

Caracterización clínica, humoral, laparoscópica e histológica de pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C

Caro Fernández, Miriam Teresa; Ortega Solano, Guillermo; Martén Marén, Daysi; Suárez Suárez, María Jannine; González Purón, Mari Blanca

Caracterización clínica, humoral, laparoscópica e histológica de pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C

MEDISAN, vol. 24, núm. 4, 2020

Centro Provincial de Ciencias Médicas

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368464308008>

Caracterización clínica, humoral, laparoscópica e histológica de pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C

Clinical, humoral, laparoscopic and histologic characterization of patients with antibodies against the hepatitis C virus

Miriam Teresa Caro Fernández ^{1*}

Instituto Superior de Ciencias Medicas Santiago de Cuba, Cuba

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3771-7446>

Guillermo Ortega Solano ¹

Instituto Superior de Ciencias Medicas Santiago de Cuba, Cuba

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6068-3315>

Daysi Martén Marén ¹

Instituto Superior de Ciencias Medicas Santiago de Cuba, Cuba

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5254-8719>

María Jannine Suárez Suárez ¹

Instituto Superior de Ciencias Medicas Santiago de Cuba, Cuba

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8198-7107>

Mari Blanca González Purón ²

Instituto Superior de Ciencias Medicas Santiago de Cuba, Cuba

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-4216-2959>

MEDISAN, vol. 24, núm. 4, 2020

Centro Provincial de Ciencias Médicas

Recepción: 26 Febrero 2020

Aprobación: 18 Junio 2020

CC BY-NC

RESUMEN

Introducción: La hepatitis C es una infección viral que puede presentarse como una afección leve, de pocas semanas de duración, o evolucionar hasta una enfermedad hepática crónica.

Objetivo: Caracterizar a pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C según variables clínicas, humorales, laparoscópicas e histológicas.

Métodos: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de serie de casos, de 150 pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, atendidos en la consulta de Hepatología del Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba desde diciembre de 2017 hasta igual mes de 2019, a los cuales se les realizó una biopsia hepática por laparoscopia. Como medida de resumen se utilizó el porcentaje.

Resultados: Predominaron el grupo etario de 61-70 años y el sexo femenino. La vía sanguínea resultó ser la de mayor riesgo para la transmisión del virus de la hepatitis C. A pesar de estar infectados, 45,3 % de los pacientes evolucionaron en algunos momentos de la enfermedad con valores de alanina aminotransferasa normales.

Conclusiones: En los estudios laparoscópicos fueron más frecuentes el hígado normal y la hepatitis crónica, a la vez que primaron estas últimas con lesiones leves y moderadas. Se constató la presencia de lesiones hísticas tanto en los pacientes sintomáticos como asintomáticos.

Palabras clave: virus de la hepatitis C++ infección viral++ anticuerpo contra el virus de la hepatitis C.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C is a viral infection that can be presented as a light disorder, during few weeks, or become into a chronic hepatic disease.

Objective: To characterize patients with antibodies against the hepatitis C virus according to clinical, humoral, laparoscopic and histological variables.

Methods: An observational, descriptive, serial cases study, of 150 patients with antibodies against the hepatitis C virus was carried out, they were assisted in the hepatology service of Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso General Hospital in Santiago de Cuba from December, 2017 to the same month in 2019, to whom a hepatic biopsy by laparoscopy was carried out. The percentage was used as summary measure.

Results: There was a prevalence of the 61-70 age group and the female sex. The higher risk for the transmission of hepatitis C virus was by blood. In spite of being infected, the 45.3 % of patients had a clinical course in some moments of the disease with normal alanine aminotransferase values.

Conclusions: In the laparoscopic studies the normal liver and chronic hepatitis were more frequent, at the same time that these last ones prevailed with light and moderate lesions. The presence of tissue lesions was verified either in the symptomatic or asymptomatic patients.

Key words: hepatitis C virus, viral infection, antibody against hepatitis C virus.

Introducción

La hepatitis C es un trastorno del hígado, provocado por el virus del mismo nombre, que es capaz de inflamar el tejido hepático y originar así lesión o destrucción de los hepatocitos y alteraciones de dicho tejido. Aproximadamente 20 % de los pacientes padecen hepatitis C aguda sintomática y 85 % de estos desarrollan hepatitis C crónica.^{1,2)} Basado en la secuencia de nucleótidos y en el análisis filogenético se han definido 6 grupos mayores del virus de la hepatitis C (VHC), llamados genotipos y estos se han designado por números (genotipos del 1 al 7), divididos, a su vez, en más de 100 subgenotipos o subtipos.³⁾

Según la Organización Mundial de la Salud, la hepatitis C es una causa importante de enfermedad hepática con morbilidad y mortalidad elevadas. Se estima que alrededor de 185 000 000 de personas o 3 % de la población mundial están infectadas por este virus y ocurren más de 350 000 muertes al año por afecciones hepáticas vinculadas con él.^{4,5)} Por su parte, en Cuba no existen muchos estudios dirigidos a determinar la frecuencia de la infección en la población general, pero se puede asumir una tasa de prevalencia intermedia entre 0,5-1 %.⁶⁾

Existen diferentes grupos de pesquisa para el VHC. Las vías de transmisión incriminan frecuentemente mecanismos parenterales en los que la sangre con inóculos contaminantes constituyen la fuente de infección, tales como el uso de la sangre y hemoderivados, el consumo de drogas ilícitas por vía intravenosa y otras formas como la intrahospitalaria y la sexual.⁷⁾

La infección se presenta indistintamente en uno y otro sexo, con una evolución muy variable, que incluye desde una afección autolimitada, con recuperación total, hasta formas más prolongadas que llevan a una enfermedad crónica y persiste toda la vida. Por lo tanto, desde el punto de vista clínico se pueden considerar diversos pronósticos, desde enfermedades leves lentamente progresivas hasta muy graves, que

provocan insuficiencia hepática, con complicaciones potencialmente mortales y que pueden precisar un trasplante hepático.⁸

El diagnóstico siempre suele ser casual. Se realiza por las pruebas de enzimoimmunoensayo, que persiguen la identificación del anticuerpo contra el virus (Antic-VHC) o la detección del antígeno central del virus de la hepatitis C, así como también por técnicas suplementarias para confirmar la infección, como la de inmunoblot o mediante el estudio del material genético de la partícula viral propiamente dicha por la RT-PCR u otros métodos comerciales como el NASBA (*Nucleic Acid Sequence Based Assay*). Recientemente, se ha introducido el método TMA (*Transcription Mediated Amplification*), basado en una amplificación isotérmica.^{9,10}

El objetivo básico del tratamiento es la erradicación de la infección viral y, secundariamente, la normalización analítica, la prevención, la estabilización, incluso, la regresión del daño histológico hepático y la eliminación del riesgo de contagio.

Durante los últimos 15 años el tratamiento estándar frente al VHC ha ido cambiado progresivamente: primero se comenzó a usar interferón (IFN) en monoterapia, luego se añadió la ribavirina y, sucesivamente, la sustitución del IFN estándar por interferón pegilado (IFN-Peg), la incorporación de los inhibidores de la proteasa NS3 (IPs), boceprevir (BOC) y telaprevir, además de los inhibidores de la polimerasa como el sofosbuvir y los inhibidores de la proteína NS5A.^{11,12,13}

La hepatitis C es la primera causa de enfermedad hepática crónica, de descompensación hepática, de carcinoma hepatocelular y de trasplante hepático, por lo que el objetivo de esta investigación fue caracterizar según variables clínicas, humorales, laparoscópicas e histológicas a pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C.

Métodos

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de serie de casos, de 150 pacientes con anticuerpos contra el virus de la hepatitis C, atendidos en la consulta de Hepatología del Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba desde diciembre de 2017 hasta igual mes de 2019, a los cuales se les realizó una biopsia hepática por laparoscopia.

Para la recolección de los datos primarios se confeccionó una planilla que recogía variables de interés, a saber: edad, sexo, vías de transmisión, manifestaciones clínicas, valor de alanina aminotransferasa (ALAT), así como diagnósticos laparoscópico e histopatológicos. La información se procesó mediante el paquete estadístico SPSS, versión 12. Se utilizó el porcentaje como medida de resumen y para identificar asociación estadísticamente significativa entre los criterios de interés se empleó la prueba de Ji al cuadrado de independencia. Los resultados se expusieron en tablas.

Resultados

En la casuística (tabla 1) predominaron el grupo etario de 61-70 años y el sexo femenino.

Tabla 1
Pacientes, según grupos de edades y sexo

Grupos de edades (en años)	Masculino		Femenino		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
21-30	5	3,3	3	2,0	8	5,3
31-40	12	8,0	4	2,7	16	10,7
41-50	20	13,3	15	10,0	35	23,3
51-60	22	14,7	16	10,7	38	25,3
61-70	18	12,0	23	15,3	41	27,3
71-80	5	3,3	7	4,7	12	8,0
	82	54,6	68	45,3	150	100,0

Por otra parte, en la tabla 2 se aprecia que la vía sanguínea (hemoterapia) resultó ser la de mayor riesgo para la transmisión del virus de la hepatitis C, con diferencias significativas entre el número de pacientes que adquirieron la enfermedad por dicha vía (42,5 %) con respecto a la quirúrgica (10,0 %) y a las inyecciones (6,7 %).

Tabla 2
Diagnósticos histológicos según vías de transmisión

Vías de transmisión	Histología													
	Hígado normal		Hepatitis aguda		Hepatitis crónica mínima o leve		Hepatitis crónica moderada o severa		Hepatitis crónica +esteatosis hepática		Cirrosis		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Desconocida	6	4,0	2	1,3	4	2,7	36	24,0	1	0,7	2	1,3	51	34,0
Hemoterapia			15	10,0	25	16,7	19	12,7	2	1,3	3	2,0	64	42,5
Operación	4	2,7			7	4,6	2	1,3	1	0,7	1	0,7	15	10,0
Inyecciones	7	4,7			3	2,0							10	6,7
Accidentes sanitario	1	0,7			1	0,7	2	1,3					4	2,7
Atención estomatológica							2	1,3	1	0,7			3	2,0
Otros	1	0,7					1	0,7			1	0,7	3	2,0
Total	19	12,5	17	11,6	40	27,0	62	41,1	5	3,3	7	4,8	150	100,0

En la serie (tabla 3) hubo pacientes en los cuales el aspecto endoscópico del hígado fue normal y ya se evidenciaban cambios en las cifras de ALAT (2,7 %). A pesar de que 45,3 % estaban infectados por el virus, en algunos momentos de la enfermedad evolucionaron con valores de ALAT normal; mientras que en 54,7 % estuvieron elevados.

Tabla 3
Diagnóstico laparoscópico de los pacientes según cifras de ALAT

Laparoscopia	ALAT normal		ALAT elevada		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Laparoscopia normal	19	12,7	4	2,7	23	15,3
Esteatosis hepática	1	0,7	4	2,7	5	3,3
Hepatitis aguda			17	11,3	17	11,3
Hepatitis crónica	46	30,7	51	34,0	97	64,7
Cirrosis hepática	2	1,3	6	4,0	8	5,3
Total	68	45,3	82	54,7	150	100,0

Como se muestra en la tabla 4, la mayoría de los pacientes (87,7 %) presentaba alteraciones histológicas relacionadas con el virus. Según los resultados de las biopsias, 76,1 % fueron clasificados con hepatitis crónica y de ellos 32,7 % tenían cifras normales de ALAT; en tanto, todos los diagnosticados con hepatitis aguda presentaban la ALAT elevada (tabla 4).

Tabla 4
Resultados histológicos según cifras de ALAT

Histología	ALAT normal		ALAT elevada		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Hígado normal	16	10,7	3	2,0	19	12,7
Hepatitis aguda			17	11,6	17	11,6
Hepatitis crónica mínima	18	12,0	2	1,3	20	13,3
Hepatitis crónica leve	12	8,0	8	5,3	20	13,3
Hepatitis crónica moderada	16	10,7	33	22,0	49	32,7
Hepatitis crónica severa	3	2,0	10	6,7	13	8,7
Hepatitis crónica + esteatosis hepática	1	0,7	4	2,7	5	3,3
Cirrosis	2	1,3	5	3,3	7	4,8
Total	68	45,3	82	54,7	150	100,0

De los 105 pacientes asintomáticos, 88 presentaron lesiones histopatológicas (78 crónicas y 10 agudas), la mayoría de ellos con hepatitis crónica de moderada a severa (26,7 %), seguida por lesiones crónicas de mínima a leve (25,3 %). Cabe destacar que 87,7 % sufrió algún grado de lesión histológica (tabla 5).

Tabla 5
Expresión clínica según histología

Histología	Expresión clínica														Total	
	Asintomáticos		Astenia		Pérdida de peso		Dispepsia		Anorexia		Molestia en hipocondrio derecho		Ictericia			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Hígado normal	17	11,3	2	1,3											19	12,7
Hepatitis aguda	10	6,7	3	2,0					1	0,7	1	0,7	2	1,3	17	11,6
Hepatitis crónica mínima o leve	38	25,3	2	1,3											40	26,7
Hepatitis crónica moderada o severa	40	26,7	15	9,9	6	4,0							1	0,7	62	41,3

Discusión

La posible vía de contagio se ha propuesto como uno de los factores relacionados con la progresión de la hepatitis crónica C. Se ha demostrado que los pacientes con hepatitis postransfusional evolucionan hacia las formas crónicas de la enfermedad en relación con los que tienen una infección “esporádica”. Cuando en la hepatitis C no se reconoce un contagio parenteral se denomina hepatitis C esporádica o adquirida en la comunidad.^{14,15}

La hepatitis crónica por el virus C se relaciona frecuentemente con los antecedentes de haber recibido sangre o sus derivados como consecuencia de enfermedades, operaciones quirúrgicas o traumatismos.¹⁵⁾ Al respecto, estudios de prevalencia en la población general en el sur de Brasil han señalado que las tasas más altas pertenecen a personas entre 45 y 59 años de edad y del sexo masculino.¹⁶

En otros estudios realizados en Cuba se encontró una relación hombre/mujer de 13:1.¹⁷⁾ Se plantea que la acumulación de pacientes por los equipos de diálisis o por los problemas relacionados con el subdesarrollo constituyen los principales factores que influyen en la transmisión por esta vía y, en ocasiones, se relaciona con el uso compartido de la misma máquina de diálisis o del equipamiento de pacientes infectados. En los primeros (hemoterapia) fue más frecuente el desarrollo de hepatitis crónica y cirrosis; mientras que los otros carecían de daño hepático o presentaban lesiones mínimas. Los resultados aquí son comparables a los descritos por otros autores,^{14,17} quienes demuestran que la terapia sanguínea y el acceso parenteral frecuente constituyen la vía principal de transmisión del virus de la hepatitis C.

En cuanto al diagnóstico laparoscópico de los pacientes según cifras de ALAT, los resultados coinciden con lo referido por otros autores.¹⁸⁾ No se encontraron alteraciones que pudieran ser consideradas patognomónicas o específicas de la infección por el VHC, lo que demuestra el valor limitado de la visualización laparoscópica, por lo que se requiere de otra técnica afín como es la biopsia hepática.

Al respecto se observó que los pacientes con menor grado de lesión (hepatitis crónica mínima y leve) tenían en general cifras normales de ALAT; mientras que en los que presentaban hepatitis crónica moderada dichas cifras se encontraban elevadas.

Un resultado importante fue la presencia de lesiones histopatológicas con daño celular mínima, con cifras de ALAT elevadas. Estos resultados justifican el estudio de la biopsia hepática en estos pacientes, lo que concuerda con lo descrito por Moreno *et al.*¹⁹⁾

Estudio efectuado por Arus E, citado por Ahmed y Keeffe,²⁰⁾ sostiene que en pacientes con antígenos contra la hepatitis C, la determinación de los niveles de la alanina aminotransferasa tiene gran valor y esta enzima se caracteriza por fluctuaciones en pico, incluso, hasta con valores normales en el transcurso de la enfermedad. Por todo ello, resulta importante el

estudio de la morfología y la histología hepáticas, mediante la laparoscopia y la biopsia en pacientes asintomáticos.

Los resultados de la presente casuística demuestran que la realización de la biopsia hepática en los pacientes asintomáticos con el virus de la hepatitis C se considera de gran utilidad. Se afirma la necesidad de realizarla muy detalladamente, pues es bien conocido que solo por el estudio clínico, enzimático o virológico no es posible determinar la presencia o no de alteraciones hepáticas.

En una investigación efectuado en Europa²⁰⁾ se evidenciaron resultados similares, pues gran parte de los pacientes fueron asintomáticos y diagnosticados de forma accidental, no así el resultado de la biopsia hepática, donde se observaron diversos grados de daño hepático.

A manera de conclusión, la mayoría de los afectados evolucionaron de forma asintomática, con un valor de ALAT fluctuante. En los estudios laparoscópicos fueron más frecuentes el hígado normal y la hepatitis crónica, esta última con lesiones hísticas leve y moderada, tanto en pacientes sintomáticos como asintomáticos.

Referencias bibliográficas

- Pears E. Hepatitis C virus infection: risk factors, diagnosis and management. *Nurs Stand*. 2010 [citado 21/02/2020]; 25(15-17):49-56. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21309431/>
- Arredondo Bruce A, Perez Trujillo E. Nuevos progresos en el enfrentamiento a la hepatitis C. *Rev Med Electrón*. 2018 [citado 21/02/2020];40(2). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242018000200014
- Millet Torres D, Curbelo Rodriguez L. Evolución general de receptores de trasplante renal con hepatitis C en el Hospital Provincial de Camagüey, Cuba. 2015. *Nefrol (Madrid)*. 2015 [citado 21/02/2020];35(5). Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952015000500014
- Smit Donald B. Expanded classification of hepatitis C virus into 7 genotypes and 67 subtypes: Updated Criteria and Genotype Assignment Web Resource. *Hepatology*. 2014 [citado 21/02/2020]; 59(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24115039/>
- World Health Organization. Global Hepatitis Report. Geneva: WHO; 2017 [citado 21/02/2020]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/255016/9789241565455-eng.pdf>
- Factográfico de salud. Hepatitis. Estadísticas mundiales. 2019 [citado 21/02/2020]. Disponible en: <http://www.sld.cu/anuncio/2019/08/24/factografico-de-salud-hepatitis-estadisticas-mundiales-0>
- Cuba. Ministerio de Salud Pública. Plan Estratégico Nacional para la prevención y control de las ITS, VIH y las hepatitis 2019-2023. La Habana: MINSAP; 2019.
- Monsalve Castillo F, Gómez Gamboa L, Albillos A, Álvarez Mon M, Costa León L, Araujo Soto M, et al. Virus de la hepatitis C en poblaciones de riesgo a adquirir la infección. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007 [citado

- 12/01/2011];6(99):3159. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/diges/v99n6/original1.pdf>
- Hepatitis C: HCVAD [citado 31/07/2019]. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-01082007000600002
- Mitiko Tengan F, Yakub Ibrahim K, Peixoto Dantas B, Manchiero C, Cavalheiro Magri M, Marques Bernardo W. Seroprevalence of hepatitis C virus among people living with HIV/AIDS in Latin America and the Caribbean: A systematic review. *BMC Infect Dis*. 2016 [citado 08/05/2019];16:663. Disponible en: <https://bmcinfectdis.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12879-016-1988-y>
- Gane EJ, Hyland RH, Yang Y. Safety and efficacy of short-duration treatment with GS-9857 combined with sofosbuvir/GS-5816 in treatment-naïve and DAA-experienced genotype1 patients with and without cirrhosis. Vienna: The International Liver Congress;2015 [citado 02/02/2016]. Disponible en: http://www.natap.org/2015/EASL/EASL_16.htm
- Lucas PE, Zavala MA. Detección de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en habitantes de la zona sur de Manabí, Ecuador. *Kasmera*. 2019 [21/02/2020]; 47(2):148-52. Disponible en: <http://produccioncientific.aluz.org/index.php/kasmera>
- Cuba. Ministerio de Salud Pública. Dirección Nacional de Estadísticas. Anuario Estadístico de Salud 2016. La Habana: MINSAP; 2017 [citado 10/07/2019]. Disponible en: http://files.sld.cu/dne/files/2017/05/Anuario_Estad%C3%ADstico_de_Salud_e_2016_edici%C3%B3n_2017.pdf
- Organización Mundial de la Salud. Programa de la OMS sobre las hepatitis. Ginebra: OMS; 2019 [citado 15/07/2019]. Disponible en: <https://www.who.int/hepatitis/es/>
- Lozano Merida JA. Hepatitis C crónica. Vías de transmisión, diagnóstico, clínica y tratamiento. *Offarm*. 2004 [citado 15/07/2019];23(3). Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-hepatitis-c-cronica-vias-transmision-13059412>
- Traebert J, Porton Fraton KR, Cabral Domingos da Rosa L, Traebert E, Ceola Schneider IJ. The burden of hepatitis C infection in a Southern Brazilian State. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2018 [citado 07/05/2019];51(5):670-3. Disponible en: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0037-86822018000500670&lng=en&tlng=en
- Vázquez Torres Y, Infante Velázquez I, Miranda Gómez O, Vázquez Torres YC, Vázquez Anovega H, Torres Sánchez C, et al. Detección de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en donantes de sangre voluntarios. *Rev Cubana Med Gen Integr*. 2017 [citado 07/05/2019];33(4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252017000400002
- Lozano Sepulveda S, Bryan Marrugo O, Merino Mascorro J, Rivas Estilla AM. Approachability to the new anti-HCV direct acting antiviral agents in the Latin American context. *Future Virol*. 2015 [citado 07/05/2019];11(1):39-46. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/287806836_Approachability_to_the_new_anti-HCV_direct_acting_antiviral_agents_in_the_Latin_American_context
- Moreno JV, Rodríguez del Rey P, Cardellá Rosales L. Hepatitis C III. Estudio laparoscópico, histológico y niveles serológicos de alaninotransferasa en

160 pacientes seropositivos al virus de la hepatitis C. Rev Cubana Biomed. 2005 [citado 07/05/2019];24(1):14-20. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002005000100002

Ahmed A, Keeffe EB. Division of Gastroenterology and Hepatology. Gastroenterol. 2004 [citado 07/05/2019];126:1409-15. Disponible en: <https://www.medschool.umaryland.edu/medicine/Divisions/Division-of-Gastroenterology-and-Hepatology/>

Notas de autor

Contribución: Miriam Teresa Caro Fernández: Gestor del trabajo de investigación; además, desarrolló y organizó la mayor parte de la información (70 %). Dr. Guillermo Ortega Solano: Contribuyó con la parte metodológica de la investigación (10 %). Dra. Daisy Martén Marén: Colaboró con la recopilación de los casos y en la realización de los procedimientos (10 %). Dra. María Janine Suárez Suárez: Colaboró con el análisis de la información y en la realización de los procedimientos (5 %). Dra. Mariblanca González Purón: Colaboró con el análisis de la información y en la realización de los procedimientos (5%).

*

Autor para la correspondencia. Correo electrónico: mcaro@infomed.sld.cu

Declaración de intereses

Conflicto de intereses: No existió conflicto alguno entre los autores. Todos están de acuerdo con el orden de autoría.