

Trabajo Original

Universidad de Ciencias Médicas

Estudio bioquímico en pacientes con enfermedad celíaca

Biochemical Study in Patients with Celiac Disease

*Tania Rodríguez Graña*¹, *Madelaine Tamayo Hernández*², *Luis Alfonso García Niebla*³, *Yudy Cruz Abreu*⁴, *Carlos Reynaldo Sera*⁵

- 1 Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Bioquímica Clínica. Instructora. Facultad de Ciencias Médicas. Holguín
- 2 Licenciada en Enfermería. Especialista en Bioquímica Clínica. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas. Holguín
- 3 Especialista de Primer Grado en Bioquímica Clínica. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas. Holguín
- 4 Licenciada en Enfermería. Especialista de Fisiología. Instructora. Facultad de Ciencias Médicas. Holguín
- 5 Licenciado en Química. Asistente de Morfofisiología. Facultad de Ciencias Médicas. Holguín

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional descriptivo en el Hospital Pediátrico Provincial de Holguín en el período 2006-2009 con el objetivo de describir la utilidad de la realización del estudio bioquímico en los pacientes con enfermedad celíaca. El universo estuvo constituido por los 20 casos confirmados que cumplían con criterios de inclusión y exclusión establecida por la línea de investigación para esta enfermedad. La aparición de este padecimiento predominó en el en el sexo femenino del grupo etario de tres a cinco años, en el cual se realizaron en un mayor porcentaje los estudios bioquímicos con predominio de la forma típica. Con el uso

marcadores serológicos, se descuidó la realización de los estudios bioquímicos a los pacientes diagnosticados, sin tener en cuenta su importancia para prevenir las complicaciones de la enfermedad y para el tratamiento de las deficiencias nutricionales y las infecciones asociadas, sin lo cual no se logra una completa recuperación del paciente. Además, no se cuenta con un registro de datos adecuado que permita un mejor seguimiento de la evolución de estos pacientes.

Palabras clave: enfermedad celíaca, diagnóstico

ABSTRACT

An observational study at Provincial Pediatric Hospital, from Holguin (2006-2009) was performed in order to describe the effectiveness of biochemical study in patients with celiac disease. The universe comprised of 20 confirmed patients, taking into consideration the inclusion and exclusion criteria. The celiac disease predominated in female patients between 3 and 5 years. The biochemical studies were not performed in patients with this diagnosis due to the existence of serological markers, without considering the importance of this kind of studies in preventing complications of this disease. In addition there is no sufficient data record for a better monitoring of the evolution of these patients.

Key Works: celiac disease, diagnosis

INTRODUCCIÓN

La enfermedad celíaca fue conocida por los médicos desde la antigüedad porque el trigo es uno de los alimentos más antiguos utilizados por el hombre para su sustento. El nombre de esta enfermedad proviene del siglo XIX, donde el Dr. Samuel Gee proporciona una excelente descripción clínica y recomienda tratamiento dietético a una enfermedad diarreica que denominó enfermedad celíaca.

Posteriormente, Thaysen perfila el cuadro clínico en adultos. El mayor progreso se produce con el desarrollo de instrumentos para realizar biopsia intestinal por Shiner, Crosby y Kugler, quienes confirman las observaciones de Paulley sobre el aplanamiento de la mucosa intestinal en las muestras obtenidas quirúrgicamente. Ya

a partir de 1960 se conoce la asociación de la enfermedad celíaca con otras enfermedades como dermatitis herpetiforme, epilepsia, calcificaciones cerebrales, y neuropatías periféricas ⁽¹⁾.

La enfermedad produce una agresión inmunitaria de la mucosa del intestino delgado, que lleva a la inflamación y a la atrofia vellositaria. Esta agresión está provocada por la intolerancia a una proteína del gluten, sustancia que está presente en cereales como el trigo, la avena, el centeno y la cebada.

Antes, se creía que era una enfermedad infrecuente, pero estudios recientes arrojan una prevalencia de 1 caso por cada 200 o 300 personas, observándose en todas las series estudiadas un predominio del grupo femenino. En Europa, se ha estimado globalmente que hay un caso por cada 1000 individuos. Sin embargo, los estudios más recientes apuntan hacia una proporción mayor en Irlanda para un caso por cada 300 sujetos ^(2,3).

La enfermedad celíaca aunque no constituye una causa frecuente de consulta en Cuba, no deja de presentar gran interés en la práctica médica, ya que en estudios realizados se determina que cerca del 40% de los niños y adolescentes estudiados, tienen manifestaciones silentes de la enfermedad y presentan un diagnóstico erróneo de la misma. Esta frecuencia tan elevada se obtuvo a partir de diferentes estudios de pesquijaje realizados en población sana asintomática, escolares o donantes de sangre, sin diagnosticar como celíacos, en su gran mayoría ^(4,5).

El diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado son fundamentales para evitar las complicaciones graves de la enfermedad, que pueden ser neoplásicas y no neoplásicas como: enteritis refractaria al tratamiento, anemia, enfermedades linfoproliferativas, adenocarcinomas intestinales, etcétera.

Por ello, es necesario que el médico conozca la enfermedad y tenga la posibilidad de solicitar las pruebas de laboratorio necesarias que ayuden al diagnóstico y tratamiento de estos pacientes. Además los casos de enfermedad celíaca son más propensos a desarrollar otras enfermedades asociadas como la enfermedad tiroidea, la diabetes mellitus y el lupus.

El objetivo de esta investigación fue la realización de un estudio bioquímico de los pacientes diagnosticados con enfermedad celíaca en el Hospital Pediátrico Provincial.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional descriptivo en el Hospital Pediátrico Provincial de la ciudad de Holguín en el período comprendido desde abril de 2006 hasta abril de 2009, con el fin de describir la utilidad de las pruebas bioquímicas en los niños y adolescentes diagnosticados con enfermedad celíaca. El universo estuvo constituido por una muestra de 20 casos diagnosticados, los cuales cumplieron los siguientes criterios de inclusión: niños y adolescentes de hasta 16 años de edad, con manifestaciones clínicas habituales e inhabituales de la enfermedad y diagnosticados positivamente a través de las técnicas de laboratorio, biopsia del yeyuno e inmunológicas en caso de que se haya aplicado, anteriormente, el test de anti gliadina, antitransglutaminasa o antiendomiso.

Se excluyeron a todos los niños y adolescentes con síndrome de mal absorción pero no diagnosticados con enfermedad celíaca y a todos los que no cumplían con los parámetros anteriores. La fuente primaria de la información estuvo representada por las historias clínicas individuales, unido a los protocolos de biopsia correspondiente a cada paciente y a la creación de la base de datos.

Operacionalización de las variables

- Grupos de edades:

- Menor de un año: pacientes que no han cumplido aún el año de edad

- De un a tres: pacientes que ya cumplieron el año pero que aún no han cumplido los tres

- De tres a cinco: pacientes que ya cumplieron los tres años pero aún no han

- cumplido los cinco -De cinco a siete: pacientes que ya cumplieron los cinco años

- pero aún no han cumplido los siete

- De siete a 13: pacientes que ya cumplieron los siete años pero aún no han cumplido los 13

- De 13 a 16: pacientes que ya cumplieron los 13 años pero aún no han cumplido los 16

- Síntomas y signos habituales (de acuerdo con los criterios de gastroenterólogos pediátricos y estudios internacionales): diarrea, distensión abdominal, anorexia, deshidratación, alteraciones del esmalte, anomalías cromosómicas, desnutrición

energética nutricional, baja talla, descalcificación [osteoporosis] con dolores óseos y fracturas espontáneas, pelo escaso y desvitalizado, trastornos hematológicos como anemia rebelde y hemorragias^(6,7).

- Exámenes de laboratorio: se valoró la realización de pruebas bioquímicas necesarias para el diagnóstico y para determinar las posibles complicaciones asociadas según estudios realizados; cuantificación de grasa en heces fecales, proteínas plasmáticas con electroforesis de proteínas y de hemoglobina, colesterol total, HDL, LDL, metabolismo del hierro con lámina periférica, hierro sérico y conteo de reticulocitos, carotenos en sangre, perfil hepático con TGP, TGO, bilirrubina, antígeno de superficie, fosfatasa alcalina, hemograma completo con recuento de plaquetas, proteínas totales, coagulograma y calcio y fósforo sérico⁽⁸⁾.

Los datos se procesaron en una base de datos realizada en una computadora Pentium IV mediante el procesador Access de Windows XP.

RESULTADOS

En relación con la distribución de los pacientes diagnosticados con enfermedad celíaca (tabla I), se observó predominio del sexo femenino con mayor incidencia en los grupos de edades comprendido entre tres a cinco años y entre 7 a 13 años de edad con ocho y siete niños para el 40% y el 35%, respectivamente.

Tabla I. Distribución de los pacientes diagnosticados de enfermedad celíaca según la edad y sexo

Grupo de edades	Masculino	Femenino	Total	%
Menores de 1 año	-	-	-	-
1-3	1	3	4	20
3-5	2	6	8	40
5-7	-	1	1	5
7-13	5	2	7	35
13-16	-	-	-	-
Total	8	12	20	100

Fuente: historias clínicas

Los principales síntomas y signos más frecuentes en la presentación de la enfermedad celiaca, fueron la diarrea y la distensión abdominal en 20 y 10 pacientes para el 100% y el 50%, respectivamente (tabla II).

Tabla II. Síntomas y signos habituales más frecuentes de la enfermedad celiaca

Síntomas y signos	Masculino	Femenino	Total	%
Diarreas	8	12	20	100
Distensión abdominal	4	6	10	50
Hipoplasia del esmalte	2	-	2	10
Deshidratación	1	-	1	5
Pelo escaso y desvitalizado	-	4	4	20
Anomalías cromosómicas	-	-	-	-
Desnutrición	4	4	8	40
Anorexia	2	1	3	15

Fuentes: historias clínicas

Tabla III. Distribución de los pacientes diagnosticados con enfermedad celiaca según los principales métodos de diagnóstico utilizados por período

Fecha del diagnóstico	Masculino	Femenino	Método de diagnóstico
1995 -1999	-	1	Biopsia, estudios bioquímicos
2000-2004	-	7	Biopsia, estudios bioquímicos
2005-2009	8	4	Biopsia, Marcadores serológicos
Total	8	12	20

Fuentes: historias clínicas

Al analizar los estudios bioquímicos realizados a los pacientes diagnosticados (tabla IV) se obtuvo que prevaleció la hemoglobina con 10 pacientes para el 50%, el estudio del metabolismo del hierro [solo lámina periférica] con ocho pruebas para el 40% y el estudio del perfil hepático [TGP, TGO] con nueve pruebas para el 45%; el resto de los estudios se realizaron en un porcentaje muy bajo. Además, estos

estudios predominaron en el sexo femenino, en el sexo masculino, solo se realizaron cinco exámenes para el 1,8%.

Tabla IV. Distribución de los pacientes diagnosticados con enfermedad celíaca según los exámenes bioquímicos realizados

Exámenes Bioquímicos	Masculino	Femenino	Total	%
Grasas en heces	-	-	-	-
Carotenos en sangre	-	-	-	-
Hemoglobina	1	9	10	50
Coagulograma	1	1	2	10
Calcio	-	2	2	10
Fósforo sérico	-	2	2	10
Hepatograma completo	1	6	7	35
Proteínas plasmáticas	-	2	2	10
Colesterol total	1	-	1	5
Hdl	-	-	-	-
Ldl	-	-	-	-
Proteínas totales	-	2	2	10
Metabolismo del Hierro	1	7	8	40
Fosfatasa alcalina	-	1	1	5

Fuentes: historias clínicas

DISCUSIÓN

La enfermedad celíaca se puede presentar a cualquier edad después de la introducción del gluten, aunque es más frecuente antes de los cinco años y durante la cuarta o quinta década de la vida. Los resultados de este trabajo (tabla 1) coinciden con otros investigadores como Depatri ⁽⁹⁾, quien encuentra mayor incidencia en el sexo femenino. En edades tempranas predominan los síndromes de malabsorción y a medida que pasan los años comienzan a aparecer las manifestaciones atípicas de más difícil diagnóstico; también estudios como los de Catassi y Fabiano plantean que en su presentación inicial en las niñas predomina la

forma clásica y en los niños las formas monosintomáticas por lo que es más fácil realizar el diagnóstico en el sexo femenino ⁽¹⁰⁾.

Esta enfermedad tiene un espectro clínico muy amplio; los pacientes con lesiones graves de la mucosa manifiestan un cuadro intenso de malabsorción con gran afectación clínica; mientras que los pacientes con lesiones limitadas al duodeno y la parte proximal del yeyuno pueden no tener síntomas digestivos y la enfermedad puede manifestarse por síntomas extradigestivos secundarios a la deficiencia de nutrientes.

Algunos síntomas comunes, son diarreas, dolor abdominal y pérdida de peso. La desnutrición que le acompaña, puede causar anemia y otros problemas asociados; a veces es posible que estos pacientes no presenten síntomas hasta que pasen por un evento estresante ⁽¹¹⁻¹²⁾. En este trabajo predominó la diarrea, asociada a distensión abdominal, desnutrición y trastornos hematológicos, lo que coincide diversas investigaciones ⁽¹³⁻¹⁴⁾.

La prevalencia se estimaba entre el 1/300 a 1/1000 nacidos vivos independientemente del sexo, sin embargo el mejor conocimiento de las formas clínicas diversas de presentación, la disponibilidad de la biopsia del yeyuno unido a la presencia de los marcadores serológicos, permiten en el momento actual confirmar un mayor número de casos ⁽¹⁵⁾, lo cual coincide con este trabajo, donde al analizar por período de diagnóstico se obtuvo que antes de que aparecieran los marcadores serológicos en esta provincia, se habían diagnosticado solamente 8 casos, y todos del sexo femenino, teniendo en cuenta que en el sexo masculino, la enfermedad se comporta más frecuentemente de forma monosintomática y difícil de sospechar. Además, los métodos de diagnóstico eran la biopsia intestinal y un estudio bioquímico detallado que ayudaba a definir el criterio para solicitar la biopsia; luego de la aparición de los marcadores serológicos el número de casos aumenta a 12 pacientes y 8 de ellos del sexo masculino, pero en esta etapa al analizar los métodos de diagnósticos se observó que los estudios bioquímicos disminuyeron, y solo se realizaron a pacientes con acentuada sintomatología lo cual preocupa mucho, ya que si bien no son un pilar fundamental en el diagnóstico, estos complementarios si son de gran utilidad para determinar las complicaciones que pueden desarrollar estos pacientes ⁽¹⁶⁾.

La enfermedad celíaca tiene varias formas de presentación clínica, puede ir desde una crisis celíaca, cuadro clínico de gran emergencia médica, hasta una forma clínica latente solapada; pero la inflamación y atrofia vellositaria causada por la intolerancia al gluten de la dieta provoca, independientemente de la forma clínica de presentación, la malabsorción de nutrientes como: vitaminas liposolubles, hierro, ácido fólico, calcio, por lo que no es difícil encontrar en los estudios realizados alteraciones en algunos datos de laboratorio como calcio y fósforo bajo por alteraciones en su metabolismo, lo cual provoca osteopenia, osteoporosis y manifestaciones articulares; el hierro, ácido fólico y vitamina B₁₂ están disminuidos por alteración también de su absorción, que causa la anemia como la manifestación más comúnmente encontrada en el laboratorio.

La mitad de los pacientes con diagnóstico reciente tienen anemia por déficit de hierro, ya que el hierro se absorbe en la región proximal del intestino delgado que es donde la manifestación de la enfermedad es más contundente. También suele haber pérdidas ocultas de sangre por el tubo digestivo debido a la inflamación de la mucosa y submucosa. Si lo vemos desde otro ángulo, de todos los pacientes con anemia ferropénica, más del 10% son celíacos ^(7,11). Además, suele verse en el laboratorio niveles elevados de fosfatasa alcalina, que algunos autores creen que es provocada por osteomalacia. La elevación de las transaminasas hepáticas se evidencia en el 50% de la población pediátrica en el momento del diagnóstico. Según un reciente trabajo de Volta, el 10% de los pacientes con hipertransaminasemia son enfermos celíacos ⁽¹⁷⁾.

Los niveles séricos disminuidos de albúmina, colesterol LDL [lipoproteína de baja densidad] y HDL [lipoproteína de alta densidad] y las alteraciones de la coagulación se provocan por la malabsorción de proteínas, grasas y de la vitamina K, respectivamente ⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Por estas razones, creímos importante analizar los estudios bioquímicos realizados a estos pacientes, coincidiendo nuestros resultados con lo antes planteado a pesar de que solo se le realizaran al 13% de los pacientes. Los pacientes celíacos, luego de diagnosticados y al eliminarles el gluten de la dieta, pueden considerarse, a medida que se recupere la mucosa intestinal, como pacientes sanos, pero si no tratamos todas las deficiencias de vitaminas, minerales, las infecciones asociadas,

que forman parte del cuadro sintomático, no se logra la completa recuperación del paciente; y es aquí donde se manifiesta la gran importancia de los estudios bioquímicos, en la prevención de estas complicaciones ⁽¹⁹⁾.

CONCLUSIONES

La aparición de la enfermedad celiaca predominó en el sexo femenino dentro del grupo etario de tres a cinco años, en el cual se realizaron en un mayor porcentaje los estudios bioquímicos, con predominio de la forma de presentación típica con síntomas de un cuadro de malabsorción.

Con el uso marcadores serológicos, se descuidó la realización de los estudios bioquímicos a los pacientes diagnosticados, sin tener en cuenta la importancia que estos estudios representan en la prevención de las complicaciones de la enfermedad, en la definición del tratamiento de las deficiencias nutricionales y las infecciones causadas por el cuadro de malabsorción y imprescindibles en la completa recuperación del paciente.

No existe un registro de datos adecuado que permita un mejor seguimiento de la evolución de estos pacientes y un posterior estudio de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Cueto Rua Eduardo A, Guzmán L, Nanfito G, Barrera So, Drut R. Celiacuía, una enfermedad paradigmática. Arch Argent.Pediatr [Internet]. 2008 Abr. [Citado 2011 Sep 08]; 106(2): [Aprox 4p.] Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752008000200011&lng=es.
- 2 Landaeta N, Rodríguez, M, Fernández A. Screening para enfermedad celiaca en familiares de primer grado de niños celíacos. Gen [Internet]. 2009, vol.63,no.2 [citado 08 Septiembre 2011]; 63(2): [Aprox 3p.]. Disponible en: http://www2.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032009000200007&lng=es&nrm=iso. ISSN 0016-3503.
- 3 Espinosa Reyes T, Araña Rosainz. MJ, Galván Cabrera J, Carvajal Martínez

F. Valor del pesquiasaje de la enfermedad celíaca en niños con baja talla. Métodos serológicos: una opción eficaz. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. Dic. [Citado 2011 Sep 08]; 18(3): [Aprox 4p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532007000300005&lng=es.

- 4 Díaz S, Dib JR. Enfermedad celíaca. *Gen*. [Internet]. 2008 [citado 08 sept 2011]; .62 (3): [Aprox 2p.]. Disponible en: http://www2.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0016-35032008000300017&lng=es&nrm=iso
- 5 González Hernández D, Herrera Argüelles X. Manejo nutricional de la enfermedad celiaca. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos. Rev Cubana Pediatr. 2006; 78 (2):40-46.
- 6 Agency for Healthcare Research and Quality. Celiac Disease. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 104. AHRQ PublicationNumber 04-E029-1 [Internet]. June 2006. [Acceso 6/9/2011]. Disponible en: <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/celiacsum.htm#Availability>.
- 7 González Rivero L, Cabrera Rode E, Turcios Tristá SE, Galván Cabrera JA, Rodríguez González JC, Espinosa Reyes T, et al. Anticuerpos antitiroperoxidasa y antitransglutaminasa en familiares de primer grado de personas con diabetes tipo 1 y su relación con algunas características clínicas, bioquímicas e inmunológicas. Rev Cubana Endocrinol [Internet]. Ago [citado 2011 Sep 08]. 21(2): [Aprox 19 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532010000200002&lng=es.
- 8 Calderón HP, Valdés AP, Zemelman DV, Poniachik TJ, Hurtado HC, Garmendia ML, et al. Estudio de enfermedad celíaca en pacientes con psoriasis. Rev Méd Chile [Internet]. 2007 oct [citado 2011 sep 08]; 135(10): [Aprox 8p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872007001000010&lng=es. doi: 10.4067/S0034-98872007001000010.
- 9 Deprati M. Enfermedad Celíaca. *Evid Actual Pract Ambul*. 2005; 8: 51-5.
- 10 Fabiani E, Catassi C, International Working Group on Eu-tTG. The serum IgA class anti-tissue transglutaminase antibodies in the diagnosis and follow up of

- celiac disease: Results of an international multi centre study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2001; 13: 659-65.
- 11 Méndez V, Gutiérrez C, Caballero G, Montano A, Sereno V, Ferrari A. Enfermedad celíaca en el niño: los tests de provocación cortos con gluten son útiles porque disminuyen la severidad de los síntomas. *Arch Pediatr Urug [Internet].* 2007 Dic [Citado 2011 Sep 08]; 78(4): [Aprox 5p.]. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000405842007000400002&lng=es.
 - 12 Connon JJ. Doença Celiaca. En: *Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença.* 1ra edit. Brasileira; 2003. p. 1243-48.
 - 13 González Hernández DI, Herrera Argüelles X. Manejo nutricional de la enfermedad celíaca. *Rev Cubana Pediatr [Internet].* 2006 jun [citado Sep 08]; 78(2): [Aprox 4p.]. Disponible en: http://scielosld.cu/scielophp?script=sci_arttext&pid=S0034-75312006000200010&lng=es.
 - 14 Gudmand- Hoyer. Evaluation of the coeliac disease in some patients. *Second J Gastroenterol.* 2001; 29: 142-6.
 - 15 Ulshen M. Gluten-Sensitive Enteropathy. En: Behrman RE, Kliegman RM, Harbin AM, Nelson WE. *Tratado de Pediatría.* 17 edit. London: WB Saunders Co; 2004. p. 1165-7.
 - 16 Ministerio de Sanidad y Consumo. Diagnostico precoz de la enfermedad celíaca. Enero 2008 [Internet]. [Citado 18/9/2009]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/prestacionesSanitarias/publicaciones/Celiaquia/enfermedadCeliaca.pdf>
 - 17 Guerreiro Hernández AM., Villaescusa BR, Morera Barrios LM, Alonso Valle M, Martínez Cardet L, Junco González Y. Detección de anticuerpos anti gliadina y antitransglutaminasa en pacientes con clínica sugestiva de enfermedad celíaca. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter [Internet].* 2010 Ago [citado 2011 Sep 15]; 26(2): [Aprox 5p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892010000200005&lng=es.

- 18 Araya QM. Mejorar el manejo de la enfermedad celíaca: Un desafío urgente. Rev. Méd Chile [Internet]. 2006 Mar [citado 2011 Sep 08]; 134(3) [Aprox 5p.]. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872006000300015&lng=es. doi: 10.4067/S0034-98872006000300015.
- 19 NICE clinical guideline 86. Coeliac disease: recognition and assessment of Coeliac disease in children and adults. Mayo 2009 [Internet]. [Citado 15/9/2009]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG86FullGuideline.pdf>.

Correspondencia: Dra. Tania Rodríguez Graña. Universidad de Ciencias Médicas. Ave. Lenin, No. 4, Reparto Lenin, Holguín, Cuba. Correo electrónico: taniarg@ucm.hlg.sld.cu.