

Evolución clínica e inmunoviroológica de individuos VIH positivos con tuberculosis en Cuba

ANDRÉS REYES CORCHO*
VIRGINIA CAPÓ DE PAZ†
MANUEL DÍAZ JIDY‡
JORGE PÉREZ ÁVILA‡
YADIRA BOUZA JIMÉNEZ§

* Especialista de segundo grado en Medicina Interna. Infectólogo. Servicio de Medicina Interna. Hospital General Universitario "Dr. Gustavo Aldereguía Lima". Cienfuegos, Cuba.

† Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí, La Habana, Cuba.

§ Hospital Pediátrico Universitario "Paquito González Cueto". Cienfuegos, Cuba.

Trabajo recibido: 25-VI-2007; aceptado: 03-VIII-2007

RESUMEN

Antecedente y objetivo: La infección por el VIH-1 afecta el 0.09% de los adultos cubanos y aporta el 5.1% de los casos anuales de tuberculosis (TB). El objetivo del estudio fue caracterizar la evolución clínica, inmunológica y virológica en individuos VIH-1 positivos infectados con TB en Cuba.

Palabras clave: Infección por virus de la inmunodeficiencia humana, síndrome de inmunodeficiencia adquirida, tuberculosis, terapia antirretroviral de alta eficacia, mortalidad.

Key words: Human immunodeficiency virus infection, acquired immunodeficiency syndrome, tuberculosis, highly active antiretroviral therapy, mortality.

Métodos: Estudio longitudinal de una cohorte de 35 cubanos VIH positivos con TB seguidos durante un año. Se incluyeron variables demográficas, clínicas, de respuesta terapéutica, recuento de linfocitos T CD4+ (RLTCD4+) y carga viral plasmática (CVP) de VIH-1.

Resultados: El 77.1% del sexo masculino, media de edad 35 años. Cinco casos tuvieron síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI). El 85.7% de los enfermos sanó y 4 tuvieron recaída (11.4%). El 91.4% sobrevivió al año, 3 murieron por TB (8.6%). Al año de la TB, el 74.3% de los casos tuvo más de 200 LTCD4+, en el 57.1% la CVP fue menor a 1,000 copias/mL de sangre y 11 tuvieron CVP no detectable (31.4%). La proporción de casos con <1,000 copias de CVP al año no dependió del momento de iniciada la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE).

ABSTRACT

Background: HIV infection affects 0.09% of Cuban adults; it is related to 5.1% of tuberculosis (TB) cases diagnosed each year. The objective of this study was to characterize the clinical and immuno-virological response of HIV-1 positive individuals infected with TB in Cuba.

Methods: Longitudinal study of a cohort of 35 HIV positive individuals infected with TB, followed for a year. We analyzed demographic, clinical and therapeutic response variables, CD4+TC count and HIV-1 plasma viral load (PVL).

Results: Males 77.1%, mean age 35 years. Five patients had clinical evidences of the immunological reconstitution inflammatory syndrome. At the end of treatment, 85.7% of cases were cured, 4 relapsed (11.4%). One year survival was 91.4%; 3 individuals died from TB (8.6%). 74.3% of the patients had more than 200 CD4+TC, in 57.1% the PVL was less than 1,000 copies/mL, 11 individuals had undetectable PVL (31.4%) a year after the diagnosis of TB. The proportions of cases with PVL <1,000 copies/mL a year after was not related to the time when highly active antiretroviral therapy (HAART) was started.

Conclusions: Immunological reconstitution and viraemia control were possible in Cuban HIV-positive patients infected with TB within the context of HAART.

Conclusiones: *La restauración inmunológica y el control de la viremia en los individuos VIH positivos con TB fueron posibles luego del advenimiento de la TARVAE en Cuba.*

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TB) es, después del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), la segunda causa de muerte de origen infeccioso, y amenaza a las regiones del mundo más afectadas por la epidemia del VIH/SIDA.¹ La generalización de la terapia antirretroviral de alta eficacia (TARVAE) en varias regiones del mundo ha propiciado la restauración inmunológica de los casos y la reducción de las infecciones oportunistas.² Sin embargo, uno de los aspectos más discutidos en la coinfección VIH/TB, es la respuesta a la terapia anti-TB, la recuperación del recuento de linfocitos TCD4+ (RLTCD4+) y el control de la viremia en individuos tratados para ambas dolencias.³

En Cuba, la infección por el VIH afecta al 0.09% de los adultos entre 15 y 49 años.⁴ La incidencia de TB fue 6.36 x 100,000 en el año 2005, de estos diagnósticos el 5.1% dependió de personas infectadas por el VIH.⁴ Por otra parte, la TARVAE está generalizada en el país de forma gratuita desde mayo de 2001,⁵ y varios reportes de Cuba han señalado el impacto positivo de esta terapia en la reducción de las enfermedades oportunistas y el incremento de la supervivencia.^{6,7}

Sin embargo, hasta el presente trabajo y en presencia de la TARVAE, se desconocía acerca de la restauración del RLTCD4+ y el control de la viremia en pacientes con TB e infección por VIH-1. El estudio tuvo como objetivo caracterizar la evolución clínica, inmunológica y virológica en enfermos cubanos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Estudio longitudinal de una cohorte de 35 individuos VIH positivos con TB diagnosticada en el Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" de la Habana, Cuba, entre el 1ro. de enero de 2003 y el 30 de junio de 2004. Estos fueron la totalidad de los diagnósticos en este periodo, seguidos al menos por un año en consultas médicas u

hospitalización, cerrando el estudio el 30 de junio de 2005. El dato primario se recogió del expediente clínico del enfermo. Variables: edad, sexo, categoría de SIDA antes de la TB acorde con la clasificación de 1993 del Center for Disease Control;⁸ formas clínicas: pulmonar (TBp) u otras, RLTCD4+ realizado por citometría de flujo, carga viral plasmática (CVP) de VIH-I realizada con la técnica de amplificación de ácidos nucleicos (NASBA, Biomeriux), con un límite de detección de 50 copias/mL; ambas mediciones fueron determinadas al momento del diagnóstico de la TB, al término del tratamiento anti-TB y al año del diagnóstico. Reacciones adversas a los fármacos anti-TB, adherencia al tratamiento anti-TB, presencia del síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica (SIRI), momento de inicio de la TARVAE, estado al año de la TB (vivo o fallecido) y variables de respuesta terapéutica (probablemente curado, fracaso terapéutico, recaída, retratado, fallecido por TB) acordes al Programa Nacional de Control de la TB (PNCT) de Cuba y al reporte de la Organización Mundial de la Salud de 2004.^{9,10}

El tratamiento anti-TB se realizó bajo régimen DOTS/TAES (tratamiento acortado estrictamente supervisado) acorde al PNCT. Se consideró TARVAE a la utilización de al menos tres antirretrovirales acorde con las Normativas Cubanas de Tratamiento de la Infección por el VIH de 2004.⁵ En este estudio se trató de dos inhibidores de la reversotranscriptasa análogos de nucleósidos (zidovudina/AZT, lamivudina/3TC, estavudina/D4T), más un inhibidor no análogo (nevirapina/NVP), en las combinaciones: AZT/3TC/NVP y 3TC/D4T/NVP.

El diagnóstico de TB se realizó en todo individuo con clínica sugestiva mediante el examen directo del esputo con la tinción de Ziehl-Neelsen para bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR), y/o el cultivo del esputo para *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) en medio de Löwenstein-Jensen, o el estudio con técnica para

BAAR del material obtenido por punción aspirativa por aguja fina (PAAF), biopsia o necropsia. Los casos sin comprobación microbiológica cumplieron los criterios clínicos y radiológicos para el diagnóstico del primer episodio de TB del American Thoracic Society y del PNCT.^{9,11} En los fallecidos se verificó la presencia de TB activa en la necropsia mediante la detección de BAAR o el cultivo.

Se diagnosticó SIRI cuando ocurrió empeoramiento clínico (fiebre persistente o reaparición, exuberante crecimiento de linfadenopatías preexistentes o aparición de nuevas, serositis y/o empeoramiento de los infiltrados pulmonares, insuficiencia respiratoria aguda, síndrome de sepsis o empeoramiento de lesiones cerebrales) en un enfermo con TARVAE que inició tratamiento anti-TB o cuando ambos se iniciaron simultáneamente, y se demostró ascenso del RL-TCD4+ y disminución de la CVP. Se descartó esta entidad de no tener lugar después de tres meses de iniciado el tratamiento anti-TB o si existían elementos clínicos o microbiológicos de fracaso a este tratamiento.^{12,13}

Análisis estadístico

Los datos se procesaron y se analizaron con el SPSS 9.0, Chicago, IL, EUA. Para comparar las proporciones se utilizó la prueba no paramétrica de χ^2 con la corrección de Yates. En todos los casos se consideró un valor de significación estadística de 0.05.

RESULTADOS

El 77.1% fueron del sexo masculino, edad promedio 35 años. El 60% de los diagnósticos correspondió a TBp, 4 casos a TB extrapulmonar, 10 enfermos tuvieron criterios de TB diseminada; 19 individuos estaban diagnosticados con SIDA antes de la TB (54.3%) (Tabla I).

El 100% recibió tratamiento anti-TB bajo régimen TAES en una primera fase intensiva de 60 dosis con cuatro fármacos (isoniacida, rifampicina, pirazinamida y etambutol), y una segunda de 20 semanas, con dos dosis semanales de isoniacida y rifampicina. Durante este periodo no se registraron casos con multidrogorresistencia.

Tabla I. Características demográficas, clínicas, respuesta terapéutica y efectos adversos a la terapia anti-TB. Enfermos VIH positivos con TB, 35. La Habana, Cuba.

Variables	Número	% n=35
Media de edad y desviación estándar (años)	35 ± 10.9	
Sexo masculino	27	77.1
Categoría de SIDA previo a la TB	19	54.3
TB pulmonar	21	60.0
Enfermos que desarrollaron SIRI	5	14.3
Adherencia a la terapia anti-TB	32	91.4
Curados	30	85.7
Recaídas	4	11.4
Fracaso terapéutico	3	8.6
Retratados	6	17.1
Fallecidos por TB	3	8.6
Vivos al año del diagnóstico	32	91.4
Enfermos con efectos adversos a la terapia anti-TB	14	40.0
Enfermos con efectos adversos que tenían TARVAE antes de la TB	5	35.7*
Neuropáticas periféricas	4	11.4
Citólisis hepática	13	37.1
Hepatitis tóxica	2	5.7
Bilirrubinemia	4	11.4

SIRI: Síndrome inflamatorio de reconstitución inmunológica; TARVAE: Terapia antirretroviral de alta eficacia.

* % Con respecto al total de individuos con efectos adversos n=14.

La Tabla I muestra los resultados de adherencia terapéutica, curación, recaídas, sobrevida, muertes y efectos adversos a la terapia anti-TB, de los cuales el 35.7% tenía TARVAE previa; se diagnosticó citólisis hepática cuando hubo incremento de dos o más veces de los valores de las transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética sin clínica de hepatitis.

En la Tabla II se comparan las mediciones del RLTC4+ y la CVP en los distintos momentos del seguimiento.

El 54% de la casuística tenía TARVAE antes de la TB. El 20% la inició al diagnosticarse la enfermedad y se trató de individuos severamente inmunodeprimidos. En el resto, la terapia antiviral se comenzó posterior al término de la primera fase del tratamiento.

La Tabla III muestra que los porcentajes del RLTC4+ ≥ 200 (46.2% vs. 53.8%) y de la CVP < 1000 (50%) al año, se distribuyeron de forma semejante con respecto a la existencia o no de TARVAE previo a la TB.

DISCUSIÓN

Se presenta el primer estudio cubano que aborda el seguimiento clínico de una cohorte de individuos seropositivos para el VIH enfermos con TB. La distribución de los casos por edad y sexo obedeció al comportamiento de la epidemia cubana de VIH/SIDA, descrito en varias publicaciones nacionales.^{6,7}

Un porcentaje significativo de los casos presentaron TBp, aunque esta frecuencia fue discretamente

Tabla II. Recuento de LTCD4+ y carga viral plasmática durante el seguimiento. Enfermos VIH positivos con TB, 35. La Habana, Cuba.

Mediciones	Diagnóstico		Término del tratamiento		Año del diagnóstico	
	Número	% [†]	Número	% [†]	Número	% [†]
RLTC4+ ≥ 200 células	20	57.1	25	71.4	26	74.3
CVP $< 1,000$ copias/mL*	7	20.0	15	42.9	20	57.1
CVP no detectable	5	14.3	7	20.0	11	31.4

* $p < 0.05$ para la diferencia entre proporciones. χ^2 con corrección de Yates.

[†] % Con respecto a $n = 35$.

CVP: Carga viral plasmática

Tabla III. Recuento de LTCD4+ y carga viral plasmática durante el seguimiento en relación con la terapia antirretroviral. Enfermos VIH positivos con TB, 35. La Habana, Cuba.

Variables	Terapia antirretroviral antes de la TB		Terapia antirretroviral posterior a la TB	
	Número	%	Número	%
Recuento de LTCD4+ al año de diagnóstico [†]				
< 200 células $\times \text{mm}^3$	5	83.3	1	16.7
≥ 200 células $\times \text{mm}^3$	12	46.2	14	53.8
Carga viral plasmática al año de diagnóstico ^{††}				
No detectable*	2	18.2	9	81.8
Detectable*	14	70.0	6	30.0
$< 1,000$ copias $\times \text{mL}$	10	50.0	10	50.0
$\geq 1,000$ copias $\times \text{mL}$	6	54.5	5	45.5

* $p < 0.05$ para la diferencia entre proporciones. % horizontales con respecto a las categorías de la terapia antirretroviral.

[†] Tres enfermos habían fallecido al año del diagnóstico.

^{††} En un enfermo no se pudo medir la CVP al año.

inferior a lo reportado por este grupo de investigadores cuando compararon dos series de enfermos SIDA con TB, y demostraron que la epidemia de VIH/SIDA en Cuba no ha favorecido la aparición de formas extrapulmonares y atípicas de la TB.¹⁴

Los resultados de este estudio evidencian que, bajo estrategia TAES es posible la curación de los enfermos infectados por el VIH con TB en proporción similar a los individuos no infectados, aspecto que ha sido planteado por otros autores.^{15,16} El índice de recaída encontrado en la investigación (11.4%) superó lo reportado por Dean *et al*;¹⁷ sin embargo, coincide con el descrito en series internacionales, particularmente el metaanálisis publicado por El-Sadr quien indicó mayor frecuencia de recaídas entre individuos VIH positivos con TB.¹⁶

Los tres casos que experimentaron fracaso terapéutico fueron a su vez los fallecidos por TB. En ellos se registró inmunodeficiencia severa al diagnosticarse la TB y pobre adherencia la terapia anti-TB, lo que pudo influir en el desenlace fatal.³ También existieron evidencias de TB diseminada en las necropsias, aspecto relacionado con la reconocida virulencia de *M. tuberculosis* que, particularmente en la investigación presentada, pudo ser un factor contribuyente al fallecimiento de los enfermos.

Más del 90% de la cohorte sobrevivió al año del diagnóstico, lo que contrasta con otro estudio cubano de la era pre-TARVAE que señala 51.4% de muertes antes del año.¹⁸ Varias publicaciones provenientes de países de pobres ingresos han destacado la elevada y precoz mortalidad en individuos con infección por el VIH y TB.^{15,16} No obstante, luego del advenimiento de la TARVAE se ha producido un incremento en la supervivencia de estos enfermos, con el que concuerdan los resultados presentados.^{2,3}

Cinco enfermos presentaron SIRS (14.3%), similar a lo señalado por Lawn (12%) y, de forma semejante a este reporte, con predominio de fiebre pertinaz y participación pulmonar.¹⁹ Este síndrome, probablemente secundario a la restauración post-TARVAE de la respuesta Th1 específica contra el *M. tuberculosis*, es cada vez más frecuente; sus implicaciones diagnóstica y pronóstica ameritan ser investigadas.

El 40% de nuestros enfermos tuvieron efectos adversos a la terapia anti-TB, la mayoría alteraciones humorales hepáticas que han sido descritas con elevada frecuencia en enfermos coinfectados; sobre todo, luego de la generalización de la TARVAE, cuando las interacciones farmacológicas y la superposición de toxicidades, complican el tratamiento.^{3,15} En Cuba, antes de la introducción de la TARVAE, Díaz Jidy informó resultados similares, excepto que el rash cutáneo fue más común en su serie.²⁰ Recientemente Pukenyte, en Francia, identificó toxicidad hepática severa en el 10.7% de un grupo de enfermos infectados por el VIH bajo tratamiento anti-TB.²¹ En nuestra serie, sólo dos individuos tuvieron hepatitis clínica de curso autolimitado que no motivo interrupción de la terapia anti-TB, por lo que los resultados en Cuba difieren del estudio francés.

Como lo mostramos, se produjo un ascenso en el porcentaje de enfermos que superaron los 200 LTCD4+ y tuvieron CVP inferior a 1,000 copias, prácticamente desde el término del tratamiento anti-TB y mucho más visible al año del diagnóstico, observación que se suma a otras fuera de Cuba, evidenciando restauración inmunológica y control de la viremia en presencia de coinfección VIH/TB.^{7,22} La mejora de las mediciones realizadas al año fue independiente del momento de iniciada la TARVAE, aspecto demostrado también por Breen quien concluye que ambos tratamientos simultáneos no comprometen el pronóstico de estas enfermedades.²²

La frecuencia de pacientes con CVP no detectable no fue significativamente superior al año, pero fue significativamente mayor en los casos que iniciaron la TARVAE con posterioridad a la TB. Estas observaciones tienen una interpretación limitada en el contexto de la investigación, si se considera que más del 50% de la cohorte estaba diagnosticada de SIDA antes de la TB, y aunque este grupo tenía terapia para el VIH, el mayor porcentaje mantenía menos de 200 LTCD4+. Por otra parte, una proporción superior de los enfermos que iniciaron la TARVAE con posterioridad a la TB, tuvo más de 200 LTCD4+ en el momento de ser diagnosticada la enferme-

dad, y probablemente mayor competencia inmunológica.

En relación con lo anterior, se conoce que la TARVAE puede restaurar el número de LTCD4+ circulantes y controlar la viremia en pocas semanas; sin embargo, la persistencia del control virológico depende de otros factores como: la recuperación del fenotipo, la función de los LTCD4+ y la restauración de la respuesta inmune específica para el *M. tuberculosis* en individuos coinfectados.²³ Todos estos aspectos positivos de la TARVAE aminoran cuando ésta se inicia en individuos con inmunodeficiencia severa,^{23,24} lo que puede explicar parcialmente lo acontecido en el estudio.

CONCLUSIONES

Por primera vez en Cuba se demuestra que es posible la restauración del recuento de LTCD4+ y la reducción de la viremia de VIH-1, en individuos VIH positivos con TB. Con independencia de que un porcentaje no despreciable de los casos mantuvieron un CVP detectable durante el seguimiento, los cambios positivos en estas mediciones se tradujeron en la elevada supervivencia al año del diagnóstico de la TB.

REFERENCIAS

1. Brewer TF, Heymann SJ. *Long time due: reducing tuberculosis mortality in the 21st century*. Arch Med Res 2005;36:617-621.
2. Corbett EL, Marston B, Churchyard GJ, de Cock KM. *Tuberculosis in sub-Saharan Africa: opportunities, challenges, and change in the era of antiretroviral treatment*. Lancet 2006;367:926-937.
3. Harries AD, Chimzizi R, Zachariah R. *Safety, effectiveness, and outcomes of concomitant use of highly active antiretroviral therapy with drugs for tuberculosis in resource-poor settings*. Lancet 2006;367:944-945.
4. MINSAP. Dirección Nacional de Estadísticas. *Cuadro Epidemiológico Nacional, Cuba, 2005*.
5. Pérez AJ, Pérez CD, González NI, Díaz JM, Millán MJC, Orta GM. *Pautas cubanas para el tratamiento antirretroviral en los pacientes con VIH/SIDA*. La Habana: MINSAP;2004.
6. Bouza JY, Reyes CA, Pentón L, León SC, Bouza JY. *Evaluación de la respuesta clínica e inmunológica a la TARGA en enfermos SIDA de dos provincias cubanas*. Rev Cubana Med Trop 2006;58:73-84.
7. Reyes CA, Mosquera FMA, Bouza JY, Pérez AJ, Hernández V, Jam MBC. *Impacto de la TARVAE en la respuesta clínica e inmuno-virológica en enfermos SIDA*. Cienfuegos 2001-2005. Rev Cubana Med Trop 2007 (en prensa).
8. Center for Disease Control. *1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults*. MMWR Recomm Rep 1992;(RR-17):1-19.
9. Dotres MC, Pérez GR, Santín PM, Marrero FA, editores. *Programa Nacional de Control de la Tuberculosis*. La Habana: Ciencias Médicas;1999.p.15,72-73.
10. World Health Organization. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing*. WHO report 2005. WHO/HTM/TB/2005.349. Geneva: World Health Organization; 2005.
11. Fitzgerald DW, Desvarieux M, Severe P, Joseph P, Johnson WD, Pape JW. *Effect of post-treatment isoniazid on prevention of recurrent tuberculosis in HIV-1-infected individuals: a randomized trial*. Lancet 2000;356:1470-1474.
12. American Thoracic Society, Centers for Disease Control and Prevention, and Infectious Diseases Society of America. *Treatment of Tuberculosis*. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:603-662.
13. Navas E, Martin-Davila P, Moreno L, et al. *Paradoxical reactions of tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome who are treated with highly active antiretroviral therapy*. Arch Intern Med 2002;162:97-99.
14. Reyes CA, Capó de Paz V, Díaz JM, Pérez AJ, Bouza JY. *Tuberculosis y SIDA en Cuba. Estudio de dos series de casos*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2006;19: 16-27.
15. Harries AD, Dye C. *Tuberculosis*. Ann Trop Med Parasitol 2006;100:415-431.
16. El-Sadr WM, Perlman DC, Denning E, Matts JR, Cohn DL. *A review of efficacy studies of 6-month short-course therapy for tuberculosis among patients infected with Human Immunodeficiency Virus: difference in study outcomes*. Clin Infect Dis 2001;32:623-632.
17. Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, et al. *Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy*. AIDS 2002;16:75-83.
18. Reyes CA, Capó de Paz V, Díaz JM, Pérez AJ, Bouza JY. *Supervivencia a los tres años del diagnóstico de 72 casos con tuberculosis y SIDA en la era pre-TARVAE en Cuba*. Rev Inst Nal Enf Resp Mex 2006;19:113-121.
19. Lawn SD, Myer L, Bekker LG, Wood R. *Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa*. AIDS 2007;21:335-341.
20. Díaz JM, González NI, Saladrigas SC, Pérez AJ, Millán MJC, Valdivia AJA. *La coinfección de la tuberculosis y el HIV en Cuba*. Rev Cubana Med Trop 1996; 48:214-217.
21. Pukenyte E, Lescure FX, Rey D, et al. *Incidence of and risk factors for severe liver toxicity in HIV-infected patients on anti-tuberculosis treatment*. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:78-84.

22. Breen RA, Miller RF, Gorsuch T, *et al.* *Virological response to highly active antiretroviral therapy is unaffected by antituberculosis therapy.* J Infect Dis 2006;193:1437-1440.
23. Lawn SD, Bekker LG, Wood R. *How effectively does HAART restore immune responses to Mycobacterium tuberculosis? Implications for tuberculosis control.* AIDS 2005;19:1113-1124.
24. Schiffer JT, Sterling TR. *Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: a decision analysis.* J Acquir Immune Defic Syndr 2007;44:229-234.

Correspondencia:

Dr. Andrés Reyes Corcho.
Servicio de Infectología. Hospital
Universitario "Dr. Gustavo
Aldereguía Lima".
Cienfuegos, Cuba.
Dirección particular: calle Lombart
Núm. 9 entre Vila y Cienfuegos,
Cumanayagua, Cienfuegos, Cuba.
57600. Teléfono: 0432-43-3542.
Correo electrónico: rcorcho@ucf.edu.cu

medigraphic.com