

Caracterización clinicoepidemiológica de pacientes con estados reaccionales de lepra

Clinical and epidemiological characterization of patients with leprosy reactional states

Dra. Glenys de Jesús Abreu Guillén y MsC. Rafael Escalona Veloz

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio observacional y descriptivo de 50 pacientes con estados reaccionales de lepra, ingresados en el Servicio de Dermatología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba durante el quinquenio 2009-2013, a fin de caracterizarles según algunas variables clinicoepidemiológicas, para lo cual además se empleó el cálculo porcentual y el test de correlación de Pearson. En la serie predominaron el sexo masculino (56,0 %), el grupo etario de 30-49 años (48,0 %) y la variedad clínica dimorfa lepromatosa (40,0 %); asimismo se observó que los estados reaccionales aparecieron principalmente después del tratamiento (64,0 %), por lo general con un único episodio (58,0 %), y que la reacción de reversión resultara más común (32,0 %), con una mayor frecuencia de la forma grave (69,0 %).

Palabras clave: lepra, estados reaccionales, reacción de reversión, eritema nudoso, Servicio de Dermatología.

ABSTRACT

An observational and descriptive study of 50 patients with reactional states of leprosy, admitted in the Dermatology Service of "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" Teaching General Hospital in Santiago de Cuba was carried out during the five year period 2009-2013, in order to characterize them according to some clinical and epidemiological variables, for which the calculation percentage and the Pearson correlation test of were also used. The male sex (56.0%), the age group 30-49 (48.0%) and the clinical variety dimorpha lepromatous (40.0%) prevailed in the series; it was also observed that the reactional states appeared mainly after the treatment (64.0%), in general with just one episode (58.0%), and that the reversion reaction was more common (32.0%), with a higher frequency in the severe type (69.0%).

Key words: leprosy, reactional states, reversion reaction, erythema nodosum, Dermatology Service.

INTRODUCCIÓN

El "mal de San Lázaro" o "hanseniasis", como también se conoce a la lepra, es una enfermedad infecciosa crónica y transmisible, que ha afligido a la humanidad desde tiempos inmemorables y en un momento determinado afectó a los habitantes de todos los continentes, sin diferencias de edad o sexo, dejando tras de sí, a lo largo de la historia, una imagen terrible de mutilación, rechazo y exclusión social. Es causada por el

Mycobacterium leprae, bacilo ácido-alcohol resistente en forma de bastón, que afecta principalmente la piel, los nervios periféricos, la mucosa de las vías respiratorias superiores y los ojos; este microorganismo de crecimiento intracelular, se replica dentro de las células macrofágicas y de Schwann.^{1,2}

Los resultados de las investigaciones realizadas en Cuba sobre esta enfermedad, permiten plantear que su transmisión ha comenzado a disminuir como fruto de todo el trabajo de control que se inició en 1962, y que ha continuado incrementándose y actualizándose a lo largo de estos años.³

Por otra parte, los estados reaccionales son una modalidad clínica que se presenta como episodios agudos intercalados en la evolución crónica de la enfermedad, tal es el caso en que la reacción resulta una manifestación inicial del proceso infeccioso hasta entonces inaparente.⁵ Esos episodios, que pueden aparecer antes o en el momento del diagnóstico, así como durante o después de finalizar el tratamiento, se caracterizan por sus manifestaciones clínicas agudas o subagudas y por ser locales o generales.⁴⁻⁶

La lepra reaccional se clasifica en 2 grupos,^{8,9} según la respuesta inmunológica involucrada:

1. Reacción de tipo I: mediada por inmunidad celular
2. Reacción de tipo II: mediada por inmunidad humoral

Así, la reacción de tipo I, producida por alteraciones en la inmunidad celular, se presenta esencialmente en los pacientes con las variedades dimorfa lepromatosa y dimorfa pura, pero menos comúnmente en los afectados por la lepra dimorfa tuberculoide. Son episodios inflamatorios agudos que se clasifican en: a) de ascenso de grado (*up-grading*) y b) de descenso de grado (*down-grading*).

Igualmente, las reacciones de tipo II se producen por alteración de la inmunidad humoral y constituyen un típico ejemplo de enfermedad por inmunocomplejos de tipo III de Gell y Combs. Estas se observan en pacientes incluidos en las clasificaciones multibacilar, lepromatosa y, raramente, dimorfa lepromatosa, sobre todo durante el primer año de tratamiento o sin este, y se conocen como eritema nudoso leproso, que es clasificado como leve o grave en dependencia de la aparición de síntomas generales o no.^{10,11}

En el quinquenio 2009-2013 egresaron 1 535 pacientes del Servicio de Dermatología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso"; de ellos, 50 lo hicieron con el diagnóstico de estados reaccionales de lepra, y algunos requirieron más de un ingreso por este motivo, de manera que hubo 87 altas médicas, para 5,7 % del total de las producidas, y esta situación permitió describir los estados reaccionales debido a la importancia del diagnóstico precoz y tratamiento oportuno para la prevención de las discapacidades.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional y descriptivo de 50 pacientes con estados reaccionales de lepra, ingresados en el Servicio de Dermatología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago Cuba, en el período comprendido desde enero de 2009 hasta diciembre de 2013, con vistas a describir las características clinicoepidemiológicas de estos pacientes. Para ello se estudiaron las variables: edad, sexo, tipo de lepra, tipo de estado reaccional, intensidad del estado reaccional, síntomas y signos predominantes en el momento de la reacción, número de veces que apareció el estado reaccional en cada paciente, momento de aparición del estado reaccional, tiempo

de evolución entre el diagnóstico de la enfermedad y el estado reaccional, y presencia de enfermedades asociadas.

La lepra fue clasificada según los criterios de Ridley y Jopling. Así, la intensidad del estado reaccional de tipo I se consideró como leve cuando se presentaron algunos de los siguientes síntomas o signos: máculas eritematoinfiltradas, ausencia de neuritis, debilidad muscular ligera, daño ligero del estado general. Se consideró grave cuando se presentaban: máculas eritematoinfiltradas, hipertermia, neuritis, daño marcado del estado general y debilidad muscular intensa.

El estado reaccional de tipo II se consideró leve cuando el paciente manifestaba: nódulos eritematosos y dolorosos, dolores neurales leves y, a veces, malestar general. Se consideró grave cuando existían nódulos eritematosos y dolorosos, hipertermia, afectación marcada del estado general, neuritis u otras alteraciones, como iritis, orquitis y artritis.

Entre los signos y síntomas del estado reaccional se consideraron la fiebre y cualquier otro síntoma general como astenia, anorexia, entre otros; el tipo de lesión cutánea, la neuritis y orquiepididimitis. En cuanto al número de estados reaccionales se consideraron uno, 2 y 3 o más, y referente al momento del diagnóstico del estado reaccional se tuvo en cuenta el tratamiento antes, durante y después de este.

Por otra parte, se determinó el tiempo de diagnóstico entre la lepra y el estado reaccional como: al unísono, antes de 6 meses, de 7 meses a 1 año y después de 1 año.

Respecto a las enfermedades asociadas se tuvieron en cuenta los procesos morbosos diagnosticados clínicamente y corroborados por exámenes complementarios durante el episodio del estado reaccional, a saber: sepsis respiratoria, sepsis urinaria, anemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial, entre otras.

El dato primario se extrajo de las historias clínicas de los pacientes y fue procesado mediante el sistema estadístico SPSS-11.5.1, con el empleo del porcentaje como medida de resumen y del test de correlación de Pearson para la validación estadística de las variables que así lo requirieron, sobre la base de un nivel de significación $p \leq 0,05$.

RESULTADOS

En la serie la edad media fue de 45,3 años (41,4 - 49,2) y el grupo etario predominante fue el de 40-49 años (28,0 %), seguido del de 60-69 (24,0 %) y el de 30-39 (20,0 %); no obstante esto último, la suma del primer y el tercer grupo reveló que los estados reaccionales primaron en los pacientes de 30-49 años (48,0 %). En relación con el sexo fue levemente más frecuente el masculino, con 56,0 % del total.

La reacción de reversión predominó en 29 pacientes (58,0 %), principalmente en la forma clínica dimorfa lepromatosa (40,0 %), mientras que el eritema nudoso leproso estuvo mayormente asociado a la lepra lepromatosa (34,0 %).

Al analizar la reacción de reversión respecto a los síntomas y signos predominantes de los afectados en el momento del episodio, resultaron más frecuentes las máculas eritematosas infiltradas (58,0 %), seguidas de la neuritis y otros síntomas generales, con 46,0 y 40,0 %, respectivamente. En los pacientes con eritema nudoso leproso preponderaron los nódulos cutáneos eritematosos y dolorosos (42,0 %), además de otros síntomas generales (38,0 %); en tanto, 60,0 % presentó fiebre, neuritis y

orquiepididimitis como manifestaciones clínicas convergentes. No se puede dejar de mencionar que 13 pacientes padecieron neuritis (26,0 %).

De acuerdo con el número de estados reaccionales ocurridos en estos pacientes (tabla 1), más de la mitad de los integrantes de la serie (58,0 %) presentó un solo episodio, mientras que el resto mostró 2 y 3 episodios, para 26,0 y 16,0 %, respectivamente. Esta variable estuvo relacionada linealmente con el número de episodios, lo cual fue comprobado mediante el cociente de correlación de Pearson que resultó significativo ($p=0,009$).

Tabla 1. Pacientes según número de estados reaccionales desde el diagnóstico de la enfermedad de Hansen

Número de estados reaccionales	Estados reaccionales				Total	
	Reacción de reversión		Eritema nudoso leproso		No.	%
	No.	%	No.	%		
Uno	20	40,0	9	18,0	29	58,0
Dos	8	16,0	5	10,0	13	26,0
Tres o más	1	2,0	7	14,0	8	16,0
Total	29	58,0	21	42,0	50	100,0

$p=0,009$

La tabla 2 muestra el predominio de los estados reaccionales graves (60 de estos, para 69,0 %), de los cuales sobresalió el de reversión, con 40 (46,0 %), sobre el eritema nudoso leproso, con 20 (23,0 %). Las variables de estados reaccionales, tanto para la reacción de reversión y el eritema nudoso leproso están relacionadas con sus formas leves y graves; esta interrelación clínica se comprobó mediante el cociente de correlación de Pearson que fue significativo.

Tabla 2. Estados reaccionales según su intensidad

Tipo de estado reaccional	Intensidad del estado reaccional				Total	
	Leve		Grave		No.	%
	No.	%*	No.	%*		
Reacción de reversión	19	21,8	40	46,0	59	67,8
Eritema nudoso leproso	8	9,2	20	23,0	28	32,2
Total	27	31,0	60	69,0	87	100,0

* Porcentaje calculado sobre la base de 87 estados reaccionales presentados $p= 0,002$

Se constató que los estados reaccionales aparecieron fundamentalmente después de finalizado el tratamiento (64,0 %). Con referencia al eritema nudoso leproso se produjo en 15 integrantes de la serie después de tratados; solo en uno se desarrolló una reacción de reversión antes del tratamiento (tabla 3). Se comprobó esta ausencia de interrelación y fue no significativa.

Tabla 3. Pacientes según tipo de estado reaccional y momento de aparición en el curso del tratamiento

Momento de aparición	Reacción de reversión		Eritema nudoso leproso		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Después	17	34,0	15	30,0	32	64,0
Durante	11	22,0	6	12,0	17	34,0
Antes	1	2,0			1	2,0

p=0,289

La mayoría de los pacientes presentaron estados reaccionales (tabla 4) y más de un año de diagnóstico de la enfermedad de Hansen (32 de ellos, para 64,0 %); sin grandes diferencias entre el número de los que presentaban reversión (34,0 %) o eritema nudoso (30,0 %). No existió una relación entre el tiempo transcurrido desde el diagnóstico y la aparición de los estados reaccionales, lo cual fue comprobado y resultó no significativo.

Tabla 4. Pacientes según tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad de Hansen y la aparición del estado reaccional

Tiempo	Estados reaccionales				Total	
	Reacción de reversión		Eritema nudoso leproso		No.	%
	No.	%	No.	%		
Al unísono	1	2,0			1	2,0
Antes de 6 meses	4	8,0	1	2,0	5	10,0
7 meses a 1 año	7	14,0	5	10,0	12	24,0
Más de 1 año	17	34,0	15	30,0	32	64,0
Total	29	58,0	21	42,0	50	100,0

p=0,191

Entre las enfermedades asociadas predominaron la anemia, en 10 pacientes (20,0 %), y la sepsis urinaria, en 7 (14,0 %), seguidas de la hipertensión arterial y la sepsis respiratoria, con igual porcentaje (10,0). También figuraron las hepatopatías en 2 pacientes, así como la pielonefritis, el hipotiroidismo y la insuficiencia renal aguda, con un afectado en cada caso.

DISCUSIÓN

A pesar de que la lepra puede presentarse a cualquier edad, en la bibliografía consultada¹¹ se enfatiza que los estados reaccionales son comunes en las edades media y avanzada de la vida; tanto es así, que en un estudio¹² efectuado en la provincia de Matanzas durante el trienio 2007-2009, la mayoría de los afectados por esa enfermedad tenían entre 35-46 años de edad, mientras que en otra investigación realizada por Vara Hona⁸ los brotes reaccionales comenzaron a los 44,4 años como promedio y fueron aumentando progresivamente hasta los 55,6.

Vale la pena señalar que un porcentaje no despreciable de los estados reaccionales ocurrió entre los 60-69 años, lo cual, a juicio de los autores de este estudio, pudiera estar relacionado con el daño inmunológico que presentan estos pacientes, y determinado por la morbilidad asociada existente, los hábitos tóxicos y los procesos

degenerativos propios de la senectud, lo cual refleja la importancia del papel de la inmunidad tanto humoral como celular en la patogenia de esta entidad; fenómeno ampliamente analizado en algunas publicaciones sobre el tema en cuestión.^{8,13}

En el Hospital "Intendente Gabriel Carrasco" de la ciudad argentina de Rosario,¹¹ los hombres con episodios reaccionales representaron 53,3 % de la población estudiada; cifra que resultó más alta en la provincia cubana de Matanzas,¹² donde se elevó a 80 %; los resultados de esta serie coincidieron con los anteriores. Los autores de la actual casuística han observado, en su práctica diaria, que los varones dan menos importancia a los síntomas iniciales de los episodios reaccionales, y no realizan debidamente el reposo ni el tratamiento en sus respectivos horarios, por lo que acuden con un cuadro más grave y se hace necesaria su hospitalización.

Estos estados reaccionales no aparecieron en quienes padecían las formas clínicas dimorfa tuberculoide, tuberculoide e indeterminada, en consonancia con lo planteado por diferentes autores,^{4,9,11} quienes afirman que la mayor incidencia de tales episodios se observa en las variedades dimorfa pura, dimorfa lepromatosa y menos comúnmente en la dimorfa tuberculoide. En esta investigación todos los pacientes poseían la enfermedad en la forma multibacilar, en quienes con mayor frecuencia se desarrollan episodios de hipersensibilidad, como se ha referido.^{13,14} También se concordó con lo encontrado por Fitzpatrick¹⁵ y Berger,¹⁶ de modo que se confirma que las formas clínicas inestables son las que producen reacciones con mayor frecuencia. Estas variedades clínicas también primaron en los estudios efectuados en Matanzas, Cuba,¹² con 60 %, y en la ciudad de Rosario, Argentina,¹¹ con 83 %.

Reyes Flores⁸ asegura que lo fundamental en el diagnóstico de los estados reaccionales, son los signos y síntomas, lo que se tuvo en cuenta en el presente estudio. En otras experiencias se ha constatado, además, que la lepra reaccional se caracteriza por un gran polimorfismo clínico, donde pueden coexistir manifestaciones generales con alteraciones cutáneas, neurales, oculares, osteoarticulares y viscerales.¹⁷

Muchos estudiosos de la materia^{7,17} estiman que las reacciones de tipo II constituyen un verdadero síndrome caracterizado por nódulos recubiertos de piel eritematosa y brillante, generalizados en todo el cuerpo y recurrentes, que pueden ulcerarse y dejar una cicatriz hundida y atrofiada; los resultados de esta serie se correspondieron con tales planteamientos.

Respecto al número de reacciones, lo obtenido en la casuística coincidió con los hallazgos de otros investigadores latinoamericanos,^{4,7,15} a los que se suman los resultados de Smriglio,¹¹ quien en un decenio (de 1998 a 2007) observó la presencia de episodios únicos en 42,4 % de la población estudiada. Ello pudiera deberse a que después de ese proceso se alcanza una mejoría del sistema inmunológico y ocurre un solo episodio, con excepción de los pacientes que experimentaron más de un estado reaccional en los que la causa del desequilibrio puede estar dada por los procesos infecciosos que aparecen en muchos, y que pueden llevar a presentarlos en un segundo o tercer momento.

La intensidad de los estados reaccionales en las publicaciones médicas^{18,19} revisadas se han clasificado en leves o graves, en dependencia de las manifestaciones clínicas producidas, en cuyos casos el tratamiento ha estado en correspondencia con dicha intensidad.

Los estados reaccionales aparecieron frecuentemente en esta casuística después de finalizado el tratamiento (64,0 %), lo que no ocurrió en otros estudios,^{4,17,18} donde se

produjeron comúnmente durante la aplicación del plan terapéutico, y la mayoría correspondía a reacciones de reversión. Algunos autores^{4,7,17} señalan que estas son más usuales durante el tratamiento y llevan a que el paciente piense que los fármacos prescritos le están perjudicando; en tanto, otros⁶ defienden el criterio de que pueden presentarse en cualquier momento, generalmente después del sexto mes de iniciada la medicación.

Por otra parte, el eritema nudoso leproso apareció en 15 integrantes de la serie después de ser tratados, lo cual no difirió de lo publicado en documentos sobre el tema,^{4,7,17} donde se puntualiza que este suele presentarse uno o 2 años después de estar siguiendo un esquema terapéutico para el control de la enfermedad de Hansen, e incluso en etapas más tardías, cuando la mayoría de los bacilos del *Mycobacterium leprae* han sido eliminados.

En un paciente de la casuística se desarrolló una reacción de reversión antes del tratamiento, lo que coincidió con la bibliografía consultada,^{2,9,19} en la cual se refiere que los estados reaccionales pueden aparecer antes de iniciado el tratamiento.

El tiempo transcurrido entre el diagnóstico de la enfermedad y el inicio del estado reaccional en esta serie difirió, en parte, de lo expuesto en publicaciones al respecto,^{7,17} en las que se afirma que la reversión aparece en los primeros 6 meses de confirmada la afección, lo que está relacionado con la terapia multidroga que es la causa más frecuente en su aparición; el dato obtenido en la presente investigación pudiera guardar relación con la asociación de procesos patológicos infecciosos o no en dicho período, que pueden desencadenar mecanismos de hipersensibilidad que condicionan esta reacción. Sin embargo, los hallazgos de este estudio sobre el eritema nudoso coincidieron con los de la bibliografía médica cuando se afirma que este apareció con mayor frecuencia al cabo de 1 o 2 años después de haber sido diagnosticada esa infección crónica transmisible.^{4,15,17}

Las enfermedades asociadas a los estados reaccionales en este estudio coincidieron con las señaladas por otros especialistas,^{4,11,20} quienes afirman que es muy frecuente encontrar morbilidades asociadas en estos afectados. Asimismo, se coincidió con el planteamiento de que tanto el tratamiento utilizado en pacientes con la enfermedad de Hansen, como el empleado en la propia entidad -- proceso crónico y debilitante --, son determinantes en la aparición de la anemia. Entre los medicamentos utilizados en la lepra, la rifampicina y el dapsona tienen como efectos secundarios la anemia hemolítica y la metahemoglobinemia, más frecuente ante la deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa al utilizar la vía hepática para su metabolismo.¹⁵

En cuanto a las enfermedades infecciosas (sepsis urinarias, respiratorias o de la cavidad oral), se conoce que el daño en la inmunidad de los afectados por lepra, sobre todo durante el curso de los estados reaccionales, posee un papel importante pues los hace más susceptibles a adquirirlas. Paradójicamente estas entidades son las causantes de los estados reaccionales en muchos de los casos, al generar un círculo vicioso que dificulta establecer la relación directa entre ellas;⁸ lo mismo sucede con las enfermedades crónicas no transmisibles.^{7,15}

Finalmente, la mayoría de los estados reaccionales se presentaron en pacientes con lepra dimorfa lepromatosa, quienes enfrentaron su primer cuadro agudo por la reacción de reversión en su forma grave.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Lepra. Nota descriptiva No. 101/ Enero 2014. Ginebra: OMS; 2014 [citado 14 Mar 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs101/es/>
2. Centres for Disease Control and Prevention. Hansen's disease (Leprosy). Technical information 2011. Atlanta, GA: CDC; 2011.
3. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario estadístico de 2013. La Habana: ONE; 2014.
4. Pasin A, Fliess E. Etiopatogenia de los episodios reaccionales. En: Leprología. Ciudad de Guatemala: Editorial Quetzal; 2012. p. 23-30.
5. Haymann LD. Lepra. En: Control de enfermedades transmisibles. Washington, D.C.: OPS; 2011. p. 410-4.
6. Lezano L, Di Martino B, Rodríguez M, Knopfmacher O, Bolla L. Eritema multiforme reaccional. Descripción de tres casos clínicos. Rev Leprol. 2008; 26(4): 311-8.
7. Reyes Flores O. La reacción leprosa. Una revisión. Dermatol Venez. 2000; 38(3): 53-63.
8. Vara Horna A. Mitos y verdades sobre la lepra: hacia una delimitación teórica conceptual basada en evidencias. Lima: Editorial ADM; 2011. p. 8-12.
9. Ridley DS. Skin Biopsy in leprosy. Histological interpretation and clinical application. 2 ed. Basel: Ciba-Geigy; 1986.
10. Aránzazu N, Zerpa O, Acosta L. Enfermedad de Hansen. En: Temas dermatológicos: pautas diagnósticas y terapéuticas. Caracas: Editorial Feimpres; 2001. p. 269-75.
11. Smriglio BM. Episodios reaccionales en pacientes con lepra. Consultorios externos del Hospital "Intendente Gabriel Carrasco" de la ciudad de Rosario [tesis]. Rosario: Universidad Abierta Interamericana; 2009. Disponible en: <http://imgbiblio.vaneduc.edu.ar/fulltext/files/TC087291.pdf>
12. Darias Domínguez C, Cordoves Quintana S, Seara Govea Y, Piña Rodríguez Y. Comportamiento de los estados reaccionales en una serie de 5 pacientes con lepra. Matanzas 2009. FDC. 2010; 4(3). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/fdc/vol4_3_10/fdc06310.pdf
13. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV. Dermatología. 3 ed. Madrid: Elsevier Saunders; 2012. p. 1143-48.
14. Ura S, Opromolla D, Do Santo Godoy D, Fleury R. Reacao tipo I en paciente Virchoviano dez anos após cura clinica. Hansen Int. 2001; 26(2): 117-20.
15. Fitzpatrick T. Dermatología en medicina general. 8 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2014. p. 2445-55.

16. Berger T. Lepra. En: Andrew's Dermatología clínica. 9 ed. Madrid: Marban Libros; 2004. p. 440-1.
17. García Cruz I. Reacción leprosa. Estudio de un quinquenio. Caracas: Editorial Toscana; 2012. p. 23-33.
18. Han XY, Seo YH, Sizer KC, Schoberle T, May GS, Spencer JS, et al. A new Mycobacterium species causing diffuse lepromatous leprosy. Am J Clin Pathol. 2008; 130(6): 856-64.
19. Vaquero N, Ortiz M, Soto I, Bruni ME, Yonadi V, Weiberlen H. Reacción reversal tardía en la enfermedad de Hansen. Rev Arg Dermatol. 1999; 80(3): 152-6.
20. Nakajima H. La epidemiología y el futuro de la salud mundial. Bol Epidemiol (Wash.). 1990; 11(4): 1-6.

Recibido: 6 de junio de 2015.

Aprobado: 11 de junio de 2015.

Rafael Escalona Veloz. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso",
avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico:
escalona@medired.scu.sld.cu