

Precisión diagnóstica de prueba de estrés con furosemida para predicción de daño renal agudo severo

Diana Vega Martínez,* Guadalupe Aguirre Ávalos,* Jonathan Samuel Chávez Iñiguez,*
Luis Enrique Colunga Lozano,* Flavio César Estrada Gil*

RESUMEN

Introducción: Diversos factores se han asociado a la presencia de daño renal agudo (DRA) en el paciente crítico, por lo cual se ha intentado implementar pruebas para determinar el funcionamiento y comportamiento de la función renal. La prueba de estrés con furosemida (PEF) es una estrategia sencilla y accesible en nuestro entorno para este fin. El presente estudio evalúa el rendimiento diagnóstico de la PEF en la progresión a daño renal agudo severo.

Métodos: Mediante una cohorte prospectiva de septiembre de 2014 a septiembre de 2015 se evaluaron pacientes con daño renal agudo con KDIGO 1 y 2; previo a la PEF se determinó el estado de volemia por ultrasonografía enfocada y se procedió a administrar 1 mg/kg de furosemida en dosis única. Se definió como prueba positiva una diuresis > 200 mL en las dos horas posteriores. Se dio seguimiento a la diuresis durante seis horas, la progresión a KDIGO 3, la necesidad de terapia de sustitución renal (TSR) y la mortalidad.

Resultados: Se identificaron 20 pacientes con daño renal agudo KDIGO 1 y 2, para el análisis se clasificaron en respondedores (grupo R) y no respondedores (grupo NR) a la prueba. El grupo de los no respondedores estuvo compuesto de cuatro pacientes que presentaban correlación con progresión a KDIGO 3 y terapia de sustitución renal, $p = 0.003$ y $p = 0.013$, respectivamente; se documentó un área bajo la curva (ROC) de 0.83 (IC95% 0.60-0.96) y 0.84 (IC95% 0.61-0.96), no se observó asociación a mortalidad.

Conclusiones: La PEF predice de manera adecuada el comportamiento de la función renal; existe concordancia con otros estudios pero se requiere una mayor población para corroborar los datos antes mencionados.

Palabras clave: Furosemida, daño renal agudo, terapia de sustitución renal.

SUMMARY

Introduction: Several factors are associated with the presence of acute kidney injury (AKI) in critical ill patients, that is the reason because many authors have attempted to develop diagnostic tests to determine the performance and behavior of renal function. The furosemide stress test (FST) is an easy and accessible strategy in our environment for this purpose. This study evaluated the diagnostic performance of the FST in the development of AKI stage 3.

Methods: Through a prospective cohort (September 2014 to September 2015) we evaluated patient with AKI stages 1 and 2; previously to the FST, volume status was determined by focused ultrasound and proceeded to administer 1 mg/kg single dose of furosemide. Positive test was defined as a urine output > 200 ml in two hours later. We followed for six hours diuresis, progression to KDIGO 3, the need for renal replacement therapy (RRT) and mortality.

Results: 20 patients with AKI KDIGO 1 and 2 were identified, for the analysis they were classified in responders (R) and non-responders group (NR) to the test. NR group was formed by 4 patients who represented a correlation with progression KDIGO 3 and RRT, $p = 0.003$ and $p = 0.013$ respectively; it was documented an area under the curve (ROC) of 0.83 (95% CI 0.60 to 0.96) and 0.84 (95% 0.61 to 0.96), no association was found with mortality.

Conclusions: FST adequately predicts the behavior of renal function; this is consistent with other studies but a bigger study population is required to corroborate the accuracy of the data mentioned above.

Key words: Furosemide, acute kidney injury, renal replacement therapy.

RESUMO

Introdução: Vários fatores estão sendo associados com a presença de lesão renal aguda (LRA) em pacientes em estado crítico, por esse motivo procura-se implementar testes para determinar o desempenho e o comportamento da função renal. O teste de estresse com furosemida (TEF) é uma estratégia simples e acessível para este fim. Este estudo avaliou o desempenho diagnóstico do TEF na progressão do LRA grave.

Métodos: Usando uma coorte prospectiva do mês de setembro de 2014 a setembro de 2015, foram avaliados os pacientes com LRA com KDIGO 1 e 2;

previo ao TEF se determinou o estado da volemia por ultrassom focalizado e se procedeu a administrar uma dose única de 1 mg/kg de furosemida. O teste positivo foi definido com uma diurese > 200 mL posterior a 2 horas. Foi feito um controle: da diurese durante 6 horas, da progressão à KDIGO 3, da necessidade de terapia de substituição renal e mortalidade.

Resultados: Foram identificados 20 pacientes com LRA KDIGO 1 e 2, para análise se classificaram como respondedores (R) e não respondedores (NR) ao teste. O grupo NR foi formado por pacientes que apresentaram correlação com a progressão para KDIGO 3 de $p = 0.003$ e para TSR de $p = 0.013$; se documentou uma área sob a curva (ROC) de 0.83 (IC 95% 0.60-0.96) e 0.84 (IC 95% 0.61-0.96) respectivamente. Não foi encontrado uma associação com a mortalidade.

Conclusões: A TEF prevê adequadamente o comportamento da função renal; existe uma concordância com outros estudos, mas é necessária uma população maior para corroborar os dados antes mencionados.

Palavras-chave: Furosemida, lesão renal aguda, terapia de substituição renal.

INTRODUCCIÓN

El daño renal agudo (DRA) es un problema de salud pública a nivel mundial. Se considera que en pacientes de unidades de cuidados intensivos (UCI) ocurre entre 5.5 y 36.1%, con una mortalidad de 15-60%.¹ Los factores de riesgo asociados al daño renal agudo en UCI incluyen: edad avanzada, diabetes mellitus, creatinina sérica mayor al ingreso, sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, administración de fármacos nefrotóxicos, vasopresores y/o inotrópicos, cirugías de alto riesgo o de emergencia y una puntuación mayor en las escalas de severidad de la enfermedad.² La progresión a daño renal agudo por el incremento temprano de creatinina sérica ha permitido desarrollar un modelo que estratifica los niveles de riesgo en muy alto, alto y moderado con base en diferentes antecedentes personales y situaciones agudas de cada uno de los pacientes.² Asimismo, la variación entre los niveles de creatinina según el nivel de riesgo entre los valores basales y a 24 horas del ingreso del paciente predice la progresión con un área bajo de la curva (AUC) de 0.83.³

Chawla y colaboradores realizaron una prueba de estrés con furosemida (PEF) para valorar la función tubular renal e identificar pacientes con lesión tubular severa. Los pacientes con daño renal agudo KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes) grados 1 y 2 fueron sometidos a PEF, concluyendo que si presentaban una diuresis menor de 200 mL en las siguientes dos horas de la prueba se asociaban a progresión de falla renal KDIGO 3 o muerte en 14 días posteriores a la prueba con una sensibilidad de 90% y especificidad de 74.2%, con un AUC de 0.82 a 0.87.⁴

La morbimortalidad de los pacientes críticos se ve severamente comprometida si éstos presentan daño renal agudo en cualquiera de sus estadios, por lo que

* Hospital Regional de Guadalajara Valentín Gómez Farías, Universidad de Guadalajara.

identificar con mayor precisión a pacientes con alto riesgo nos permitirá realizar intervenciones tempranas a fin de prevenir el desarrollo del daño renal agudo severo.

La PEF es sencilla y accesible en nuestro medio para identificar a los pacientes que se encuentran en riesgo de presentar daño renal agudo severo. El objetivo principal fue establecer precisión pronóstica entre la respuesta a la PEF y el desarrollo de daño renal agudo severo (KDIGO 3) y los objetivos secundarios fueron determinar la asociación entre la PEF con la necesidad de TSR y con la mortalidad e identificar factores de riesgo asociados al daño renal agudo que puedan interferir en la PEF.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes. Se realizó una cohorte prospectiva de septiembre 2014 a septiembre 2015 en pacientes que presentaron daño renal agudo en estadios tempranos (KDIGO 1 y 2) hospitalizados en el Servicio de Terapia Intensiva del Hospital Civil de Guadalajara «Fray Antonio Alcalde».

La falla renal aguda se definió de acuerdo con KDIGO (*Kidney Disease: Improving Global Outcomes*) como el incremento de la creatinina sérica por 0.3 mg/dL dentro de 48 horas o incremento de la creatinina sérica por 1.5 veces el nivel basal en los últimos siete días o un volumen urinario menor de 0.5 mL/kg/h por seis horas, se clasificaron los estadios de acuerdo con la severidad en KDIGO 1 incremento de la creatinina sérica por ≥ 0.3 mg/dL o flujo urinario < 0.5 mL/kg/h por > 6 h; KDIGO 2: incremento de 150-200% desde el nivel basal o flujo urinario < 0.5 mL/kg por más de 12 horas; KDIGO 3: incremento de la creatinina sérica $> 300\%$ desde el nivel basal o creatinina sérica > 4.0 mg/dL con un incremento abrupto de al menos 0.5 mg/dL o flujo urinario < 0.3 mL/kg/h por 24 horas o anuria por 12 horas.⁵

Se incluyeron pacientes que presentaban daño renal agudo KDIGO 1 y 2, con sonda Foley, adecuada reanimación hídrica previa a su ingreso, presencia de cristales celulares en el sedimento urinario, definido como *George Washington Urine Sediment Score*⁶ (GWUSS) > 2 o fracción excretada de sodio (FENA) $> 1\%$. No se incluyeron pacientes con un filtrado glomerular (FG) de base < 30 mL/min/m², historia de uropatía obstructiva, embarazo, evidencia de sangrado activo, pacientes con alergia o sensibilidad a los diuréticos de asa, cumplimiento de criterios para daño renal agudo KDIGO 3 y evidencia de depleción de volumen previa a la administración de furosemida.

Al ingreso del paciente al estudio se realizó una historia clínica completa, recabando variables socio-demográficas, comorbilidades, antecedente de uso de fármacos nefrotóxicos⁹ y hallazgos de laboratorios del día de la PEF, así como una evaluación mediante

ultrasonografía enfocada al paciente crítico mediante: colapsabilidad de la vena cava inferior, variabilidad de velocidad del tracto de salida del ventrículo izquierdo, variabilidad del flujo carotídeo con elevación pasiva de miembros pélvicos como apoyo al clínico para descartar hipovolemia, se valoraron también con dispositivos invasivos como línea arterial con variabilidad de la presión de pulso, PICCO y Swan Ganz cuando estuvieran disponibles. La PEF se realizó con una dosis de 1 mg/kg de peso en aquellos pacientes vírgenes al tratamiento con furosemida y 1.5 mg/kg de peso en aquellos que recibieron diuréticos en los siete días previos. Se tomó como punto de corte 200 mL de diuresis en las primeras dos horas para considerar la prueba como positiva.⁴ Se midió el gasto urinario en las seis horas posteriores a la administración de furosemida y se dejó a criterio médico la reposición de volumen urinario mediante soluciones cristaloides balanceadas durante el seguimiento, con la intención de minimizar el riesgo de hipovolemia.

Se dio seguimiento a estos pacientes durante 30 días posteriores a la fecha de realización de la prueba o al alta hospitalaria para evaluar la progresión a KDIGO 3, necesidad de TSR o muerte.

Análisis estadístico. Los datos demográficos y variables clínicas fueron evaluados mediante la prueba de χ^2 de Pearson, prueba exacta de Fisher y U de Mann-Whitney, la precisión diagnóstica para la progresión a KDIGO 3 se realizó a través del análisis del área bajo de la curva (AUC) y curvas ROC, así como para puntos secundarios como mortalidad y TSR a 30 días de la PEF, las variables cuantitativas se expresaron como media e intervalos de confianza a 95% y las variables cualitativas como porcentajes. Se estimó el riesgo de progresión en pacientes no respondedores a la prueba en las seis horas de seguimiento.

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS versión 19 y 22 y MedCalc versión 12.7.2.

RESULTADOS

De un total de 628 pacientes que ingresaron al servicio, se reclutaron 20 (3.1%) que cumplían los criterios de inclusión, los cuales se dividieron en grupos de respondedores (R) a PEF (16 pacientes) y no respondedores (NR) (4 pacientes); el grupo R estuvo compuesto de 50% de pacientes masculinos y el grupo NR de 75%, la mediana de edad fue de 34 a 51 años de edad; en el grupo R la patología de tipo quirúrgico se presentó en 87.5% de los casos, siendo ésta principalmente laparotomía exploratoria.

El *cuadro 1* muestra las características generales de la población. Puede apreciarse la diferencia significativa entre los grupos en las primeras dos horas después de la prueba, el grupo R mostró una diuresis mayor comparada con el grupo NR; sin embargo, esta diferencia

se vuelve nula después de la tercera hora posterior a la prueba.

Asimismo, los pacientes respondedores se identifican con una puntuación de SOFA más baja comparada con los no respondedores (7.5 versus 11.5 $p = 0.02$).

Es posible observar una diferencia importante en la prevalencia de la sepsis y choque séptico en los pacientes no respondedores a la prueba (56 versus 100%, 38 versus 75%, respectivamente), aunque la diferencia no es significativa ($p = 0.14$ y 0.21 , respectivamente).

Se realizó un análisis estadístico comparando las diuresis entre los pacientes que desarrollaron KDIGO

3 y quienes no (*Cuadro I*). Las características demográficas de la población por grupos identifican que aquellos pacientes que presentaron progresión a daño renal agudo severo mostraron una diuresis significativamente menor en la primera y segunda hora (65 versus 430 mL/h $p = 0.001$ y 519 versus 45 mL/h $p < 0.0001$) (*Cuadro II*).

Se identificaron diferencias significativas entre aquellos pacientes que se clasificaron como respondedores a la prueba y su relación con progresión a KDIGO 3 así como con necesidad de TSR ($p = 0.003$ y 0.03 , respectivamente). No se encontró diferencia entre los grupos con respecto a la mortalidad (0.7) (*Cuadro III*). Se identificó un riesgo relativo de 8 (IC 95% 2.1-29.2 $p = 0.003$) para progresión a KDIGO 3.

En relación con la progresión a KDIGO3 se documentó un AUC de 0.83 (IC95% 0.60-0.96) y con relación a TSR 0.84 (IC95% 0.61-0.96), no se detectó relación con mortalidad. Dando una sensibilidad para predecir progresión de 66.7%, con especificidad del 100%, para el uso de TSR se encontró una sensibilidad de 75%, con especificidad de 93% (*Figuras 1 y 2*).

No se identificaron eventos adversos relacionados con la administración de una dosis única de furosemida en los sujetos del estudio.

DISCUSIÓN

Desde los años 70 se ha tratado de identificar el papel que desempeña la furosemida en los pacientes que presentan daño renal agudo y sus efectos. Los estudios son contradictorios en sus diversos resultados; algunos demuestran los cambios que pueden presentarse a ni-

Cuadro I. Características demográficas de la población.

Variables	Respondedor n = 16	No respondedor n = 4	p
Sexo masculino*	50	75	0.37
Edad [§]	39 (28-50)	51 (33-68)	0.43
IMC [§]	27 (25-30)	28 (16-41)	0.96
Patología quirúrgica*	87.5	50	0.94
Diabetes mellitus*	6.2	25	0.26
EVC*	6.3	25	0.21
HAS*	19	25	0.78
Obesidad mórbida*	19	75	0.78
Hiperbilirrubinemia *	25	25	1.0
Cáncer*	19	0	0.49
Cirugía de alto riesgo*	43.8	75	0.29
Nefrotóxicos*			0.186
0	56	25	0.39
1	38	50	
2	6	25	
Sepsis*	56	100	0.148
Choque séptico*	38	75	0.21
Vasopresores*	44	50	0.82
VMA*	69	75	0.65
KDIGO 1*	31	25	
KDIGO 2*	62	75	
Diuresis horaria (mL/h) [§]			
1ª hora	416 (265-567)	44 (8-80)	0.001
2ª hora	519 (315-723)	45 (5-85)	< 0.0001
3ª hora	311 (195-428)	223 (42-405)	0.494
4ª hora	281 (175-388)	110 (26-195)	0.148
5ª hora	207 (104-312)	116 (32-162)	0.494
6ª hora	162 (80-246)	155 (20-290)	0.554
Hemoglobina (g/dL) [§]	10.3 (9-11)	10.5 (9-12)	0.82
Hematocrito (%) [§]	31 (27-34)	30 (27-32)	0.75
Leucocitos (mil/mm ³) [§]	13 (9-18)	21 (6.4-35)	0.12
Plaquetas (mil/mm ³) [§]	203 (140-266)	307 (288-555)	0.29
Urea (mg/dL) [§]	45 (31-57)	47 (24-75)	0.96
Creatinina (mg/100 mL) [§]	0.82 (± 0.4)	1.1 (0.19-2.0)	0.68
Sodio (mEq/L) [§]	140 (136-143)	139 (133-144)	0.54
Potasio (mEq/L) [§]	4.3 (4.4-7)	5 (3.4-6.7)	0.21
Lactato (mmol/L) [§]	1.8 (0.42-3.2)	0.9 (0.09-1.8)	0.49
Hospitalización (días) [§]	18.3 (14.2-23)	17 (7-27)	0.43
UCI (días) [§]	8 (5-10)	12 (10-13)	0.64
SOFA (puntos) [§]	7.5 (7-9.5)	11.5 (8-15)	0.02
APACHEII (puntos) [§]	18 (16-21)	23 (14-31)	0.29

Abreviaturas: IMC = Índice de masa corporal. EVC = Evento vascular cerebral. HAS = Hipertensión arterial sistémica. VMA = Ventilación mecánica asistida. Diuresis horaria = 12 horas previas a la realización de la prueba. UCI = Unidad de Cuidados Intensivos, Apache,⁷ SOFA.⁸

[§] Media (IC 95%). * Porcentajes.

Cuadro II. Comparación de diuresis entre progresores a KDIGO 3 y no progresores.

Diuresis	Progresores n = 6	No progresores n = 14	p
1ª hora [§]	57 (27-88)	463 (307-620)	< 0.0001
2ª hora [§]	103 (35-180)	562 (336-787)	0.002
3ª hora [§]	292 (106-520)	295 (185-405)	0.904
4ª hora [§]	189 (55-337)	272 (167-377)	0.312
5ª hora [§]	192 (63-395)	187 (92-283)	0.81
6ª hora [§]	162 (66-260)	161 (69-252)	0.718

[§] Media (IC 95%).

Cuadro III. Comparación entre respondedores y no respondedores a la prueba de estrés con furosemida y los objetivos principales.

Variable	Respondedores (n = 16)	No respondedores (n = 4)	p
KDIGO 3*	12.5	100	0.003
TSR*	6	75	0.03
Muerte*	25	25	0.71

* Porcentajes

vel glomerular en relación con la hipoxia y cómo la furosemida puede ayudar en la reducción del consumo de oxígeno a este nivel¹⁰ preservando la reabsorción de glucosa y de fosfatasa alcalina, se concluye que la furosemida disminuye el transporte activo en la porción ascendente del asa delgada de Henle, puede incrementar la disponibilidad de oxígeno para otros segmentos y mejorar su supervivencia. No obstante, en otros estudios el daño puede llegar a ocasionar la administración de furosemida en los pacientes críticamente enfermos,⁹ de tal forma que el uso de la furosemida en los enfermos con daño renal agudo resulta aún controversial.

En este estudio se identificó que la prueba de estrés con furosemida descrita previamente por el Chawla,⁴

y bajo los criterios que estableció, es una prueba útil para la predicción de la progresión a estadio severo del daño renal agudo, se identificó un AUC de 0.83 en esta relación con una alta especificidad (100%) y para aquellos pacientes que requirieran manejo con tratamiento de sustitución renal con un AUC de 0.84 y una especificidad de 96%. Comparado con este mismo se identificó un AUC muy similar, en el presente trabajo se reporta un AUC en correlación con la progresión a KDIGO 3 para pacientes con diuresis < de 200 mL en las primeras dos horas de 0.87.

Dados los efectos adversos de hipovolemia y sus consecuencias en los pacientes críticos se realizaron estudios de ultrasonografía para determinar si el paciente se encontraba con déficit de volumen. Estos resultados asociados a la clínica permitieron una aproximación al estado de volemia y así excluir a aquellos pacientes con déficit de volumen no evidente clínicamente. Esta evaluación no se toma en cuenta en los estudios de PEF previos, la utilización de estos recursos podría disminuir las complicaciones por el uso de diurético en un paciente potencialmente hipovolémico.

Se conjuntaron las variables previamente descritas como principales factores de riesgo asociados a la progresión del daño renal agudo,² los cuales se identificaron en pacientes que desarrollaron KDIGO 3 a una edad más avanzada, con mayor frecuencia en la presentación de diabetes mellitus, evento vascular cerebral, obesidad mórbida, cirugía de alto riesgo, uso de nefrotóxicos, sepsis y choque séptico, aunque todos éstos sin diferencia estadísticamente significativa. También fue posible documentar que la puntuación de SOFA en los pacientes que no respondieron a la PEF era mayor. Consideramos que es muy probable que debido al tamaño de la muestra no se hayan alcanzado diferencias estadísticas significativas.

Este estudio y estudios previos demuestran que el uso de una sola dosis de furosemida puede ayudarnos a identificar a aquellos pacientes que progresarán a KDIGO 3, situación que nos abre paso a la oportunidad de valorar a estos enfermos que no responden a la prueba para iniciar una terapia de sustitución renal temprana, lo cual puede fundamentarse en el metaanálisis realizado por Karvellas CJ y colaboradores¹¹ en el que concluyen que la mortalidad disminuyó en los pacientes que fueron sometidos a una terapia de sustitución renal temprana (OR 0.45, IC 0.28-0.72).

La principal limitación de este estudio fue el número de la muestra, ya que esto altera los resultados principalmente en aquellos que presentan tendencia a ser significativos como los factores asociados a daño renal agudo severo.

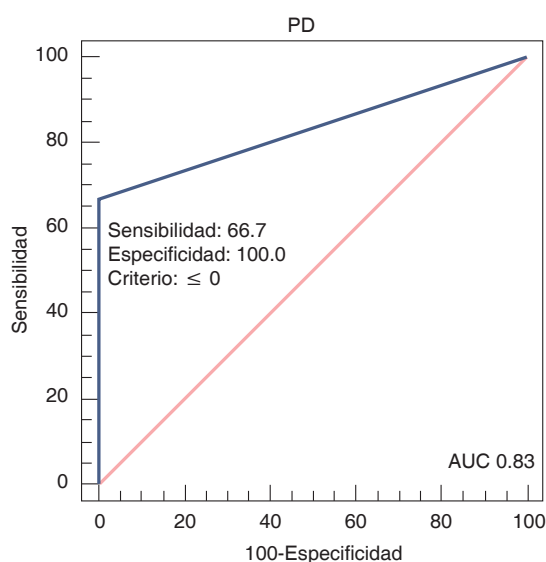


Figura 1. Curvas ROC comparación respuesta a prueba y progresión a KDIGO 3.

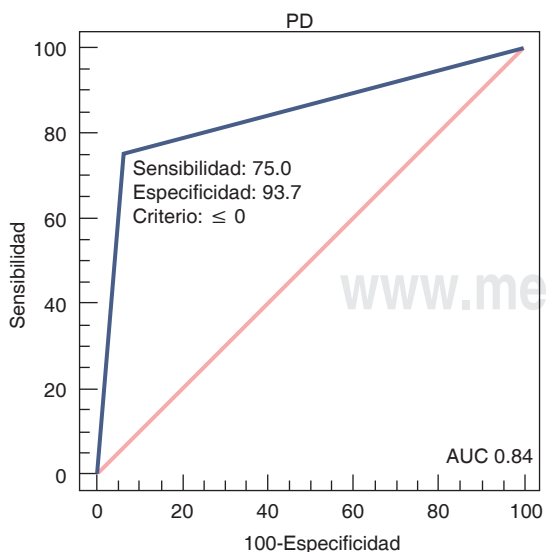


Figura 2. Curvas ROC comparación respuesta a prueba y terapia de sustitución renal.

CONCLUSIONES

El presente estudio muestra concordancia con estudios realizados previamente y predice de manera adecuada el comportamiento de la función renal. No obstante, se requieren investigaciones con mayor población que corroboren su nivel de evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

- Liaño F, Pascual J et al. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1996;50:811-818.
- Cartin-Ceba R1, Kashiouris M, Plataki M, Kor DJ, Gajic O, Casey ET. Risk factors for development of acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Crit Care Res Pract.* 2012;2012:691013.
- Cruz DN, Ferrer-Nadal A, Piccinni P, Goldstein SL, Chawla LS, Alessandri E et al. Utilization of small changes in serum creatinine with clinical risk factors to assess the risk of AKI in critical ill adults. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9:663-672.
- Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, Koyner JL, Arthur JM, Shaw AD et al. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the Severity of Acute Kidney Injury. *Crit Care.* 2013;17:R207.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury; 2012.
- Chawla LS, Domm A, Berger A, Shih S, Patel S. Urinary sediment cast scoring index for acute kidney injury: a pilot study. *Nephron Clin Pract.* 2008;110(3):c145-150.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985;13:881-829.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H. The SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assessment*) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22:707-710.
- Ho KM, Power BM. Benefits and risk of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia.* 2010;65(3):283-293.
- Heyman SN, Rosen S, Epstein FH, Spokes K, Brezis ML. Loop diuretics reduce hypoxic damage to proximal tubules of the isolated perfused rat kidney. *Kidney Int.* 1994;45:981-985.
- Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, Mogensen SS, Leung AA, Wald R et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care.* 2011;15:R72.

Correspondencia:

Dra. Diana Vega Martínez

E-mail: grade_darian@hotmail.com