

## Respuesta ósea al tratamiento con bisfosfonatos, experiencia en la Clínica de Climaterio y Osteoporosis

### Bone response to treatment with bisphosphonates, experience in the Climaterium and Osteoporosis Clinic

Daysi Antonia Navarro Despaigne, Tatiana Mili Alfonso

Instituto Nacional de Endocrinología (INEN). La Habana, Cuba.

---

#### RESUMEN

**Introducción:** el tratamiento con bisfosfonatos es efectivo para prevenir las fracturas por fragilidad.

**Objetivos:** describir la respuesta ósea al tratamiento con bisfosfonatos en mujeres de edad mediana con osteoporosis, y factores clínicos relacionados con ella.

**Métodos:** estudio retrospectivo que incluyó el total de mujeres con edades entre 40-59 años con osteoporosis atendidas en la Clínica de Climaterio y Osteoporosis entre 2005 y 2010, que cumplieron tratamiento con alendronato de sodio (70 mg/sem) o ibandronato de sodio (150 mg/mensual) por más de 1 año, y que se realizaran densitometrías anuales. Se consideró respuesta ósea favorable (no pérdida de la densidad mineral ósea, ni nuevas fracturas); y no favorable (si hubo pérdida de la densidad mineral ósea y/o nueva fractura). Como factores asociados se destacan: la edad, el color de piel, los antecedentes familiares y personales de osteoporosis, el tabaquismo, el tiempo de vida reproductiva, la etapa del climaterio y el tipo de bisfosfonatos. Se utilizó distribución de frecuencias promedio y desviación estándar, y para identificar asociación prueba U Mann Whitney con ( $p < 0,05$ ) para significación estadística.

**Resultados:** utilizaron alendronato 53 pacientes, tres ibandronato y en 12 alendronato+ibandronato. El 98,5 % mantuvo tratamiento entre 3 y 5 años. El 86,7 % (59/68) tuvo respuesta favorable, y como factores relacionados: ausencia de familiares con osteoporosis, la lactancia materna y recibir alendronato; la respuesta no favorable se dio en 9/68, y ocurrió en mujeres con tabaquismo, que tenían familiares con osteoporosis y que recibieron ibandronato (8/9).

**Conclusiones:** se confirma utilidad del alendronato para preservar la masa ósea en columna lumbar.

**Palabras clave:** climaterio; osteoporosis; bisfosfonatos; edad mediana; posmenopausia.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** treatment with bisphosphonates is effective to prevent bone fractures due to fragility.

**Objectives:** to describe the bone response to bisphosphonate treatment in middle aged women with osteoporosis and some clinical factors related to it.

**Methods:** retrospective study covering the total number of women aged 40-59 years with osteoporosis, who were seen at the climaterium and osteoporosis clinic from 2005 to 2010 and treated with alendronate (70 mg a week) or ibandronate (150 mg a month) for over a year and who underwent annual densitometries. Bone response was considered as favorable when there was no loss of bone mineral density nor new fractures, and unfavorable when there was loss of bone mineral density and/or new fractures occurred. The most important associated factors were age, race, family and personal history of osteoporosis, smoking, time of reproductive life, the phase of climaterium and the type of bisphosphonates taken. Average frequency distribution and standard deviation were used along with U Mann Whitney test with ( $p < 0.05$ ) for statistical significance to establish associations.

**Results:** alendronate was taken by 53 patients, ibandronate by three and the combination of alendronate and ibandronate by 12 patients. In the sample 98.5 % adhered to treatment for 3 to 5 years. Favorable bone response was seen in 86.7 % (59 out of 68) and the related factors were no family history of osteoporosis, breastfeeding and taking alendronate. Unfavorable response was seen in 9 out of 68 and occurred in smoking women who had family history of osteoporosis and took ibandronate (8 out of 9).

**Conclusions:** usefulness of alendronate is confirmed to preserve bone mass in lumbar column.

**Keywords:** climaterium; osteoporosis; bisphosphonate; middle age; postmenopause.

---

## INTRODUCCIÓN

La mayor supervivencia femenina es un hecho de relevancia sociocultural, que tuvo su máxima expresión en el siglo XX, momento en el que la esperanza de vida de la mujer aumentó entre 25 y 35 años, sobre todo, en los países occidentales. En 1990 había 467 millones de mujeres posmenopáusicas en el mundo, para el año 2020 se espera aumente a 1 200 millones.<sup>1-3</sup> Cuba, hoy día, está entre los países más envejecidos de Latinoamérica y son las mujeres el grupo con mayor longevidad.<sup>4</sup>

---

La osteoporosis (Op) es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, su presencia aumenta la fragilidad del hueso, y como consecuencia, incrementa el riesgo de fractura,<sup>3-6</sup> su frecuencia es mayor en la mujer a partir de la menopausia, y en ambos sexos en mayores de 65 años. Las estimaciones actuales de su prevalencia calculan a nivel mundial, que el número de mujeres afectadas es de aproximadamente 200 millones,<sup>3</sup> cifras que podrán aumentar, sobre todo, en poblaciones provenientes de países en vías de desarrollo.<sup>3</sup> En Cuba no se tienen datos al respecto, aunque al menos en La Habana cada día ocurre una fractura por fragilidad.<sup>4</sup>

El tratamiento para la Op tiene como objetivo prevenir fracturas, para lo cual se necesita retardar o detener el proceso de pérdida ósea, y minimizar el riesgo de caídas. Hoy día se dispone de fármacos que han demostrado su eficacia para disminuir el riesgo de fractura, y de guías clínicas que permiten ajustar los tratamientos de un modo eficaz,<sup>5-11</sup> tomando como criterio fundamentalmente la adherencia al tratamiento.<sup>12</sup> Entre esos fármacos están los bisfosfonatos (BPS), que logran reducir el riesgo de fractura entre 40-65 %, cuando se toman de manera continua (adherencia) durante un período que oscila entre 3 y 5 años.<sup>8,9,12,13</sup>

En nuestro medio, aunque se emplean los BPS, no hemos encontrado reportes con la experiencia de su uso, lo que, unido al hecho de contar desde el año 2005 en la Clínica de Climaterio y Menopausia (ClimOs) del INEN con un protocolo de tratamiento para la Op posmenopáusica que incluyó el uso de BPS, y que el acceso a esos fármacos se realiza mediante resolución ministerial individual, consideramos pertinente mostrar los resultados del citado protocolo. El objetivo es describir la respuesta ósea al tipo de BPS utilizado y la influencia de factores clínicos sobre esta.

## MÉTODOS

Estudio retrospectivo que incluyó las historias clínicas codificadas como Op, y que cumplieran los criterios siguientes: paciente femenina, edad al inicio del tratamiento entre 40 y 59 años, diagnóstico de Op primaria posmenopáusica, que recibieran tratamiento con alendronato de sodio (ALEN) (70 mg/sem) o ibandronato de sodio (IBAN) (150 mg/mensual) de manera continua por al menos 1 año, y que se realizaran densitometrías anuales. Los criterios de exclusión fueron: historias clínicas de mujeres con Op primaria que hubieran recibido tratamiento con terapia hormonal de reemplazo u otro medicamento para la Op previamente, así como mujeres con Op secundaria.

De cada historia se extrajeron los datos siguientes: a) edad actual al inicio del tratamiento, b) color de piel, c) antecedentes familiares de Op, d) antecedentes personales de fractura por Op, e) tabaquismo, f) lactancia materna por periodo mayor de 6 meses, g) tiempo de vida reproductiva (diferencia entre la edad de la menopausia y la edad de la menarquía), h) etapa del climaterio (perimenopausia o posmenopausia), e i) tipo de bisfosfonato utilizado.

Para describir la respuesta al tratamiento como criterio principal se empleó el cambio en la densidad mineral ósea (DMO) expresada en g/cm<sup>2</sup> en columna lumbar. Se interpretó como respuesta favorable el incremento o no modificación de la DMO sin nuevas fracturas; y como respuesta no favorable, la presencia de fracturas por fragilidad durante el período de tratamiento, o si ocurrió disminución de la DMO. El incremento o disminución del DMO es la diferencia entre la última determinación registrada y el valor anterior, y se consideró como significativo

cuando fue mayor o menor del cambio significativo mínimo (csm). Este último fue de  $0,109 \text{ g/cm}^2$  (IC 95 %), y se calculó a partir del coeficiente de variación del equipo de densitometría (0,06-1,82).<sup>14</sup>

La DMO se obtuvo mediante absorciometría dual de rayos X (DXA) de columna lumbar (L1-L4), con el de equipo LEXXO. Según protocolo, estas fueron realizadas anualmente. Se emplearon, en la descripción del grupo, estadígrafos de tendencia central: frecuencias, promedio y desvío estándar. Según respuesta al tratamiento, se identificaron dos grupos de pacientes. Para establecer diferencias entre ellos se utilizó la Prueba U Mann Whitney, y se trabajó para un nivel de confianza de 95 %, prefiriéndose una región crítica o de rechazo de 0,05, asociada al valor de probabilidades  $p < 0,05$ , para la significación estadística.

La investigación fue retrospectiva; no obstante, a todas las pacientes que recibieron los BPS se les explicaron los beneficios y efectos indeseables de estos, se solicitó su compromiso de asistir a las consultas y se realizaron los complementarios indicados. De no aceptar el tratamiento, se continuó brindando la atención médica con igual calidad. Como limitación del estudio se señala el sesgo derivado de la selección de las pacientes.

## RESULTADOS

Cumplieron criterios para ser evaluadas las historias de 68 pacientes, cuyas características biológicas se muestran en la [tabla 1](#). El tiempo de vida reproductiva del grupo fue de  $31,49 \pm 5,86$  años.

El ALEN fue utilizado por 53 pacientes (78 %), el IBAN en 3, y 12 mujeres (18 %) emplearon ambos (ALEN e IBAN), iniciando tratamiento con ALEN (utilizado 3-4 años, y luego continuaron con IBAN [1 año]). Hubo 2 mujeres que utilizaron este último fármaco en dosis de 3 mg endovenoso cada 3 meses por un año.

La mayoría de las mujeres tenía más de 2 años de consumo de los fármacos ([tabla 2](#)). Según años de tratamiento y resultados anuales de las densitometrías, 2 mujeres con menos de 2 años, 22 mujeres utilizaron durante 3 años, y 17 mantuvieron el tratamiento 4 años, es decir que, el 98,5 % de las mujeres en estudio fueron tratadas entre 3 y 5 años, y 41,2 % ( $n = 28$ ) durante 5 años.

Respuesta favorable al tratamiento hubo en 59/68 de las pacientes, y respuesta no favorable en 9/68 ([tabla 3](#)). Se encontró mejor respuesta ósea en las mujeres que emplearon ALEN y aquellas sin antecedentes familiares de Op, respecto a las que tenían este antecedente positivo ( $0,008$  vs.  $0,006 \text{ g/cm}^2$ ) ( $p < 0,05$ ); y en las que reportaron lactancia materna vs. las que no lactaron ( $0,068$  vs.  $0,043 \text{ g/cm}^2$ ) ( $p < 0,05$ ).

**Tabla 1.** Características biológicas de las pacientes

Características	N (%)
Grupos de edades (en años)	
40-44	8 (11,8)
45-49	15 (22)
50-54	17 (25)
55-59	28 (41,2)
Color de la piel	
Blanca	56 (82,4)
Negra	7 (10,3)
Mestiza	5 (7,3)
Etapa del climaterio	
Perimenopausia	10 (14,7)
Posmenopausia	57 (83,82)
Antecedentes de fracturas por fragilidad	
Familiares	44 (64,7)
Personales	26 (38,2)
Si lactancia materna	44 (54,7)
Si tabaquismo	29 (42,6)

**Tabla 2.** Distribución de las pacientes según tiempo de uso y tipo de bisfosfonato

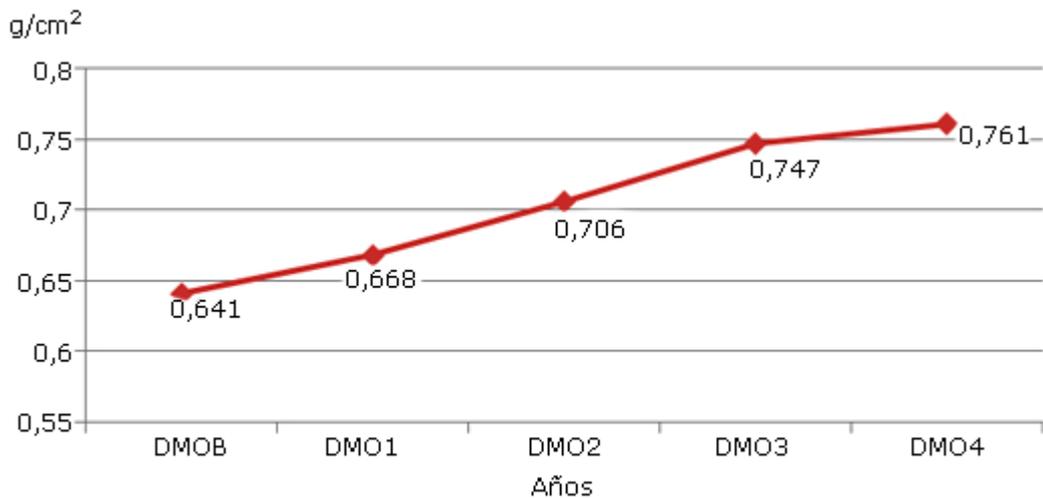
Tiempo (en años)	Alendronato	Ibandronato	Alendronato + ibandronato	Total
1-2	1	0	0	1
3	18	1	3	22
4	11	2	4	17
5	23	0	5	28
Total	53	3	12	68

**Tabla 3.** Distribución de las pacientes según respuesta terapéutica y tipo de bisfosfonatos

Bisfosfonato	Respuesta favorable (n)	Respuesta no favorable (n)
Alendronato	52	1
Ibandronato	1	2
Alendronato + ibandronato	6	6

Respuesta no favorable al tratamiento se encontró en mujeres que utilizaron IBAN exclusivo, o con posterioridad al uso de ALEN. Este subgrupo estuvo constituido por mujeres con historia de tabaquismo (100 %), y con antecedentes familiares de Op. El tiempo de uso del fármaco fue mayor de 2 años en todos los casos. No se encontró asociación con el resto de las variables.

En la [figura](#) se muestran los promedios de DMO desde antes del inicio del tratamiento (momento 0) con BSP, y las variaciones anuales -según años de tratamiento- en las mujeres que presentaron respuesta favorable.



**Fig.** Valores medios de la densidad mineral ósea (DMO) al inicio (DMOB), y en cada año de tratamiento en las mujeres con respuesta favorable.

## DISCUSIÓN

La Op es un factor causal de fracturas óseas por fragilidad, lo que constituye su consecuencia principal y expresión clínica. Las fracturas tienen un alto costo para el paciente, pues se acompañan de dolor, pérdida de la autonomía, entre otros; y para la sociedad, derivado de la hospitalización por fracturas, y por los años potenciales de vida perdidos producto de mortalidad temprana, de ahí que su control constituya un reto para la sociedad en general, y para el sistema de salud en particular.<sup>7</sup>

Entre los diferentes reportes sobre fármacos para el tratamiento de la Op, los resultados de estudios multicéntricos aleatorizados demuestran que los BPS: 1) son eficaces para el tratamiento de esta afección, pues reducen las fracturas vertebrales y las no vertebrales, incluidas las de cadera, y tienen un notable efecto analgésico; 2) requieren de tratamiento continuo por más de un año para identificar la respuesta a su uso (cuando se utiliza la determinación de la DMO para evaluar la respuesta); y 3) cuando se utilizan por más de 5 años se asocian con incremento de nuevo tipo de fracturas y/o osteonecrosis de mandíbula.<sup>15-18</sup>

La adherencia al tratamiento se considera la piedra angular para lograr respuesta adecuada con el uso de los BPS. Buscando alternativas para lograr mayor adhesión, se desarrollaron nuevas formulaciones con menor frecuencia en la toma del medicamento. Es así que al año de tratamiento se reporta adherencia del 12,6 % con el ALEN (70 mg/sem), y de 21,6 % con el IBAN (150 mg/mensual).<sup>19,20</sup>

Para identificar personas con riesgo de fracturas por fragilidad se describen un grupo de factores, con mayor o menor importancia o peso, según la población en estudio, entre los que se citan: la edad (mayor riesgo a partir de los 65 años), la raza blanca y amarilla, los antecedentes entre familiares primer grado de fractura por fragilidad, el bajo peso corporal y el tabaquismo.<sup>10,21</sup> El grupo de mujeres

incluidas en esta investigación, como factores de riesgo para Op, destacan que más del 50 % fueron blancas, estaban en etapa de posmenopausia, tuvieron un tiempo de vida reproductiva de  $31,49 \pm 5,86$  años, y tuvieron familiares con Op. Es de destacar que el bajo peso ocurrió en 4 mujeres (5,9 %). Entre los factores protectores el más frecuente fue la lactancia materna por más de 6 meses.

Si bien existe consenso respecto a los factores de riesgo para la Op, no ocurre lo mismo en relación con los relacionados con la respuesta a la terapéutica, donde se hace referencia -casi exclusiva- a la adherencia terapéutica. Si bien en nuestra investigación, la adherencia no fue un factor a controlar, es importante referir que del total de historias clínicas de las pacientes en las que se indicó BPS, hubo 8 pérdidas de seguimiento (sin especificar motivo en la historia clínica), pero el resto mantuvo el tratamiento según lo prescrito; por tanto, el 90 % de ellas mantuvo adherencia terapéutica, lo que, sin dudas, influyó en los resultados obtenidos y reportados en este artículo.

El beneficio de la lactancia materna como factor protector óseo es poco reportado, y si bien no está definido su papel en la patogenia de la osteoporosis,<sup>10,22,23</sup> lo cierto es que nuestros resultados mostraron que su presencia se asoció con una respuesta ósea favorable, lo cual, en la posmenopausia no es modificable. Consideramos constituye un nuevo beneficio de la lactancia materna.

En nuestros resultados se encontró que el antecedente familiar de Op, y el tabaquismo, estuvieron presentes en las mujeres con respuesta no favorable, si bien, por las características de la investigación, no se pueden considerar como factores pronósticos, proscribir este último se debería incorporar como parte de las acciones terapéuticas en mujeres con Op.

El ALEN se reporta que aumenta la DMO en columna y cadera después de 2 a 4 años de tratamiento, reduce los marcadores del remodelado óseo, la pérdida de estatura, y disminuye el riesgo de fractura vertebral en 50 %, en 55 % el riesgo de fractura no vertebral y en 78 % de reducción total en la fractura vertebral clínica.<sup>8,16,17</sup> Al IBAN se le reporta eficacia para disminuir solamente las fracturas vertebrales.<sup>9,17</sup> En esta investigación se empleó, fundamentalmente, el ALEN semanal, y en contadas ocasiones (por déficit) se utilizó IBAN. Si bien con ambos fármacos la adherencia y el tiempo de uso fueron similares, la respuesta favorable a este último fármaco fue menor, resultado no esperado y de difícil explicación.

No encontramos estudios en los que se comparen los efectos de los diferentes BPS. En un análisis retrospectivo, utilizando diferentes bases de datos de varios países, *Martin* y otros<sup>24</sup> incluyeron 45 939 personas tratadas de manera independiente con ALEN, risedronato e IBAN oral. La mayoría de las mujeres con edades entre 45 y 65 años, no reportaron diferencias en la eficacia de estos, con independencia que se utilizaran fármacos de marca registrada o genéricas, aunque, de manera general, los mejores resultados se reportan con el ALEN (70 mg/sem), y no se reportó mezclas de fármacos.

En fin, los resultados de esta investigación confirman la utilidad del ALEN para preservar la DMO, desaconsejan el uso intermitente del ALEN y del IBAN oral, y confirman la necesidad de eliminar el tabaquismo como parte de las acciones terapéuticas.

## RECOMENDACIONES

Tomando en cuenta las limitaciones de la investigación se recomienda que se amplíe el número de pacientes que emplean los BPS orales, a fin de identificar, además de la adherencia terapéutica, otros factores que pudieran interferir en la respuesta al tratamiento. Como limitación del estudio se expresa no considerar explícitamente la adherencia terapéutica entre los factores relacionados con la respuesta al tratamiento.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses en la realización del estudio.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benítez J. Fisiología de la edad. En: Palacios S, ed. Salud y medicina de la mujer. Madrid: Harcourt; 2001. p. 27-8.
2. Riera-Espinoza G. Epidemiology of osteoporosis in Latin America 2008. Salud Publica Mex. 2009;51:52.
3. Medina E. Consideraciones epidemiológicas y psicosociales. Epidemiología del envejecimiento en América Latina. En: González Campos O, Arteaga Ursua E, Contreras Castro P, eds. Menopausia y longevidad: perspectiva clínica y epidemiológica en Latinoamérica. Santiago de Chile: Sociedad Chilena de Climaterio; 2000. p. 41-7.
4. Minsap. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud [homepage en Internet]; Anuario Estadístico de Salud La Habana, 2014 [citado 26 de enero de 2015]. Disponible en: <http://www.sld.cu/servicios/estadisticas/>
5. National Osteoporosis Foundation. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis [homepage en Internet]; July 23, 2008 [citado 26 de enero de 2015]. Disponible en: [https://www.nof.org/professionals/Clinicians\\_Guide.htm](https://www.nof.org/professionals/Clinicians_Guide.htm).
6. Morales J, Gutierrez S. The burden of osteoporosis in Latin America. Osteoporosis Int. 2004;15:625-32.
7. Cooper C, Reginster JY, Cortet B, Diaz-Curiel M, Lorenc RS, Kanis JA, et al. Long-term treatment of osteoporosis in postmenopausal women: a review from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the International Osteoporosis Foundation (IOF). Curr Med Res Opin. 2012;28:475-91.
8. Sánchez A. Tratamiento de la osteoporosis. En: Battagliotti C, Greca A, eds. Terapéutica Clínica. Rosario: Corpus; 2010. p. 359-64.
9. Watts NB, Diab DL. Long-term use of bisphosphonates in osteoporosis. J Clin Endocrinol Metab. 2010;95:1555-65.

10. Grupo de expertos, Navarro D, eds. Guía cubana para el diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Rev Cubana Endocrinol. 2014;25:1-34.
11. Navarro D, Nicolau O. Terapia hormonal y calidad del hueso. Rev Cubana Endocrinol [serie en Internet]. 2005 [citado 9 de marzo de 2015];16(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532005000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532005000200003&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
12. Lung-Ch, Durden E, Limone B, Radbill L, Juneau P, Spangler L, et al. Persistence and Compliance with Osteoporosis Therapies Among Women in a Commercially Insured Population in the United States. J Manag Care Spec Pharm. 2015;21:824-33.
13. Boonen S, Ferrari S, Miller PD, Eriksen EF, Sambrook PN, Compston J, et al. Postmenopausal osteoporosis treatment with antiresorptives: effects of discontinuation or long-term continuation on bone turnover and fracture risk-a perspective. J Bone Miner Res. 2012;27:963-74.
14. Nelson L, Gulenchyn K, Athey M, Webb C. Is a fixed value for the least significant change appropriate? J Clinical Densitometry. 2010;13:18-23.
15. Eisemberg D, Placzek H, Gu T, Krishna A, Tulsi B. Cost and consequences of noncompliance to oral bisphosphonates treatment. J Manag Care Pharma. 2015;21:56-65.
16. Rizzoli R, Reginster JI, Boonen S, Breat G, Diez Perez A, Felsenberg D et al. Adverse reactions and drug-drug interactions in the management of women with postmenopausal osteoporosis. Calcif Tissue Int. 2011;89:91-104.
17. Brown J, Morin S, Leslie W, Papaioannou A, Cheung AM, Davison K, et al. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis: Expected benefits, potential harms and drug holidays. Clinical Review Can Fam Physician. 2014;60:324-33.
18. Coaccioli S, Celi G, Crapa M, Masia F, Brandi ML. Alendronate soluble solution: a higher adherence rate in the treatment of osteoporosis. Clinical Cases in Mineral and Bone Metab. 2014;11:123-5.
19. Piscitelli P, Auriemma R, Neglia C, Migliore A. Alendronate: new formulations of an old and effective drug to improve adherence avoiding upper gastrointestinal side effects. Eur Rev Med Pharmacol Sc. 2014;18:3788-96.
20. Ebetino FH, Hogan AM, Sun S, Tsoumpra MK, Duan X, Triffitt JT, Kwaasi AA, et al. The relationship between the chemistry and biological activity of the bisphosphonates. Bone. 2011;49:20-33.
21. Jorna AR. Influencia de algunos factores de riesgo en la calidad de vida de la masa ósea en mujeres postmenopáusicas [tesis presentada para optar al Título Académico de Máster en Nutrición en Salud Pública]. Instituto de Nutrición e Higiene de los Alimentos, La Habana; 2011.
22. Heaney RP. Características biológicas del hueso en la salud y la enfermedad: una tutoría. En: Shils ME, Olson JA, Ross AC, eds. Nutrición en salud y enfermedad. México DF: Interamericana; 2008. p. 563-76.

23. Grupo de trabajo de la SEIOMM. Osteoporosis posmenopáusica. Guía de práctica clínica. Rev Cin Esp. 2007;203:496-506.
24. Martin K, Yu J, Campbell E, Abarca J, White T. Analysis on the comparative effectiveness of 3 oral bisphosphonates in a large managed care organization: adherence, fracture rates, and all cause cost. J Manag Care Pharm. 2011;17:586-609.
25. Anastasilakis AD, Goulis D, Kita M, Avramidis A. Oral bisphosphonates adverse effects in 849 patients with metabolic bone disease. Hormones. 2007;6:233-41.

Recibido: 3 de enero de 2016.  
Aprobado: 2 de mayo de 2016.

*Daysi Antonia Navarro Despaigne*. Instituto Nacional de Endocrinología (INEN).  
Calle Zapata y D, Vedado, municipio Plaza de la Revolución. La Habana, Cuba.  
Correo electrónico: [dnavarro@infomed.sld.cu](mailto:dnavarro@infomed.sld.cu)