

Infección de la derivación ventrículo-peritoneal en recién nacidos con hidrocefalia

Infection of ventriculoperitoneal shunt in newborns with hydrocephaly

Manuel Díaz Álvarez,^I Marisol del Rosario Vivas González,^{II} Maria Isabel Arango Arias,^{III} Tania Leyva Mastrapa,^{IV} Luis Alonso Fernández.^V

^IDoctor en Medicina. Especialista de II Grado en Pediatría y Neonatología. Profesor Titular. Doctor en Ciencias Médicas. Hospital Pediátrico Universitario "Juan M. Márquez". La Habana, Cuba.

^{II}Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Pediatría. Hospital Pediátrico Universitario "Juan M. Márquez". La Habana, Cuba.

^{III}Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Neonatología. Hospital Pediátrico Universitario "Juan M. Márquez". La Habana, Cuba.

^{IV}Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Neurocirugía. Hospital Pediátrico Universitario "Juan M. Márquez". La Habana, Cuba.

^VDoctor en Medicina. Especialista de I Grado en Neurocirugía. Hospital Pediátrico Universitario "Juan M. Márquez". La Habana, Cuba.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. En los pacientes hidrocefálicos, la infección es una de las complicaciones más frecuentes de la derivación, y tiene elevada morbilidad y mortalidad. El objetivo de este trabajo fue identificar las características clínico-epidemiológicas de la infección de la derivación ventrículo-peritoneal en neonatos hidrocefálicos.

MÉTODOS. Se determinaron indicadores de morbilidad y mortalidad, y se identificaron otras características de la infección de la derivación ventrículo-peritoneal en 74 neonatos hidrocefálicos, hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Universitario «Juan Manuel Márquez» (1992 a 2005).

RESULTADOS. Hubo 27/74 neonatos hidrocefálicos operados, con sistemas derivativos infectados (tasa del 36,5 %). En el 48,1 % de los casos, la infección fue causada por *Staphylococcus aureus*; no hubo diferencias significativas en cuanto al

sexo, pero sí en cuanto a la estadía ($p < 0,01$). Hubo 4 fallecidos, 3 de los cuales estaban infectados (mortalidad $5,4 \times 100$ operados y letalidad $11,1 \times 100$ infectados). **CONCLUSIONES.** Alrededor de la tercera parte de los neonatos hidrocefálicos operados sufren infección de la derivación ventrículo-peritoneal que, y principalmente, es causada por *Staphylococcus aureus*. Es predominante la supervivencia por infección pero es muy grave.

Palabras clave: Infección, hidrocefalia, recién nacidos, derivación ventrículo-peritoneal.

ABSTRACT

INTRODUCTION. In hydrocephalic patients, infection is one of the most frequent shunt complications and it presents an elevated morbidity and mortality. The purpose of this paper was to identify the clinical and epidemiologic characteristics of the infection of the ventriculoperitoneal shunt in hydrocephalic infants.

METHODS. The indicators of morbidity and mortality were determined and others characteristics of the infection of the ventriculoperitoneal shunt were also identified in 74 hydrocephalic newborns admitted in the Neonatology Service of "Juan Manuel Márquez" Children University Hospital (1992-2005).

RESULTS. There were 27/74 hydrocephalic newborn infants operated on with infected shunts (rate of 36.5 %). In 48.1 % of the cases, the infection was caused by *Staphylococcus aureus*; there were no significant differences as to sex, but they were remarkable as regards stay ($p < 0,01$). There were 4 deaths, 3 of them were infected (mortality was 5.4×100 operated on patients, and lethality was 11.1×100 infected patients).

CONCLUSIONS. Approximately a third of the hydrocephalic newborn infants suffered from infection of the ventriculoperitoneal shunt that is mainly caused by *Staphylococcus aureus*. Survival from infection is predominant, but it is very severe.

Key words: Infection, hydrocephaly, newborns, ventriculoperitoneal shunt.

INTRODUCCIÓN

La derivación ventriculoperitoneal (V-P) es la técnica quirúrgica de elección en los pacientes con hidrocefalia comunicante o no susceptibles al tratamiento por fenestración endoscópica del III ventrículo, independientemente de su etiología, y es la más común que aboca al abdomen.^{1,2} Con frecuencia, se presentan defectos en el cierre del tubo neural (síndrome de Arnold-Chiari) asociado a la hidrocefalia.^{3,4}

Como toda intervención quirúrgica, se pueden presentar complicaciones y dentro de estas las más comunes son las infecciones,⁵⁻¹⁰ ya sean localizadas, sistémicas o a nivel del sistema nervioso central (SNC). Se plantea que la incidencia es variable, de

acuerdo al tipo de derivación; y en el caso de derivación V-P, oscila entre 2 y 20 %, en dependencia del centro hospitalario.⁶ En la actualidad, se tiene escasa información de estudios nacionales que relacionen la infección nosocomial (IN) directamente en el recién nacido (RN) con la derivación V-P, debido a que los estudios realizados se limitan a otros grupos de edad o carecen de amplia difusión.

Si se tiene presente que el Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez" es centro de referencia nacional para RNs con enfermedades neuroquirúrgicas, se hace imprescindible investigar e identificar características clínico-epidemiológicas acerca de la infección en pacientes con derivación V-P, en cuanto al conocimiento de indicadores como la incidencia, mortalidad y letalidad en los neonatos por infección de la derivación V-P, atendidos en el citado hospital.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo, cuyo universo de estudio incluyó a aquellos RNs con diagnóstico de hidrocefalia e intervenidos quirúrgicamente con derivación V-P, ingresados en el Servicio de Neonatología del Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez", en el período comprendido entre enero de 1992 y diciembre de 2005. Se excluyeron los pacientes en los que no pudo obtenerse la información necesaria de los expedientes clínicos para la investigación.

Este hospital constituye un centro de referencia para algunas especialidades quirúrgicas para afecciones neonatales, donde se incluye la neurocirugía. A partir del libro de pacientes operados, se obtuvo la numeración de historias clínicas correspondiente a los neonatos con diagnóstico de hidrocefalia e intervenidos quirúrgicamente con derivación V-P; teniendo en cuenta los casos excluidos, se conformó la población de estudio (n=74).

Las variables que se analizaron fueron peso al nacer, edad gestacional, sexo, procedencia, edad al momento de la operación, diagnóstico de Arnold-Chiari, infección de la derivación V-P (nosocomial), tipo de infección, microorganismo infectante y estado al egreso. Se consideró la infección de la derivación V-P (nosocomial) a la adquirida durante la hospitalización o como resultado de la misma, que apareció tras la intervención quirúrgica del paciente en esta institución hospitalaria y que al ingreso no hubiera mostrado manifestaciones clínicas de infección y con cultivos negativos tomados en ese instante.

El procedimiento se realizó en el salón de operaciones quirúrgicas, bajo anestesia general. Se usó, a modo de rutina en la mayoría de los casos, tratamiento antibiótico profiláctico.

Los tipos o formas clínicas en los que se presentó la infección, fueron determinados como: infección del trayecto de la derivación V-P, de la herida quirúrgica, bacteriemia y a nivel del SNC. Así, la bacteriemia se definió como el cuadro clínico compatible con infección, junto con un hemocultivo positivo a microorganismo patógeno habitual, o 2

hemocultivos positivos tomado en diferentes ocasiones, si se trataba de un microorganismo no patógeno habitual.

La infección del SNC se consideró cuando existieron manifestaciones clínicas compatibles con infección, junto con resultados positivos en el examen citoquímico del líquido cefalorraquídeo extraído mediante punción ventricular, y en algunos casos, por punción lumbar, que orientaba a una infección bacteriana, con o sin aislamiento microbiológico. Se calificó como infección del trayecto de la derivación V-P, al haber signos clínicos focales de inflamación a lo largo del trayecto de la derivación V-P que persiste o aparece después de 48 h de realizado el tunelaje subcutáneo. Por último, la infección de herida quirúrgica se identificó ante la presencia de signos clínicos focales de inflamación en la herida quirúrgica, que persistieron o aparecieron después de 48 h de la cirugía.

Las muestras para aislamiento microbiológico se procesaron en el laboratorio de Microbiología mediante las técnicas habituales, después de haber sido tomadas con las debidas medidas de asepsia y antisepsia para evitar su contaminación.

Se creó la base de datos en el programa SPSS versión 11.5 para Windows, donde fue procesada y analizada la información. De forma general, se aplicaron medidas de resumen para datos cualitativos en variables de este orden como tasas (incidencia, mortalidad y letalidad), índice de infección del shunt V-P y porcentajes. Para las variables cuantitativas se calculó media o mediana y desviación estándar. Se emplearon pruebas de hipótesis (prueba de ji al cuadrado de homogeneidad y prueba *t* de Student) y se consideró un nivel significativo para las diferencias o asociación si $p < \alpha$, donde $\alpha = 0,05$.

Los resultados se expresaron textualmente mediante los métodos de síntesis y análisis con representación de la información en tablas.

RESULTADOS

La población de neonatos con hidrocefalia operados con sistema derivativo V-P en el Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez", en el periodo de 1992-2005, corresponde a N=90, de los cuales fueron estudiados n=74 (82,2 %), debido a que 16 historias clínicas se excluyeron, según los criterios establecidos, porque no fueron localizadas.

En la muestra de neonatos con hidrocefalia operados con sistema derivativo V-P, en el hospital citado y período analizado, el índice de infección fue de 57,4 %, con tasa de incidencia proporcional de infección equivalente a 36,5 % (27 casos), cuya proporción difiere significativamente de los no infectados dado $p = 0,020$ (tabla 1).

Tabla 1. **Neonatos hidrocefálicos con derivación V-P según variables epidemiológicas (n = 74)**

Variables epidemiológicas	n	%
---------------------------	---	---

Derivación V-P (p=0,020)		
Infectados	27	36,5*
No infectados	47	63,5*
Sexo (p=0,642)		
Femenino	35	47,3
Masculino	39	52,7
Procedencia		
Otras provincias	17	23,0
Provincia La Habana	20	27,0
Ciudad de La Habana	37	50,0
Edad en días (de operación)	Media=13,9 días	DE=± 18,5 Mínima=1 Máxima=81
Estadía en días (p=0,000)	Mediana=28,0 días	DE= ±33,3

* Índice de infección: 57,4 %

La media de edad en que fueron operados estos pacientes fue 13,9 días con $\pm 18,5$ días de dispersión y hubo pacientes con edades desde 1 hasta 81 días de nacido; en tanto el sexo tuvo proporciones semejantes y no hubo diferencias significativas ($p=0,642$). Según procedencia, la mitad de los casos perteneció a Ciudad de La Habana y el tiempo de permanencia de hospitalización de estos neonatos difiere significativamente ($p=0,000$) cuyo promedio de estadía fue 28 días y variabilidad 33,3 días (tabla 1).

La malformación de Arnold-Chiari se manifestó en 29 RNs con hidrocefalia (39,2 %); de ellos, 28 fueron operados en 2 tiempos, y 9 infectados (32,1 %); mientras que solo un paciente se operó en un tiempo y además, se infectó (3,4 %). La infección se localizó mayormente a nivel del trayecto de la derivación V-P (33,3 %), ya sea única o asociada a otras formas clínicas de la infección, como a nivel del SNC (14,8 %) y de la herida (3,7 %) (tabla 2).

Tabla 2. Neonatos hidrocefálicos con derivación V-P infectados según tipo de infección (n = 17)

Tipo de infección	Con infección de la derivación V-P	
	No.	%
Localización única		
Infección del trayecto V-P	9	33,3
Bacteriemia	5	18,5

Infección de la herida	4	14,8
Infección del SNC	1	3,7
Más de una localización		
Infección del trayecto V-P + Infección del SNC	4	14,8
Infección de la herida + Infección del SNC	3	11,1
Infección de la herida + Infección del trayecto V-P	1	3,7

Staphylococcus aureus fue identificado significativamente ($p=0,000$) como causal de la infección en los neonatos con derivación V-P, en número de 13 (48,1 %). *Escherichia coli* y *Enterobacter* spp. se detectaron en 6 casos para cada uno (25,9 %) (tabla 3).

Tabla 3. Neonatos hidrocefálicos con derivación V-P infectados según microorganismos

* Microorganismos	No.	%
<i>Staphylococcus aureus</i> +	13	48,1
<i>Escherichia coli</i>	6	25,9
<i>Enterobacter</i> sp.	6	25,9
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	2	7,4
<i>Pseudomona</i> sp.	2	7,4
**Otros	5	18,5
Total	27	100

*No excluyentes; + $p=0,000$

** *Acinetobacter* sp., *Klebsiella* sp., *Serratia* sp., *Moraxella* sp., *Corinebacterium* sp.

De los 74 neonatos hidrocefálicos, con derivación V-P, 70 (94,6 %) estaban vivos al egreso, incluyendo tanto infectados como no infectados, y dentro de los 4 fallecidos, 3 presentaron infección del shunt, lo que determinó una mortalidad de 5,4 %; es decir, el riesgo de morir por infección de la derivación, en operados de 1992-2005, en el citado hospital fue 5,4 % de neonatos operados (tasa de mortalidad) y severidad equivalente a 11,1 (tasa de letalidad) (tabla 4).

Tabla 4. Neonatos hidrocefálicos con derivación V-P infectados según estado al egreso (n=74)

Estado al egreso	Derivación V-P					
	Con infección		Sin infección		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Vivo	24	32,4	46	62,2	70	94,6

Fallecido	3	4,1	1	1,3	4	5,4
Total	27	36,5	47	63,5	74	100

$$\text{Letalidad} = 11,1 \times 100$$

DISCUSIÓN

En una investigación de una serie de 101 pacientes con meningitis nosocomial, donde se estudiaron factores de riesgo, se encontró dentro de los principales la presencia de derivación V-P.¹¹ Un estudio mostró una tasa de infección de 1,33 % en un seguimiento de 62 meses, en 526 pacientes con derivación V-P.¹²

El trabajo de McGirt⁶ reporta que en 442 niños operados, durante 1992-1998, con colocación de derivación V-P, se infectaron 92 (tasa de 11,0 %). En otro artículo, en el que se comparan tasas de infección de la derivación V-P en distintos grupos de edades, se comprobó que para los menores de 1 mes la tasa de infección fue de 4,0 %, mientras que de 1 a 6 meses fue de 3,6 %. En edades mayores, las tasas oscilaron y concluyó que no hubo diferencias estadísticamente significativas para los diversos grupos de edad.¹³

La literatura médica reporta que la tasa de infección¹² depende de la metodología empleada en la observación y el seguimiento de los pacientes. Se refiere que la infección varía entre 1,5 % y 40 %¹⁴ y la calculada para el Hospital Pediátrico Universitario "Juan Manuel Márquez", en el periodo de 1992-2005, está contenida en el rango referido.

Las diferencias en cuanto al rango de edad pueden estar determinadas porque los neonatos ingresaron desde 1 día de nacido hasta 80 días por edad cronológica, pues muchos de ellos eran prematuros (edad gestacional <37 semanas), y fueron trasladados al Servicio de Neonatología, desde otros hospitales maternos donde nacieron, cuando habían alcanzado un peso apropiado para la intervención quirúrgica y se habían resuelto otras afecciones propias de la prematuridad.

En un artículo se hace mención concluyente¹⁵ de la prematurez y bajo peso como factores de riesgo para la infección de la derivación, así como del reservorio, a partir de un estudio en 70 pacientes, seguidos por un periodo de 7 años, de los cuales 55,7 % eran pretérminos y los 44 % restantes, a término, con tasa de infección de 33,3 % y 25,8 %, respectivamente. Otro estudio con n=442 pacientes pediátricos presentó, dentro de los factores de riesgo, la prematuridad e infección por derivación previa.¹⁶

La mayoría de los estudios han reportado que las causas más frecuentes de hidrocefalia son las malformaciones congénitas y dentro de ellas se destaca la malformación de Arnold-Chiari, que se caracteriza por un descenso de las estructuras que ocupan la fosa posterior, por debajo del borde posterior del agujero occipital, y configura varios tipos, asociado generalmente con defectos del cierre del tubo neural.¹⁷

En un estudio realizado en el centro médico de la universidad de Mississippi, concluyeron que el cierre del defecto con el mielomeningocele y la derivación V-P, debía realizarse en el mismo tiempo quirúrgico para disminuir la incidencia del goteo del LCR y la estadía hospitalaria, de esta manera, se logra menor incidencia de IN y mayor efectividad del tratamiento.¹⁸

La mayoría de las infecciones asociadas a los sistemas derivativos son causadas por microorganismos residentes en la piel del paciente y que, en el momento del acto quirúrgico, colonizan la prótesis.^{2,5,6,8,9,19}

En una investigación previa, en este mismo servicio, se menciona que en 48 neonatos operados, sufrió ventriculitis un 33,3 % de los casos, infección de la herida quirúrgica y del trayecto en 14,5 % e infección sistémica en 10,4 %.⁵ Sin embargo, en el presente estudio, la infección más frecuente sucedió a nivel del trayecto de la derivación y además, ligada a infecciones del SNC y a la herida quirúrgica. Al respecto, se encontró el 31,2 % de *Staphylococcus* aislados en la infección del SNC.⁵

Las infecciones causadas por *S. aureus* a menudo se presentan en la herida quirúrgica. El tiempo de inicio de la infección después del procedimiento quirúrgico se ha asociado con el tipo de microorganismo involucrado. Los infectados por *S. aureus* generalmente tienen un inicio temprano (primeros 15 días posquirúrgicos).⁸ Se reporta en un artículo que las 2/3 partes de los microorganismos pertenecen al género *Staphylococcus* y mencionan, como el más frecuente, al *S. epidermidis*, seguido por el *aureus*.¹⁵

Un estudio mostró que entre los microorganismos aislados se citan, *S. epidermidis* y *S. aureus*.¹⁹ Se hace referencia también como causal a otros microorganismos coincidentes con los identificados en este estudio, aunque en menores frecuencias, como *E coli* y *Klebsiella pneumoniae*. Se plantea que ellos son responsables de las infecciones entre 6 y 20 %.¹² Cuando la forma de infección en los que tienen derivación V-P es por migración de la punta distal del catéter a una víscera hueca, generalmente colon, en estos casos se produce infección retrógrada por microorganismos propios del intestino grueso, como bacilos gramnegativos, enterococos (encontrados frecuentemente en este estudio), anaerobios y hongos.⁸

Se plantea que la infección de la derivación V-P representa la mayor causa de morbilidad y mortalidad siguiente al procedimiento derivativo.²⁰⁻²² En un estudio realizado en los últimos 20 años con 1173 pacientes, de los cuales 190 desarrollaron infección, se presentó una mortalidad del 10 %, en relación con infección del sistema derivativo.²³

Este estudio tiene sus limitaciones al ser una investigación descriptiva y retrospectiva, además de que no se analizaron los factores de riesgo que pudieron asociarse a la infección de la derivación V-P, pero se pudieron obtener algunos aspectos epidemiológicos que resaltan la importancia de la morbilidad infecciosa en los RNs hidrocefálicos, en los cuales se realizó una derivación V-P. En este sentido, se ha diseñado ya un estudio multivariado para indagar a profundidad los presuntos factores de riesgo.

En conclusión, alrededor de la tercera parte de los neonatos hidrocefálicos operados, sufren infección de la derivación V-P y la incidencia está incluida dentro del rango descrito por la literatura médica (tasa de infección 35,6 %). La infección es causada, principalmente, por *Staphylococcus aureus*. Es predominante y representativa la

supervivencia por infección (tasa de mortalidad 5,4 % de operados), pero es grave en los neonatos hidrocefálicos (tasa de letalidad 11,1 % de infectados).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Villarejo F, Martínez J. Neurocirugía Pediátrica. Madrid: Espaxs; 2001. p. 27-138.
2. Kanev PM, Sheehan JM. Reflections on shunt infection. *Pediatr Neurosurg*. 2003;39(6):285-90.
3. Stevensson KL. Chiari type II malformation: past, present, and future. *Neurosurg Focus*. 2004;16(2):1-7.
4. Arnett B. Arnold-Chiari malformation. *Arch Neurol*. 2003;60(6):898-900.
5. Díaz M, Arango M, Medina M. Infección de los shunts V-P en recién nacidos, Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez", II Congreso Virtual de Neurocirugía 2002 [en línea]. 2002 [citado 2006 feb 10]. Disponible en: <http://www.neuroc.sld.cu/papers/tl-infeccionshunt.tvp.htm>
6. McGirt MJ, Zaas A, Fuchs HE, George TM, Kaye K, Sexton DJ. Risk factors for pediatric ventriculoperitoneal shunt infection and predictors of infectious pathogens. *J Neurosurg*. 2003;98(2):277-83.
7. Sarguna P, Lakshmi V. Ventriculoperitoneal shunt infections. *Indian J Med Microbiol*. 2006;24(1):52-4.
8. Odio C, Huertas E. Infecciones del líquido cefalorraquídeo en pacientes con derivaciones ventriculoperitoneales. *Acta Pediatr Costarric*. 2001;15(1):140-5.
9. Wang KW, Chang WN, Shih TY, Huang CR, Tsai NW, Chang CS, et al. Infection of cerebrospinal fluid shunt: causative pathogens, clinical features, and outcomes. *Jpn J Infect Dis*. 2004; 57(2):44-8.
10. Turgut M, Alabaz D, Erbey F, Kocabas E, Erman T, Alhan E, Aksaray N. Cerebrospinal fluid shunt infections in children. *Pediatr Neurosurg*. 2005;41(3):131-6.
11. Kremery V, Paradiel F. Nosocomial bacterial and fungal meningitis in children. *Int J Antimicrobial Agents*. 2002;15(2):143-7.
12. Rosanova MT, Paganini H. Infecciones asociadas a sistemas de derivación del líquido cefalorraquídeo. *Med Inf*. 1997;4(1):26-9.
13. Davis SE, Levy ML, McComb JG, Masri-Lavine L. Does age or other factors influence the incidence of ventriculoperitoneal shunt infection. *Pediatr Neurosurg*. 1999;30(5):253-7.

14. Chiou CC, Wong TT, Lin MM, Wang B, Tang RB, Wu KG, et al. Fungal infection of ventriculoperitoneal shunts in children. *Clin Infect Dis*. 2004; 19(6):1049-53.
15. Chang WN, Shih TY, Chuang CR, Tsai NW, Chang CS. Infections of cerebrospinal fluid shunt: causative pathogens, clinical features, and outcomes. *Jpn J Infect Dis*. 2004; 57(2):44-8.
16. Bruinsman N, Stobberingh EE, Herpers MJ, Vles JS, Weber BJ, Gavilanes DA. Subcutaneous ventricular catheter reservoir and ventriculo peritoneal drain related infections in preterm infants and young children. *Clin Microbiol Infect*. 2001; 6(4):202-6.
17. Persson EK, Hagberg G, Uvebrant P. Hydrocephalus prevalence and outcome in a population-based cohort of children born in 1989-1998. *Acta Paediatr*. 2005;94:726-32.
18. Parent AD, McMillia T. Contemporaneous shunting with repair of mielomeningocele. *Pediatr Neurosurg*. 2002;19:25-30.
19. Kanev PM, Sheedan JM. Infection shunt ventriculoperitoneal. *Indian J Med Microbiol*. 2006;24(1):52-4.
20. Smith ER, Butler WE, Barker FG. In hospital mortality rates after ventriculoperitoneal shunt procedures in the United States, 1998 to 2000: relation to hospital and surgeon volume of care. *J Neurosurg Spine* 2004; 100(2):83-4.
21. Dallacasa P, Dappozzo A, Galassi E, Sandri F, Cocchi G, Masi M. Cerebrospinal shunt infection in infants. *Child's Nev Sys*. 1995;11(11):643-8.
22. Sacar S, Turgut H, Toprak S, Cirak B, Coskun E, Yilmaz O, *et al*. A retrospective study of central nervous system shunt infections diagnosed in a university hospital during a 4-year period. *Infect Dis*. 2006;22(7):692-7.
23. Vinchon M, Dhellemmes P. Cerebrospinal fluid shunt infection: risk factors and long-term follow-up. *Child's Nerv Syst*. 2006;22(7):692-7.

Recibido: 7 de diciembre de 2007.

Aprobado: 26 de abril de 2008.

Manuel Díaz Álvarez. Edificio Focsa, 17 y M, Apto. 27-M, El Vedado. La Habana, Cuba.
CP 10400. Correo electrónico: mfdiaz@infomed.sld.cu