

## Agregación familiar en niños con hipertensión arterial esencial

Blanco Díaz, Ana Tamara<sup>1</sup> (Ponente) [anatomara@infomed.sld.cu](mailto:anatomara@infomed.sld.cu),

Beltrán Blanes, Yeniseys<sup>2</sup>, [jeni6@elacm.sld.cu](mailto:jeni6@elacm.sld.cu)

González Carmona Yusiem<sup>3</sup>, [yusiemgc@elacm.sld.cu](mailto:yusiemgc@elacm.sld.cu)

Vega Conejo Viviana<sup>4</sup>, [vivive@infomed.sld.cu](mailto:vivive@infomed.sld.cu)

Minaberriet Avellaneda Dianlet<sup>5</sup>, [dianletma@infomed.sld.cu](mailto:dianletma@infomed.sld.cu)

Heidy Fouz Castro<sup>6</sup>, [heyfife@elacm.sld.cu](mailto:heyfife@elacm.sld.cu)

Yusimí Reyes Schuart<sup>7</sup>, [yanelare@nauta.cu](mailto:yanelare@nauta.cu)

<sup>1</sup>Escuela Latinoamericana de Medicina/Departamento de Genética Médica, La Habana, Cuba,

<sup>2</sup>Escuela Latinoamericana de Medicina/Departamento de Genética Médica, La Habana, Cuba,

<sup>3</sup>Escuela Latinoamericana de Medicina/Departamento de Genética Médica, La Habana, Cuba,

<sup>4</sup>Escuela Latinoamericana de Medicina/Departamento de Genética Médica, La Habana, Cuba,

<sup>5</sup>Escuela Latinoamericana de Medicina/Departamento de Genética Médica, La Habana, Cuba,

<sup>6</sup>Escuela Latinoamericana de Medicina/Departamento de Genética Médica, La Habana, Cuba,

<sup>7</sup>Escuela Latinoamericana de Medicina/Departamento de Genética Médica, La Habana, Cuba,

### *Resumen*

**Introducción:** La hipertensión arterial constituye un problema de salud global. Se origina por complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales, la evidencia científica sugiere su comienzo desde edades tempranas de la vida.

**Objetivo:** Identificar la influencia de los factores genéticos en la aparición de la hipertensión arterial esencial en niños.

**Material y método:** Se realizó un estudio de casos y controles retrospectivo en pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Naval de La Habana, desde enero de 2015 hasta septiembre de 2016; la muestra incluyó 45 casos y 90 controles para evaluar asociación entre diferentes variables cualitativas.

**Resultados:** la hipertensión arterial esencial predominó en el grupo de 11 a 18 años (88,4%) y sexo masculino (75,6%), la obesidad y el sobrepeso estuvo presente en el 84,4% de los hipertensos, la agregación familiar se evidenció, cuando las madres presentaron hipertensión durante el embarazo pues sus hijos tuvieron una mayor probabilidad de padecer hipertensión (Odds ratio 4,16), si el padre era hipertenso el riesgo fue (OR 2,19), siendo también significativo; en la 2da generación se demostró la agregación familiar en los abuelos maternos (OR 2,19) y paternos (OR 3,23) de que sus nietos fueran hipertensos. En este estudio, la línea parental paterna tuvo una mayor relación con la agregación familiar y la probabilidad de aparición de hipertensión arterial esencial.

**Conclusiones:** La agregación familiar y el grado de parentesco son factores genéticos que influyen en la aparición de esta enfermedad en las edades pediátricas, lo que demuestra la herencia de genes predisponentes.

**Palabras claves:** hipertensión arterial esencial, agregación familiar, herencia multifactorial

## I. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) se considera una de las enfermedades de la civilización y constituye un problema de salud global. Su origen es multifactorial, resultado de complejas interacciones entre factores genéticos y ambientales, por lo que presenta una herencia multifactorial o compleja. (1, 2) Se calcula que existen alrededor de 691 millones de personas con HTA, esta representa por sí misma una enfermedad y se reconoce como una causa directa de discapacidad y muerte, con una estimación de 13,5 millones de fallecidos anuales en el mundo. En Cuba, en estos momentos, el 33,8% de los mayores de 18 años presentan esta condición (3) y es el factor de riesgo modificable más importante para la cardiopatía coronaria (primera causa de muerte en el hemisferio occidental), enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, nefropatía terminal y la enfermedad vascular periférica. (1) Se estima que la prevalencia de HTA en el mundo es del 30%, cifra que puede incrementarse por el envejecimiento de la población y los hábitos de vida no saludables. En la edad pediátrica su prevalencia en la niñez y la adolescencia es de un 3 a 5% (no comparable con la vida adulta), y en algunos casos notifican hasta un 10 %, con evidencias de un incremento en los últimos años, relacionado al aumento de la obesidad, los estilos de vida inadecuados, el consumo de comidas rápidas con sobrecarga de sal y grasa, así como con la disminución de la actividad física por el incremento de actividades sedentarias que incluyen la televisión, los juegos de video y la computación, entre otras. (3,4)

Teniendo en cuenta que la HTA esencial del adulto comienza en la niñez, es que se integra al niño en este importante problema de salud; lo cual plantea la necesidad- según aconseja la Organización Mundial de la salud- de medir de forma periódica y regular, los valores de la tensión arterial en los niños para la detección precoz de la HTA a partir de los 3 años de edad, ya que es de suma importancia hacer el diagnóstico en esta etapa de la vida para evitar la hipertensión crónica y puedan prevenirse las complicaciones tempranas. (3, 4, 5)

El paradigma de los factores ambientales que interactúan con el genoma en el origen de las enfermedades surge a mediados del siglo XIX, cuando observan que algunos individuos son más resistentes a las enfermedades infecciosas. Sin embargo, transcurren casi 100 años antes de que los epidemiólogos interesados en la genética y los genetistas interesados en la epidemiología desarrollen los primeros métodos analíticos para la identificación de los factores ambientales y genéticos involucrados en los procesos patológicos. (6)

Una característica primaria de las enfermedades con herencia compleja o multifactorial es que los individuos afectados pueden presentar un agrupamiento familiar (agrupación familiar). Entre los estudios que confirman la participación de los factores genéticos en el origen de las enfermedades complejas, están los de agregación familiar, que consisten en la observación de la prevalencia de la enfermedad, en este caso de la HTA esencial, en familiares de los casos y controles. Se puede afirmar que existe agregación cuando los familiares de los individuos afectados presentan un mayor riesgo de padecer la enfermedad que los familiares de los controles.

Se plantea que la estimación del riesgo genético en la HTA esencial en las edades pediátricas, puede contribuir a perfeccionar los programas de promoción y prevención, teniendo en cuenta que la HTA esencial puede debutar desde la niñez.

Además, es de suma importancia que tanto los profesionales de la salud como la población reconozcan que esta entidad se puede presentar en edades tempranas de la vida. En la medida que se conozca el riesgo que tributa a un genoma predisponente y cómo este se puede potencializar o modular con la práctica de un estilo de vida saludable, se desarrollaran estrategias de promoción y prevención dirigidas a

modificar estilos de vida inadecuados, elevar la calidad de vida de la población cubana y en particular la de los niños y adolescentes, ya que esta es la medida más importante, universal y menos costosa.

Por la existencia de pocas investigaciones que abordan los factores de riesgo genético de la HTA esencial en pediatría, este estudio tiene como objetivo estimar el papel de la agregación familiar en su desarrollo y así investigar sobre el riesgo genético que tienen los niños y adolescentes para la aparición de esta enfermedad.

## II.MÉTODO

### A TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un diseño de casos y controles, observacional, explicativo y retrospectivo. La investigación se hizo en el Hospital Dr. Luis Díaz Soto del municipio Habana del Este, La Habana, en pacientes pediátricos, durante el período comprendido desde el mes de enero de 2015 hasta septiembre de 2016, que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. Casos: edad entre 5 y 18 años, de ambos sexos, ingresados en sala de Misceláneas, o atendidos en consulta externa, con el diagnóstico de HTA esencial, voluntariedad de pacientes y familiares, cubanos residentes permanentes en territorio nacional. En los controles: ingresados o atendidos en consulta externa por enfermedades no relacionadas con HTA y el resto igual.

### B UNIVERSO Y MUESTRA DE LA INVESTIGACIÓN

La muestra incluyó 45 casos y 90 controles, con una relación de 1: 2. Se seleccionaron, para el estudio a los casos incidentes con el diagnóstico de HTA esencial y no a los prevalentes, para evitar el sesgo del olvido de datos. Los casos y los controles utilizados eran de la misma población y se atendieron en la consulta externa o en sala de hospitalización durante el periodo antes señalado.

Los casos lo conformaron todos los pacientes pediátricos a los que se les realizó el diagnóstico de HTA esencial en el momento del estudio y los controles se seleccionaron por apareamiento con los casos. Se tuvo en cuenta la edad y la zona geográfica, los niños de este grupo se atendieron por enfermedades no relacionadas con la HTA

### C RECOLECCIÓN DE LOS DATOS

La recolección de los datos se realizó a través de una entrevista directa junto con la presencia del padre, la madre o ambos, u otro familiar o el tutor independiente de la edad del niño o adolescente. Se tuvo en cuenta que los datos eran retrospectivos y pudo existir desconocimiento de los mismos. Esta se aplicó por el médico de asistencia o por la autora principal de la investigación, previo el consentimiento informado, además de comunicar a los participantes y sus familiares la seguridad en la confidencialidad de la declaración.

El cuestionario se elaboró basado en los datos de interés para la investigación. Posterior a la recolección de los mismos, se confeccionó el árbol genealógico de cada caso y control, para disminuir el sesgo de la información. En relación con el grado de parentesco, en el 2<sup>do</sup> grado se diferenció la línea materna de la paterna y solo se tomaron los abuelos y las abuelas ya que había un gran desconocimiento de los datos solicitados del resto de los que conformaron este grupo, independientemente de que se tomaron

los datos aportados, pero no se procesaron, tampoco se consideraron a los hermanos de 1<sup>er</sup> grado porque no aportaron datos.

Dentro del interrogatorio se buscaron otras enfermedades asociadas, tanto en los familiares como en los niños y adolescentes, y no fue posible excluir a la obesidad la cual es una enfermedad y a su vez un factor de riesgo para la aparición de la HTA esencial, lo que imposibilitó controlar el sesgo por inclusión/exclusión, ya que la misma está presente no solo en los casos y los controles sino también en los familiares de 1<sup>er</sup> y 2<sup>do</sup> grado.

#### D. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN

Los datos de los casos y los controles se introdujeron en el paquete estadístico SPSS 16. Se obtuvieron los valores de frecuencia absoluta y relativa para variables cualitativas como sexo, valoración nutricional, niño o adolescente hipertenso, familiares de 1er grado de parentesco como madre, padre hermanos hipertensos, 2do grado de parentesco abuelos maternos y paternos hipertensos y estadígrafos como la media y desviación estándar para algunas cuantitativas como la edad, el peso y la talla.

Para evaluar la asociación entre diferentes variables cualitativas de acuerdo con los objetivos del estudio se empleó el estadígrafo Chi<sup>2</sup>. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

En los casos con una significación estadística inferior al 5% ( $p < 0,05$ ) se calculó el riesgo relativo (RR) mediante el Odds ratio (OR) para los estudios de casos y controles. En todos los casos se estableció un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Con algunas de las variables estudiadas como: madre con HIE, madre con HTA, padre con HTA, abuelos maternos con HTA, y abuelos paternos con HTA se realizó, además, un análisis de regresión logística mediante la variable dependiente cualitativa de niño hipertenso o no. Este modelo de regresión logística asumió que la variable dependiente tenía relación lineal con los predictores, además permitió hacer un análisis multivariado que asumió a la variable dependiente dicotómica Z, vincularla de manera lineal con los predictores.

Este trabajo se ajustó a las normas nacionales sobre la ética de la investigación, así como a la declaración de Helsinki en su última versión de 2013. Para la realización de este estudio se tuvo en cuenta que la población para el mismo quedó constituida por pacientes menores de edad, por lo que se confeccionó una planilla de información al posible participante, que se leyó a los padres o tutores de cada paciente, donde se planteaban las motivaciones y objetivos de la investigación, así como todo lo referente a la misma.

### III. RESULTADOS

Hasta hace algunos años, la HTA en edades pediátricas se consideraba secundaria, pues la no existencia de una clara percepción y conocimiento de la HTA primaria en este importante grupo poblacional, facilitaba el hecho de que la misma se desarrollara de forma silente. Sin embargo, el incremento de la obesidad en proporciones epidémicas, así como los estilos de vida inadecuada contribuyen al incremento de la HTA en niños y adolescentes. (7, 8)

Las principales características epidemiológicas de los casos y controles estudiados, muestran que el grupo de edad donde la HTA esencial fue más frecuente correspondió al grupo de 11 a 18 años (88,9%), así como al sexo masculino tanto en los casos como en los controles (75,6% y un 60%), respectivamente.

te. En relación con el estado nutricional el 84,4% de los casos eran sobrepesos y obesos. En los controles esta variable fue menor (30,5%), con predominio del normopeso (69,5%).

Entre los estudios que confirman la participación de los factores genéticos en el origen de las enfermedades complejas, están los de agregación familiar, que consisten en la observación de la prevalencia de la enfermedad, en este caso de la HTA en los familiares de los casos y controles. Se puede afirmar que existió agregación, cuando los familiares de los casos presentaban un mayor riesgo de HTA que los familiares de los controles.

Se evidenció que 21 de las madres presentaron hipertensión en el embarazo (HIE), 13 (28,9%) del grupo de casos y 8 en los controles (8,9%), el porcentaje relacionados con las que no la presentaron, el 71,1% (32) fue para los casos y 91,1% (82) para los controles, resultado significativo con un valor de  $p$  inferior a 0,05. El análisis de asociación demostró que los hijos de madres que presentaron HIE, tuvieron la probabilidad de padecer de HTA esencial en la niñez o adolescencia, 4,164 veces en relación a si sus madres no la padecieron, lo que demostró la asociación que tuvo la HIE con la HTA esencial en pediatría. Este resultado evidenció un factor genético ya que los hijos (niños o adolescentes) de las madres con HIE, mostraron un mayor riesgo de padecer de HTA esencial, que los hijos de las que no la presentaron.

En cambio el análisis de la madre con HTA crónica no relacionada con el embarazo no aportó resultado significativo, lo que no significó que cuando no hubo agregación familiar se excluyó la probabilidad de que el factor genético formara parte de la causa de HTA esencial.

El estudio de Lourdes y colaboradores que abarca a una población mayor de 18 años, muestra un resultado significativo ( $p= 0,01$ ) entre la presencia de la enfermedad y el antecedente materno de hipertensión en los controles, resultado evidente en más de la mitad de los casos (62,5%). (9) En un trabajo de Argentina los resultados obtenidos demuestran que en los hipertensos, el 12,6% de las madres eran hipertensas. (10)

Al analizar al padre con HTA, se obtuvo un resultado significativo con una  $p$  menor de 0,05. De los 45 casos, 18 de sus padres son hipertensos (40,0%) y en los controles el antecedente paterno es de 23,3%. Además, se obtuvo que en el 60,0% de los casos y en el 76,0% de los controles los padres no son hipertensos. Con estos resultados y según el análisis de asociación, los hijos de padres hipertensos, tienen la probabilidad de padecer HTA esencial en la edad pediátrica, 2 190 veces más que los niños cuyos padres no son hipertensos, lo que demuestra la asociación entre el antecedente paterno y el riesgo de recurrir en la descendencia este trastorno. Esto evidenció agregación familiar, aunque se debe tener en cuenta que una elevada agregación familiar no prueba la existencia exclusiva de un factor genético en el origen de la HTA, pues el ambiente también juega un papel importante.

Fermino y colaboradores (4) en Portugal abordan este aspecto por separado. Ellos evidencian una mayor prevalencia de HTA en los padres ( $\approx 1/3$  vs.  $1/5$ ), lo que coincidió con el trabajo que aquí se presenta, puesto que en su investigación, es el padre quien contribuye con su predisposición genética a la HTA. Otra investigación con resultados similares la realizan Lemus y Castillo(1) quienes manifiestan que cuando el padre contribuye con su predisposición genética a la HTA, la descendencia tiene un mayor riesgo que cuando es la madre quien la trasmite, según sus resultados, el riesgo disminuye de 8,2 a 6,7.

La 2<sup>da</sup> generación representada por los abuelos tuvo resultados muy similares. Los maternos y paternos presentaban HTA en 23 de los niños hipertensos (51,1%), y no se constató en 22 (48,9%), en cambio en los controles, en la línea materna 25 (27,8%) de los abuelos eran hipertensos y en la paterna, esta

condición estuvo en 22 (48,9%), sin embargo, no presentaban HTA 65 (72,2%) en la línea materna y 68 (75,6%) de los abuelos paternos, con resultados muy parecidos en esta generación, por lo que el análisis de los resultados de los abuelos maternos, permitieron identificar un valor de p menor de 0,05 (0,008) y en los paternos de (0,002). Estos resultados y según el análisis de asociación, demostraron que los nietos tanto de los abuelos maternos como paternos hipertensos, tenían la probabilidad de padecer HTA esencial en la edad pediátrica, 2 718 veces en relación a si los abuelos no fueran hipertensos en el caso materno y en los paternos 3 231 veces, por lo que teniendo en cuenta el resultado puede que exista un factor genético que predispone a los nietos de los individuos afectados a presentar esta condición. Una investigación de Bojórquez y colaboradores (11) sobre factores de riesgo de HTA en niños mejicanos, evidencia que de los 37 niños y adolescentes estudiados, la relación en cuanto a los antecedentes patológicos familiares (APF) e HTA corresponde en frecuencia con un predominio de las abuelas maternas sobre las paternas (32% y 27%, respectivamente), y en el caso de los abuelos el resultado es similar para ambas líneas (22%).

En la medida que aumenta la proporción de genes en común, a compartir, según el grado y tipo de familiar, aumenta la correlación de la HTA esencial entre parientes (se plantea que dicha enfermedad es 3,8 veces más frecuente en aquellas personas con antecedentes familiares de primer grado de hipertensión (12) lo que refuerza el papel de los factores genéticos. Pero a su vez, se demuestra la presencia del componente ambiental y se refuerza la herencia multifactorial de esta entidad.

Se estima que en los países industrializados, el riesgo de padecer HTA entre los individuos con familiares hipertensos, es 4 veces superior a la media. (13)

Como se observó en los resultados de esta investigación el análisis de la frecuencia de pacientes afectados fue mayor en el grupo de los casos que en los controles. Hecho que demostró una de las características esenciales de las enfermedades multifactoriales como la HTA, que se agrega, y por lo tanto, su incidencia fue mayor en las familias, que en la población general, por lo que los antecedentes familiares son herramientas importantes en el diagnóstico de las enfermedades con herencia multifactorial como la HTA esencial.

La interacción genotipo ambiente es un factor de incuestionable valor en la etiopatogenia de la HTA esencial en pediatría, por lo que la presencia de predisposición familiar, puede alertar sobre una predisposición genética. Es por ello que cuando exista esa predisposición, se deben controlar o atenuar los efectos ambientales con posibilidad de modificación, para de esta forma evitar el desarrollo de la enfermedad en edades tempranas de la vida. (13)

En esta investigación cuando se analizó el 1er y 2do grado de parentesco, se evidenció la significación del padre hipertenso y los abuelos, siendo más significativo en los abuelos paternos. Los resultados obtenidos permiten plantear que la línea parental paterna tiene una mayor relación con la agregación familiar y la probabilidad de aparición de HTA esencial en pediatría, con exclusión de la categoría de madre con HIE.

#### IV. CONCLUSIONES:

La agregación familiar y el grado de parentesco, son factores genéticos que influyen en la aparición de la hipertensión arterial esencial en edades pediátricas, lo que demuestra la herencia de genes predisponentes, siendo más frecuente en pacientes con antecedentes de madres con HIE, y de padres y abuelos hipertensos. Además, la línea parental paterna tiene la mayor relación con la presencia de esta entidad.

## REFERENCIAS

1. Lemus Valdés M T, Castillo Herrera JA. Estudios sobre las bases genéticas de la hipertensión arterial. Revista cubana investigaciones biomédicas. 2013; 32(1): 8-20. disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ibi/v32n1/ibi02113.pdf>. [citado 18/12/2016]; 15 (9): [aprox.8 p.]. disponible en: <http://biblioteca.cngen.sld.cu/bibliogen>. localizado en: SciELO
2. Nussbaun RL, Mcinnes RR , Willard HF. Genética de las enfermedades comunes con herencia compleja en: Thompson &Thompson Genética Médica. 7<sup>ma</sup> Edición Elsevier Masson. 2008; Cap 8: pag (151-174).
3. Casanova Noche P, Noche González G. Bases genéticas y moleculares de la enfermedad arterial hipertensiva. Medicent Electrón. 2016 oct–dic: 20(4) Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/mdc/v20n4/mdc02416.pdf>. [Citado 18/12/2016]; 15 (9): [aprox.8 p.]. Disponible en: <http://biblioteca.cngen.sld.cu/bibliogen>. Localizado en: SciELO
4. Fermino RC, Seabra A, Garganta R, Ribeiro JA. Factores Genéticos en la Agregación Familiar de la Presión Arterial de Familias Nucleares Portuguesas Artículo Original. Arq Bras Cardiol. 2009; 92(3):203-209
5. López Farré A. Un mapa genético humano, arma contra la hipertensión. Clinical Genetics. 2007; 48(2):115-118.
6. González Sánchez R, Llapur Milián R, Díaz Sánchez ME, Moreno López V, Pavón Hernández M. Hipertensión arterial y obesidad en escolares de cinco a once años de edad. Revista Cubana de Pediatría. 2013; 85(4): 418-427. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v85n4/ped02413.p> [citado 18/12/2016]df. Localizado en: SciELO
7. Llapur Milián R, González Sánchez R. Hipertensión arterial en niños y adolescentes. Revista Cubana de Pediatría. 2015; 87(2):135-139. <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v85n4/ped02413.p> [citado 18/12/2016] Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/ped/v87n2/ped01215.pdf>
8. González Sánchez R, Llapur Milián R, Fernández-Britto JE, Bacallao Gallestey J. Evolución de la hipertensión arterial en el niño según tratamiento y presencia de hipertrofia ventricular izquierda Revista Cubana de Pediatría. 2016; 88(3):292-309. [citado 18/12/2016] Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/175/52>. Localizado en: Editorial de Ciencias Médicas.
9. Moreno Plasencia LM, Lardoeyt Ferrer R, Iglesias Rojas MB, Padilla Preval J. La interacción del genoma y el ambiente en la hipertensión arterial. Revista Ciencias Médicas. 2015 sep-oct; 19(5): 853-867. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/rpr/v19n5/rpr10515.pdf>[Citado 18/12/2016]; 15 (9): [aprox.8 p.]. Disponible en: <http://biblioteca.cngen.sld.cu/bibliogen>.. Localizado en: SciELO
10. Abraham W, Blanco G, Coloma G, Cristaldi A, Gutiérrez N, SuredaL. ERICA. Estudio de los factores de Riesgo Cardiovascular en Adolescentes. Editorial Electrónica de FAC. 2013; Ene- Mar; 42(1).
11. Bojórquez Díaz C I, Angulo Peñúñuri C M, Reynoso Erazo L. Factores de riesgo de hipertensión arterial en niños de primaria. Psicología y Salud, 2011; 21(2): 245-252.

12. Cuba. Centro Nacional de Genética Médica. Biblioteca de Genética Médica. Agregación familiar en la hipertensión arterial en pacientes pediátricos. BiblioGen [Intranet]. 2016 Nov. [Citado 18/12/2016]; 15 (9): [aprox.8 p.]. Disponible en: <http://biblioteca.cngen.sld.cu/bibliogen>.
13. Lemus Valdés MT, Fernández-Britto Rodríguez JE, Lardoezt Ferrer R. Título: Agregación familiar de la hipertensión arterial de etiología genética en un consultorio del Policlínico “19 de Abril”, 2009-2010. Memorias Convención Internacional de Salud Pública. Cuba Salud 2012. La Habana 3-7 de diciembre de 2012. Disponible <http://www.convencionsalud2012.sld.cu/index.php/convencionsalud/2012/paper/viewFile/1461/530>. [Citado 18/12/2016]; 15 (9): [aprox.8 p.]. Disponible en: <http://biblioteca.cngen.sld.cu/bibliogen>. Localizado en: Convención de Salud.