtración glomerular. Se absorbe bien y rápidamente en el intestino; 95% de la droga se une a los eritrocitos y a las proteínas plasmáticas. La mayor parte de la droga se elimina inalterable por la orina. Después de la administración de una dosis relativamente pequeña, la uresis inicia antes de una hora, alcanza su pico máximo entre 2 y 3 horas y continua su acción por 2 a 3 días. El efecto diurético de 10 a 15 mg equivalen aproximadamente a 50 mg de hidrocortizida. Sus efectos colaterales son: hipokalemia, hiperuricemia, hipomagnesemia e hiperglucemia. La dosis recomendada en los niños es de 0.2 a 0.4 mg/kg/día, fraccionada en dos tomas, vía oral. La presentación es de 2.5, 5 y 10 mg (22-24).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El resultado de su interacción con furosemide al administrarse juntos sugieren un grado de sinergismo, observandose una buena respuesta en pacientes con edema resistente a furosemide (20,21,25).

La mayoría de los estudios con los que se cuenta son en adultos y en niños los hay pero escasos (13).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.:

¿ El metolazone tiene un mejor efecto diurético para tratamiento del edema secundario en el síndrome nefrótico que el furosemide ?

El síndrome nefrótico ocupa el segundo lugar de atención en los servicios de nefrología, dentro de las complicaciones se encuentra el edema masivo, que puede a llegar impedir la mecánica respiratoria y favorecer la presencia de infecciones, principal causa de morbilidad y mortalidad de éste padecimiento.

Para el tratamiento del edema se utilizan diuréticos del tipo de asa como el furosemide , requiriendo en muchas ocasiones dosis altas y por tiempo prolongado con una respuesta a menudo poco satisfactoria y refractaria, sin ayudar a contrarrestar las molestias y el daño que ocasiona éste signo.

Por lo anterior y con el fin de buscar un medicamento más efectivo, que se pueda administrar a dosis pequeñas, con menos efectos colaterales, proponemos el uso de metolazone, diurético que tiene acción semejante a las tiazidas , pero con efecto más potente que éstas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

OBJETIVOS :

Comparar los efectos del metolazone y furosemide sobre el edema en el síndrome nefrótico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

HIPOTESIS :

HIPOTESIS NULA :

El edema del síndrome nefrótico se modifica en tiempo y en forma semejante cuando se administra metolazone que cuando se administra furosemide.

HIPOTESIS ALTERNA :

El edema del síndrome nefrótico disminuye con metolazone que con furosemide.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

VARIABLES :**VARIABLE INDEPENDIENTE :**

Metolazone, tabletas de 2.5, 5 y 10 mg.

Furosemide, tabletas de 10 y 20 mg.

VARIABLE DEPENDIENTE :

Tiempo en días.

Perdida de peso en gramos.

Uresis horaria en ml/m² SC .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MATERIAL Y METODOS :

En el Servicio de Nefrología Pediátrica del Hospital General Centro Médico " La Raza ", se estudiaron 10 pacientes con diagnóstico de síndrome nefrótico y edema generalizado, dividiéndose en 2 grupos en forma aleatoria .

El grupo A : 5 pacientes con edades entre 3 y 8 años, \bar{X} de 5.2 años, 2 del sexo masculino (40%) y 3 del sexo femenino (60%).

El grupo B : 5 pacientes con edades entre 1 año 7 meses y 9 años, \bar{X} de 4.9 años, 4 del sexo masculino (80%) y 1 del sexo femenino (20%).

A ambos grupos se les determinó : peso, uresis horaria, al iniciar, durante y finalizando el tratamiento; electrolitos séricos al principio y finalizando el estudio .

Al grupo A, se le administró furosemeide a 4 mg/kg/día , vía oral, dividido en 3 dosis.

Al grupo B , se le administró metolazone a 0.4 mg/kg/día , vía oral, dividido en 3 dosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ANALISIS ESTADISTICO :

Fué mediante la prueba de Walsh para comparar peso y uresis, basal y final de los dos grupos y comparación de diferencia en uresis y peso para ambos grupos de Kolmogorov Smirnov .

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESULTADOS :

El grupo A tuvo una uresis horaria con \bar{X} basal de 16.98 ml /m² SC y DS de 10.01 ml, al final con \bar{X} de 35.8 ml y DS de 12.87 ml, con una $p < 0.05$ (cuadro y gráfica 1).

El grupo B tuvo una uresis horaria con \bar{X} basal de 7.02 ml /m² SC y DS de 7.35 ml, al final con \bar{X} de 31.74 ml y DS de 26.93 ml (cuadro y gráfica 2).

El grupo A tuvo un peso con \bar{X} basal de 20.06 kg y DS de -- 5.58 kg, al final \bar{X} de 18.84 kg y DS de 6.10 kg, $p < 0.06$ (cuadro y gráfica 3).

El grupo B tuvo un peso con \bar{X} basal de 22.07 kg y DS de 9.09 kg y al final \bar{X} de 20.01 con DS de 8.84 kg, $p < 0.05$ (cuadro y gráfica 4).

Al comparar el cambio de uresis horaria y peso entre ambos grupos durante el tiempo de estudio no se encontró diferencia estadísticamente significativa.

Los electrolitos séricos para el grupo A tuvieron una \bar{X} basal de sodio de 135.2 mEq/L y potasio de 4.3 mEq/L ; final de 132.6 mEq/L y 3.9 mEq/L respectivamente. El grupo B tuvo sodio basal con \bar{X} de 140.8 mEq/L y potasio de 4.5 mEq/L y final de 136.6 mEq/L y 3.98 mEq/L respectivamente. (cuadro 5).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

DISCUSION :

El síndrome nefrótico es la asociación de proteinuria, hipalbuminemia e hiperlipidemia como consecuencia de un daño estructural o fisiológico de la membrana glomerular.

En la mayoría de los casos se tienen complicaciones extrarenales de gravedad variable, entre los cuales están trastornos de la coagulación, hormonales, hemodinámicos y el edema. Este último signo es lo que caracterizó al síndrome nefrótico desde hace muchos años y es una serie de eventos entre los que destacan disminución de la presión oncótica por la hipalbuminemia, aumento de la presión hidrostática intracapilar, hiperaldosteronismo secundario, activación de la hormona antidiurética e inhibición del péptido natriurético atrial, lo que hace que el paciente tenga un balance positivo de agua y sodio.

Las consecuencias del edema son variables sobre todo en los niños sobresalen los siguientes puntos ; la deformidad corporal, predisposición a las infecciones y alteraciones en la mecánica respiratoria, por lo que ha surgido la necesidad de utilizar varios métodos para eliminar el edema entre los que resaltan el uso de diuréticos y de éstos el furosemide. En los últimos años se han introducido en pacientes adultos otros diuréticos con esta misma sintomatología, utilizando derivados de las tiazidas como el metolazone con el fin de evitar la toxicidad de los diuréticos de asa y tener menos efectos colaterales hidroelectrolíticos sobre todo de calcio y potasio ya que son sumamente kaliuréticos y calciuréticos así como administrar menos dosis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En el estudio que nosotros realizamos no hubo diferencia estadísticamente significativa en la utilización de ambos diuréticos, pero el metolazone mostró ser superior en modificar el peso en el tiempo del estudio, acorde con lo reportado (20).

De todas maneras consideramos necesario efectuar un estudio con una muestra mayor y con la posibilidad de utilizar la combinación de ambos diuréticos a dosis pequeñas (21).

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CONCLUSIONES :

1. El metolazone y el furosemide son igualmente efectivos para la remoción del edema del síndrome nefrótico.
2. No se presentaron alteraciones electrolíticas graves para ambos grupos.
3. Es posible que los resultados hayan sido consecuencia de la muestra pequeña para el estudio.

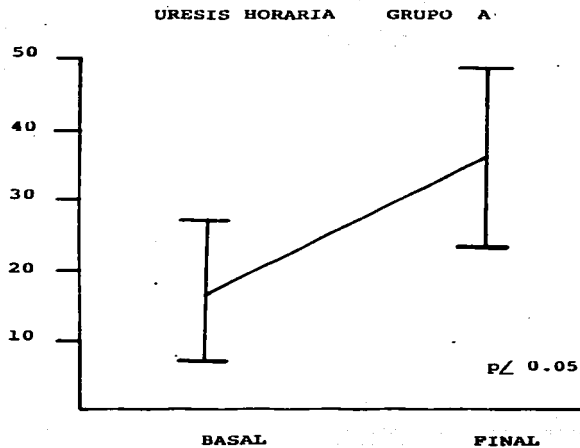
TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 1
 URESIS HORARIA GRUPO A

B	1	2	3	4	5	
2.7	20.5	27.1	35.7	36.6	40.0	
25.0	28.0	40.0	45.0	45.0	45.0	
14.2	48.6	21.5	19.6	51.6	35.0	
28.0	32.0	35.0	30.0	38.0	45.0	
15.0	26.0	21.4	23.7	16.9	14.0	
\bar{X}	16.98	31.02	29.00	30.80	37.62	35.80
D.S.	10.01	10.66	8.28	10.02	13.04	12.87

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 1



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

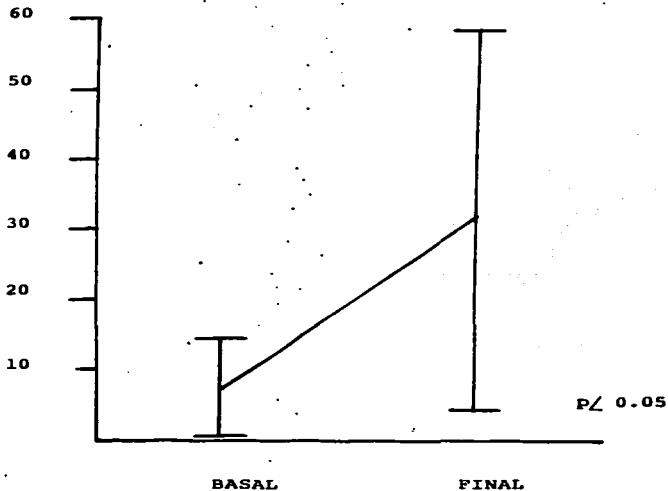
CUADRO 2
 URESIS HORARIA GRUPO B

B	1	2	3	4	5	
5.4	15.2	30.4	16.3	6.0	4.1	
4.1	18.4	24.1	40.2	57.5	52.7	
20.0	22.0	20.0	55.0	60.0	65.0	
3.5	56.0	40.7	61.5	37.8	29.4	
2.1	8.0	10.0	10.0	10.0	7.5	
\bar{x}	7.02	23.92	25.04	36.6	34.26	31.74
D.S	7.35	18.65	11.47	22.86	25.50	26.93

TESIS CON
 FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 2

URESIS HORARIA GRUPO B



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

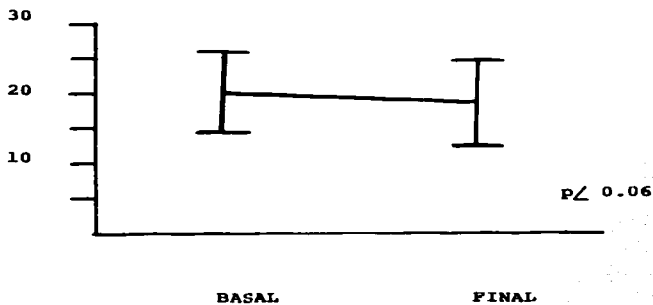
CUADRO 3.
PESO GRUPO A

	B	1	2	3	4	5
	16.000	16.000	16.000	15.700	15.450	15.550
	17.000	17.100	16.500	16.200	15.800	15.800
	16.000	14.300	14.100	14.100	14.000	13.890
	22.500	22.000	22.000	21.400	21.000	20.000
	28.800	28.500	28.200	28.700	29.000	29.000
\bar{x}	20.06	19.58	19.36	19.22	19.05	18.84
D.S.	5.58	5.75	5.75	5.96	6.16	6.10

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 3

PESO GRUPO A



· TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

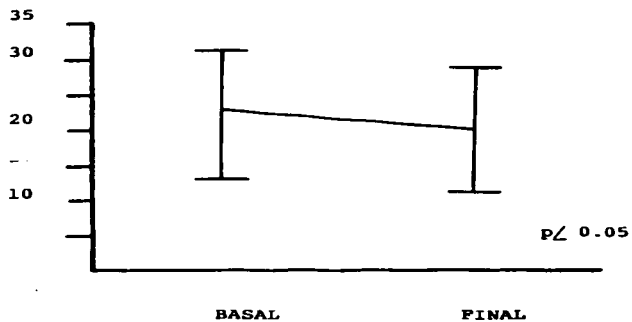
CUADRO 4
PESO GRUPO B

	B	1	2	3	4	5
	12.100	12.200	11.700	11.250	10.780	10.960
	20.260	20.250	19.100	19.100	19.000	18.700
	17.100	17.000	16.800	15.500	14.900	14.500
	25.000	26.680	26.000	24.000	23.500	21.900
	36.000	34.200	34.000	34.000	34.000	34.000
-						
X	22.07	22.06	21.52	20.77	20.45	20.01
D.S.	9.09	8.58	8.66	8.75	8.93	8.84

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

GRAFICA 4

PESO GRUPO B



TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

CUADRO 5
ELECTROLITOS SERICOS

GRUPO A

	Na	K	Na	K
1	134 mEq/L	5.4 mEq/L	129 mEq/L	4.4 mEq/L
2	138 "	4.2 "	134 "	3.5 "
3	137 "	4.8 "	135 "	4 "
4	132 "	3.6 "	134 "	4 "
5	135 "	3.6 "	135 "	3.5 "
\bar{X}	135.2 "	4.3 "	132.6 "	3.9 "
D.S.	2.3 "	0.78 "	3.2 "	0.45 "

GRUPO B

	Na	K	Na	K
1	136 mEq/L	4.8 mEq/L	134 mEq/L	4.3 mEq/L
2	141 "	5.1 "	132 "	4.1 "
3	138 "	4.3 "	138 "	4.3 "
4	142 "	3.8 "	143 "	4.1 "
5	147 "	4.5 "	141 "	3.1 "
\bar{X}	140.8 "	4.5 "	137.6 "	3.98 "
D.S.	4.2 "	0.49 "	4.6 "	0.5 "

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA :

- 1.- Cárdenas CA:Conceptos actuales sobre el síndrome nefrótico. Forum HAP 1988;1:68-73.
- 2.- Strauss J, Zlleruelo G, Freundlich M, et al:Síntomas menos reconocidos del síndrome nefrótico infantil. Pediatr Clin North Am 1987;3:637-654.
- 3.- Habib R,Kleinknecht C, Gubler MC:Prógnostico de la nefrosis. Bol Med Hosp Infant Mex 1981;38:447-455.
- 4.- Gordillo PG, Mora MA,Garnica HJ, et al:La mostaza nitrogenada como terapéutica alternativa en niños con síndrome nefrótico idiopático e infecciones recurrentes.Bol Med Hos Infant Mex 1985;45:144-148.
- 5.- McEnery TP, Strifes FC :Síndrome nefrótico en la niñez . Pediatr Clin North Am 1982;4:851-869.
- 6.- Mena CE, Cáceres SN, Santos TP, et al: Evaluación clínica y respuesta terapéutica del síndrome nefrótico de lesiones glomerulares mínimas. Arch Dom Ped.1989;25:2-6.
- 7.- Espiner EA, Richards AM : Péptido natriúretico auricular. Lancet 1989;1:707-710.
- 8.- Brown AE, Sagnella AG, Jones EB, et al : Evidence that some mechanism other than renin system causes sodim retention in nephrotic syndrome. Lancet 1982;1237-1239.
- 9.- Velázquez JL, Gordillo PG :Tratamiento de la nefrosis lipoi-dea. Bol Med Hosp Infant Mex 1976;33:933-942.
- 10.- Barnett LH, Edelman MC, Greifer IJ: Nephrotic syndrome in children a randomized trial comparing two prednisone regi-

- men in steroid responsive patients who relapse early. *J Pediatr* 1979;95:239-243.
- 11.- Esquivel E, Grúnberg J, Martinez G : Seguimiento en adolescentes y adultos del síndrome nefrótico "cortico-sensible" iniciado en la niñez. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1988;45:277-283.
 - 12.- Danks DM : Diuretic therapy in infants and children . *J Pediatr* 1976;88:675-688.
 - 13.- Chemtob S, Kaplan BS, Sherbotie JR, et al : Farmacología de diuréticos en el recién nacido. *Pediatr Clin North Am* 1989; 5:1327-1346.
 - 14.- Wells TG: Farmacología y terapéutica de los diuréticos en el paciente pediátrico. *Pediatr Clin North Am* 1990;2:493-539.
 - 15.- Verel D, Stentiford NH, Rahman F, et al: A clinical trial of frusemide .*Lancet* 1964;21:1088-1090.
 - 16.- Robson AO, Kerr DNS, Ashcroft R : The diuretic response to frusemide. *Lancet* 1964;21:1085-1088.
 - 17.- Engle MA, Lewy JE, Lewy PR, et al: The use of furosemide in the treatment of edema in infants and children. *Pediatrics* 1978;62:811-818.
 - 18.- Garnett ES, Webger CE: Changes in blood-volume produced by treatment in the nephrotic syndrome. *Lancet* 1967;14:798-799.
 - 19.- Hufnagle KG, Khan SN, Penn D, et al: Renal calcifications a complication of long-term furosemide therapy in preterm infants. *Pediatrics* 1982; 70:360-363.
 - 20.- Garin EH: A comparasion of combinations of diuretics in

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- nephrotic syndrome. Am J Dis Child 1987;141:769-772.
- 21.- Watson CA: Efficacy of metolazone and furosemide in children with furosemide-resistant edema. Pediatrics 1984;74:872-875.
 - 22.- Baker JA: New diuretics-bumetanide and metolazone. En: Drug Ther Bull. London, Andrew Herheiner 1974;94-51.
 - 23.- Lowenthal DT, Shear L : Use of new diuretic agent (metolazone) in patients with edema y ascitis. Arch Intern Med 1973;132:38-41.
 - 24.- Steinmuller SR, Puschett JB : Efectcts of metolazone in man: comparasion with chlorothiazide. Kidney Int 1972;1:169-181.
 - 25.- Ghose RR, Gupta SK : Synergistic action of metolazone with "loop" diuretics .Br Med J 1981;282:1432-1433.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN