

Artículo Original/ Original Article

Caracterización epidemiológica de los pacientes con meningitis criptocócica asociada al VIH del Instituto de Medicina Tropical en el 2019

Venancio Moisés Cabrera Franco* , Mireya Rocío Invernizzi Mendoza , Ana Larissa Lima Veloso , Viviano Jara 

Universidad del Pacífico, Facultad de Ciencias Médicas, Asunción, Paraguay

Cómo referenciar este artículo/
How to reference this article:

Cabrera Franco VM, Invernizzi Mendoza MR, Lima Veloso AL, Jara V. Caracterización epidemiológica de los pacientes con meningitis criptocócica asociada al VIH del Instituto de Medicina Tropical en el 2019. Rev. cient. cienc. salud 2021; 3(1):38-44

RESUMEN

Introducción: La criptococosis es una micosis sistémica cuyo agente etiológico es el *Cryptococcus*. La mayoría son causados por *C. neoformans* (serotipos A y D). *C. neoformans* es un patógeno oportunista en pacientes con SIDA. La meningitis criptocócica ocurre con mayor frecuencia en personas infectadas por VIH con recuentos de CD4+ <100 células. **Objetivo:** Describir epidemiológicamente a los pacientes con meningitis criptocócica asociada al VIH del Instituto de Medicina Tropical en el año 2019. **Metodología:** Estudio observacional descriptivo, retrospectivo en el que se incluyeron pacientes de ambos sexos, sin límite de edad con diagnóstico de meningitis criptocócica infectados por el VIH del Instituto de Medicina tropical (IMT) en el año 2019. Se estudiaron las características demográficas como edad, sexo, procedencia y los niveles de CD4+. **Resultados:** Se estudió una muestra de 43 pacientes con diagnóstico de meningitis criptocócica asociado al VIH, de estos el 72,1% era del sexo masculino, el grupo etario más frecuente entre los 20 a 34 años (promedio de edad: 37,9 ± 13,6 años) y la procedencia en el 46,5% el departamento Central. El 86,04% tenía niveles <100 cel/ml de CD4+. **Conclusiones:** Los hallazgos son similares a trabajos publicados sobre este tema en relación al predominio del sexo masculino, y al grupo etario más afectado que fue de adultos jóvenes, los niveles de CD4+ también fueron similares a otros trabajos.

Palabras clave: meningitis criptocócica; *cryptococcus neoformans*; VIH; SIDA

Epidemiological characterization of patients with HIV-associated cryptococcal meningitis from the Institute of Tropical Medicine in 2019

ABSTRACT

Introduction: Cryptococcosis is a systemic mycosis whose etiological agent is called *Cryptococcus*. Most are caused by *C. neoformans* (serotypes A and D). *C. neoformans* is an opportunistic pathogen in AIDS patients. Cryptococcal meningitis occurs most often in HIV-infected people with CD4 + counts <100 cells. **Objective:** To describe epidemiologically patients with HIV-associated cryptococcal meningitis from the Institute of Tropical Medicine in 2019. **Methodology:** Retrospective, descriptive, observational study. Patients of both sexes, with no age limit with a diagnosis of cryptococcal meningitis infected with HIV from the Institute of Tropical Medicine (IMT) in 2019 were included in the study. Demographic characteristics

Fecha de recepción: diciembre 2020. Fecha de aceptación: marzo 2021

*Autor correspondiente: Venancio Moisés Cabrera Franco.

email: moises1996.mc@gmail.com



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons

such as age, sex, origin and levels were studied. CD4+. **Results:** A sample of 43 patients with a diagnosis of cryptococcal meningitis associated with HIV was studied, of these, 72.09% were male. The average age was 37.86 ± 13.64 years and it was observed that the most frequent age group was between 20 and 34 years. Regarding the origin, the majority belongs to the Central department 46.51%. Regarding the CD4 + determination, 86.04% had levels <100 cells / ml. **Conclusions:** The findings are similar to other studies that have been published on this subject in relation to the fact that there was a predominance of males, and that the age group most affected was young adults with an average age of 37.86 ± 13.64 years, CD4 + levels were similar to other studies as well.

Key words: cryptococcal Meningitis; cryptococcus neoformans; HIV; AIDS.

INTRODUCCIÓN

C. neoformans y *C. Gatti*, son las dos especies que pueden causar criptococosis en seres humanos⁽¹⁾. A nivel mundial, la mayoría de los casos de criptococosis son causados por *C. neoformans* (serotipos A y D)⁽²⁾. La mayoría de los casos relacionados con el VIH son causados por *Cryptococcus neoformans* var. *grubii* (serotipo A)⁽³⁾, mientras que la var. *neoformans* (serotipo D) es responsable de una menor proporción, especialmente en Europa, y hay un pequeño número de infecciones por *Cryptococcus gatti* (anteriormente *C. neoformans* serotipos B y C).

La estimación actualizada de la enfermedad criptocócica reveló una incidencia global de 223.100 casos al año⁽⁴⁾. La mayoría de los casos ocurren en países de bajos y medianos ingresos, particularmente en África subsahariana⁽⁵⁾.

A medida que la epidemia del VIH se expandió en la década de 1980, *C. neoformans* emergió como una importante infección oportunista en los Estados Unidos, Europa y Australia, que se presentó en el 5-10% de todos los pacientes con SIDA⁽⁶⁻¹⁰⁾. Las tasas de infección disminuyeron durante la década de 1990, inicialmente con el uso frecuente y generalizado de azoles para tratar la candidiasis^(11,12) y, posteriormente, con la introducción de HAART^(13,14).

C. neoformans es la principal causa de meningitis en África central y meridional, y representa el 26,5% de los casos en una serie de Malawi⁽¹⁵⁾, el 31% en una serie de la República Centroafricana⁽¹⁶⁾ y el 45% de Zimbabwe⁽¹⁷⁾. En Tailandia, la criptococosis representa hasta el 20% de las enfermedades definitorias del SIDA^(18,19) y se informa como una importante infección oportunista en India⁽²⁰⁾ y Brasil⁽²¹⁾. América Latina tiene la tercera tasa más alta de meningitis criptocócica asociada con el VIH/SIDA en el mundo, con casi 55,000 casos estimados anualmente, siendo la población más afectada la del sexo masculino en un 80%, con una media de edad de 36 años⁽²²⁾.

La meningitis criptocócica ocurre con mayor frecuencia en personas infectadas por VIH con recuentos de células T CD4 + <100 células⁽²³⁾. Esta se considera la segunda infección más prevalente del sistema nervioso central en pacientes con VIH⁽²⁴⁾.

En estudios retrospectivos y prospectivos en hospitales realizados en Brasil y Argentina, las tasas de mortalidad por casos de criptococosis han oscilado entre 26% y 63%⁽²⁵⁾, comparados con los de África subsahariana donde la mortalidad alcanza el 70%⁽²⁶⁾.

En Paraguay en el año 2019 se registraron 1.605 nuevos diagnósticos de infección por el VIH, de los cuales 481 fueron categorizados como Sida. La tasa de nuevos diagnósticos de VIH en el 2018 fue de 22.18 x 100.000 habitantes, con una notoria diferencia entre hombres y mujeres, siendo para los primeros 31.25 x 100.000 habitantes y para las mujeres 12.95 x 100.000 habitantes. Se tiene registro de 15,888 personas viviendo con el VIH en el 2019⁽²⁷⁾.

En Paraguay, no se cuenta con muchas publicaciones que hayan caracterizado a los pacientes con meningitis criptocócica asociadas al VIH, así en el año 2013 en una serie de casos de 13 pacientes con meningitis criptocócica, se informó que 8 tenían VIH, y de estos, 7 eran varones; los niveles de CD4+ en los pacientes con VIH fueron <100 cel/mm³ en el 12%, <50 cel/mm³ en el 25% y <20 cel/mm³ en el 50%⁽²⁸⁾. En otro estudio en el 2013 de patologías asociadas al VIH, se estudiaron 168 pacientes con VIH, y se encontró 9 pacientes (5%) presentaron meningitis criptocócica. El objetivo de este estudio es describir epidemiológicamente a los pacientes con meningitis criptocócica asociada al VIH internados en el Instituto de Medicina Tropical en el año 2019.

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño y área del estudio: Estudio observacional descriptivo, retrospectivo realizado en pacientes de ambos sexos, sin límite de edades con meningitis criptocócica infectados por el VIH que acudieron al Instituto de Medicina Tropical (IMT) en el año 2019. Fueron excluidos pacientes con expedientes clínicos incompletos. El Instituto de Medicina Tropical (IMT) es un hospital de tercer nivel de complejidad, cuenta con 23 camas distribuidas en 2 salas comunes de 4 camas y 19 salas individuales, 12 camas para la atención de enfermedades infectocontagiosas, 11 camas para pacientes con VIH/SIDA y sala de hospital día con 4 sillones reclinables. Cuenta con 7 camas en terapia intensiva y 6 camas en cuidados especiales, 5 destinadas a pediatría y 2 para adultos.

Se realizó una revisión retrospectiva de los expedientes clínicos de los pacientes con meningitis criptocócica infectados por el VIH registrados en el 2019. Se analizaron las características demográficas (sexo, edad, procedencia) y recuento de linfocitos CD4+.

Análisis de datos: Los datos se introdujeron en una hoja de cálculo Excel 2010, y posteriormente analizados en el programa InfoStat. El análisis se realizó aplicando la estadística descriptiva. Las variables cualitativas se representaron por medio de distribución de frecuencia y las variables cuantitativas se representaron a través de medidas de tendencias central y dispersión según la distribución.

Consideraciones éticas: El estudio es retrospectivo por lo que es de bajo riesgo, debido a que no contempla intervención sobre los individuos, donde los datos se recolectaron previa solicitud al director del Instituto de Medicina Tropical para obtener acceso a los expedientes clínicos. Beneficiará al área de la salud porque proveerá un aporte epidemiológico que permitirá conocer la situación actual en general y se accederá a ella para investigaciones futuras.

RESULTADOS

Se estudió una muestra de 43 pacientes con diagnóstico de meningitis criptocócica asociado al VIH, ingresados en el Instituto de Medicina Tropical (IMT) en el año 2019. El 72,1% (n=31) era del sexo masculino. El 48,8 % (n = 21) tenía 20 a 34 años (edad promedio = 37,9 ± 13,6 años). El 46,5% era del departamento Central.

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes con meningitis criptocócica asociada al VIH. (n = 43)

Características	Frecuencia	Porcentaje
Edad		
<20	1	2,3
20 – 34	21	48,8
35 – 49	13	30,2
≥50	8	17,6
Sexo		
Masculino	31	72,1
Femenino	12	27,9
Procedencia		
Central	20	46,5
Asunción	7	16,3
San Pedro	5	11,6
Concepción	3	7,0
Paraguarí	2	4,7
Cordillera	2	4,7
Caaguazú	2	4,7
Caazapá	1	2,3
Canindeyú	1	2,3

Con respecto a la determinación de CD4+ el 86,04% (n 37) tenía niveles inferiores a 100 cel/ml. El 25,58%, CD4+ entre 100 – 50 cel/ml; 30,23%, CD4+ entre 50 – 20 cel/ml y el 30,23%, CD4+ menor a 20 cel/ml (Tabla 2).

Tabla 2. Niveles de CD4+ en pacientes con meningitis criptocócica asociado al VIH (n 43)

Niveles de CD4+	Frecuencia	Porcentaje
CD4+ mayor a 200 cel/ml	1	2,32
CD4+ entre 100-200 cel/ml	0	0
CD4+ entre 50-100 cel/ml	11	25,58
CD4+ entre 20-50 cel/ml	13	30,23
CD4+ menor a 20 cel/ml	13	30,23
Sin datos	5	11,62

DISCUSIÓN

Este estudio describe las características epidemiológicas de los pacientes con meningitis criptocócica infectados por el VIH, en una muestra de 43 pacientes en un periodo de un año (2019), superior al tamaño de la muestra del estudio realizado con pacientes del Hospital Nacional de Itauguá⁽²⁸⁾, que incluyó solo 13 pacientes con meningitis criptocócica, de los cuales solo 8 eran pacientes con diagnóstico de VIH, en un periodo de tres años (2009-2012). La diferencia se puede explicar a que los datos de este estudio fueron obtenidos del Instituto de Medicina Tropical (IMT) que es un hospital de referencia de enfermedades infectocontagiosas y donde se encuentra el Programa Nacional del Control del SIDA/ITS (PRONASIDA) y por lo tanto se esperaría un mayor número de pacientes de esta categoría. En el 2019, año de este estudio fueron registrados 1.605 nuevos diagnósticos de infección por el VIH, de los cuales 481 fueron categorizados como Sida⁽²⁷⁾. Si estimamos una incidencia entre 5% a 10% de meningitis criptocócica en pacientes con SIDA, se podría haber tenido entre 24 a 48 nuevos casos en ese año.

En esta serie se encontró que el sexo masculino representó el 72,1% de la muestra con un promedio de edad de $37,9 \pm 13,6$ años, resultados comparables con el trabajo de Crabtree Ramírez et al.⁽²²⁾, que incluyó un total de 340 pacientes VIH positivos con meningitis criptocócica, 58 fueron de Argentina, 138 de Brasil, 28 de Chile, 27 HE-Honduras, 34 México y 55 EE. UU. Se evidenció que la infección por criptococo afectó más a los hombres (80%).

Con respecto a la determinación de CD4+ el 86,04% tenía niveles inferiores a 100 cel/ml, lo cual concuerda con el trabajo de Sierra⁽²⁸⁾, en el cual el 87% de los pacientes VIH (+) presentaban niveles de CD4+ inferiores a 100 cel/ml. Esto coincide con publicaciones que refieren que la meningitis criptocócica ocurre con mayor frecuencia en personas infectadas por VIH con recuentos de células T CD4 + <100 células. En el estudio de Crabtree Ramírez et al.⁽²²⁾, la mediana del recuento de CD4 en el momento del diagnóstico de meningitis criptocócica fue de 45 células/mm³ (IQR 16-100).

Existen ciertas limitaciones en el presente estudio. En primer lugar la situación epidemiológica a nivel mundial debida a la pandemia por el SARS-CoV-2015, que dificultó el acceso a los hospitales para una mejor recolección de datos que pudo haber permitido una mejor caracterización de la enfermedad, segundo el tamaño de la muestra, aunque la muestra fue superior a lo registrado en otros estudios a nivel local no se pudo llegar al tamaño muestral estimado, y tercero la limitación compartida por todos los estudios retrospectivos, en los cuales los registros originales no están sistematizados y la recolección de la información está expuesta a sesgo del observador.

A pesar de las limitaciones, el presente estudio es uno de los pocos trabajos realizados sobre la meningitis criptocócica asociado al VIH a nivel nacional, que permite la caracterización epidemiológica de los pacientes. Si bien la mayoría de los resultados fueron similares con otros trabajos publicados sobre el tema, demuestra la tendencia actual del comportamiento epidemiológico de esta patología en nuestra población, predominando en pacientes adultos-jóvenes del sexo masculino. En cuanto a la zona de procedencia mayor proporción de ellos pertenece al departamento Central y con respecto a la determinación de CD4+ más del 80% tenía niveles <100 cel/ml. Estos resultados pueden ser útiles para el médico clínico, para lograr un diagnóstico y tratamiento temprano de los pacientes con meningitis criptocócica, y a la vez resalta la importancia de realizar la promoción y educación de los pacientes con riesgo.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Contribución de los autores: Venancio Moisés Cabrera Franco, Mireya Rocío Invernizzi Mendoza, Ana Larissa Lima Veloso, Viviano Jara: Participación importante en la idea y en el diseño de la investigación, selección de la muestra, recolección de los datos, selección de la muestra, procesamiento estadístico, análisis y discusión de los resultados, redacción del borrador del trabajo y versión final.

Financiación: con financiación propia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Casadevall A. Criptococosis. En: Harrison Principios de Medicina Interna. 19a ed. McGraw-Hill Education; 2016. p. 1339-42.
2. Vidal JE, Boulware DR. Ensayo de flujo lateral para el antígeno criptocócico: un avance importante para mejorar la continuidad de la atención del vih y reducir la mortalidad relacionada con la meningitis criptocócica. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. septiembre de 2015; 57 Suppl 19: 38-45. Doi: [10.1590/S0036-46652015000700008](https://doi.org/10.1590/S0036-46652015000700008)
3. Murray PR, Rosenthal KS, Pfaller MA. Microbiología médica. 7a ed. Filadelfia: Elsevier /Saunders; 2013. 874 p.
4. Oladele RO, Bongomin F, Gago S, Denning DW. HIV-Associated Cryptococcal Disease in Resource-Limited Settings: A Case for

- "Prevention Is Better Than Cure"? J Fungi. 2017;3(4):67. Doi: [10.3390/jof3040067](https://doi.org/10.3390/jof3040067)
5. Wykowski J, Galagan SR, Govere S, Wallis CL, Moosa MY, Celum C, et al. Cryptococcal antigenemia is associated with meningitis or death in HIV-infected adults with CD4 100–200 cells/mm³. BMC Infect Dis. 2020;20(1):61. Doi: [10.1186/s12879-020-4798-1](https://doi.org/10.1186/s12879-020-4798-1)
 6. Selik RM, Karon JM, Ward JW. Effect of the human immunodeficiency virus epidemic on mortality from opportunistic infections in the United States in 1993. J Infect Dis 1997; 176:632–636. Doi: [10.1086/514083](https://doi.org/10.1086/514083)
 7. Sorvillo F, Beall G, Turner PA, Beer VL, Kovacs AA, Kerndt PR. Incidence and factors associated with extrapulmonary cryptococcosis among persons with HIV infection in Los Angeles County. SIDA. 1997; 11(5):673–679. Doi: [10.1097/00002030-199705000-00016](https://doi.org/10.1097/00002030-199705000-00016)
 8. Dore GJ, Hoy JF, Mallal SA, Li Y, Mijch AM, French MA, et al. Trends in incidence of AIDS illnesses in Australia from 1983 to 1994: the Australian AIDS cohort. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol. 1997; 16(1):39–43. Doi: [10.1097/00042560-199709010-00006](https://doi.org/10.1097/00042560-199709010-00006)
 9. Chuck SL, Sande MA. Infections with *Cryptococcus neoformans* in the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med 1989; 321(12):794–799. Doi: [10.1056/NEJM198909213211205](https://doi.org/10.1056/NEJM198909213211205)
 10. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS, Baughman W, Hamill R, Graviss E, et al. Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. Cryptococcal Active Surveillance Group. J Infect Dis. 1999;179(2):449–454. Doi: [10.1086/314606](https://doi.org/10.1086/314606)
 11. Chen S, Sorrell T, Nimmo G, Speed B, Currie B, Ellis D, et al. Epidemiology and host- and variety-dependent characteristics of infection due to *Cryptococcus neoformans* in Australia and New Zealand Australasian Cryptococcal Study Group. Clin Infect Dis. 2000; 31(2):499–508. Doi: [10.1086/313992](https://doi.org/10.1086/313992)
 12. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS, Frederick T, Bertolli J, Landgren ML, et al. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis. 2000; 30 (Suppl 1): S5–S14. Doi: [10.1086/313843](https://doi.org/10.1086/313843)
 13. Mirza SA, Phelan M, Rimland D, Graviss E, Hamill R, Brandt ME, et al. The changing epidemiology of cryptococcosis: an update from population-based active surveillance in 2 large metropolitan areas, 1992–2000. Clin Infect Dis 2003; 36(6):789–794. Doi: [10.1086/368091](https://doi.org/10.1086/368091)
 14. Gordon SB, Walsh AL, Chaponda M, Gordon MA, Soko D, Mbwvinji M, et al. Bacterial meningitis in Malawian adults: pneumococcal disease is common, severe, and seasonal. Clin Infect Dis. 2000;31(1):53–57. Doi: [10.1086/313910](https://doi.org/10.1086/313910)
 15. Bekondi C, Bernede C, Passone N, Minssart P, Kamalo C, Mbolidi D, et al. Primary and opportunistic pathogens associated with meningitis in adults in Bangui, Central African Republic, in relation to human immunodeficiency virus serostatus. Int J Infect Dis 2006; 10(5):387–395. Doi: [10.1016/j.ijid.2005.07.004](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2005.07.004)
 16. Hakim JG, Gangaidzo IT, Heyderman RS, Mielke J, Mushangi E, Taziwa A, et al. Impact of HIV infection on meningitis in Harare, Zimbabwe: a prospective study of 406 predominantly adult patients. SIDA. 2000; 14(10):1401–1407. Doi: [10.1097/00002030-200007070-00013](https://doi.org/10.1097/00002030-200007070-00013)
 17. Chariyalertsak S, Sirisanthana T, Saengwonloey O, Nelson KE. Clinical presentation and risk behaviors of patients with acquired immunodeficiency syndrome in Thailand, 1994–1998: regional variation and temporal trends. Clin Infect Dis 2001; 32(6):955–962. Doi: [10.1086/319348](https://doi.org/10.1086/319348)
 18. Suwanagool S, Ratanasuwan W. AIDS at Siriraj Hospital during

- 1985–1993. *J Infect Dis Antimicrob Agents*. 1994; 11:117–124.
19. Kumarasamy N, Solomon S, Flanigan TP, Hemalatha R, Thyagarajan SP, Mayer KH. Natural history of human immunodeficiency virus disease in southern India. *Clin Infect Dis*. 2003; 36(1):79–85. Doi: [10.1086/344756](https://doi.org/10.1086/344756)
 20. Pappalardo MCSM, Melhem MSC. Cryptococcosis: a review of the Brazilian experience for the disease. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 2003; 45(6):299–305. Doi: <https://doi.org/10.1590/S0036-46652003000600001>
 21. Crabtree Ramírez B, Caro Vega Y, Shepherd BE, Le C, Turner M, Frola C, et al. Outcomes of HIV-positive patients with cryptococcal meningitis in the Americas. *Int J Infect Dis*. 2017; 63:57–63. Doi: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.08.004>
 22. Skipper C, Abassi M, Boulware DR. Diagnosis and Management of Central Nervous System Cryptococcal Infections in HIV-Infected Adults. *J Fungi*. 2019;5(3):65. Doi: <https://doi.org/10.3390/jof5030065>
 23. García Torres R, Etchebehere RM, Adad SJ, Micheletti AR, Ribeiro B de M, Silva LEA, et al. Cryptococcosis in Acquired Immunodeficiency Syndrome Patients Clinically Confirmed and/or Diagnosed at Necropsy in a Teaching Hospital in Brazil. *Am J Trop Med Hyg*. 2016;95(4):781–5. Doi: [10.4269/ajtmh.16-0148](https://doi.org/10.4269/ajtmh.16-0148)
 24. Vidal JE, Toniolo C, Paulino A, Colombo A, Dos Anjos Martins M, da Silva Meira C, et al. Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV-infected patients in São Paulo, Brazil. *Trop Med Int Health*. 2016;21(12):1539–44. Doi: [10.1111/tmi.12790](https://doi.org/10.1111/tmi.12790)
 25. Spadari C de C, Wirth F, Lopes LB, Ishida K. New Approaches for Cryptococcosis Treatment. *Microorganisms*. 2020;8(4):613. Doi: [10.3390/microorganisms8040613](https://doi.org/10.3390/microorganisms8040613)
 26. Ministerio De Salud Pública Y Bienestar Social Programa Nacional de Control del VIH/Sida/ITS. Situación Epidemiológica del VIH Paraguay. 2019. Disponible en: <https://www.mspbs.gov.py/dependencias/pronasida/adjunto/d429aa-InformeEpidemiologicoVIH20191.pdf>
 27. Sierra Saldivar A. Meningitis criptocócica: Cryptococcal meningitis. *Rev. Nac. Itauguá*. 2013;5(1):34–43. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742013000100005
 28. Vera L. Associated pathologies in HIV patients. *Rev. Nac. Itauguá*. 2013;5(2):32–6. Disponible en: http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2072-81742013000200005