

Neutropenia inducida por citostáticos en oncología

Neutropenia induced by cytostatics in oncology

**Dra. Yeris Leydis León Barrios, Dra. María Cristina Céspedes Quevedo y
Dra. Ana Margarita Vinent Céspedes**

Hospital Oncológico Docente Provincial "Conrado Benítez García", Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de 330 pacientes con cáncer, atendidos en el Hospital Oncológico "Conrado Benítez" de Santiago de Cuba, desde junio hasta diciembre del 2014, para determinar la presencia de neutropenias inducidas por quimioterapia. Presentaron esa afección 145 pacientes (44,0 %). Predominaron el grupo etario de 41-60 años (51,0 %), el sexo femenino (87,5 %), el cáncer de mama (64,8 %), el estadio clínico II (50,3 %), los afectados con 2 episodios de neutropenia (62,1 %), así como los grados leve (51,7 %) y moderado (37,9 %). Respondieron al tratamiento con ior® LeukoCIM 118 pacientes (81,4 %). No se estableció asociación entre las diferentes combinaciones de citostáticos, el número de episodios y los grados de esa enfermedad. La disponibilidad del ior® LeukoCIM para tratar dicha afección facilitará su uso profiláctico y mejorará la calidad de vida de estos pacientes.

Palabras clave: cáncer, quimioterapia, neutropenia, colonias granulocíticas, atención secundaria de salud.

ABSTRACT

A descriptive and cross-sectional study of 330 patients with cancer, assisted in "Conrado Benítez" Oncological Hospital in Santiago de Cuba, was carried out from June to December, 2014, to determine the presence of neutropenias induced by chemotherapy. This disorder was present in 145 patients (44.0%). There was a prevalence of the 41-60 age group (51.0%), female sex (87.5%), breast cancer (64.8%), clinical stage II (50.3%), those affected patients with 2 neutropenia episodes (62.1%), as well as light (51.7%) and moderate grades (37.9%). One hundred eighteen patients responded to the treatment with ior® LeukoCIM (81.4%). There was no association between the different combinations of cytostatics, number of episodes and grades of that disease. The availability of the ior® LeukoCIM to treat this disorder will facilitate its prophylactic use and will improve these patients life quality.

Key words: cancer, chemotherapy, neutropenia, granulocytic colonies, secondary health care.

INTRODUCCIÓN

El cáncer es el resultado de 2 procesos sucesivos: la proliferación no controlada de un grupo de células y la posterior adquisición de estas células de la capacidad invasiva, que les permiten migrar y colonizar otros tejidos y órganos, los cuales producen metástasis.¹

Los estudios epidemiológicos demuestran que la mayor parte de los cánceres humanos (entre 70-90 %) se relacionan con factores exógenos o ambientales potencialmente previsible.² El carcinoma constituye la segunda causa de muerte en el mundo, según estadísticas de la Organización para la Cooperación y Desarrollo (OCDE) y se debe principalmente, a 5 factores de riesgo, a saber: dieta inadecuada, índice de masa corporal aumentada, ausencia de actividad física, así como consumo de tabaco y alcohol.³ En Cuba también se ubica como la segunda causa de muerte con una tasa bruta de 215,0 por cada 100,000 habitantes, lo cual representa, junto a las enfermedades del corazón, 49% de las muertes en el 2015.⁴

El tratamiento antineoplásico tiene 2 objetivos: uno, dirigido al control local por medio de cirugía y radioterapia; otro, que busca erradicar enfermedad sistémica (quimioterapia, inmunoterapia, hormonoterapia y terapias blanco). Los agentes de quimioterapia más comunes destruyen las células que se dividen rápidamente, una de las propiedades principales de la mayoría de las células del cáncer, lo cual significa que la quimioterapia también puede dañar células normales con esta característica, entre ellas las que se encuentran en la médula ósea, el tracto digestivo y el folículo piloso.⁵ Una de las reacciones adversas más frecuentes notificadas es la depresión de los sistemas hematopoyéticos.

Cabe destacar que la neutropenia inducida por quimioterapia puede ser contrarrestada con el ior® LeukoCIM (G-CSF, por sus siglas en inglés), que es un factor estimulante de colonias granulocíticas recombinantes.

La neutropenia es la complicación hematológica más frecuente de la quimioterapia y constituye una de sus principales toxicidades limitantes de dosis. Cuando existe esta enfermedad disminuye la respuesta inflamatoria a las infecciones y además, se incluyen retrasos en el tratamiento citotóxico, lo cual puede asociarse con una disminución de su eficacia.⁶ La duración y severidad de dicha afección depende de los principales factores de riesgo para el desarrollo de infecciones en los pacientes que reciben quimioterapia. Esta es una de las reacciones adversas más frecuentes que puede ser contrarrestada con el ior® LeukoCIM, que en el campo de la oncología ha permitido a los pacientes completar el régimen quimioterápico planteado, tanto con respecto a las dosis como al intervalo entre las series de quimioterapia y a la duración total del tratamiento. Sin lugar a dudas, estos beneficios, convierten al G-CSF, en el elemento de vital importancia para un tratamiento oncológico eficaz y eficiente.^{7,8}

En el Hospital Oncológico de Santiago de Cuba se utiliza el citado medicamento y se culminaron 2 investigaciones científicas con 26 y 82 pacientes, respectivamente, quienes presentaron neutropenia inducida por citotóxicos, tratados con ior® LeukoCIM, donde se demostró su efecto proliferativo en el sistema granulopoyético. La confirmación de este efecto en un mayor número de pacientes y el desconocimiento de la relación con los citostáticos empleados, así como con otros factores relacionados con la prevención de este problema, es una prioridad en salud pública a escala mundial y constituye un poderoso instrumento para la reducción de la mortalidad; razón que

justificó plenamente la ejecución de este trabajo, a fin de contribuir al conocimiento de la magnitud del problema y a la búsqueda de soluciones.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal y retrospectivo de 330 pacientes de ambos sexos, con cáncer en diferentes localizaciones, atendidos en el Servicio de Quimioterapia del Hospital Oncológico "Conrado Benítez" de Santiago de Cuba, desde junio hasta diciembre del 2014, con vistas a caracterizarles desde el punto de vista oncohematológico y determinar la presencia de neutropenia inducida por citotóxicos, así como el efecto del tratamiento con el G-CSF (ior[®] LeukoCIM).

A tales efectos, se creó una planilla que permitió recoger las siguientes variables: edad, sexo, localización tumoral, estadio clínico, esquema de citostáticos (según normas), conteo global de neutrófilos, pacientes con neutropenia, episodios de esta enfermedad en cada afectado, intensidad de los episodios de dicha afección, respuesta al tratamiento con el G-CSF y presencia de factores predisponentes.

Para la realización de este estudio se tuvieron en cuenta los principios éticos básicos: beneficencia, no maleficencia, justicia y conservación la autonomía.

Criterios de evaluación

- Respuesta al G-CSF⁹
 - Conteo absoluto de leucocitos: $4,5 \times 10^9/L$ o más
 - Conteo absoluto de neutrófilos: $2 \times 10^9/L$ o más
- Criterios para evaluar intensidad de la neutropenia según grados^{6,10}
 - Neutropenia leve (grados 1 y 2): conteo absoluto de neutrófilos $1,1-1,9 \times 10^9/L$
 - Neutropenia moderada (grado 3): conteo absoluto de neutrófilos $0,5-1 \times 10^9/L$
 - Neutropenia grave (grado 4): conteo absoluto de neutrófilos $< 0,5 \times 10^9/L$
- Puntos de corte para la concentración de hemoglobina en sangre (establecidos por la Organización Mundial de la Salud para definir la anemia):¹¹
 - Mujeres adultas----- 120 g/L
 - Varones adultos----- 130 g/L
- Diferentes grados de anemia (en g/L)

	Mujeres adultas	Hombres adultos
– Leve	90-119	90-129
– Moderada	70-89	70-89
– Grave	Menor que 70	Menor que 70

Nota: se utilizó la clasificación usada por Lami *et al*¹² que se adapta a la realizada según los criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer de los Estados Unidos de Norteamérica.

Se consideró que el paciente presentaba factores que lo predisponían al incremento de complicaciones, si se apreciaba uno o varios de ellos antes o durante el tratamiento citotóxico, en el interrogatorio o en la historia clínica.

- Factores de riesgo de neutropenia inducida por quimioterapia que dependen del paciente: enfermedades crónicas no transmisibles intercurrentes (ECNT), anemia moderada o grave, edad mayor de 65 años, episodios previos de neutropenia o

pancitopenia periférica, estadios clínicos III y IV, estado de actividad tumoral y neutropenia febril (temperatura corporal de 38 grados o más)⁶

- Factor de riesgo que depende del tratamiento: tratamiento citostático combinado con la radioterapia (radioterapia previa a la quimioterapia)

La información se obtuvo de las historias clínicas de los pacientes; fue procesada estadísticamente y se utilizó el porcentaje como medida de resumen. También se aplicó la prueba de independencia de Ji al cuadrado y se prefijó como significativa la probabilidad de error obtenida (p) menor que 0,05, equivalente a un nivel de confianza de 95 %; es decir, si $p < 0,05$ se rechaza la hipótesis nula y se acepta que existe relación entre las variables analizadas. Para todos los cálculos se utilizaron los sistemas estadísticos informatizados SPSS y EPIDAT.

RESULTADOS

En la serie, 145 pacientes presentaron neutropenia (44,0 % del total). La localización más frecuente fue el cáncer de mama (94 para 60,8 %), lo cual representó más de la mitad del total de los casos, siendo el estadio clínico II el que más predominó (73 para 50,3 %). También prevalecieron el sexo femenino y el grupo etario de 41-60 años (87,5 y 51,0 %, respectivamente). La mayoría de los pacientes tratados con citostáticos presentaron 2 episodios de neutropenia con independencia del estadio clínico (tabla 1); por tanto, no existió asociación entre estas variables.

Tabla 1. Pacientes según estadios clínicos y episodios de neutropenia

Episodios de neutropenia	Estadios clínicos								Total	
	I		II		III		IV		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
1	4	19,1	25	34,2	13	34,2	2	15,4	44	30,3
2	15	71,4	41	56,2	23	60,5	11	84,6	90	62,1
3	2	9,5	7	9,6	2	5,3			11	7,6
Total	21	100,0	73	100,0	38	100,0	13	100,0	145	100,0

En la tabla 2 se observa que el esquema de citostáticos presente en el mayor número de episodios de neutropenia fue el cisplatino/adriamicina, seguido por el cisplatino/etopósido, la adriamicina/endoxan (esquema más utilizado), mitoxantrona y cisplatino/adriamicina/5FU; sin embargo, el carboplatino dio lugar a un solo episodio con 18 pacientes.

Tabla 2. Frecuencia de los episodios con neutropenia según citostáticos empleados

Citostáticos	Episodios de neutropenia					
	Si		No		Total de pacientes	
	No.	%	No.	%	No.	%
Adriamicina/endoxan	64	62,7	38	37,3	102	100,0
Endoxan/5 FU/ metotrexate	8	40,0	12	60,0	20	100,0
Taxol/carboplatino	14	41,2	20	58,8	34	100,0
Taxol	19	35,2	35	64,8	54	100,0
Cisplatino/5 FU	2	50,0	2	50,0	2	100,0
Cisplatino/adriamicina	10	71,4	4	28,6	14	100,0
Mitoxantrona	4	57,1	3	42,9	7	100,0
Cisplatino	5	17,2	24	82,8	29	100,0
Carboplatino	1	5,6	17	94,4	18	100,0
Cisplatino/etopósido	6	66,7	3	33,3	9	100,0
5FU/leucovorín	1	6,7	14	93,3	15	100,0
Cisplatino/etopósido/bleomicín	1	33,3	2	66,7	3	100,0
Ifosfamida	1	50,0	1	50,0	2	100,0
Cisplatino/adriamicina/5FU	4	57,1	3	42,9	7	100,0
Cisplatino/taxol/etopósido	2	50,0	2	50,0	4	100,0
Bleomicin/etopósido	1	33,3	2	66,7	3	100,0
Ciclofosfamida/adriamicina/vincristina	1	50,0	1	50,0	2	100,0
Ifosfamida/adriamicina	1	33,3	2	66,7	3	100,0
Total	145	43,9	185	56,1	330	100,0

X²= no hubo asociación estadística

La mayoría de los citostáticos produjeron neutropenias leves seguido de las moderadas y las severas, el taxol/carboplatino ocasionó, con mayor frecuencia, episodios moderados. A pesar de estas diferencias no se encontró asociación estadística entre los esquemas de citostáticos (tabla 3).

Tabla 3. Grados de neutropenia según citostáticos empleados

Citostáticos	Grados de neutropenia						Total	
	Leve		Moderada		Severa			
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Adriamicina/endoxán	31	48,4	27	42,2	6	9,4	64	100,0
Endoxan/5 FU/ metrotexate	5	62,5	2	25,0	1	12,5	8	100,0
Taxol/carboplatino	5	35,7	9	64,3				
Taxol	11	57,9	7	36,8	1	5,3	19	100,0
Cisplatino/adriamicina	6	60,0	2	20,0	2	20,0	10	100,0
Otros esquemas menos utilizados (13)	17	56,6	8	26,6	5	16,6	30	100,0
Total	75	51,7	55	37,9	15	10,4	145	100,0

X²= no hubo asociación estadística

Como se muestra en la tabla 4, la mayoría de los pacientes con neutropenia respondieron de forma positiva al tratamiento con G-CSF, lo cual tuvo similitud en todos los grados, por lo que no se halló asociación estadística.

Tabla 4. Frecuencia de pacientes que respondieron al G-CSF según el grado de neutropenia

Grados de neutropenia	Pacientes		
	No.	No.	%
Leve	75	60	80,0
Moderada	55	46	83,6
Severa	15	12	80,0
Total	145	118	81,4

X²= no hubo asociación estadística

En la figura se muestra que las enfermedades crónicas no transmisibles estuvieron entre las más representativas. A la neutropenia severa se le unió el antecedente de neutropenia anterior y los estadios clínicos III-IV, con aproximadamente 50,0 % de los afectados. En el grupo de pacientes con neutropenia leve se enmarcó la mayoría de los que no respondieron al tratamiento con ior[®] LeukoCIM, solo 4 de ellos (14,9 %) no se relacionaron con ningún factor de riesgo de esta enfermedad. No se encontró relación estadística entre quienes no respondieron al tratamiento, el número de factores de riesgo y los grados de dicha afección.

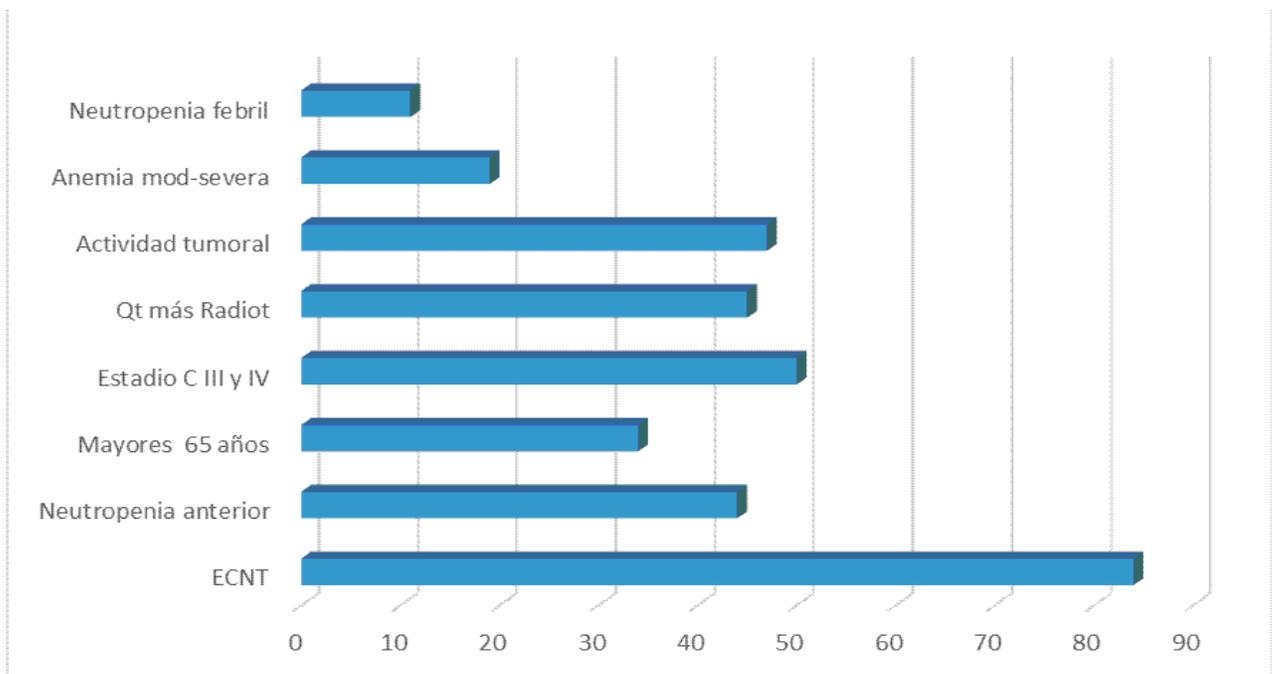


Fig. Factores de riesgo de los pacientes con neutropenia

DISCUSIÓN

La gran proporción de pacientes con neutropenia inducida por quimioterapia demuestra que existió una elevada incidencia de esta complicación, resultado que coincide con lo encontrado por Abad *et al*¹ y Alfonso *et al*⁹ sobre lo común de la mielosupresión, debido a los mecanismos de muerte celular de los citostáticos que afectan en mayor número a aquellas células que están en constante división.

En esta investigación, la mayor frecuencia del sexo femenino y del cáncer de mama estuvo determinada porque es la localización más atendida en esta institución de salud, unido a que en el 2012 ocupó el segundo lugar también en las féminas, con 3 755, sin contar que en este país la población femenina es mayor que la masculina.⁴ Con estos resultados coinciden los estudios realizados por Pérez *et al*,⁷ quienes demostraron que el cáncer de mama es la localización con mayor número de neutropenias postratamiento. Por su parte, Lami *et al*¹² encontraron una mayor incidencia en las mujeres de manera general, pero en las edades comprendidas entre 61-80 años prevalecieron los hombres.

Por otro lado, la mayor frecuencia de pacientes con edad avanzada y estadios clínicos intermedios concuerda con los resultados de otras series similares^{12,13} y con lo hallado por Aghazarián *et al*,¹⁴ puesto que a mayor edad y estadios clínicos avanzados, el riesgo de presentar neutropenias es superior, siendo más vulnerables a causa de la asociación con otros factores de riesgo.

Asimismo, la mayor frecuencia de 2 episodios de dicha enfermedad en los pacientes de esta investigación coincide con los resultados que encontraron Ozer *et al*,¹⁵ aunque en un estudio anterior realizado por la autora prevalecieron los pacientes con un episodio de neutropenia relacionado con la incidencia en el estadio II.¹³

Los estudios realizados por Aghazarián *et al*,¹⁴ y Carrata *et al*¹⁶ concuerdan con estos resultados, pues el cisplatino y la adriamicina estuvieron presentes en el mayor número de neutropenias, catalogados como citostáticos mielosupresores por excelencia, siendo vulnerables a un nuevo episodio, de ahí la importancia del uso profiláctico del G-CSF recombinante.⁶ Por su parte, Scott *et al*¹⁷ plantean que el cisplatino/adriamicina seguido por el taxol registran entre sus complicaciones gran cantidad de neutropenias. Al respecto, Sobrerilla *et al*⁶ muestran algunos esquemas de citotóxicos con mayor riesgo para neutropenias severas junto a la dosis y el tiempo transcurrido entre los ciclos.

En esta casuística se demostró que la neutropenia inducida por citotóxicos puede aparecer en diferentes grados, pero sin asociarse estadísticamente a ningún citostático en particular ni a la respuesta al tratamiento con ior® LeukoCIM (G-CSF recombinante), pues la mayoría de los episodios en los 3 grados clasificados respondieron positivamente, para así coincidir con todos los resultados notificados por otros investigadores.^{13,18} En cambio, Herbst *et al*,¹⁹ confirman la relación entre el grado y el número de pacientes que respondieron al G-CSF, lo cual es determinante para la evolución del paciente y la continuación de su tratamiento.

Algunos autores^{2,3} plantean que el consumo de alimentos con muy pocas proteínas, una dieta no balanceada y la ingestión de alcohol son factores que pueden influir en la respuesta al tratamiento de la neutropenia con el G-CSF. Muy pocos fueron los pacientes que no respondieron a este tratamiento. No se encontró relación estadística entre el número de factores de riesgo, grados de neutropenia y el total de aquellos que no respondieron. Pérez *et al*⁷ coinciden en que son pocos los afectados que no mejoran con este tratamiento, pero en su serie la no respuesta se encuentra relacionada con la neutropenia severa; sin embargo, otros estudios, demuestran que no existe relación entre los individuos que no responden y el grado de neutropenia.²⁰

En cuanto al estudio de los factores de riesgo encontrados en pacientes con neutropenia concuerdan estos resultados con los alcanzados por Ozer *et al*,¹⁵ quienes hallaron que las enfermedades crónicas no transmisibles predominaron entre dichos

pacientes. Además, Lami *et al*,¹² notificaron un predominio en los afectados con neutropenias anteriores cuyo sistema inmunológico en el momento del próximo ciclo aún no se había recuperado totalmente y aumentó el riesgo de repetir. Ellos poseían una mayor incidencia de neutropenia febril, siendo un factor de riesgo con pronóstico desfavorable.

Finalmente, cabe decir, que se produjo una alta frecuencia de neutropenia como reacción adversa inducida por citostáticos en los pacientes con cáncer estudiados, sin que se encontrara relación estadística entre los esquemas de citostáticos empleados, la intensidad de esta reacción y otros factores considerados como de riesgo para dicha complicación. La disponibilidad del ior® LeukoCIM para tratar esta afección facilitará su uso profiláctico y mejorará la calidad de vida de estos pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abad Esteve A, Barnadas Molins A, Calvo Plaza I, Acitores Suz I, Barriuso Feijoo J, Cámara Vicário JC. Tratado de Oncología. Etiología del cáncer y carcinogénesis. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2009, t 1. 15-42.
2. Bernardo Fernández C. Cáncer, alimentación y salud mental. Santiago de Cuba: Editorial Oriente; 2016. p. 95-109.
3. Crovetto M, Uauy R. Recomendaciones para la prevención del cáncer dadas por el Fondo Mundial para la Investigación sobre Cáncer (FMIC): análisis de la situación en Chile. Rev méd Chile. 2013 [citado 20 Abr 2017]; 141 (5).
4. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud. La Habana: Dirección de Registros Médicos y Estadísticos de Salud; 2016.
5. Chemotherapy. 2015 [citado 15 Ago 2016].
6. Sobrevilla Calvo PJ, Sobrerilla Moreno N, Ochoa Carrillo FJ. Neutropenia inducida por quimioterapia: el punto de vista del oncólogo. GAMO. 2016 [citado 27 Abr 2017]; 15(6).
7. Pérez Ruiz L, Ramos Cedeño AM, Fernández Águila JD, Guerra Alfaro T, Cabrera Zamora M, Pascau Illas LJ. Efficacy and safety of ior® LeukoCIM (G-CSF) in patients with neutropenia after chemotherapy. Rev Cubana Farm. 2011 [citado 27 Abr 2017]; 45(1).
8. Hershman DL, Wilde ET, Wright JD, Buono DL, Kalinsky K, Malin JL, et al. Uptake and economic impact of first-cycle colony-stimulating factor use during adjuvant treatment of breast cancer. J Clin Oncol. 2012; 30(8): 806-12.
9. Alfonso Orta I, Alonso Carbonell L, Alonso Galván P, Broche Villareal L, Calvo Barbado DM, Cruz Barrios MA, et al. Formulario Nacional de Medicamentos. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014.
10. Núñez Quintana A, Nordet Carrera I, Menéndez Veitía A, González Otero A. Neutropenias congénitas. Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter. 2004 [citado 15 Ago 2016]; 20(1).

11. Suardíaz Pareras J, Cruz Rodríguez C, Colina Rodríguez A. Laboratorio clínico. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2004.
12. Lami Casaus L, Arbesú Michelena MA, Alsina Sarmiento S, Brito Iglesia R. Aparición de episodios de neutropenia febril tras la quimioterapia citostática en el paciente oncológico. *Rev Cubana Farm.* 2009 [citado 6 Nov 2016]; 43(4).
13. Céspedes Quevedo MC, León Barrios YL, Vinent Céspedes AM, Edwards Seringe S. Neutropenia inducida por quimioterapia en pacientes con cáncer de mama. *MEDISAN.* 2015 [citado 6 Nov 2016]; 19(2).
14. Aghazarián M, Soto S. Evaluación del Filgastrim en la recuperación de la neutropenia secundaria a quimioterapia mieloablativa para el tratamiento de tumores de órgano sólido. *Rev Biomedicina.* 2007; 3(3):188-99.
15. Ozer H, Armitage JO, Bennett CL, Crawford J, Demetri GD, Pizzo PA, et al. 2000 Update of recommendations for the use of hematopoietic colony-stimulating factors: evidence-based, clinical practice guidelines. *J Clin Oncol.* 2000; 18(20):3558-85.
16. Carrata A, Paz-Ares Rodríguez L, Rodríguez Lisaure Á. Consenso sobre el manejo de Factores de crecimiento. Madrid: Sociedad Española de Oncología Médica; 2006 [citado 6 Nov 2016].
17. Scott SD, Chrischilles EA, Link BK, Delgado DJ, Fridman M, Stolshek BS. Days of prophylactic filgrastim use to reduce febrile neutropenia in patients with non-Hodgkin's lymphoma treated with chemotherapy. *J Manag Care Pharm.* 2003; 9(2 supl):15-21.
18. Mendoza Hernández I, Cachimaille Benavides Y, Guerra Chaviano PP, Robaina García M, Damaso Fernández J, Wilford de León M, et al. Impacto en la asistencia médica cubana de la extensión nacional del ior® LeukoCIM a través de ensayos clínicos. *Rev Cubana Farm.* 2010 [citado 10 Dic 2016]; 44 (Sup. 2).
19. Herbst Ch, Naumann F, Kruse EB, Monsef I, Bohlius J, Schulz H, et al. Profilaxis con antibióticos y G-CSF para prevenir las infecciones y mejorar la supervivencia de los pacientes con cáncer que reciben quimioterapia. En: *Biblioteca Cochrane Plus.* 2009 [citado 29 Mar 2017].
20. Santibáñez Morales A, Bagnarello F, Sánchez Serrano AP, de la Jara JF. Factor estimulante de colonias de granulocitos y su efecto en el ámbito reproductivo. *Rev Mex Med Reprod.* 2012; 4(4): 147-52.

Recibido: 9 de junio de 2017.

Aprobado: 6 de septiembre de 2017.

Yeris Leydis León Barrios. Hospital Oncológico Docente Provincial "Conrado Benítez García", Avenida Los Libertadores, Santiago de Cuba, Cuba.

Correo electrónico: mariacespedes@infomed.sld.cu