

## Metformín en el control clínico-metabólico de mujeres de edad mediana con hígado graso no alcohólico

Metformin in clinical-metabolic control of middle-aged women with non alcoholic fatty liver disease

**MSc. Ernesto Canciano Chirino, MSc. Idalma Ramos Junco, MSc. Nancy Silva Vásquez, MSc. Mariluz Chirino Pacheco, Lic. Elio León López**

Policlínico Docente Comunitario "Ismael Rodríguez Ramos". San Antonio de los Baños. Artemisa, Cuba.

### RESUMEN

**Introducción:** el hígado graso no alcohólico (HGNA) alcanza prevalencias inciertas en la mujer de edad mediana, con escasas alternativas farmacológicas disponibles.

**Objetivos:** realizar un estudio para demostrar efectividad del metformín en el control clínico-metabólico de mujeres en edad mediana con HGNA en el municipio San Antonio de los Baños, provincia Artemisa desde enero 2009 hasta septiembre 2011. Se analizó control de hipertensión arterial según tiempo de evolución, índice de masa corporal (IMC)/relación cintura cadera (CC), niveles sanguíneos de colesterol y triglicéridos, evolución ultrasonográfica final.

**Métodos:** ensayo de uso de medicamentos triple ciego seleccionando por una lista de números random 200 mujeres entre 40-59 años con diagnóstico ecográfico de HGNA divididas por sorteo en 2 grupos de 100: A (usaron metformín) y B (tratamiento convencional).

**Resultados:** predominaron las hipertensas (60,5 %), con mayor número de controladas usando metformín (59,7 %) sin importar tiempo de evolución de HTA, ( $p = 0,02$  Z). Del total, 45,5 % tuvo IMC aumentado y 59,5 % con índice cintura/cadera  $> 0,85$ ; en A el 56 % estuvo normopeso con aumento de CC y pobre correlación lineal entre variables (0,3). Colesterol y triglicérido tuvo mayor variabilidad en las tratadas con metformín. Del grupo A, 69 % mejoró por ultrasonido ( $z = 2,49$   $p = 0,02$ ), sin diferencias significativas entre clases.

Reducción absoluta de riesgo (RAR) fue 0,2 (IC 0,1-0,6), la reducción relativa de riesgo RRR de 0,5 (IC 0,35-0,52) y el número necesario de pacientes a tratar (NNT) de 5 (IC 4,8-5,6).

**Conclusiones:** el metformín mejoró las características ultrasonográficas del HGNA ayudó en el control metabólico y de las cifras tensionales en mujeres en edad mediana, por lo que elevó su calidad de vida.

**Palabras clave:** hígado graso, edad mediana, mujeres, metformín.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) reaches uncertain prevalence in middle-aged women, with few drug options available.

**Objectives:** to conduct a study to demonstrate effectiveness of metformin in clinical and metabolic control in middle-aged women with NAFLD in the municipality of San Antonio de los Baños, Artemisa province from January 2009 to September 2011. It was analyzed hypertension control according to the development time, body mass index (BMI)/waist-hip ratio (CC), blood levels of cholesterol and triglycerides, final ultrasonographic evolution.

**Methods:** test of triple-blind medication use. It was selected a list of random numbers of 200 women between 40-59 years, with ultrasound diagnosis of NAFLD. They were divided into two groups of 100 by lot: A (women who had metformin) and B (conventional treatment).

**Results:** hypertensive patients prevailed (60.5 %), 59.7 % had controlled hypertension using metformin, regardless of duration of hypertension ( $p = 0.02$  Z). Out of the total, 45.5 % had increased BMI and 59.5 % had waist-hip ratio  $> 0.85$ . in group A , 56 % was normal weight with increased waist-hip ratio and poor linear correlation between variables (0.3). Cholesterol and triglyceride had greater variability in those treated with metformin. In group A, 69 % improved by ultrasound ( $z = 2.49$   $p = 0.02$ ), with no significant differences between classes. Absolute risk reduction (ARR) was 0.2 (CI 0.1-0.6), relative risk reduction RRR was 0.5 (CI 0.35 to 0.52) and the number of patients needed to treat (NNT) was 5 (CI 4.8 to 5.6).

**Key words:** fatty liver, middle-aged, women, metformin.

---

## INTRODUCCIÓN

Hígado graso no alcohólico (HGNA) se asocia con los distintos factores de riesgo cardiovascular presentes en el síndrome metabólico (SM), lo que ha sugerido su incorporación como factor hepático que define tan temido síndrome.<sup>1-3</sup> En Estados Unidos la prevalencia de HGNA se ha multiplicado en relación con la epidemia de obesidad,<sup>4</sup> no se encontraron estudios en la literatura revisada, que particularicen en la evolución de dicha hepatopatía grasa en mujeres de edad mediana, grupo de alto riesgo e incidencia de complicaciones cardiovasculares.<sup>5,6</sup>

El enfoque terapéutico del HGNA debe dirigirse sobre 4 aspectos: disminuir el flujo de ácidos grasos libres al hígado, proteger al hepatocito de mecanismos oxidativos, evitar elementos hepatotóxicos conocidos y tratar factores asociados.

Las modificaciones del estilo de vida, el uso de fenofibratos, glitazonas y vitamina E han constituido elementos con efectividad variable en relación con la pobre adhesión terapéutica,<sup>7-9</sup> el metformín constituye una valiosa opción por su conveniencia, seguridad y bajo costo, sin existir evidencias científicas que contraindiquen su uso en mujeres no diabéticas de edad mediana con hígado graso no alcohólico; no obstante su efectividad ha sido demostrada en otros grupos poblacionales al compararlo con medicamentos más novedosos,<sup>10</sup> lo cual deja una brecha para estudios de uso de medicamentos que particularicen en mujeres de edad mediana teniendo en cuenta su disponibilidad actual .

Las cubanas en edad mediana representan alrededor del 12,2 % de la población general y el 24,4 % de la población femenina con un esperanza de vida de 80,02 años, constituyendo este período el de mayor riesgo por la coexistencia de los múltiples factores que integran el SM lo cual incluye el HGNA. En San Antonio de los Baños las mujeres de edad mediana ocupan casi el 20 % del total poblacional con elevada prevalencia del Síndrome metabólico y su componente hepático, por lo que se necesita con urgencia una estrategia farmacológica efectiva, conveniente, segura y barata capaz de mejorar su pronóstico y calidad de vida.

Se realizó una investigación en el municipio San Antonio de los Baños, provincia Artemisa desde enero de 2009 - septiembre de 2011, para contrastar evolución clínica-metabólica empleando metformín *versus* tratamiento habitual, en mujeres de edad mediana con diagnóstico de HGNA. Se evaluaron en ambos grupos las siguientes variables: control de hipertensión arterial según tiempo de evolución, índice de masa corporal (IMC) /relación cintura cadera (CC), niveles sanguíneos de colesterol y triglicéridos, más evolución ultrasonográfica final.

## MÉTODOS

**Tipo de investigación:** Ensayo de Uso de Medicamentos (EUM) analizando consecuencias prácticas de la utilización de los medicamentos, triple ciego, realizado en paralelo. **Población:** mujeres entre 40-59 años atendidas en consulta de Medicina Interna durante el período a investigar. La muestra se calculó para un estudio de contraste de hipótesis que comparó proporciones según la mejoría ultrasonográfica final; se conocía por estudios previos revisados<sup>9</sup> que la eficacia habitual del fármaco estaba alrededor del 43 %, se consideró relevante la mejoría de aparecer en más del 60 % del grupo que usó metformín. Se prefijó nivel de riesgo en 0,05 y poder estadístico del 80 %, para una muestra final de 200 pacientes.

**Criterios de inclusión:** féminas entre 40-59 años con criterios ultrasonográficos de HGNA y consentimiento ético positivo a participar. **Exclusión:** diabéticas, bebedoras de más 20 g/día de alcohol, antecedentes personales de hepatopatías agudas o crónicas, historia de menopausia precoz o artificial, alergia al metformín. **Criterio de salida:** presencia de efectos adversos al medicamento no tolerados por la paciente, o hipertransaminasemia persistente por más de 2 meses.

Por muestreo aleatorio simple a través de una lista de números random se seleccionaron 200 pacientes con diagnóstico ecográfico de HGNA, que se dividieron por sorteo en 2 grupos de 100 pacientes cada uno: Grupo A (empleó metformín) y B con tratamiento habitual. La dosis de metformín comenzó con 500 mg que se

aumentó progresivamente hasta una media de 1 500 mg vía oral, dividida cada 8 h. El grupo B llevó tratamiento higiénico dietético y de los factores de riesgo asociados.

A todas las estudiadas se les realizaron dosificaciones plasmáticas de TGP/TGO más colesterol y triglicéridos trimestral, con la misma frecuencia se midió tensión arterial clasificándose como no controladas aquellas con al menos 2 cifras anuales mayores o iguales a 140/90 mmHg, tiempo de evolución de HTA se dividió en mayor o menor de 5 años. Se calculó IMC (peso (Kg)/ talla  $m^2$ ) cada 3 meses dividiéndose al final en: normal 18,5-25 Kg./ $m^2$ , sobrepeso 25,9-29,9 Kg./ $m^2$  y obesa > de 30 Kg./ $m^2$ . Se recogió con igual período mediciones de cintura y cadera, la relación CC se consideró aumentada si > 0,85.<sup>11</sup>

**Enmascaramiento:** el sorteo para seleccionar cada grupo (A o B) se realizó con sobres numerados, asignándole un número a cada paciente, aparecían en una lista sus nombres numerados en orden según entraban en la investigación hasta completar 200 (mono ciego), las planillas de recolección de datos no aclaraban nombre ni grupo (doble ciego), así quienes analizaron los datos no supieron en qué grupo estuvo cada paciente (triple ciego).

Se entrenaron 2 especialistas en Imaginología quienes con un equipo ALOKA 123 realizaron un primer ultrasonido hepático diagnóstico que fue repetido cada 6 meses, el diagnóstico de HGNA se basó en los criterios de ecorefrigencia, establecidos al comparar la ecoestructura hepática con la renal u esplénica. Se informó de acuerdo al tamaño del área afectada y de la ecogenicidad como: aumento discreto, moderado y marcado. La variable "dura" analizada fue evolución ultrasonográfica, siempre y cuando la paciente transitara de una categoría superior a una menor sin tener en cuenta la mejoría de los otros objetivos clínico metabólicos. Se realizó análisis por intención de tratar y se determinaron pérdidas por seguimiento en ambos grupos, aunque solo se mencionan las del grupo A en los resultados por ser poco significativas en el otro grupo.

Se calculó desviación estándar (S) y varianza ( $S^2$ ) de los valores de colesterol y triglicéridos resumiendo variables cuantitativas, se usó como referencia 5,2 mmol/y 1,81 mmol/L respectivamente, ajustando trigliceridemia para el análisis estadístico de covarianza atendiendo a otras variables que pudieran afectar los resultados.

Se determinó Prueba de hipótesis para analizar proporciones de hipertensas controladas (estadígrafo Z), más coeficiente de Pearson para correlacionar IMC e CC en ambos grupos.

El test de *McNemar* para variables cualitativas, la reducción relativa (RRR) y absoluta de riesgo (RAR) más el número necesario de pacientes a tratar (NNT) se utilizaron en el análisis de efectividad terapéutica, empleando la media de los mejorados ultrasonográficamente en ambos grupos.

Se prefijó un intervalo de confianza (IC) del 95 %, nivel de significación ( $\alpha = 0,05$ ) y  $n-1$  grados de libertad según cada estadígrafo en particular. Se creó una base de datos en EXCEL, procesando los mismos con el Paquete *STATISTIC V 6*. Se recogió la información a través entrevistas dirigidas y se plasmó en planillas de recolección de datos creadas a fin con la investigación.

Se contó con el consentimiento ético previamente informado verbal y por escrito positivo de cada paciente en participar, según lo plantea la declaración de Helsinki.<sup>12</sup> No se declara aprobación de la investigación por el Centro Nacional de Ensayos Clínicos (CNEC) por ser esta un EUM y no un Ensayo Clínico.

## RESULTADOS

Significativo resultó el total de hipertensas (60,5 %) para un 64,4 % de ellas con más de cinco años de evolución. El mayor número de mujeres con la hipertensión arterial controlada usó metformín (59,7 %), contrario al grupo B (65,5 % de no controladas) sin importar el tiempo de evolución de la HTA (66,6 % por encima de 5 años). La prueba de hipótesis para el grupo A aceptó  $H_0$  ( $p < 0,05$ ) no existió asociación estadística sustantiva entre control de las cifras tensionales y tiempo de evolución de HTA, en tratadas con metformín (tabla 1).

**Tabla 1.** Control de la HTA según tiempo de evolución, en mujeres de edad mediana con HGNA (hígado graso no alcohólico) tratadas con 2 esquemas terapéuticos

| Control HTA    | Tiempo de evolución |           |                  |          | Total (%) |  |
|----------------|---------------------|-----------|------------------|----------|-----------|--|
|                | Grupo A (n = 63)    |           | Grupo B (n = 58) |          |           |  |
|                | < 5 años            | > 5 años  | < 5 años         | > 5 años |           |  |
| No controladas | 9                   | 17        | 13               | 25       | 64 (52,8) |  |
| Controladas    | 12*                 | 25**      | 9                | 11       | 57 (47,1) |  |
| Total (%)      | 21 (33,3)           | 42 (66,6) | 22 (37,9)        | 36 (62)  | 121       |  |

\*  $p = 0,03$ .

\*\*  $p = 0,002$  para una prueba de hipótesis Z.

En la tabla 2 se observa que el 45,5 % de las estudiadas presentó IMC aumentado, un 59,5 % de ellas con gran índice cintura/cadera (ICC). Aunque se alcanzó un IMC normal en 56 % de las féminas del Grupo A, el mayor número de pacientes con ICC aumentado en este grupo se obtuvo también en dicha clase. El coeficiente de correlación de Pearson fue de 0,3 (Grupo A) y 0,4 (Grupo B), con pobre correlación entre evolución del IMC y del ICC en ambos grupos; aunque la varianza entre grupos, de acuerdo al IMC tuvo mayor variabilidad para las tratadas con metformín (43,4 IC 39,3 45,8).

Los niveles plasmáticos de colesterol y triglicéridos presentaron mayor variabilidad en las pacientes del Grupo A disminuyendo sustancialmente después del 2do. mes de tratamiento (tabla 3), aunque para demostrarlo en cuanto a la trigliceridemia fue necesario realizar el análisis de covarianza "corregida" para la edad, en aras de no afectar los resultados.

**Tabla 2.** Evolución del índice de masa corporal atendiendo al índice cintura/cadera, en mujeres de edad mediana con HGNA tratadas con 2 esquemas terapéuticos

| ICC       | Grupo A (IMC) |           |        | Grupo A (IMC) |           |        | Total |
|-----------|---------------|-----------|--------|---------------|-----------|--------|-------|
|           | Normal        | Sobrepeso | Obesas | Normal        | Sobrepeso | Obesas |       |
| Normal    | 31            | 16        | 7      | 11            | 8         | 8      | 81    |
| Aumentado | 25            | 18        | 3      | 32            | 23        | 18     | 119   |
| Total     | 56            | 34        | 10     | 43            | 31        | 26     | 200   |

**Tabla 3.** Comportamiento de los niveles sanguíneos de colesterol y triglicéridos en mujeres de edad mediana con HGNA tratadas con 2 esquemas terapéuticos

| Niveles       | Grupo A       |               | Grupo B       |               |
|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|               | Inicio S (IC) | Final S (IC)  | Inicio S (IC) | Final S (IC)  |
| Colesterol    | 6,8 (6,4-7,2) | 4,3 (3,8-4,5) | 7,2 (6,8-7,5) | 7,0 (6,8-7,2) |
| Triglicéridos | 3,0 (2,8-3,5) | 2,0 (1,8-2,3) | 3,2 (3,5-4,2) | 3,0 (2,9-3,3) |

Un 69 % de las tratadas con metformín tuvo franca mejoría ultrasonográfica, sin diferencias estadísticamente significativas entre clase discreta y marcada. La media de los mejorados en el Grupo A fue 0,69, y 0,26 en el Grupo B. El valor del test de *McNemar* con prueba de corrección de continuidad aplicada fue sustantivo en el grupo A [ $z = 2,49$  ( $p = 0,02$ )] comparado con el B [ $(z = 4,49$  ( $p > 0,05$ ))], ello junto al resultado del RAR (0,2 IC 0,1-0,6) del RRR (0,5 IC 0,35-0,52) y el NNT (5 IC 4,8-5,6) obtenido en dicho grupo demuestran una efectividad del metformín para nada despreciable (tabla 4).

El análisis por intención de tratar identificó cinco pacientes del grupo A que hubo que disminuirle la dosis por la presencia de efectos adversos menores, y no requirieron tratamiento médico más otras 7 que suspendieron el tratamiento. Las pérdidas por seguimiento fueron 3 pacientes, una por abandono al tratamiento y 2 por traslado domiciliario.

**Tabla 4.** Evolución ultrasonográfica final en mujeres de edad mediana con HGNA tratadas con 2 esquemas terapéuticos

| Ultrasonograma | Grupo A  |          |         | Grupo B  |          |         |
|----------------|----------|----------|---------|----------|----------|---------|
|                | Discreto | Moderado | Marcado | Discreto | Moderado | Marcado |
| Inicio         | 34       | 26       | 40      | 28       | 34       | 38      |
| Al año         | 22       | 18       | 29      | 9        | 11       | 6       |

## DISCUSIÓN

Aunque metformín no es un medicamento antihipertensivo, con anterioridad otros autores<sup>13</sup> han intentado demostrar este efecto en pacientes diabéticos tipo II, sus resultados son poco alentadores en respuesta a: daño macrovascular, retención hidrosalina y escaso apego a tratamiento en pacientes polimedicados. Sin embargo metanálisis que particularizan en mujeres con síndrome de ovario poliquístico (SOP) destacan que metformín potencializa la eficacia de los fármacos antihipertensivos sin tener en cuenta tiempo de evolución de la HTA, en respuesta a la mejoría del fenómeno de insulinorresistencia (IR),<sup>14</sup> además de disminuir el daño al endotelio carotídeo asociado a HGNA ya presente desde la adolescencia<sup>15</sup> que solo puede demostrarse empleando criterios de selección muy estrictos con herramientas de selección muestral costosas que en opinión de este autor compiten contra la validez externa de la investigación.

Los resultados no se pueden contrastar por no encontrar en la literatura revisada ensayos clínicos que evalúen efectividad farmacológica en la hipertensa no diabética de edad mediana, aunque autores nacionales<sup>16</sup> hablan de pobre apego a tratamiento no farmacológico, depresión e intensidad aumentada de los síntomas climatéricos relacionados con HTA en este grupo poblacional.

Un estudio aleatorizado en 150 mujeres con IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>,<sup>17</sup> evaluó el efecto de la sibutramina, del metformín o del orlistat durante 6 meses. En todos los grupos disminuyó el peso, la circunferencia de la cintura y el IMC en forma significativa. Estos autores analizaron como variable principal el control de los niveles plasmáticos de glicemia con varios medicamentos, la edad media de las estudiadas fue de 36,6 años, es decir, no estaban en el período mediano de la vida. Indudablemente metformín en la presente investigación disminuyó el IMC en no diabéticas coincidiendo con otros autores,<sup>18</sup> no sucedió lo mismo con el fenómeno de distribución central de las grasas, proceso que responde a múltiples factores: variación de los niveles hormonales, fenotipo femenino, alimentación, edad de presentación de la menopausia, genética, nivel de actividad física, entre otros imposibles de controlar por su número al diseñar una investigación.

*Uygun y otros*<sup>19</sup> reportan un 52 % de mejoría ultrasonográfica en pacientes con HGNA tratados con metformín y un 17,6 % en el grupo control al que administraron tratamiento dietético con restricción de lípidos y de calorías (*OR* efectos fijos 5,25; IC del 95 %: 1,09 a 25,21). Aunque su muestra fue pequeña (n=36) y emplearon la biopsia hepática como "prueba de oro" para controlar sus resultados, estos son muy similares a los aquí obtenidos al comparar eficacia entre grupos. En esta obra no se empleó la histopatología como prueba de referencia, por ser su indicación cada día más discutida en la comunidad científica especializada.<sup>20</sup>

Metformín constituye una opción farmacológica en el control metabólico, de las cifras tensionales y de la evolución ultrasonográfica del hígado graso no alcohólico de la mujer en edad mediana no diabética, con franca mejoría de su calidad de vida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abdelmalek MF, Diehl AM. Nonalcoholic fatty liver disease as a complication of insulin resistance. *Med Clin North Am.* 2007; 91:1125-49.
2. Singh SP. Non-alcoholic fatty liver disease: the unfolding monster? *J Gastroenterol Hepatol.* 2006; 21:199-201.
3. Kim CH, Younossi ZM. Nonalcoholic fatty liver disease: a manifestation of metabolic syndrome. *Cleve Clin J Med.* 2008; 75(10):721-8.
4. Targher G, Arcaro G. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of cardiovascular disease. *Atherosclerosis.* 2007; 191:235-40.
5. González Merlo J. Menopausia y Climaterio. La Habana: Ed. Ciencias Médicas; 2007. p. 151.
6. Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz N. Women and ischemic heart disease. Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 54: 1561-75.
7. Harrison SA, Day CP. Benefits of lifestyle modification in NAFLD. *Gut* 2007; 56: 1760-9.
8. Forcheron F, Abdallah P, Basset A, del Carmine P, Haffar G, Beylot M. Nonalcoholic hepatic steatosis in Zucker diabetic rats: spontaneous evolution and effects of metformin and fenofibrato. *Obesity.* 2009; 17(7):1381-9.
9. Bugianesi E, Gentilcore E, Manini R. A randomized controlled trial of metformin versus vitamin E or prescriptive diet in nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100: 1082-90.
10. De Abajo FJ. Fundamentos de los ensayos clínicos. En: Carvajal A (ed) Farmacoepidemiología. Valladolid: Universidad de Valladolid; 1993. p. 83-105.
11. Pérez Piñero J, Martínez Morales MA, Sarmiento Leyva M. Escala climatérica como instrumento para la clasificación de la severidad del síndrome climatérico. En: Artiles Visbal L, Navarro Despaigne D, Manzano Ovies BR. Climaterio y menopausia. Un enfoque desde lo social. La Habana: Editorial Científico Técnica; 2007. p .501-12.
12. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2003 Dec 20; 284(23):3043-5.
13. Vilar L, Canadas V, Arruda MJ, Arahata C, Agra R, Pontes L, et al. Comparasion of metformín, gliclazide MR or rosiglitazone in monotherapy an in combination for type 2 Diabetes. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2010; 54(3):311-8.
14. Moran LJ, Misso ML, Wild RA, Norman RJ. Impaired glucose tolerance, type 2 diabetes and metabolic syndrome in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2010; 16: 347-63.
15. Caserta CA. Cardiovascular Risk factors, nonalcoholic fatty liver disease, and carotid artery intima-media thickness in adolescent Population in Southern Italy. *Am J Epidemiol.* 2010; 171:1195-202.

16. Botell ML, Sarría TD, Piñero JP. Síndrome climatérico, hipertensión arterial y factores de riesgo ateroscleróticos. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2006; 32(1).
17. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. The New England Journal of Medicine. 2007; 355: 2427-43.
18. Gusler G, Gorsline J, Levy G, Zhang SZ, Weston IE, Naret D. Pharmacokinetics of metformin gastric-retentive tablets in healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2006; 41: 655- 61.
19. Uygun A, Kadayifci A, Isik AT, Ozgurtas T, Deveci S, Tuzun A, et al. Metformin in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. Alimentary Pharmacology & Therapeutics. 2004; 19(5): 537-44.
20. Carey E, Carey WD. Noninvasive test for liver disease, fibrosis, and cirrhosis: Its liver biopsy obsolete? Clevel Clinic Journal of Medicine. 2010; 77(8): 519-27.

Recibido: 10 de abril de 2012.

Aprobado: 25 de abril de 2012.

*Ernesto Canciano Chirino.* Policlínico Docente Comunitario "Felipe Ismael Rodríguez Ramos". Calle 72 Final. San Antonio de los Baños. Artemisa, Cuba. Correo electrónico: [ecanciano@infomed.sld.cu](mailto:ecanciano@infomed.sld.cu). Teléfono: 047-362501.