

## Reacción medicamentosa grave. Terapéutica combinada con intacglobin. Presentación de un caso

### Serious medicamentous reaction. Therapy combined with Intacglobine. Presentation of a case

Dra. Meilyn Fernández Martori,<sup>I</sup> Dra. Yoandra Seara Govea,<sup>II</sup> Dra. Lissette Rodríguez Mesa,<sup>III</sup> Dr. Alfredo Perera Calderín<sup>IV</sup>

<sup>I</sup> Policlínico Universitario Carlos J. Finlay. Colón. Matanzas, Cuba.

<sup>II</sup> Policlínico Docente Tamara Bunke. Calimete. Matanzas, Cuba.

<sup>III</sup> Hospital General Docente Mario Muñoz Monroy. Colón. Matanzas, Cuba.

<sup>IV</sup> Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

---

#### RESUMEN

El síndrome de Stevens-Johnson constituye una reacción mucocutánea grave. Se presenta un caso tratado con esteroides e intacglobin. Paciente de 22 años, ingresado con el diagnóstico de leptospirosis y tratado con penicilina y metamizol (dipirona). Al alta se observaron lesiones ampollares que atribuyeron a una posible varicela. Se ingresa nuevamente con el diagnóstico de un eritema multiforme mayor, y se utilizó altas dosis de esteroides en los primeros días, y se incorporó el intacglobín a partir del quinto día, con la disminución del esteroide y una satisfactoria evolución. Esta es una alternativa que requiere de más trabajos que la avalen como modalidad terapéutica.

**Palabras clave:** síndrome Stevens-Johnson, intacglobin, esteroides.

---

#### ABSTRACT

Stevens-Johnson's Syndrome is a serious muco-cutaneous reaction. We present a case treated with steroids and Intacglobine. A patient aged 22 years was admitted to the hospital with the diagnosis of leptospirosis and he was treated with penicillin and metamizole. At the time of discharge some ampullar lesions were observed

that were considered a possible chicken pox. He was admitted again with a diagnosis of Major Multiform Erythema, using high doses of steroids for the first day, and then Intacglobin was incorporated at the fifth day, with the decrease of steroids doses and satisfactory evolution. This is an alternative requiring more terms endorsing it as a therapeutic modality.

**Key words:** Stevens-Johnson's syndrome, intacglobine, steroids.

---

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una reacción medicamentosa grave y a menudo fatal. Afecta a la piel, las mucosas y ocasionalmente órganos internos.<sup>(1,2)</sup> Para algunos autores se define como eritema multiforme mayor severo,<sup>(3,4)</sup> con participación mucosa y toma visceral. Existe una expresión mayor: la necrólisis epidérmica tóxica (NET).<sup>(5-7)</sup> Se relaciona con factores precipitantes como infecciones, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias malignas, radioterapia, vacunas y múltiples medicamentos.<sup>(2,8)</sup> Alrededor de dos tercios de los casos de SSJ y NET son atribuidos a fármacos en diferentes publicaciones de Francia, Alemania y Estados Unidos, implicando a trimetoprim-sulfametoxazol, hidantoínas, carbamazepina, barbitúricos, fenilbutazona, piroxican, alopurinol aminopenicilinas y el metamizol.<sup>(9,10)</sup>

Recientes estudios han identificado fuerte asociación de HLA específicos a sensibilidad a drogas, ejemplo de ello el HLA-B\*1502 carbamazepina-SSJ/NET y el HLA-B\*15801 al Alopurinol.<sup>(11)</sup> Entre las infecciones por virus, el herpes simple es una causa a tener en cuenta y, con frecuencia, es motivo de recurrencia de la enfermedad.<sup>(12)</sup>

El tratamiento radica en aislamiento y cuidados generales ante un paciente en estado crítico.<sup>(13,14)</sup> Los corticoesteroides sistémicos se emplean en cursos cortos, que se indican para modificar la extensión del proceso inflamatorio, aunque su uso resulta controvertido por sus efectos adversos.<sup>(15,16)</sup> Otros como la plasmaféresis, ciclosporina, ciclofosfamida, anticuerpos monoclonales, factor estimulador de granulocitos, talidomida, N-acetilcisteína, también se han propuesto, pero solo se sustentan en experiencias anecdóticas.<sup>(17-19)</sup> En 1998, Viard et al.<sup>(20)</sup> trataron a diez pacientes con diagnóstico de NET con inmunoglobulina humana intravenosa, observando una resolución de la enfermedad en 24-38 h, y existen reportes de series mayores de diez casos con excelente tolerabilidad y sin toxicidad.<sup>(20)</sup>

La presente investigación se realizó con el objetivo de exponer el uso del intacglobin como terapia coadyuvante en el síndrome Stevens-Johnson, una combinación terapéutica poco divulgada en la literatura nacional.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 22 años, trabajador agrícola y como afición pescador; ingresado con diagnóstico de leptospirosis, con un 1er test de leptospirosis positivo, tratado con penicilina cristalina a dosis de 3bb EV c/6h por cinco días. Al alta, el paciente estaba febril y con lesiones de piel. A pocas horas del egreso, es recibido nuevamente en el hospital con 39.5 OC, vómitos en número de cinco, cefalea intensa, tos seca, falta de aire, malestar general y decaimiento; además, con lesiones de piel en todo el cuerpo y molestias para ocluir los ojos y para deglutir.

APP: No historia de alergia medicamentosa.

Al examen físico:

Mucosas: conjuntival: hiperemia con abundante sufusión.

Oral: sialorrea moderada, mucosa oral erosionada con abundantes costras hemáticas en los labios y en orificios nasales.

Genital: áreas exulceradas con exudación serosa en glande.

Piel: Lesiones eritemato-vesicoampollares en forma de diana, que se distribuyen de manera generalizada respetando palmas y plantas. Las vesicoampollas tienen contenido claro, y la mayoría conservan su individualidad sin sobrepasar 1,5 cm de diámetro. Se observan áreas denudadas, algunas con superficie exudativa, unas cubiertas por costras hemáticas y otras por el techo de la misma vesicoampolla. (Fig.1,2,3)



**Fig.1.** Vesicoampollas en piel de miembros y tronco.



**Fig.2.** Lesiones en mucosas.



**Fig.3.** Áreas denudadas y vesicampollas rotas.

Respiratorio: espontánea, murmullo vesicular disminuido globalmente con estertores ronc y sibilantes diseminados en ambos campos pulmonares. Al segundo día se constató en hemitórax izquierdo crepitantes hasta tercio medio. Se mantuvo con polipnea superficial.

Cardiovascular: ruidos cardíacos taquicárdicos FC: 104 x min. TA: 100/60 mmHg.

Genitourinario: dificultad al orinar, lesiones ampollares y áreas erosionadas en pene y testículos, con exudación blanco-amarillenta a partir del cuarto día. Resto normal.

Complementarios: Hto: 0.35, Leucograma: 12.0 x10<sup>9</sup>, Seg: 0,86, Linf: 0.13, Stab: ,01, Glicemia: 5,8 mmol/L, Gasometría e Ionograma: Alcalosis mixta. Resto complementarios dentro de parámetros normales.

Rx Tórax: infiltrado algodinoso difuso en hemitórax izquierdo, con pinzamiento pleural que evolucionó a lesiones bronconeumónicas extensas en dos tercios superiores.

Test de leptospiras: positivo IgG IgM (Primero) Negativo (Segundo).

El tratamiento incluyó monitoreo de signos vitales, hidratación parenteral con abordaje venoso profundo y corrección de desequilibrio hidroelectrolítico. Cuidados

de mucosa oral con solución salina estéril; en mucosa ocular compresas de solución salina, tetraciclina ungüento y oclusión; fomentos antisépticos con permanganato de potasio 1 x 20 000, protección gástrica, antihistamínicos, antibioticoterapia: Vancomicina (500mg) 2 bb en 200 ml de NaCl 0,9 % EV c/ 12h y ceftazidima (1gr) 2 bb EV c/ 8 horas, dosis inicial de esteroides metilprednisolona (bb 500mg) 2 bb EV al día por tres días, prednisolona 80 mg/día EV por dos días, rebajar a 60mg/día EV por tres días y continuar con vía oral con prednisona (5 mg) 30 mg/día y se rebaja dosis hasta suspender a los 15 días y el intacglobin bb (2,5 gr/50ml) 6bb (15 gramos en 300 ml) diluidos en 500 ml de dextrosa 5 % a durar cinco horas. La primera media hora a durar 40 g/min y luego continuar con 20 g/min. Dosis: 0,2 gr/kg/día por cuatro días a partir del quinto día de iniciado el proceso. Se logró una evolución clínica favorable con mejoría de las lesiones en piel y mucosas, egresó a los 15 días. Al mes del alta sin secuelas. (Fig.4)



**Fig.4.** Evolución a los 30 días del alta.

## DISCUSIÓN

Ante este paciente joven, con múltiples lesiones de piel, en forma de vesicoampollas, áreas denudadas y la toma de tres mucosas; con el antecedente de haber sido medicado con antibióticos del tipo de las penicilinas y analgésicos como la dipirona (metamizol), una reacción medicamentosa (síndrome Stevens –Johnson) constituía el diagnóstico probable.

Las reacciones medicamentosas pueden ocurrir a cualquier edad, aunque los jóvenes constituyen un grupo vulnerable.<sup>(21)</sup> La distinción entre el eritema multiforme (EM) mayor y el síndrome de Stevens-Johnson ha sido controversial.

Sin embargo, se ha aceptado que el SSJ es una forma clínica de gran intensidad del EM mayor y la necrólisis epidérmica tóxica (NTE), una forma superior del SSJ. Cuando el compromiso cutáneo es < 10 % se considera SSJ y > 30 % NET, y e/ 10 %-30 % síndrome de solapamiento SSJ/NET.<sup>(4,5)</sup>

Otros autores plantean que la NET y el SSJ son reacciones de hipersensibilidad que se consideran formas polares clínico-patológicas de una misma entidad, por lo que puede hablarse del complejo SSJ/NET. Por tanto, se sigue aceptando que los pacientes con SSJ/NET constituyen un espectro de la enfermedad con lesiones

similares y distinguibles del eritema EM por su etiología, histología, pronóstico y tratamiento.<sup>(6,20,22)</sup> La importancia de hacer la distinción entre estas dos entidades se debe a que en general el EM no evoluciona a cuadros más graves, a diferencia del SSJ, que potencialmente puede evolucionar a NET, con alta mortalidad cercana al 30 %.<sup>(4)</sup> Si se tiene en cuenta que la extensión afectada en el paciente es más de un 30 %, se trató de una forma grave: NET y la actuación fue encaminada a evitar la muerte. Resulta importante evitar la antibioticoterapia o la analgesia con similares productos farmacéuticos durante el tratamiento a aplicar, por lo que corresponde intentar identificar la etiología en cada evento ocurrido; reportándose en la literatura que cuanto más grave es una reacción, debe ser considerada como inducida por fármacos (50 % SSJ y 80% NET).<sup>(9)</sup>

En cuanto a la terapéutica específica el uso de los corticoesteroides ha sido debatido, aunque se plantea que incrementa la mortalidad por esta afección.<sup>(7)</sup> Su utilización en la actualidad se recomienda en las fases iniciales de la enfermedad, pero no más de una semana.<sup>(23)</sup> Se ha demostrado que la persistencia de esta terapia aumenta el riesgo de infección por su acción inmunosupresora; puede enmascarar los signos precoces de sepsis por su acción antipirética; favorece la aparición de hemorragias intestinales, produce aumento del metabolismo proteico e induce retardo en la cicatrización. De los medicamentos que se emplean en la actualidad están las inmunoglobulinas.<sup>(18,19,23)</sup> Existen reportes de casos procedentes de varios países donde ensayan las inmunoglobulinas: China (2009 y 2010), Estados Unidos (2011) y México (2012), y las dosis oscilan entre 0,2 a 2 g/Kg/día por cuatro a cinco días, con experiencias en más de 50 pacientes por estudio y resultados alentadores.<sup>(20,24-26)</sup>

El uso de la inmunoglobulina es una alternativa importante en el tratamiento de las reacciones medicamentosas graves (SSJ-NET). La apoptosis es uno de los mecanismos involucrados en la génesis de la NET y precede al despegamiento epidérmico. Existe un exceso de la molécula Fas-L que al unirse al receptor Fas del queratinocito desencadena la apoptosis. La inmunoglobulina contiene altas concentraciones de anticuerpo anti FasL por lo que inhibe la unión Fas-FasL en el queratinocito, además de tener la capacidad de bloquear el receptor Fas de los queratinocitos y de modular la respuesta inmunológica desbalanceada.<sup>(23,27,28)</sup> El uso de la inmunoglobulina permite rebajar la dosis de esteroides y evitar los efectos adversos de los mismos. A pesar de su elevado costo resulta más económico que los tratamientos tradicionales considerando la disminución de la estancia hospitalaria de los pacientes, la cual se efectúa habitualmente en una unidad de cuidados intensivos durante un largo período. Los resultados obtenidos por otros especialistas han sido alentadores en el uso de la inmunoglobulina endovenosa (IGIV), con evolución favorable y sin efectos secundarios relevantes.<sup>(20,27,29)</sup>

Según Gatti y colaboradores, la IGIV disminuye los riesgos de mortalidad por NET, pero que no se justifica su uso si se acompaña de alteración de la función renal.<sup>(30)</sup> Ante la gravedad del paciente se optó por la opción terapéutica combinada, con una respuesta rápida, evidenciada a las 24 h de la primera dosis con detención del cuadro y reepitelización rápida a la cuarta dosis. Se precisa de trabajos que avalen la modalidad terapéutica abordada, para estandarizar su dosificación y protocolo de uso. En la literatura nacional se han publicado casos con diagnóstico de EM y de SSJ, pero no existen publicaciones del empleo del intacglobin con ese fin. La experiencia en su uso debe ser divulgada.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1- Téllez Céspedes N, Jacas Portuondo AL, Tablada Robinet ME, López Osorio D, Estrada Ortiz RO. Experiencia trienal en el tratamiento del eritema multiforme. *Medisan* [Internet]. 2008 [citado 15 Ago 2014];12(4). Disponible en: [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol12\\_4\\_08/san09408.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol12_4_08/san09408.htm)
- 2- Fernández O, López E, Gutiérrez M, Hidalgo FJ, García B. Síndrome de Stevens-Johnson inducido por levofloxacin. *Farm Hosp*. 2012;36(1):53-5. Citado en PubMed; PMID: 21514868.
- 3- Valdés VV. Dermatitis y Eritema Multiforme. En: Manzur J, Díaz J, Cortés M. *Dermatología*. 1ra. ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. p. 68-83.
- 4- Zegpi MS, Castillo C, Salomone C. Caso clínico dermatológico. *Rev Chil Pediatr* [Internet]. 2002 [citado 15 Ago 2014];73(6):390-1. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0370-41062002000600007](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062002000600007)
- 5- Wolff K, Johnson RA. *Fitzpatrick's Color Atlas & Synopsis of Clinical Dermatology*. New York: Mc Graw-Hill; 2008.
- 6- Dermatitis por contacto y Erupciones Medicamentosas. En: Andrews. *Dermatología Clínica*. New York: Mc Graw-Hill; 2004. p. 136-7.
- 7- Quiñones Hernández J, Chávez Viamontes JA, Bernárdez Hernández O. Síndrome de Stevens-Johnson: presentación de un caso. *AMC*. 2011;15(3):576-84. Citado en LILACS; Id. 615939.
- 8- Fernández Brizuela EJ, Morales Díaz F. Síndrome de Stevens-Johnson: presentación de un caso. *AMC* [Internet]. 2011 [citado 15 Ago 2014];15(3):600-9. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552011000300017&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1025-02552011000300017&script=sci_arttext)
- 9- Crosi A, Borges González S, Estévez Carrizo F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Med Urug* [Internet]. 2004 [citado 15 Ago 2014];20(3):172-7. Disponible en: [http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1688-03902004000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902004000300002&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- 10- Castro R, Ballona R, Gallosa ME, Febres S, Silva D, Catacora J. Manifestaciones cutáneas de las reacciones adversas a medicamentos: revisión de 41 pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Instituto Especializado de Salud del Niño durante 1995-2003. *Dermatol Pediatr Lat* [Internet]. 2004 [citado 15 Ago 2014];2(1):11-20. Disponible en: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/dpl/v02n01/pdf/a04.pdf>
- 11- Chung WH, Hun SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergol Int* [Internet]. 2010 [citado 15 Ago 2014];59(4):325-32. Disponible en: <http://ai.jsaweb.jp/pdf/059040325.pdf>
- 12- Elgueta-Noy A, Luzoro A, Martínez MJ, León M, Pérez L. Eritema multiforme ampollar extenso asociado a infección por virus herpes simplex. *Rev Argent Dermatol*. 2009;90(4). Citado en LILACS; Id: 634394.

- 13- Sotelo Cruz N, Hurtado Valenzuela JH, Rascón Alcantar A. Síndrome de Stevens-Johnson. Informe de 7 casos. Bol Med Hosp Infant Mex [Internet]. 2005 [citado 15 Ago 2014];628(1):25-32. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-11462005000100005&script=sci\\_arttext](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-11462005000100005&script=sci_arttext)
- 14- Pacheco Álvarez LM, Sánchez Salcedo MA, Sánchez Pacheco DL. Síndrome de Stevens-Johnson. Presentación de 1 caso. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2001 [citado 15 Ago 2014];74(4):240-4. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=s0034-75312001000400008&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=s0034-75312001000400008&script=sci_arttext)
- 15- Redondon P. Erupciones vesico-ampollosas reactivas a fármacos. En: Fonseca E. Dermatología pediátrica. Aula Médica Ediciones; 1999. T. II. p. 659-82.
- 16- Escobar CE. Eritema Multiforme. En: Falabella F. Fundamentos de Medicina. Dermatología. Medellín: IberoAmerica; 2004. p. 94-8.
- 17- Fernández Carmona A, Díaz Redondo A, Olivencia Peña L, Garzón Gómez A, Frías Parejas JC, Ballesteros Martínez JL. Tratamiento de necrólisis epidérmica tóxica con ciclosporina A. Med Intensiva [Internet]. 2011 [citado 15 Ago 2014];35(7). Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569110002780>
- 18- Molgó M, Casasas A, Salasb I. Uso de inmunoglobulina humana intravenosa en la necrólisis epidérmica tóxica. Piel [Internet]. 2001 [citado 15 Ago 2014];16(6):315-8. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0213925101724719>
- 19- Teo L, TaY YK, Liu TT, Kwok C. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: efficacy of intravenous immunoglobulin and a review of treatment options. Singapore Med J. 2012;53(3):220. Citado en PubMed; PMID: 19224081.
- 20- Arca E, Köse O, Erbil AH, Nişancı M, Akar A, Gür AR. A 2-year-old girl with Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. Pediatr Dermatol. 2005;22(4):317-20. Citado en PubMed; PMID: 16060867.
- 21- Sotelo Cruz N. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños. Gac Méd Méx [Internet]. 2012 [citado 15 Ago 2014];148:265-75. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2012/gm123h.pdf>
- 22- Fadeyibi IO, Ademiluyi SA, Ajose FO, Jewo PI, Akinola OI. Severe drug reactions idiosyncratic drug reactions with epidermal necrolysis: A 5-year study. Indian J Plast Surg. 2011;44(3):467-73. Citado en PubMed; PMID: 22279281.
- 23- Yuste M, Sánchez Estella J, Santo JC, Alonso MT, Bordel MT, Gutiérrez JL, et al. Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica tratado con inmunoglobulinas intravenosas. Actas Dermosifiliogr. 2005;96(9):589-92. Citado en PubMed; PMID: 16476303.
- 24- Berrón R, Espinosa F, Márquez M, Sainos A, Marfil J, Selva J et al. Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. Rev Alergia México [Internet]. 2005 [citado 15 Ago 2014];52(1):42-50. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revalmex/ram-2005/ram051g.pdf>



25- Chen J, Wang B, Zeng Y, Xu H. High-dose intravenous immunoglobulins in treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patients: a retrospective study of 82 cases. *Eur J Dermatol*. 2010;20(6):743-7. Citado en PubMed; PMID: 20952352.

26- Yang Y Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. *Int J Dermatol*. 2009;48(10):1122-8. Citado en PubMed; PMID: 19775409.

27- Anthony RM1, Kobayashi T, Wermeling F, Ravetch JV. Intravenous gammaglobulin suppresses inflammation through a novel TH2 pathway. *Nature*. 2011;475(7354):110-3. Citado en PubMed; PMID: 21685887.

28- Gómez Puerta JA, Cucho Venegas M, Cervera segura R, Font Franco J. Inmunoglobulinas endovenosas en las enfermedades autoinmunes sistémicas. *Rev Clín Esp [Internet]*. 2003 [citado 15 Ago 2014];203(11):548-54. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014256503713526>

29- Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):995-1003. Citado en PubMed; PMID: 22169256.

30- Gatti CF, Rodríguez MC, Cha DM, Barquín MA. Necrosis epidérmica tóxica inducida por lamotrigina. Tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. *Med Cutan Iber Lat Am [Internet]*. 2003 [citado 15 Ago 2014]; 31 (3):182-6. Disponible en: <http://www.medcutan-ila.org/images%5Cpdf/articulos/2003/3/pdf/03-019.pdf>

Recibido: 31 de agosto de 2014.  
Aprobado: 18 de septiembre de 2014.

*Meilyn Fernández Martori*. Policlínico Universitario Carlos J. Finlay. Calle Maceo No. 195. Colón. Matanzas, Cuba. Correo electrónico: [fmeilin.mtz@infomed.sld.cu](mailto:fmeilin.mtz@infomed.sld.cu)

## **CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO**

Fernández Martori M, Seara Govea Y, Rodríguez Mesa L, Perera Calderín A. Reacción medicamentosa grave. Terapéutica combinada con intacglobin. Presentación de un caso. *Rev Méd Electrón [Internet]*. 2014 Oct [citado: fecha de acceso];36 Supl 1. Disponible en: <http://www.revmatanzas.sld.cu/revista%20medica/ano%202014/supl1%202014/tema10.htm>