

ARTÍCULO ORIGINAL

Complicaciones biliares en el trasplante hepático.

Biliary complications in liver transplantation.

Sheyla Moret Vara¹, Marcia Samada Suárez¹, Julio César Hernández Perera¹, Lissette Chao González¹, Norlan Bressler Hernández¹, Kenia Y. Valenzuela Aguilera¹, Alejandro Roque Valdés¹, Lisset Barroso Márquez¹

¹, Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción. La anastomosis biliar es el “talón de Aquiles” del Trasplante hepático (TH) y diferentes complicaciones biliares son responsables de una morbilidad significativa. El objetivo de este estudio fue caracterizar estas complicaciones en pacientes con trasplante hepático. **Métodos.** Se realizó estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal en pacientes con complicaciones biliares postrasplante hepático del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgico, en el período comprendido entre 1999-2018. De 175 pacientes con trasplante hepático que tuvieron una supervivencia mayor de 96 horas, la muestra quedó constituida por 73 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, causa del trasplante, técnica quirúrgica de la anastomosis biliar, distribución de la complicación biliar según tiempo de aparición, forma de presentación y métodos terapéuticos empleados. Los datos se procesaron en el paquete estadístico SSPS versión 19.0 sobre Windows. **Resultados.** La complicación biliar se presentó en el 42% de los pacientes, la edad media fue de 42,2±14,9 años y comportamiento similar entre los sexos, la etiología pretrasplante más frecuente fue la cirrosis hepática por virus de la hepatitis C y la técnica

quirúrgica empleada en la anastomosis la colédoco-coledocostomía término-terminal en 37 (51%) pacientes, predominó la complicación precoz en 34 pacientes (69,4%). La forma de presentación más frecuente fue la estenosis anastomótica en 34 pacientes (22,4). La terapéutica más empleada fue la realizada a través de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica en 33 pacientes. **Conclusiones:** las complicaciones biliares post trasplante fueron frecuentes, según el tiempo de presentación predominaron las precoces y según la forma de presentación las estenosis.

Palabras clave: trasplante hepático, complicaciones biliares

ABSTRACT

Introduction. Biliary anastomosis is the "Achilles heel" of liver transplantation (HT) and different biliary complications are responsible for significant morbidity. The objective of this study was to characterize these complications in patients with liver transplantation. **Methods** A descriptive, retrospective and longitudinal study was carried out in patients with post-transplant biliary complications of the Surgical Medical Research Center, in the period between 1999-2018. Of 175 patients with liver transplants who had a survival longer than 96 hours, the sample consisted of 73 patients who met the inclusion and exclusion criteria. The variables analyzed were: age, sex, cause of the transplant, surgical technique of the biliary anastomosis, distribution of the biliary complication according to time of appearance, presentation and therapeutic methods used. The data was processed in the statistical package SSPS version 19.0 on Windows. **Results.** Biliary complication occurred in 42% of patients, the mean age was 42.2 ± 14.9 years and similar behavior between the sexes, the most frequent pre-transplant etiology was liver cirrhosis due to hepatitis C virus and the Surgical technique used in the anastomosis of the terminal-terminal choledochostomy-choleostostomy in 37 (51%) patients, the precocious complication prevailed in 34 patients (69.4%). The most frequent form of presentation was anastomotic stenosis in 34 patients (22.4). The most commonly used therapy was performed through endoscopic retrograde cholangiopancreatography in 33 patients. **Conclusions:** post-transplant biliary complications were frequent, according to the time of presentation the

precocious predominated and according to the form of presentation the stenosis.

Keywords: liver transplantation, biliary complication

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) ha pasado de ser un procedimiento experimental a un procedimiento estándar para el tratamiento de pacientes con enfermedad hepática terminal¹. Desde el punto de vista técnico, de las cuatro anastomosis que se realizan durante el implante del injerto: arteria hepática, vena porta, vena cava/ suprahepáticas y vía biliar, esta última ha sido considerada desde los inicios “el talón de Aquiles” del trasplante, debido a la elevada incidencia de complicaciones y su influencia en la morbimortalidad².

La incidencia global de complicación biliar varía entre 9 al 34% en la mayoría de las series. Entre las principales complicaciones derivadas de la reconstrucción biliar se encuentran: fuga o fístula biliar anastomótica (asociada o no a tubo de Kerh), bilomas intrahepáticos o extrahepáticos, estenosis anastomótica (EA) y no anastomótica (ENA), entre otras³.

Un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado son las bases fundamentales para disminuir la morbimortalidad de las complicaciones biliares. Su prevención y tratamiento es de especial interés para los profesionales involucrados en la asistencia de estos pacientes, su presentación incluye cuadros clínicos graves que causan mortalidad y con frecuencia los síntomas pueden ser poco específicos².

La interpretación de las alteraciones en las pruebas hepáticas en el paciente trasplantado es compleja. El diagnóstico y tratamiento involucra varios especialistas, radiólogos y endoscopistas, que deben formar parte del equipo médico de trasplante. Es por ello que se considera importante caracterizar las complicaciones biliares en los pacientes con trasplante hepático del Centro de Investigaciones Médico Quirúrgico (Cimeq).

MÉTODOS

Se realizó estudio descriptivo, retrospectivo y longitudinal en pacientes con complicaciones biliares postrasplante hepático en el CIMEQ en el período comprendido entre 1999-2018. De 175 pacientes con trasplante hepático que tuvieron una sobrevivida mayor de 96 horas (4 días), la muestra quedó constituida por 73 pacientes que cumplieron los siguientes criterios. Criterios de inclusión: pacientes con trasplante hepático y con diagnóstico confirmado de complicación de la vía biliar. Criterios de exclusión: pacientes en los que no se pudo obtener la información por ausencia de la misma en las historias clínicas.

Se confeccionó una base de datos a partir de la revisión las historias clínicas provenientes del archivo médico de CIMEQ y las historias de protocolo de Trasplante hepático de los pacientes trasplantados de hígado entre los años 1999 – 2018, en los cuales se confirmó el diagnóstico de complicación biliar. Las variables analizadas fueron: edad, sexo, causa del trasplante, técnica quirúrgica de la anastomosis biliar, distribución de la complicación biliar según tiempo de aparición en precoz (antes de los seis meses) y tardía (posterior a los seis meses), forma de presentación de la complicación biliar y métodos terapéuticos empleados. Los datos se procesaron en el paquete estadístico SSPS versión 19.0 sobre Windows. Los resultados se presentaron en números y porcentajes y se exponen en tablas y gráficos. La investigación fue aprobada por el Consejo Científico de la institución y el Comité de Ética.

RESULTADOS

De los 175 pacientes con trasplante hepático, se presentó complicación biliar en 73 (42%) como se muestra en el gráfico 1.

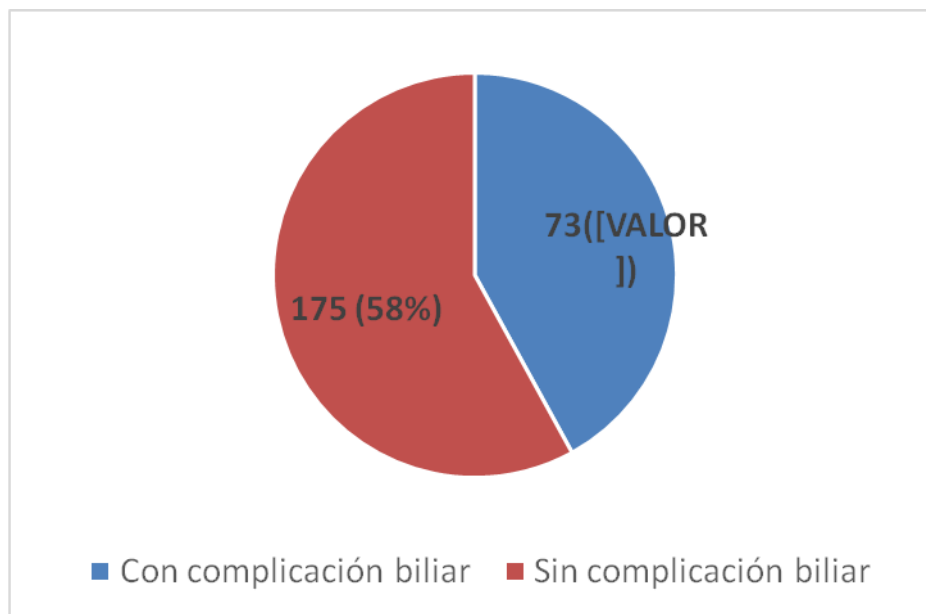


Figura 1. Frecuencia de las complicaciones biliares en pacientes con trasplante hepático.

En relación con las características del grupo de pacientes con complicaciones biliares, la edad media de los pacientes fue de $42,2 \pm 14,9$ años, mínimo 12 y máximo 68 años, 38 del sexo femenino y 35 del masculino. La cirrosis hepática por virus de la hepatitis C (CH por VHC) fue la causa más frecuente de trasplante con 18 (23,2%) pacientes. La CH criptogénica, colestásica, autoinmune y mixta tuvieron un comportamiento similar, otras causas de enfermedad hepática se observaron en 14 pacientes. A 37 pacientes (50,7%) se les realizó colédoco-coledocostomiatérmino-terminal (CC-TT), seguida de la CC-TT con tubo de Kher, que se observó en 19 (26,1%). La CC-TT con tutor biliar se realizó en 11 pacientes (15%) y solo seis tenían hepaticoyeyunostomía.

Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de la edad, sexo, causa del trasplante y técnica quirúrgica empleada en la anastomosis biliar en pacientes con complicaciones biliares post trasplante hepático.

Edad		
	n=73	
Media (DE)	42,2± 14,9	
Mínima	12	
Máxima	68	
Sexo		
	n	%
Femenino	38	52,1
Masculino	35	47,9
Causa del trasplante hepático		
Cirrosis por virus C	18	24,6
Cirrosis mixtas	8	10,9
Cirrosis autoinmune	8	10,9
Cirrosis colestásica	9	12,3
Cirrosis criptogénica	9	12,3
Cirrosis alcohólica	6	8,2
Otra causas	14	19,1
Técnica quirúrgica empleada en la anastomosis biliar		
CC término-terminal	37	50,7
CC término-terminal con tubo de kehr	19	26,1
CC término-terminal con tutor biliar	11	15,0
Hepático-yeyunostomía	6	8,2

CC: colédoco-coledocostomía, DE: desviación estándar

Según el tiempo de aparición de la complicación biliar, la forma precoz fue la más frecuente y la presentaron 52 (71%)pacientes; la tardía se observó en 21 pacientes. (Gráfico 2)

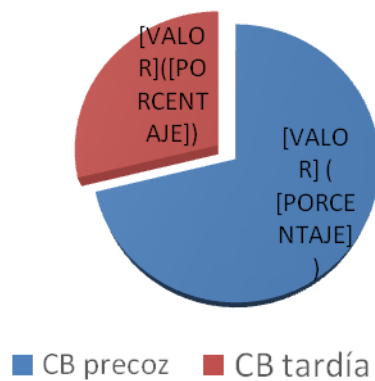
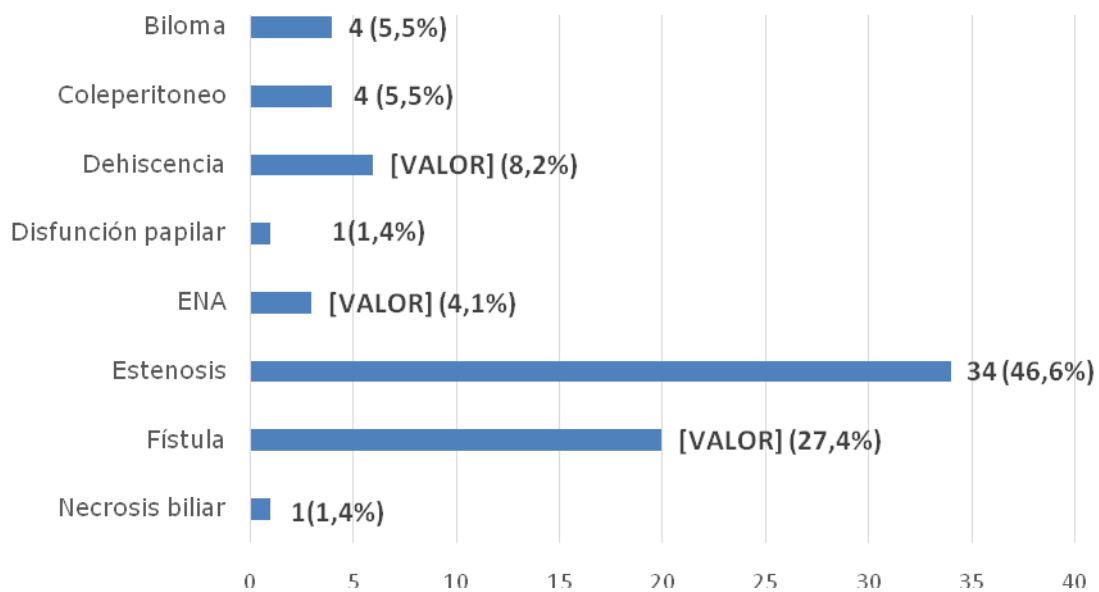


Figura 2. Distribución de la complicación biliar según tiempo de aparición.

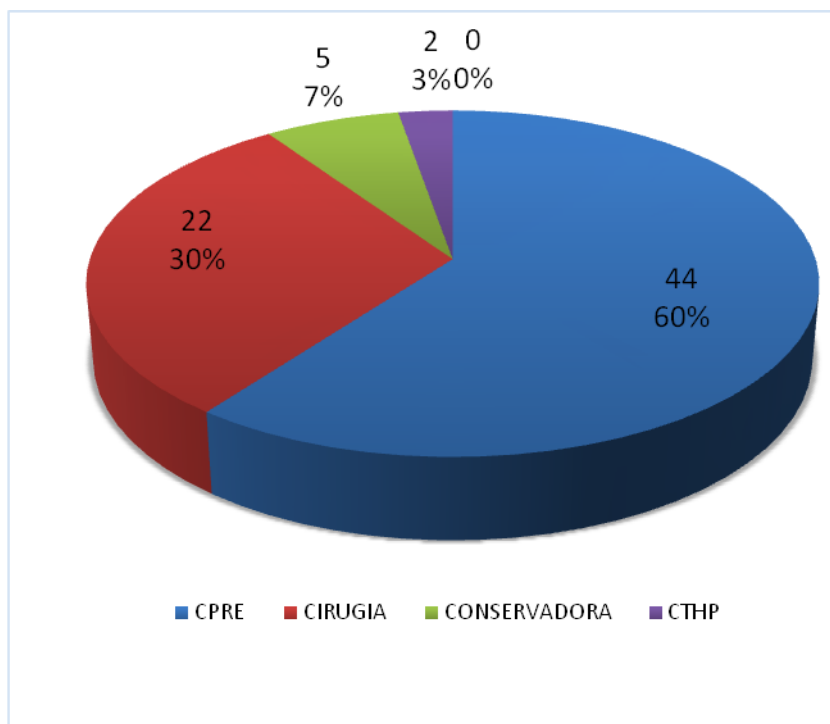
En el gráfico 3 se muestra la forma de presentación de la complicación biliar, donde se observa que predominó la estenosis anastomótica en 34 pacientes, (46,6%) seguida de las fistulas en 20 pacientes (27,4%) y la dehiscencia de sutura en 6 (8,2%). La estenosis no anastomótica se observó en tres pacientes y el coleperitoneo en cuatro pacientes relacionado con la retirada del tubo de Kher.



ENA: estenosis no anastomótica

Figura 3. Forma de presentación de la complicación biliar.

La terapéutica endoscópica a través de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica fue el método más empleado en 33 pacientes, seguido de técnicas mixtas en 17 y la cirugía para reparación de la vía biliar o hepático-yeyunostomía en 16.



n= 73 CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
CTHP: colangiografía transhepática percutánea

Figura 4. Métodos terapéuticos empleados.

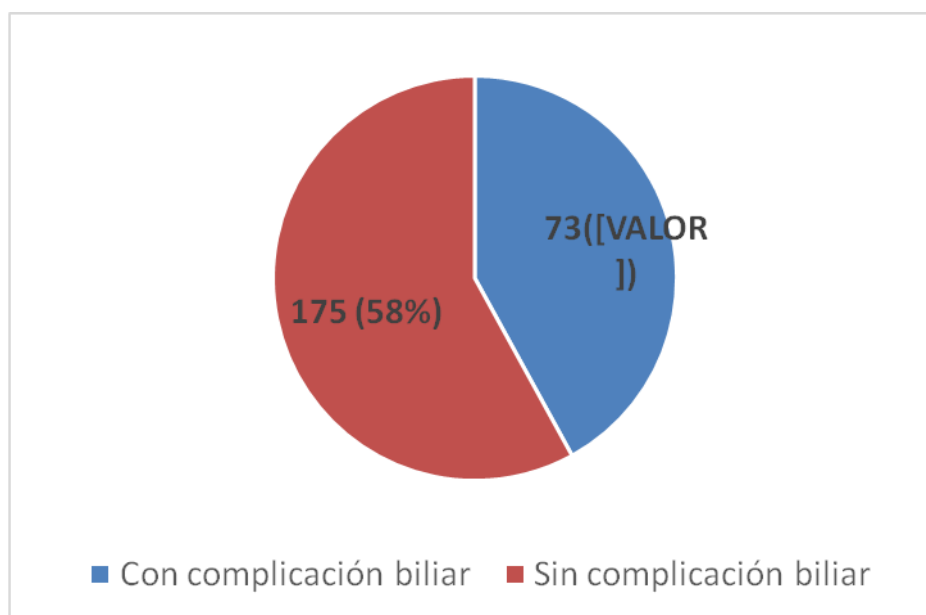
DISCUSIÓN

La incidencia de complicación biliar en el presente estudio fue del 42%, la mayoría de los autores reportan entre 9 y 35%²⁻⁴ Esta serie recoge la evolución en 20 años de seguimiento, lo que pudiera explicar el aumento de la incidencia global de estas complicaciones, al incluir las identificadas a largo plazo.

La media de edad fue de 42,4 años, la que coincide con una de las décadas más frecuentes en que se realizan los TH en adultos que es entre 40 y 60 años⁴. En relación al sexo el comportamiento fue similar.

En relación a la etiología pretrasplante asociada a complicación biliar, la cirrosis hepática por virus de la hepatitis C (CH por VHC) fue la más frecuente. Esto pudiera deberse a que es esta la primera causa de pacientes incluidos en lista De los 175 pacientes con trasplante hepático, se presentó complicación biliar en 73 (42%) como se muestra en el gráfico 1.

Gráfico 1. Frecuencia de las complicaciones biliares en pacientes con trasplante hepático.



En relación con las características del grupo de pacientes con complicaciones biliares, la edad media de los pacientes fue de $42,2 \pm 14,9$ años, mínimo 12 y máximo 68 años, 38 del sexo femenino y 35 del masculino. La cirrosis hepática por virus de la hepatitis C (CH por VHC) fue la causa más frecuente de trasplante con 18 (23,2%) pacientes. La CH criptogénica, colestásica, autoinmune y mixta tuvieron un comportamiento similar, otras causas de enfermedad hepática se observaron en 14 pacientes. A 37 pacientes (50,7%) se les realizó colédoco-coledocostomiatérmino-terminal (CC-TT), seguida de la CC-TT con tubo de Kher, que se observó en 19 (26,1%). La CC-TT con tutor biliar se realizó en 11 pacientes (15%) y solo seis tenían hepaticoyeyunostomía. Tabla 1.

Tabla 1. Distribución de la edad, sexo, causa del trasplante y técnica quirúrgica empleada en la anastomosis biliar en pacientes con complicaciones biliares post trasplante hepático.

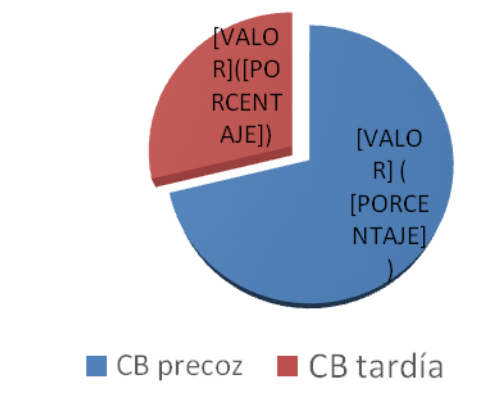
Edad	n=73	
Media (DE)	42,2± 14,9	
Mínima	12	
Máxima	68	
Sexo	n	%

Femenino	38	52,1
Masculino	35	47,9
Causa del trasplante hepático		
Cirrosis por virus C	18	24,6
Cirrosis mixtas	8	10,9
Cirrosis autoinmune	8	10,9
Cirrosis colestásica	9	12,3
Cirrosis criptogénica	9	12,3
Cirrosis alcohólica	6	8,2
Otra causas	14	19,1
Técnica quirúrgica empleada en la anastomosis biliar		
CC término-terminal	37	50,7
CC término-terminal con tubo de kehr	19	26,1
CC término-terminal con tutor biliar	11	15,0
Hepático-yeyunostomía	6	8,2

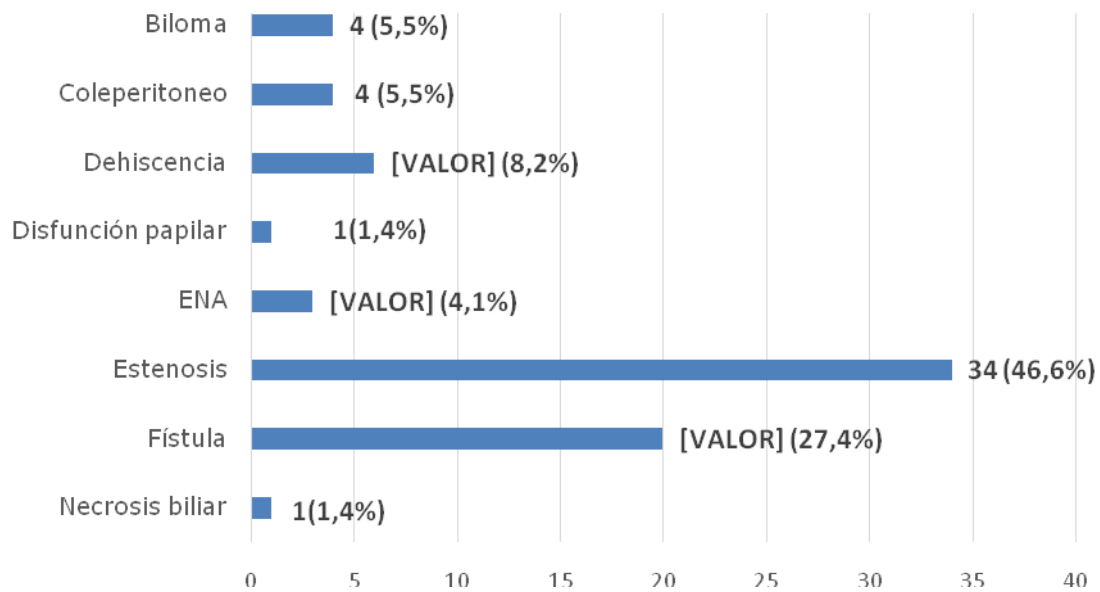
CC: colédoco-coledocostomía, DE: desviación estándar

Según el tiempo de aparición de la complicación biliar, la forma precoz fue la más frecuente y la presentaron 52 (71%)pacientes; la tardía se observó en 21 pacientes. (Gráfico 2)

Gráfico 2. Distribución de la complicación biliar según tiempo de aparición



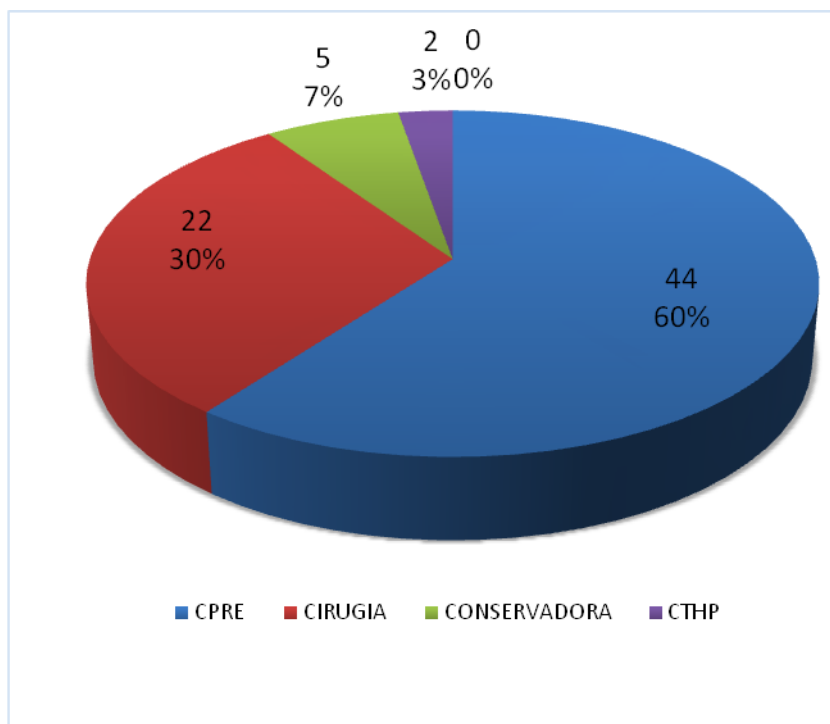
En el gráfico 3 se muestra la forma de presentación de la complicación biliar, donde se observa que predominó la estenosis anastomótica en 34pacientes, (46,6%) seguida de las fistulas en 20 pacientes (27,4%) y la dehiscencia de sutura en 6 (8,2%). La estenosis no anastomótica se observó en tres pacientes y el coleperitoneo en cuatro pacientes relacionado con la retirada del tubo de Kher.



ENA: estenosis no anastomótica

Gráfico 3. Forma de presentación de la complicación biliar.

La terapéutica endoscópica a través de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica fue el método más empleado en 33 pacientes, seguido de técnicas mixtas en 17 y la cirugía para reparación de la vía biliar o hepático-yeyunostomía en 16.



n= 73 CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
CTHP: colangiografía transhepática percutánea

Gráfico 4. Métodos terapéuticos empleados.

DISCUSIÓN

La incidencia de complicación biliar en el presente estudio fue del 42%, la mayoría de los autores reportan entre 9 y 35%²⁻⁴ Esta serie recoge la evolución en 20 años de seguimiento, lo que pudiera explicar el aumento de la incidencia global de estas complicaciones, al incluir las identificadas a largo plazo.

La media de edad fue de 42,4 años, la que coincide con una de las décadas más frecuentes en que se realizan los TH en adultos que es entre 40 y 60 años⁴. En relación al sexo el comportamiento fue similar.

En relación a la etiología pretrasplante asociada a complicación biliar, la cirrosis hepática por virus de la hepatitis C (CH por VHC) fue la más frecuente. Esto pudiera deberse a que es esta la primera causa de pacientes incluidos en lista de espera de trasplante según estudio realizado en por Samada M.⁵ en el 2010(). Otras series publicadas por Ganchequi⁶ en España y Wiesner⁷ en

Estados Unidos reportan prevalencia de CH por VHC como la causa más frecuente de TH.

No fue encontrado en la literatura reportes del VHC como factor predisponente de complicación biliar postrasplante, aunque algunos autores plantean la posible influencia de las complicaciones biliares en la mayor progresión de la lesión histológica por el VHC y recomiendan su detección precoz y terapéutica adecuada para minimizar el posible efecto perjudicial de estas sobre la evolución de la hepatitis recurrente por VHC ⁵.

En relación con la técnica quirúrgica empleada en la anastomosis de la vía biliar, la variante anastomótica biliar que predominó fue la colédoco-coledocostomía término-terminal (CC-TT) en más del 50 % de los pacientes, seguida de la término-terminal con tubo de Kehr. Resultados previos, del comportamiento de las complicaciones biliares puras en el grupo de TH del CIMEQ 1999–2007, publicados por González L. en el 2008⁸ analizan comparativamente tres períodos: uno inicial hasta el TH número 50, con CC-TT con tubo de Kehr; una segunda etapa del trasplante 51 al 82, con sutura CC-TT con tutor biliar y una tercera etapa donde predominó la CC-TT. En ese estudio se planteó como conclusión que la técnica de CC-TT sin tutor se asoció a un menor número de complicaciones biliares. Otros autores como López Andújar⁹ y Frangi A¹⁰ no encontraron diferencias significativas entre la CC-TT y CC con tubo de Kehr.

En la presente serie predominó la complicación biliar de presentación precoz, similar a lo reportado por Muñoz G¹¹ en Colombia, donde plantea que el 50% de las estenosis anastomóticas y la gran mayoría de las fugas biliares y bilomas (88%) se presentaron dentro del primer mes pos-TH. Gabrielli M y colaboradores¹² reportan en una serie de 107 trasplantes, 28% de complicación biliar, de ellos 10 eran precoz y 20 tardías.

La forma de presentación de la complicación biliar más frecuente fue la estenosis anastomótica con 46,5 %, seguida de la fístula con 27,3%. La incidencia de la estenosis anastomótica en las distintas series varía entre el 4,2-10% y la de la fístula entre 2 al 25%^{11,12}. Suele asociarse a problemas en la técnica quirúrgica y/o a un déficit en la vascularización de la porción distal del

colédoco del injerto. En su mayoría se localiza a nivel de la anastomosis biliar, o a nivel de la zona de inserción del tubo de Kher, estas últimas, con frecuencia son un hallazgo ocasional y tienen buen pronóstico¹³.

Un mal mantenimiento del donante, una mala técnica en la procuración del injerto, la disección excesiva de los tejidos durante la extracción y/o implante, el tiempos de isquemia fría y la caliente prolongados y la trombosis o el bajo flujo de la arteria hepática influyen en la patogenia de las complicaciones biliares.⁴

Dependiendo de la severidad y el tipo específico de complicación, las opciones terapéuticas implican desde la observación del enfermo y el tratamiento médico hasta el tratamiento endoscópico que implica como opciones el drenaje nasobiliar, la esfinterotomía, la dilatación de estenosis, la extracción de cálculos y la colocación de endoprótesis¹⁴.

Otras opciones terapéuticas son la punción de colecciones guiadas por ultrasonido y por TAC, así como el tratamiento quirúrgico, que comprende conversión a hepático-yeyunostomía, sutura o ligadura de fugas, exéresis de mucocelos o neuromas, reconstrucción arterial y retrasplante¹⁵.

En la actualidad, los métodos no quirúrgicos tienen mayor utilidad, habiendo desplazado a la cirugía como primera opción terapéutica, quedando esta como indicación en los casos de disrupción completa o necrosis de la anastomosis biliar o ante el fracaso de la terapéutica endoscópica¹⁶.

El tratamiento endoscópico es eficiente en la mayoría de las complicaciones, sobre todo en las precoces. La CPRE es el método de elección con todos sus procedimientos habituales. El éxito técnico y las complicaciones de la CPRE son similares a lo habitual del tratamiento en los no trasplantados. En casos difíciles puede combinarse con el abordaje percutáneo o la cirugía (técnicas de acceso *rendez-vous*)^{11,17}.

En esta serie el 60% de los pacientes recibió terapéutica endoscópica seguido de la cirugía (30%). Estos datos son similares a lo reportaron otros autores donde plantean que la mayoría de estas complicaciones se solucionan por vía endoscópica^{13, 14}.

La colangiografía transhepática percutánea(CTHP) es otra opción terapéutica útil en el manejo de las complicaciones biliares permitiendo el drenaje biliar a través de un catéter externo-interno, dilataciones, colocación de endoprótesis y punción de colecciones. Es útil también en casos de estenosis de anastomosis biliar digestiva o imposibilidad de acceso endoscópico por otra causa.

Las complicaciones biliares constituyen una fuente común de morbilidad y mortalidad en el TH. A pesar de las mejoras en la selección de órganos, la preservación, inmunosupresión e implante las complicaciones biliares aún ocurren del 5 al 30% de los pacientes después de un TH con el consiguiente aumento de la estancia hospitalaria, el empleo de técnicas diagnósticas y terapéuticas adicionales, reintervenciones y trasplantes provocando incluso mortalidad en el paciente trasplantado.

CONCLUSIONES

Las complicaciones biliares postrasplante fueron frecuentes, predominaron las precoces y según la forma de presentación las estenosis anastomóticas y el método terapéutico más eficaz fue la CPRE.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. National Institute of Health Consensus Development Conference on Liver Transplantation (1983). Sponsored by the National Institute of Arthritis, Diabetes, and Digestive and Kidney Diseases and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Hepatology*. 1984;(supp1): S1-S110.
2. Fontanilla T. Actualización de trasplante hepático. Complicaciones vasculares y biliares. *Radiología*. 2018;60(6):521-533.
3. Mejía G, Olarte-Parra C, Pedraza A., Rivera J, Benavides A. Biliary Complications After Liver Transplantation: Incidence, Risk. *Transplantation Proceedings*, 48, 665-668 (2016).
4. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am. J. Transplant.* Volumen 13, Número 2; Pág 253-65.

5. Samada M. Factores pronósticos de supervivencia en pacientes con cirrosis hepática evaluados para trasplante hepático. [tesis]. La Habana: Centro de investigaciones medico quirúrgicas; 2008.
6. Ganchequi A. Evolución de las complicaciones biliares tras el trasplante hepático.[tesis]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona. 2008.
7. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, Edwards EB, Malinchoc M, Kremers WK et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7: 567-80. er
8. González L, Ramos L, Hernández H, Cepero M, González C, Melian K y col. Complicaciones biliares en el trasplante hepático. En Pérez JB, editor. Actualizaciones en trasplantes. Hospitales Universitarios Virgen del Rocío; 2008:497-8.
9. López-Andújar R, Orón E, Carregnato AF, Suárez FV, Herraiz AM, Rodríguez FSJ, y col. Tubo en T sí o no en trasplante cadavérico ortotópico de hígado. *Ann Surg* 2013; 258(1): 21-29
10. Frangi A. Complicaciones biliares en pacientes trasplantados hepáticos con y sin tutorización de la vía biliar principal. Estudio prospectivo aleatorizado de un único centro.[tesis]. Valencia: Universidad de Valencia; 2015.
11. Muñoz G, MD, Insuasty M, Marín J, Hoyos S, Guzmán C, Álvaro L col. Complicaciones de la vía biliar después de trasplante ortotópico de hígado: Experiencia en el Hospital Pablo Tobón Uribe - Medellín *Rev Col Gastroenterol*. 2011; 26 (1)1-3
12. Gabrielli M, Norero M, Figueroa E, Cortés P, Pimentel F, Huete A. Incidencia, factores de riesgo y tratamiento de las complicaciones biliares del trasplante hepático. *rev. Chilena de cirugía*. Vol 62 2010; pág. 355-361.
13. Gastaca, A. Matarranz, L. Martínez Risk Factors for Biliary Complications After Orthotopic Liver Transplantation With T-Tube: A Single-Center Cohort of 743 Transplants. *Transplantation Proceedings*, 46, 3097e3099 (2014).
14. Castaño R, Ruiz M, Restrepo J, Hoyos S, Guzmán C, Mena A, y col. Manejo endoscópico de las complicaciones biliares después del

trasplante ortotópico de hígado.Rev Col Gastroenterol 2012; 27 (3) : 173-84

- 15.Györi GP, Schwarzer R, Püspök A., Schöfl R., Silberhumer GR., et al. Langer FB1, Trauner M., Peck-Radosavljevic M., Berlakovich GA., Ferlitsch A. Endoscopic versus surgical management of biliary complications - Outcome analysis after 1188 orthotropic liver transplantations.Dig Liver Dis. 2016 :1323-1329.
- 16.A. Kaltenborn, A. Gutcke, J. Gwiasda, J. Klempnauer, H. Schrem. Biliary complications following liver transplantation: Single-center experience over three decades and recent risk factors.World J Hepatol. 2017 Jan 28; 9(3): 147–154.
- 17.A.Tarik Eminler, E. Parlak, A. SerefKoksal, B Toka, et al.Endoscopic treatment of biliary stones in patients with liver

Sheyla Moret Vara Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas.calle 216 Esq 11 B La Habana, Cuba.

Correo electrónico: sheyla@infomed.sld.cu