

INSTITUTO DE MEDICINA "TROPICAL PEDRO KOURÍ"

## Efectividad de la vacuna antimeningocócica VA-MENGOC-BC® en el primer año de vida, Cuba, 1997-2008

Antonio Pérez Rodríguez,<sup>1</sup> Félix Dickinson Meneses,<sup>2</sup> Mislady Rodríguez Ortega<sup>3</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** la enfermedad meningocócica constituye un importante problema de salud mundial. Desde 1991 la vacuna VA-MENGOC-BC® se aplica en Cuba a los niños menores de 1 año. **Objetivo:** evaluar la efectividad de la vacuna VA-MENGOC-BC®. **Métodos:** para la evaluación poslicenciamiento de VA-MENGOC-BC® se estudiaron los lactantes con enfermedad meningocócica notificados entre 1997 y 2008. **Resultados:** ocurrieron 114 casos para una incidencia media anual de 7,1/100 000 lactantes. La estimación de la efectividad vacunal media resultó de 84,0 %, oscilando entre 68 y 104 %. La ocurrencia de enfermedad meningocócica en los no vacunados fue de 20,2 % (23/114); 79,8 % (91/114) en lactantes con edad de vacunación y en 75,8 % (69/91) se precisó la fecha de inmunización. Tenían una sola dosis de vacuna aplicada 26,4 % (24/91) y 73,6 % (67/91) recibió el esquema completo (2 dosis). La enfermedad meningocócica predominó en los primeros 6 meses de edad, declinó a partir de este momento y comenzó de nuevo su ascenso a los 10 y 11 meses. Predominó la forma meningea (89,5 %); la letalidad general fue de 7 % (8/114), con 4,4 % para la meningococemia y 2,6 % para la meningitis. **Conclusiones:** la efectividad de VA-MENGOC-BC® fue satisfactoria. Se sugiere realizar un análisis por un grupo de expertos sobre la necesidad de aplicar una tercera dosis.

**Palabras clave:** Enfermedad meningocócica en lactantes, efectividad de la vacuna antimeningocócica, cobertura vacunal, VA-MENGOC-BC®.

### INTRODUCCION

La enfermedad meningocócica (EM), causada por *Neisseria meningitidis* (*N. meningitidis*), constituye un importante problema de salud por producir formas clínicas muy graves y con frecuencia mortales (meníngeas, septicemia, o ambas), que requieren de una atención hospitalaria inmediata. Sin embargo, hoy día están disponibles vacunas para la prevención de los principales serogrupos de *N. meningitidis*, por lo que la vigilancia clínica y de laboratorio puede proveer la información necesaria para evaluar el impacto de

los programas de inmunización, así como la detección oportuna de las epidemias, las mediciones de la carga por enfermedad y la realización de diversas investigaciones.<sup>1</sup>

De las vacunas disponibles<sup>2,3</sup> para la prevención de la EM contra el serogrupo B, VA-MENGOC-BC® ha demostrado una eficacia y efectividad satisfactoria,<sup>4-7</sup> por lo que desde 1991 se aplica a los lactantes mediante el Programa Nacional de Inmunización (PNI).

Muchos autores destacan que la vigilancia y los estudios epidemiológicos desempeñan un importante papel en la orientación y evaluación de

<sup>1</sup> Especialista de II Grado en Epidemiología. Doctor en Ciencias de la Salud. Investigador Titular. Profesor Titular. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK). La Habana, Cuba.

<sup>2</sup> Especialista de II Grado en Epidemiología. Máster en Epidemiología. Investigador Auxiliar. IPK. La Habana, Cuba.

<sup>3</sup> Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Máster en Epidemiología. IPK. La Habana, Cuba.

todos los pasos a seguir para lograr un exitoso programa de inmunización, al facilitar la toma de decisiones.<sup>8</sup>

En Cuba se dispone de un sistema de vigilancia integral para todas las meningitis bacterianas,<sup>9</sup> incluida la EM, sistema que permite disponer de una información completa y confiable para la evaluación poslicenciamiento de VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> y del cabal monitoreo que requiere el programa en sí mismo.

Con estas premisas, y después de realizar una primera evaluación de la efectividad vacunal en el período 1991-1996 con resultados satisfactorios,<sup>10</sup> se impone dar continuidad a este proceso de evaluación poslicenciamiento en los últimos 12 años para acreditar la efectividad de VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> y contribuir también a la futura estrategia del PNI.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio para la evaluación poslicenciamiento (descriptivo-analítico) de la vacuna cubana antimeningocócica. Se incluyeron todos los casos diagnosticados de EM en niños menores de 1 año con fecha de inicio de los síntomas entre el 1<sup>o</sup> de enero de 1997 y el 31 de diciembre de 2008, registrados a través de la Vigilancia Nacional de Meningitis Bacteriana (VNMB) en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí".<sup>9</sup> Toda la información disponible se obtuvo durante las actividades de vigilancia pasiva y activa (controles de foco) realizada por los epidemiólogos de cada municipio y provincia de Cuba.

Este trabajo incluyó a todo lactante que tuvo manifestaciones clínicas compatibles con EM y en el cual se aisló *N. meningitidis* en una muestra de sangre, petequia o líquido cefalorraquídeo (LC). También se consideró aquellos con una prueba de antígeno positiva para meningococo o una microscopia directa positiva a diplococos arriñonados gramnegativos.

Se consideró vacunado a todo individuo que recibió el esquema establecido para la vacuna VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> (2 dosis), la primera a los 3 meses y la segunda a los 5 meses de edad. Se evaluaron como vacunados correctamente, aquellos que

por su edad les correspondían 2 dosis y se les aplicó con un intervalo entre 42 y 60 d. Se consideró como una vacunación no precisada, cuando a pesar de tener la edad de recibir la vacuna no se precisaron las fechas de su aplicación.

La cobertura vacunal se calculó a partir de la aplicación de las segundas dosis y los estimados de nacidos vivos por cada año de estudio, cuyos datos se obtuvieron en los registros de la Dirección Nacional de Estadísticas del Ministerio de Salud Pública (MINSAP).

Se analizó el comportamiento de la EM mediante el cálculo de las tasas de incidencia específicas por año de ocurrencia. Se aplicó el modelo de tendencia, mediante la selección del mejor ajuste a la serie y con un menor rango de residuos.

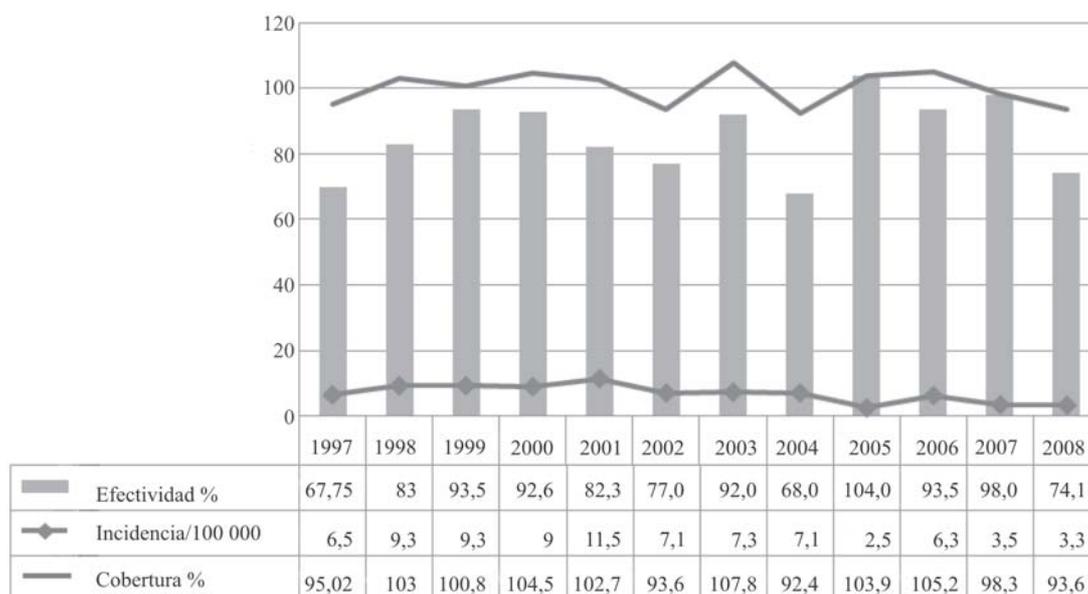
Se distribuyó el número de casos según su frecuencia por meses de edad y formas clínicas (septicemia y meningitis), según el antecedente vacunal y la letalidad. También se midió el tiempo transcurrido entre las 2 dosis, a partir de las fechas de aplicación de la primera y la segunda; se obtuvo la distribución de frecuencias absolutas y relativas para establecer los niños vacunados correctamente.

Para medir la efectividad de la vacuna (EV) se utilizó la fórmula  $EV = \frac{P-C}{P} (1-C) \times 100$  propuesta por *Orenstein*,<sup>11</sup> donde P= proporción de población vacunada o cobertura vacunal y C= proporción de enfermos vacunados.

Para el procesamiento y presentación de los datos se utilizaron los paquetes NCSS-2000 y Excel.

## RESULTADOS

Durante los 12 años estudiados se notificaron 114 lactantes con EM y una incidencia media anual de 7,1/100 000 lactantes. Se constató la tendencia descendente de la incidencia en el período analizado, la cual mostró una curva exponencial con doble alisamiento intercepto de 10,7 y una pendiente negativa de 0,56 (datos no mostrados). Se registraron cifras máximas de incidencia de 11,5/100 000 lactantes en 2001 y mínimas de 2,5/100 000 lactantes en 2005, que alcanzó en los 2 últimos años cifras alrededor de 3/100 000 lactantes (4 casos/anuales). Durante el



**Fig. 1.** Tasa de enfermedad meningocócica, cobertura y efectividad de la vacuna VA-MENGOC-BC® según años. Cuba, 1997-2008.

período se aplicaron 1 610 984 segundas dosis de vacuna, para 100 % de cobertura vacunal, la cual mostró un rango mínimo y máximo de 92,4 y 107,8 %, respectivamente. La estimación de la efectividad vacunal media fue de 84,0 %, cifra que osciló entre 68 y 104 % para 2004 y 2005, respectivamente (Fig. 1).

Se confirmó el aislamiento de *N. meningitidis* serogrupo B en las 30 cepas viables estudiadas.

Se notificaron 23 casos de EM en los lactantes no vacunados, los cuales eran menores de 3 meses de edad (20,2 %). Entre los 91 casos vacunados, en 69 (75,8 %) se precisó la fecha de inmunización (tabla 1).

Además de los 91 lactantes vacunados (tabla 2), 24 (26,4 %) tenían 3 y 4 meses de edad, con una sola dosis de vacuna aplicada; se comprobó la fecha de inmunización en 58,3 % (14/24). Mientras que, 73,6 % (67/91) de los lactantes enfermos

**Tabla 1.** Enfermedad meningocócica según el antecedente de vacunación. Cuba, 1997-2008

Antecedentes	Total	Fecha precisada		No precisado		
		No.	%	No.	%	
Vacunados	91	79,8	69	75,8	22	24,2
No vacunados*	23	20,2				
Total	114	100,0				

\* No tener edad de vacunación (< 3 meses).

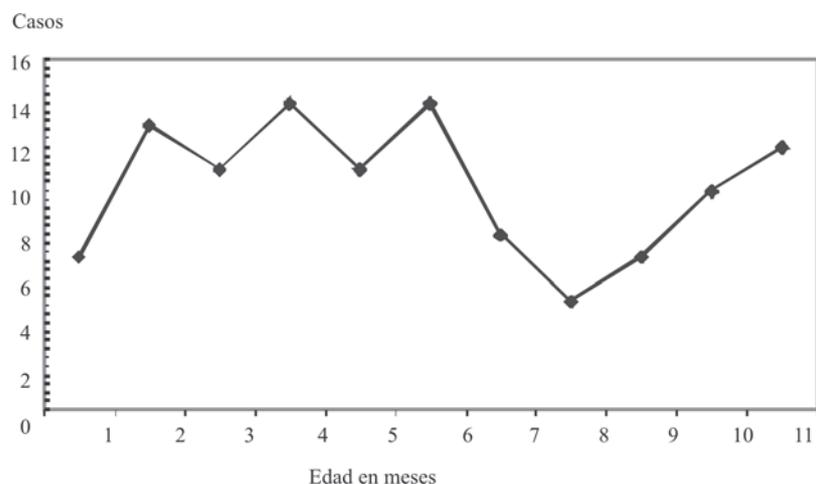
tenía suficiente edad para el esquema de vacunación completa (2 dosis). Se verificó la fecha de inmunización en 73,1 % (49/67) y no se pudo precisar en 26,9 % (18/67).

**Tabla 2.** Enfermedad meningocócica en lactantes mayores de 2 meses según el intervalo correcto de vacunación. Cuba, 1997-2008

Edad (meses)	Intervalo correcto		Intervalo incorrecto		Fecha no precisada		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
3-4	14	58,3	0	0,0	10	41,7	24	100
5-11	33	49,2	16	23,9	18	26,9	67	100
Total	47	51,6	16	17,6	28	30,8	91	100

Alrededor de 50 % (33/67) de los lactantes con 2 dosis recibieron el esquema de vacunación establecido y en 23,9 % (16/67) la aplicación de las segundas dosis sobrepasó los 60 d respecto a la primera.

Al observar la ocurrencia de la EM según la edad exacta, la curva reflejó una meseta elevada en los primeros 6 meses de edad, declinó a partir de este momento y comenzó de nuevo su ascenso a la edad de los 10 y 11 meses (Fig. 2). Es decir, que en los primeros 6 meses de edad ocurrió 62,5 % (70/112) de los casos y entre 10 y 11 meses de edad 19,6 % (22/112). Solo en 2 niños esta enfermedad afectó a recién nacidos.



Se excluyeron dos casos por tener edad en días

**Fig. 2.** Número de casos según la edad en meses al momento de la ocurrencia de la enfermedad meningocócica. Cuba, 1997-2008.

Predominó la forma clínica meningea (MM) (89,5 %) en relación con la meningococemia (MC) (10,5 %) (tabla 3). La proporción de MC en los vacunados fue baja (9,9 %) comparada con los no vacunados (13,0 %).

**Tabla 3.** Enfermedad meningocócica en menores de 1 año según la forma clínica y el antecedente de vacunación. Cuba, 1997-2008

Forma clínica*	No vacunados		Si vacunados		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
MC	3	13,0	9	9,9	12	10,5
MM	20	87,0	82	90,1	102	89,5
Total	23	100,0	91	100,0	114	100,0

MC: meningococemia; MM: meningitis meningocócica; \*: no se registraron casos con ambas formas clínicas, 28 casos sin precisar la fecha de vacunación.

La letalidad general (tabla 4) del período resultó de 7,0 % (8/114), correspondió 4,4 % (5/114) a la MC y 2,6 % (3/114) a la MM. Por otra parte, la letalidad específica de las MC implicó 41,7 % (5/12), en contraposición con 2,9 % (3/102) para las MM. La letalidad específica resultó de 17,4 % (4/23) y 4,4 % (4/91) en los no vacunados y vacunados, respectivamente ( $p=0,0848$ ).

## DISCUSIÓN

La VNMB permitió disponer de una base de datos completa, fidedigna, confiable y representativa de todos los casos de EM registrados en el país y correspondiente a un largo período de tiempo.

**Tabla 4.** Número de fallecidos y letalidad (%) según las formas clínicas y antecedente vacunal. Cuba, 1997-2008

Formas clínicas	No vacunados				Vacunados				Total			
	Letalidad		Letalidad		Letalidad		Letalidad		Letalidad		Letalidad	
	Según forma clínica	Según antecedente vacunal (N= 23)	Según forma clínica	Según antecedente vacunal (N= 91)	Según forma clínica	Según antecedente vacunal (N= 114)	Según forma clínica	Según antecedente vacunal (N= 91)	Según forma clínica	Según antecedente vacunal (N= 114)	Según forma clínica	Según antecedente vacunal (N= 114)
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
MC (N=12)	2	16,7	2	8,7	3	25,0	3	3,3	5	41,7	5	4,4
MM (N=102)	2	1,9	2	8,7	1	0,9	1	1,1	3	2,9	3	2,6
Total (N=114)	4	3,5	4	17,4	4	3,5	4	4,4	8	7,0	8	7,0

MC= Meningococemia MM= Meningitis meningocócica.

Ello garantizó la seguridad con fundamento científico de los resultados presentados.

En 1991, la vacuna VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> se incorpora al PNI de Cuba, con la estrategia de mantener altas coberturas vacunales y lograr una reducción de la morbilidad y la mortalidad por EM en este grupo de alto riesgo. La primera evaluación de la vacuna<sup>10</sup> realizada entre 1991 y 1996 demostró una efectividad de 90 a 100 %, momento en que se observó también un desplazamiento de la mayor frecuencia de casos hacia los 3 meses de edad, en el acumulado de 237 lactantes enfermos durante esa etapa. La continuidad de la evaluación poslicenciamiento de la vacuna para el período 1997-2008, demostró un comportamiento descendente de la incidencia, con un acumulado de 114 enfermos en 12 años, registro que al final alcanzó una ocurrencia anual de solo 4 enfermos en 2007 y 2008, respectivamente; cifras no reportadas con anterioridad para un grupo tan vulnerable. Además, el modelo de tendencia pronosticó una incidencia de 2,9 y 2,4 /100 000 lactantes para 2009 y 2010, respectivamente, lo cual evidenció que se mantendría muy baja la incidencia.

La letalidad general resultó también muy baja, similar a la notificada en los países desarrollados,<sup>2</sup> y alcanzó las cifras más bajas en los niños vacunados, diferente a la que se notifica durante el período de 1991 a 1996, etapa con una letalidad muy superior porque en los lactantes vacunados se registró 11,3 %.

Sin embargo, se debe destacar que en esta última etapa, la mayor frecuencia en la ocurrencia de casos se observó en los primeros 6 meses de vida, lo que coincidió con la falta de protección total en el niño de acuerdo con el esquema del PNI. Tal como se esperaba, el descenso de la incidencia ocurrió entre el séptimo y el noveno mes de vida, es decir, cuando el niño tenía su esquema de inmunización completo. Posteriormente, a partir del décimo mes se observó un ascenso en la ocurrencia, comportamiento que sugiere la evaluación por un grupo de expertos de la necesidad de dosis de refuerzo, sustentado además, por el hecho de que todas las cepas aisladas fueron del serogrupo B y que otros países también así lo han concebido.<sup>3</sup> No obstante, está documentado que la protección en los individuos vacunados no solo depende de la actividad de los anticuerpos bactericidas, sino que intervienen también la actividad opsonofagocítica, la respuesta inmune de tipo Th1, el desarrollo de interferón gamma y la interleucina 2, entre otras.<sup>12</sup>

Todo indica que futuras estrategias pueden incorporarse al PNI, que aunque exitoso, puede convertirse en el primero en el mundo que logre la eliminación de las formas invasivas de EM contra los serogrupos B y C.

Es importante también recordar que la protección natural o pasiva transferida de la madre al lactante<sup>13</sup> durante los primeros meses de vida, pudiera ser insuficiente y a veces hasta interferir con la inmunidad activa ocasionada por la aplicación de la vacuna.

La EM ocurrió en una quinta parte de los casos no vacunados, es decir, en niños menores de 3 meses. Debido al esquema de aplicación de VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> (3-5 meses) y dada la alta cobertura vacunal alcanzada en el período analizado, se justifica el por qué enfermó 80 % de los lactantes vacunados. En la mitad de los 91 lactantes enfermos vacunados se demostró la aplicación de 2 dosis, algunas de las cuales pudieran ser analizadas como falla vacunal por errores programáticos (cadena de frío, técnicas incorrectas de aplicación, entre otras), pero esto fue imposible de demostrar por no ser objetivo del presente estudio.

El predominio de la MM pudiera ser la expresión de que VA-MENGOC-BC<sup>®</sup> protege contra la forma septicémica, comportamiento que se reafirmó cuando se observó un porcentaje inferior de MC en los lactantes no vacunados, aunque estas diferencias no resultaron significativas.

Si bien es de gran valor la evaluación poslicenciamiento de la vacuna, también es imprescindible el monitoreo de las cepas circulantes, porque pudiera incrementarse la variación genética de la cepa al ocurrir procesos de recombinación de genes o mutaciones, bien por los cambios genéticos acumulados por inserción, sustitución y por estar eliminados en la evolución histórica. Las mutantes de escape se diseminan en la dinámica evolutiva dado el supuesto que la cepa salvaje está aún presente, incluso después de la introducción de la vacunación.<sup>14</sup> Ya ha sido reportado entre los aislamientos de enfermos entre 1989 y 2006 en Cuba, que 64,3 % de las cepas caracterizadas se correspondía con la cepa B4:P1.19.15 incluida en VA-MENGOC-BC<sup>®</sup>, lo cual indica en el resto algunos ligeros cambios de serosubtipos que deben mantenerse bajo vigilancia.<sup>15</sup> Además, se ha demostrado también por la caracterización de cepas procedentes de enfermos y portadores por secuencia de multilocus tipo (en inglés

*multilocus sequence typing* o MLST) que la aplicación de VA-MENGOC-BC®, redujo la frecuencia y diversidad del complejo clonal ST-32 de virulencia de la cepa vacunal serogrupo B.<sup>16</sup>

Los resultados obtenidos en este trabajo permiten concluir que, con la aplicación de la VA-MENGOC-BC®, como parte del PNI, se logró una exitosa disminución de la morbilidad y mortalidad de la EM en los menores de 1 año de edad, pero el momento requiere de un análisis de expertos para definir la posibilidad de una dosis de refuerzo.

#### AGRADECIMIENTOS

A la técnica Irene Toledo, por su contribución en mantener el registro de casos y la base de datos por el Sistema de Información Directa, y a todos los jefes del Programa de Síndromes Neurológicos Infecciosos de los diferentes niveles del Sistema Nacional de Salud, por su contribución en la recolección y calidad de la información de las encuestas epidemiológicas.

#### Effectiveness of the anti-meningococcal vaccine VA-MENGO-BC® in the first year of life of Cuban children, 1997-2008

#### ABSTRACT

**Introduction:** meningococcal disease is an important health problem worldwide. Since 1991 the vaccine VA-MENGOC-BC has been used in Cuban under one-year old infants. **Objective:** to evaluate the effectiveness of the vaccine VA-MENGO-BC® **Methods:** for the evaluation after licensing this vaccine, all the infants affected by meningococcal disease between 1997 and 2008 were studied. **Results:** a total number of 114 cases were recorded. The annual average incidence was 7.1 per 100 000 infants. The mean vaccinal effectiveness for the period was 84.0 %, ranging from 68 % to 104 %. The frequency of disease in unvaccinated children was 20.2 % (23/114); 79.8 % (91/114) within the vaccination age, but only 75.8 % (69/91) of them had confirmed the immunization date. Only 26.4 % (24/91) had one single dose applied whereas 73.6 % (67/91) had completed their vaccination schedule (2 doses). The meningococcal disease prevailed in the first six months of life, declined afterwards and then started to rise again at 10 and 11 months of age. The meningial form of clinical presentation predominated (89.5 %); case-fatality rate was 7.0 % (8/114), being 4.4 % for meningococemia and 2,6 % for meningitis. **Conclusions:** the vaccine VA-MENGOC-BC® effectiveness in infants was satisfactory. It is suggested that further analysis be made by a group of experts on the use of a booster dose.

**Key words:** Meningococcal disease, infants, meningococcal vaccine effectiveness, vaccination coverage, VA-MENGOC-BC®.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO. Bacterial meningitis (including *Haemophilus influenzae* type b *Neisseria meningitidis* and *Streptococcus pneumoniae* In: WHO-Recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Vaccines and Biologicals. Geneva: WHO/V&B/03.01; 2003 p. 12-17.
2. Pelton SI. Prevention of invasive meningococcal disease in the United State. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28(4):329-32.
3. Sadarangani M, Pollard A. Serogroup meningococcal vaccines an unfinished story. *Lancet Infect Dis.* 2010;10:112-24.
4. Sierra G, Campa C, Varcárcel M, García L, Izquierdo PL, Sotolongo PF, Casanueva GV, Rico CO, Rodríguez CR, Terry MH. Vaccine against group B. *Neisseria meningitidis*. Protection trial and mass vaccination results in Cuba. *NIPH Ann.* 1991;14(2):195-210.
5. Sierra G, Campa C, García I. Efficacy evaluation of the Cuban vaccine VA-MENGOC-BC against disease caused by serogroup B *N. meningitidis*. In Achtman M, Marchal C, Morelli G, Seiler A, Thiesen B, editors. *Neisseria 1990*. Berlin: Walter de Gruyter; 1991. p. 129-34.
6. Dickinson F, Pérez A. Las meningoencefalitis bacterianas en la población infantil cubana: 1998-2000. *Rev Cubana Pediatr.* 2002;75(2):106-14.
7. Pérez A, Dickinson F, Baly A, Martínez R. The epidemiological impact of antimeningococcal B vaccination in Cuba. *Rev Inst Memo Oswaldo Cruz.* 1999;94(4):433-40.
8. Begg N, Miller E. Role of Epidemiology in vaccine policy. *Vaccine.* 1990;8:180-9.
9. Pérez A, Dickinson F, Rodríguez M. Community acquired bacterial meningitis in Cuba: a follow up of a decade. *BMC Infectious Diseases.* 2010 [cited 2010 May 25];10:130 doi:10.1186/1471-2334-10-130. Available in: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/10/130>
10. Pérez A, Dickinson F. Resultados del Programa de Inmunización Antimeningocócica BC en menores de 1 año en Cuba. *Rev Cubana Pediatr.* 1998;70(3):133-40.
11. Orenstein WA, Bernier HB, Hinman RH. Assessing vaccine efficacy in the field further observations. *Epidemiol Rev.* 1988;10(10):212-41.
12. Sotolongo F, Campa C, Casanueva V, Fajardo EM, Cueva I, Gonzáles N. Cuban meningococcal BC vaccine: Experiences and contributions from 20 years of application. *Medic Review.* 2007;9(1):16-22.
13. Martínez E, Maciques R, González I, Moreno N, Rivera EG. Transplacental immunity to meningococcus B. *Rev Cub Ped.* 1990;62(5):692-8.
14. Galdon S, Day T. The evolutionary epidemiology of vaccination. *J R Society Interface.* 2007 [citado 14 Abr 2010];4(16):803-17. Disponible en: <http://rsif.royalsocietypublishing.org/letters/submit/royinterface>
15. Pérez AE, Dickinson F, Llanes R. Invasive meningococcal disease. Cuba, 1983-2006. *VacciMonitor.* 2010;19(3):8-14.
16. Climent Y, Yero D, Martinez I, Martín A, Jolley KA, Sotolongo F, et al. Clonal distribution of disease-associated and healthy carrier isolates of *Neisseria meningitidis* between 1983 and 2005 in Cuba. *J Clin Microbiol.* 2010 [citado 9 Nov 2010];48(3):802-10. Disponible en: <http://jcm.asm.org/cgi/content/abstract/48/3/802>

Recibido: 22 de julio de 2010. Aprobado: 12 de noviembre de 2010.

Antonio Pérez Rodríguez. Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri". Autopista Novia del Mediodía Km 6 1/2. AP 601, Marianao 13. La Habana, Cuba. Teléf. 255 3211 y 202 0652. Correo electrónico: antonio@ipk.sld.cu