

ESTUDIO OBSERVACIONAL

Perfil demográfico y epidemiológico de pacientes con Hemofilia y von Willebrand atendidos en el Área de Estomatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín

Demographic and epidemiological profile of patients with Hemophilia and von Willebrand treated in the Stomatology Area of the Carlos Andrade Marín Specialties Hospital

Myriam Paola Chiriboga Paredes¹, Lissette Margarita Tipán Asimbaya², Jorge Miguel Vallejo Navas³.



¹ Odontóloga Cirujana Oral, Área de Estomatología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador.

² Odontóloga Odontopediatra, Área de Estomatología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador.

³ Odontólogo, Residente del Postgrado de Cirugía Oral, Universidad Central del Ecuador, Área de Estomatología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. Las alteraciones hereditarias de la hemostasia son patologías raras, dentro de estas se encuentran: Hemofilia A, Hemofilia B y von Willebrand. La hemofilia es un trastorno hereditario, ligado al cromosoma X, causado por ausencia o actividad reducida del factor VIII o IX. La enfermedad de von Willebrand es causada por la deficiencia del factor VIII. **OBJETIVO.** Determinar el perfil demográfico y epidemiológico de pacientes con Hemofilia y von Willebrand. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Estudio observacional, descriptivo, transversal. La población de estudio fueron 133719 con una muestra de 144 pacientes, los criterios de inclusión fueron: pacientes de ambos sexos entre 2 a 88 años de edad, con diagnóstico de Hemofilia A, B, von Willebrand. Atendidos en la consulta externa del Área de Estomatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, en el periodo 2015-2018. Datos obtenidos del sistema AS400, analizados en el programa International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences, Versión 22.0. **RESULTADOS.** El 77,0% (111; 144) perteneció al género masculino. El rango de edad fue entre 23 y 33 años con 24,0% (34; 144). Tuvieron Hemofilia A 62,0% (93; 144); Hemofilia B 6,0% (9; 144); von Willebrand 28,0% (42; 144). El 50,0% (77; 144) recibieron tratamientos odontológicos; preventivos 15,0% (21; 144) y curativos 13,0% (18; 144); siendo la mayor patología caries dental. **CONCLUSIÓN.** Se determinó el perfil demográfico y epidemiológico de los pacientes con Hemofilia y von Willebrand que permitió brindar un tratamiento integral, interdisciplinario y oportuno.

Palabras clave: Hemofilia A; Hemofilia B; Enfermedades de von Willebrand; Deficiencia del Factor XI; Atención Dental para Enfermos Crónicos; Odontología Preventiva.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Hereditary abnormalities of hemostasis are rare pathologies, within these are: Hemophilia A, Hemophilia B and von Willebrand. Hemophilia is an inherited disorder, linked to the X chromosome, caused by absence or reduced activity of factor VIII or IX. Von Willebrand's disease is caused by factor VIII deficiency. **OBJECTIVE.** Determine the demographic and epidemiological profile of patients with hemophilia and von Willebrand. **MATERIALS AND METHODS.** Observational, descriptive, cross-sectional study. The study population was 133719 with a sample of 144 patients, the inclusion criteria were: patients of both sexes between 2 and 88 years of age, with a diagnosis of Hemophilia A, B, von Willebrand. Attended in the external consultation of the Stomatology Area of the Carlos Andrade Marín Specialty Hospital, in the period 2015-2018. Data obtained from the AS400 system, analyzed in the International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences program, Version 22.0. **RESULTS** 77,0% (111; 144) belonged to the male gender. The age range was between 23 and 33 years with 24,0% (34; 144). They had hemophilia at 62,0% (93; 144); Hemophilia B 6,0% (9; 144); von Willebrand 28,0% (42; 144). 50,0% (77; 144) received dental treatments; preventive 15,0% (21; 144) and curative 13,0% (18; 144); being the biggest dental caries pathology. **CONCLUSION.** The demographic and epidemiological profile of patients with Hemophilia and von Willebrand was determined, which allowed to provide a comprehensive, interdisciplinary and timely treatment.

Keywords: Hemophilia A; Hemophilia B; von Willebrand Diseases; Factor XI Deficiency; Dental Care for Chronically Ill Patients; Preventive Dentistry.

Cómo citar este artículo:

Chiriboga MP, Tipán LM, Vallejo JM. Perfil demográfico y epidemiológico de pacientes con Hemofilia y von Willebrand atendidos en el Área de Estomatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Cambios rev. méd. 2019;18(1):18-22.

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v18.n1.2019.380>

Correspondencia:

Dra. Myriam Paola Chiriboga Paredes.
Isidro Otero N44-129 y José Paredes. Quito-Ecuador.
Código Postal: 170510

Correo: chiribogapao@yahoo.es

Teléfono: (593) 984253353

Recibido: 2019-01-08

Aprobado: 2019-05-16

Publicado: 2019-06-28

Copyright: ©HECAM



INTRODUCCIÓN

La hemostasia es un mecanismo de defensa que fomenta la integridad de los vasos sanguíneos e impide la pérdida sanguínea, este proceso es generado por tres fases: vascular; reflejo vasoconstrictor que disminuye el flujo sanguíneo del vaso afectado. Plaquetaria; adherencia de las plaquetas a las fibras de colágeno expuestas de la capa vascular dañada (taponamiento plaquetario). Plasmática; producción de fibrina que refuerza el tapón plaquetario¹⁻³.

Las alteraciones hereditarias de la hemostasia, son consideradas como patologías raras, por afectar a un número pequeño de personas en comparación con la población general; 1 en 5000–30000 nacidos vivos⁴, este grupo de personas tienen riesgo de sangrados espontáneos o provocados por traumatismos leves, cirugía o procedimientos como extracciones dentales⁵.

Dentro de las alteraciones hemorrágicas hereditarias se encuentran la hemofilia, enfermedad caracterizada como un trastorno hemorrágico grave, de carácter hereditario, recesivo, ligado al cromosoma X, causado por ausencia o actividad reducida del factor VIII (hemofilia A) o factor IX (hemofilia B). La clasificación de la severidad de la hemofilia se basa en los síntomas del sangrado clínico y los niveles de actividad del factor en plasma; como leve (6-50 IU dL⁻¹), moderada (1-5 IU dL⁻¹) y severa (<1 IU dL⁻¹)^{4,6}.

Otro trastorno hemorrágico hereditario es la enfermedad de von Willebrand, causado por la deficiencia del factor del mismo nombre, que circula en un complejo no covalente con el factor VIII y es necesario en la adherencia de las plaquetas al subendotelio durante una lesión vascular⁷⁻¹⁰; clasificado de acuerdo a la ausencia o disminución del factor en tipo 1 (leve); tipo 2 (moderada) tipo 3 (grave)¹¹.

Para permitir una buena calidad de vida de este grupo de pacientes, es necesario brindar una atención integral, interdisciplinaria y oportuna con diferentes especialistas como: hematólogos, traumatólogos, fisiatras, genetistas, nutricionistas, psicólogos, odontólogos, personal de enfermería, trabajo social y laboratorio quienes evalúan al paciente en las diferentes áreas.

El tratamiento de estos pacientes se convierte en un desafío, debido a que la mayoría de odontólogos no tienen experiencia en tratar problemas dentales en estos pacientes, volviéndose difícil su acceso y tratamiento a la atención dental primaria y secundaria, siendo indicado su atención a nivel hospitalario de tercer nivel¹⁰.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2012, definió a la salud bucodental como “la ausencia de: dolor orofacial, cáncer de boca o de garganta, infecciones y llagas bucales, enfermedades periodontales, caries, pérdida de dientes y otras enfermedades o trastornos que limitan a la persona en su bienestar”¹², por lo que es fundamental mantener una adecuada salud bucodental, con diagnósticos y tratamientos oportunos que permitan gozar de una buena calidad de vida¹³.

Las manifestaciones clínicas en cavidad oral para los pacientes que han presentado alteraciones hereditarias de la hemostasia incluyeron: hemorragias espontáneas en mucosas, hemorragias gingivales episódicas, espontáneas o traumáticas, hemartrosis de la articulación temporomandibular, pseudotumores¹⁴, además que los procedimientos odontológicos quirúrgicos se han asociado con hemorragias post-operatorias que en el caso de pacientes con alteraciones hereditarias de la hemostasia se pueden convertir en hemorragias prolongadas⁶.

Es fundamental mantener una buena salud bucal, promover la prevención, y evitar la necesidad de tratamientos dentales más invasivos en pacientes con coagulopatías congénitas, que constituyen un grupo prioritario para la atención odontológica del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín (HECAM) siguiendo modelos de atención de nivel internacional¹⁵.

El objetivo de este estudio fue determinar el perfil demográfico y epidemiológico de pacientes con Hemofilia y von Willebrand del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional, descriptivo, transversal. La población de estudio fueron 133719 con una muestra de 144 pacientes, los criterios de inclusión fueron:

pacientes de ambos sexos entre 2 a 88 años de edad, con diagnóstico de Hemofilia A, Hemofilia B, enfermedad de von Willebrand; tratamiento odontológico recibido: preventivo y curativo. Diagnosticados con Hemofilia A, Hemofilia B y enfermedad de von Willebrand; atendidos en la consulta externa del Área de Estomatología del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín de Quito, Ecuador, en el período 2015-2018. Datos obtenidos del sistema AS400, analizados en el programa International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences (IBM SPSS), Versión 22.0.

RESULTADOS

Las personas con trastornos de la coagulación requieren de una atención odontológica integral, obtenida mediante la colaboración estrecha entre el Médico-Hematólogo y Odontólogo¹⁶. En el presente estudio participaron (144:77,0%) pacientes, siendo el porcentaje de mayor prevalencia el género masculino (77,0%). Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de pacientes con alteraciones hereditarias de hemostasia según el género.

	Frecuencia (n)	Porcentaje(%)
Femenino	33	22,9
Masculino	111	77,1
Total	144	100

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores

El rango de edad fue entre 23 y 33 años con 24,0% (34; 144). De la población total, el 43,0% (n=62) correspondieron al rango de edad “adulto joven” que predominó, mientras que el grupo de “adolescentes” correspondieron al menor grupo 6,0% (n=8) . Figura 1.

La tabla 2 muestra la alteración hereditaria de la hemostasia más frecuente, fue la Hemofilia A, presente en el 62,0% de este grupo.

En relación a la atención odontológica que recibió este grupo de pacientes, el 50,0% recibió tratamientos preventivos: examen odontológico 15,0% (21; 144) y curativos: operatoria dental 13,0% (18; 144), distribuidos en diferentes especialidades odonto-

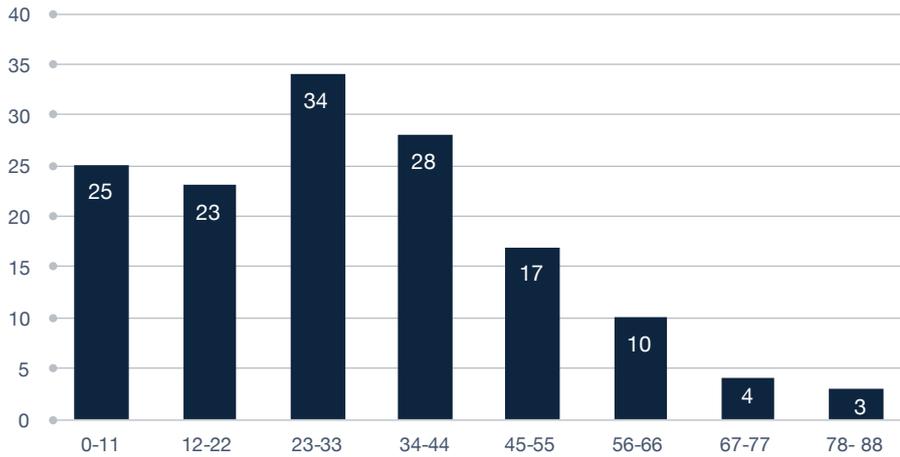


Figura 1. Rango de edades de los pacientes según MSP.
Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores

Tabla 2. Distribución de pacientes por alteraciones hereditarias de hemostasia.

	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Hemofilia A	93	62
Hemofilia B	9	6
Von Willerbrand	42	28
Total	144	100

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores

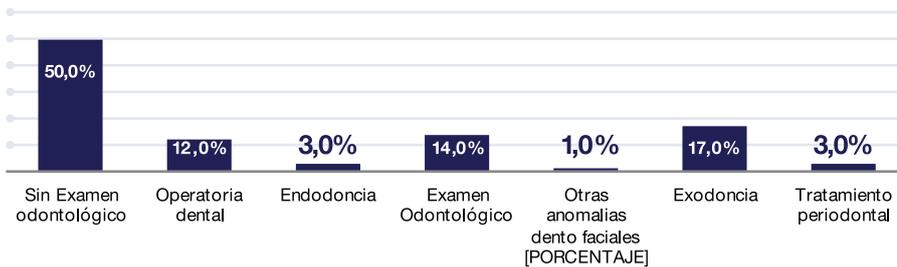


Figura 2. Atención odontológica.
Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores

lógicas. Mientras que el 50,0% no recibió ningún tratamiento odontológico por ausentismo. Figura 2.

El promedio de atención odontológica de este grupo de pacientes se incrementó desde el momento que se creó la Clínica de Hemofilia hasta la actualidad.

DISCUSIÓN

En la investigación se realizó un análisis de atención odontológica durante los años 2015-2018 y se demostró que ha ido aumentando el número de casos, pero sigue siendo más prevalente el tratamiento curativo en lugar del tratamiento preventivo lo que se relaciona con investigaciones previas^{17,18}.

Es necesario fomentar la atención odontológica en este grupo de pacientes; en el

caso de este estudio solo el 50,0% recibió atención, lo que concuerda con otros estudios^{17,19}, demostrando que aún falta concientizar al personal de salud y a la población con este tipo de coagulopatías congénitas sobre los beneficios de mantener una buena salud oral, similares apreciaciones se observó en estudios como el realizado por Aktual'ni et al., en el 2014 en donde resaltaron la necesidad de crear clínicas especializadas para la atención odontológica de estos pacientes, con la finalidad de disminuir la alta prevalencia de problemas bucales¹⁹.

Este trabajo se enfocó principalmente en la prevención y educación de los pacientes para evitar problemas bucales, enfatizar en una adecuada higiene oral,

uso de hilo dental, enjuagues, cepillado dental correcto lo que concuerda con la finalidad de otras clínicas de Hematología creadas a nivel mundial^{2,9,20}.

El Área de Estomatología colabora con la Clínica de Coagulopatías Congénitas y Hemofilia del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín, formando parte de la atención multidisciplinaria de este grupo de pacientes, para mantener una adecuada salud bucal y evitar que el tratamiento odontológico sea invasivo, de esta manera podemos precautelar y permitir una adecuada calidad de vida.

CONCLUSIONES

Se determinó el perfil demográfico y epidemiológico de los pacientes con Hemofilia A, Hemofilia B y enfermedad de von Willebrand que permitió brindar un tratamiento integral, interdisciplinario y oportuno.

RECOMENDACIONES

Colaborar con otros Servicios y organizaciones a nivel regional y nacional para crear registros de datos de pacientes. Así como desarrollar herramientas de diagnóstico y guías de tratamientos.

ABREVIATURAS

UI: Unidades Internacionales; dL: decilitro; HECAM: Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín; OMS: Organización Mundial de la Salud; IBM SPSS: International Business Machines Statistical Package for the Social Sciences; CEISH: Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

MP, LM, JM: Concepción y diseño del trabajo. Recolección y obtención de resultados. Análisis e interpretación de datos. Redacción del manuscrito. MP: Revisión crítica del manuscrito. Aprobación de su versión final. Aporte de pacientes o material de estudio. Obtención de financiamiento. Asesoría estadística. Asesoría técnica y administrativa. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Myriam Paola Chiriboga Paredes. Doctora en Odontología, Especialista en Cirugía Oral, Uni-

versidad Central del Ecuador. Diploma Superior de Implantes Odontológicos, Universidad Central del Ecuador. Cirujana Oral, Área de Estomatología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4394-0938>

Lisette Margarita Tipán Asimbaya. Doctora en Odontología, Especialista en Odontopediatría, Universidad Central del Ecuador. Odontopediatra, Área de Estomatología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5680-3473>

Jorge Miguel Vallejo Navas. Odontólogo, Residente del Postgrado de Cirugía Oral, Facultad de Odontología de la Universidad Central del Ecuador. Área de Estomatología, Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1080-3846>

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPACIÓN

El artículo científico fue aprobado por pares y puesto en conocimiento por el Comité de Ética de Investigación en Seres Humanos – CEISH/HECAM.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Consejo Editorial del HECAM.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

AGRADECIMIENTOS

Queremos agradecer a quienes colaboraron con el desarrollo de este trabajo; Dra. Julia Soria, Hematóloga del

HECAM, Ing. Luis Suárez de la Unidad de Estadística, Dr. José Luis Vivanco y Dr. Christian Singo, residentes del postgrado de Cirugía Oral, así como el personal de salud y administrativo por la revisión, corrección y guía del presente trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- López Lopez S, Rodríguez O, Cruz N. Hemophilia A. Considerations for dental management of pediatric patients. *J Oral Re s*[Internet]. 2014 Aug[cited 2018 Aug 10];3(3):173-177. DOI: <https://doi.org/10.17126/joralres.2014.041>. Available from: <http://www.jorales.com/index.php/JOR/article/view/joralres.2014.041>
- Matino D, Teitel J, Page D, Keenanasseril A, Iorio A, Irwin Walker. The haemophilia certification system in Canada. *Blood Transfus* [Internet]. 2014 Apr [cited 2018 Aug 10]; 12(3): 531-514. DOI 10.2450/2014.0032-14s . Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24922284>
- Cano MA, Ortiz GE, González SA. Cuidado odontológico de pacientes con trastornos hereditarios de la coagulación. *CES odontol*[Internet]. 2017 June [cited 2018 Aug 26];30(1):30-40. ISSN:0120-971X. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120971X2017000100004&lng=en
- Martínez-Rider R, Garrocho-Rangel A, Márquez-Preciado R, Bolaños-Carmona MV, Islas-Ruiz S, Pozos-Guillén A. Dental Management of a Child with Incidentally Detected Hemophilia: Report of a Clinical Case. *Case Reports in Dentistry* [Internet]. 2017 May 28[cited 2018 Aug 26];2017:1-5. DOI 10.1155/2017/7429738 . Available from: <https://www.hindawi.com/journals/crid/2017/7429738/citations/>
- Soria J.Implementación de la clínica de atención integral para pacientes con hemofilia y otras alteraciones congénicas de la hemostasia en el Hospital Carlos Andrade Marín. Quito 2018[Tesis]. Repositorio digital USFQ[Internet];2018 Abr 17:1-62. Available from: <http://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/7144>
- Marega T, Golcalvez A, Urbini F. Odontología Especial. Quintessence[Editorial]. 2018 Abr[cited 2019 May];1:53-59. ISBN 978-85-7889-118-3.
- Kalsi H, Nanayakkara L, Pasi KJ, Bowles L, Hart DP. Access to primary dental care for patients with inherited bleeding disorders. *Haemophilia* [Internet]. 2011 Jul [cited 2018 Sep 11];18(4):510-515. DOI 10.1111/j.1365-2516.2011.02716.x. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22151066>
- Kwon AY, Huh KH, Yi WJ, Symkhampha K, Heo MS, Lee SS, Choi SC. Haemophilic pseudotumour in two parts of the maxilla: case report. *Dentomaxillofac Radiol*[Internet]. 2016[cited Sep 11];45(6):20150440. DOI: 10.1259/dmfr.20150440. PMID: 27359071. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5124770/>
- Bertamino M, Riccardi F, Banov L, Svahn J, Molinari A. Hemophilia Care in the Pediatric Age. *J. Clin. Med*[Internet]. 2017 May 19[cited 2018 Sep 13];6(5):54. DOI:<https://doi.org/10.3390/jcm6050054>. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/6/5/54>
- Zaliuniene R, Peciuliene V, Brukiene V, Aleksejuniene J. Hemophilia and oral health. *Stomatologija, Baltic Dental and Maxillofacial Journal* [Internet]. 2014 Jan 01[cited 2018 October];16(4):127-131. PMID:25896036. Available from: <https://europepmc.org/abstract/med/25896036>
- Abed H, Ainousa A. Dental management of patients with inherited bleeding disorders: a multidisciplinary approach. *Gen Dent*[Internet]. 2017 Nov-Dec[cited 2018 Sep 24];65(6):56-60. PMID:29099367. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29099367>
- Organizacion Mundial de la salud. Salud bucodental. Biblioteca virtual de la OMS[Internet]. 2019 [cited 2018 Nov 10]. Available from: <https://>

- www.who.int/topics/oral_health/es/
13. Nuvvula S, Gaddam K, Kamatham R. Efficacy of tranexamic acid mouthwash as an alternative for factor replacement in gingival bleeding during dental scaling in cases of hemophilia: A randomized clinical trial. *Contemp Clin Dent*[Internet]. 2014 Jan[cited 2018 Nov 20];5(1):49-53. DOI: 10.4103/0976-237X.128663. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24808695>
 14. Shastry SP, Kaul R, Baroudi K, Umar D. Hemophilia A: Dental considerations and management. *J Int Soc Prev Community Dent*[Internet]. 2014 Dec[cited 2018 Nov 20];4(3):147-52. DOI: 10.4103/2231-0762.149022. PubMed PMID: 25625071; PubMed Central PMCID: PMC4304051. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4304051/>
 15. Skinner M, Soucie M, McLaughlin K. The National Haemophilia Program Standards, Evaluation and Oversight Systems in the United States of America. *Blood Transfus* [Internet]. 2014 Apr[cited 2018 Nov];12(3):542-548. DOI 10.2450/2014.0019-14s. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4044795/>
 16. Sanz J, Ruiz P, Buesa J, Ares M, Martínez J. Hemofilia y sus repercusiones en los tratamientos odontológicos de la cavidad bucal. *Revista científica de información continuada* [Internet]. 2016 [cited 2018 Dec 10]; 13(3): 71-75. ISSN-e: 1697-641X. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5839614>
 17. Babu NSV, Shah M, Patel P. Oral health status in children with haemophilia - a comparative study. *J Haem Pract* [Internet]. 2016 Abril [cited 2018 August]; 3(2): 1-5.1-5 DOI:10.17225/jhp00081. Available from: https://www.researchgate.net/publication/327193463_Oral_health_status_in_children_with_haemophilia_-_a_comparative_study
 18. Salem K, Seyyedkhamesi S, Aminian M. Evaluation of Oral and Dental Health Status in Hemophilic Children and Adolescents in the City of Rasht. *J Pediatr Res*[Internet]. 2018 May[cited 2018 Dec 12];5(4): 182-186. Available from: DOI 10.4274/jpr.80037. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/9c0f/2a983f45a63df02046a3048619f4432cf532.pdf>
 19. Grandas A. Niños con hemofilia y su atención odontológica por estomatología pediátrica. Revisión de la literatura / Children with Hemophilia and their Dental Care by Pediatric Stomatology. Review of Literature. *UO* [Internet]. 2016 Jun 18[cited 2019 Jan 10];35(74):113-26. DOI: <https://doi.org/10.11144/Javeriana.uo35-74.nhao>. Available from: <https://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/view/17212>
 20. Dudeja PG, Dudeja KK, Lakhanpal M, Ali S. Endodontic management of a haemophilic patient- a clinical perspective. *J Clin Diagn Res*[Internet]. 2014 Jul[cited 2019 Jan 10];8(7):17-8. DOI: 10.7860/JCDR/2014/8404.4592. Epub 2014 Jul 20. PubMed PMID: 25177652; PubMed Central PMCID: PMC4149158. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4149158/>