

Caracterización etiológica del síndrome de Lennox-Gastaut sintomático

Etiological characterization of the symptomatic Lennox-Gastaut syndrome

Dra. C. Ileana Valdivia Álvarez, MSc. Dr. Pedro Marrero Martínez

Hospital Pediátrico "Juan M. Márquez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el síndrome de Lennox-Gastaut es una encefalopatía epiléptica dependiente de la edad, de gran severidad, por su farmacorresistencia y las discapacidades asociadas.

Objetivos: caracterizar el síndrome de Lennox-Gastaut sintomático según sexo, edad de inicio y diagnóstico, tipo de crisis predominantes, hallazgos en neuroimagen y etiología.

Métodos: estudio descriptivo, retrospectivo con una muestra de 36 pacientes egresados del servicio de neuropediatría del Hospital Pediátrico "Juan M. Márquez", con diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut sintomático y que tuvieran estudios de neuroimagen (tomografía axial computarizada y resonancia magnética nuclear). Las variables cualitativas se describieron estadísticamente mediante frecuencias absolutas y cifras porcentuales. Para los porcentajes de interés, se calculó su intervalo de confianza con el 95 % de confiabilidad (IC 95 %).

Resultados y conclusiones: el síndrome de Lennox-Gastaut sintomático fue más frecuente en varones, que comenzaron con epilepsia antes del año de edad, el 33 % presentó síndrome de West. Más del 60 % se diagnosticó antes de los 4 años de edad. Las crisis más frecuentes fueron las tónicas y atónicas de cuello. La tomografía axial computarizada permite localizar zonas de atrofia y pocas lesiones estructurales, que se precisan por resonancia magnética nuclear como alteraciones de la migración neuronal. Después de las malformaciones del sistema nervioso central, la causa más frecuente fue la hipoxia perinatal.

Palabras clave: síndrome de Lennox-Gastaut, etiología, neuroimagen, crisis atónicas, crisis tónicas.

ABSTRACT

Introduction: the Lennox-Gastaut syndrome is an age-dependent epileptic encephalopathy very severe due to its drug-resistance and the associated inabilities.

Objectives: to characterize the symptomatic Lennox-Gastaut syndrome, according to sex, onset age and diagnosis, type of predominant crises, findings in neuroimage and etiology.

Methods: a retrospective and descriptive study was conducted in 36 patients discharged from the neuropsychiatric service of the "Juan Manuel Márquez" Children Hospital diagnosed with symptomatic Lennox-Gastaut syndrome and underwent neuroimage studies (computerized axial tomography and nuclear magnetic resonance). Qualitative variables were statistically described by means of absolute frequencies and percentage figures. For interesting percentages, its 95 % confidence interval (CI) was estimated (95 % CI).

Results and conclusions: the symptomatic Lennox-Gastaut syndrome was more frequent in males starting with epilepsy before one year old. The 33 % had West's syndrome. More than 60 % was diagnosed before the four years old. The more frequent crises were the tonic and atonic ones of neck. The CAT allows locating zones of atrophy and few structural lesions signaled by nuclear magnetic resonance (NMR) as alterations of neuronal migration. After the central nervous system (CNS) malformations, the more frequent cause was the perinatal hypoxia.

Key words: Lennox-Gastaut syndrome, etiology, neuroimage, atonic crises, tonic crises.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Lennox-Gastaut (SLG), es una encefalopatía epiléptica devastadora, descrita en la infancia (entre 1 y 7 años), que persiste durante la vida adulta. Fue descrito por *Lennox* y *Davis* en 1950, y posteriormente *Gastaut* y otros, en 1966, propusieron el término síndrome de Lennox para denominarla. Finalmente, *Niedermeyer* propuso, y se aceptó, el epónimo con el cual el síndrome se conoce en la actualidad.¹

La Liga Internacional contra la Epilepsia (ILAE)² lo clasificó como una epilepsia generalizada sintomática o criptogénica, pero más recientemente fue clasificada como una encefalopatía epiléptica relacionada con la edad.³

Para establecer su diagnóstico se precisan las condiciones siguientes:^{4,5}

- Múltiples tipos de crisis epilépticas generalizadas, con pobre respuesta a la medicación antiepiléptica.
- Retraso mental e intelectual, agravado por trastornos en la conducta.
- Patrón electroencefalográfico específico con punta-onda lenta (< 2,5 Hz) durante la vigilia.

El SLG está presente en 1 % de los niños con epilepsia,⁶ y se considera una de las formas más graves de epilepsia infantil por la refractariedad demostrada a los antiepilépticos y el deterioro mental progresivo resultante. El 90 % de los niños con SLG presentan retraso mental desde el inicio de la enfermedad, y más del 80 % mantienen crisis convulsivas durante toda la vida.³

Entre el 20 y el 50 % de los niños afectados por el SLG, tienen antecedentes de espasmos epilépticos,^{4,7,8} con alteraciones estructurales del sistema nervioso central (SNC) (síndrome de West sintomático). No se han demostrado en la actualidad bases genéticas específicas asociadas a este síndrome,⁴ aunque son evidentes los avances en la identificación de genes asociados a las alteraciones del desarrollo cortical cerebral.^{9,10}

En su etiología, se han descrito lesiones cerebrales congénitas (esclerosis tuberosa, infecciones, enfermedades neurometabólicas, malformaciones), o adquiridas después del nacimiento, como la asfixia perinatal, traumas obstétricos e infecciones del SNC.⁴

Por las características asistenciales de nuestro servicio de neuropediatría, nos proponemos en este estudio, caracterizar el SLG de etiología demostrada, según variables demográficas, tipo de crisis epiléptica predominante, e identificar el papel de la neuroimagen a nuestro alcance, en el diagnóstico etiológico.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de los pacientes egresados del servicio de neuropediatría del Hospital Pediátrico "Juan M. Márquez", con diagnóstico de síndrome de Lennox-Gastaut, desde marzo de 2005 a marzo de 2008. El universo estuvo constituido por 46 niños, y la muestra por 36, que cumplían los criterios de inclusión siguientes:

- Tener realizados los estudios de neuroimagen (tomografía axial computarizada [TAC] y resonancia magnética nuclear [RMN]).
- Síndromes sintomáticos.

A la totalidad de la muestra se le realizó anamnesis exhaustiva para precisar factores etiológicos perinatales, estudios genéticos (pruebas metabólicas en orina y suero, cromosómicos), hematológicos, electroencefalograma, y estudios de neuroimagen (TAC y RMN).

Como variables de estudio se tuvieron en cuenta la edad de inicio de la epilepsia (cuantitativa continua), los años o meses exactos en que apareció la primera crisis epiléptica, la edad de diagnóstico (cuantitativa continua), los años cumplidos cuando se realiza el diagnóstico de SLG, y el sexo (cualitativa nominal dicotómica) según sexo biológico. Igualmente se tuvo en cuenta el tipo de crisis predominante (cualitativa nominal politómica), según el tipo predominante de crisis en el momento del diagnóstico, descrita por el médico de asistencia:

- Tónicas.
- Ausencias atípicas.
- Atónicas.
- Mioclónicas.
- Otras (generalizadas tónico-clónicas y parciales).

Hallazgos por neuroimagen (cualitativa nominal politómica) según imágenes obtenidas en la TAC y la RMN:

- Estructurales (agenesia, hipoplasia, trastorno del desarrollo cortical, multiquistes, hipodensidad, tumor, posinfecciosa, vascular).
- Atrofias (difusa, focal, leucoatrofia).

- Cavidades (hidrocefalia, quistes, porencefalia).
- Lesiones mixtas o complejas.

Diagnóstico etiológico (cualitativa nominal politómica). Según resultado de estudios enzimáticos, cromosómicos, hematológicos, electroencefalográficos y de neuroimagen y de la historia personal:

- Lesión estructural del SNC.
- Daño hipóxico isquémico.
- Cromosomopatía.
- Síndromes neurocutáneos.
- Posinfecciosa (prenatal o postnatal).
- Otras.

Las técnicas y procedimientos de diagnóstico empleados fueron:

- Electroencefalograma (EEG): Digital Medicid 4 de Neuronic s.a., de producción nacional, de 19 canales; y en 24 pacientes, video-EEG en Medicid 5 de Neuronic s.a. Se utilizaron electrodos de superficie y colocación según sistema internacional 10-20, con referencia orejas cortocircuitadas. Filtro de corte de 0,5-30 Hz y frecuencia de muestreo de 200 mseg.
- Estudios de neuroimagen: se realizó TAC en equipo Siemens multicorte de 64 canales, y RMN en equipos Siemens de 1,5 tesla y 0,35 tesla.

Se confeccionó una planilla de recolección de datos para unificar las variables de estudio, y se creó una base de datos en *Microsoft Access 2007*, para volcar la información obtenida. Se realizaron 7 consultas por filtros de selección. Las variables cualitativas se describieron estadísticamente mediante frecuencias absolutas y cifras porcentuales.

Para los porcentajes de interés, se calculó su intervalo de confianza con el 95 % de confiabilidad (IC al 95 %), dado por sus cotas inferior y superior, el cual aporta el rango esperado de valores, en los que se puede encontrar el porcentaje correspondiente con ese nivel de confianza, en cualquier estudio que se pueda realizar con características similares al presente. Se resumen los resultados en tablas y figuras.

RESULTADOS

Se estudiaron 36 pacientes, de los cuales 24 eran varones (66,7 %), para una razón de 2:1. En la tabla 1, se muestra la edad de inicio de la primera crisis epiléptica, y se observa que más del 70 % de los pacientes comenzó antes de los 6 meses de edad. Se señala también que 12 pacientes (33 %), presentaron espasmos epilépticos con diagnóstico de síndrome de West, 11 niños (30,5 %) tenían antecedentes de crisis focales complejas, 7 (19,4 %) focales versivas y 3 (8,3 %) tenían crisis tónicas predominantes antes del año de edad. En 3 pacientes el inicio después del año con crisis mixtas, permitió el diagnóstico de SLG.

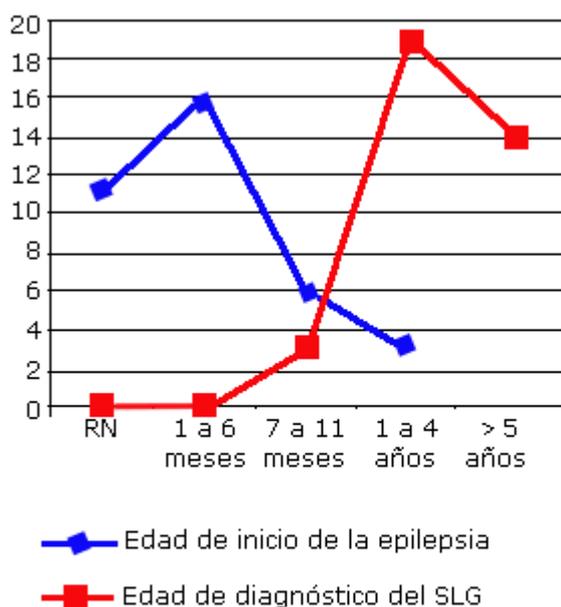
Tabla 1. Edad de inicio de la epilepsia en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut

Edad de inicio de la epilepsia	No.	%	IC 95 %
Recién nacido	11	30,6	16,4-48,1
1 a 6 meses	16	44,5	27,9-61,9
7 a 11 meses	6	16,6	6,37-32,8
Mayor de 1 año	3	8,3	1,75-22,5
Total	36	100,0	-

La aparición de las crisis típicas de este síndrome y su diagnóstico fue realizado (tabla 2) entre 1 y 4 años en el 52,8 % de los pacientes, y en 38,9 % de casos por encima de los 5 años de edad (Fig. 1). En 26 pacientes se realizó al menos un trazado electroencefalográfico en vigilia y en la totalidad se confirmó el diagnóstico con EEG de sueño.

Tabla 2. Edad al diagnóstico de pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut

Edad al diagnóstico	No.	%	IC 95 %
< 1 año	3	8,3	1,75-22,5
1 a 4 años	19	52,8	35,5-69,6
> 5 años	14	38,9	23,1-56,5
Total	36	100,0	-



SLG: síndrome de Lennox-Gastaut.

Fig. 1. Pacientes con SLG según edad de inicio de la epilepsia y edad al diagnóstico.

De la variedad de crisis epilépticas presentes en pacientes con SLG (tabla 3), las más frecuentes al diagnóstico fueron las crisis tónicas (30,6 %), seguidas por las atónicas (27,8 %) con localización predominante en las caídas de cuello. Las ausencias atípicas predominaron en el 25 % de casos y las mioclónicas en 3 pacientes (8,3 %). En nuestra casuística 2 niños presentaron un franco predominio de crisis focales complejas, y un caso reingresó en varias ocasiones con crisis tónico-clónicas generalizadas.

Tabla 3. Tipo de crisis epiléptica predominante en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut

Tipo de crisis predominante	No.	%	IC 95 %
Tónicas	11	30,6	16,4-48,1
Ausencias atípicas	9	25,0	12,1-42,2
Atónicas	10	27,8	14,2-45,2
Mioclónicas	3	8,3	1,75-22,5
Otras	3	8,3	1,75-22,5
Total	36	100,0	-

Los resultados obtenidos por estudios de neuroimagen implicaron la condición obligada de que cada paciente tuviera imágenes cerebrales obtenidas por TAC y por RMN. Los hallazgos por TAC (tabla 4), muestran la presencia de zonas de atrofia cortical focalizadas en el 47,2 % de los pacientes, y 11 pacientes (30,6 %) fueron reportados con atrofia cortical difusa. Las lesiones estructurales presentes en 6 pacientes corresponden a 3 hipoplasias cerebelosas, una agenesia parcial del cuerpo calloso y 2 pacientes con lesiones multiquísticas severas secundarias a hipoxia perinatal. El estudio tomográfico fue reportado como normal en 2 casos (5,6 %).

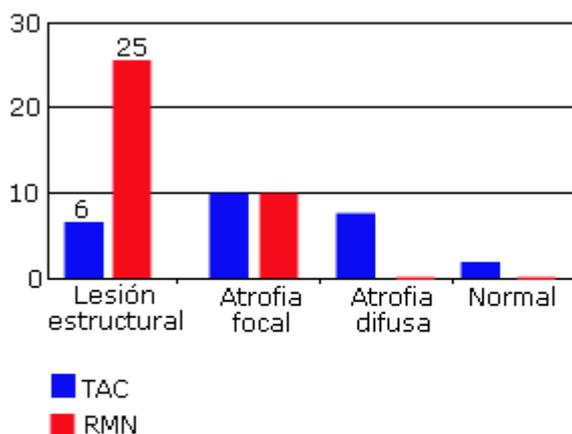
Tabla 4. Hallazgos en tomografía axial computarizada (TAC) de pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut

Hallazgos en TAC	No.	%	IC 95 %
Atrofia focal	17	47,2	30,4-64,4
Atrofia difusa	11	30,6	16,4-48,1
Lesión estructural	6	16,6	6,37-32,8
Normal	2	5,6	0,67-18,7
Total	36	100,0	-

Por su parte la RMN mostró (tabla 5) la mayor presencia de malformaciones del SNC en 21 pacientes (58,2 %). Se diagnosticaron 3 trastornos difusos y extensos de la migración neuronal, 2 polimicrogirias, 1 heterotopia periventricular, 1 esquizencefalia, 8 malformaciones de fosa posterior, 1 agenesia del cuerpo calloso, 2 lisencefalias y 3 malformaciones complejas. Se encontró atrofia focal en 11 pacientes, 2 lesiones vasculares y 2 pacientes con multiquistes generalizados secundarios a hipoxia perinatal (Fig. 2).

Tabla 5. Hallazgos en resonancia magnética nuclear (RMN) de pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut

Hallazgos en RMN	No.	%	IC 95 %
Malformación SNC	21	58,2	40,8-74,5
Atrofia focal	11	30,6	16,4-48,1
Vascular	2	5,6	0,67-18,7
Multiquistes	2	5,6	0,67-18,7
Total	36	100,0	-



SLG: síndrome de Lennox-Gastaut, TAC: tomografía axial computarizada, RMN: resonancia magnética nuclear.

Fig. 2. Pacientes con SLG según hallazgos por neuroimagen (TAC y RMN).

El diagnóstico etiológico al alta se muestra en la tabla 6, donde las disgenesias cerebrales representan más de la mitad de la muestra, seguidas lejanamente por las lesiones hipóxico-isquémicas (19,4 %). Los síndromes neurocutáneos, las lesiones vasculares y posinfecciosas representan menos del 10 % de los casos. Un paciente con síndrome de Down y uno con encefalomiopatía mitocondrial, fueron también diagnosticados en nuestra casuística.

Tabla 6. Diagnóstico etiológico en pacientes con síndrome de Lennox-Gastaut

Diagnóstico etiológico	No.	%	IC 95 %
Disgenesias	19	52,8	35,5-69,6
Hipoxia-isquemia	7	19,4	8,2-36,0
Neurocutáneos	3	8,3	1,75-22,5
Vascular	2	5,6	0,67-18,7
Posinfeccioso	3	8,3	1,75-22,5
Otros	2	5,6	0,67-18,7
Total	36	100,0	-

DISCUSIÓN

Los reportes de prevalencia del SLG oscilan entre 3 y 10 % de las epilepsias de la infancia, y en todos, se describe mayor frecuencia en varones.^{3,4,11} *Glauser* describe en el año 2000, un riesgo relativo de ocurrencia en varones de 5,31 (IC 95 %).¹² En los estudios de epilepsia infantil, las variables *edad de inicio de las crisis* y *edad de diagnóstico*, tienen un gran valor en el pronóstico y la conducta terapéutica.

El inicio de las crisis antes de los 6 meses, en más del 70 % de los pacientes, responde al antecedente de síndrome de West sintomático, que precede al diagnóstico de SLG^{3,7} y otras epilepsias de inicio muy temprano, que orientan a favor de la etiología sintomática y al deterioro neurocognoscitivo de la muestra, y que han sido considerados como "sintomáticos remotos".⁷

La relación con la edad de inicio sugiere la influencia de la maduración cerebral en la forma de presentación de los síntomas y la evolución de la enfermedad. La edad usual de inicio del SLG, corresponde con la maduración del lóbulo frontal, y muchas de las manifestaciones clínicas y electroencefalográficas presentan características semiológicas de esta región.³

El predominio de crisis tónicas y atónicas (de cuello) ha sido reportado, por diferentes autores, como las formas más discapacitantes del epiléptico^{1,3,7} y las más frecuentes en el inicio de la enfermedad, junto a las crisis de ausencia atípica.^{1,13} *Glauser* describe la frecuencia de crisis tónicas del SLG en el 17 a 95 % de los casos, durante el sueño *rapid eyes movements* (REM) y con presentación asimétrica.¹² Por otra parte, *Arzimanoglou* y otros, en 2009, precisaron que las crisis tónicas y el trazado electroencefalográfico, considerados durante muchos años patognomónicos del SLG, pueden no estar presentes en sus inicios,¹⁴ lo que dificulta su reconocimiento temprano.

En solo 3 pacientes predominaron las crisis mioclónicas, acompañadas de crisis atónicas eventuales. Se plantea que ante el predominio de crisis mioclónicas en el SLG, se debe sospechar otra alternativa diagnóstica.³

Los continuos avances en neuroimagen han demostrado que las anomalías en la formación del SNC son mucho más frecuentes de lo que se sospechaba, y actualmente se consideran una de las principales causas de epilepsia, sobre todo, en la edad infantil.¹⁵ El papel de la neuroimagen en el diagnóstico etiológico, ha sido reportado por

diferentes autores, que señalan la técnica de RMN de alta resolución, como el método de imagen de mayor utilidad,^{12,16,17} por la efectividad demostrada y la inocuidad del método para pacientes pediátricos de edades tempranas. En el presente estudio, más del 70 % de los estudios por TAC, mostraron lesiones de atrofia cortical localizada o difusa, que solo fue ratificada en 30 % de casos mediante la RMN.

La TAC contribuye al diagnóstico de lesiones de línea media (agenesia del cuerpo calloso), fosa posterior (hipoplasia cerebelosa) y lesiones secundarias a hipoxia severa (multiquistes); pero la presencia de áreas de atrofia focal, obliga a descartar malformaciones específicas del desarrollo cortical por técnicas de RMN o estudios funcionales del cerebro. Por RMN se demostraron lesiones estructurales del desarrollo cortical como alteraciones de la migración neuronal, no visibles en la TAC, y consideramos que en los 11 pacientes con atrofia focal, deben descartarse displasias corticales por estudios funcionales.

Las alteraciones de la migración neuronal, a pesar de haber sido ya descritas por patólogos alemanes a mediados del siglo XIX y por *Ramón y Cajal* a principios de siglo XX, han despertado gran interés entre los neurólogos responsables de las unidades de epilepsia en los últimos años, ya que con las nuevas técnicas de neuroimagen han dejado de ser un hallazgo *post mortem* y se diagnostican cada vez con mayor frecuencia. Ello permite una opción quirúrgica en pacientes, en muchas ocasiones refractarios, a múltiples combinaciones de fármacos antiepilépticos.¹⁸

Se describe que 3 % de los neonatos presentan graves malformaciones múltiples o localizadas que se asocian a mortalidad elevada, pues provocan el 70 % de las muertes fetales y el 40 % de las muertes durante el primer año de vida.¹⁰

La atención a la embarazada en Cuba permite la detección temprana de estas graves malformaciones del SNC y su asesoramiento genético, pero el desarrollo y generalización de técnicas de neuroimagen prenatal, que permitan detectar estas malformaciones y su repercusión sobre la calidad de vida del niño, se mantienen como un capítulo pendiente en el diagnóstico prenatal a nivel mundial. Nuestro Sistema de Salud y las acciones del Programa de Atención Materno Infantil, permiten minimizar otras causas de SLG, aún muy frecuentes en los países en vías de desarrollo, como son, las infecciones posnatales, la neurocisticercosis, el trauma obstétrico y las condiciones genéticas que se pesquisan en sus programas.

En el presente trabajo queda demostrada la frecuencia tan elevada de las malformaciones congénitas del SNC, así como por su asociación con el síndrome de Lennox-Gastaut, una importante causa de morbilidad neuropediátrica y de discapacidad. Se puede concluir que la etiología más frecuente del SLG en nuestro medio son las malformaciones congénitas del SNC y la hipoxia perinatal, con predominio en varones, con inicio de epilepsia antes del año de edad y que son diagnosticados antes de los 4 años, con crisis tónicas y atónicas de cuello como las más frecuentes. La RMN es el método de diagnóstico por neuroimagen más útil, por su alta efectividad e inocuidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Archila R, Papazian O. Síndrome de Lennox-Gastaut. Rev Neurol. 1999;29: 346-9.
2. Commission of Classification and Terminology of the International League against Epilepsy. Proposal of a revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia. 1989;30: 389-99.

3. Van Rijckevorsel K. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome: overview and recent findings. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2008;4(6):1001-19.
4. Tareq AS, Stephen L. Lennox-Gastaut syndrome, review of the literature and a case report. *Head & Face Medicine*. 2008;4:9.
5. Correia JA, Schweder PM, Mews PJ, Patel R, Law AJ. Lennox-Gastaut syndrome and idiopathic intracranial hypertension. *J Clin Neurosci*. 2010;17(9):1208-9.
6. Rufo Campos M. Interrelaciones de las encefalopatías epilépticas durante la Infancia. *Rev Neurol*. 2000;30(1):74-80.
7. Crumrine P. Lennox-Gastaut Syndrome. *J Child Neurol*. 2002;17:70.
8. Shields WD. Diagnosis of Infantile Spasms, Lennox-Gastaut Syndrome, and Progressive Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia*. 2004;45(5):2-4.
9. Parrini E, Ferrari AR, Dorn T, Walsh CA, Guerrini R. Bilateral frontoparietal polymicrogyria, Lennox-Gastaut syndrome, and GPR56 gene mutations. *Epilepsia*. 2009;50(6):1344-53.
10. Alva Moncayo E, Horta Martínez AJ. Asociación entre malformaciones congénitas del sistema nervioso central y epilepsia en pacientes pediátricos de México. *Rev Neurol*. 2004;39:222-6.
11. Hancock EC, Cross HH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD003277.
12. Glauser TA. Lennox-Gastaut Syndrome [homepage en internet]. USA; Medscape Reference; 2011 [citado 25 de Octubre de 2011]. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1176735-overview>
13. Herranz JL, Casas-Fernandez C, Campistol J, Campos-Castelló J, Rufo-Campos M, Torres-Falcón A, et al. Lennox-Gastaut syndrome in Spain: a descriptive retrospective epidemiological study. *Rev Neurol*. 2010;50(12):711-7.
14. Arzimanoglou A, French J, Blume WT, Cross JH, Ernst JP, Feucht M, et al. Lennox Gastaut syndrome: a consensus approach on diagnosis, assessment, management, and trial methodology. *Lancet Neurol*. 2009;8(1):82-93.
15. Matheos Beato F. Nuevas perspectivas en el tratamiento farmacológico de las epilepsias. *Inf Terap Sist Nac Salud*. 1999;23:104-11.
16. RamachandranNair R, Otsubo H, Shroff MM, Ochi A, Weiss SK, Rutka JT, et al. MEG predicts outcome following surgery for intractable epilepsy in children with normal or nonfocal MRI findings. *Epilepsia*. 2007;48(1):149-57.
17. Terra-Bustamante VC, Inuzuka LM, Fernandes RM, Escorsi-Rosset S, Wichert-Ana L, Alexandre V, et al. Outcome of hemispheric surgeries for refractory epilepsy in pediatric patients. *Childs Nerv Syst*. 2007;23(3):321-6.

18. Piñol-Ripoll G, Mauri-Llerda JA, Rumià J, Carreño M, de la Puerta González-Miró I, Mostacero-Miguel E. Alteraciones de la migración neuronal: una causa de epilepsia farmacorresistente curable. Rev Neurol. 2006;43:20-4.

Recibido: 28 de septiembre de 2011.
Aprobado: 17 de noviembre de 2011.

Ileana Valdivia Álvarez. Hospital Pediátrico "Juan M. Márquez". Avenida 31 y 76, municipio Marianao. La Habana, Cuba. Correo electrónico:
ileana.valdivia@infomed.sld.cu