

11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

"HOSPITAL REGIONAL 1º DE OCTUBRE"

I. S. S. S. T. E.

SERVICIO: PEDIATRIA

TESIS PARA OBTENER TITULO DE PEDIATRA.

**"EFECTO DEL FUROSEMIDE SOBRE EL TIEMPO DE
RESOLUCION EN LA TAQUIPNEA TRANSITORIA DEL
RECIEN NACIDO"**

PRESENTA: DRA. VICTORIA CERVANTES PARRA

MEXICO, D.F., NOVIEMBRE 1999.

2004



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.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

ASESOR DE TESIS

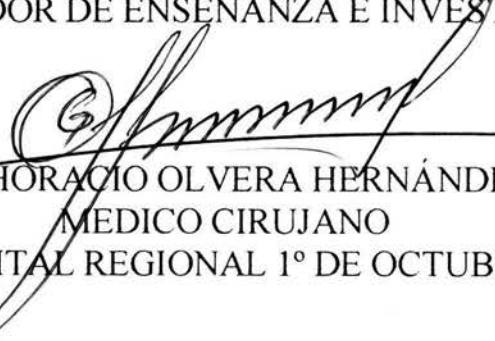

DR. CARLOS MEDINA HERNÁNDEZ
MEDICO PEDIATRA NEONATÓLOGO.


SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE PEDIATRIA MEDICA

DR. LUIS A. EGUIZA SALOMÓN
MEDICO PEDIATRA INFECTOLOGO

COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN


DR. HORACIO OLVERA HERNÁNDEZ
MEDICO CIRUJANO
HOSPITAL REGIONAL 1° DE OCTUBRE.



Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recensional.

NOMBRE: Victoria Fuentes
Purva

FECHA: 23 Enero 2004

FIRMA: 

AGRADECIMIENTOS.

Agradezco a Dios y a mis padres por la oportunidad que me dieron de llegar a este lugar donde estoy ahora. Así como por su comprensión y apoyo durante el tiempo que se empleó para llevar acabo este trabajo.

Agradezco el apoyo brindado a todos los médicos que hicieron posible la realización de este estudio, por sus aportaciones, así como el tiempo otorgado; en especial a mi Asesor Dr. Carlos Medina Hernández y a mis compañeros Residentes por ser colaboradores durante este tiempo.

Agradezco a mi compañero de la vida por el tiempo brindado durante todos estos días difíciles, así como por sus consejos y su trabajo realizado conjuntamente conmigo.

INDICE

CONTENIDO	PAGINAS
1. SUMMARY.....	3
2. RESUMEN.....	4
3. INTRODUCCION.....	5
4. MATERIAL Y METODOS.....	8
5. RESULTADOS.....	10
6. DISCUSION.....	12
7. ANEXO.....	14
7.1 CUADROS.....	15
7.2 GRAFICAS.....	16
8. BIBLIOGRAFIA	24

SUMMARY.

INTRODUCCION. The Transitory Tachypnea of the newborn (TTNB), is a respiratory disease, selflimited, bening, more frecuent in the newborn, delivered by cesarean section, it's thought to be due to lack reabsorption of fetal lung fluid in the firsts days in the life, and the manifestations revels signs of respiratory difficult, where the oxigenotherapy is the cornerstone in the treatment. Some drugs, as furosemide relief the reabsorption of the fluid by diversers mechanisms.

MATERIALS AND METHODS. Twenty-five newborn with TTNB, borned between January 1999 to september 1999, in treatment with furosemide 1 mg/kg/dose (Group 1), was compared with another twenty-five new born with TTNB (Group 2) in treatment without furosemide, borned in 1998; both were observed until resolution.

RESULTS. There were no differences in age, weight and APGAR. The newborn delivered by cesarean section were affected mostly. Here, there were more male (88%) than female. Two dose of furosemide were used in average, the resolution's time was fifty-five hours ($p < 0.06$) in Group 1. Diuresis was significative at 48 hours ($p < 6.2 \cdot 10^{-5}$) The weight lost was 10% ($p < 1.18 \cdot 10^{-5}$) The use of furosemide wasn't associated with electrolitical complications.

CONCLUSION. Each patient must be carefully evaluated before the usage of furosemide due to the lost of weight that can be present.

RESUMEN.

Introducción. La Taquipnea Transitoria del Recién Nacido (TTRN) es una enfermedad respiratoria benigna, autolimitada, que se presenta principalmente en nacidos a término por cesárea, la cual se debe a una falta de absorción de líquido pulmonar durante los primeros días de vida, y cuyas manifestaciones traducen datos de dificultad respiratoria muy variables, en donde el tratamiento principal es la oxigenoterapia, y dada su etiología existen fármacos como el furosemide que aceleran la reabsorción de este líquido por diversos mecanismos.

Material y Métodos. Se estudiaron 25 niños a los que se le diagnosticó TTRN con manejo diurético, comparados con un grupo control de 25 niños con esta patología en 1998.

Se aplicó furosemide a dosis de 1mg/kg/do, al grupo en estudio y se observó su evolución hasta la resolución.

Resultados. No hubo diferencias en cuanto a edad, peso y APGAR. Se vieron mayormente afectados los nacidos mediante cesárea, con predominio del 88% en los nacidos en el sexo masculino. Dos dosis de furosemide se utilizaron en promedio con un tiempo de resolución respiratoria de 55hrs, con un valor de $p < 0.060$ respecto al grupo control. La uresis fue significativa a las 48hrs. Con una $p < 6.2 \cdot 10^{-5}$

La pérdida de peso fue del 10% ($p < 1.18 \cdot 10^{-5}$). El uso de furosemide no asoció a complicaciones hidroelectrolíticas.

Conclusión. Debe valorarse el uso de furosemide de forma individual a cada paciente, debido al déficit de peso que puede presentarse.

INTRODUCCION.

El recién nacido enfrenta un desafío esencial para su adaptación al medio extrauterino; establecer la respiración aérea. La adaptación a la vida extrauterina depende, fundamentalmente de la capacidad para establecer una adecuada hematosis.¹ La expansión del pulmón con aire luego del nacimiento del niño promueve la eliminación del líquido pulmonar a través de la tráquea y de la reabsorción linfática, estableciendo de este modo la capacidad funcional residual. Antes del nacimiento los pulmones no poseen función respiratoria, están ocupados con líquido y reciben menos del 10% del gasto cardiaco total. Los pulmonares segregan hacia la tráquea un líquido que posee abundantes cloruros (más de 150 mEq por litro) y prácticamente no posee proteínas (-0.3 mg/ml) , el transporte activo del ión cloro a través del epitelio pulmonar genera una diferencia de potencial eléctrico haciendo que el líquido fluya desde la microcirculación a través del intersticio hacia los espacios aéreos potenciales del pulmón fetal con una velocidad aproximada de 3-6 ml/kg./hr² . El volumen de líquido pulmonar dentro de los espacios aéreos potenciales incluyendo la tráquea que es aproximadamente de 20-30 ml/kg. peso corporal.³ Para que exista un transición adecuada de aire por agua a nivel pulmonar son llevado a cabo mecanismos humorales que producen una mejor reabsorción de líquido al final de la gestación encontrándose dentro de los responsables a la epinefrina, a la hormona antidiurética, además de algunos medicamentos como la terbutalina que estimula la bomba de Na /K reabsorbiéndose K del intersticio al pulmón y Na con un mecanismo inverso, acarreando cloro, llevándose agua la microcirculación y allí a los linfáticos, además de la presión transpulmonar que impulsa el líquido hacia el

intersticio disminuyendo aún más la concentración de proteínas ya establecida incrementando la reabsorción por acción del aumento de la presión oncótica aumentado la reabsorción por parte de la microcirculación siendo, la microcirculación pulmonar la encargada de absorber directamente la mayor parte del líquido pulmonar, por lo que cualquier alteración a nivel de la microcirculación pulmonar, del drenaje linfático, así como cualquier condicionante de la disminución de la presión oncótica altera la reabsorción de líquido pulmonar, perpetuando el edema y manifestándose como una dificultad respiratoria, pudiendo ser ésta transitoria o prolongarse.^{1,3} Mencionándose a esta afectación como Taquipnea Transitoria del Recién Nacido (TTRN) o también denominada retención de líquido pulmonar, entidad descrita desde los 60's con alta incidencia en las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales, frecuente en los recién nacidos a término obtenidos por cesárea principalmente y en aquellos que no cursan con trabajo de parto considerándose como una enfermedad respiratoria benigna con un rango de resolución variable de 72 horas hasta 5 días en promedio, manifestándose con datos de dificultad respiratoria, principalmente taquipnea, pudiéndose ser estas desde leves hasta severas, cursando en los casos más graves con complicaciones como hipoxemia, síndrome de fuga de aire, enfermedad de membrana hialina por consumo, Hipertensión Pulmonar Persistente (HTP) y las complicaciones que conlleva el uso de ventilación mecánica,^{4,5} siendo esta razón la principal preocupación para resolución de esta patología en donde su tratamiento se basa en apoyo con oxigenoterapia siendo empleadas todas las fases de ventilación según el caso, desde soporte de oxígeno en una campana cefálica (fase I) hasta los casos más severos que requieran ventilación mecánica (fase III), de ahí que hayan surgido diversas interrogantes acerca de otras medidas de tratamiento refiriéndose en la literatura el uso de diuréticos como el furosemide, que actúa principalmente en la porción ascendente del asa de Henle, produciendo pérdida de agua y electrolitos séricos teniendo efectos diuréticos y no diurético; El diurético produce disminución de la presión

de la vasculatura pulmonar e incremento en las proteínas del plasma, produciendo movimiento de agua del intersticio a la vasculatura pulmonar,⁶ el efecto no diurético, esta en mejorar la función pulmonar disminuyendo la resistencia de la vía aérea, la filtración de líquido transvascular e incrementando el flujo linfático; esto observado en estudios de investigación en perros nefrectomizados en donde se observó flujo de este, teniendo un efecto máximo en mejorar la distensibilidad pulmonar dos horas después de la primera dosis persistiendo por cuatro horas.^{3,7,8,9}

Considerando estas bases se decide realizar el presente estudio para valorar el tiempo de resolución en horas de la patología y así reducir el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales, además de disminuir los riesgos de someterse al uso prolongado de oxígeno y las complicaciones que implica el uso de este, así como de la necesidad de ventilación mecánica. Además de valorar la eficacia del uso de los medicamentos como lo son los diuréticos en el tiempo de resolución de la TTRN, y observar efectos colaterales por el uso de estos, valorando el riesgo beneficio que este pueda representar teniendo como base la diferencia de la función renal así como del balance hidroelectrolítico en el recién nacido, comparándose con un grupo de pacientes con la misma patología pero sin haberse administrando previamente el medicamento.

MATERIAL Y METODOS.

Se realizó un estudio experimental, longitudinal, retrospectivo, y comparativo en donde se estudiaron a todos los recién nacidos obtenidos en la unidad tocoquirúrgica del Hospital Regional 1°. De octubre del ISSSTE, se observaron a todos aquellos pacientes portadores de enfermedad pulmonar, de los cuales se sometieron a estudio a los que reunían los criterios de inclusión, que comprenden ambos sexos, vía de obtención por parto o Cesárea, con diagnóstico clínico y radiológico de TTRN y aquellos que fueron exclusivamente obtenidos en la unidad tocoquirúrgica del Hospital Regional 1°. de Octubre del ISSSTE. Excluyéndose a todos los pacientes portadores de cualquier otro tipo de enfermedad pulmonar diagnosticada al nacimiento o durante sus primeras horas de vida, como por ejemplo Síndrome de adaptación pulmonar, Neumonía in útero, Enfermedad de membrana hialina, Aspiración de meconio, cardiopatías congénitas o malformaciones congénitas múltiples, así como todos aquellos pacientes provenientes de otros hospitales y se eliminaron a los que sufrieron complicaciones severas secundarias al uso del medicamento. Se formaron dos grupos; el grupo 1 de 25 pacientes nacidos en el periodo comprendido del 1° de febrero de 1999 al 30 de septiembre de 1999, a los que se les aplicó furosemide a 1mg/kgdo cada 8hrs, dependiendo de su evolución. El grupo 2 se formó de 25 pacientes con diagnóstico de TTRN nacidos en el año de 1998, a los cuales no se les aplicó furosemide durante su enfermedad. Las variables contempladas para el estudio fueron, edad gestacional, sexo, peso al nacer, así como el porcentaje de peso perdido durante las primeras 72hrs de vida, APGAR, Silverman Anderson, vía de obtención al nacimiento, teniéndose en cuenta la presencia o no de trabajo de parto, fase de ventilación requerida, la FiO2 necesaria, así como la cuantificación en horas de resolución de la patología y la necesidad de aporte de oxígeno. Se midió uresis horaria durante las primeras 72hrs de vida, cuantificándose el número de dosis empleadas de

furosemide hasta su remisión. Se solicitó radiografía de tórax, gasometria arterial y electrolitos séricos pre y post. Tratamiento (Na, K, Ca, Cl). Fue realizada una observación clínica de la sintomatología hasta su remisión. Empleándose un cuestionario para el vaciado de datos y de ahí se realizaron tablas, así como las gráficas correspondientes. Se utilizó el programa Microsoft Excel 97 para la captura de datos y el análisis estadístico, utilizándose la t de student. Se consideró un valor de $p < 0.05$ con significancia estadística.

RESULTADOS.

Se obtuvieron 1574 nacimientos en el periodo comprendido del 1° de enero 1999 al 1° de octubre de 1999 de los cuales 316 cursaron con patología pulmonar lo que corresponde a un 20% de recién nacidos y de estos el 8% fueron incluidos en el grupo 1 correspondiendo a 25 pacientes. Los resultados obtenidos fueron en promedio de edad gestacional de 37.1 semanas de gestación para el grupo 1 y para el grupo 2 35.6semanas, en cuanto al sexo predominó el masculino con 22 pacientes (88%) (Gráfica 1 y Cuadro 1) en el grupo 1, esto apoyo lo reportado en la literatura acerca de la frecuencia de este sexo en la patología pulmonar, con promedio en el grupo 2 del 60% para el mismo. El peso al nacer en común para ambos grupos fue de 2,500kg (Gráfica 2). La calificación de APGAR no se relacionó con la patología pulmonar. La valoración de Silverman Andersen reportó dificultad respiratoria leve y moderada (siendo la puntuación de 3 a 4 la más frecuente). La vía de obtención fue por Cesárea en un 72% (Gráfica 3 y Cuadro 1) de ambos grupos y la frecuencia de trabajo de parto se presento en 14 pacientes para el grupo 1, lo que equivale al 56% (Gráfica 4 y Cuadro 1).

La necesidad de ventilación mecánica fue mayor en el grupo 2 con 6 pacientes después de haberse manejado con campana cefálica, y en el grupo 1 de 4 pacientes. La mayoría de los recién nacidos se manejo con una fase I de ventilación. El aporte de oxígeno fue similar en los dos grupos con 55 a 60%de FiO₂ requerida (Gráfica 5). Dos dosis de furosemide promedio se requirieron, y en cuanto a las horas de resolución de la sintomatología se registran 55horas para el grupo 1 y 70hrs para el grupo 2 (Gráfica 6), con una diferencia de 15 horas y un resultado de p< de 0.060 (NS), siendo igual el valor para el aporte de oxígeno. La uresis horaria se vio incrementada en el grupo 1 en el que se utilizó furosemide con una diferencia de 0.6ml/kg/hr para las primeras 24horas, de

1.4ml/kg/hr para las siguientes 48 horas y de 0.1ml/kg/hr para las 72 horas (Gráfica 7), representando una significancia estadística de $p < 6.2 \cdot 10^{-5}$ a las 48 hrs, con una pérdida de peso corporal con respecto al nacimiento del 10.3% para el grupo 1 y de 5.2% del grupo 2 (Gráfica 8) considerándose una diferencia estadísticamente significativa con un valor de $p < 1.18 \cdot 10^{-5}$. Los electrolitos séricos pretratamiento fueron el 100% normales obteniéndose en los resultados postratamiento solo 1 paciente (4%) que curso con hiponatremia, hipocalcemia, e hipocloremia, apreciándose específicamente uresis con rangos muy altos con respecto al resto del grupo, reflejándose en una pérdida de su peso corporal del 18% siendo el paciente el menor del grupo y el de menor edad gestacional, sin presentar cambios electrolíticos el resto de los pacientes.

DISCUSION.

Como se ha descrito previamente la causa de la TTRN es un retardo en la reabsorción de líquido pulmonar, entidad descrita con una frecuencia del 5 al 10%³ correlacionándose con el resultado obtenido en el estudio el cual comprendió un 8% en los recién nacidos con patología pulmonar. Dentro de los factores que se relacionaron para su aparición está la vía de obtención al nacer ya que se asocia a aquellos pacientes obtenidos por cesárea valor que continua predominando en nuestro grupo 1 hasta en un 72%, sin embargo no existe una relación marcada entre la presencia de trabajo de parto ya que se observó en un 56% en el grupo 1. Lo que en esta investigación no se relaciona con los resultados previamente reportados, en los que se refiere la presencia de catecolaminas así como el aumento de las proteínas séricas secundarias al trabajo de parto, lo que favorecería un aumento en la reabsorción del líquido pulmonar. Las variables como el peso y la edad gestacional no tuvieron diferencias relevantes, encontrándose la frecuencia en ambos grupos tanto en pacientes de término como de pretérmino. Se considera dentro del tratamiento la oxigenoterapia, siendo las necesidades del 40% de FiO2 para mantener oxemias adecuadas, teniendo un promedio de 55% en nuestro estudio, con una diferencia del 25% con la reportada, apreciándose una menor saturación de oxígeno en el grupo 2. Llama la atención el incremento de la dificultad respiratoria por lo que fue necesario someter a ventilación mecánica a 4 pacientes del grupo 1 y a 6 del grupo 2.

Dos dosis de furosemide en promedio fueron utilizadas y el efecto diurético máximo se alcanzó a las 48hr con una diferencia estadísticamente significativa de $p < 6.21^{-5}$ lo que concuerda con el estudio de Monterrey N.L.² en donde se comprobó mayor uresis durante ese tiempo, reflejándose esta en el porcentaje de peso corporal la cual fue estadísticamente significativa con una $p < 1.18^{-5}$, y que se manifestó en 5% más de pérdida en el grupo 1 (Cuadro 2), sin embargo no se observaron complicaciones que

contraindiquen el uso del medicamento; de cualquier manera deben contemplarse los efectos del furosemide sobre la función cardíaca ya que se reporta disminución del gasto cardíaco, debiendo contemplarse los pacientes con alteración miocárdica preexistente. Existen dentro de los efectos indeseables una parte esencial lo que son los trastornos hidroelectrolíticos como hiponatremia, hipokalemia y acidosis metabólica, sin embargo en este estudio no se observaron trastornos de consideración importante ya que los valores de Na, K, Ca y Cl se mantuvieron dentro de rangos normales posteriores al tratamiento a excepción de un recién nacido (4%), que sufrió trastornos electrolíticos debiendo valorarse por tal motivo las condiciones generales de los pacientes antes de iniciar el tratamiento.

Por otro lado tenemos una reducción del tiempo en cuanto a horas de la enfermedad, siendo alrededor de 15 hrs lo que equivale a una $p < 0.060$ sin ser estadísticamente significativa (Cuadro 2), comparado con otro estudio previo la mejoría observada osciló alrededor de 10hrs.³ por lo que quizá solo se acorte de 12 a 24 horas la estancia de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Dado a que se incrementa la uresis en forma considerable y se tiene una pérdida de peso corporal significativa, deberá valorarse a los pacientes que se les proporcione el medicamento y quizá no acelere en forma importante la resolución de la enfermedad como teóricamente esta bien descrito, pero quizá en muestras más grandes de pacientes se apreciará una reducción importante del uso de ventilación mecánica.

A N E X O

CUADRO 1**CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS**

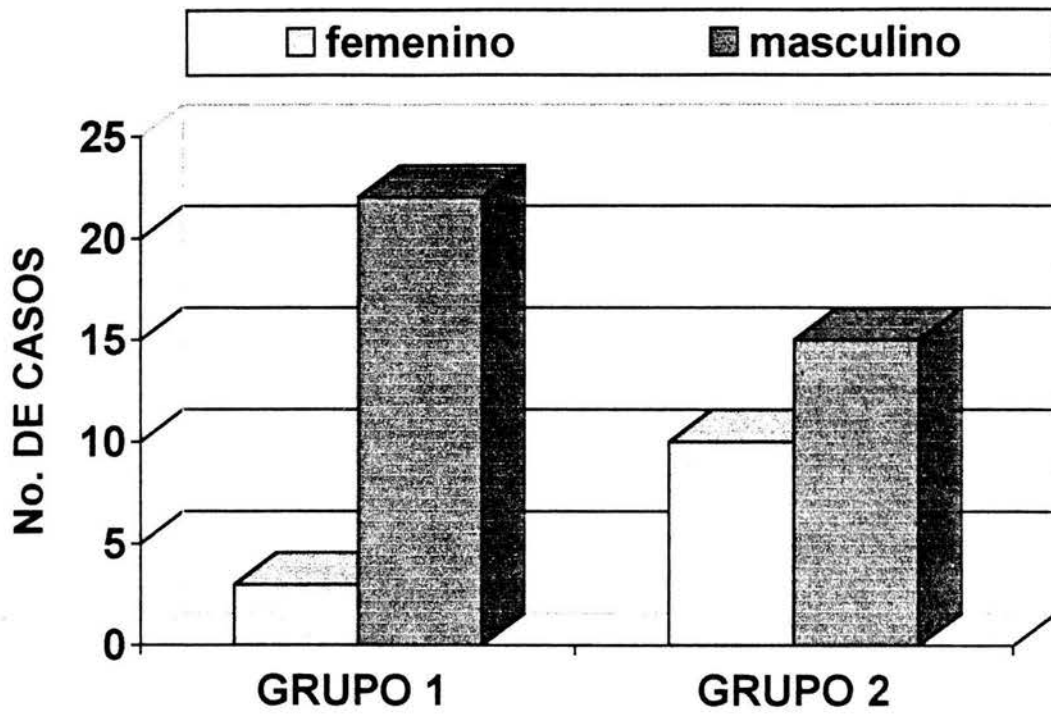
VARIABLES	GRUPO 1	GRUPO 2
	n=25 (%)	n=25 (%)
SEXO	M 22 (88)	M 15 (60)
	F 3 (12)	F 10 (60)
VIA DE NACIMIENTO	CESAREA 18 (72)	CESAREA 19 (76)
	PARTO 7 (28)	PARTO 6 (24)
TRABAJO DE PARTO	SI 14 (56)	SI 10 (40)
	NO 11 (44)	NO 15 (60)

CUADRO 2**VARIABLES SOMATOMETRICAS**

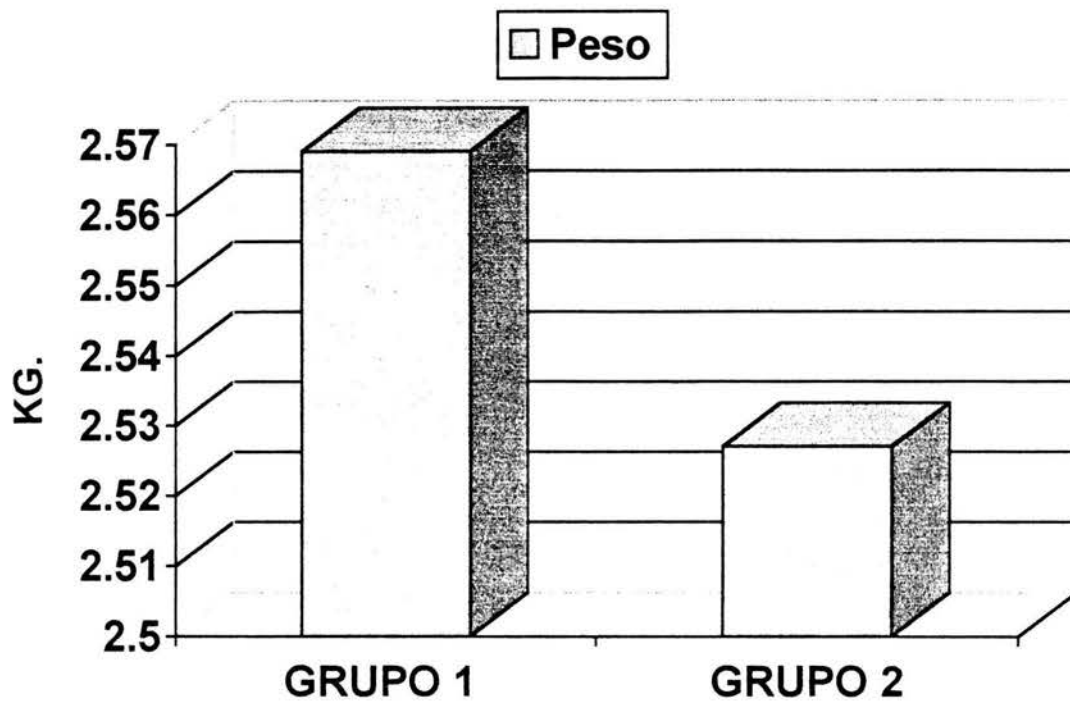
VARIABLES	GRUPO 1	GRUPO 2	p **
	N=25	n=25	
EDAD GESTACIONAL(SEM)	37.1	35.6	ns
PESO AL NACER (g)	2569	2527	ns
% DE PESO PERDIDO	10.3	5.2	<1.18 ^{-b}
DIURESIS 24hrs *	3.4	2.7	ns
DIURESIS 48hrs *	3.9	2.5	<6.21 ^{-b}
DIURESIS 72hrs *	3.8	3.7	ns
Hrs. De RESOLUCION	55.2	70.4	ns
TIEMPO DE APORTE DE O2	n=25	70.4	ns

- * ml/kg/día.
- ** p < 0.05.

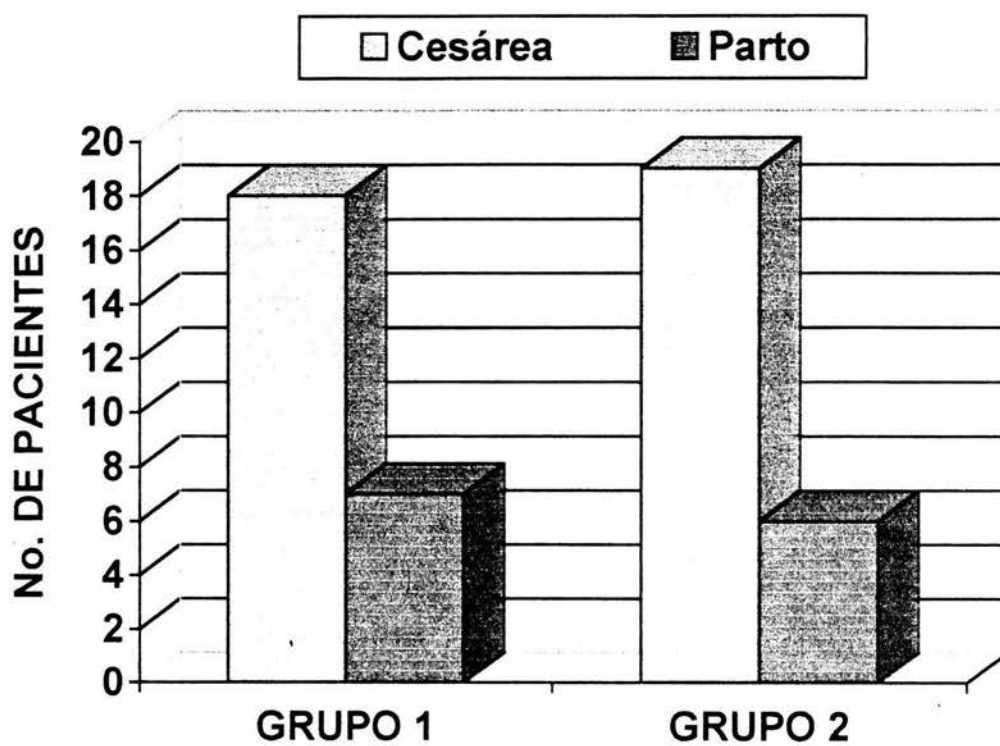
GRAFICA 1. POBLACION POR SEXO EN AMBOS GRUPOS.



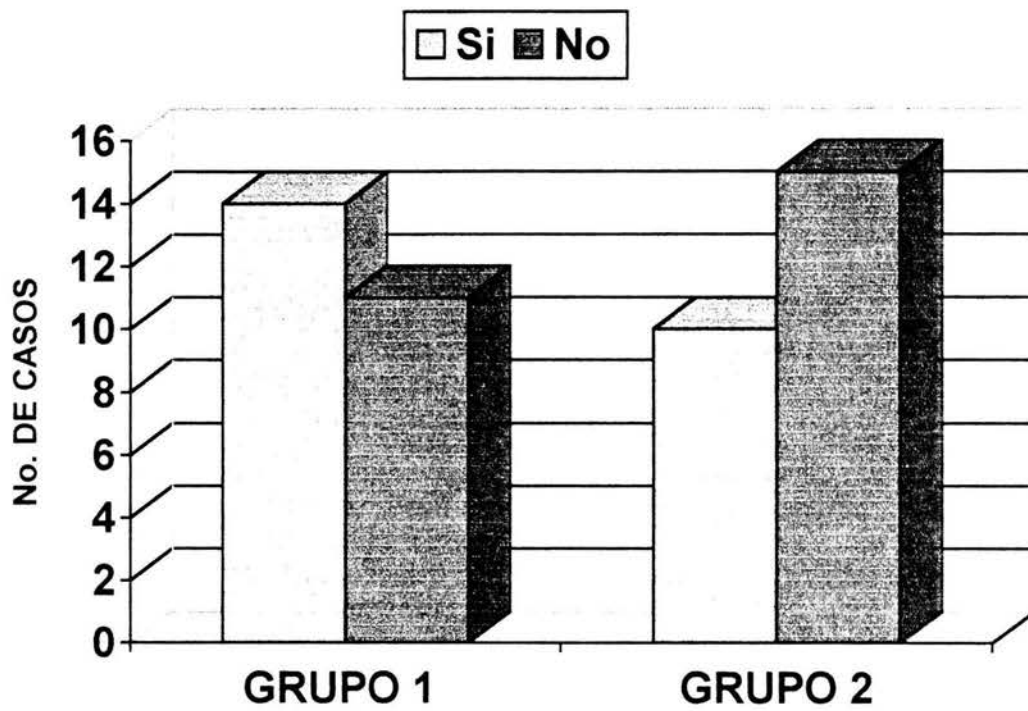
GRAFICA 2.PESO PROMEDIO AL NACER



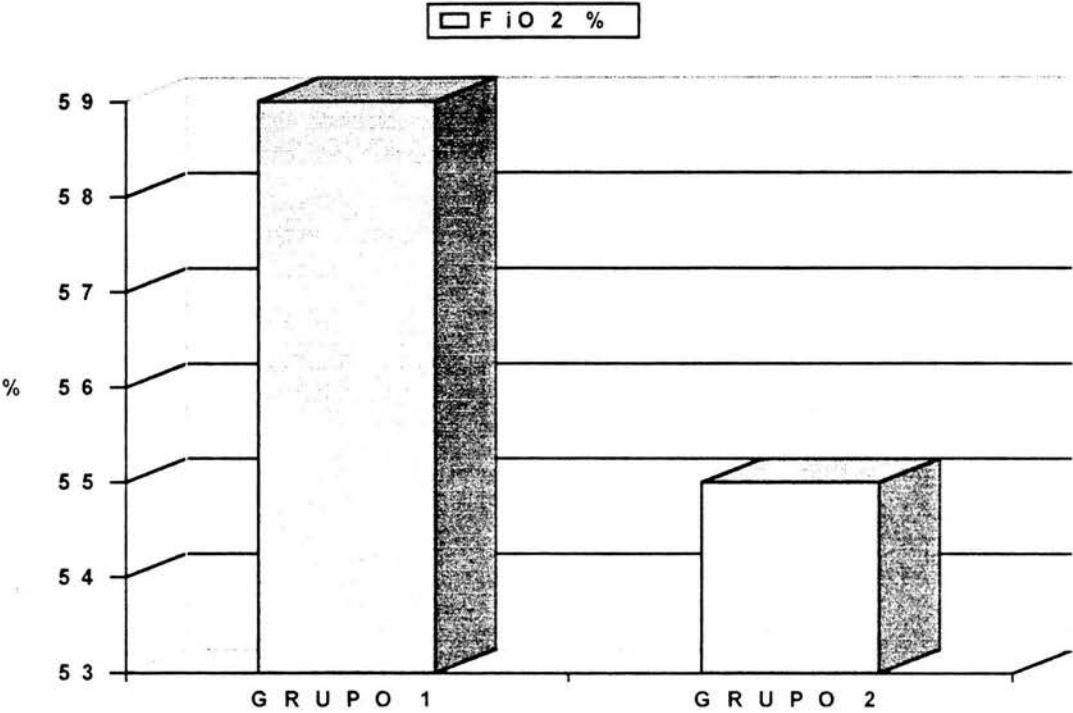
GRAFICA 3. VIA DE NACIMIENTO



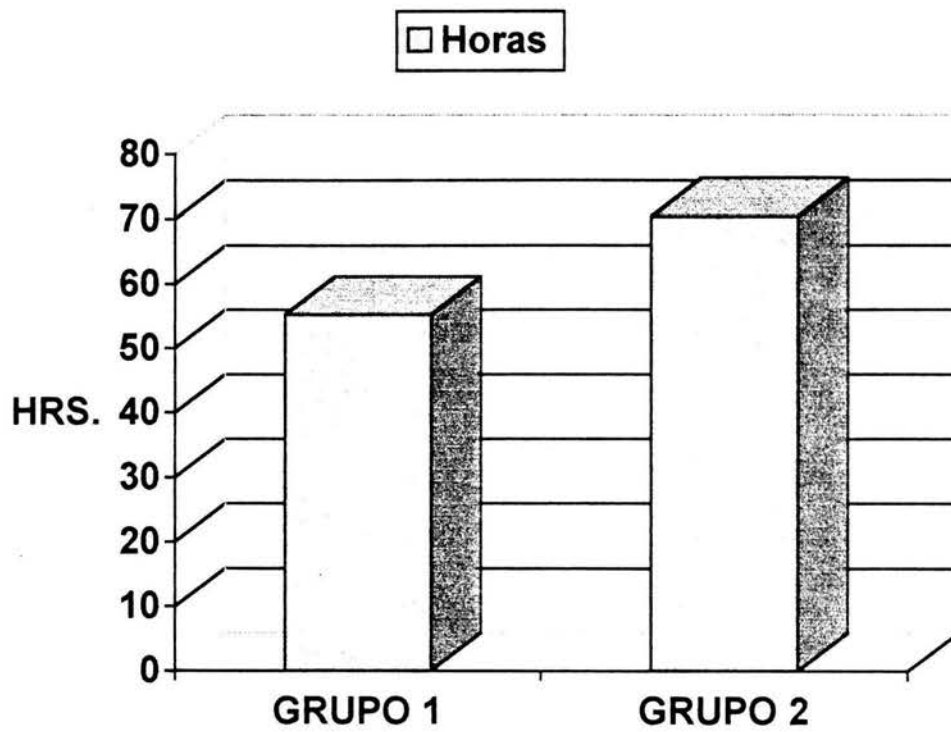
GRAFICA 4. TRABAJO DE PARTO



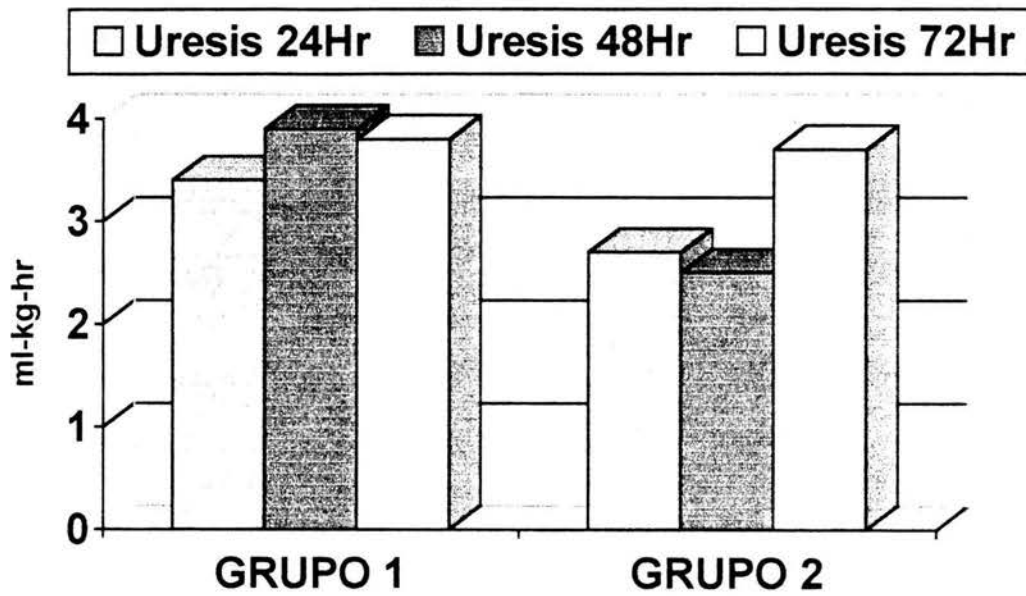
GRAFICA 5.PORCENTAJE DE FIO2 REQUERIDO.



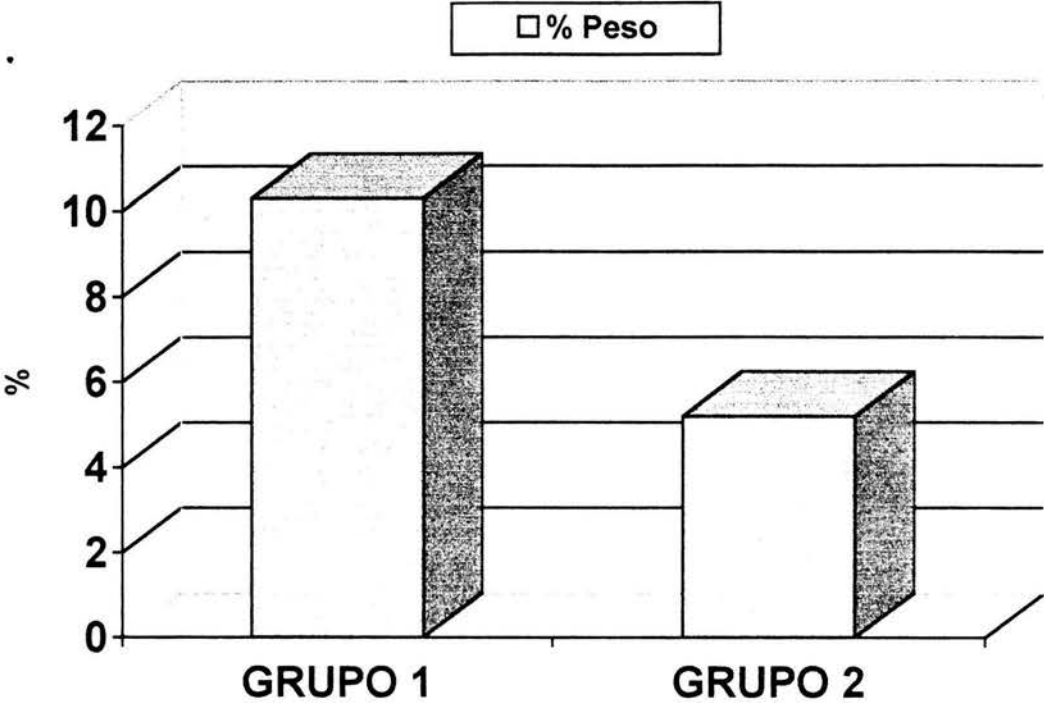
GRAFICA 6. TIEMPO DE RESOLUCION DE LA TAQUIPNEA TRANSITORIA DEL RECIEN NACIDO



GRAFICA 7. URESIS HORARIA



GRAFICA 8.% PERDIDA DE PESO CORPORAL.



BIBLIOGRAFIA.

1. Bland RD, Problemas respiratorios del recién nacido En: Sola A (ed) Cuidados intensivos neonatales, Buenos Aires;*Interamericana* 1994,59-63.
2. Rodríguez I, Ojeda M, Gamboa I et al: Utilización de un diurético intravenosos en la taquipnea transitoria del recién nacido, *Rev Mex Pediat* 1995; 62 (6): 232-235.
3. Gutierrez SF, Marroquín AR, Castellanos JL, Infusión continua de diurético en el manejo de la retención de líquido pulmonar del recién nacido, *Bol Med Hosp Infant Mex* 1997; 54 (1): 28-33.
4. Bucciarelli RL, Egan EA, Gessner IH et al, Persistencia of fetal circulation: one manifestation of tachypnea of the newborn, *Pediatrics* 1976; 58:192-197.
5. Gross TL, Sokol RJ, Kwong MS et al, Transient tachypnea of the newborn: The relationship to preterm delivery and significant neonatal morbidity, *Am J Obstet Gynecol* 1983; 146: 236-241.
6. Bland RD, Mc Millan DD, Bresseck MA: Decreased pulmonary transvascular fluid filtration in awake newborn lambs after intravenous furosemide, *J Clin Invest* 1978; 62: 601-609.
7. Najack ZD, Harris EM, Lazzara A et al, Pulmonary effects of furosemide in preterm infants with lung disease, *J Pediatr* 1983; 102: 758-789.
8. Polin RA, Fox WW, Fetal and neonatal physiology, Philadelphia: *WB Saunders company*, 1992; 782-789
9. Mc Cann ED, Lewis K, Deming DD et al, Controlled trial of furosemide therapy in infants with chronic lung disease, *J Pediatr* 1985; 106: 957-962.

10. Lung WA, Respiratory Distress Syndrome in premature Newborn infants En:
Fishman AP (ed), Pulmonary diseases and disorders, New York; *Mc Graw Hill*
1998, 2575-2587.