

## **Algunos aspectos clínicos y humorales de la insuficiencia hepática en niños y adolescentes**

Some clinical and humoral aspects of liver failure in children and adolescents

Dr. Pablo Antonio Hernández Dinza<sup>1\*</sup> <https://orcid.org/0000-0003-4417-7652>

Dra. Elizabeth Aurora Cabrera Cabrales<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-6152-3329>

Dra. Rosario Guerra Cosme<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-2732-3737>

Dra. Marlen Quesada Castillo<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0002-5194-658X>

Dra. Aloima Reifes Martín<sup>1</sup> <https://orcid.org/0000-0001-5960-8975>

<sup>1</sup>Hospital Docente Infantil Sur Dr. Antonio María Béguez César, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

\*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: [pablo.hernandez@infomed.sld.cu](mailto:pablo.hernandez@infomed.sld.cu)

### **RESUMEN**

**Introducción:** La insuficiencia hepática aguda es una entidad de origen multifactorial, que se presenta en niños previamente sanos y tiene repercusión directa en las funciones de síntesis, coagulación y depuración.

**Objetivo:** Caracterizar niños con insuficiencia hepática aguda según variables clínicas y humorales.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de 19 pacientes con el diagnóstico de insuficiencia hepática aguda, atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Hospital Docente Infantil Sur de Santiago de Cuba, desde abril de 1998 hasta igual mes de 2018, para lo cual se emplearon métodos teóricos y estadísticos.

**Resultados:** En la casuística predominó el sexo femenino (57,9 %), la mediana de la edad fue de 5 años y la infección constituyó la causa más común (73,7 %). Los virus hepatotrópicos como el de la hepatitis A resultaron los más frecuentes. Las complicaciones de mayor observancia fueron la alcalosis respiratoria (63,1 %), la disfunción multiorgánica (42,1 %) y la encefalopatía hepática (31,6 %). Las cifras bajas de colesterol y el tiempo de protrombina mayor de 20 segundos se asociaron a una mayor letalidad.

**Conclusiones:** En los pacientes menores de un año los virus no hepatotrópicos constituyeron el origen más frecuente de dicha enfermedad.

**Palabras clave:** niño; adolescente; insuficiencia hepática aguda; encefalopatía; virus hepatotrópicos.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The acute liver failure is an entity of multifactorial origin that is presented in previously healthy children and has direct repercussion in the synthesis, clotting and purification functions.

**Objective:** To characterize children with acute liver failure according to clinical and humoral variables.

**Methods:** A retrospective and descriptive study of 19 patients with diagnosis of acute liver failure was carried out, they were assisted in the Pediatric Intensive Cares Unit of the Southern Children Hospital in Santiago de Cuba, from April, 1998 to the same month in 2018, for which theoretical and statistical methods were used.

**Results:** In the case material there was a prevalence of the female sex (57.9 %), the mean age was 5 years and the infection constituted the most common cause (73.7 %). The hepatotropic virus as the hepatitis A were the most frequent. The complications of more observance were the respiratory alkalosis (63.1 %), the multiorganic dysfunction (42.1 %) and the liver brain disease (31.6 %). The low figures of cholesterol and the prothrombin time higher than 20 seconds were associated with a greater lethality.

**Conclusions:** In the patients younger than one year the non hepatotropic virus constituted the most frequent origin in this disease.

**Key words:** child; adolescent; acute liver failure; brain disease; hepatotropic virus.

Recibido: 26/06/2019

Aprobado: 20/12/2019

## Introducción

El hígado es el órgano macizo más grande del organismo, pertenece a los sistemas digestivo y reticuloendotelial; constituye la principal reserva de energía para los periodos de ayuno y entre sus funciones se destacan: síntesis, detoxificación, biorreguladora y almacén de vitaminas.<sup>(1,2)</sup>

La insuficiencia hepática aguda (IHA) es una entidad clínica de origen multifactorial; se presenta en un paciente de edad pediátrica previamente sano, secundaria a necrosis masiva de los hepatocitos que sobrepasa la reserva funcional y de regeneración del hígado, con repercusión directa en las funciones de síntesis, coagulación y depuración.<sup>(3,4)</sup>

En 1946 Lucke y Mallory hacen notar la evolución fulminante de algunas hepatitis agudas, 24 años después se realiza la primera definición e intento de clasificación por Trey y Davidson; en 1986 Berneau propone el término de insuficiencia hepática.<sup>(5)</sup> En 1999 se estandariza la nomenclatura para niños de 0 a 18 años de edad por el Grupo de Estudio de la Insuficiencia Hepática Aguda Pediátrica (GEIHAP) y quedan establecidos los criterios diagnósticos. Las causas se relacionan con la edad del paciente, la región geográfica de procedencia y el desarrollo económico de cada país.<sup>(3,6)</sup>

La manifestación de esta enfermedad en la edad pediátrica ha sido objeto de investigación sobre todo en países desarrollados de Europa, Estados Unidos y Canadá, con limitaciones dadas por la aplicación en niños de los criterios diagnósticos de IHA de adultos y resulta la mayor limitación el número de casos, pues es una entidad de

baja observancia. Esto explica por qué la mayoría de las investigaciones corresponden a centros independientes.<sup>(5,6,7)</sup>

En Cuba, la falta de informes nacionales brinda la posibilidad de tener una perspectiva general sobre el trabajo anterior realizado con estos pacientes. En el 2015 una investigación sobre insuficiencia hepática aguda en niños cubanos realizada en el centro de referencia nacional para esta entidad, Hospital Infantil William Soler, abordó el tema.<sup>(8)</sup>

La alta mortalidad y el reto diagnóstico terapéutico que constituye la IHA motivaron a los autores a realizar una caracterización clínica y humoral de esta entidad en niños y adolescentes, con vistas a identificar posibles modelos pronósticos que mejoren la supervivencia de estos pacientes.

## **Métodos**

Se realizó un estudio retrospectivo y descriptivo de una serie de casos, con el propósito de identificar algunos aspectos clínicos, epidemiológicos y humorales relacionados con la insuficiencia hepática aguda en niños menores de 16 años de edad, ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Infantil Sur Docente Antonio María Béguez César de Santiago de Cuba, desde abril de 1998 hasta igual mes de 2018.

El universo estuvo constituido por los 24 pacientes con este diagnóstico y la muestra por 19 que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes hasta 16 años de edad, quienes cumplieran los criterios de insuficiencia hepática aguda establecidos para prueba de daño hepático en ausencia de alguna enfermedad hepática crónica previa conocida: coagulación alterada que se expresa como TP > de 15 segundos con encefalopatía o TP > de 20 segundos con encefalopatía o sin ella; todos ellos dentro de las primeras 8 semanas del inicio de los síntomas clínicos.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda mayores de 16 años de edad.
- Con diagnóstico de insuficiencia hepática aguda sobre crónica.

Se analizaron las siguientes variables:

- Clínicas
  - Sexo: Variable cualitativa nominal dicotómica. Según sexo biológico de pertenencia. Se tuvieron en cuenta 2 categorías: masculino y femenino.
  - Edad: Variable cuantitativa continua. Se valoró en los siguientes subgrupos: menores de 29 días a 11 meses y 29 días, 1 a 5 años y 6 a 16 años.
  - Etiología: Variable cualitativa ordinal politómica. Según causa que dio origen a la entidad.
  - Complicaciones: Variable cualitativa politómica. Según complicaciones originadas por el trastorno actual que se analizó. Se tuvieron en cuenta las más frecuentes: encefalopatía hepática, sangrado digestivo, alcalosis respiratoria, dificultad respiratoria y disfunción multiorgánica.
  - Estado al egreso: Variable cualitativa nominal dicotómica. Se tuvieron en cuenta 2 categorías: estado vivo y fallecido al egreso.
- Humorales (exámenes de función hepática):
  - Tiempo de protrombina (TP): Mayor o igual a 15 segundos en presencia de encefalopatía hepática.
  - TP: Mayor o igual a 20 segundos con encefalopatía hepática aguda o sin ella.
  - Hipoalbuminemia: Variable cualitativa dicotómica. Según presencia o no de este fenómeno humoral, se consideró baja por debajo de 26 g/L.

- Colesterol bajo: Variable cualitativa dicotómica. Según presencia o no de este fenómeno humoral, se consideró baja por debajo de 2 mmol/L.
- Hipertransaminasemia: Transaminasa glutámico-pirúvica (TGP): Mayor o menor de 1000 u/L y Transaminasa glutámico-oxalacética (TGO) mayor o igual a 1000 u/L.
- Hipotransaminasemia evolutiva: Disminución brusca de los niveles de TGP y/o TGO por debajo de 200 u/L.
- Hiperbilirrubinemia: Se consideraron cifras mayores o iguales a 200 umol/L.

Mediante la revisión de las historias clínicas, se obtuvo la información necesaria para analizar las variables, las cuales se plasmaron en una planilla de recolección de datos. Se emplearon métodos teóricos (analítico-sintético, histórico-lógico e inducción-deducción), empíricos (revisión de documentos) y estadísticos (de la estadística descriptiva, las frecuencias absolutas y relativas, mediante SPSS 22.0 para Windows). Esta investigación se realizó de acuerdo con las normas éticas para el uso de material y datos humanos, establecidas en la Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial, donde se analizan los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos.

## **Resultados**

En la casuística predominó el sexo femenino con 11 niños para 57,9 %, mientras que los varones estuvieron representados por 8 pacientes para 42,1 %. El grupo etario de los escolares resultó el más frecuente (52,6 %) y la mediana de la edad fue de 5 años. La tabla 1 muestra un predominio de la infección por citomegalovirus en los menores de un año con 3 pacientes para 15,8 % y fue en este grupo etario donde se diagnosticó el único caso de la serie con alteración metabólica. La infección por el virus de la hepatitis A constituyó la causa más común en el grupo de 1-5 años de edad con 4 niños para 21,1 %; dicho virus también fue la etiología más frecuente en el grupo etario mayor de 5 años (10,5 %)

**Tabla 1.** Niños con insuficiencia hepática según causa y edad

Causa	Grupo etario						Total
	29 días -11 meses		1-5 años		6-16 años		
	No.	%	No.	%	No.	%	
Citomegalovirus	3	15,8	1	5,3			4
Hepatitis A			4	21,1	2	10,5	6
Hepatitis B					1	5,3	1
Virus de Epstein-Barr					1	5,3	1
Virus del dengue			1	5,3			1
Leptospirosis			1	5,3			1
Tirosinemia	1	5,3					1
Budd Chiari			2	10,5	1	5,3	3
Hepatitis autoinmune			1	5,3			1

Las complicaciones de mayor observancia fueron la alcalosis respiratoria (63,1 %), la insuficiencia multiorgánica (42,1 %) y la encefalopatía hepática (31,6 %); todas ellas predominaron en los preescolares (tabla 2).

**Tabla 2.** Complicaciones en niños con insuficiencia hepática aguda en relación con la edad

Complicaciones	Insuficiencia hepática aguda						Total	
	29 días -11 meses		1-5 años		6-16 años		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Encefalopatía hepática			4	21,0	2	10,5	6	31,6
Insuficiencia hepatorenal			1	5,3	1	5,3	2	10,5
Alcalosis respiratoria	3	15,8	5	26,3	4	21,0	12	63,1
Dificultad respiratoria	2	10,5	3	15,8	2	10,5	7	36,8
Insuficiencia multiorgánica	3	15,8	3	15,8	2	10,5	8	42,1

Como se observa en la tabla 3, sobrevivieron 12 pacientes (63,1 %), la tasa de letalidad alcanzó 36,8 %; la mayoría de los decesos presentaron el TP mayor de 20 segundos, cifras de colesterol por debajo de 2 mmol /L y descenso brusco de la TGP.

**Tabla 3.** Tasa de letalidad en relación con el resultado de las pruebas hepáticas específicas

(n=19)

Prueba	Resultado final				Intervalo de confianza
	Recuperación espontánea		Sin recuperación espontánea		
	(n=10)		(n=9)		
	No.	%	No.	%	No.
Tiempo de protombina mayor de 20 segundos	1	5,3	5	26,3	> 95
Colesterol menor de 2 mmol/L			6	31,6	> 95
Albúmina sérica menor de 26 g/L	3	15,8	5	26,3	> 95
Bilirrubina sérica mayor de 200 umol/L	6	31,6	6	31,6	> 95
TGP mayor de 1000 U/L	8	42,1	2	10,5	> 95
TGP menor de 200 U/L	2	10,5	5	26,3	> 95

## Discusión

La IHA es poco común en la edad pediátrica, pero con un desenlace fatal hasta en 70 %; clínicamente aparece entre las 8 semanas del inicio de los síntomas.<sup>(9)</sup> Esta suele ser más frecuente en las niñas con una relación de 2:1. Entre las causas que lo explican se encuentra la mayor susceptibilidad de las integrantes de este sexo a enfermedades como la hepatitis autoinmune.<sup>(10,11)</sup>

Silverio *et al*<sup>(8)</sup> encontraron en su estudio sobre insuficiencia hepática en niños cubanos un predominio del sexo femenino (58,4 %); también, Gilbert *et al*<sup>(12)</sup> notificaron resultados similares en su investigación.

Por otro lado, la causa de la IHA guarda relación con marcadores de riesgo como la edad y el desarrollo del país de procedencia. En países subdesarrollados predomina el origen infeccioso, mientras que en Canadá, EUA y otros países desarrollados el origen no infeccioso, sobre todo las causas toxicometabólicas, son las de mayor frecuencia.<sup>(6, 7)</sup>

La edad es también un determinante etiológico; así, en los lactantes las causas principales son la infección por virus no hepatotrópicos y los trastornos metabólicos congénitos. Los virus más comunes son el citomegalovirus, los enterovirus y el herpes. La tirosinemia de tipo 1 y la galactosemia son los trastornos innatos de mayor observancia.



En el escolar, la causa infecciosa por el virus de las hepatitis A y E, así como la intoxicación por paracetamol son el origen de 90 % de los casos.<sup>(6,8)</sup> En adolescentes, las hepatitis A y autoinmunes, la enfermedad de Wilson y la intoxicación por acetaminofén son las más frecuentes.<sup>(4,13,14,15)</sup>

Ahora bien, entre las complicaciones de esta entidad se encuentra la encefalopatía hepática que es la más temida, pues se asocia a la mayor mortalidad. Ocurre solo en niños mayores de un año y forma parte de los criterios diagnósticos pero se exceptúa a este grupo etario; esta puede afectar hasta 60 % de los pacientes según lo que muestran algunas series.<sup>(4,6,16,17)</sup>

Otras complicaciones son la insuficiencia hepatorenal, la dificultad respiratoria, la alcalosis respiratoria, la disfunción multiorgánica y el edema cerebral.

El sangrado digestivo es un síntoma de la enfermedad y tiene gran importancia no confundirlo como un desencadenante al igual que ocurre con las hepatopatías crónicas agudizadas o el término más actualizado de insuficiencia hepática aguda sobre crónica.<sup>(5,9,11,18)</sup>

A pesar de su baja frecuencia, la alta tasa de letalidad y el elevado costo de su tratamiento le confieren gran importancia; su diagnóstico y atención han sido motivo de polémicas científicas durante décadas. Con la nueva nomenclatura, el conocimiento cada vez mayor de su fisiopatología y el trasplante hepático comienza a mejorar su pronóstico.<sup>(17,18,19)</sup>

El tratamiento multidisciplinario y el cuidado al paciente en una unidad de cuidados intensivos, que garantice una terapéutica médica de sostén y, sobre todo, la posibilidad de un posible trasplante constituyen hoy el mayor avance terapéutico para estos pacientes.

Se concluyó que en los niños de la serie el origen infeccioso fue el más frecuente, tanto en los lactantes como en los escolares; en los primeros, por virus no hepatotrópicos y en los segundos, por el virus de la hepatitis A, lo cual debe tenerse en cuenta, pues la transmisión por vía fecal-oral de este último puede ser prevenible.

## Referencias bibliográficas

1. Ramos C, Santoyo A, Castellanos H, Martínez C, Olarte I, Martínez A. Insuficiencia hepática crónica y hemostasia. Rev Col Gastroenterol. 2017 [citado 08/01/2019]; 32 (4): 349-57. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572017000400349&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572017000400349&lng=en)
2. Salim Shakur MD. Illustrated Textbook of Pediatrics. 2ed. India: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2015. p. 282-8.
3. Dias Costa F, Moinho R, Ferreira S, Garcia P, Diogo L, Goncalves I, et al. Fallo hepático aguda asociado a enfermedades metabólicas hereditarias en niños pequeños. An Pediatr (Barc). 2018 [citado 08/01/2019]; 88 (2): 69-74. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1695403317300784>
4. Roque J, Ríos G, Pinochet C, Vignolo P, Humeres R, Ríos H, et al. Falla hepática fulminante en niños. Rev. chil. pediatr. 2009 [citado 08/01/2019]; 80 (2): 144-9. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062009000200006&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062009000200006&lng=es)
5. Infante Velázquez M. Insuficiencia Hepática Aguda. Rev Cub Med Mil. 2001 [citado 08/01/2019]; 30 (supl. 5): 63-70. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0138-65572001000500011&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572001000500011&lng=es)
6. Ciocca M, Costaguta A, Cuarterolo M, Delgado L, Garcete L, Godoy M, et al. Insuficiencia Hepática Aguda Pediátrica. Grupo de Trabajo de la Sociedad Latinoamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica. Acta Gastroenterol Latinoam. 2016 [citado 14/01/2019]; 46 (1): 52-70. Disponible en: <http://actagastro.org/insuficiencia-hepatica-aguda-pediatica-grupo-de-trabajo-de-la-sociedad-latinoamericana>
7. Alonso EM, Horslen SP, Behrens EM, Doo E. Pediatric acute liver failure of undetermined cause: A research workshop. Hepatology. 2017 [citado 14/01/ 2019]; 65 (3): 1026-37. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27862115>

8. Silverio CE, Smithen Romany CY, Hondal NI, Díaz HO, Castellanos MI, Sosa O. Insuficiencia hepática aguda en niños cubanos. Rev MEDICC. 2015 [citado 26/01/2019]; 17 (1):1-8. Disponible en: [http://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/04/mr\\_541\\_es.pdf](http://mediccreview.org/wp-content/uploads/2018/04/mr_541_es.pdf)
9. Reyes Cerecedo A, Flores Calderón J, Villasis Keever MA, Ortiz Galvan RC, Jean Aurelus P, Cuervo Moreno E, et al. Consenso para el manejo de la falla hepática aguda en pediatría. Rev Mex Pediatr. 2017 [citado 14/01/2019]; 84 (3): 120-8. Disponible en: [www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp173g.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2017/sp173g.pdf)
10. Keeffe EB. Insuficiencia hepática aguda. Rev Gastroenterol Mex. 2005 [citado 14/01/2019]; 70 (1): 57-64. Disponible en: [www.medigraphic.com/pdfs/gastro/ge-2005/ge051i.pdf](http://www.medigraphic.com/pdfs/gastro/ge-2005/ge051i.pdf)
11. García Romero R, Martín de Carpi J, Bernal Cuartas C, Pinillos Pisón S, Varea Calderón V. Hepatitis autoinmune en la edad pediátrica. Rev. esp. enferm. dig. 2007 [citado 8/01/2019]; 99 (5):1-10. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1130-01082007000500002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000500002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
12. Gilbert Pérez JJ, Jordano Moreno B, Rodríguez Salas M. Etiología, resultados e indicadores pronósticos del fallo hepático agudo pediátrico. An Pediatr (Barc). 2018 [citado 8/01/2019]; 88 (2): 63-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S169540331730084X>
13. Jain V, Dhawan A. Prognostic modeling in pediatric acute liver failure. Liver transplantation. 2016 [citado 25/01/2019]; 22 (10):1428-30. Disponible en: <https://aasldpubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/lt.24501>
14. Ospitaleche M, Lagomarsino G, Pinchak C. Actualización de hepatitis autoinmune en pediatría. Reporte de un caso clínico y revisión de la literatura. Arch. Pediatr. Urug. 2016 [citado 25/01/2019]; 87 (2):1-19. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-12492016000200007](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492016000200007)
15. Shneider BL, Suchy FJ. Autoimmune Hepatitis. In: Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, Geme J, Behrman RE. Nelson Textbook of Pediatrics. 20ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders; 2015. p.1961-64.

16. Kaur S, Kumar P, Kumar V, Kumar Sarin S, Kumar A. Etiology and prognostic factors of acute liver failure in children. Indian Pediatrics. 2013 [citado 25/01/2019]; 50: 677-9. Disponible en: <https://www.indianpediatrics.net/july2013/july-677-679.htm>
17. Pérez Guerra V, Ramírez Cardona L, Yepes Grajales OM, Vélez Rivera JD, Marín Zuluaga JI. Falla hepática aguda sobre crónica. Rev Col Gastroenterol. 2016 [citado 16/01/2019]; 31 (3):262-72. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572016000300010&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572016000300010&lng=en)
18. Castilla Valdez MP, Méndez Rodríguez Y, Palacios Saucedo GC. Evolución de los pacientes pediátricos con trasplante hepático (TH) en un hospital de tercer nivel del noreste del país. Gac Méd Méx. 2014 [citado 16/01/2019]; 150 (3):282-7. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2014/gms143c.pdf>
19. Farias JA, Neira P, Koch E, Nieva AM. Guías de Terapia Intensiva Pediátrica. Argentina: Corpus; 2015.

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### **Contribución de los autores**

Dr. Pablo Antonio Hernández Dinza. Propuso a los coautores participar en la publicación del manuscrito, recogió parte de la información primaria directamente de las historias clínicas, participó en la búsqueda y revisión de la bibliografía, análisis estadístico y escribió la versión enviada a la revista MEDISAN. Contribución 40 %, aprobó la versión final.

Dra. Elizabeth Aurora Cabrera Cabrales. Recogió parte del dato primario en las historia clínicas, análisis estadístico y participó en la búsqueda de la bibliografía acerca del tema. Contribución 30 %, aprobó la versión final.

Dra. Rosario Guerra Cosme. Recogió parte del dato primario en las historia clínicas y participó en la búsqueda de la bibliografía acerca del tema. Contribución 10 %, aprobó la versión final.

Dra. Marlen Quesada Castillo. Participó en la búsqueda de la bibliografía acerca del tema. Contribución 10 %, aprobó la versión final.

Dra. Aloima Reifes Martén. Participó en la búsqueda de la bibliografía acerca del tema. Contribución 10 %, aprobó la versión final.



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).