

La enfermedad diarreica aguda (EDA) es un problema de salud común en la población. Es una enfermedad generalmente autolimitada que obedece a múltiples etiologías.

En los países en vías de desarrollo se reporta que la diarrea es una causa frecuente y predominante de muerte en niños menores de 5 años. En Estados Unidos de Norteamérica la tasa de incidencia de EDA en niños menores de 5 años es de 1.3 a 2.3 episodios por año y cada año mueren mas de 300 niños por esta enfermedad. El 10 % de los pacientes en este grupo de edad ingresan cada año por diarreas y los costos directos en hospitales y ambulatorios se estiman que exceden los \$ 2 billones por año. Mas de 200 millones de casos de diarreas aguda infecciosa en Estados Unidos son reportados cada año.^{1,2} En Cuba en el año 2000, las atenciones médicas por EDA fueron en la población general 77.1 x 1000 habitantes y en menores de 1 año la cifra fue 1073.6 x 1000 habitantes, de ahí la gran importancia que tiene el enfoque terapéutico de estas afecciones.³

La evaluación del paciente con diarreas requiere de una anamnesis cuidadosa, así como de un examen físico completo para descartar otras entidades con similares presentaciones y para lo cual se requiere de un mínimo de exámenes de laboratorio tales como: heces fecales en fresco, Gram, sangre oculta y leucocitos polimorfonucleares en heces fecales y estudio microbiológico (coprocultivo).⁴

El tratamiento es primariamente de soporte dirigido a prevenir la deshidratación del paciente y consiste en la terapia de rehidratación oral (SRO) y mantener la adecuada ingestión dietética.

En las últimas dos décadas la EDA ha sido objeto de considerable atención mundial y se han dirigido los esfuerzos a estas afecciones. Particularmente se ha enfatizado en el uso de las SRO, que además de ser baratas, previene la deshidratación que es la principal causa de mortalidad en niños y ancianos con esta enfermedad. A pesar de la evidencia de eficacia y seguridad de las SRO, estas son subutilizadas y el manejo de la EDA varia considerablemente entre los países en vías de desarrollo y los países desarrollados. El no uso de SRO, uso de rehidratación intravenosa (IV) en casos deshidratados leves o moderados, la supresión de la vía oral de manera inapropiada, el abuso de antimicrobianos y antidiarreicos, son errores aún cometidos por los médicos.^{2,5,6}

Definiciones y causas:

No existe una definición uniforme de EDA. La Academia Americana de Pediatría la define como una enfermedad de comienzo rápido, caracterizada por incremento en el número de evacuaciones al día y alteración en la consistencia de las heces fecales que puede ir o no acompañado de otros síntomas tales como vómitos, náuseas, dolor abdominal o fiebre.

Entre las causas más frecuentes están la disalimentación, mala manipulación y contaminación de los alimentos, condiciones higiénico-sanitarias deficientes, cambios estacionales, uso de medicamentos, alergia alimentaria y agentes infecciosos como virus (rotavirus), parásitos (amebas, giardias, cryptosporidium), bacterias (salmonella, shigella, escherichia coli, yersinia, campylobacter, vibrios, aeromonas y plesiomonas). En más de la mitad de los casos de diarreas no se identifican patógenos.

Los agentes etiológicos más ampliamente difundidos en el mundo son los virus (especialmente rotavirus) que causan el 70 al 80% de las diarreas infecciosas en el mundo desarrollado, las bacterias ocupan entre el 10 y 20 % de los casos y los parásitos tales como la giardia ocupan el 10 %. La distribución es afectada por los cambios climáticos y las estaciones del año, siendo más frecuentes los rotavirus en el invierno. El bajo peso al nacer, enfermedades de base o intercurrentes como hipertiroidismo, diverticulosis de colon , colon irritable y las enfermedades inmunosupresoras incrementan el riesgo de EDA.

Las evidencias se clasifican en tres niveles I, II y III.

- Nivel I meta-análisis, ensayos clínicos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas
- Nivel II ensayos clínicos no aleatorizados, estudios de cohorte, estudios de caso-control
- Nivel III series clínicas no controladas, estudios descriptivos, comités de expertos, consenso

Las recomendaciones se clasifican en:

A.- Buenas: existe adecuada evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología. Basado en la categoría I de evidencia.

B.- Regular: existe evidencia científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología. Basada directamente en la categoría II de la evidencia o extrapolada de la categoría I.

C.- Baja: existe insuficiente información científica para recomendar o desaconsejar la adopción de la tecnología. Basada directamente en la categoría III o extrapolado de las categorías II y III.

Objetivos del tratamiento de la EDA

- Erradicar los síntomas
- Evitar la deshidratación
- Erradicar el germen causal

Mensajes Claves : 1,2,5-7

1. La terapia de rehidratación oral es tan efectiva como la terapia IV en la reposición de agua y electrolitos en pacientes con deshidratación moderada a leve y debe ser de elección. Las deshidrataciones severas requieren una rápida restauración del volumen intravascular a través de una vía IV, seguido tan pronto como sea posible de la rehidratación oral.
2. La dieta adecuada para la edad debe ser continuada en niños con diarreas que no estén deshidratados y debe ser reanudada tan pronto como sea posible en

niños con deshidratación moderada. El enfoque tradicional usando fórmulas diluidas en la alimentación es inadecuado y contribuyen a la desnutrición.

3. Una revisión sistemática encontró que SRO con arroz comparada con SRO standard redujeron el volumen de las deposiciones en las primeras 24 horas.

La leche debe administrarse entera y no debe suprimirse algún alimento en específico. Existen algunas evidencias que muestran que los carbohidratos, la carne magra, frutas y vegetales son mejor tolerados que las grasas y alimentos con alto contenido de azúcar (refrescos, jugos azucarados). El alto contenido de azúcar y bajo en sodio de estas bebidas puede conducir a hiponatremia y su alta osmolaridad incrementa las diarreas. El te es de bajo contenido de sodio y contribuye a depletar potasio. Los caldos de pollo (sintéticos) tampoco deben usarse por el alto contenido de sodio.^{2,8,9}

Aún en niños con vómitos puede intentarse las SRO, administradas en pequeñas cantidades (dos cucharaditas cada 2 minutos e ir aumentando gradualmente según tolerancia), han logrado hasta un 90 % de rehidratación en los niños tratados.

Contenido de las SRO según OMS * ^{2,9}

Cl Na - 3,5 g , CO₃HNa o citrato Na - 2,5 g , Cl K - 1,5 g , Glucosa - 20 g

* para diluir en 1 litro de agua hervida

En nuestro medio existen dos tipos de envases de SRO: uno de 7 g que se diluye en 8 onzas

(240 ml) de agua y otro de 27 g que se disuelve en 1 litro de agua. Su aporte es:

Na - 90 mmol , K - 20 mmol , Cl - 80 mmol , CO₃H o Citrato de Na- 30 mmol y Glucosa- 111 mmol

Este método de rehidratación fue proclamado en 1978 como el más importante avance médico del siglo, ya que no solamente salva vidas en casos que la administración IV se dificulta, sino que además es menos traumático, menos costoso y de más fácil administración siempre que la persona tolere la vía oral. Otra ventaja es que la sed del paciente disminuye, lo cual protege de la sobrehidratación. La reposición de vitamina A y zinc debe considerarse en pacientes con deficiencia sospechada y diarreas agudas a repetición o diarrea persistente

Evaluación del paciente con diarreas. Características clinico-epidemiológicas:^{2,10,11}

1. Cuándo y cómo comenzó la enfermedad (comienzo súbito, gradual, duración de los síntomas).
2. Deposiciones : acuosas, sanguinolentas, mucosas, purulentas, grasosas).
3. Frecuencia de las deposiciones.
4. Presencia de síntomas disintéricos: fiebre, tenesmo, pujos, sangre o pus en heces fecales.
5. Síntomas de depleción de volumen: sed, taquicardia, oliguria, ojos hundidos, fontanela deprimida, letargia.
6. Síntomas asociados : náuseas, vómitos, dolor abdominal, calambres, mialgias, cefalea, alteración sensorial, fiebre, presencia o no de eritema perianal.
7. Viajes recientes (qué lugares?).
8. Atención en instituciones de día, círculos infantiles y jardines de la infancia.

9. Consumo de alimentos no seguros (carnes crudas, huevos, pescado no conservados, leche no pasteurizada o jugos contaminados, agua no tratada.
10. Administración de grandes cantidades de leche o aumento de la concentración de la leche por hervirla varias veces.
11. Baños en piscinas, lagos etc.
12. Visitas al zoológico o contacto con mascotas con diarreas.
13. Contacto con enfermos.
14. Medicamentos tomados recientemente.
15. Condiciones patológicas de base como: inmunodeficiencia, gastrectomizados, edades extremas.
16. Ocupación : manipuladores de alimentos, pantristas, carniceros etc.

Consideraciones terapéuticas

El manejo de los síntomas de la EDA es aún controversial y se sabe que los agentes antieméticos deben usarse con precaución a causa de los efectos adversos, incluyendo reacciones alérgicas, sedación, síntomas extrapiramidales y reacciones agudas distónicas, por lo que no se recomiendan .²

Los medicamentos antidiarreicos inertes que alteran la secreción intestinal como el bismuto o la motilidad intestinal como la loperamida, adsorbentes como el kaolín / pectin generalmente no deben indicarse, especialmente en niños, por la falta de evidencia de efectividad y a causa de los efectos adversos que superan a los beneficios. Las preparaciones probióticas como algunos lactobacilos y el yogurt se utilizarán de acuerdo con la evolución clínica del paciente y por un período limitado. Las diarreas no deben ser tratadas con anticolinérgicos, combinados con opiáceos que son potencial y altamente tóxicos en ancianos, además enmascaran y empeoran el curso de la enteritis bacteriana , conduciendo al megacolon tóxico y a la hemorragia colónica.⁴

El difenoxilato (Reasec) también es dañino en niños porque enmascara el cuadro clínico al retener grandes cantidades de líquido en la luz intestinal y retarda la evacuación del germen en casos que exista infección, en adultos se ha utilizado a dosis de 2,5 a 5 mg cada 6 u 8 horas en el alivio sintomático de la diarrea.¹⁰⁻¹⁶

El uso de la terapia antimicrobiana en niños con diarreas aguda permanece controversial . aunque el tratamiento con agentes antimicrobianos puede acortar el curso de algunas enfermedades diarreicas, como por ejemplo la diarrea del viajero, la mayoría de las diarreas son autolimitadas, y pueden resolver antes de que los organismos causantes sean identificados, excepto de las diarreas agudas producidas por cólera y shigella que sí tienen indicación de antimicrobianos.²

A causa del incremento de infecciones resistentes a antimicrobianos, los efectos secundarios de estos medicamentos, como son las superinfecciones cuando se barre con la flora normal y la posibilidad de inducción de enfermedades (Shiga-toxi phage) por quinolonas, la terapia antimicrobiana debe ser cuidadosamente valorada sobre el daño que puede ocasionar (relación beneficio / riesgo).

Es de señalar que los antimicrobianos no deben ser prescritos simplemente para reducir la transmisión secundaria. Otras intervenciones como lavado de las manos pudiesen lograr los mismos resultados sin introducir riesgo de resistencia antimicrobiana .¹¹

Una situación común en la cual son usados los antimicrobianos de manera empírica sin realizar examen de heces fecales es la diarrea del viajero ya que la principal etiología es la *Escherichia coli* enterotoxigénica y es sensible a las fluoroquinolonas o en niños trimetoprim-sulfametoxazol (co-trimoxazol) que puede reducir la duración de la enfermedad de 3 a 5 días a 1 a 2 días (A - I). Algunos consideran tratar empíricamente las diarreas que se prolonguen de 10 a 14 días por sospechar giardiasis, si los exámenes son negativos y especialmente si el paciente tiene historia de viajes o ingestión de agua de fuentes no seguras ¹¹⁻¹⁸ .

La shigellosis es rápidamente transmitida por vía fecal-oral de persona a persona por lo que este concepto establece un fuerte criterio de tratamiento precoz a todos los pacientes portadores de shigella, aunque en zonas endémicas el tratamiento debe reservarse para los casos severos con el fin de evitar la resistencia bacteriana que cada vez es mayor en este agente. En pacientes con diarrea invasiva, fiebre y estado tóxico al primera posibilidad etiológica es la *Shigella* y debe ser considerado el tratamiento (previa toma de heces fecales para estudio) con quinolonas: ^{11,13}

Tratamiento de Shigella

Adultos: ^{11,13,14}.

Primera elección: Ciprofloxacina (tab. 250 mg) 500 mg cada 12 horas ó Norfloxacina 400 mg cada 12 horas por 5 días.

Alternativa: Acido nalidíxico (tab. 500 mg y susp. de 5 ml = 250 mg)1g c/ 6 horas por 5 -7 días.

En cepas sensibles puede utilizarse también Ampicillin (tab 250 mg y susp. 5 ml = 125 mg) 250 mg cada 6 horas por 5 días ó Trimetroprim / sulfametoxazol 800 mg cada 12 horas por 3 días.

En casos graves o que no toleren la vía oral se usará Ceftriazona 1 g / día IV por 5 días.

Niños : ^{2,12-15}

Primera elección: Trimetroprim (TMT) / sulfametoxazol (SMX)(susp 5 ml = 100 mg , tab 480 mg)

10 mg TMP o 40 mg SMX / kg / día dividido cada 12 horas por 5 días (A-I).

Alternativa: En casos de shigellas resistentes al Trimetroprim / sulfametoxazol se utiliza Acido Nalidíxico 60 mg x kg / día dividido cada 6 horas 5 días. En cepas sensibles puede utilizarse también Ampicillin (tab. 250 mg y susp. 5 ml = 125 mg) 100 mg x kg x día por 5 días .

En casos graves de shigellosis en niños que no toleren la vía oral y estado general comprometido se utilizará Cefalosporina de tercera generación : Ceftriazona 100 mg / kg / día IV (c/ 12 horas) ^{12,15,19}

El tratamiento de la *Escherichia coli* O-157:H7 con un agente antimicrobiano puede empeorar el curso de la enfermedad , según varios estudios retrospectivos en que han mostrado altas tasas de síndrome urémico hemolítico en pacientes tratados con

antimicrobianos al producirse la destrucción de bacterias intracolónica, con liberación de toxinas que son absorbidas sistémicamente.^{16,17}

La Aeromona es un germen patógeno entérico presente en huésped sano, se asocia usualmente con diarreas ligeras, aunque a veces se manifiesta con diarreas crónicas, casi siempre son diarreas autolimitadas y solo en algunos casos requieren tratamiento con Trimetoprim / sulfametoxazol.

La patogenicidad de las Plesiomonas es más débil, particularmente se puede observar en el escenario de una diarrea del viajero o por ingestión de pescado no fresco. Los reportes sugieren que Trimetoprim / Sulfametoxazol puede disminuir la duración de los síntomas pero generalmente tienen vida autolimitada y no requieren de uso de antimicrobianos.¹⁸⁻²¹

El Campylobacter fetus yeyuni es una vibriónácea que tiene vida autolimitada pero es una preocupación ampliamente difundida el incremento de Campylobacter resistente a quinolonas y ocurre a veces empeoramiento por erradicación de la flora normal. El tratamiento de elección es:^{11,15}

Eritromicina a dosis de 50 mg x kg x día dividido cada 6 horas en niños y 500 mg cada 12 horas en adultos por 7 días ó Azitromicina a dosis en niños de 10 mg x kg de inicio y a las 24 horas 5 mg x kg cada 24 horas durante 5 días y adultos 500 mg / día por 5 días.

Entamoeba histolytica.

Adultos:^{11,13,14}

Primera elección: Metronidazol (tab 250 mg) 500 mg cada 8 horas durante 10 días y seguido de Paramomicina (aminosidina) tab 250 mg 500 mg cada 8 horas por 10 días ó iyodohidroxiquinoleina 650 mg cada 8 horas por 20 días.

Alternativa: Diloxanida (furamida) 500 mg cada 8 horas x 10 días

Niños:^{2,10-15}

Primera elección: Metronidazol 30 a 50 mg / kg / día (dividido cada 8 h) por 10 días ó Paramomicina (aminosidina) 30 mg / kg / día dividido cada 8 horas por 10 días ó Diloxanida (Furamida) 20 mg / kg / día dividido cada 8 horas por 10 días

Alternativa: Secnidazol (tab 500 mg) 30 mg x kg en 2 subdosis un solo día

Giardia lamblia

Adultos^{11,13,14}

Primera elección: Metronidazol 250 mg cada 8 horas 7 a 10 días

Alternativa: Tinidazol (tab 500 mg) 2 gramos dosis única ó Secnidazol (tab 500 mg) 2 tabs. cada 12 horas un solo día

Niños^{2,10-15}

Primera elección: Metronidazol 15 mg / kg / día dividido cada 8 horas por 7 días.

Alternativa: Tinidazol 50 mg / kg / día ó Secnidazol 30 mg x kg en dos subdosis un solo día ó Quinacrina 6 mg / kg / día dividido cada 8 horas por 7 días ó Furazolidona (tab 100 mg y susp de 5 ml = 16.6 mg 20 mg / kg / día dividido cada 8 horas x 7 días.

Vibrio cholerae

Adultos ^{11,13,14}

Primera elección: Tetraciclina (tab 250 mg , susp 125 mg = 5 ml) 500 mg cada 6 horas durante 72 horas.

Alternativa: Doxiciclina (tab 100 mg) 100 mg cada 12 horas x 4 días ó Cloramfenicol (tab 250 mg y susp 125 mg = 5 ml) 250 mg cada 6 horas x 3 días.

Niños mayores de 8 años ¹⁰⁻¹⁵

Primera elección: Tetraciclina 50 mg x kg peso x día cada 6 horas por 72 horas

Alternativa: Eritromicina (tab 250 mg y susp 125 mg = 5 ml) 50 mg x kg x día ó Cloramfenicol 50 mg x kg x día ó Trimetoprim / sulfametoxazol (susp 5 ml = 100 mg , tab 480 mg) dosis de 10 mg TMP y 40 mg SMX / kg / día dividido cada 12 horas ó Furazolidona (tab 100 mg y susp de 5 ml = 16.6 mg) 20 mg / kg / día dividido cada 8 horas.

Diarreas por disalimentación.

En general los niños alimentados a pecho tiene menos probabilidad de padecer de diarreas que los niños alimentados artificialmente y en general el aparato digestivo del lactante (niño menor de un año) es muy sensible a las transgresiones alimentarias tanto cuantitativas (hiper o hipoalimentación) como cualitativas (formulas muy concentradas, exceso de azúcares, alimentos mal preparados, toxinas alimentarias o intolerancias a algunos alimentos), generalmente ceden con tratamiento higieno-dietético. También se señalan las diarreas no infecciosas producidas por algunos medicamentos como antibióticos, laxantes, antiparasitarios, quimioteràpicos , entre otros ^{4,9,15-17}

A causa del incremento de la resistencia antimicrobiana de los gérmenes, los efectos adversos de los medicamentos antimicrobianos, la posibilidad de suprainfecciones por erradicación de la flora normal por estos agentes y la posibilidad de inducción de enfermedades producida por toxinas, cualquier consideración de terapia antimicrobiana en las enfermedades diarreicas agudas, deberá valorarse contra el riesgo de ocasionar daño al paciente y debe recordarse siempre que estas enfermedades son AUTOLIMITADAS.²²

Alternativa de tratamiento con Medicina natural y Tradicional (MNT.)

La Homeopatía se presenta como una posibilidad que puede complementar el arsenal terapéutico indicado en las EDA dada la presencia de algunos estudios controlados con el uso de estas técnicas (Jacobs, J. Jiménez, L.M., Gloyd, S.S., Gale, J.L.,

Crothers, D. 1994. Treatment of acute childhood diarrhea with homeopathic medicine a randomized clinical trial in Nicaragua. *Pediatrics* 93:719. Y - Jacobs, J. Jiménez, L.M., Malthouse, S., Chapman, E., Crothers, D., Masuk, M., and Jonas, W.B. 2000. Homeopathic treatment of acute childhood diarrhea: results from a clinical trial in Nepal. *J. Alt. Compl. Med.* 6:131)

(Nota: La prescripción de medicamentos homeopáticos en Cuba requiere ser diplomado previamente).

Bibliografía.

1. Guy de Bruyn. Diarrhoea update and expanded this issue. *Clinical Evidence* 2000;4:373-381
2. American Academy of Pediatrics. Practice parameter: the management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics* 1996;97:424-35
3. Anuario Estadístico . Cuba 2001
4. Behrman RE, Kliegman RM, Awin AM, Nelso. Tratado de Pediatría 15ª Edición vol I 1998:903-907, 1300-1303 Editorial Mc. Graw Hill Interamericana Centro Nacional de Información de ciencias médicas . Cuba
5. MacKenzie A, Barnes G. Randomized controlled trial comparing oral and intravenous rehydration therapy in children with diarrhoea. *Br Med J.* 1991;303:393-396
6. Shaw KN. Dehydration. In: Fleisher GR, Ludwig R, eds. *Textbook of Pediatric Emergency Medicine*. 3rd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins;1993:147-151
7. Santosham M, Fayad I, Hashem M, Duggan C, Refat M, Bakir M, Fontaine O. Comparative efficacy of rice-based and glucose-based oral rehydration salts plus early reintroduction of food. *Lancet.* 1993;342:772-775
8. Goodman L, Segreti J. Infectious diarrhea. *Dis Mon.* 1999;45:268-299
9. Sullivan PB. Nutritional management of acute diarrhea. *Nutrition.* 1998;14:758-762.
10. Avery's. Paediatric Clinical Pharmacology and Therapeutics Gastrointestinal Infections 4th edition Pag 160,991-995. New Zeland 1997
11. Guerrant R.L, Van Glider T, Steiner T. Practice Guidelines for the Management of Infectious Diarrhea IDSA guidelines . *Clinical Infectious Diseases* 2001; 32: 331-351
12. Nelson John D. Pocket Book of Pediatric antimicrobial Therapy Twelfth Ed. Williams and Wilkins 1996-1997 Pags 32-34) (B-II).
13. Gastrointestinal Tract Infections in Therapeutic Guidelines Antibiotic 10 th edition March 1998. Australia Pags 56-62
14. Gilbert David N . MD . Moellering Robert C, Jr MD in The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2000, Thirtieth Ed pags 12-14
15. Riverón Corteguera RL Estrategias y causas de reducción de la mortalidad por diarrea en Cuba 1962-1993, *Bol of Panam* 1995, 118(3):201-10
16. Riverón Corteguera RL. Editorial sobre Diarreas. *Rev. Cubana de Pediatría* 2000;72(2):69-71
17. Riverón Corteguera RL , Mena Miranda VR , Gonzalez Fernández Maria Morbilidad y mortalidad por enfermedades infecciosas intestinales Cuba 1980-1999 *Rev. Cub Pediatría* 2000;72(2):72-80

18. Eliason BC, Lewan RB. Gastroenteritis in children: Principles of management. *Am Fam Physician*. 1998;58:1769-1776.
19. Enfermedades prevalentes graves de la Infancia Guía básica para el nivel de referencia hospitalaria. OPS/OMS/UNICEF Serie HCT/AIEPI23E; Ginebra Nov 2001
20. Mathn VI. Diarrhoeal diseases. *Br Med Bull*. 1998;54:407-419.
21. Pickering LK, Obrig TG, Stapleton FB. Hemolytic uremic syndrome and enterohemorrhagic *E coli*. *Pediatr Infect Dis J*. 1994;13:459-475
22. Hoenauer C, Hammer HF, Krejs GJ, et al. Mechanisms and management of antibiotic-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 1998;27:702 -710

Autores de la guía: Dra. Elsie Freijoso Santiesteban Especialista en Pediatría- Dra. Miriam Cires Pujol Especialista en Farmacología- Dr. Lázaro Silva Herrera Especialista en MGI- Dra. Ibis Delgado Martínez Especialista en Medicina Interna- Dr. Raúl Riverón Corteguera Especialista en Pediatría- Dra. Maria Margarita Ramirez Especialista en Microbiología.

Comité de redacción: Dra. Cires Pujol, Miriam Especialista en Farmacología.- Dr. Furones Mourelles, Juan Antonio Especialista en Farmacología.- Dr. Pérez Peña, Julián Especialista en Administración de Salud.- Dr. Silva Herrera, Lázaro Especialista en MGI.- Dr. Vergara Fabián, Eduardo Especialista en MGI.- Dr. Sansó Soberats, Félix Especialista en MGI.

El Comité de redacción acepta colaboraciones y agradecerá cualquier sugerencia para futuras publicaciones, pudiendo enviar:

- Correspondencia a: Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología Calle 44 No. 502 esquina. 5ta. Ave. Playa. CP 11300 . Ciudad de la Habana, Cuba.
- Correo electrónico a: cdf@infomed.sld.cu

Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología

(CDF)