

Evaluación del estado de salud en pacientes con fenilcetonuria

Assessment of the health status of patients with phenylketonuria

Dr. Osmany Álvarez Paneque,^I MSc. Dra. Galina Galcerán Chacón,^{II} Dra. Tania de Zayas Galcerán,^I Dr. David Yunior Velasco Peña,^I Dr. Ricardo Martínez Ramírez,^I MSc. Dra. Tatiana Zoila Ochoa Roca^I

^IPoliclínico Universitario "René Ávila Reyes". Holguín, Cuba.

^{II}Hospital Pediátrico "Octavio de la Concepción y de la Pedraja". Holguín, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la fenilcetonuria es el más conocido de todos los errores congénitos del metabolismo. Su detección precoz y una dieta baja en fenilalanina pueden prevenir el retraso mental en los pacientes.

Objetivo: evaluar el impacto del programa de prevención precoz de fenilcetonuria en la provincia de Holguín, en el periodo de enero de 1986 a octubre de 2012.

Métodos: se realizó un estudio descriptivo retrospectivo en los niños atendidos en la consulta de fenilcetonuria del Hospital Pediátrico de Holguín. El universo estuvo constituido por los 12 pacientes con el diagnóstico de fenilcetonuria. La información se obtuvo a través de las historias clínicas. Se evaluó el control metabólico mediante los valores de fenilalanina sérica registrados en las historias clínicas, el estado nutricional se valoró mediante las tasas de percentiles establecidas en Cuba y el coeficiente intelectual se analizó mediante *test* psicométricos.

Resultados: el 66,6 % (8 de los pacientes) presentó un control metabólico bueno, y 7 para un 58,3 % un intelecto normal. De los pacientes diagnosticados antes de 1986, 3 presentan un retardo mental ligero (42,9 %) y el 28,6 % está incapacitado (2). El 100 % de los diagnosticados por programa presentan un intelecto normal y 5 no presentan síntomas. Estudian 4 para un 80 %. El 83,3 % de los pacientes estudiados son eutróficos (10).

Conclusiones: el programa de diagnóstico precoz ha permitido que el estado de salud de los pacientes fenilcetonúricos mejore en cuantía significativa, con una estabilidad en el control metabólico y una integración apreciable a la sociedad.

Palabras clave: fenilcetonuria, aminoacidopatía, metabolismo.

ABSTRACT

Introduction: phenylketonuria is the most recognized congenital metabolic error. Its early detection and low phenylalanine diet can prevent mental retardation in these patients.

Objective: to evaluate the impact of the early phenylketonuria prevention program in Holguin province from January 1986 to October 2012.

Methods: a retrospective descriptive study was made in children who were assisted at the phenylketonuria department of pediatric hospital in Holguin province. The universe of study was 12 patients diagnosed with phenylketonuria. The medical histories provided the necessary information. The metabolic control was evaluated through the serum phenylalanin figures recorded in the medical history, the nutritional status was assessed according to the percentile rates set in Cuba and the intellect coefficient was analyzed with psychometric tests.

Results: in this group, 66.6 % (8 patients) presented good metabolic control and 58.3 % (7) showed normal intellect. Of the patients diagnosed with the disease before 1986, three (42.9 %) suffered mild mental retardation and two (28.6 %) were disabled. All the patients diagnosed by this program showed normal intellect and 5 had no symptoms. Four were studying for 80 %. Of the studied patients, 83.3 % (10) were eutrophic.

Conclusions: the early diagnosis program has allowed the significant improvement of the health status of the phenylketonuric patients, with stable metabolic control and noticeable integration to the society.

Keywords: phenylketonuria, aminoacidopathy, metabolism.

INTRODUCCIÓN

Entre los errores innatos del metabolismo sobresale por su incidencia, la fenilcetonuria, enfermedad que, pesar de los logros alcanzados en su diagnóstico precoz y tratamiento, continúa siendo un problema de salud. El hecho de no haber podido corregir aún el defecto congénito que la produce, no permite un mejor control, de modo que hallar la solución deviene un reto para bioquímicos, genetistas y científicos en general.

La fenilcetonuria u oligofrenia fenilpirúvica es la más conocida de todas las aminoacidopatías congénitas, es un trastorno hereditario que se presenta en alrededor de 10/100 000 nacidos vivos. Su descubrimiento por *Asbojn Folleng* se produjo en 1934, al descubrir el ácido fenilpirúvico y fenilacético en la orina de pacientes con retraso mental.¹⁻³ En 1961 se ideó una prueba con éxito en la detección

colectiva de fenilalanina en neonatos. Se basaba en colocar una gota de sangre sobre un papel de filtro y dejarla secar para practicar un análisis de inhibición bacteriana.³

En Cuba se iniciaron los programas de detección sistémica en 1980, con la aplicación del *test* de Guthrie, que se hace masivo en el año 1986, y es lo que se conoce hoy como pesquisa neonatal.⁴

Se puede definir fenilcetonuria clásica, como la enfermedad causada por un error congénito del metabolismo, en el que existe un déficit completo de la enzima hepática fenilalanina hidroxilasa. La deficiencia de esta enzima imposibilita el metabolismo de un aminoácido esencial, la fenilalanina. El incremento de esta en sangre, y de los metabolitos resultantes de las vías metabólicas alternativas desarrolladas, trae como consecuencia una serie de trastornos, entre los que el retraso mental progresivo es el daño más serio.^{5,6} Los criterios para plantear una fenilcetonuria clásica son:

1. Una cifra de fenilalanina en plasma superior a 20 mg/dL.
2. Nivel de tirosina normal inferior a 3 mg/dL.
3. Aumento de la excreción urinaria de los metabolitos de la fenilalanina (ácido fenilpirúvico y/o hidroxifenilacético).
4. Concentración normal del cofactor tetrahidrobiopterina.

En nuestro país, a nivel nacional, el *test* de Guthrie se indica entre los 5 y 15 días en la primera consulta de puericultura, en su área de salud o en el hospital materno infantil. Cuando esta prueba indica que existen niveles elevados de fenilalanina, deben determinarse sus concentraciones y de tiroxina en sangre. Una vez diagnosticado un paciente fenilcetonúrico e iniciado el tratamiento, este debe mantenerse de por vida. Inicialmente se pensó que una vez finalizada la maduración del cerebro, la interrupción de una dieta baja en fenilalanina no debía tener un efecto negativo sobre la capacidad intelectual futura o el comportamiento inicial; sin embargo, se han observado diferentes respuestas a la interrupción del control dietético de los niveles sanguíneos de fenilalanina.^{5,6} Se plantea, incluso, que pacientes mayores que nunca han sido tratados, mejoran su hiperactividad y agresión con una dieta pobre en fenilalanina.

En nuestro país los preparados libres de fenilalanina más conocidos son PKU 2 500 g y PKU 3 500 g (siglas en inglés de la *phenylketonuria*), de la corporación alemana *Milupa Metabolic*, que tienen un alto contenido de proteína en relación con el aporte energético. El programa implantado en Cuba masivamente en 1986, convierte a nuestro país en uno de los pocos que lo mantiene de forma masiva a todos los recién nacidos, lo cual ha permitido la disminución de los síntomas, e incluso, ha logrado que muchos de estos niños presenten un intelecto totalmente normal. Ello motiva que, a pesar de ser una pesquisa a todos los recién nacidos, existan pocos estudios en los que se valore qué ha pasado con el desarrollo intelectual y nutricional de estos pacientes diagnosticados. Por lo anteriormente planteado se formula el problema científico siguiente: ¿cómo se ha comportado el estado de salud de los pacientes con fenilcetonuria en Holguín desde enero de 1986 hasta octubre de 2012? A partir del problema anterior, se plantea como objetivo evaluar el estado de salud de los pacientes con fenilcetonuria en Holguín, de enero de 1986 hasta octubre de 2012.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo descriptivo retrospectivo en el Hospital Pediátrico "Octavio de la Concepción y la Pedraja", que consistió en determinar el estado de salud de los pacientes con diagnóstico de fenilcetonuria desde enero de 1986 hasta octubre 2012. El universo del estudio estuvo constituido por 12 pacientes con el diagnóstico de fenilcetonuria. A todos los que integraron la muestra se les realizaron pruebas metabólicas todos los meses desde su diagnóstico (determinación de fenilalanina) y estudios psicológicos.

La evaluación intelectual fue realizada por un defectólogo que forma parte del equipo multidisciplinario del Centro de Genética Provincial, el cual aplicó *test* de inteligencia, *test* de atención de grupo y *test* psicométrico (prueba de inteligencia no verbal de Weil).⁷ Se consideró, teniendo en cuenta el coeficiente de inteligencia (CI) que aprueba la OMS y OPS, como retardo mental ligero (RML) a los pacientes con un CI entre 50-69, retardo mental moderado (RMM) pacientes con un CI entre 35-49, retardo mental severo o grave (RMS) pacientes con un CI entre 20-34. Hay que tener como dato de interés que para definir un retraso mental, aparte del CI, se valora el desarrollo de los pacientes, su nivel educacional, así como su nivel de adaptación social y educacional.⁸

Se consideró como estudiantes aquellos que se encuentran en algún centro escolar para niños con desarrollo normal o en universidades; como trabajadores, aquellos pacientes que están vinculados a un empleo, ya sea profesional o no; y como amas de casa, a las pacientes que han formado un hogar y laboran en él. Los incapacitados son aquellos que, por su escaso desarrollo intelectual, no son capaces de realizar actividad laboral alguna de otro tipo.

Para establecer el control metabólico, se consideró como bueno en aquellos pacientes que, desde su diagnóstico, el 90 % o más de las veces que se les realizó la determinación de fenilalanina por cromatografía de aminoácidos en plasma (mensual), esta se encontraba en 8 mg/% o menos; regular, entre un 70-90 % de las veces; y malo, en aquellos que presentaron cifras inferiores al 70 %. Para el estado nutricional se emplearon las tablas de crecimiento y desarrollo de la población cubana, y se determinó la edad, el sexo, el peso y la talla, así como los índices: peso para la talla, talla para la edad y peso para la edad. Se consideraron normales aquellos cuyos índices peso/talla se encontraban entre 10 y 90 percentil, bajo peso aquellos entre 3 y 10 percentil, y desnutridos por debajo del tercer percentil. Se consideraron sobrepesos entre 90 y 95 percentil, así como obesos a los que se encontraban por encima del 95 percentil. Se consideraron eutróficos aquellos con un peso para la talla entre 10 y 90 percentil, desnutridos agudos aquellos con un índice peso para la talla por debajo del tercer percentil y talla para la edad y peso para la edad entre 10 y 90 percentil, y como desnutridos crónicos aquellos con un peso para la talla entre 10 y 90 percentil y talla para la edad por debajo del tercer percentil.

RESULTADOS

Al observar la tabla 1 se observa que 8 de los pacientes presentan un control metabólico bueno, lo que representa un 66,6 %, y solo 2 un control malo (16,7 %), así como 7 pacientes intelectualmente normales (58,3 %), lo que coincide dentro de los que presentan buen control metabólico y 2 presentan un RMS (16,7 %).

Tabla 1. Distribución de pacientes con fenilcetonuria, según desarrollo intelectual y control metabólico

Control metabólico	Intelecto				Total	%
	Normal	RML	RMM	RMS		
Bueno	7	1	0	0	8	66,6
Regular	0	1	1	0	2	16,7
Malo	0	0	0	2	2	16,7
Total	7	2	1	2	12	100
%	58,3	16,7	8,3	16,7	100	-

RML: retardo mental ligero, RMM: retardo mental moderado, RMS: retardo mental severo

De los pacientes diagnosticados después de 1986, el 100 % presenta un intelecto normal (5), de los diagnosticados antes de 1986 el 42,9 % presenta un RML (3), y el 28,6 % RMS (estos 2 pacientes no mejoraron su estado debido a la edad avanzada que tenían al iniciarse el tratamiento) (tabla 2).

Tabla 2. Distribución de pacientes con fenilcetonuria, según intelecto y tiempo de diagnóstico

Intelecto	Tiempo de diagnóstico				Total	%
	Antes de 1986		Después de 1986			
	No.	%	No.	%		
Normal	1	14,2	5	100	6	50,0
RML	3	42,9	0	0	3	25,0
RMM	1	14,3	0	0	1	8,4
RMS	2	28,6	0	0	2	16,6
Total	7	100	5	100	12	100

RML: retardo mental ligero, RMM: retardo mental moderado, RMS: retardo mental severo

Según la integración social de los pacientes diagnosticados antes de 1986, el 28,6 % está incapacitado, que coincide con los 2 con RMS, y el mismo por ciento es ama de casa. De los diagnosticados después de 1986, el 80 % estudia, uno termina sus estudios de Derecho y el otro 20 % trabaja (tabla 3).

Tabla 3. Distribución de pacientes con fenilcetonuria, según integración social y tiempo de diagnóstico

Integración social	Tiempo de diagnóstico				Total	%
	Antes de 1986		Después de 1986			
	No	%	No	%		
Estudian	0	0	4	80,0	4	33,3
Trabajan	3	42,8	1	20,0	4	33,3
Ama de casa	2	28,6	0	0	2	16,7
Incapacitado	2	28,6	0	0	2	16,7
Total	7	100	5	100	12	100

La tabla 4 describe el número de paciente según la valoración nutricional, y aparecen 10 de ellos eutróficos para un 83,3 % y 2 con sobrepeso (16,7 %). Al analizar las manifestaciones clínicas más importantes, 2 de los pacientes diagnosticados fuera de programa presentaron epilepsia (28,6 %) y el 57,14 % de ellos presentaron alteraciones cutáneas (4). De los diagnosticados dentro de programa, solo 2 presentan alteraciones óseas (28,6 %), síntomas que se repiten en los mismos pacientes (tabla 5).

Tabla 4. Distribución de pacientes con fenilcetonuria según evaluación nutricional

Evaluación nutricional	No.	%
Desnutrido	0	0
Bajo peso	0	0
Eutrófico	10	83,3
Sobrepeso	2	16,7
Obeso	0	0
Total	12	100

Tabla 5. Distribución de pacientes con fenilcetonuria según manifestaciones clínicas y tiempo de diagnóstico

Manifestaciones clínicas	Tiempo de diagnóstico			
	Antes de 1986		Después de 1986	
	No.	%	No.	%
Epilepsia	2	28,6	0	0
Trastornos de conducta	1	14,3	0	0
Trastornos del tono muscular	1	14,3	0	0
Alteraciones óseas	2	28,6	0	0
Alteraciones cutáneas	4	57,14	0	0

DISCUSIÓN

A través del Programa Cubano de Pesquisa Neonatal de Hiperfenilalaninemias, se estudiaron más de dos millones de recién nacidos en el período comprendido entre 1986 y el año 2012. Durante la evolución del programa en esta etapa, se evidencia que su cobertura aumentó considerablemente y alcanzó niveles de hasta 97 %, superior a otros países.⁹ Este incremento se inicia a partir de 1986 con cifras del 60 %. Hasta la fecha analizada en nuestro trabajo, se reportaron en el país un total de 67 pacientes fenilcetonúricos, con una distribución que se extiende a todas las provincias del país, con predominio de la nuestra.

El RM es la manifestación clínica fundamental de esta enfermedad, pero es posible detenerla o evitarla con un control estricto de la dieta de los pacientes, que determina, a su vez, el nivel de fenilalanina en sangre. De los casos estudiados, la gran mayoría presentó un control metabólico bueno, que coincide con los pacientes con un intelecto normal. Al observar los diagnosticados con el Programa de Detección Precoz, todos presentan un intelecto normal, a diferencia de los diagnosticados antes de 1986, grupo en el que la mayoría presenta algún nivel de RM. Estos resultados coinciden con estudios realizados en Cuba en 2002 por *Gutiérrez García*,¹⁰ en el que, de igual forma, la mayoría de los pacientes diagnosticados a solo 3 años del inicio del programa, ya evidenciaban una disminución de RM. Los estudios realizados en 2003 en Santiago de Cuba por *Rivas Canino y Cáceres*¹¹ muestran que la mayoría de los casos diagnosticados por el programa presentaban un intelecto normal, estudio que incluye 7 de los pacientes del nuestro, los nacidos antes de la instauración del programa.

En el estudio llevado a cabo por *Ramalho*,¹² en Brasil, se plantea que la mayoría de los pacientes diagnosticados y tratados a tiempo con la dieta, cuando han mantenido un buen control metabólico, presentan un intelecto normal. Esta investigación demuestra que los pacientes diagnosticados por el programa se encuentran en su totalidad con intelecto normal, ya que la intervención oportuna de la dieta en ellos, y en algunos de los diagnosticados fuera de programa, permitió, junto al seguimiento metabólico, disminuir considerablemente los niveles de fenilalanina. La evaluación clínico-bioquímica periódica permite comprobar la efectividad del tratamiento nutricional, y modularlo en dependencia de la evolución particular de cada caso,

brindar apoyo psicológico al paciente y a la familia, así como ofrecer alternativas a seguir por ellos para su adaptación y el manejo de la enfermedad.

La integración total de todos los pacientes a la sociedad ha sido desde los inicios del Programa una de las metas principales. En la actualidad la gran mayoría estudia y se ha integrado a la sociedad. *Villaverde*,¹³ en un estudio realizado en España en 2005, refiere que gran número de los pacientes tratados con la dieta se han incorporado al estudio o al trabajo. La estimulación temprana desde el punto de vista neurológico, garantiza un mejor desarrollo de cada individuo para maximizar sus capacidades, y por tanto, una mejor adaptación a la sociedad. Mantener una atención sistemática por un equipo multidisciplinario (pediatra, psicólogo, defectólogo, logopeda, genetista y médico general integral de su área de salud), permite que estos pacientes se integren con facilidad a la sociedad, e incluso, algunos se gradúan de carreras universitarias. Mantener una dieta estable y la incorporación de los familiares a las Escuelas de Padres permite un mejor manejo dietético y psicológico de los pacientes.

La dieta de estos pacientes es nula o muy pobre en proteínas animales, y además se les limita una serie de alimentos de origen vegetal. Las estadísticas del Programa Nacional⁹ reflejadas en 2006, coinciden en que la dieta, a pesar de ser pobre en proteínas animales, puede mantener un estado nutricional normal en los pacientes. Estudios nutricionales realizados por *Jiménez*¹⁴ en Venezuela, confirman que el estado nutricional del 60 % de los pacientes a los que le realizó el estudio, son eutróficos. La atención integral al niño y programa alimentario que se les brinda es totalmente gratuita, gracias al carácter socialista de nuestra Revolución. Los valores en el mercado de los hidrolizados libres de fenilalanina sobrepasan los 25 dólares, y cada paciente consume, como mínimo, 2 de estas latas al mes, lo cual permite mantener un buen seguimiento nutricional y evitar que pierdan peso o se desnutran. Las consultas mensuales con su valoración nutricional permiten calcular las calorías necesarias para la edad y actividad que realizan, además de valorar el control metabólico.

La fenilcetonuria es acompañada por un gran cortejo de manifestaciones clínicas. Todos los pacientes que nacieron fuera de la aplicación del Programa, y además vivieron una temporada de sus vidas sin la dieta, padecieron de las diferentes manifestaciones clínicas; sin embargo, los nacidos cuando ya se aplicaba el programa no las presentan. Las estadísticas del Programa Nacional⁹ coinciden con el estudio, al reflejar que la dieta ha disminuido casi la totalidad de las manifestaciones clínicas en los pacientes.

En estudios dietéticos realizados por *Trefz*¹⁵ en 2005, se refleja que los pacientes que han cumplido con la dieta desde su diagnóstico presentan muy pocas manifestaciones, y las que predominan son las óseas, por ser invariables después de implantados. Los estudios realizados por *Brandalize*¹⁶ en 2002, en pacientes con trastornos neurológicos, demostraron que los pacientes fenilcetonúricos diagnosticados a tiempo habían disminuido esta manifestación clínica. De igual forma, los estudios realizados por *Ferreiro Martins*¹⁷ en Brasil en 2007, muestran cómo en los pacientes con buen tratamiento dietético disminuyen las alteraciones óseas, debido a la normalización de los niveles de calcio. Los síntomas tienden a desaparecer, y ello permite que se comporten como pacientes totalmente sanos, lo cual es evidente cuando llega a Urgencias un paciente con niveles de fenilalanina por encima de 15 mg/%, los cuales generalmente presentan convulsiones y alteraciones del tono muscular, que luego disminuyen con el tratamiento dietético. El 100 % de los pacientes que recibieron la dieta adecuada en los primeros meses de vida, no desarrollaron la clínica de la enfermedad, y su intelecto se encuentra dentro de los rangos de normalidad, por lo que se llegó a la conclusión de que el Programa de Diagnóstico Precoz ha permitido que el estado de salud de los pacientes

fenilcetonúricos mejore en cuantías significativas, con una estabilidad en el control metabólico y una integración apreciable a la sociedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rezvani I, Berhman RE, Kliegman RM, Jonson HB, Nelson ED. Tratado de Pediatría. 18 ed. Amsterdam: Editorial Elsevier; 2009. p. 413-9.
2. Borrajo E, Esteban I, Hierro FR. Alteraciones del metabolismo de la fenilalanina. En: Cruz M, Jiménez R. Tratado de Pediatría. 7ma. ed. Barcelona: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 747-9.
3. Martínez L. Las hiperfenilalaninemias. Recomendaciones para el genetista clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 10-3.
4. Abadie V, Berthelot J, Feillet F, Maurin N, Mercier A, Ogier de Baulny H. Management of phenylketonuria and hyperphenylalaninemia: the French guidelines. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine. 2005;12(5):594-601.
5. Faulkner W, Aguiar SA. Métodos seleccionados de análisis clínico. Madrid: Ediciones Juan Bravo; 2007. p. 241-53.
6. Carrdellá L, Hernández R. Enfermedades moleculares y proteínas de la dieta humana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2005. p. 1241-9, 1342-3.
7. Alonso Álvarez A, Cairo Valcárcel E, Rojas Manresa R. Psicodiagnóstico, pruebas de inteligencia. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2006. p. 349-60.
8. Berganza CE, Mezzich JE, Otero Ojeda A, Roberto M. Guía Latinoamericana de Diagnóstico Psiquiátrico (GLADP). Ciudad de México: OPS; 2004. p. 267-74.
9. Estadísticas del Programa Nacional de Detección Precoz de Hiperfenilalaninemias. Centro Nacional de Genética Médica. Ciudad de la Habana. Cuba; 2006.
10. Gutiérrez García E, Barrios García B, Tobaoda Lugo N. Valoración clínica, psicológica y de laboratorio a niños con hiperfenilalaninemias benigna de nacimiento. Rev Cubana Pediatr. 2002;74:4-20.
11. Rivas Canino MM, Cáceres Diéguez A, Mora Pacheco N, Rivas Campo G. Fenilcetonuria: bases moleculares e implicaciones sociales. MEDISAN [serie en Internet]. 2003 [citado 18 de julio 2012];7(2). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol7_2_03/san12203.htm
12. Ramalho JR, Ramalho AR, Oliveira CR, Aguiar-Oliveira MH. Evolução do programa de triagem neonatal para o hipotireoidismo congênito e fenilcetonúria no Estado de Sergipe. Arq bras endocrinol metab. 2004;48(6):890-6.
13. Villaverde R, Escribano JB, Salmeron P, Tortaza D, Mecano J. Diagnóstico tardío de fenilcetonuria como causa de retraso mental en adolescentes. Rev Neurología España. 2005;25(148):1911-6.

14. Jiménez Soto Z. Metodología de la atención de niños con fenilcetonuria y enfermedad de la orina con olor a miel de arce (EOMA). Arch Lat Americano de Nutrición. 1993;43(3):204-10.
15. Trefz FK, Scheible D, Frauendienst-Egger G, Korall H, Blau N. Long-term treatment of patients with mild and classical phenylketonuria by tetrahydrobiopterin. Molecular Genetics and Metabolism. 2005;86:S75-S80.
16. Brandalize, Salete do Rocio Cavassin. Avaliação de resultados do programa de prevenção e promoção da saúde de fenilcetonúricos do estado do Paraná: condição motora dos portadores de fenilcetonúria com diagnóstico precoce. Arq bras endocrinol metab. 2002;48(6):890-6.
17. Ferreira Martins F, Barcellos Mendes A, de Souza Cruz WM. Metabolismo do cálcio na fenilcetonúria. Rev Nutr. 2007;22(3):31-7.

Recibido: 10 de enero de 2013.

Aprobado: 7 de febrero de 2013.

Osmany Álvarez Paneque. Policlínico Universitario "René Ávila Reyes". Calle progreso # 284, entre Garayalde y Cuba, municipio Holguín. Holguín, Cuba. Correo electrónico: osmanyalvarez861122@gmail.com